

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Haas

**Single Center Analyse**

**der Möglichkeit für Patienten mit Multiplem Myelom an einer Therapiestudie**

**teilzunehmen:**

**Theorie und Wirklichkeit**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Veronika Rings

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. med. Roland Fenk

Zweitgutachterin: Frau Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

***Per aspera ad astra***

**(Seneca)**

## Zusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine klonale Plasmazellneoplasie. Sie macht 13% der malignen hämatologischen Tumore aus und ist derzeit noch nicht heilbar. In den letzten Jahrzehnten haben randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) als etabliertes Instrument der evidenzbasierten Medizin grundlegend dazu beigetragen, neue Substanzen und Therapiekonzepte gegen das MM zu entwickeln und so zu erheblichem medizinischen Fortschritt geführt. Die Zahl an pharmazeutischen Arzneimittelstudien stieg in den letzten Jahren kontinuierlich an und wird weiter steigen. In den RCTs wird üblicherweise ein hochselektioniertes Patientenkollektiv behandelt, welches durch restriktive Studienkriterien Patienten mit sehr schlechten Prognosen oder Komorbiditäten exkludiert, um zu verhindern, dass sich das Medikament fälschlicherweise als unwirksam oder gar zu toxisch erweist. Gleichzeitig dient dies aber auch dem Schutz der an den Studien teilnehmenden Patienten. Für den Einsatz des Medikamentes nach der Zulassung ist eine zentrale Frage, wie sehr die Studienpopulation mit einem relevanten Teil der Alltagpatienten übereinstimmt.

Die vorliegende Arbeit bietet als *Single-Center-Analyse* einen retrospektiven Überblick über 411 Patienten mit MM, welche am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2016 behandelt wurden. Jeder einzelne Patient wurde hinsichtlich seiner Möglichkeit an einer Therapiestudie teilzunehmen anhand des rekrutierenden Studienzeitraums und der Ein- und Ausschlusskriterien von 7 am UKD angebotenen sowie 2 weiteren bedeutenden internationalen RCTs geprüft. Die reale Studienteilnahme der analysierten Population lag insgesamt bei 36% der Patienten. An den Erstlinienstudien nahmen ca. 42% der Patienten teil, wobei nur weitere 11% zusätzlich hätten teilnehmen können. Im Gegensatz dazu hatten die Rezidivstudien eine niedrige reale Teilnehmerrate (5-12%) wobei aber noch weitere 17-42% hätten teilnehmen können. Neben der steigenden Morbidität im Verlauf der Erkrankung spielte die abnehmende Studienmotivation der Patienten dabei eine große Rolle. Während bei Erstdiagnose die Priorität auf einer Maximaltherapie liegt, überwiegt in späteren Krankheitsstadien der Wunsch nach einer Therapie, die möglichst viel Lebensqualität bietet.

Für die Mehrheit der Patienten (49-78%), die nicht die Studienkriterien erfüllten, waren neben studienspezifischen Gründen das Vorliegen eines Zweitmalignoms oder das Vorliegen eines internistischen, neurologischen, psychiatrischen oder infektiösen Ausschlusskriteriums verantwortlich. In 26-43% hat nur ein Kriterium zum Studienausschluss geführt, dass sich wiederum von Patient zu Patient unterschied, so dass kein allgemeines „Killer-Kriterium“ identifiziert werden konnte.

Zusammenfassend konnte diese *Single-Center-Analyse* zeigen, dass nur ein Teil der Patienten Zugang zu Studien hatte und darüber hinaus die Bereitschaft an Studien teilzunehmen im Laufe der Erkrankung nachließ. Der gewonnene Überblick über die „*Real World*“ Patienten eines universitären Studienzentrums kann dabei helfen, die Translation von klinischen Ergebnissen einer hochselektionierten Gruppe auf den medizinischen Alltag zu unterstützen sowie mögliche Lösungen für eine bessere Patientenrekrutierung zu finden.

## Summary

Multiple myeloma (MM) is a clonal plasma cell neoplasia. It accounts for 13% of malignant hematological tumors and is currently not curable. In the past decades, randomized controlled trials (RCTs) as an established instrument of evidence-based medicine have made a fundamental contribution to the development of new substances and therapy concepts against MM, thus leading to considerable medical progress. The number of pharmaceutical drug trials has grown steadily in recent years and will continue to do so. However, the RCTs usually treat a highly selected patient population, which uses restrictive study criteria to exclude patients with very poor prognoses or comorbidities in order to prevent the drug from being incorrectly proven to be ineffective or even too toxic. At the same time, this also serves to protect the patients participating in the studies. After new drugs and therapies have been approved, a central question is whether the group of study participants is roughly similar to real-world patient populations or whether the intersection is rather very small.

As a single-center analysis, this thesis offers a retrospective overview of 411 patients with MM who were treated at the University Hospital Düsseldorf (UKD) in Germany during the period from January 2014 to December 2016. Each individual patient was tested for the possibility of participating in a therapy study based on the recruiting period of the study and the inclusion and exclusion criteria of 7 major RCTs offered at the UKD and 2 additional international RCTs. The overall study participation of the analyzed population was 36% of the patients. Approximately 42% of the patients took part in the first-line studies, whereby only a further 11% could have participated. In contrast, the relapse studies had a low real participation rate (5-12%), but a further 17-42% could have participated.

In addition to the increasing morbidity during the course of the disease, the decreasing motivation to participate in a study played a major role. While priority is given to maximum therapy for the initial diagnosis, quality-of-life considerations are more prevalent during the later stages of the disease. In addition to study-specific criteria, a large percentage of patients (49-78%) were excluded from a study due to the presence of a second malignancy or an internal, neurological, psychiatric or infectious disease. In 26-43% of patients only one criterion led to the exclusion from a study, which differed from patient to patient, so that no general “killer criterion” could be identified.

In summary, this single-center analysis shows that only a sub-set of the potential patient populations had access to the studies conducted and that the willingness to participate in studies decreased during the course of the illness. The insights gained from multiple studies of real-world patients at one university study center can help to support the translation of clinical results of a highly selected group into routine medical use and to find possible solutions for better patient RCT recruitment.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ANC</b>	Absolute Neutrophil Count =absolute Neutrophilenzahl
<b>ASCT</b>	Autologous Stemcell Transplantation =autologe Stammzelltransplantation
<b>Auto- PBSCT</b>	autologe periphere Blutstammzelltransplantation
<b>Bzgl.</b>	bezüglich
<b>CRAB</b>	Akronym für C=Hypercalcaemia =Hyperkalzämie R=Renal failure =Niereninsuffizienz A=Anemia =Anämie B=Bone lesions =Knochenläsionen
<b>EBM</b>	Evidence Based Medicine =evidenzbasierte Medizin
<b>ED</b>	Erstdiagnose
<b>ECOG-Performance Status</b>	Eastern Co-operative Oncology Group- Gesamt Status, welcher die Gesamtaktivität des Patienten anhand von sechs Punkten einteilt
<b>GCP</b>	Good Clinical Practice =gute klinische Praxis
<b>Ggf.</b>	Gegebenenfalls
<b>GMIHO</b>	Gesellschaft für Medizinische Innovation- Hämatologie und Onkologie
<b>GMMG</b>	Gemeinschaft für Multiples Myelom
<b>HDT</b>	Hochdosistherapie
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus =humanes Immundefizienz-Virus
<b>IMiD</b>	Immunomodulatory imide Drugs =Immunmodulatorische Substanzen
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group =internationale Myleom-Arbeitsgemeinschaft
<b>IIT</b>	Investor Initiated Trial =nicht Industrie veranlasste Forschung ohne kommerzielles Interesse
<b>Lena</b>	Lenalidomid

<b>MM</b>	Multiples Myelom
<b>Rd</b>	Kombination Lenalidomid (Revlimid), Dexamethason
<b>TL</b>	Therapielinie
<b>TLN</b>	Tumour Registry Lymphatic Neoplasms =Tumorregister lymphatischer Neoplasien
<b>VCD</b>	Kombination Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
<b>VD</b>	Kombination Bortezomib, Dexamethason
<b>VMP</b>	Kombination Bortezomib, Melphalan, Prednisolon
<b>VT</b>	Kombination Bortezomib, Thalidomid
<b>T, Thal</b>	Thalidomid
<b>U.a.</b>	unter anderen
<b>UKD</b>	Universitätsklinikum Düsseldorf
<b>V</b>	Bortezomib (Velcade)
<b>Vs.</b>	versus
<b>VDT</b>	Kombination Bortezomib, Dexamethason, Thalidomid
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Grow Factor =Wachstumsfaktoren für die Vaskulogenese
<b>OS</b>	Overall Survival =Gesamtüberlebenszeit
<b>P</b>	Prednisolon
<b>PFS</b>	Progression Free Survival =progressionsfreies Überleben
<b>PI</b>	Proteasominhibitor
<b>PROSA</b>	Regionale Plattform Onkologischer Studienaktivität
<b>SLiM- Kriterien</b>	S =Sixty percent bone marrowplasma cells =60% Knochenmarkplasmazellen Li =Light chain ratio =Verhältnis Leichtketten M =Magnetic resonance imaging =Magnetresonanztomographie

# Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Responsekriterien der IMWG 2016 (16) .....	9
Abb. 2: Leitliniengerechte Erstlinientherapie (16).....	13
Abb. 3: Algorithmus im Rezidiv oder Refraktärität (16) .....	15
Abb. 4: Überblick über die untersuchten klinischen Prüfungen .....	18
Abb. 5: Leitlinien Erstlinientherapie mit Markierung der Studien, angelehnt an (16).....	19
Abb. 6: Leitlinien frühe Rezidivtherapien mit Markierung der Studien, angelehnt an (16) .....	20
Abb. 7: Rekrutierungszeitraum der UKD-Studien und der fruhlen Rezidivstudien .....	24
Abb. 8: Gründe des Ausschlusses aus analysierter Patientenpopulation .....	28
Abb. 9: Überblick Therapielinien 2014-2016 .....	32
Abb. 10: Boxplot Dauer Therapielänge in Monaten .....	33
Abb. 11: Exposition/Refraktärität von 283 Patienten zwischen 2014-2016 .....	34
Abb. 12: Anteil Exposition und Refraktärität pro Substanz.....	35
Abb. 13: Mehrfach-Refraktäritäten von 283 Patienten in TL 1-12 zwischen 2014-2016 .....	36
Abb. 14: Verteilung der Refraktärität bei Rezidiven in 2014-2016 .....	36
Abb. 15: Exposition/Refraktärität von insgesamt 87 Progressen in TL 1-7 in 2014 .....	37
Abb. 16: Exposition/Refraktärität von insgesamt 93 Progressen in TL 1-9 in 2015 .....	38
Abb. 17: Exposition/Refraktärität von insgesamt 103 Progressen in TL 1-11 in 2016 .....	38
Abb. 18: TL 1: Hochdosis vs. keine Hochdosis .....	40
Abb. 19: Verteilung Studienteilnahme/Ablehnung .....	41
Abb. 20: LenaMain: Studienausschlussgründe .....	42
Abb. 21: LenaMain: Anzahl der kumulierten Studienausschlussgründe .....	43
Abb. 22: HD 6: Studienausschlussgründe.....	44
Abb. 23: HD 6: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe .....	44
Abb. 24: Castor: Studienausschlussgründe .....	45
Abb. 25: Castor: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe.....	46
Abb. 26: Millennium: Studienausschlussgründe.....	47
Abb. 27: Millennium: Anzahl der kumulierten Studienausschlussgründe .....	47
Abb. 28: Relapse: Studienausschlussgründe.....	48
Abb. 29: Relapse: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe .....	49
Abb. 30: Admyre: Studienausschlussgründe .....	50
Abb. 31: Admyre: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe .....	50
Abb. 32: Verteilung Studienausschlussgründe UKD Studien .....	52
Abb. 33: Überblick Anzahl Studienausschlussgründe der UKD Studien.....	53
Abb. 34: Castor: Studienausschlussgründe 2014-2016 .....	55
Abb. 35: Castor: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016 .....	56
Abb. 36: Pollux: Studienausschlussgründe 2014-2016 .....	57
Abb. 37: Pollux: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016 .....	57
Abb. 38: Millennium: Studienausschlussgründe 2014-2016 .....	58
Abb. 39: Millennium: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016.....	59
Abb. 40: Relapse: Studienausschlussgründe 2014-2016 .....	60
Abb. 41: Relapse: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016.....	60
Abb. 42: Eloquent: Studienausschlussgründe 2014-2016 .....	61
Abb. 43: Eloquent: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016.....	62
Abb. 44: Aspire: Studienausschlussgründe 2014-2016 .....	63
Abb. 45: Aspire: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016.....	63
Abb. 46: Verteilung Studienausschlussgründe frühe Rezidivstudien 2014-2016.....	65
Abb. 47: Überblick Studienausschlussgründe früher Rezidivstudien 2014-2016.....	66
Abb. 48: Legende Zeitstrahl .....	101
Abb. 49: Überblick Patienten in 2014 .....	102
Abb. 50: Überblick Patienten 2015.....	103
Abb. 51: Überblick Patienten in 2016 .....	104
Abb. 52: Mediane Therapielänge in Monaten von HDT Patienten .....	105
Abb. 53: Mediane Therapielänge in Monaten von Patienten ohne HDT .....	105
Abb. 54: Dauer Therapielänge in Monaten (Median) .....	106
Abb. 55: Exposition/Refraktärität von 87 Progressen in TL 1-7 in 2014.....	107
Abb. 56: Exposition/Refraktärität von 93 Progressen in TL 1-9 in 2015.....	108
Abb. 57: Exposition/ Refraktärität von 103 Progressen in TL 1-11 in 2016.....	109



# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie (16) .....	6
Tabelle 2: Klassifikation nach Durie und Salmon .....	7
Tabelle 3: Klassifikation nach Revised International Staging System .....	8
Tabelle 4: Unterteilung Krankheitsprogresses .....	10
Tabelle 5: Beispieltabelle statistische Berechnung .....	25
Tabelle 6: Klassifikation nach SD Stadium I-III .....	29
Tabelle 7: Klassifikation nach SD Einteilung A/B .....	29
Tabelle 8: Klassifikation nach ISS .....	29
Tabelle 9: Subtypen Immunglobuline .....	30
Tabelle 10: Subtypen Leichtkette .....	30
Tabelle 11: Studienein-/ -ausschluss der UKD Studien .....	53
Tabelle 12: Studienein-/ -ausschluss der frühen Rezidivtherapien 2014-2016 .....	66
Tabelle 13: Studienkriterien LenaMain .....	88
Tabelle 14: Studienkriterien HD 6 .....	89
Tabelle 15: Studienkriterien Relapse .....	90
Tabelle 16: Studienkriterien Castor .....	92
Tabelle 17: Studienkriterien Pollux .....	94
Tabelle 18: Studienkriterien Eloquent-2 .....	96
Tabelle 19: Studienkriterien Millennium (C16060) .....	97
Tabelle 20: Studienkriterien Aspire .....	99
Tabelle 21: Studienkriterien Admyre .....	100

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Nutzen von klinischen Prüfungen für die Behandlung von Krebspatienten</b> .....	<b>1</b>
1.1 Grundlagen der klinischen Prüfungen und ihre Notwendigkeit.....	1
1.2 Einordnung Deutschlands als Standort für Pharmaentwicklung .....	2
1.3 Studienphasen .....	3
1.4 Ablauf einer klinischen Studie .....	3
1.5 Diskrepanz zwischen Wunsch und Wirklichkeit am Beispiel der Therapie des Multiplen Myeloms.....	4
<b>2 Das Multiple Myelom</b> .....	<b>5</b>
2.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie .....	5
2.2 Diagnostik und Therapieeinleitung.....	5
2.3 Klassifikationssysteme .....	7
2.4 Remissionsstadien .....	8
2.5 Definition Krankheitsprogress .....	10
<b>3 Therapien des MM</b> .....	<b>11</b>
3.1 Entwicklung der Therapieregime .....	11
3.2 Therapie bei Erstdiagnose.....	12
3.3 Rezidivtherapie .....	14
3.4 Neue Therapieoptionen.....	15
<b>4 Studien zur Behandlung des Multiplen Myeloms</b> .....	<b>17</b>
<b>5 Ziele der Arbeit</b> .....	<b>21</b>
<b>Material und Methoden</b> .....	<b>22</b>
1 Ethikvotum.....	22
2 Datenerhebung.....	22
3 Untersuchte Studien .....	23

<b>4</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>Definitionen .....</b>	<b>26</b>
	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
<b>1</b>	<b>Studienpopulation.....</b>	<b>28</b>
1.1	Ausgeschlossene Patienten .....	28
1.2	Patientencharakteristika .....	29
1.3	Verteilung der Patienten in TL 1-12 in 2014-2016 .....	31
1.4	Analyse Exposition und Refraktäritäten der Patienten zwischen 2014-2016.....	34
1.5	Medikamentenanalyse.....	39
1.6	Studienteilnahme.....	40
<b>2</b>	<b>Auswertung Ein- und Ausschlusskriterien der durchgeführten Studien am UKD .....</b>	<b>41</b>
2.1	Studien für Erstdiagnosen.....	41
2.1.1	LenaMain.....	41
2.1.2	GMMG HD6.....	43
2.2	Rezidivstudien am UKD .....	45
2.2.1	Castor .....	45
2.2.2	Millennium .....	46
2.2.3	Relapse .....	48
2.2.4	Admyre .....	49
2.3	Vergleich Ein- und Ausschlusskriterien UKD Studien.....	51
2.4	Vergleich Anzahl der Studienausschlussgründe .....	52
2.5	Auswertung Anzahl möglicher Studienteilnahme .....	53
<b>3</b>	<b>Auswertung Ein- und Ausschlusskriterien potentieller früher Rezidivstudien im fiktiven Zeitraum 2014-2016 .....</b>	<b>54</b>
3.1	Castor .....	55
3.2	Pollux.....	56
3.3	Millennium.....	58
3.4	Relapse .....	59
3.5	Eloquent .....	61
3.6	Aspire.....	62
3.7	Vergleich Ein- und Ausschlusskriterien der frühen Rezidivstudien im fiktiven Zeitraum.....	64

3.8	Vergleich Anzahl Studienausschlussgründe.....	65
3.9	Auswertung Anzahl möglicher Studienteilnehmer.....	66
	<b>Diskussion .....</b>	<b>67</b>
1	<b>Wie repräsentativ ist die Studienpopulation für die Patienten im klinischen Alltag? .....</b>	<b>67</b>
2	<b>Refraktäritäten.....</b>	<b>69</b>
3	<b>Anzahl der Studienteilnehmer .....</b>	<b>70</b>
4	<b>Gründe für Patienten nicht an einer Studie teilzunehmen .....</b>	<b>72</b>
5	<b>Gründe, die eine Studienteilnahme aufgrund des Studienzentrums nicht möglich machen.....</b>	<b>73</b>
6	<b>Gründe, die eine Studienteilnahme aufgrund des Studiendesigns nicht möglich machen.....</b>	<b>74</b>
7	<b>Klinische Studien: Theorie und Wirklichkeit.....</b>	<b>77</b>
8	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>79</b>
9	<b>Limitation .....</b>	<b>80</b>
10	<b>Ausblick .....</b>	<b>80</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>85</b>

# Einleitung

## 1 Nutzen von klinischen Prüfungen für die Behandlung von Krebspatienten

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem am Multiplem Myelom (MM) erkrankten und am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) behandelten Patientenkollektiv sowie verschiedenen klinischen Prüfungen zur Behandlung dieser Erkrankung. Einleitend wird zunächst auf die Grundlagen der klinischen Prüfung eingegangen, bevor ein Überblick zum MM folgt.

### 1.1 Grundlagen der klinischen Prüfungen und ihre Notwendigkeit

Die klinische Arzneimittelprüfung im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT=*randomized controlled trials*) gilt als das beste Studiendesign zur Klärung von medizinischen Forschungsfragen. RCTs liefern nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin (EBM=*evidence based medicin*) den höchsten Level der Erkenntnis (1, 2), sind der Goldstandard in der klinischen Forschung zur Zulassung neuer Therapien (1, 3) und berücksichtigen allgemeine sowie medizinethische Grundsätze.

Der gesetzlich definierte Begriff „Klinische Prüfung“ basiert auf der E6-Guideline (GCP-Guideline =*Good Clinical Practice Guideline* =gute klinische Praxis Leitlinie), welche von der *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (=ICH =Internationale Konferenz zur Harmonisierung der Beurteilungskriterien von Human-Arzneimitteln) 1996 festgelegt wurde. Die E 6-Guideline wurde sowohl im EU-Recht mit der Richtlinie 2001/20/EU (*Clinical Trials Directive*) als auch in der 12.Arzneimittelgesetz (=AMG) -Novelle von 2004 im deutschen Gesetzbuch übernommen (4).

Die klinische Arzneimittelprüfung im Rahmen einer RCT ist nach dem Arzneimittelgesetz (AMG, 2009) § 4 Abs.23 definiert als „[. . .] jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen“.

RCTs sind geeignet, um die Wirksamkeit und Patientensicherheit durch eine neue Therapie, welche der herkömmlichen Behandlungsform im Idealfall überlegen ist, zu erforschen. Arzneimittelbehörden fordern positive Ergebnisse von RCTs als Voraussetzung für Zulassungsverfahren (1).

Charakteristisch für ein RCT ist ein Prüfplan, der den medizinisch-wissenschaftlichen Hintergrund, die Fragestellung der Studie, das Studiendesign und die Methodik mit den Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenauswahl, die Risiko-Nutzen-Bewertung sowie die Durchführung und Auswertung der erhobenen Daten beinhaltet. Dieser muss einerseits von einer Ethikkommission und andererseits durch eine Bundesbehörde geprüft und genehmigt werden.

Wesentlich für ein gutes Studiendesign ist die Auswahl der Studienpopulation durch Ein- und Ausschlusskriterien und eine adäquate Fallzahl, damit mögliche Therapieeffekte als statistisch signifikant erkannt werden können. Zur Vermeidung von Ergebnisverzerrungen kann einerseits die Verblindung von Patienten (einfach verblindet) und zusätzlich den Behandlern (doppelt verblindet) vorgenommen werden, andererseits kann durch Randomisation eine Homogenität zwischen den einzelnen Studienarmen geschaffen werden (5). Durch die Verblindung werden bewusst mögliche subjektive Therapiebeurteilungen verhindert und durch die Randomisation eine möglichst homogene Verteilung von Risiken und Prognosefaktoren in den verschiedenen Studienarmen erreicht. Ist eine Studie nicht verblindet, wird sie als offene („*open-label*“) Studie bezeichnet. Um den Wirkvorteil der Prüfsubstanz zu ermitteln, ist die Studie kontrolliert. Das bedeutet, die Studie beinhaltet eine Patientengruppe, die nicht das Prüfmedikament erhält, sondern die Standardtherapie oder ein Placebo. Zur Gewährleistung der Patientensicherheit und der Qualität der Datenerhebung muss jede in Deutschland durchgeführte Studie die Auflagen des Arzneimittelgesetzes (AMG, Abschnitt 6, Paragraph 40-42), der GCP-Verordnung und des Medizinproduktegesetzes (MPG, [BGBl. I S. 983]) erfüllen (1). Die GCP legt dabei detailliert und restriktiv die Pflichten von Pharmaunternehmen, Studienärzten und weiterer Beteiligter fest und kontrolliert diese aufwendig durch die GCP-Inspektion. Prüfarzte eines Studienzentrums müssen regelmäßig an einer GCP-Schulung teilnehmen.

Die Voraussetzung für die Publikation von RCT-Ergebnissen in einer medizinischen Fachzeitschrift ist seit 2004 die Registrierung der Studie in einer öffentlich zugänglichen Datenbank (6).

Um dem Sprachgebrauch der Zielgruppe dieser Dissertation zu entsprechen, werden der Einfachheit halber nachfolgend die Begriffe „klinische Prüfung“, „RCT“ und „Studie“ synonym verwendet.

## 1.2 Einordnung Deutschlands als Standort für Pharmaentwicklung

Die pharmazeutische Forschung mittels RCTs befindet sich im stetigen Wachstum und hat sich zu einem wichtigen Industriezweig entwickelt. In 2018 wurden international über 7500 Phase I-III Studien begonnen, was einem Zuwachs von 12% im Vergleich zu 2017 entspricht (7). Das Hauptforschungsgebiet sind mit Abstand die onkologischen Erkrankungen, gefolgt von RCTs über infektiöse, Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen (7). Deutschland stellt einen führenden Forschungsstandort für international agierende Pharmaunternehmen dar und führt nach den USA und China weltweit die meisten industrie-initiierten klinischen Studien durch. In 2018 wurden 644 RCTs in Deutschland begonnen (7). Der Verbund für forschende Pharmaunternehmen (vfa) verzeichnete bei seinen Mitgliedsfirmen insgesamt in 2017 einen Aufwand für Forschung und Entwicklung von 15 Millionen Euro pro Tag (8). Deutschland hat ein auf hohem Niveau ausgebautes Netzwerk bestehend aus Kooperationspartnern von Universitäten, außeruniversitären Forschungseinrichtungen wie das Robert-Koch-, das Leibniz-, das Max-Planck- und das Fraunhofer-Institut sowie zahlreichen Biotech-Start-up-Firmen. Darüber hinaus begünstigen das flexible Arbeitsrecht, hochqualifizierte Arbeitskräfte und die gute Infrastruktur die medizinische Forschung in Deutschland (8).

### 1.3 Studienphasen

In der klinischen Forschung werden experimentelle (=interventionelle) und beobachtende (=nicht interventionelle) Prüfungen unterschieden, wobei die interventionellen klinischen Prüfungen laut Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-Nutzen V, 2010) einen höheren Evidenzgrad besitzen.

Der Ablauf der interventionellen klinischen Prüfung ist im ICH E8 Guideline (*General Consideration for Clinical Trials*) von 1997 geregelt und umfasst vier Phasen, welche aufeinander aufbauen, sobald eine Substanz das präklinische Entwicklungsprogramm erfolgreich und mit Ausschluss von schädigender Wirkung im Zell- und später im Tierversuch durchlaufen hat.

Die im Folgenden beschriebenen Studienphasen beziehen sich auf die onkologische Forschung, welche ab Phase I schon Patienten einschließt.

Die Phase I Studien dienen der Findung der maximal verträglichen Dosis (MTD=*maximum tolerated dose*) für eine Substanz bzw. Medikamentenkombination. Anhand einer kleinen Patientengruppe wird geprüft, ab welcher Dosis nicht mehr akzeptable Nebenwirkungen bzw. Toxizitäten auftreten, zudem werden erste Beobachtungen zur antitumoralen Wirkung gemacht (9). Die darauf aufbauenden Phase II Studien dienen der Wirksamkeitsprüfung. Zielkriterien der Phase II Studien sind das Erreichen einer Remission (partiell oder komplett) sowie die Dauer der Remission (*Response*) der geprüften Patienten. Phase II Studien sollen Hinweise darüber liefern, ob sich in der nächsten Studienphase ein Vergleich zwischen Standardtherapie und neuer Therapie lohnt (9). Die Phase III Studien beinhalten die Substanztestung innerhalb von multizentrischen, internationalen, randomisiert, kontrollierten, überwiegend doppelblinden und prospektiven Studien (RCTs). Ziel der Phase III Studien ist die Überprüfung, ob die neue Therapie der bisherigen Standardtherapie überlegen ist. Dazu werden große, heterogenere Patientengruppen in verschiedenen Studienzentren getestet. Darüber hinaus werden die in den vorherigen Phasen ermittelte Darreichungsform und Dosierung, sowie die Neben- und Wechselwirkungen analysiert (9).

Nach erfolgter Zulassung der Substanzen oder Substanzkombinationen in Phase II und III werden in Phase IV Studienerfahrungen innerhalb des Zulassungsbereichs an einem großen, ungefilterten Patientenkollektiv in der Routine-Anwendung oder an speziellen Subgruppen wie z.B. Kindern oder geriatrischen Patienten gesammelt. Ziel der Phase IV Studien ist die Ermittlung der Wirksamkeit außerhalb von den hochselektionierten Studienpopulationen der Phase III Studien unter den Bedingungen des klinischen Alltags und die Erfassung seltener Nebenwirkungen, die einer Untersuchung in einer größeren Population bedürfen. Zu der Phase IV zählen auch die nichtinterventionellen Studien.

Die in dieser Arbeit untersuchten RCTs zählen zu den interventionellen Phase III Studien.

### 1.4 Ablauf einer klinischen Studie

Der Prozess der Rekrutierung eines Studienpatienten bis zur ersten Einnahme des Studienmedikamentes ist in mehrere Zeitpunkte unterteilbar, an denen es zu einem Studienausschluss kommen kann: Als erstes führen die teilnehmenden Prüfärzte ein Präscreening der potentiell in Frage kommenden Studienteilnehmer an Hand



ihres Patientenkollektivs aus dem klinischen Alltag und der konsiliarisch zugewiesenen Patienten durch. Ist ein Patient nach Auffassung des Prüfarztes für eine Studie geeignet, wird er über die Studie aufgeklärt und die Teilnahme angeboten. Bei Bereitschaft und Einwilligung zur Studienteilnahme wird ein *Informed consent* (=Einwilligung nach Aufklärung) aus dem Studienprotokoll unterschrieben und der Patient wird anschließend auf die Studienein- und Ausschlusskriterien des jeweiligen Studienprotokolls geprüft. Diese Phase wird als Screening bezeichnet. Werden die Studienkriterien erfüllt, wird der Patient in einen Studienarm randomisiert und es folgt der erste Studientag (=baseline) und die damit verbundene erste Verabreichung des Studienmedikamentes (=Studydrug). Zu jedem Zeitpunkt hat der Patient, ohne Angabe von Gründen, das Recht die Studienteilnahme zu beenden.

Nach der Definition der *International Conference of Harmonisation* (unter E6 Good Clinical Practice) gilt ein Patient ab dem Zeitpunkt als Studienteilnehmer, sobald er den *Informed Consent* unterschrieben hat.

Ein Studienausschluss vor Studienbeginn kann zu den Zeitpunkten Präscreening, Patienteneinwilligung und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien auftreten.

In dieser Arbeit bezeichnet der Begriff Studienausschluss den Zeitpunkt, an dem der Patient auf Grund des Nichterfüllens der Einschlusskriterien und oder des Erfüllens der Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden kann.

## 1.5 Diskrepanz zwischen Wunsch und Wirklichkeit am Beispiel der Therapie des Multiplen Myeloms

Jede RCT besitzt ein Studienprotokoll, welches genau definierte Ein- und Ausschlusskriterien beinhaltet. Dies führt notwendigerweise zu einer Patientenselektion.

Am Beispiel des MM bedeutet dies konkret, dass die Studienteilnahme auf Patienten in einer gewissen Altersgruppe beschränkt wird und mögliche Komorbiditäten (kardiologische, pulmologische, infektiöse, maligne, neurologische und psychiatrische) verboten werden. Darüber hinaus werden die Fähigkeit der Einhaltung des Studienplans gefordert und bestimmte Vorbehandlungen ausgeschlossen. Oft finden sich 50 oder mehr Ein- und Ausschlusskriterien, wobei das Nichterfüllen bzw. Erfüllen eines einzelnen Kriteriums bereits einen Studieneinschluss verbietet.

Dies führt häufig dazu, dass prognostisch günstigere Patienten für die RCTs selektiert werden. Mit dieser Beobachtung haben sich bereits andere Wissenschaftler auseinandergesetzt:

Der 2018 in dem Journal *Annals of Hematology* erschienene Artikel mit dem Titel „*Survival of non-transplant patients with multiple myeloma in routine care differs from that in clinical-trials-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms*“ (10) von Knauf et al. befasst sich mit der Diskrepanz zwischen Studienergebnissen versus den Ergebnissen von Alltagspatienten. 32% der nicht transplantierten Patienten waren anhand der gängigen Ausschlusskriterien nicht studiengeeignet, das mediane Überleben der studiengeeigneten Patienten betrug im Schnitt zwei Jahre mehr.

Die Arbeit „*Myeloma in the real world: what is really happening?*“ von K. Bergin et al. beschreibt publizierte wissenschaftliche Artikel bis Ende 2016 zum Management von Myelom-Patienten unter der Berücksichtigung der neuen Therapiemöglichkeiten, deren Wirksamkeit und Nebenwirkung im klinischen Alltag (11). Die Autoren



betonen ebenfalls die Problematik der international wenigen, inkonstanten publizierten Daten von Alltagspatienten außerhalb von RCTs.

## 2 Das Multiple Myelom

### 2.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie

Das Multiple Myelom (MM; heute nicht mehr gebräuchliche Synonyme: Plasmozytom, Morbus Kahler) ist eine sehr variabel verlaufende Erkrankung, die zu den niedrig malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen gehört und durch die unkontrollierte monoklonale Proliferation maligner Plasmazellen im Knochenmark mit Sekretion eines monoklonalen Proteins oder Proteinbestandteilen in das Blut und oder den Urin sowie mit dadurch assoziierten Endorganschäden charakterisiert ist (12). Zudem kann durch Osteoklastenstimulation durch die malignen Plasmazellen der Knochen angegriffen werden und es können sogenannte Osteolysen entstehen.

Das MM gehört zu der Gruppe der Plasmazell Dyskrasien, zu denen u.a. die Monoklonalen Gammopathie Unbestimmter Signifikanz (MGUS) und die asymptomatische Zwischenstufe Smoldering Multiples Myelom (SMM) und das symptomatischen MM gehören (12).

Epidemiologisch macht das MM weltweit 13% aller hämatologischen Neoplasien aus und entspricht 1% aller Krebserkrankungen (12). Die Inzidenz liegt in westlichen Ländern bei 5,6 Fällen pro 100.000 Personen (12). 2014 betrug das mediane Erkrankungsalter in Deutschland 72 Jahre für Männer und 74 Jahre bei Frauen (13), wobei Männer etwa 1,6 mal häufiger erkranken als Frauen. Das Risiko zu erkranken steigt zudem mit dem Alter deutlich an. Vor dem 45. Lebensjahr erkranken nur ca. 2 % der Fälle (13). Die relative 5-Jahres Überlebensrate in Deutschland betrug im Jahr 2014 bei Frauen 47% und bei Männern 49% (13). Junge Patienten, die im Rahmen eines Hochdosiskonzeptes mit autologer Stammzelltransplantation flankiert von neuen Substanzen und Antikörpern behandelt werden, haben sogar ein medianes Überleben von mehr als 10 Jahren (14).

Die Ätiologie ist noch nicht umfassend verstanden. Als Risikofaktoren werden neben intrinsischen Faktoren wie genetische Prädispositionen, fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht und Adipositas auch extrinsische Faktoren wie Umwelteinflüsse, ionisierende Strahlung, toxische Substanzen (Benzol und Pestizide) und bestimmte Viren diskutiert.

### 2.2 Diagnostik und Therapieeinleitung

Anamnestisch berichten viele Patienten von Abgeschlagenheit, Knochenschmerzen und rezidivierenden Infektionen (15), schäumendem Urin, Polyneuropathie, venösen Thrombembolien, Blutungs- und Anämiezeichen (16).

Die diagnostischen Kriterien des MM werden von der International Myeloma Working Group (IMWG) definiert. Die Diagnostik setzt sich aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, Labor, bildgebender Diagnostik und Knochenmarkspunktion zusammen. Die Laboruntersuchung enthält eine umfassende Blut- und Urinanalyse zur Bestimmung der Elektrolyte, Nierenretentionsparameter, Gesamtei-

weiß und Albumin, Serumprotein-Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten, Immunfixation-Elektrophorese, Immunglobuline quantitativ, freie Kappa- und Lambda-Leichtketten quantitativ inklusive Berechnung des Quotienten, 24 Stunden-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung, Leberwerte und  $\beta$ -Mikroalbumin (16). Die bildgebende Diagnostik erfolgt mittels Low-Dose-Ganzkörper-CT und/oder Ganzkörper MRT zur Identifikation von Osteolysen, Knochenmarksinfiltration und extramedullären Herden. Das durch die Knochenmarkspunktion gewonnene Biopsat wird histologisch, immunhistochemisch und zytogenetisch untersucht. Die Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) dient der Identifikation genetischer Marker wie beispielsweise del (17p), t (4;14), t(14;16), +1q, deren Träger einer Hochrisikogruppe zugerechnet werden (16).

Um die Diagnose des MM zu sichern gibt es zwei Möglichkeiten:

1. Variante: Es müssen  $\geq 10\%$  Plasmazellanteil im Knochenmark in Kombination mit Endorganschäden vorliegen. Zusätzlich kann im Serum und oder im Urin ein M-Protein nachweisbar sein. Die Endorganschäden lassen sich anhand der CRAB-Kriterien (Tabelle 1) bestimmen.

2. Variante: Das Vorliegen von  $\geq 60\%$  klonaler Plasmazellen im Knochenmark oder eines abnormalen freien Leichtketten-Quotienten  $> 100$  und der betroffenen Leichtkette  $\geq 100$  mg/L oder  $\geq 1$  Herdbefund von mindestens 5mm im MRT (16). Diese Biomarker stellen keine Organschäden dar, sind jedoch mit einer 80%-igen Wahrscheinlichkeit solche zu entwickeln verbunden und gelten daher ebenfalls als Myelom-definierende Ereignisse. Als zusätzliche Diagnostik vor Therapieeinleitung kann ein MRT insbesondere bei neurologischer Symptomatik zum Ausschluss einer Myelonkompression und eine Echokardiographie bei Verdacht auf eine kardiale Amyloidose veranlasst werden.

Liegen die IMWG Kriterien für ein MM vor, bedeutet dies zeitgleich eine Behandlungsindikation. Tabelle 1 zeigt die Kriterien zur Einleitung einer Therapie gemäß IMWG.

**Kriterien zur Einleitung einer Therapie:**

Kriterium	Definition
<b>CRAB</b>	
<b>Hyperkalzämie (C)</b>	Calcium $> 2,75$ mmol/l ( $> 10,5$ mg/dl) oder $> 0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
<b>Niereninsuffizienz (R)</b>	Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl ( $> 173$ $\mu$ mol/l) oder GFR $< 40$ ml/min
<b>Anämie (A)</b>	Hämoglobin $< 10,0$ g/l ( $< 6,21$ mmol/l) oder $\geq 2,0$ g/l ( $> 1,24$ mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
<b>Knochenbeteiligung (B)</b>	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
<b>Myelom-definierende Biomarker</b>	
<b>Knochenmarkinfiltration</b>	klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark $> 60\%$ (zytologisch und histologisch)
<b>freie Leichtketten</b>	freier Leichtkettenquotient im Serum $> 100$ (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
<b>fokale Läsionen im MRT</b>	$> 1$ fokale Läsion $> 1$ cm in der MRT Bildgebung

Tabelle 1: Kriterien zur Einleitung einer Therapie (16)

Legende: SLiM= S (Sixty percent bone marrowplasma cells): 60% Knochenmarkzellen, Li (Light chain ratio): Leichtkettenquotient, M (Magnetic resonance imaging)/MRT: Magnetresonanztomographiebild

## 2.3 Klassifikationssysteme

Basierend auf den erhobenen diagnostischen Kriterien wurde früher eine Einteilung in das im Jahr 1975 eingeführte Klassifikationssystem nach Durie und Salmon (DS) in Stadium I-III durchgeführt, welches der Einschätzung der Therapiebedürftigkeit und der Prognosebestimmung des Patienten diene (Tabelle 2).

### Klassifikation nach Durie und Salmon

Stadium	Tumorzellmasse	Kriterien
I	$<0,6 \cdot 10^{12}$ Zellen/m <sup>2</sup> Körperoberfläche	<i>alle Kriterien müssen erfüllt sein:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin <math>&gt;10</math> g/dL</li> <li>• Normaler Calciumspiegel im Blut (<math>\leq 12</math> mg/dL)</li> <li>• <math>\leq 1</math> solitäre Osteolyse in radiologischer Bildgebung</li> <li>• Niedriges M-Protein (IgG <math>&lt;5</math> g/dL; IgA <math>&lt;3</math> g/dL; Leichtketten im Urin <math>&lt;4</math> g/24h)</li> </ul>
II	$0,6 - 1,2 \cdot 10^{12}$ Zellen/m <sup>2</sup> Körperoberfläche	Kriterien passen weder zu I noch zu III
III	$>1,2 \cdot 10^{12}$ Zellen/m <sup>2</sup> Körperoberfläche	<i><math>\geq 1</math> Kriterium muss erfüllt sein:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin <math>&lt;8,5</math> g/dL</li> <li>• Calciumspiegel im Serum <math>&gt;12</math> mg/dL</li> <li>• Fortgeschrittene Osteolysen im Röntgen</li> <li>• Hohes M-Protein (IgG <math>&gt;7</math> g/dL; IgA <math>&gt;5</math> g/dL; Leichtketten im Urin <math>&gt;12</math> g/24h)</li> </ul>
Unterklassifizierung A: normale Nierenfunktion (Kreatinin $<2,0$ mg/dL) B: gestörte Nierenfunktion (Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dL)		

Tabelle 2: Klassifikation nach Durie und Salmon

Legende: M-Protein= monoklonales Protein, IgA/G= Immunglobulin A/G

Heute verwendet man eine Einteilung in das 2004 eingeführte International Staging System (ISS) mit den Stadien I-III, welches die Kriterien Serumalbumin und  $\beta$ -Mikroglobulin berücksichtigt. Das ISS hat den Vorteil, dass nur Patienten mit Behandlungsbedürftigkeit hinsichtlich Ihrer Prognose untersucht werden (16). 2015 wurde es von der IMWG durch die Kriterien LDH-Serumspiegel und genetische Aberrationen ergänzt, um die Abschätzung der Prognose zu verbessern (Revised-ISS). Die genaue Einteilung findet sich in der untenstehenden Tabelle 3.

**Klassifikation nach dem Revised International Staging System**

Stadium	Kriterien
I	<p><i>alle Kriterien müssen erfüllt sein:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-Mikroglobulin &lt;3.5 mg/L</li> <li>• Albumin <math>\geq 3,5</math> g/dL</li> <li>• Normale LDH-Spiegel im Serum</li> <li>• Keine der genetischen Aberrationen: del(17p), t(4;14), t(14;16)</li> </ul>
II	Kriterien passen weder zu I noch zu III
III	<p><i><math>\beta_2</math>-Mikroglobulin <math>\geq 5,5</math> mg/L und</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDH-Spiegel oberhalb des Normwertes und/oder</li> <li>• Eine oder mehrere der o.g. genetischen Aberrationen</li> </ul>

*Tabelle 3: Klassifikation nach Revised International Staging System  
LDH=Laktatdehydrogenase, o.g.=oben genannten*

**2.4 Remissionsstadien**

Die Ansprechrate auf eine Behandlung ist ein wichtiges Kriterium zur Messung des Therapieerfolgs. Um die Vergleichbarkeit innerhalb von internationalen Studien zu gewährleisten und die sehr guten Ansprechraten durch neue Therapiemöglichkeiten zu berücksichtigen und zu differenzieren, hat die IMWG im Jahr 2016 aktualisierte Remissionskriterien herausgegeben (16). Die unterschiedlichen Response Kriterien und die dazugehörigen Parameter sind der Abbildung 1 zu entnehmen. In dieser Dissertation wird die Refraktärität gegenüber Studiensubstanzen innerhalb der Studienpopulation genauer analysiert.

Responsekriterien der IMWG

Kriterien Status	M Protein Elektrophorese	M Protein Immunfixation	Freie Leichtketten (FLC-Quotient <sup>1</sup> )	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
<b>sCR<sup>2</sup></b> (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	nicht nachweisbar	≤ 5 %; keine klonalen Plasmazellen nachweisbar (immunhistochemie)
<b>CR<sup>3</sup></b> (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin		nicht nachweisbar	≤ 5 %
<b>VGPR<sup>4</sup></b> (alle Kriterien sind erfüllt)	≥ 90% Reduktion im Serum und < 100 mg/24h im Urin oder kein M Protein in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar			
<b>PR<sup>5</sup></b>	≥ 50% Reduktion im Serum und ≥ 90% Reduktion im Urin oder < 200 mg/24h im Urin		> 50 % Reduktion der Differenz, falls M-Protein nicht bestimmbar	> 50 % Reduktion (obligates Kriterium)	> 50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie > 30% und falls M-Protein und FLC Quotient nicht bestimmbar
<b>SD<sup>6</sup></b>	weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				
<b>PD<sup>7</sup></b> (mindestens ein Kriterium ist erfüllt, oder neue Symptome <sup>8</sup> )	≥ 25% Anstieg im Serum und absolut ≥ 0,5 g/dl und/oder ≥ 25% Anstieg im Urin oder absolut ≥ 200 mg/24h		≥ 25% Anstieg der Differenz der freien Leichtketten (dFLC) im Serum, absolut um mindestens 100mg	Neuaufreten oder Progress	> 25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad und absolut ≥ 10%
<b>Refraktärität (Ergänzung)</b>	Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende				

Abb. 1: Responsekriterien der IMWG 2016 (16)

Legende: <sup>1</sup> FLC (Free Light Chain) –Quotient: Quotient aus beteiligter und nicht-beteiligter Leichtkette; <sup>2</sup> sCR (stringent Complete Remission) –stringente komplette Remission; <sup>3</sup> CR (Complete Remission) –komplette Remission; <sup>4</sup> VGPR (Very Good Partial Remission) –sehr gute partielle Remission; <sup>5</sup> PR (Partial Remission) –partielle Remission; <sup>6</sup> SD (Stable Disease) –stabile Erkrankung; <sup>7</sup> PD (Progressive Disease) –progrediente Erkrankung; <sup>8</sup> weitere Kriterien sind: Neuaufreten oder Progress ossärer Manifestationen, MM-bedingte Hyperkalzämie

## 2.5 Definition Krankheitsprogress

Wenn die Myelomparameter weiter oder wieder ansteigen und/oder das körperliche Befinden des Patienten sich verschlechtert, spricht man von einem Krankheitsprogress (PD=*Progressive Disease*), welcher die Einleitung einer neuen Therapielinie erforderlich macht.

Der Progress kann unterteilt werden in ein Nichtansprechen auf die aktuelle Therapie (*Relapse* und Refraktärität) und ein Rezidiv nach vorangegangenem Therapieansprechen (reiner *Relapse*). Diese Unterscheidung ist bedeutend für die Festlegung des zukünftigen Therapieregimes. Die Patientenpopulation des UKDs wurde hinsichtlich ihrer Refraktärität gegenüber den Studienmedikamenten untersucht, daher wird dieser Punkt etwas genauer erklärt:

Die Refraktärität ist definiert als ein Voranschreiten der Erkrankung unter Therapie oder  $\leq 60$  Tagen nach Beendigung der Chemotherapie. Der Patient zeigt kein ausreichendes Ansprechen auf die Substanz. Eine Refraktärität kann auch gegenüber mehreren Chemotherapeutika unterschiedlicher Substanzgruppen entwickelt werden und wird dann als *Double-*, *Quadruple-* oder *Pentarefraktärität* bezeichnet (=Nichtansprechen auf zwei, vier oder fünf Substanzgruppen).

Das Rezidiv ist definiert als ein Voranschreiten der Erkrankung  $>60$  Tage nach Beendigung der Therapie. Eine Exposition zum Chemotherapeutikum hat demnach stattgefunden, der Patient hat im Gegensatz zur Refraktärität jedoch auf das Medikament reagiert und es kann ggf. in einer späteren Therapielinie nochmals verwendet werden. Tabelle 4 verdeutlicht den Unterschied zwischen Rezidiv und Refraktärität.

Der Krankheitsprogress soll durch regelmäßige Verlaufskontrollen - auch asymptomatischer Patienten - mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung und umfassendem Labor möglichst früh erkannt werden, um eine neue Therapielinie einzuleiten.

### Unterteilung des Krankheitsprogresses

Unterteilung Progress	Definition	Relevanz für weitere Therapielinie
<b>Rezidiv =reiner Relapse</b>	Fortschreiten der Erkrankung $>60$ Tage nach Absetzen des Medikaments (Kriterien siehe Abb.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nur Exposition gegenüber Medikament stattgefunden</li> <li>- Wirksamkeit eingetreten</li> <li>- Verwendung Medikament für weitere Therapien möglich</li> </ul>
<b>Refraktärität =relapsed and refractory</b>	Fortschreiten der Erkrankung während oder $\leq 60$ Tagen nach Beendigung der Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposition mit Entwicklung einer Refraktärität gegenüber Medikament</li> <li>- keine ausreichende Wirksamkeit eingetreten</li> <li>- kein Einsatz des Medikaments für weitere Therapielinien</li> </ul>

Tabelle 4: Unterteilung Krankheitsprogresses



### 3 Therapien des MM

Die Erhaltung der Lebensqualität sowie das möglichst lange progressionsfreie und Gesamtüberleben bilden die übergeordneten, langfristigen Therapieziele bei der oft Jahre andauernden, intensiven Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten. Kurzfristig steht bei der Wahl des Therapieregimes das Erreichen einer bestmöglichen Response mit wenig Nebenwirkungen, schneller Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen im Vordergrund (16). Neben dem Patientenwillen wird bei der Therapiewahl jeweils die individuelle Krankheits- und Lebenssituation berücksichtigt (16).

#### 3.1 Entwicklung der Therapieregime

Das MM ist bis heute eine unheilbare maligne Erkrankung, wobei in den letzten 60 Jahren dank intensiver Forschung auch mit Hilfe von RCTs die Entwicklung neuer Medikamente zu großen Fortschritten hinsichtlich der Prognose, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens, sowie Sicherheit und Lebensqualität der Patientengeführt hat. In den 1960er Jahren wurde zunächst nur mit Monosubstanzen wie Melphalan und Cyclophosphamid therapiert, in den 1980er Jahren fanden die ersten autologen Stammzelltransplantationen mit positiven Ergebnissen statt (16). Weitere Meilensteine in der Therapieentwicklung waren die Erforschung und Zulassung der sogenannten *Novel Agents* (=neuartige Mittel), welche die Proteasomhemmer (PI) und immunmodulierenden Substanzen (IMiD=*Immunomodulatory Drugs*) sind. Das erste IMiD war Thalidomid, womit 1999 verbesserte Responderaten und progressionsfreie Intervalle erreicht wurden (16). Als erster PI zeigte Bortezomib (Velcade) 2003 erstmals ein verlängertes Überleben bei rezidiviertem MM (16). Zugelassen zunächst als Rezidivtherapie in Zwei- und Dreifachkombinationen und später auch als Induktionstherapie eingesetzt, haben diese Substanzen das Behandlungsschema des MM revolutioniert und die mediane Überlebenszeit um vier Jahre gesteigert (12). Mittlerweile sind weitere Generationen von IMiDs und PIs entwickelt und zugelassen worden. Darüber hinaus ist 2015 eine neue Substanzklasse in Form der Antikörper Daratumumab und Elotuzumab in Kombination zur Rezidivtherapie hinzugekommen, mit welchen sogar molekulare Remissionen möglich geworden sind.

Rückblickend hat sich die Therapie des MM mit zunehmender Erforschung molekularbiologischer, pathologischer Grundlagen durch die Arbeit mit RCTs von einer ungerichteten Chemotherapie hin zu zielgerichteten, individuell abgestimmten Behandlungsoptionen entwickelt. Da die neuen Substanzen auf unterschiedliche Signalwege wirken, scheint ihre therapeutische Kombination den größten Erfolg zu bringen. Dieses Konzept wurde erstmals in der 2017 im *The Lancet* veröffentlichten, multizentrischen Studie SWOG S0777 klar bewiesen (17). Die Studie verglich die Kombination von Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason versus Lenalidomid und Dexamethason in der Erstlinientherapie. Die Triplett-Kombination für Patienten ohne geplante autologe Stammzelltransplantation (ASCT= *autologous stem cell transplantation*) zeigten eine klare Überlegenheit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und der tiefen Remissionsraten gegenüber der Zweifachkombination und bestätigte somit die wirksame Kombination von Proteasomhemmer und Immunmodulator (16). Dies hatte zur Folge, dass nun auch in der Klinik die Dreifachkombinationen bevorzugt angewendet werden (16).

### 3.2 Therapie bei Erstdiagnose

Die aktuelle Therapie des MM richtet sich nach Alter, körperlicher Verfassung, Komorbidität und Risikoprofil der genetischen Kombination des Patienten sowie der Verfügbarkeit der Substanzen. Grundsätzlich wird empfohlen, Patienten in eine RCT einzuschließen (16). Ist dies nicht möglich, beinhaltet die leitliniengerechte Behandlung eines Patienten bis zum 70. Lebensjahr ohne relevante Komorbiditäten bei Erstdiagnose eine Induktionstherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (auto-PBSCT) und anschließender Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (16). Bei älteren Patienten oder einschränkenden Komorbiditäten kann eine reduzierte Dosis der Induktionstherapie angewendet werden oder eine Therapie ohne auto-PBSCT zum Tragen kommen (12). Der in Abbildung 2 gezeigte Therapie-Algorithmus beruht auf den Ergebnissen der großen Phase III RCTs, wobei nicht alle Kombinationen aktuell in Deutschland zugelassen sind.



**Leitliniengerechte Erstlinientherapie**

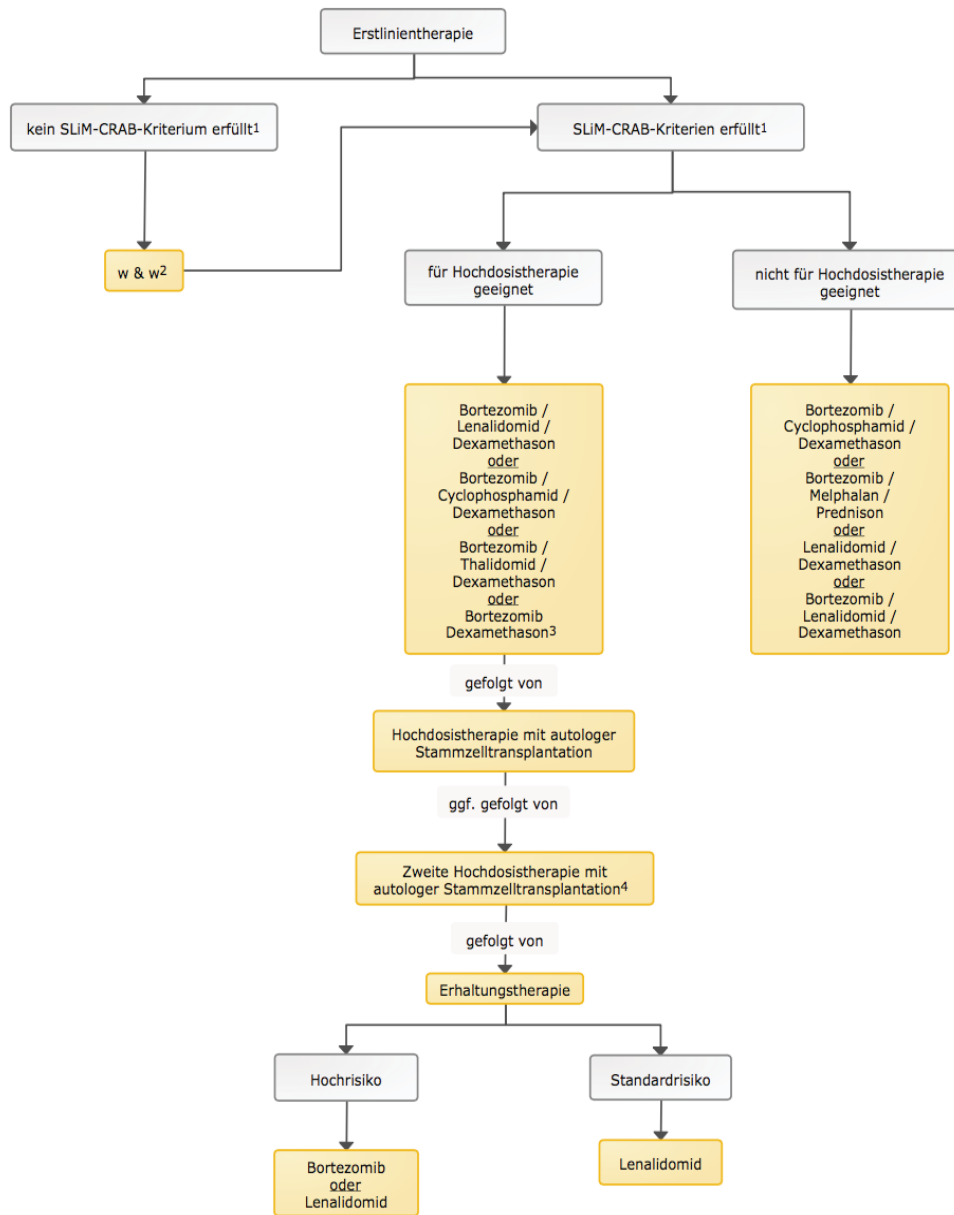


Abb. 2: Leitliniengerechte Erstlinientherapie (16)

Legende: <sup>1</sup> symptomatischer Patient, <sup>2</sup> w&w (watch and wait): abwartendes Verhalten; <sup>3</sup> die Wirksamkeit von Bortezomib/Dexamethason ist niedriger als die Wirksamkeit der Dreifachkombinationen; <sup>4</sup> bei Patienten mit Risikofaktoren, SLiM= S (Sixty percent bone marrow plasma cells): 60% Knochenmarkszellen, Li (Light chain ratio): Leichtkettenquotient, M (Magnetic resonance imaging)/MRT: Magnetresonanztomographiebild, ggf.: gegebenfalls, CRAB-Kriterien= C (hypercalcaemia):Hyperkalzämie, R (Renal failure):Niereninsuffizienz, A (Anemia):Anämie, B (Bone lesions):Knochenläsionen

Zusätzlich zu den Chemotherapeutika kommen Adjuvantien zur Reduktion der Nebenwirkungen, Schmerzlinderung und Prävention von Infektionen zum Einsatz. Eine lokale, palliative Radiotherapie wird bei osteolysebedingten Knochenschmerzen zur Schmerzlinderung eingesetzt. In manchen Fällen wird auch eine Vertebroplastie zur Wirbelsäulenstabilisierung notwendig.

Sobald ein Patient behandelt wird, befindet er sich in der Therapielinie (TL) 1. Wenn in TL 1 ein Wechsel im Behandlungsschema, z.B. auf Grund von Unverträglichkeit, Nichtansprechen oder eines Rezidivs vorgenommen wird, befindet sich der Patient automatisch in der nächsten TL, in diesem Fall der TL 2. Beendet der Patient ein Behandlungsschema, weil er z.B. keine Erhaltungstherapie wünscht, beendet er damit nicht die TL, sondern beginnt erst bei späterer Einnahme eines neuen Medikaments die jeweils nächste TL. Auf die durchschnittliche Dauer einer TL, die durchschnittliche Anzahl der TL und die Medikamentenkombinationen in TL1 wird im Ergebnisteil eingegangen.

### 3.3 Rezidivtherapie

Die Therapiekonzepte bei einem Rezidiv oder Refraktärität sind noch inhomogener als die Erstlinientherapie. Je nach Wirkung der Vortherapie, daraus entstandenen Nebenwirkungen, Komorbidität und Zulassungsbedingungen, kann ein Substanzklassenwechsel notwendig werden. Wenn möglich, ist auch im Rezidiv der Einschluss in eine RCT empfohlen (16). Bei den Kombinationstherapien bildet ein PI oder ein IMiD die Grundsubstanz (*backbone*), mit welcher klassische Zytostatika, Glucocorticoide und Antikörper kombiniert werden, um die Wirksamkeit zu verstärken. Auch die Kombination aus PI und IMiD ist möglich. Die Möglichkeiten der leitliniengerechten frühen Rezidivtherapie sind in der folgenden Abbildung 3 dargestellt.

**Algorithmus im Rezidiv oder Refraktärtheit**

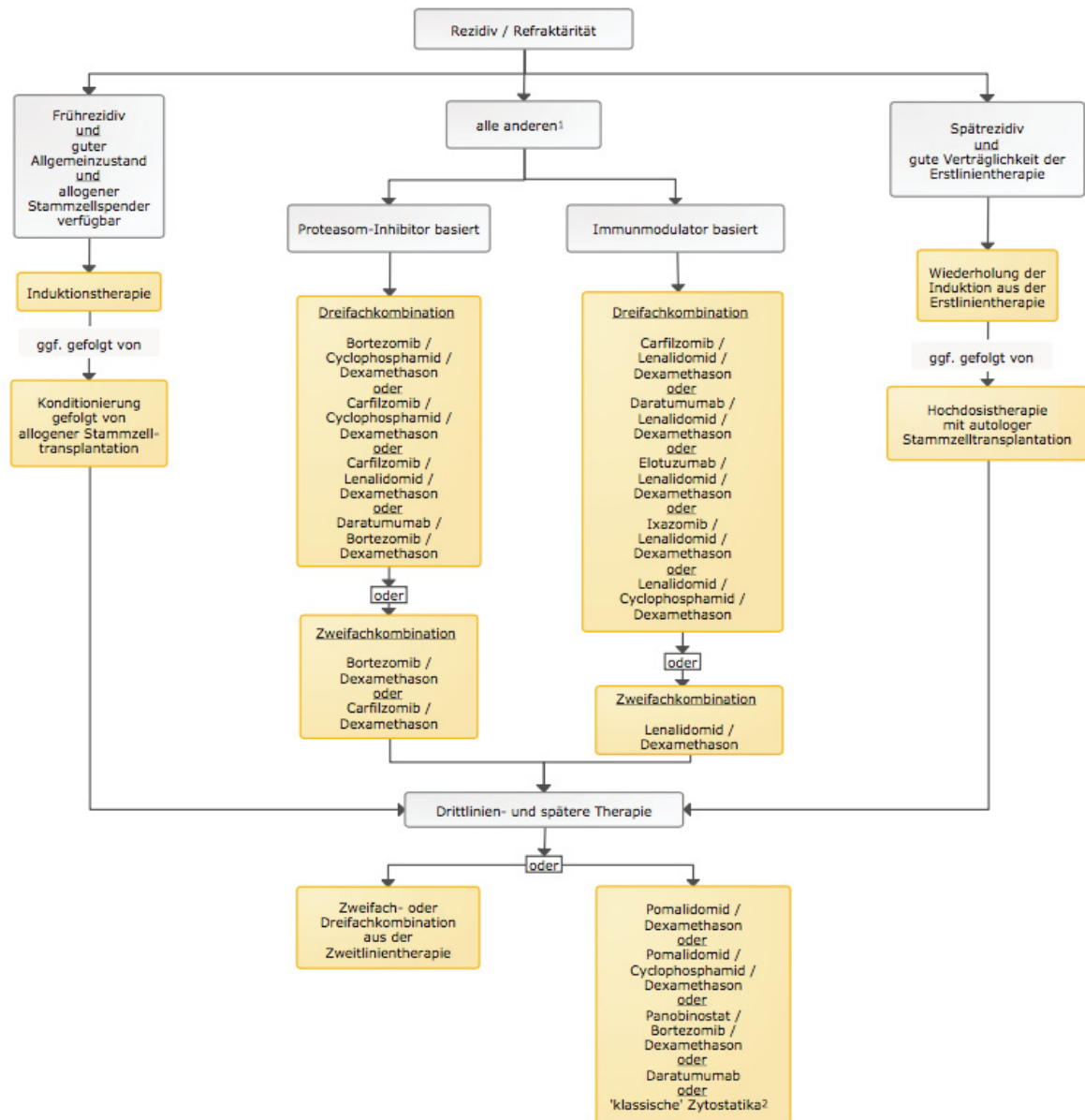


Abb. 3: Algorithmus im Rezidiv oder Refraktärtheit (16)

Legende: <sup>1</sup> Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit. <sup>2</sup> Anthrazykline, Bendamustin, Cyclophosphamid, Melphalan, ggf.: gegebenenfalls

**3.4 Neue Therapieoptionen**

Anfang des 21. Jahrhunderts wurde durch die Einführung der IMiDs und des PI Bortezomib die Therapie des MM grundlegend geändert. Die aktuelle Empfehlung zur Zweifach- oder Dreifachkombination mit IMiDs und/oder PIs als Grundlage kombiniert zur Steigerung des Therapieerfolgs unterschiedliche Ansätze und Wirkmechanismen der Substanzgruppen.

Thalidomid und seine Analoga Lenalidomid und Pomalidomid gehören zu den oral verfügbaren IMiDs und wirken immunsuppressiv und entzündungshemmend. Zu

den häufigsten Nebenwirkungen zählen u.a. die periphere Polyneuropathie (PNP), ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen, sowie Neutropenie und Thrombozytopenie mit daraus resultierender Infektions- und Blutungsneigung.

Die PIs mit ihrem ältesten Vertreter Bortezomib (=Velcade) wirken durch Wachstumshemmung von humanen Tumorzellen, Einleitung der Apoptose, sowie durch gesteigerte Empfindlichkeit der Myelomzellen gegenüber weiteren Zytostatika (16). Zu den gemeinsamen Nebenwirkungen zählen u.a. Thrombozytopenie, periphere Neuropathie, Müdigkeit und Neutropenie (16).

Seit Juli 2010 ist Bendamustin (Stickstoff- Lost-Derivat, alkylierende Substanz) als Alternative zum klassischen Chemotherapeutikum Melphalan europaweit zur Behandlung des MM zugelassen und kann in Kombination mit Prednisolon bei älteren Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, oder vor einer Zweifach- oder Dreifachkombination mit PIs/ IMiDs eingesetzt werden.

In den letzten 5 Jahren sind 5 weitere Chemotherapeutika in Zwei- oder Dreifachkombination zugelassen worden, welche in RCTs eine Erhöhung der Remissionsraten, tiefere Remissionen und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt haben (16):

Carfilzomib als irreversibler Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation wurde im November 2015 von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen und darf intravenös als Rezidivtherapie in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason verwendet werden. Ixazomib wurde 2017 zugelassen und kann im Unterschied zu Bortezomib und Carfilzomib oral bei einem Rezidiv in einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht werden (16).

Als neue Substanzgruppe ist die Antikörpertherapie hinzugekommen: Die beiden humanisierten, monoklonalen Antikörper Elotuzumab und Daratumumab sind im Mai 2016 von der EMA als Infusionspräparate zugelassen worden. Der Antikörper Elotuzumab ist ein Anti-SLAMF7-Antikörper und wirkt einerseits immunstimulierend über die Aktivierung von natürlichen Killerzellen und andererseits indirekt zelltoxisch durch die Verbindung von den Killerzellen mit den Myelomzellen über das Protein SLAMF7. Elotuzumab ist in einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason zugelassen. Häufigste schwere Nebenwirkungen sind Lymphozytopenie und Infektionen. Daratumumab ist ein Anti-CD38 Antikörper und wirkt zytotoxisch über die Bindung an das transmembrane Glykoprotein CD 38, welches von den Myelomzellen überexprimiert wird. Sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Lenalidomid ist Daratumumab zugelassen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Infektionen, Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie (16). Zahlreiche Antikörper befinden sich aktuell in frühen Entwicklungsphasen und werden erwartungsgemäß Einzug in die Myelomtherapie erhalten (16).

Zu einer weiteren Substanzgruppe zählt Panobinostat als Histon-Deacetylase-Inhibitor (= HDACi), welcher in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Patienten mit progredientem MM im September 2015 von der EMA zugelassen wurde.

Somit besteht die aktuelle Therapie des MM aus einer Kombination der Substanzklassen Immunmodulatoren, Proteasom-Inhibitoren, monoklonale Antikörper und HDAC-Inhibitoren. Jedoch sind noch viele Fragen hinsichtlich der optimalen Dosierung, dem Zeitpunkt und der Dauer sowie der besten Kombination offen und werden fortlaufend in RCTs erforscht. Parallel dazu werden weitere neue Behandlungsmöglichkeiten stetig in großen klinischen Studien erprobt. Diese klinischen Prüfungen, unterteilt nach Studienphase I-III, lassen sich auf der Plattform [www.clinicaltrials.com](http://www.clinicaltrials.com) unter dem Suchbegriff „myeloma“ finden. Im Vordergrund steht mittlerweile

die zielgerichtete Vernichtung der Myelomzellen durch immuntherapeutische Ansätze wie z.B. bispezifische Antikörper, CAR-T Zellen, Selinexor (CRM1-Inhibitor) oder Venetoclax (selektiver BCL-2-Inhibitor) (16).

## 4 Studien zur Behandlung des Multiplen Myeloms

In dieser Arbeit werden insgesamt 9 erfolgreiche Zulassungsstudien, die im Zeitrahmen von 2014 bis 2016 deutschlandweit bzw. international durchgeführt wurden, analysiert.

Zu den untersuchten Erstlinientherapiestudien zählen die LenaMain und die GMMG-HD6 Studie. Die frühen Rezidivstudien werden repräsentiert durch die Castor- und ihre Zwillingsstudie Pollux, die Millennium (C16010) -, Relapse-, Aspire- und Eloquent-2-Studie. Als späte Rezidivstudie wird die Admyre-Studie untersucht. Bei all diesen Studien handelt es sich um zulassungsrelevante Studien, die zur Zulassung der im vorherigen Kapitel beschriebenen Substanzen führten.

Nicht-kommerzielle Prüfungen bzw. Prüfer-initiierte Studien (IIT= *Investigator Initiated Trial*) sind die LenaMain-, die HD6- und die Relapse- Studie, die anderen frühen Rezidivstudien gehören zu den Pharma-gesponserten Zulassungsstudien.

Die Studiendesigns gleichen sich insofern, dass sie kontrollierte, offene, randomisierte, multizentrische Phase III-Studien sind. Die Castor-, Relapse-, Millennium (C16010) -, Aspire- und Eloquent-2-Studie sind zweiarmig, die Polluxstudie ist dreiarmig, die GMMG-HD6 Studie beinhaltet vier Studienarme.

Im Folgenden (Abb. 4) findet sich ein Überblick über die Eckdaten aller, in dieser Arbeit analysierten, Studien mit Beschreibung der jeweils getesteten Substanz und der Studienziele. Die Grafiken (Abb. 5 und Abb. 6) ordnen die Studien in die leitliniengerechte Therapie ein. Im Anhang der Arbeit finden sich für jede Studie die genaue Studienbeschreibung sowie ihre Ein- und Ausschlusskriterien (Tab. 13-21).

Überblick über die analysierten klinischen Prüfungen

Studien	Rekrutierungszeit UKD	Studienteilnehmer UKD	Studienziel	Protokollnummer	Kennzeichen unter <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	EUDrACT-Nummer	Sponsor
Lenamain	30.04.2009 bis 15.02.2015	125	Erstlinientherapie: HDT, Lena- Erhaltung 5g vs. 25mg	RV-MM-P-280	NCT00891384	2007-003945-33	GMIHO
GMMG HD 6	20.10.2015- 11.09.2017	25	Erstlinientherapie: VRD- HDT-VRD- Lena- Erhaltung +/- Elo	RV-CL-MM-GMMG-004113	NCT02495922	2014-003079-40	Universität Heidelberg
Relapse	06.06.2013- 18.03.2016	6	1.-3. Rezidiv: Rd vs. Rd mit HDT und Lena- Erhaltung	RV-MM-GMMG-340	NCT01080391	2009-013856-61	Universität Heidelberg
Pollux	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	1.-3. Rezidiv: DRd vs. Rd	JN-54767414	NCT02076009	2013-005525-23	Janssen Research & Development, LLC
Castor	16.12.2014- 09.06.2015	4	1.-3. Rezidiv: Dvd vs. Rd	54767414MMV 3004	NCT02136134	2014-000255-85	Janssen Research & Development, LLC
Millennium (CI6010)	08.05.2013- 15.01.2014	3	1.-3. Rezidiv: Ixa+ Rd vs. Rd	CI6010-MLN9708	NCT01564537	2011-005496-17	Millennium Pharmaceuticals
Eloquent-2	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	1.-3. Rezidiv: Elo+ Rd vs. Rd	BMS-901608	NCT01239797	2010-020347-12	Bristol-Myers Squibb
Aspire	09.03.2011- 21.02.2012	7	1.-3. Rezidiv: KRd vs. Rd	PX-171-009	NCT01080391	2009-016839-35	Amgen
Admyre	27.11.2013- 31.05.2015	2	4.-6. Rezidiv: Plitidepsin+ d vs. d	APL-C-001-09	NCT01102426	2009-016138-29	PharmaMar

Abb. 4: Überblick über die untersuchten klinischen Prüfungen

Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, GMMG: Multiples Myelom Studiengruppen, GMIHO: Gesellschaft für Medizinische Innovation-Hämatologie und Onkologie mbH, VRD: Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason, HDT: Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation, Lena: Lenalidomid, Elo: Elotuzumab, Rd: Lenalidomid und Dexamethason, DRd: Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason, Dvd: Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason, Ixa: Ixazomib, KRd: Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason, d: Dexamethason

**Leitlinien Ersttherapie mit Markierung der Studien**

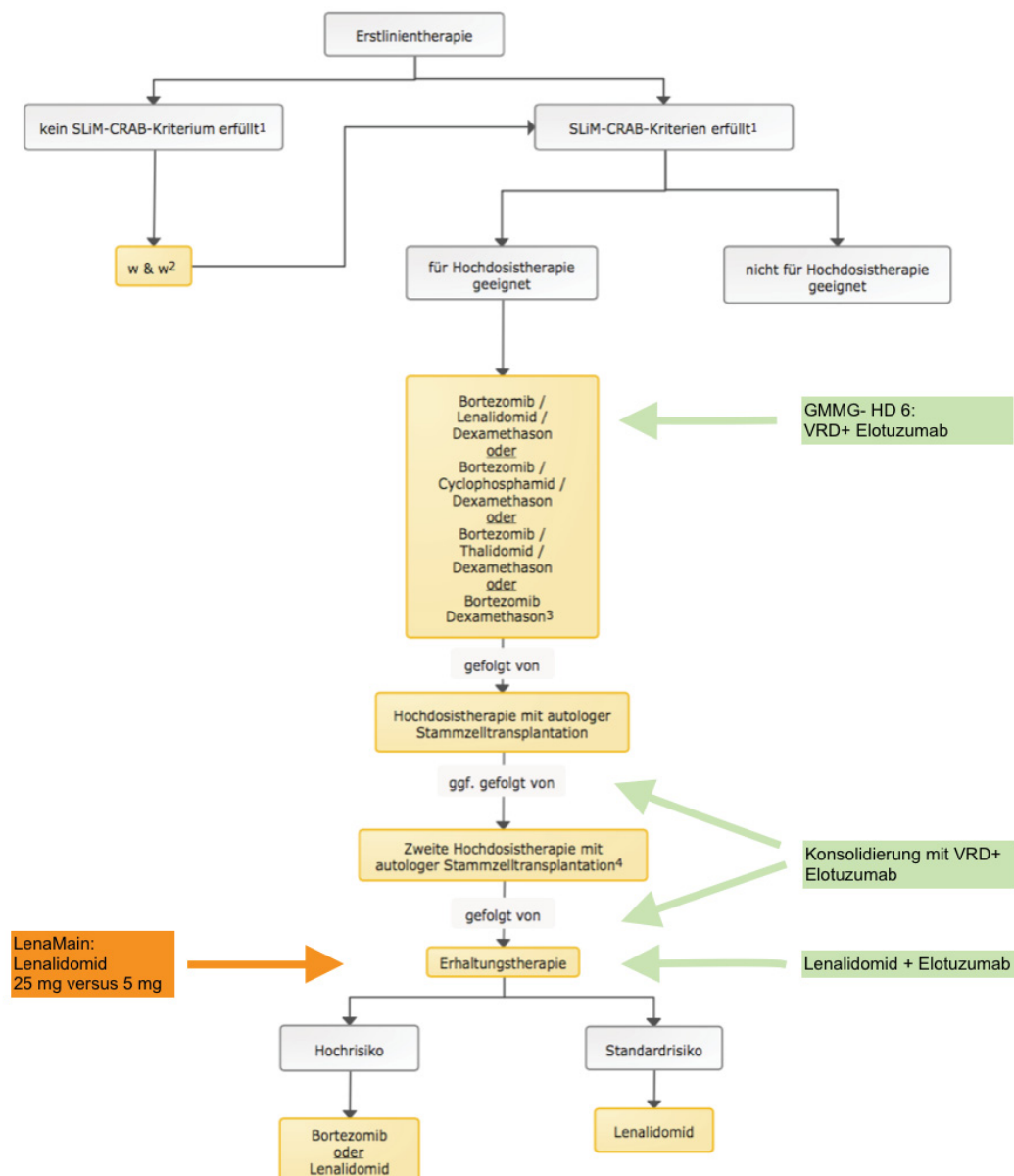


Abb. 5: Leitlinien Erstlinientherapie mit Markierung der Studien, angelehnt an (16)  
 Legende: <sup>1</sup> symptomatischer Patient, <sup>2</sup> w&w (watch and wait): abwartendes Verhalten; <sup>3</sup> die Wirksamkeit von Bortezomib/ Dexamethason ist niedriger als die Wirksamkeit der Dreifachkombinationen; <sup>4</sup> bei Patienten mit Risikofaktoren, SLiM= S (Sixty percent bone marrowplasma cells): 60% Knochenmarkzellen, Li (Light chain ratio): Leichtkettenquotient, M (Magnetic resonance imaging)/MRT: Magnetresonanztomographiebild, ggf.: gegebenenfalls, CRAB-Kriterien= C (hypercalcaemia): Hyperkalzämie, R (Renal failure): Niereninsuffizienz, A (Anemia): Anämie, B (Bone lesions): Knochenläsionen, GMMG: Multiples Myelom Studiengruppe. Orange markiert: LenaMain-Therapieregime, grün markiert: GMMG HD6-Therapieregime



Die frühen Rezidivstudien für die 1.-3. Krankheitsprogression untersuchen jeweils unterschiedliche Dreifachkombinationen, angelehnt an die Therapieregime in den Leitlinien. Die überarbeitete Grafik (Abb. 6) der Leitlinien mit den an passender Stelle eingefügten Studien dient der Übersicht über die untersuchten Therapieregime der jeweiligen Studien.

### Leitlinien frühe Rezidivtherapien mit Markierung der Studien

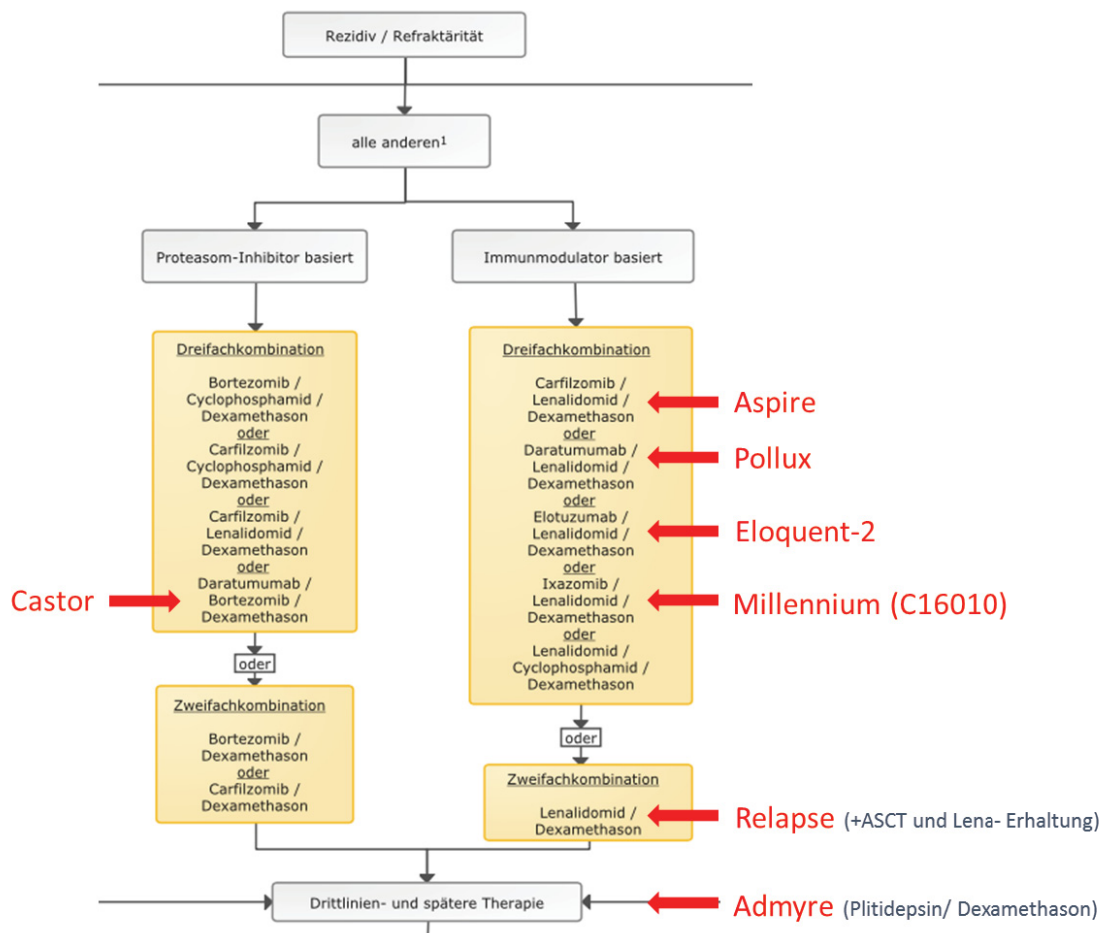


Abb. 6: Leitlinien frühe Rezidivtherapien mit Markierung der Studien, angelehnt an (16)  
 Legende: <sup>1</sup> Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit. ASCT: autologe Stammzelltransplantation



## 5 Ziele der Arbeit

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Möglichkeit für Patienten am klinischen Fortschritt teilhaben zu können, indem sie an einer laufenden klinischen Prüfung teilnehmen. Dazu wurde eine am MM erkrankte und am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelte Patientenpopulation analysiert und auf folgende Fragestellungen hin untersucht:

Wie viele Patienten hatten anhand der Studienein- und Ausschlusskriterien die Möglichkeit, an einer von sechs am UKD durchgeführten RCTs zur Behandlung des MM teilzunehmen? Welche Kriterien haben eine Studienteilnahme verhindert?

Wie viele Patienten der untersuchten Population hätten eine Teilnahmemöglichkeit an einer nicht am UKD angebotenen internationalen Studie gehabt, welche zum gleichen Zeitraum lief und später auch zur Zulassung führte? Welche Studienein- bzw. -ausschlussgründe hätten jeweils zum Studienausschluss geführt?

So soll untersucht werden, inwiefern eine in den Leitlinien empfohlene Studienteilnahme ein realistisches Behandlungsziel darstellt. Darüber hinaus soll analysiert werden, inwiefern die Kollektive der Zulassungsstudien das reale Patientenkollektiv repräsentieren.

Ferner kann diese Arbeit als Entscheidungshilfe für die Teilnahme an zukünftigen RCTs am UKD beitragen und stellt eine qualitätssichernde Maßnahme zur Effizienz der Rekrutierungsbemühungen dar.

# Material und Methoden

## 1 Ethikvotum

Das Ethikvotum mit dem Aktenzeichen 5520 wurde am 22.06.2016 von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung erteilt.

## 2 Datenerhebung

Die Patientenpopulation, welche dieser Doktorarbeit zu Grunde liegt, stammt aus der Datenbank des Universitätstumorcenters des UKDs. Diese beinhaltet die Patientennamen, welche vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 am UKD mit der Diagnose Multiples Myelom, C90.0 nach ICD 10 behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden retrospektiv eine ausführliche Aktenrecherche sowohl mit Hilfe des UKD-internen Patienteninformationssystems Medico als auch mit Papierakten von den jeweiligen Stationen, Ambulanzen, des Patientenaktenarchivs und durch telefonische Recherche bei den betreuenden, niedergelassenen Hämatologen durchgeführt. Die Rohdaten wurden aus einzeln durchgesehenen Entlassbriefen/Arztbriefen erhoben und die Laborparameter aus Medico einzeln zusammengetragen. Die Informationen wurden für die statistische Auswertung in einer pseudonymisierten Datentabelle in Excel gesammelt. Demographische und klinische Daten wurden durch die Doktorandin ab dem 01.06.2016 insgesamt über 2 Jahre gesammelt. Die Patientenverläufe der ausgewählten Datenbank wurden vom ersten Patienten mit Diagnose MM im Mai 1977 bis zum 31.01.2017 erfasst.

Insgesamt waren 634 Patienten mit der Diagnose C90.0 in der Datenbank enthalten. Bei genauer Durchsicht wurden 223 Patienten auf Grund von falscher Zuordnung der Erkrankung, einmaliger Vorstellung zur Erstdiagnose oder Zweitmeinung oder fehlender Dokumentation (keine Arztbriefe und oder keine Laborwerte bei Erstdiagnose/Rezidiv) ausgeschlossen. Die übrigen 411 Patienten bilden die analysierte Population und setzen sich zusammen aus 250 Männern und 161 Frauen, deren Alter bei Erstdiagnose bei 60 Jahren (Median) bzw. bei 58,9 Jahren (Mittelwert) lag.

Bei jedem Patienten wurden Daten zu den Kategorien Stammdaten (Geburtsstag, ggf. Todestag und Ursache, soziale Situation), Krankheitsverlauf (Datum der Erstdiagnose und Rezidive) mit jeweiligen Laborparametern (Thrombozytenzahl, Hämoglobinwert, Bilirubin, AST, ALT, Kreatinin, ggf. Cycstatin C, ANC, Serum M-Protein, Eiweiß im Urin und absoluter Wert der freien Leichtketten) erhoben. Darüber hinaus wurden die stationären Aufenthalte, Klassifikation des MM, Kriterien der Diagnosestellung, Länge, Anzahl und Konzept der jeweiligen Therapielinien, Exposition gegenüber Chemotherapeutika, Entwicklung einer Refraktärität, Krankheitssituation bis 31.1.2017, Studienteilnahme, Studienausschluss mit Grund) und Begleiterkrankungen (Strahlentherapie, Operationen und Begleitmedikation) einzeln aufgelistet und ausgewertet.

Die Nebendiagnosen wurden orientierend an den Studienein- und Ausschlusskriterien unterteilt (Vorliegen einer Polyneuropathie mit Schweregradeinteilung, aktive

Hepatitis B, C, bekannte HIV Erkrankung, kardiale Vorerkrankungen, Zweitneoplasie, Einnahme von CYP 1A2 Induktoren/Inhibitoren im Rahmen einer Begleiterkrankung, Zustand nach oder aktive Zweitneoplasie, durchgemachte oder anhaltende GvHD, Allergien).

### 3 Untersuchte Studien

Zunächst wurden die in dem Untersuchungszeitraum vom 01.01.14 bis 31.12.16 am Universitätstumorzentrum laufenden Therapiestudien zur Behandlung des Multiplen Myeloms erfasst. Insgesamt waren fünf Studien zu unterschiedlichen Stadien der Erkrankung für ausgewählte Patienten zugänglich: LenaMain, GMMG-HD6, Relapse, Castor, Millennium (C16010) und Admyre. Die Aspire-Studie, welche in 2011/2012 am UKD durchgeführt wurde, ist auf Grund des zu den anderen Studien passenden Studiendesigns ebenfalls ausgewertet worden.

Zusätzlich wurden die in dem gleichen Untersuchungszeitraum laufenden internationalen und erfolgreichen Zulassungsstudien für frühe Rezidive erfasst. Dazu zählen neben den am UKD durchgeführten Studien Castor, Relapse, Aspire und Millennium (C16010) noch die Pollux- und die Eloquent-2-Studie, welche im gleichen Zeitraum erfolgreich zur Medikamentenzulassung führten. Als Überblick über die ausgewerteten Studienzeiträume dient die folgende Abbildung 7. Der Auswertungszeitraum der real durchgeführten Studien ist der Rekrutierungszeitraums des UKDs. Die GMMG-HD6 Studie rekrutierte bis in das Jahr 2017 hinein, die Analyse dieser Arbeit schloss jedoch nur Patienten bis zum 31.12.2016 ein.

Besonders gut vergleichen lassen sich dabei die Castor-, Aspire-, Pollux-, Millennium (C16010) und Eloquent-2-Studie, da alle außerhalb eines HDT-Konzeptes im 1.-3. Rezidiv eine Dreifach- gegen Zweifachkombination testen.

Die Relapse wurde hinzugenommen, da sie als einzige randomisierte Studie der HDT im Rezidiv zulassungsrelevant war (siehe Abb. 6).

## Rekrutierungszeitraum der UKD-Studien und der frühen Rezidivstudien

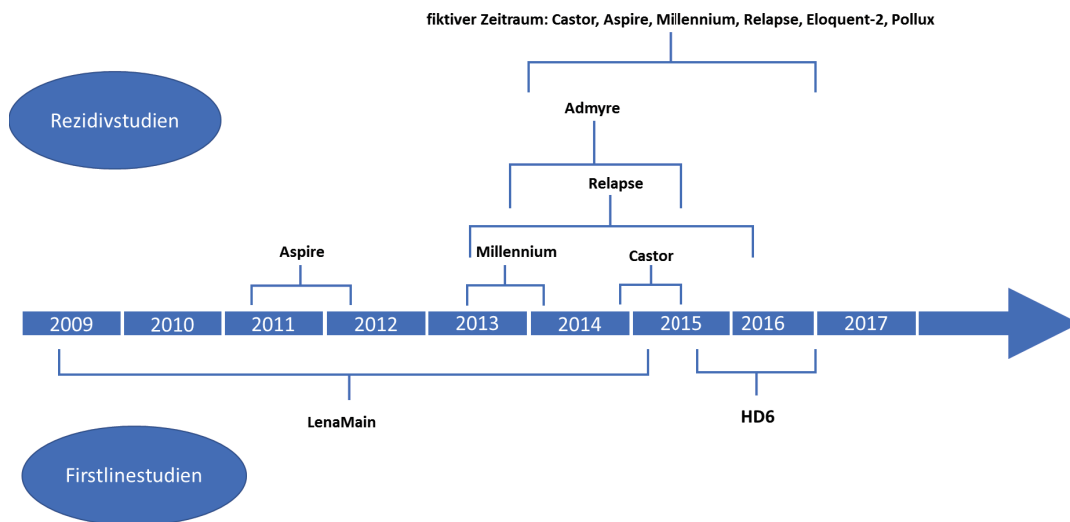


Abb. 7: Rekrutierungszeitraum der UKD-Studien und der frühen Rezidivstudien

Mit Hilfe der Studienprotokolle, welche unter der in Abbildung 4 angegebenen Nummer unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) eingesehen werden können und deren Kurzbeschreibung im Anhang zu finden ist, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der 9 Studien LenaMain, GMMG-HD6, Castor, Pollux, Millennium (C16010), Relapse, Admyre, Aspire und Eloquent-2- Studien erfasst.

Die Analyse der Patientendaten auf die Studienkriterien bezogen erfolgte retropektiv. Folgende Studienkriterien wurden nicht berücksichtigt, da sie nicht ausreichend dokumentiert und retrospektiv nicht eruierbar waren: ECOG-Performance-Status  $\leq 2$ , Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit.

Der Grad einer Komorbidität (z.B. bei Polyneuropathie, Herzinsuffizienz oder Nierenversagen) ist ein wichtiges Ausschlusskriterium bei den untersuchten Studien und wurde nur als Ausschlusskriterium ausgewertet, wenn er genau in den Arztbriefen dokumentiert war.

## 4 Statistik

Die erste Analyse diente der detaillierten Darstellung über die Patientenverteilung und -verschiebung in den Therapielinien 1-12 in den Jahren 2014, 2015 und 2016. Diese Daten wurden aus den dokumentierten Zeitpunkten der Therapielinien, der Rezidive, der Todesfälle und der *Lost to follow up* (=in der Nachbeobachtung verlorengegangene) Patienten gewonnen.

Die Erstlinientherapie, welche die Patienten im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.01.2016 erhalten haben, wurde erfasst und nach Hochdosis und Nicht-Hochdosis konzept gruppiert und in Medikamentensubgruppen unterteilt, damit ein Gesamtüberblick über die Therapieregime der Patienten im UKD entsteht.

Als Grundlage für die Diagramme wurde die genaue Berechnung folgendermaßen durchgeführt:

In einer umfassenden Excel Tabelle wurden alle Patienten in separaten Zeilen aufgelistet und ihre individuellen Daten sortiert nach Kategorien in Spalten sortiert. Je nach Fragestellung wurden die entsprechenden Kriterien herausgefiltert und Summen gebildet. So wurde z.B. bei der Auswertung der Refraktärität/Exposition gegenüber einem Studienmedikament jeweils für jeden Patienten und jedes gängige Chemotherapeutikum die Exposition (1=zutreffen/ 0=nicht zutreffen) und die Entwicklung der Refraktärität (1/0) sowie der Zeitpunkt der Exposition und Refraktärität dokumentiert. Daraus konnte ein Diagramm mit Zuordnung der Exposition/Refraktärität in den verschiedenen Jahren für die Patientenpopulation erstellt werden. Bei der Ermittlung der Studienausschlussgründe wurden die Patienten (Zeilen) jeweils händisch auf ihr Zutreffen auf die Studienkriterien (Spalten) ausgewertet (siehe Beispiel in Tabelle 5). Auf dieser Grundlage wurden die Säulendiagramme erstellt.

#### Beispieltabelle statistische Berechnung

Patient	Vortherapie Lenalidomid	Absolute Neutrophilenzahl <math>1,0 \times 10^9/l</math>	HIV-Infektion, aktive Hepatits B, C	Summe Gründe
A	0	0	0	0
B	1	0	0	1
C	1	1	0	2
D	1	0	1	2
E	1	1	0	2
<b>Summe</b>	4	2	1	
<b>Summe [%]</b>	80	40	20	

Tabelle 5: Beispieltabelle statistische Berechnung

Legende: 1: Zutreffen auf Studienkriterium, 0: Nichtzutreffen auf Studienkriterium, HIV: Humanes Immdefizienz-Virus

Die zweite Auswertung bezieht sich auf die real im Universitätsklinikum durchgeführte Studien LenaMain, GMMG-HD 6, Castor, Relapse, Millennium (C16010), Admyre. Die Patientenpopulation mit 411 Patienten wurde hinsichtlich ihrer passenden Therapielinie bzw. Progress im jeweils passenden rekrutierenden Studienzeitraum am UKD gefiltert (vergleiche Abb. 7). Jede Studie wurde mit individueller Patientenzahl analysiert, in wie weit die Patienten die Studienkriterien erfüllten bzw. nicht erfüllten und wie viele Gründe zum Studienausschluss führten.

In der dritten Auswertung wurde der fiktive Rekrutierungszeitraum 01.01.2014-31.12.2016 angenommen, da in dieser Zeitspanne die erfolgreichen Zulassungsstudien für frühe Rezidive liefen. Von der ursprünglichen Patientenpopulation mit 411 Patienten wurden 196 Patienten herausgefiltert, welche in dem Zeitraum 01.01.2014-31.12.2016 ein bis drei Progress hatten. Jeder einzelne Progress wurde auf das Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien der erfolgreichen Zulassungsstudien Castor, Pollux, Relapse, Millennium (C16010), Aspire und Eloquent-2 geprüft. Die Kriterien, welche zum Studienausschluss führten und die Anzahl der

kumulierten Ausschlussgründe wurden in einer Excel Tabelle geordnet und in Grafiken zusammengefasst.

## 5 Definitionen

Die in vorliegender Arbeit gebrauchten Begriffe werden im Folgenden kurz so definiert, wie sie inhaltlich verwendet werden:

**Patientenpopulation:** Alle 411 Patienten aus der Datenbank, die mit Multiplem Myelom am UKD im Zeitraum von 2014 bis 2016 behandelt wurden.

**Studie:** Interventionelle klinische Prüfung durch RCT.

**Firstlinestudie:** Studie für Patienten mit Erstdiagnose MM und Behandlungsindikation.

**Frühe Rezidivstudie:** Studien für Patienten mit 1-3 Progressen.

**Späte Rezidivstudie:** Studien für Patienten mit 3-6 Progressen.

**Progress:** Voranschreiten der Erkrankung mit MM mit Notwendigkeit einer neuen Therapielinie

**Rezidiv:** Erneuter Anstieg der Krankheitsparameter nach Beendigung der Therapie >60 Tage.

**Refraktärität:** Nichtansprechen auf eine Substanz oder erneuter Anstieg der Krankheitsparameter unter Einnahme des Medikaments oder ≤60 Tagen nach Absetzen des Medikaments.

**Double-refraktär:** Gleichzeitiges Vorliegen einer Refraktärität gegenüber eines Proteasominhibitors (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib) und einer immunmodulierenden Substanz (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid).

**Quadruple-refraktär:** Gleichzeitiges Vorliegen einer Refraktärität gegenüber Lenalidomid und Pomalidomid und Carfilzomib und Bortezomib.

**Penta-refraktär:** Gleichzeitiges Vorliegen einer Refraktärität gegenüber Lenalidomid und Pomalidomid und Carfilzomib und Bortezomib und Daratumumab.

**Exposition:** Einnahme einer Substanz ohne darunter refraktär zu werden. Die Therapielinie muss zur Beurteilung seit ≥60 Tagen beendet sein.

**Mögliche/potentielle Studienteilnehmer:** Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen und die Ausschlusskriterien nicht erfüllen, aber nicht an der Studie teilgenommen haben. Somit könnten sie zumindest nach Auswertung der Studienkriterien zusätzliche Studienteilnehmer sein.

**Ausgeschlossene Patienten:** Patienten, die ein oder mehrere Ausschlusskriterien erfüllen oder ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllen.

**Studienausschluss:** Teilnahme an der Studie nicht möglich, da ein oder mehrere Ausschlusskriterien erfüllt werden oder ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllt werden.

**Therapielinie:** Intervall zwischen Therapiebeginn mit einer oder mehreren Substanzen bis zu dem Eintreten eines Progresses, Tod oder *Lost to follow up*. Sobald die Medikation umgestellt wird, weil der Patient eine Refraktärität entwickelt, beginnt die nächste Therapielinie.

**Studydrug:** Studienmedikament, medikamentöse Substanz die in einem RCT analysiert wird.

**Pathologie des Patienten:** Unter diesem Sammelbegriff werden alle Ein- und Ausschlusskriterien zusammengefasst, die sich auf die Komorbiditäten und individuellen Laborparameter des Patienten beziehen. Dazu zählen: Myelomparameter nach

IMWG Kriterien nicht erfüllt, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, erhöhte Leberwerte, HIV-Erkrankung, aktive Hepatitis B, C, Niereninsuffizienz, kardiale Erkrankungen, rezidivierende metabolische Entgleisungen, PNP, aktive Infektion, weitere internistische, psychiatrische, neurologische Nebendiagnosen, in naher Vergangenheit oder aktuelles Vorliegen eines Zweitmalignoms und in dem Zusammenhang erfolgte Chemotherapie oder Radiotherapie, anhaltende GvHD, cerebrale Metastasen des MM, keine Antikoagulation möglich, Teilnahme an anderer Studie, große Operation in naher Vergangenheit oder in naher Zukunft, gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die den Abbau des Studydrugs beeinflussen, Vorliegen einer Amyloidose, Plasmazellleukämie oder autoimmunen hämolytischen Anämie.

**Studienspezifische Gründe aus der onkologischen Therapiesequenz:** Unter diesem Sammelbegriff werden alle Ein- und Ausschlusskriterien zusammengefasst, welche auf Grund der individuellen Vortherapien zu einem Studienausschluss führten und oder besondere Studienkriterien, welche die anderen untersuchten Studienprotokollen nicht aufführten: Keine ASCT in der Vortherapie, ASCT nicht im Studienzeitraum, rascher Progress nach ASCT, erfolgte allogene Transplantation, keine/erfolgte Vortherapie mit bestimmten Chemotherapeutikum/Studydrug, nicht Erreichen oder nicht ausreichend anhaltende Remissionsdauer/- tiefe, Refraktärität gegenüber Studienmedikament, Hypersensitivität gegenüber Studienmedikament, Alter des Patienten (>70/75 Jahre alt).



# Ergebnisse

## 1 Studienpopulation

### 1.1 Ausgeschlossene Patienten

Die zur Analyse zur Verfügung gestellte Datenbank enthält 634 Patienten mit der Diagnose C 90.0 nach ICD. Bei der Durchsicht der Arztbriefe stellte sich heraus, dass insgesamt 223 Patienten aus den folgenden Gründen nicht in die Analyse der an Multiplem Myelom erkrankten Patienten eingeschlossen werden können: 79 Patienten hatten lediglich die Diagnose eines MGUS, 20 Patienten wurden wegen einer AL-Amyloidose behandelt, 19 Patienten hatten die Diagnose eines Smoldering Myelomas. Darüber hinaus stellten sich insgesamt 49 Patienten nur einmalig in der Myelomsprechstunde vor und hatten somit kein *Follow up*. 18 Patienten waren zur Erstdiagnose und 31 Patienten für eine Zweitmeinung im UKD. 56 weitere Patienten hatten eine andere maligne Tumorerkrankung oder es lag keine ausreichende Dokumentation vor (Arztbriefe nicht vorliegend, keine Laborwerte dokumentiert). Das folgende Diagramm (Abb.8) stellt die Ausschlussgründe und die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten dar:

#### Gründe des Ausschlusses aus analysierter Patientenpopulation

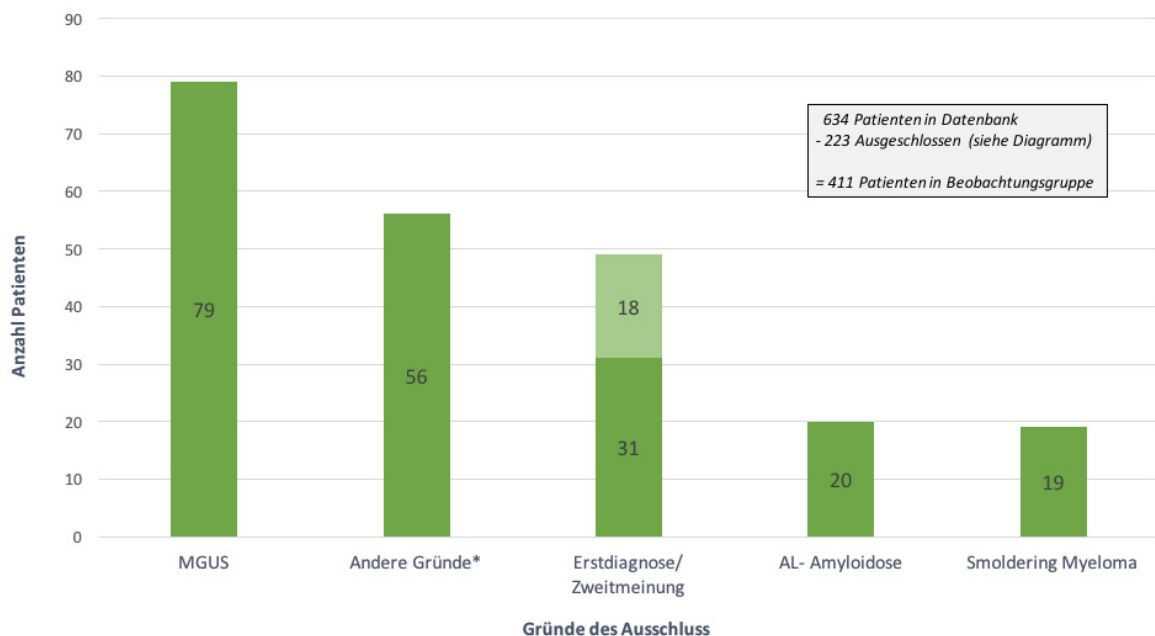


Abb. 8: Gründe des Ausschlusses aus analysierter Patientenpopulation  
Legende: \*=andere maligne Erkrankungen



## 1.2 Patientencharakteristika

Die untersuchte Patientenpopulation besteht nach Ausschluss der 223 Patienten aus insgesamt 411 Patienten, davon sind 61% (250) männlich und 39% (161) weiblich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 60 Jahren (Mittelwert 58,9 Jahre). Der jüngste Patient war bei ED 25 Jahre, der älteste 87 Jahre alt. Der Anteil der Patienten mit ED <65 Jahren machte mit 71% (291) den Großteil der Erkrankten aus.

Die Patienten wurden hinsichtlich ihres Krankheitsstadiums in die Klassifikationssysteme SD und ISS eingeteilt. Der Großteil der Patienten (79%) befand sich bei ED im Stadium III nach SD, insgesamt wurden 74% der Kategorie A zugeordnet. Der größte Patientenanteil mit 43% wurde nach dem ISS dem Stadium I zugeordnet. Absolute und prozentuale Verteilung sind in folgenden Grafiken (Tab. 6-8) zusammengestellt:

### Klassifikation nach SD Stadium I-III

Stadium SD bei ED	Anzahl
I	33 (8%)
II	51 (12%)
III	324 (79%)
Nicht bestimmt	3 (1%)

*Tabelle 6: Klassifikation nach SD Stadium I-III  
Legende: SD: Salmon und Durie, ED: Erstdiagnose*

### Klassifikation nach SD Einteilung A/B

Stadium SD bei ED	Anzahl
A	304 (74%)
B	52 (13%)
Nicht bestimmt	55 (13%)

*Tabelle 7: Klassifikation nach SD Einteilung A/B  
Legende: SD: Salmon und Durie, ED: Erstdiagnose*

### Klassifikation nach ISS

Stadien ISS bei ED	Anzahl
I	178 (43%)
II	110 (27%)
III	104 (25%)
Nicht bestimmt	19 (5%)

*Tabelle 8: Klassifikation nach ISS  
Legende: ISS: International Staging System, ED: Erstdiagnose*

Die Analyse des sezernierten Proteins/ Proteinbestandteils nach Subtypen IgG, IgA, IgM, FLC ergab, dass die Hauptgruppe mit 60% den Subtyp IgG ausmachte. Dabei

wurde die sezernierte Leichtkette kappa zu 68% sezerniert, die Leichtkette Lambda zu 30%. Die genaue Verteilung mit absoluten und prozentuellen Werten ist der untenstehenden Tabellen 9 und 10 zu entnehmen.

#### Subtypen Immunglobuline

Subtyp	Anzahl
IgG	244 (60%)
IgA	74 (18%)
IgM	3 (1%)
FLC	85 (21%)
asekretorisch	3 (1%)
nicht bestimmt	2 (0,5%)
Summe	411 (100%)

*Tabelle 9: Subtypen Immunglobuline*

*Legende: IgG/A/M: Immunglobulin G/A/M, FLC: Freie Leichtkette*

#### Subtypen Leichtketten

Leichtkette	Anzahl
Kappa	281 (68%)
Lambda	125 (30%)
asekretorisch	3 (1%)
nicht bestimmt	2 (0,5%)
Summe	411 (100%)

*Tabelle 10: Subtypen Leichtkette*

Als Teil der Behandlung erhielten 44% (180) der Patienten eine Radiatio. 76% (311) der Patienten bekamen eine Hochdosistherapie mit auto-PBSCT. Die mediane Anzahl der TL lag bei zwei mit einem Range von 1-12 TL, wobei jeweils die höchste TL in dem Beobachtungszeitraum gewertet wurde.

Insgesamt hatten 50% (206) der Patientenpopulation mindestens einen Progress, davon waren 34% (138) der Patienten mindestens einmal refraktär im Verlauf. Darüber hinaus hatten 27% (110) 2 Progresse, 18% (75) hatten 3 Progresse und 9% (40) hatten 4 Progresse. Die Gesamtzahl der Progresse unter Berücksichtigung der Mehrfachprogressen ergibt dabei nicht die Gesamtanzahl der Patienten, da zum Zählen der Therapielinien auch die vorangegangenen Progresse gezählt wurden.

### 1.3 Verteilung der Patienten in TL 1-12 in 2014-2016

Die Abbildung 9 stellt die Verteilung der Patienten in den TL 1-12 in den Jahren 2014, 2015 und 2016 dar. Unterteilt wurde nach der Gesamtanzahl der Patienten in dem jeweiligen Jahr („insgesamt“), den neu dazugekommenen Patienten pro Therapielinie („während des Jahres in TL neu dazu“), der Patientenanzahl, die eine TL beendet haben („TL beendet innerhalb des Jahres“) und diejenigen, die bei dem Übergang in das darauffolgende Jahr in derselben TL geblieben sind („Übergang in Jahr am jeweils 01.01.).

Beispielsweise befanden sich im Jahr 2014 insgesamt 199 Patienten in der TL 1. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 139 Patienten, die aus dem Jahr 2013 bereits in TL 1 waren und in 2014 in der TL 1 blieben sowie 60 Patienten, die innerhalb des Jahres neu dazu kamen. Von diesen 199 Patienten beendeten 38 die TL 1 in 2014, sodass 161 Patienten in TL 1 von 2014 nach 2015 übergangen. Gründe für das Beenden einer TL waren der Übergang in die nächste TL wegen eines Progresses, *Lost to Follow up* oder *Exitus letalis*.

Des Weiteren wurde die Gesamtzahl der Todesfälle, *Lost to Follow up* Patienten und die Progresse in den jeweiligen TL und dem Jahr dokumentiert und für das jeweilige Jahr zusammengefasst. In dem untersuchten Zeitrahmen wurden innerhalb der Patientenpopulation insgesamt 78 Todesfälle verzeichnet: 23 Patienten verstarben im Jahr 2014, 34 Patienten im Jahr 2015 und 21 Patienten in 2016, wobei die Todesursache nicht zwangsläufig durch das MM bedingt war. Darüber hinaus sind 49 *Lost to Follow up* Fälle aufgetreten. 15 ereigneten sich in 2014, 20 in 2015 und 14 in 2016. Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 163 Patienten mit der ED eines behandlungsbedürftigen MM verzeichnet, welche sich aus der Summation der neu hinzugekommenen Patienten in TL 1 in 2014, 2015 und 2016 ergaben.

Während des Beobachtungszeitraums wurden 283 Progresse dokumentiert, wobei der Großteil der Progresse (209) in den ersten drei Therapielinien vorkam.

In der abgebildeten Grafik (Abb. 9) sind die 411 Patienten nicht durch Summation zu erkennen, weil es durch Rezidive und somit Wechsel der TL innerhalb eines Jahres zu Doppeltzählungen kam und auch Patienten mit Vortherapien von außerhalb zugewiesen und zu dem Patientenkollektiv addiert wurden.

## Übersicht Therapielinien 2014-2016

	TL 1	TL 2	TL 3	TL 4	TL 5	TL 6	TL 7	TL 8	TL 9	TL 10	TL 11	TL 12	
<b>Übergang in Jahr am jeweils 01.01.</b>													Summe
2014	139	38	27	16	5	7	1	0	0	0	0	0	233
2015	161	49	24	14	9	2	3	1	0	0	0	0	263
2016	180	62	18	17	8	3	2	1	1	0	0	0	292
												Gesamt	788
<b>Während des Jahres in TL neu dazu</b>													Summe
2014	60	34	16	13	10	3	7	2	0	0	0	0	145
2015	65	37	15	17	7	6	4	2	2	0	0	0	155
2016	38	38	22	15	7	6	2	2	0	2	2	2	136
												Gesamt	436
<b>Insgesamt</b>													Summe
2014	199	72	43	29	15	10	8	2	0	0	0	0	378
2015	226	86	39	31	16	8	7	3	2	0	0	0	418
2016	218	100	40	32	15	9	4	3	1	2	2	2	428
												Gesamt	1224
<b>TL beendet innerhalb des Jahres</b>													Summe
2014	38	23	19	15	6	8	5	1	0	0	0	0	115
2015	45	24	22	14	10	6	5	2	1	0	0	0	129
2016	45	32	19	11	9	6	2	2	1	2	2	2	133
												Gesamt	377
<b>Progresse</b>													Summe
2014	32	18	13	10	3	8	3	0	0	0	0	0	87
2015	35	16	17	9	6	4	3	2	1	0	0	0	93
2016	40	23	15	9	7	2	1	1	1	2	2	0	103
												Gesamt	283

<b>Exitus letalis</b>	
2014	23
2015	34
2016	21
Gesamt	78

<b>Lost to Follow up</b>	
2014	15
2015	20
2016	14
Gesamt	49

<b>Neue Erstdiagnosen</b>	
2014	60
2015	65
2016	38
Gesamt	163

Abb. 9: Übersicht Therapielinien 2014-2016

Legende: Patientenpopulation mit 411 Patienten darin nicht sichtbar, weil Doppeltzählungen durch TL-Wechsel innerhalb des Jahres und Patienten von außen in TL 1-12 dazukommen, TL: Therapielinie

Die mediane Anzahl der durchlaufenen Therapielinien im Rahmen der Erkrankung MM lag bei 2 Linien. Bei der Untersuchung der Therapielänge bis zum nächsten Rezidiv wurde ein immer kürzer werdender zeitlicher Abstand verzeichnet. Die mediane Therapielänge von der ED bis zum 1. Krankheitsprogress betrug 1035 Tage (Mittelwert 1355 Tage). Die 2. Therapielinie, also der Zeitpunkt zwischen 1. und 2. Rezidiv war hingegen fast halb so lang und betrug im Median 593 Tage (Mittelwert 1400 Tage). Vom 2.-3. Rezidiv waren es im Median 380 Tage (Mittelwert 530 Tage) und die 4. Therapielänge betrug im Median nur noch 259 Tage (Mittelwert 333 Tage). Zur Veranschaulichung ist untenstehend die Therapielänge in Monaten mittels Boxplot abgebildet (Abb.10).

**Boxplot Dauer Therapielänge in Monaten**

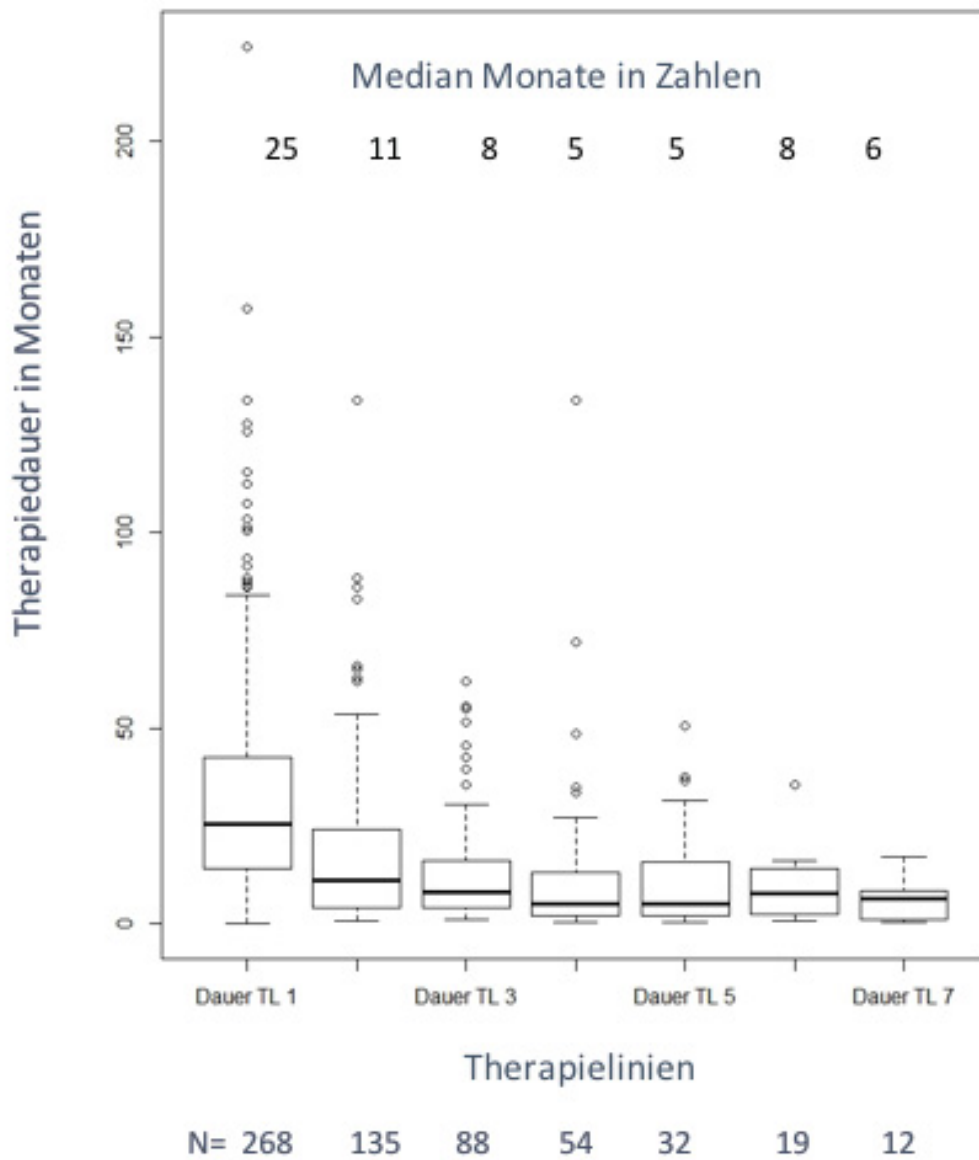


Abb. 10: Boxplot Dauer Therapielänge in Monaten

Legende: Therapielänge nur ausgewertet, wenn TL beendet wurde. Keine Auswertung von TL ≥8 da ≤5 Patienten. TL: Therapielinie, N: Patientenzahl, bezieht sich auf alle Patienten der Patientenpopulation

## 1.4 Analyse Exposition und Refraktäritäten der Patienten zwischen 2014-2016

Die Begriffe Exposition und Refraktärität sind im Kapitel Material und Methoden sowie unter dem Kapitel Krankheitsprogress in der Einleitung definiert.

Um retrospektiv einen Überblick über passende Studien für die Patientenpopulation am UKD zu gewinnen, wurden alle Patienten aus den TL 1-12 in 2014-2016 hinsichtlich ihrer Exposition und Refraktärität gegenüber den verabreichten Substanzen analysiert. Ausgewertet wurden nur abgeschlossene Therapielinien. Es wurden 261 Expositionen und 419 Refraktäritäten von insgesamt 283 Patienten dokumentiert. In der Gesamtsumme machten die Expositionen 38% und die Refraktäritäten 62% aus.

In der folgenden Grafik (Abb. 11) wurden die 261 Expositionen und 419 Refraktäritäten jeweils als 100% gewertet und in Substanzgruppen aufgeteilt.

Der größte Anteil der Refraktäritäten war durch Lenalidomid mit 39% bedingt, gefolgt von Bortezomib mit 24%. Thalidomid, Pomalidomid und Bendamustin hatten ebenfalls einen erwähnenswerten Anteil von 10% bzw. 8%.

Bortezomib hatte mit 59% den größten Anteil an den Expositionen, gefolgt von Lenalidomid mit 17% und Thalidomid mit 14%.

### Exposition/Refraktärität von 283 Patienten zwischen 2014-2016

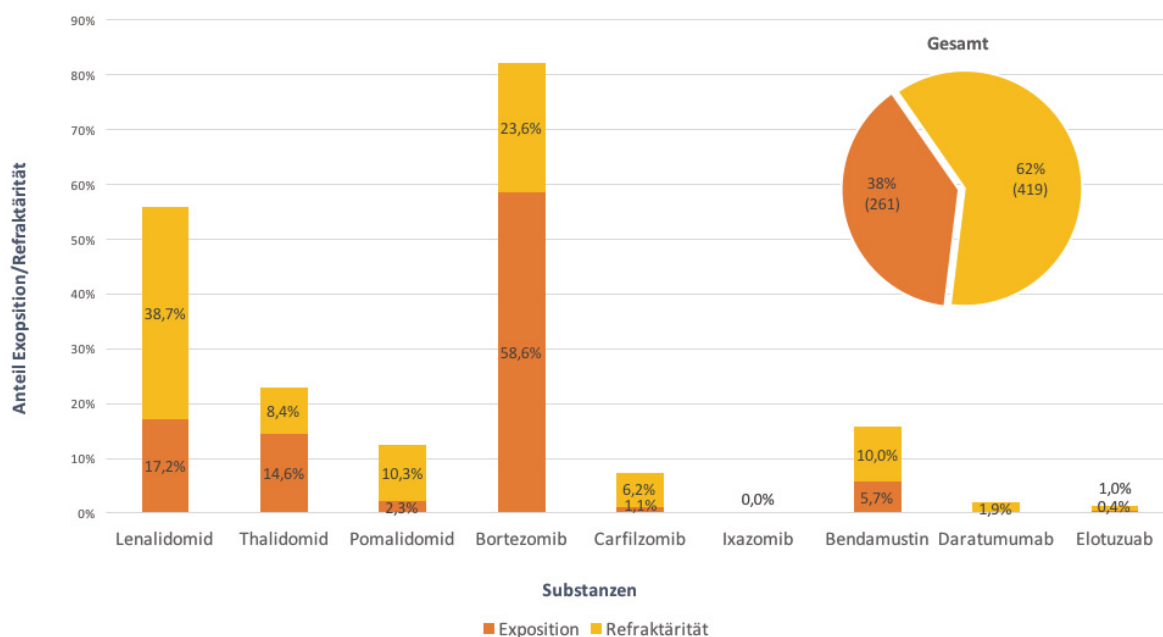


Abb. 11: Exposition/Refraktärität von 283 Patienten zwischen 2014-2016

Legende: Prozentzahlen beziehen sich auf Exposition  $n=261 = 100\%$  und Refraktärität  $n=419 = 100\%$  von 283 Patienten zwischen 2014 und 2016 in TL 1-12

In der folgenden Grafik (Abb. 12) ist jeweils die Verteilung der Exposition und Refraktärität pro Substanz von 283 Patienten in TL 1-12 zwischen 2014-2016 untersucht worden.

Insgesamt ist zu erkennen, dass die Refraktäritäten jeweils den größeren Anteil pro Substanz ausmachten. Außer bei Bortezomib und Thalidomid lag eine höhere Rate

an exponierten Patienten vor. Daratumumab führte bei 8 Patienten zur Refraktärität, kein Patient hatte eine reine Exposition.

### Anteil Exposition und Refraktärität pro Substanz

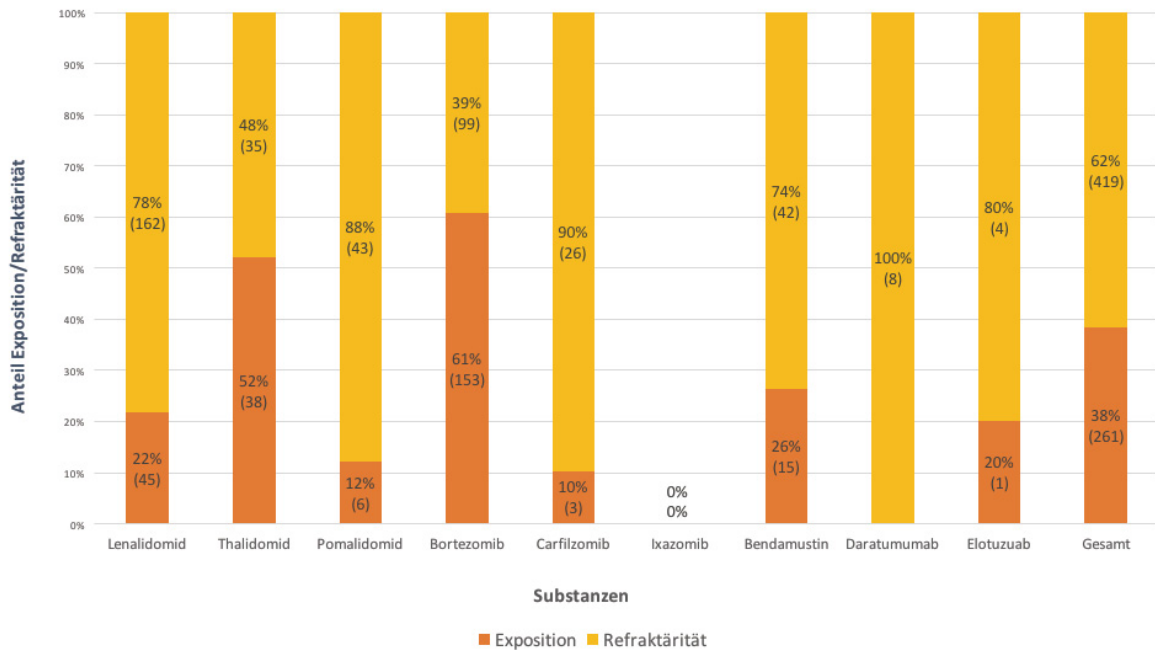


Abb. 12: Anteil Exposition und Refraktärität pro Substanz

Legende: Ausgewertet wurden die Verteilung der Exposition/ Refraktärität von einer Substanz von 283 Patienten in TL 1-12 zwischen 2014-2016

Die folgende Grafik (Abb. 13) dient der Darstellung von den Mehrfach-Refraktäritäten der analysierten 283 Patienten in TL 1-12 zwischen 2014-2016. Die Prozentangaben beziehen sich auf n=419 Refraktäritäten =100%. Die doppelte Refraktärität (*Double-Refractory*) machte den größten Anteil mit 17% (entspricht 72 Patienten) aus.

Die anschließende Grafik (Abb. 14) zeigt die Verteilung von Mehrfachrefraktäritäten im Verhältnis zu den Patienten ohne Mehrfachrefraktärität aufgeschlüsselt in die Anzahl der Rezidive. Je mehr Rezidive ein Patient erlitt, desto größer wurde die Zahl der Mehrfachrefraktäritäten. Beim 3. Rezidiv hatten 50% (17) der Patienten keine Mehrfachrefraktärität und 50% (17) eine doppelte Refraktärität gegenüber einem IMiD und PI entwickelt. Die *Quadruple*- und *Pentarefraktärität* trat in dieser Population zwischen dem 4.-11. Rezidiv auf. Ab der 8. TL gab es keinen Patienten mehr ohne eine Mehrfachrefraktärität.

### Mehrfach-Refraktäritäten von 283 Patienten in TL 1-12 zwischen 2014-2016

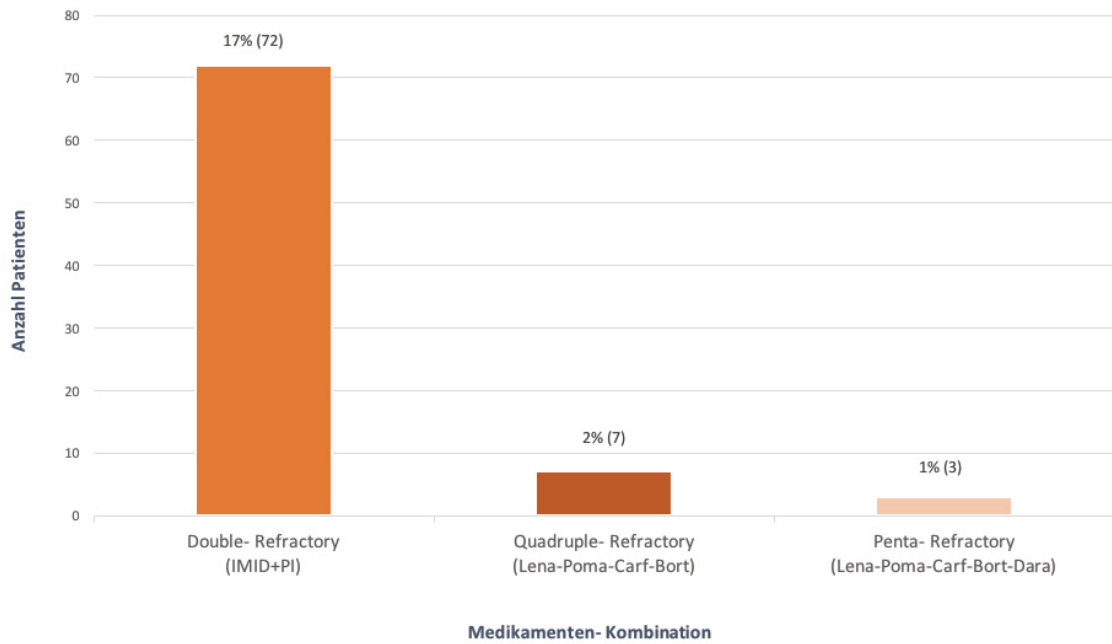


Abb. 13: Mehrfach-Refraktäritäten von 283 Patienten in TL 1-12 zwischen 2014-2016  
 Legende: % Angaben beziehen sich auf n =419=100% Refraktäritäten von 283 Patienten in TL 1-12 zwischen 2014-2016, TL: Therapielinie, IMiD (Immunomodulatory drug): Immunmodulatorische Substanz, PI: Proteasom-inhibitor, Lena: Lenalidomid, Poma: Pomalidomid, Carf: Carfilzomib, Bort: Bortezomib

### Verteilung der Refraktärität bei Rezidiven in 2014-2016

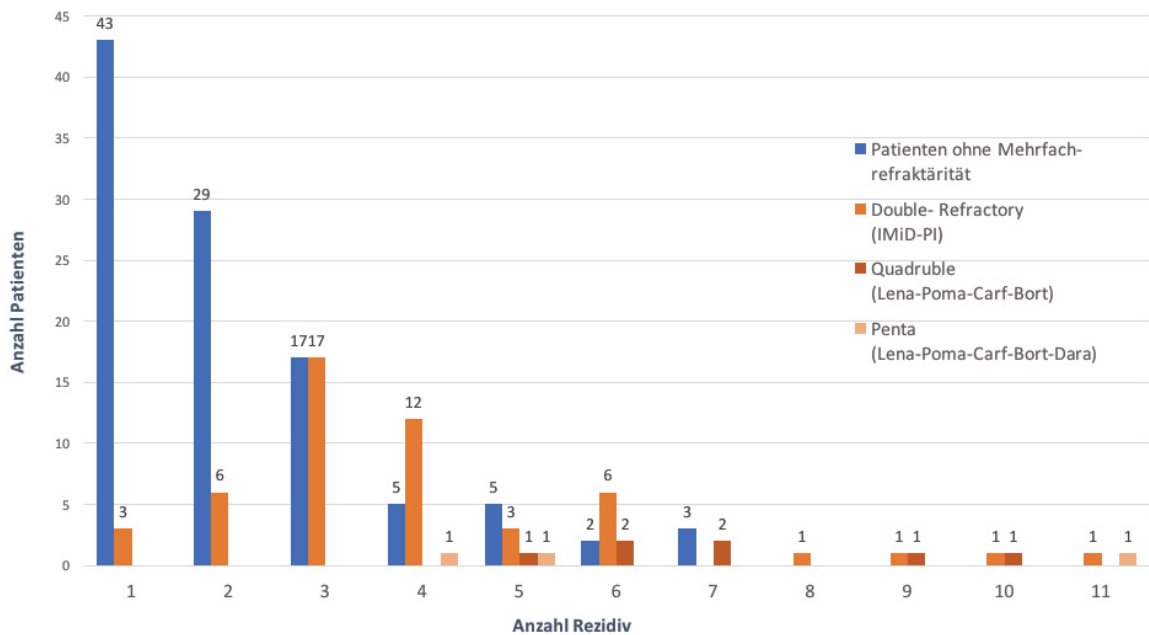


Abb. 14: Verteilung der Refraktärität bei Rezidiven in 2014-2016  
 Legende: IMiD: Immunmodulierende Substanzen, PI: Proteasom-inhibitoren, Lena: Lenalidomid, Poma: Pomalidomid, Carf: Carfilzomib, Bort: Bortezomib, Dara: Daratumumab



Nachfolgend sind die Progresse im Hinblick auf ihre Expositionen und Refraktäritäten nach Jahren geordnet, in die vorhandenen TL aufgeteilt und jeweils einer Substanzgruppe (IMiD, PI, Bendamustin und Antikörper) zugeordnet (Abb. 15-17). Eine detaillierte Auflistung der Expositionen und Refraktäritäten, bezogen auf die einzelnen Substanzen nach Jahr und TL aufgeschlüsselt, findet sich im Anhang (Abb. 55-57).

Da Exposition und Refraktärität gegenüber dem Studydrug ein häufiges Ausschlusskriterium der RCTs ist, ermöglichen die Darstellungen einen tieferen Einblick in die Verteilung der Refraktäritäten und Expositionen in den Jahren und pro TL. Die Zahlen sind absolute Zahlen und beziehen sich jeweils auf die verzeichneten Progresse pro Jahr, wobei Mehrfachzählungen bei Progressen möglich sind, wenn zum Zeitpunkt des Progresses bereits mehrere Refraktäritäten oder Expositionen vorlagen. Die Expositionen und Refraktäritäten nahmen in allen drei Jahren mit steigender TL-Anzahl ab, weil auch die Patientenzahl und somit die Progresse abnahmen. Je später die TL, desto mehr überwogen die Refraktäritäten gegenüber den Expositionen in allen 3 Jahren. Die Entwicklung von Mehrfachrefraktäritäten in der Population wurde nur insgesamt retrospektiv auf den Zeitraum 01.01.2014-31.12.2016 in der TL 1-12 untersucht und nicht einzeln danach aufgeschlüsselt, in welcher TL wie viele Mehrfachrefraktäritäten vorlagen.

#### Exposition/Refraktärität von insgesamt 87 Progressen in TL 1-7 in 2014

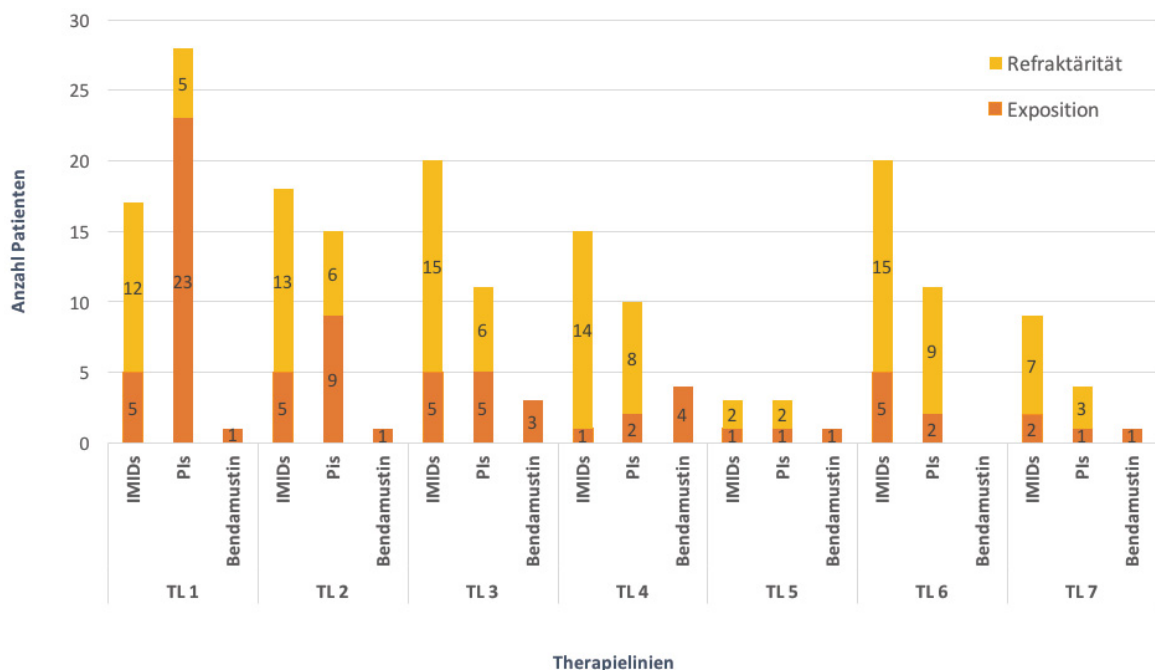


Abb. 15: Exposition/Refraktärität von insgesamt 87 Progressen in TL 1-7 in 2014  
 Legende: Exposition= Medikament erhalten und TL beendet ohne Progress <60 Tagen. Refraktär= Nichtansprechen oder Progress unter Einnahme der Substanz oder Progress bei beendeter TL <60 Tagen. 87 Patienten hatten in 2014 einen Progress, der auf Exposition und Refraktärität untersucht wurde. TL: Therapielinie, IMiDs (Immunomodulatory drugs): Immunmodulatorische Medikamente, PIs: Proteasominhibitoren

**Exposition/Refraktärität von insgesamt 93 Progressen in TL 1-9 in 2015**

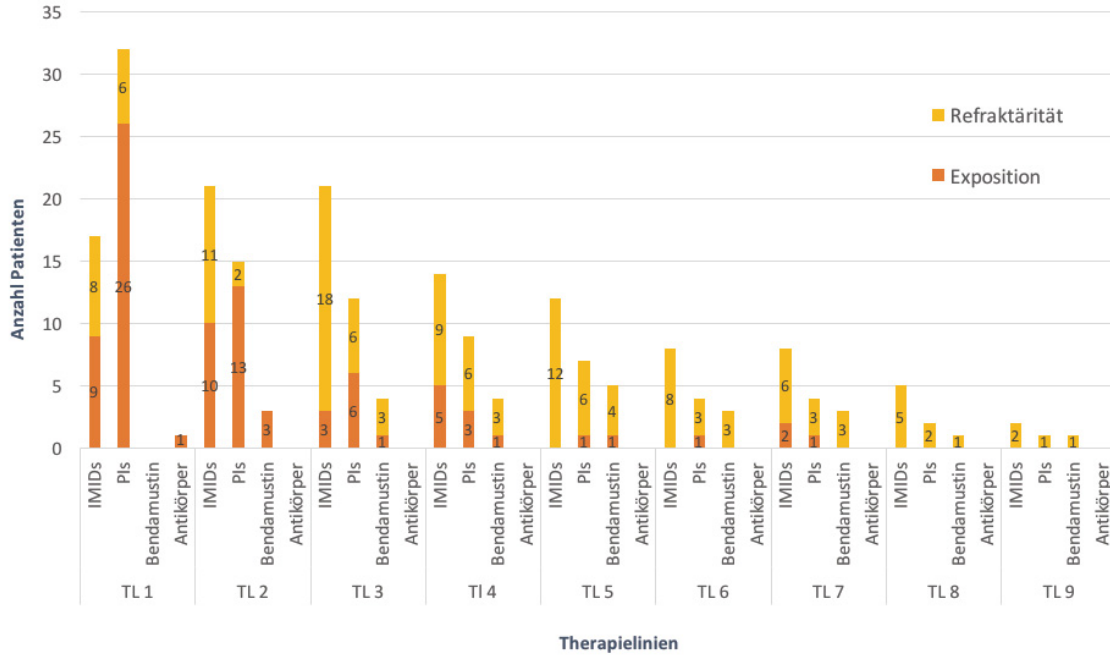


Abb. 16: Exposition/Refraktärität von insgesamt 93 Progressen in TL 1-9 in 2015  
 Legende: Exposition= Medikament erhalten und TL beendet ohne Progress <60 Tagen. Refraktar= Nichtansprechen oder Progress unter Einnahme der Substanz oder Progress bei beendeter TL <60 Tagen. 93 Patienten hatten in 2015 einen Progress, der auf Exposition und Refraktärität untersucht wurde. TL: Therapielinie, IMiDs (Immunomodulatory drugs): Immunmodulatorische Medikamente, Pls: Proteasominhibitoren

**Exposition/Refraktärität von 103 Progressen in TL 1-11 in 2016**

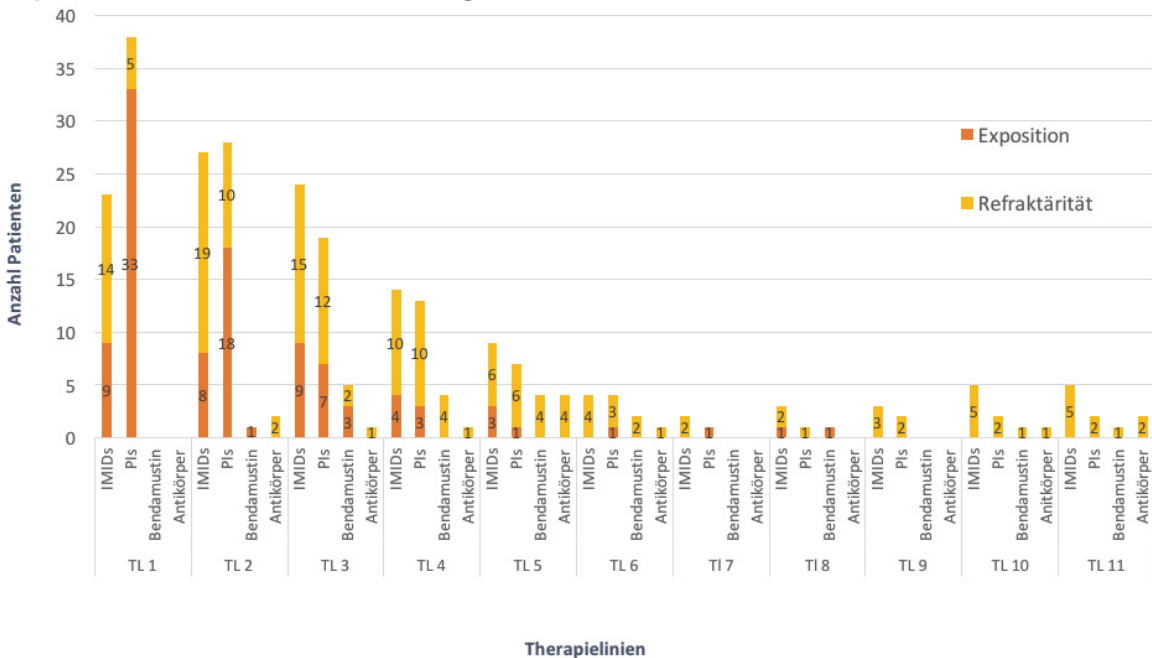


Abb. 17: Exposition/Refraktärität von insgesamt 103 Progressen in TL 1-11 in 2016  
 Legende: Exposition= Medikament erhalten und TL beendet ohne Progress <60 Tagen. Refraktar= Nichtansprechen oder Progress unter Einnahme der Substanz oder Progress bei beendeter TL <60 Tagen. 103 Patienten hatten in 2016 einen Progress, der auf Exposition und Refraktärität untersucht wurde. TL: Therapielinie, IMiDs (Immunomodulatory drugs): Immunmodulatorische Medikamente, Pls: Proteasominhibitoren

## 1.5 Medikamentenanalyse

Um einen genaueren Einblick in die diversen medikamentösen Behandlungskonzepte der Studienpopulation zu gewinnen, wurden die Therapieregime von insgesamt 162 Patienten beispielhaft ausgewertet, die eine TL 1 zwischen 2014 und 2016 am UKD begonnen haben. In Abbildung 18 sind diese Patienten unter „neue Erstdiagnosen“ zu erkennen (163), wobei ein Patient zwar in 2016 diagnostiziert, aber bis zum 31.12.2016 keine Therapie eingeleitet wurde (bzw. diese nicht dokumentiert wurde). Aus diesem Grund wurden nur 162 Patienten analysiert. Insgesamt wurden 115 der Patienten mit einer Hochdosistherapie (HDT) und anschließender auto-PBSCT behandelt. Zu dieser Gruppe zählten auch insgesamt 34 Teilnehmer aus Studien mit einem HDT-Konzept: 12 Teilnehmer der LenaMain- Studie und 22 der GMMG-HD-6 Studie. 47 Patienten erhielten ein alternatives Behandlungskonzept ohne HDT.

Das Hochdosis-Therapieregime liess sich nochmals in 4 Untergruppen aufspalten: Die größte Gruppe mit 41% bildete die Induktionstherapie mit Velcade, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD) ohne anschließende Erhaltung. Eine VCD-Induktion mit anschließender Lenalidomid-Erhaltung bekamen 25%. Das Therapiekonzept VCD-Induktion mit VDT- (Bortezomib, Dexamethason, Thalidomid) Konsolidierung wurde bei 22% der Patienten angewandt. Die kleinste Behandlungsgruppe mit 12% bildete das Regime der VRD-(Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) Induktion mit oder ohne Elotuzumab und Lenalidomid Erhaltung im Rahmen der HD 6 Studie. 11 von 14 Patienten erhielten das *Studydrug* Elotuzumab.

Die Therapieregime der 47 Patienten, welche keine HDT erhalten haben, liess sich in 7 Kategorien unterteilen: Die größte Gruppe machte mit 45% eine VCD-Therapie aus, gefolgt von 21%, die mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) behandelt wurden und 11%, die VMP (Velcade, Melphalan, Prednisolon) erhielten. Das Therapiekonzept basierend auf einer Bortezomib-Kombination konnte nochmal unterteilt werden in 9%, welche anschließend eine Lenalidomid-Erhaltung bekamen und 6%, welche eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid (T) oder Bortezomib-Thalidomid (VT) bekamen. Die kleinsten Gruppen machten jeweils mit 4% die Therapieregime Lenalidomid- Dexamethason (Rd) und Bortezomib als Monotherapie (V) aus.

## TL 1: Hochdosis vs. keine Hochdosis

Analysiert wurden die unterschiedlichen Therapieregime von insgesamt 162 Patienten, die eine TL 1 zwischen 2014-2016 am UKD begonnen haben.

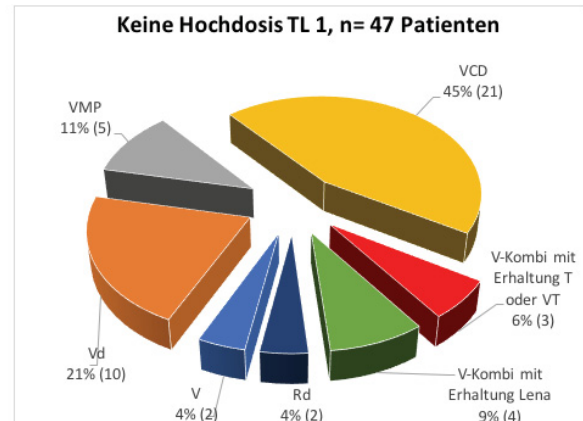
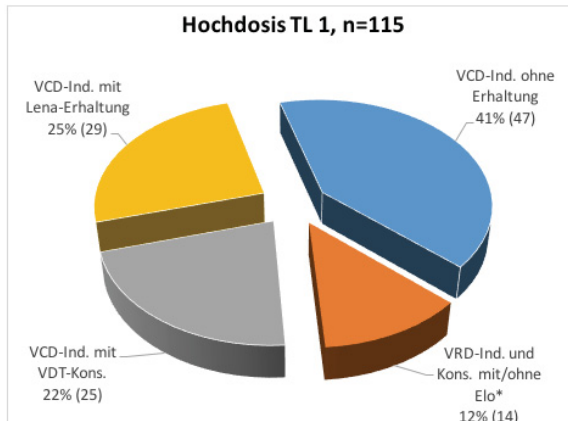
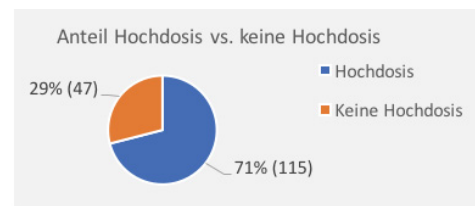


Abb. 18: TL 1: Hochdosis vs. keine Hochdosis

Legende: \*= Im Rahmen der HD 6 Studie 10% (11) mit Elotuzumab, TL: Therapielinie, V: Velcade, C: Cyclophosphamid, D/ d: Dexamethason, T: Thalidomid, R/ Lena: Lenalidomid, Elo: Elotuzumab, M: Melphalan, P: Prednisolon, Ind.: Induktion, Kons.: Konsolidierung, Kombi: Kombination, n: Anzahl der Patienten, UKD: Uniklinikum Düsseldorf, vs.: versus

## 1.6 Studienteilnahme

Die Patientenpopulation mit 411 Personen wurde darüber hinaus auf ihre Teilnahme an einer Studie im Rahmen der MM-Behandlung am UKD analysiert. Wurde die Studienteilnahme an einer jeweiligen Studie in den Arztbriefen oder in einem universitätsinternen Dokument mit Auflistung der Studienteilnehmer vermerkt, galten diese Patienten als Studienteilnehmer. Dies ergab eine Studienteilnahme von insgesamt 36% (150 Personen) im Vergleich zu einer Nichtteilnahme mit 61% (251 Personen) sowie einer aktiven Studienablehnung von 2% (10 Personen), welche in den Arztbriefen dokumentiert wurde. Die Dunkelziffer der aktiven Ablehnung ist möglicherweise höher.

Von den 36% Studienteilnehmern waren der Großteil der Patienten Teilnehmer einer Erstlinientherapiestudie: Die LenaMain Studie rekrutierte 25,5% (105) Teilnehmer, gefolgt von der HD 6 Studie mit 5,8% (24) Teilnehmern. Bei den Rezidivstudien hatte die Hochdosis Relapse-Studie mit 1,5% (6) Studienteilnahme die meisten Patienten. Die anderen Rezidivstudien Stratus, Aspire, Castor, Millennium, Vantage und Optimum verzeichnen jeweils nur <1% Studienteilnehmer. Die genaue Verteilung und die in den Studien untersuchten Substanzen sind der untenstehenden Abbildung 19 zu entnehmen.

## Verteilung Studienteilnahme/Ablehnung in der Gesamtpopulation (411 Patienten)

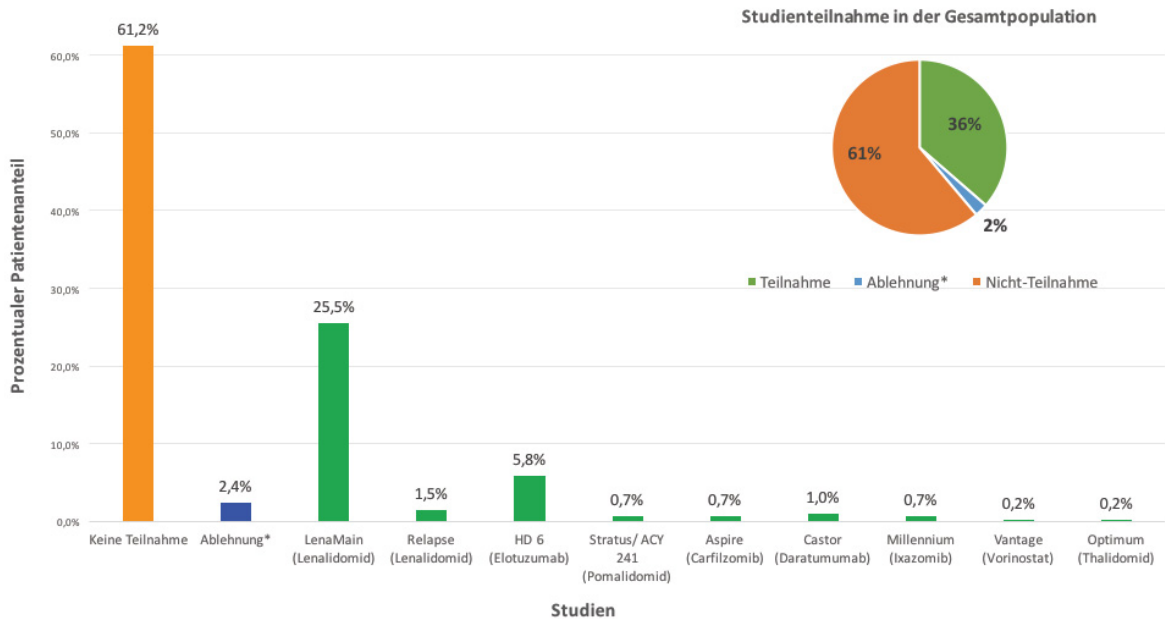


Abb. 19: Verteilung Studienteilnahme/Ablehnung  
 Legende: \* Ablehnung vermerkt in Arztbrief (Cave: Dunkelziffer)

## 2 Auswertung Ein- und Ausschlusskriterien der durchgeführten Studien am UKD

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kriterien, die zum Ausschluss an den Studien für Erstdiagnosen oder Rezidiven geführt haben. Dabei sind die alle Kriterien, welche in den Studienprotokollen im Anhang zu finden sind, so formuliert worden, dass es Ausschlusskriterien sind. Aus der Patientenpopulation mit 411 Patienten wurden jeweils diejenigen Personen analysiert, welche im jeweils rekrutierenden Studienzeitraum (siehe Abb. 7) am UKD eine ED oder ein Rezidiv hatten. Die HD 6 Studie hatte einen Rekrutierungszeitraum über den 31.12.2016 hinaus. Alle Patienten mit ED ab dem 01.01.2017 wurden nicht in dieser Analyse berücksichtigt.

### 2.1 Studien für Erstdiagnosen

#### 2.1.1 LenaMain

Die LenaMain Studie als Erstlinientherapie diente der randomisierten Prüfung von Lenalidomid 5mg versus 25mg in der Erhaltungstherapie nach HDT.

Die Analyse der Patientenpopulation in der TL 1 im LenaMain Studienzeitraum 30.04.2009-15.02.2015 ergab 270 Patienten. Von diesen Patienten wurden 125 (46%) am UKD in die Studie eingeschlossen. 116 (43%) Patienten konnten an dieser Studie nicht teilnehmen, da sie die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten. 29 (11%) Patienten haben alle Studienkriterien erfüllt, sodass sie aus retrospektiver Betrachtung in die Studie hätten eingeschlossen werden können.

Hauptanteil des Studienausschlusses (Abb. 20) haben die Punkte „HDT mit ASCT nicht erhalten“ bzw. ein früher Progress nach ASCT oder wenn die ASCT zeitlich nicht nah genug am Studienzeitraum lag. Auch die internistischen Nebendiagnosen, zu denen die Ausschlussfaktoren „erhöhte Leberwerte“, „HIV; aktive Hepatitis A, B“ zählten, machten einen großen Teil der Studienausschlüsse aus. Knapp 5% der Population konnte wegen eines Zweitmalignoms nicht teilnehmen, die obere Altersgrenze von 75 Jahren schloss mit 3% ebenso einen Teil der Population aus. Die Anzahl der kumulierten Studienausschlussgründe (Abb. 21) lag zwischen 1 und 4 Gründen. In 1% der Fälle kamen 4 Studienausschlussgründe vor.

### LenaMain: Studienausschlussgründe

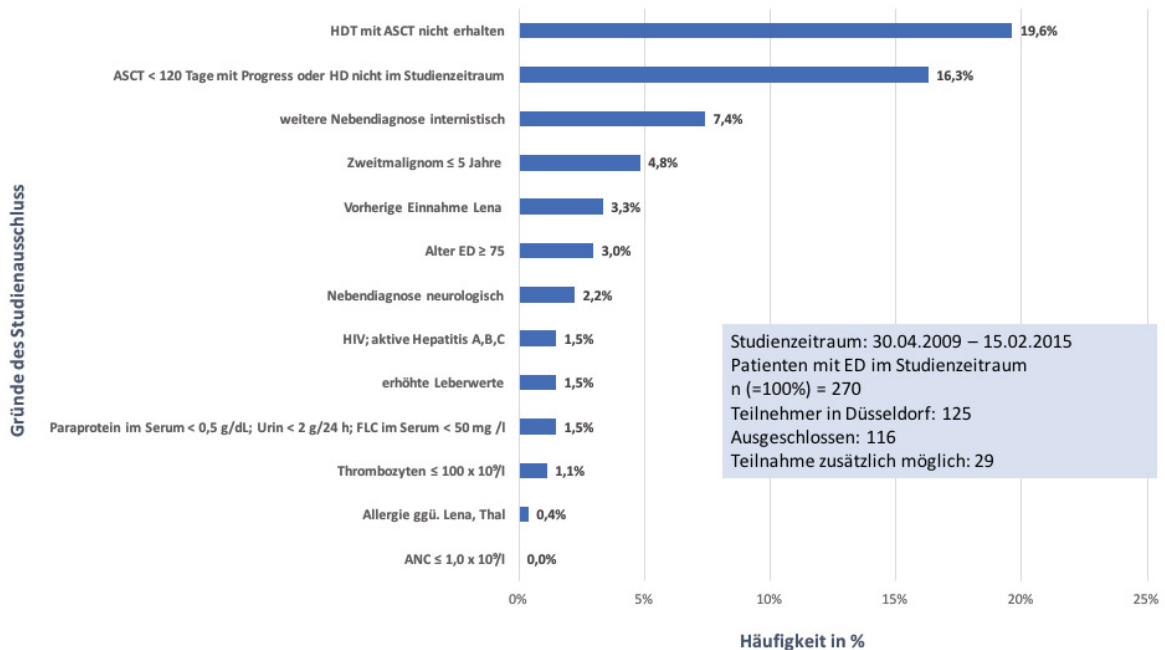


Abb. 20: LenaMain: Studienausschlussgründe

Legende: nicht beurteilte Kriterien sind ECOG-Performance-Status ≤2, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. ASCT: autologe Stammzelltransplantation, ED: Erstdiagnose, Lena: Lenalidomid, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, IMWG (International Myeloma Working Group): Internationale Myelom Arbeitsgruppe, ggü.: gegenüber, Lena: Lenalidomid, Thal.: Thalidomid, ANC (Absolute Neutrophile Count): absolute Neutrophilenzahl



### LenaMain: kumulierte Ausschlussgründe

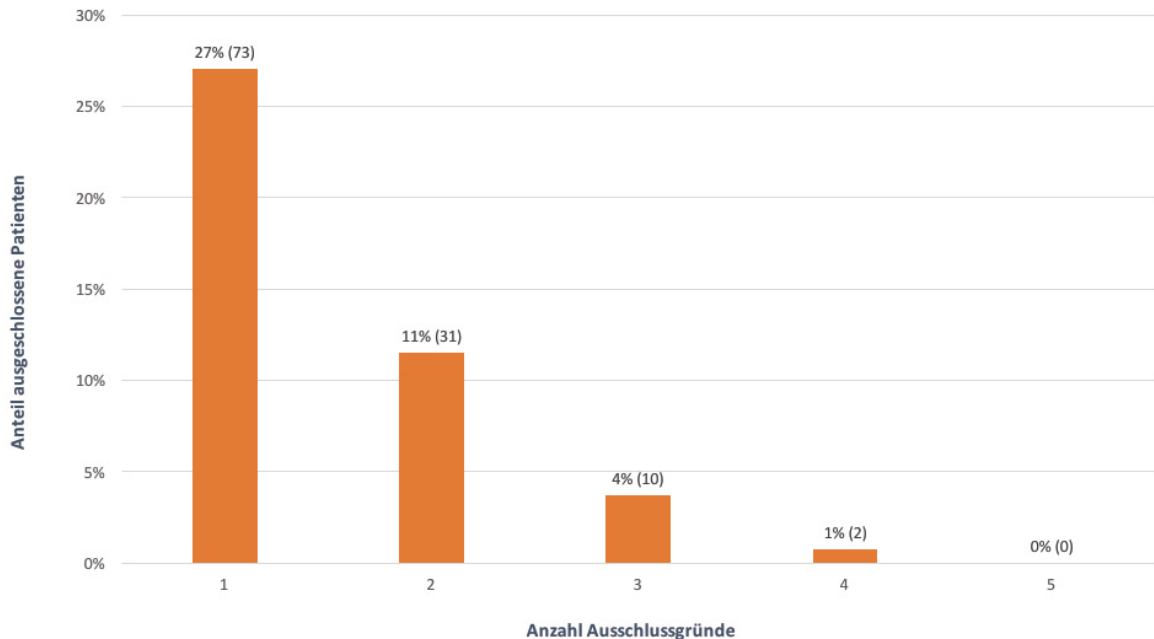


Abb. 21: LenaMain: Anzahl der kumulierten Studienausschlussgründe  
Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie  
Bei LenaMain n=270

### 2.1.2 GMMG HD6

Die GMMG HD6 Studie als Erstlinientherapie diente der Zulassung von Elotuzumab und war eine randomisierte Prüfung zwischen VRD-HDT-VRD mit Lenalidomid-erhaltungstherapie +/- Elotuzumab.

Der ursprüngliche UKD-Studienzeitraum vom 20.10.2015 bis zum 11.09.2017 wurde bis zum 31.12.2016 ausgewertet und es befanden sich 65 Patienten aus der Patientenpopulation in der TL 1. 25 (38%) davon sind in die GMMG HD 6 Studie eingeschlossen worden. 7 (11%) Teilnehmer wurden nicht eingeschlossen, obwohl sie alle Kriterien erfüllten. Bei 33 Patienten (51%) konnte aufgrund der Studienkriterien kein Studieneinschluss erfolgen.

Der Hauptteil des Studienausschlusses machte mit 13,8% das Nichterfüllen der durch die IMWG festgelegten Laborkriterien für einen messbaren Tumorverlaufspareparameter des MM aus (Abb.22). Zudem verhinderten das Vorliegen einer Polyneuropathie sowie die Altersgrenze von 70 Jahren für viele Patienten den Studieneinschluss. Ähnlich wie bei der LenaMain Studie scheiterte die Studienteilnahme auch an internistischer Komorbidität (erhöhte Leberwerte, Dialysepflichtigkeit, Herzinsuffizienz, chronische Infektion). Ebenso waren Anämie und Thrombozytopenie sowie das Vorliegen eines Zweitmalignoms wesentliche Faktoren.

Die kumulierten Ausschlussgründe reichten von 1 bis 4 Gründen pro Patient. 26% (17 Personen) hatten nur einen Studienausschlussgrund, 8% (5 Patienten) hatten 2 Gründe. 3 und 4 Ausschlussgründe lagen bei 11% bzw. 6% vor (Abb. 23).



## HD 6: Studienausschlussgründe

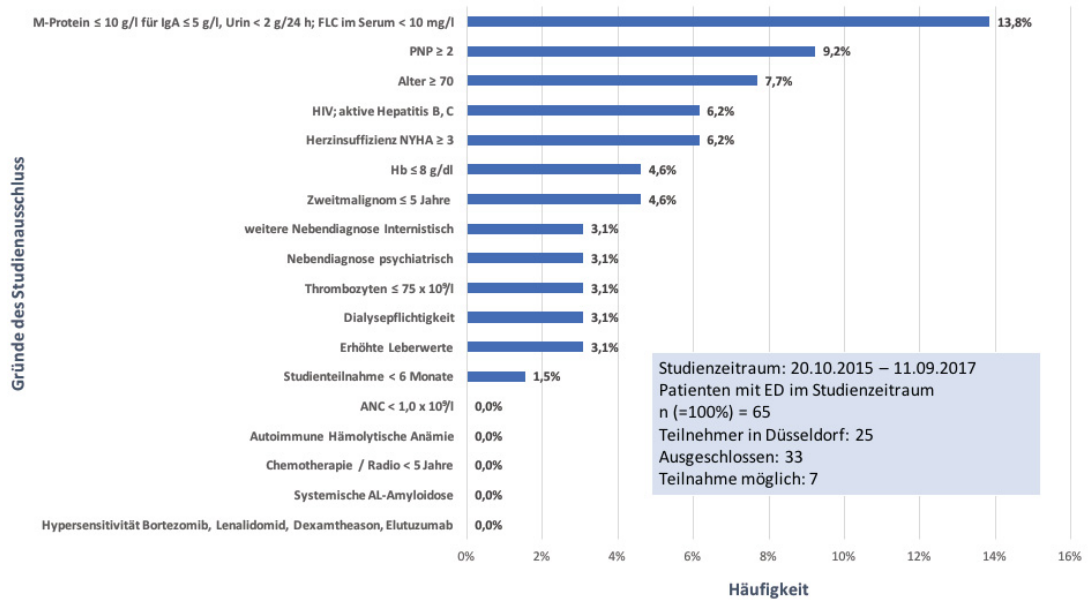


Abb. 22: HD 6: Studienausschlussgründe

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: WHO-Performance-Status ≤3, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. M-Protein: monoklonales Protein, IgA: Immunglobulin A, PNP: periphere Polyneuropathie, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, NYHA: New York Heart Association, FLC: Freie Leichtketten, Hb: Hä-mogloblinwert, Radio: Strahlentherapie, AL: Leichtketten Amyloidose, ED: Erstdiagnose, n= Patientenzahl

## HD 6: kumulierte Ausschlussgründe

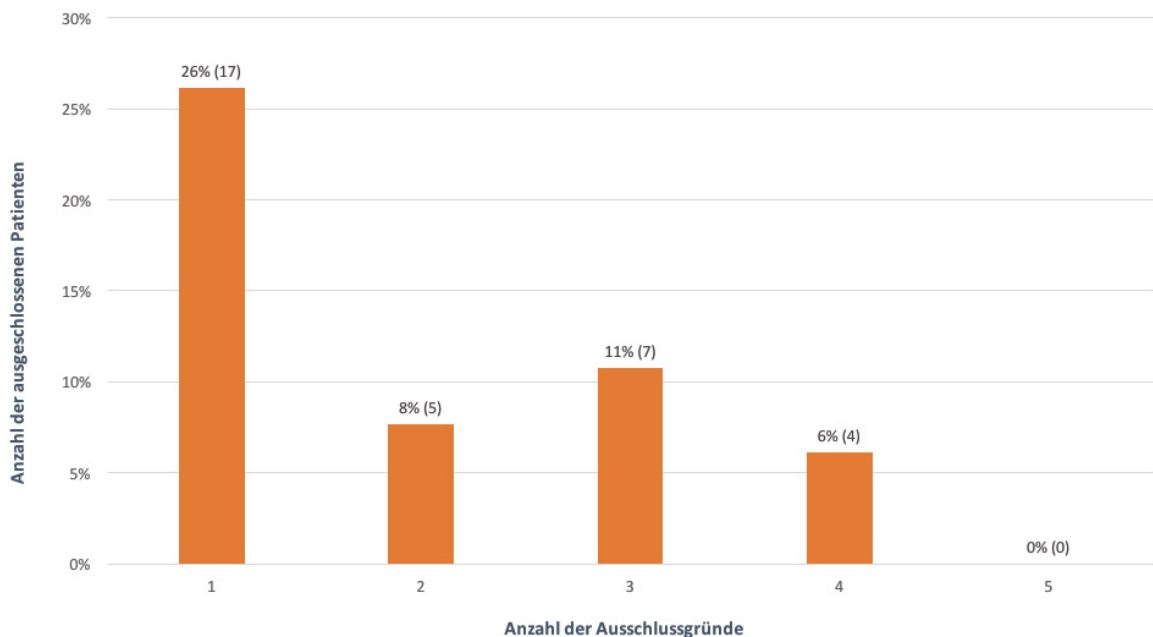


Abb. 23: HD 6: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe

Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie. Bei HD 6: n=65

## 2.2 Rezidivstudien am UKD

### 2.2.1 Castor

Die Castor Studie als frühe Rezidivstudie diente der Zulassung von Daratumumab und ist eine randomisierte Prüfung zwischen DVd versus Rd.

Die Patientenpopulation im Castor-Studienzeitraum vom 16.12.2014 bis 09.06.2015 ergab 45 Patienten in TL 1-3 mit einem dokumentierten Progress. Davon sind 4 (9%) am UKD in die Studie eingeschlossen worden. 22 Patienten (49%) erfüllten nicht die Ein- und Ausschlusskriterien. 19 (42%) hingegen erfüllten alle Kriterien, sodass sie zusätzlich in die Studie hätten eingeschlossen werden können.

Den Hauptanteil des Studienausschlusses bedingte die Kategorie „mindestens eine TL ohne Erreichen einer partiellen Remission“ mit 11%. Zur Definition der partiellen Remission siehe Abbildung 1 im Einleitungsteil. Weitere häufige Ausschlussgründe waren die Niereninsuffizienz, Polyneuropathie und Zweitmalignom mit jeweils fast 9% (Abb.24). Nur eine geringe Patientenanzahl erfüllte nicht die neurologischen und infektiösen Kriterien sowie die Laborparameter.

Die kumulierten Studienausschlussgründe umfassten bis zu 3 Gründe pro Patient. Die Mehrheit hatte mit 42% nur einen Ausschlussgrund, 17% erfüllten 2 Gründe und 4% erfüllten 3 Gründe (Abb. 25).

#### Castor: Studienausschlussgründe

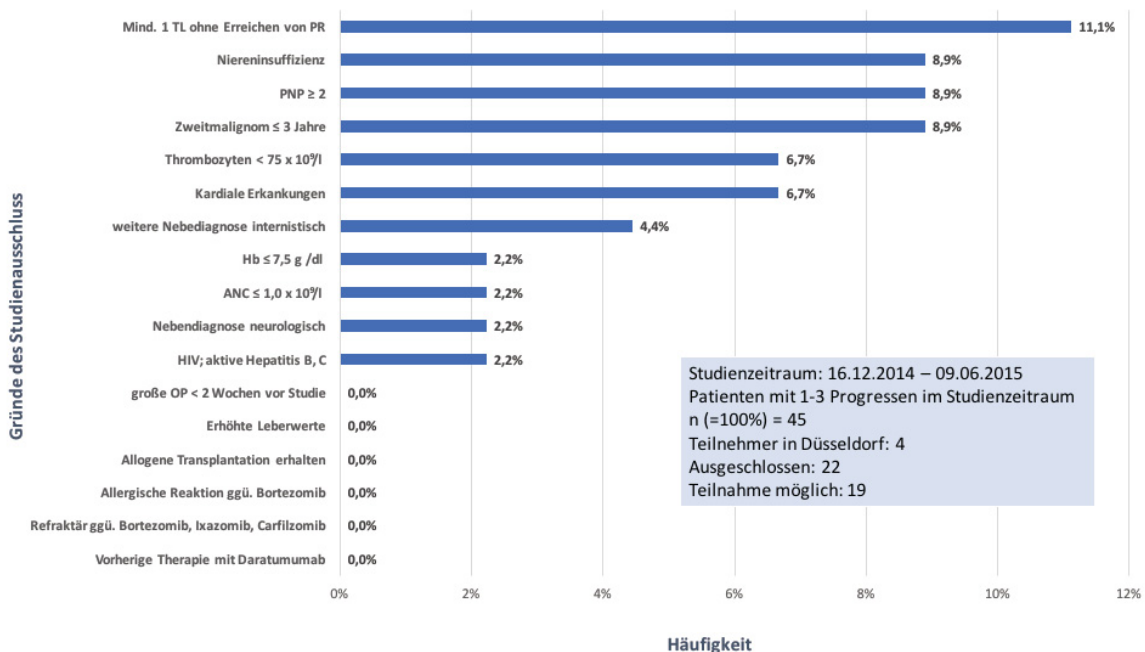


Abb. 24: Castor: Studienausschlussgründe

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: ECOG-PS ≤2, Lebenserwartung ≥3 Monate, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. HIV: humanes Immundefizienz-Virus, ggü.: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, Hb: Hämoglobinwert, PNP: periphere Polyneuropathie, PR: partielle Remission n: Patientenzahl

### Castor: kumulierte Ausschlussgründe

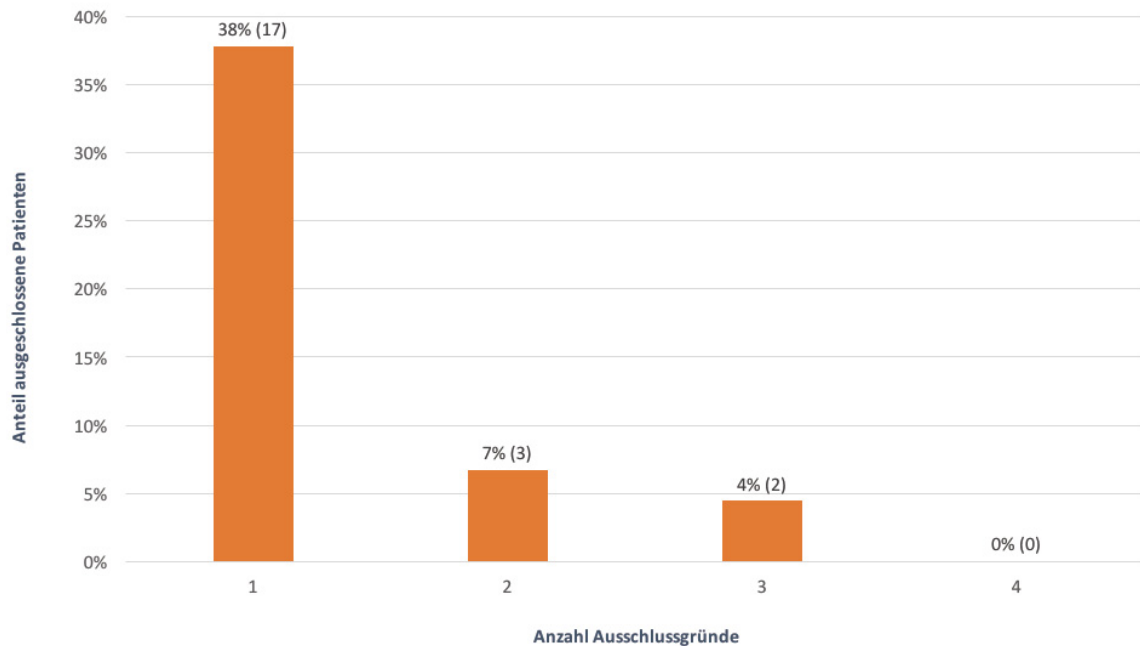


Abb. 25: Castor: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe  
Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie.  
Bei Castor n=45

### 2.2.2 Millennium

Die Millennium Studie als frühe Rezidivstudie diente der Zulassung von Ixazomib und war eine randomisierte Prüfung zwischen Ixazomib+Rd versus Rd.

Die Analyse der Patientenpopulation in TL 1-3 mit dokumentiertem Progress im Zeitraum der Millenniumstudie vom 08.05.2013 bis zum 15.01.2014 ergab 24 Patienten, von denen 3 Studienteilnehmer (12%) am UKD waren. 6 Erkrankte (25%) haben alle Kriterien erfüllt, sodass sie zusätzlich in die Studie hätten eingeschlossen werden können. Bei 15 Patienten (63%) wurde ein Studienausschluss bei den Ein- und Ausschlusskriterien verzeichnet.

Der Hauptanteil des Studienausschlusses bedingte die Refraktärität gegenüber Lenalidomid. Auch das Vorliegen eines Zweitmalignoms machte mit 12,5% einen relevanten Teil aus. Das Erfüllen von neurologischen und weiteren internistischen Nebendiagnosen sowie die gleichzeitige Behandlung mit pharmakologisch interferierenden Medikamenten führten jeweils zu einem Ausschluss von 8%. Kardiale, infektiöse, psychiatrische Faktoren, eine niedrige Thrombozytenzahl und eine Kontraindikation gegenüber einer Antikoagulation führten jeweils in 4% zur Nichtteilnahme an der Studie (Abb. 26).

Insgesamt erfüllten die Patienten 1-3 Ausschlussgründe gleichzeitig, wobei fast die Hälfte der ausgeschlossenen Patienten nur einen Grund aufwies (Abb. 27).

### Millennium: Studienausschlussgründe

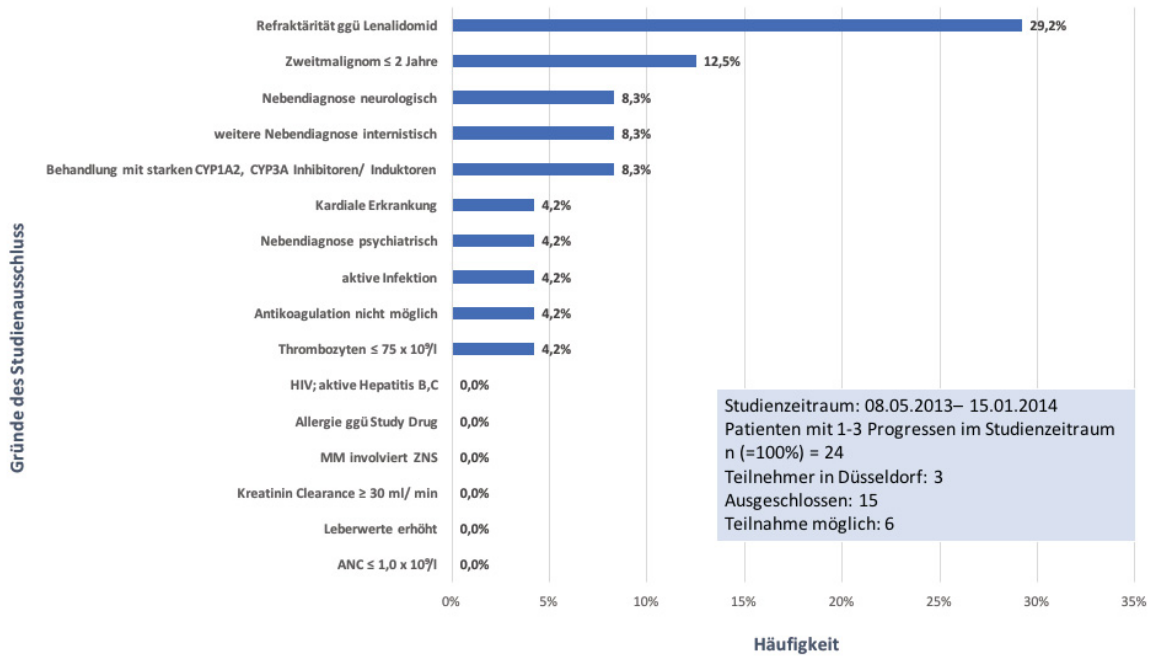


Abb. 26: Millennium: Studienausschlussgründe

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: ECOG-Performance-Status ≤2, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. HIV: humanes Immundefizienz-Virus, ggü.: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, n: Patientenzahl, CYP: Cytochrome, MM: Multiples Myelom, ZNS: zentrales Nervensystem

### Millennium: kumulierte Ausschlussgründe

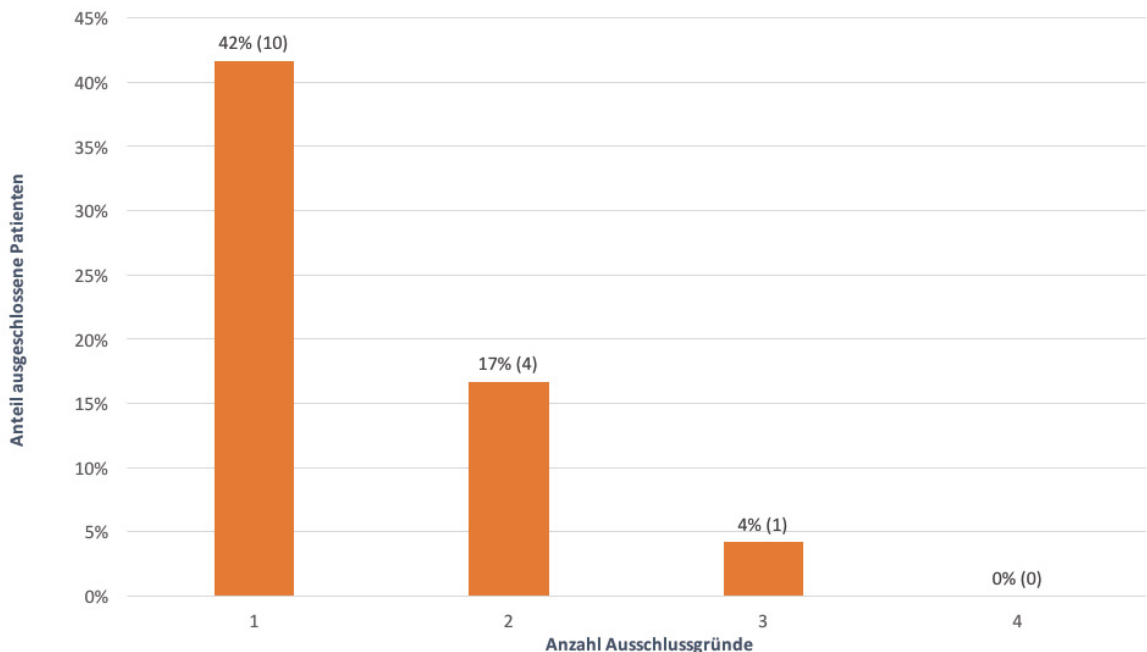


Abb. 27: Millennium: Anzahl der kumulierten Studienausschlussgründe

Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie. Bei Millennium n=24

### 2.2.3 Relapse

Die Relapse Studie diente als einzige frühe Rezidivstudie der randomisierten Prüfung einer Hochdosis+Rd versus Rd und Lenalidomid Erhaltung.

Die Analyse der Patientenpopulation im Relapse Studienzeitraum vom 06.06.2013 bis zum 18.03.2016 mit rezidierten Patienten in der TL 1-3 ergab eine Anzahl von 125. Am UKD wurden davon 6 (5%) in die Studie eingeschlossen. Bei 97 Patienten (78%) kam es zu einem Studienausschluss. 22 Patienten (17%) haben alle Kriterien erfüllt, sodass sie zusätzlich in die Studie hätten eingeschlossen werden können.

Den Hauptanteil des Studienausschlusses machten mit Abstand die Faktoren Refraktärität gegenüber Lenalidomid (30%) und die Altersgrenze von 75 Jahren (18%) aus. Zum Studienausschluss führten auch in vielen Fällen die erfolgte ASCT als Bestandteil einer vorherigen Rezidivtherapie sowie ein Progress nach ASCT innerhalb von 12 Monaten oder eine vorherige allogene Transplantation. Relativ wenige Patienten scheiterten an der Studienteilnahme wegen einer aktiven oder chronischen Infektion, erhöhten Leberwerten und einer Herzinsuffizienz (Abb. 28).

Die kumulierten Studienausschlussgründe reichten von 1-5 Gründen, wobei das Erfüllen von 1 oder 2 Studienausschlussgründen den Hauptteil mit 34% bzw. 27% ausmachte. Nur 2% der ausgeschlossenen Patienten hatten 5 Ausschlussgründe gleichzeitig (Abb. 29).

#### Relapse: Studienausschlussgründe

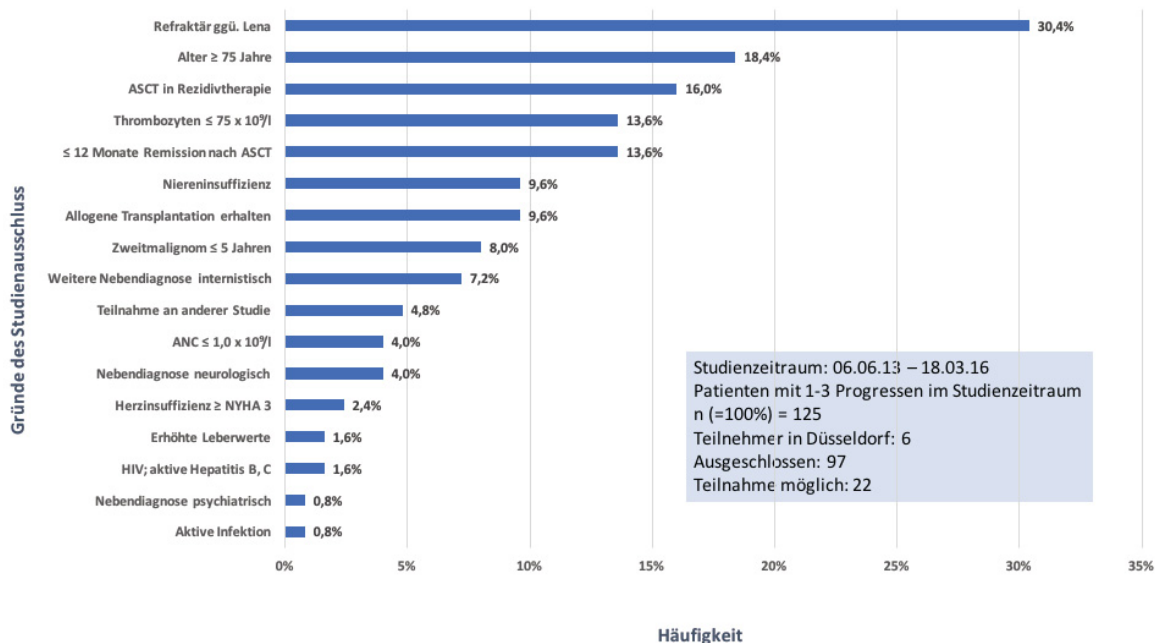


Abb. 28: Relapse: Studienausschlussgründe

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: WHO-PS ≤2, Lebenserwartung ≥3 Monate, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. ASCT: autologe Stammzelltransplantation, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, ggü.: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, NYHA: New York Heart Association, n: Patientenzahl

### Relapse: kumulierte Ausschlussgründe

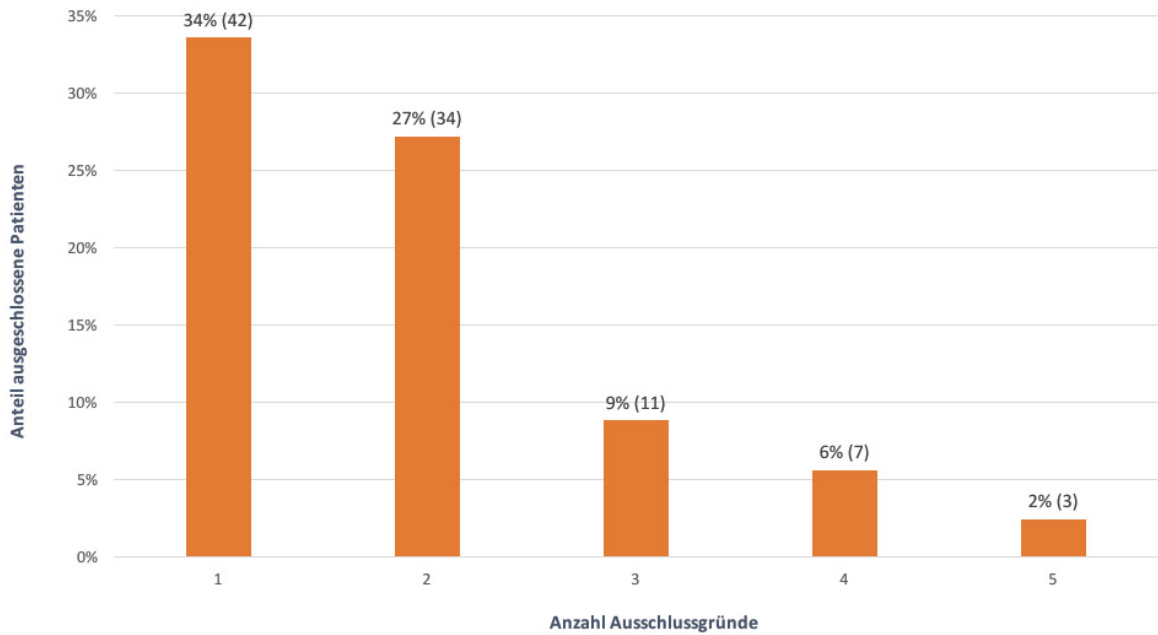


Abb. 29: Relapse: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe

Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie.

Bei Relapse n=125

### 2.2.4 Admyre

Die Admyre Studie als späte Rezidivstudie diente der Zulassung von Plitidepsin und war eine randomisierte Prüfung zwischen Plitidepsin+d versus d.

Die Admyre Studie hatte im UKD den Rekrutierungszeitraum vom 27.11.2013 bis zum 03.05.2015 und schloss 2 Patienten ein. Insgesamt befanden sich 35 Patienten mit 3-6 dokumentierten Progressen in diesem Zeitraum. Davon waren 2 Patienten (6%) Studienteilnehmer, 22 Patienten (63%) erfüllten nicht die Ein- und Ausschlusskriterien, 11 Patienten (31%) hätten noch zusätzlich an der Admyre Studie teilnehmen können.

Der Hauptanteil des Studienausschlusses setzte sich zusammen aus dem Vorliegen einer Anämie, Thrombozytopenie, Infektion, niedriger absoluter Neutrophilenzahl und die fehlende Vortherapie mit Lenalidomid, Thalidomid oder Bortezomib. Zum gleichen Zeitpunkt hatten auch 8,6% schon an einer anderen Studie teilgenommen. Nur eine geringe Patientenanzahl erfüllte die neurologischen, psychiatrischen und hepato-serologischen Kriterien (Abb.30).

Die Patienten erfüllten maximal 5 Ausschlussgründe gleichzeitig, bei 43% lag nur 1 Ausschlussgrund vor (Abb. 31).

**Admyre: Studienausschlussgründe**

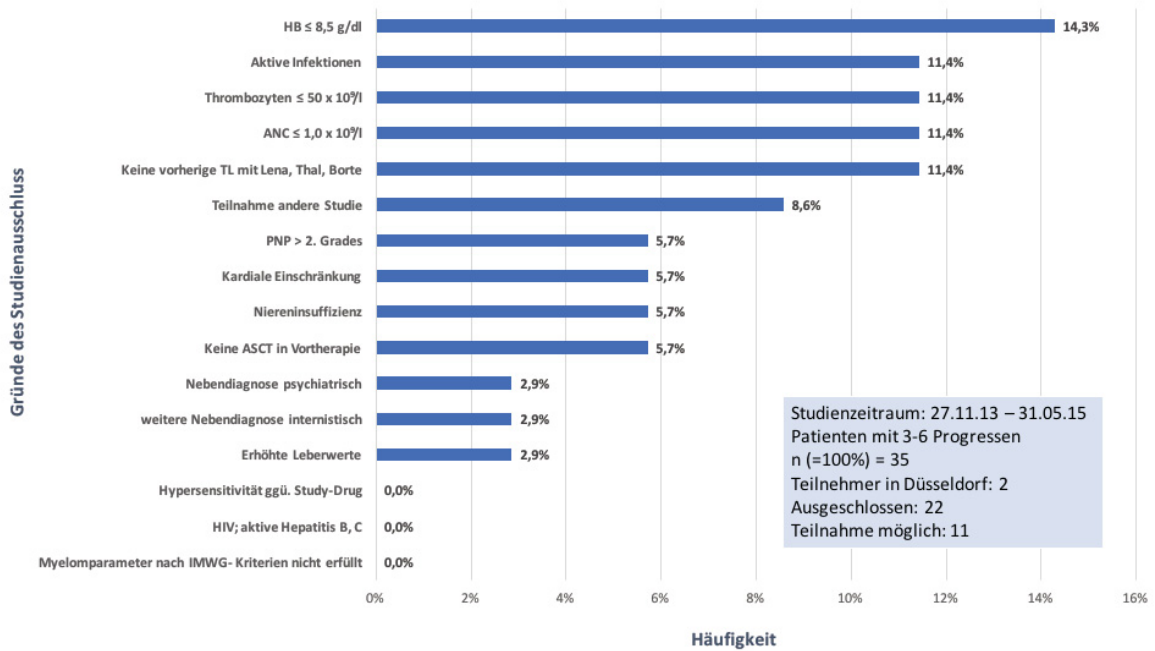


Abb. 30: Admyre: Studienausschlussgründe

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: ECOG PS ≤2, Lebenserwartung ≥3 Monate, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. ASCT: autologe Stammzelltransplantation, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, IMWG (International Myeloma Working Group): Internationale Myelom Arbeitsgruppe, ggü.: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, HB: Hämoglobinwert, PNP: periphere Polyneuropahie, n: Patientenzahl, TL: Therapielinie

**Admyre: kumulierte Ausschlussgründe**

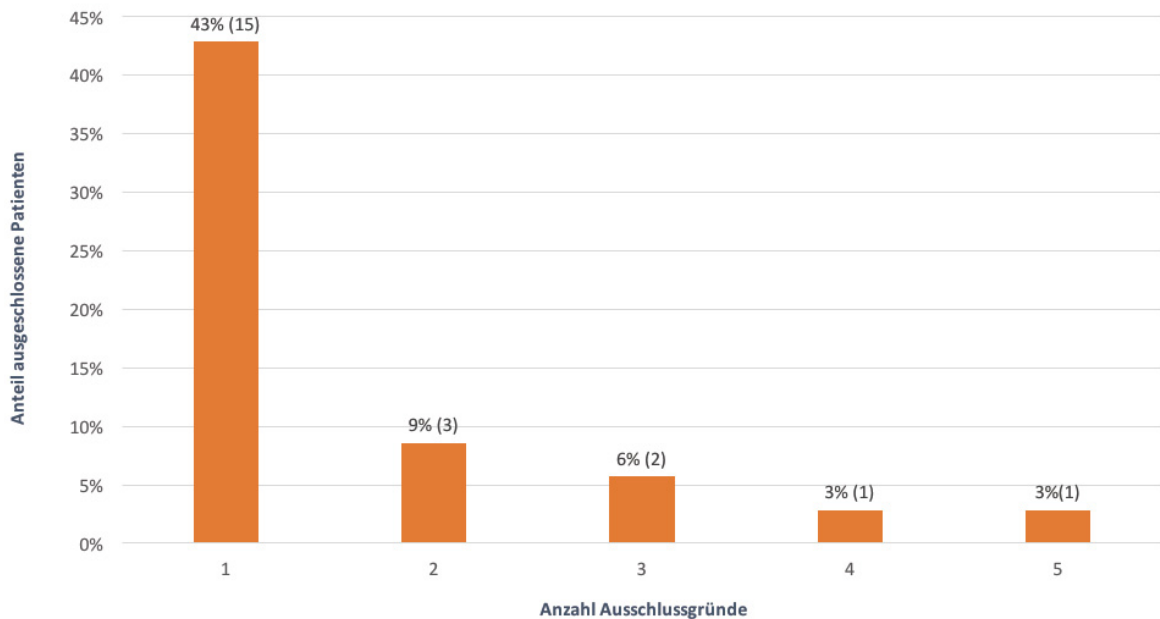


Abb. 31: Admyre: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe

Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie. Bei Admyre n=35



### 2.3 Vergleich Ein- und Ausschlusskriterien UKD Studien

Die gemeinsamen Studienausschlussgründe aus allen Studienprotokollen waren die allergische Reaktion/Unverträglichkeit gegenüber des *Studydrugs*, Nichterfüllen von Laborparametern, ein Zweitmaligom, eine HIV oder aktive Hepatitis B/C Infektion sowie internistische Komorbiditäten. Alle weiteren identifizierten, zum Studienausschluss führenden Gründe und deren prozentuelle Verteilung waren bei jeder Studie unterschiedlich.

Um einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Studienausschlüsse zu gewinnen, wurden 2 Kategorien gebildet (zur detaillierten Definition der Kategorien siehe Material und Methodenteil): Studienausschluss auf Grund der Patientenpathologie oder Studienausschluss durch die vorherige onkologische Therapiesequenz. Mehrfachzählungen von Studienausschlussgründen waren möglich, daher konnten Gesamtprozentwerte von >100% in der untenstehenden Grafik erreicht werden. Die Prozentzahlen beziehen sich auf das Erfüllen der Studienkriterien von den Patienten, welche im passenden Studienzeitraum in einer entsprechenden Therapielinie waren und somit anhand der Ein- und Ausschlusskriterien auf eine Studienteilnahme/Nichtteilnahme geprüft wurden.

Die Abbildung 32 verdeutlicht, dass ein Studienausschluss nicht hauptsächlich durch besonders viele kranke Patienten (Pathologie des Patienten) oder nur durch besonders strenge studienspezifische Kriterien (studienspezifische Gründe aus der onkologischen Therapiesequenz) bedingt war, sondern dass beide Kategorien je nach Studie unterschiedlich gewichtet einen Studienausschluss bedingten. Lena-Main und HD 6 als Firstlinestudien zeigten eine unterschiedliche Verteilung: Lena-Main schloss 2/3 Patienten durch studienspezifische Gründe aus und die HD 6 Studie hingegen hatte mehr Patienten, die durch ihre Pathologien ausgeschlossen wurden. Bei den frühen Rezidivstudien und der späten Rezidivstudie Admyre überwogen die individuellen Pathologien des Patienten. Die Relapsestudie als Hochdosisstudie schloss jedoch durch studienspezifische Gründe einen Großteil der Patienten aus.

### Verteilung Studienausschlussgründe der UKD Studien

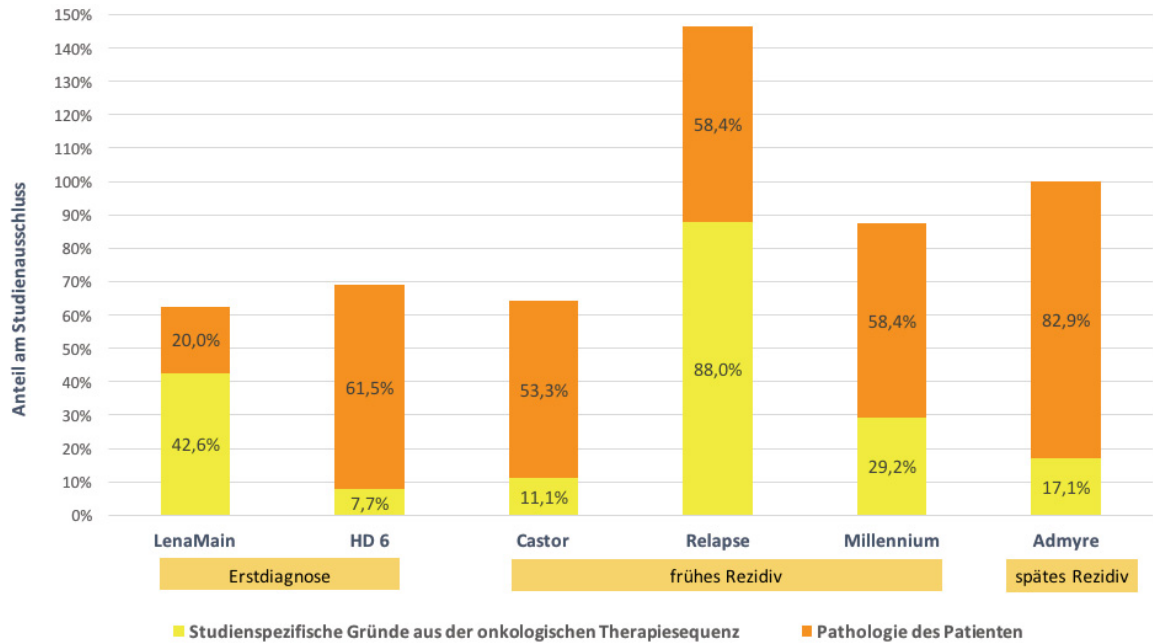


Abb. 32: Verteilung Studienausschlussgründe UKD Studien

Legende: Ein Patient kann mehrere Studienausschlussgründe verschiedener Kategorien erfüllen, daher >100% möglich

## 2.4 Vergleich Anzahl der Studienausschlussgründe

Im Vergleich zwischen den am UKD durchgeführten Studien fällt auf, dass es maximal 3-5 gleichzeitig erfüllte Studienausschlussgründe pro Patient gab. Die Castor- und Millenniumstudie wiesen maximal 3 Gründe pro Patient auf, die beiden Firstliniestudien maximal 4 Gründe und die Relapse und Admyre Studie 5 Gründe. Allen gemeinsam war, dass der Großteil der ausgeschlossenen Patienten nur einen Ausschlussgrund hatte. Auffällig bei der Relapse Studie war, dass der prozentuelle Abstand zwischen einem (34%) und zwei (27%) Studienausschlussgründen im Gegensatz zu den anderen Studien geringer war. Bei der Admyre Studie verhielt es sich umgekehrt: dort machte ein Grund 43% aus und zwei Gründe nur noch 9%. Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf alle für die Studie analysierten Patienten (=100%).

In der folgenden Abbildung 33 sind die Häufigkeiten der Studienausschlussgründe der UKD Studien als Übersicht zusammengefasst.

### UKD Studien: kumulierte Ausschlussgründe

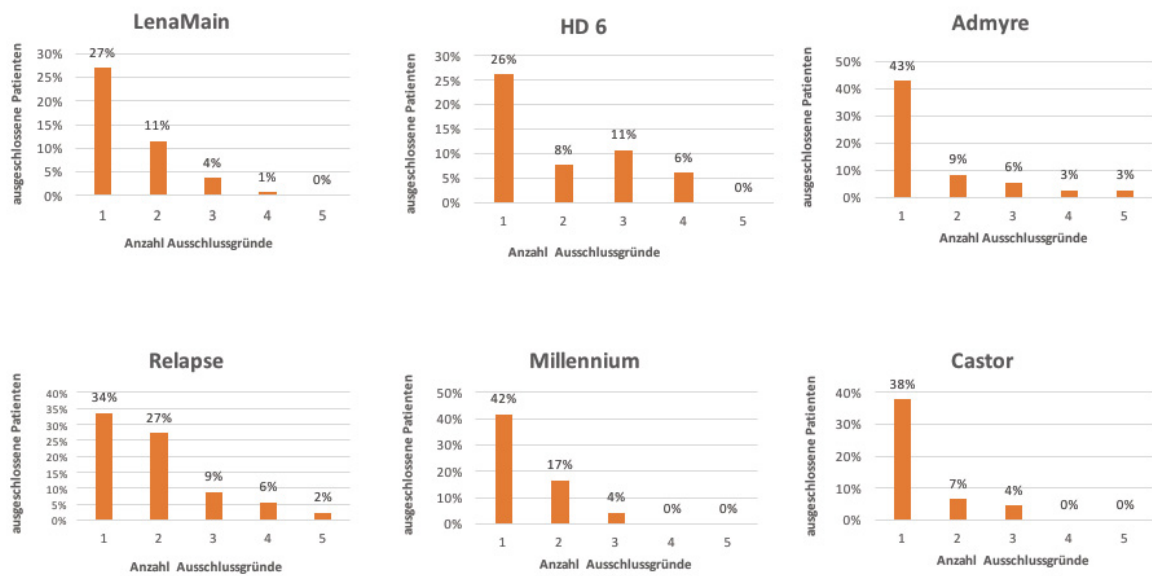


Abb. 33: Übersicht Anzahl Studienausschlussgründe der UKD Studien  
 Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie

## 2.5 Auswertung Anzahl möglicher Studienteilnahme

Beim Vergleich der Verteilung von Personen, die an den UKD-Studien tatsächlich teilgenommen haben, die die Studienkriterien nicht erfüllten sowie potentiell hätten eingeschlossen werden können, gab es große Unterschiede zwischen den 6 Studien. Die folgende Tabelle 11 zeigt die Auswertungen in absoluten und prozentualen Zahlen.

### Studienein-/ausschluss der UKD Studien

	Erstlinientherapie		Frühe Rezidivtherapien			Späte Rezidivtherapie
	LenaMain	HD 6	Castor	Millennium	Relapse	Admyre
<b>realer Studienzeitraum Uni Düsseldorf</b>	30.04.2009-15.02.2015	20.10.2015-11.09.2017	16.12.2014-09.06.2015	08.05.2013-15.01.2014	06.06.2013-18.03.16	27.11.13-31.05.15
<b>untersuchte Population</b>	270 (100%)	65 (100%)	45 (100%)	24 (100%)	125 (100%)	35 (100%)
<b>Studienteilnahme nicht möglich</b>	116 (43%)	33 (51%)	22 (49%)	15 (63%)	97 (78%)	22 (63%)
<b>potentielle Studienteilnehmer</b>	29 (11%)	7 (11%)	19 (42%)	6 (25%)	22 (17%)	11 (31%)
<b>Studienteilnehmer UKD</b>	125 (46%)	25 (38%)	4 (9%)	3 (12%)	6 (5%)	2 (6%)

Tabelle 11: Studienein-/ausschluss der UKD Studien

Nichterfüllung der Studienkriterien führte zum Ausschluss von 43-78% der Patienten. Die Prozentzahlen beziehen sich immer auf die Gesamtzahl der für die Studie ausgewerteten Patienten.

Die Patienten, die durch die Studienkriterien nicht ausgeschlossen wurden, ließen sich in zwei Kategorien unterteilen: Studienfähige Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden („Studienteilnehmer UKD“) und solche, die nicht eingeschlossen wurden („potentielle Studienteilnehmer“). Der Anteil der eingeschlossenen Studienteilnehmer lag zwischen 5-46%. Je nach Studie hätten zusätzlich 11-42% eingeschlossen werden können.

Wichtige Unterschiede waren zwischen den Therapielinien festzustellen: Während bei den Erstlinientherapien die Hälfte der Patienten nicht eingeschlossen werden konnte, wurde von der anderen Hälfte aber ca. 80% rekrutiert. Bei den Rezidivstudien konnten 50-80% von vorneherein nicht eingeschlossen werden und von den möglichen Studienkandidaten wurden nur 15-33% rekrutiert.

Von der Betrachtung der Verteilung von Studienausschlussgründen und Studienteilnehmern am UKD im klinischen Alltag soll nun der Blick auf eine fiktive Betrachtung aller relevanten Zulassungsstudien zwischen 2014-2016 gelenkt werden. Die Relapse Studie wurde hinzugenommen, da sie als einzige randomisierte Studie mit einer HDT im Rezidiv zulassungsrelevant war. Diese Analyse diente der Beurteilung, wie viele Patienten am UKD bei einem längeren Rekrutierungszeitraum von einem frühen Einsatz der Substanzen, die später zugelassen wurden, hätten profitieren können. Diese Analyse soll auch helfen, studienspezifische Einschlusskriterien wie z.B. die geforderte Therapielinie zu nivellieren.

### 3 Auswertung Ein- und Ausschlusskriterien potentieller früher Rezidivstudien im fiktiven Zeitraum 2014-2016

Die im Folgenden analysierten Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien beziehen sich auf eine Population bestehend aus Patienten, die zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2016 jeweils 1-3 nach den IMWG Kriterien dokumentierte Progression hatten. Nach der Selektion durch die vorherigen Therapielinien wurden 209 Progression von 145 Patienten identifiziert. In die Auswertung einbezogen wurden insgesamt nur 196 Progression, da 11 Patienten kurz nach dem Progression verstarben und bei 2 Patienten ein unmittelbarer *Lost to Follow up* verzeichnet wurde.

### 3.1 Castor

Die Castor Studie als frühe Rezidivstudie diene der Zulassung von Daratumumab und ist eine randomisierte Prüfung zwischen DVd versus Vd. Mit einem PI als Grundlage ist sie die Zwillingsstudie zur Polluxstudie, welche ein IMiD als Grundlage beinhaltet.

Der Hauptstudienausschlussgrund in der Castor Studie war die Refraktärität gegenüber Velcade, Ixazomib und Carfilzomib mit 24%, gefolgt von der Thrombozytopenie mit 15% und der Niereninsuffizienz mit 11%. Das Vorliegen eines Zweitmalignoms war der vierthäufigste Ausschlussgrund, gefolgt von einer höhergradigen PNP und vorherigen Therapien, bei denen nicht mindestens einmal eine partielle Remission erreicht wurde. Alle weiteren Gründe machten jeweils <5% aus. Von den 196 Erkrankten blieben 86 mögliche Studienteilnehmer (44%) übrig (Abb. 34).

Die kumulierten Studienausschlussgründe der ausgeschlossenen 110 Erkrankten (56%) umfassten 1-5 Gründe gleichzeitig, wobei 31% der Patienten nur 1 Kriterium nicht erfüllten, in 5% der Fälle hatten die Patienten 3 oder 4 Studienausschlussgründe (Abb. 35).

#### Castor: Studienausschlussgründe 2014-2016

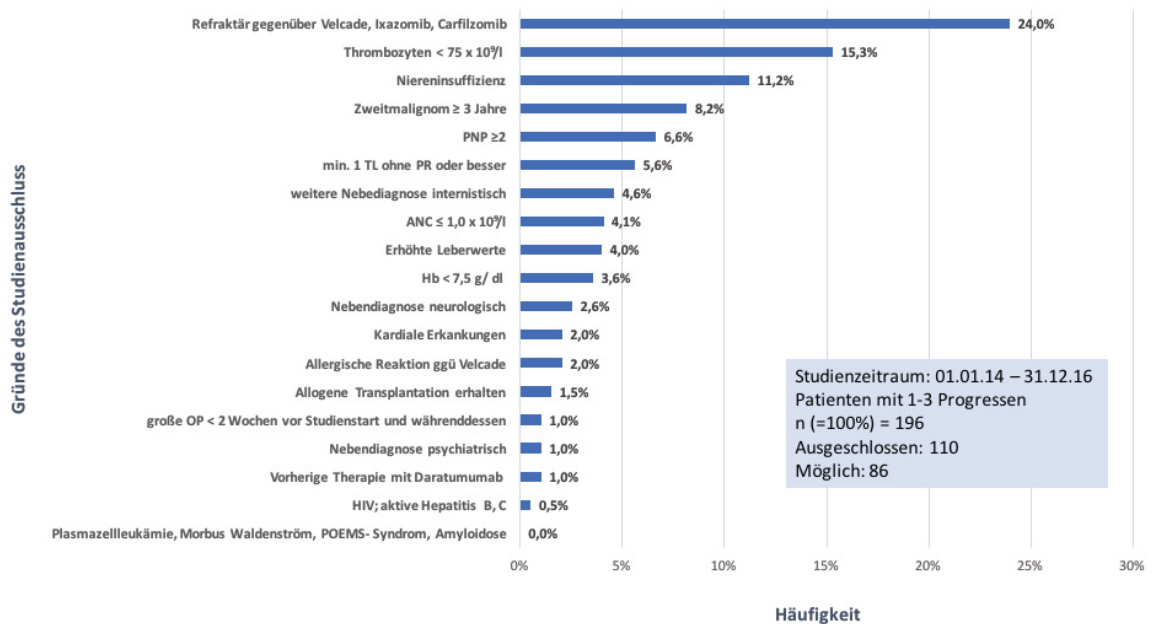


Abb. 34: Castor: Studienausschlussgründe 2014-2016

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: ECOG-PS ≤ 2, Lebenserwartung ≥ 3 Monate, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. HIV: humanes Immundefizienz-Virus, ggü.: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, Hb: Hämoglobinwert, PNP: periphere Polyneuropathie, PR: partielle Remission n: Patientenzahl, POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie, (Skin) Hautveränderungen

### Castor: kumulierte Ausschlussgründe 2014-2016

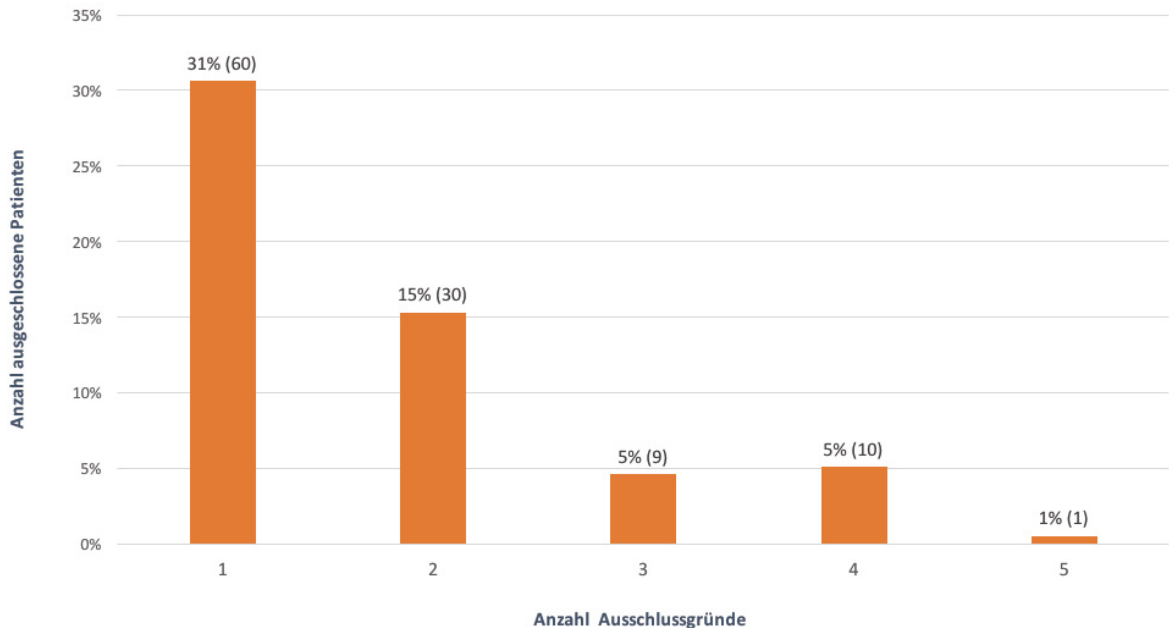


Abb. 35: Castor: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016  
Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie, n= 196

## 3.2 Pollux

Die Pollux Studie als frühe Rezidivstudie diente der Zulassung von Daratumumab und ist eine randomisierte Prüfung zwischen DRd versus Rd. Mit einem IMiD als Grundlage ist sie die Zwillingstudie zur Castorstudie, welche ein PI als Grundlage beinhaltet.

Die Pollux Studie beinhaltete als Hauptausschlusskriterium die Refraktärität gegenüber Lenalidomid mit 49%, eine Thrombozytopenie lag bei 15% der analysierten Population vor. Wichtige Ausschlusskriterien waren darüber hinaus die Niereninsuffizienz mit 11% und das Zweitmalignom mit 8%, gefolgt von einer PNP  $\geq 2$ . Grades und dem Nichterreichen einer PR oder besser in vorherigen TL. Alle weiteren Gründe machten jeweils  $< 5\%$  aus (Abb. 36). Insgesamt hätten 59 Patienten (30%) an der Polluxstudie teilnehmen können.

Die Anzahl der kumulierten Studienausschlussgründe der 137 ausgeschlossenen Teilnehmer betrug 1-6 Gründe. Dabei haben 38% nur 1 Kriterium erfüllt, 18% erfüllten 2 Kriterien und 10% erfüllten 3 Kriterien. 6 zum Studienausschluss führende Gründe hatten nur 1% der Studienpopulation (Abb. 37).

**Pollux: Studienausschlussgründe 2014-2016**

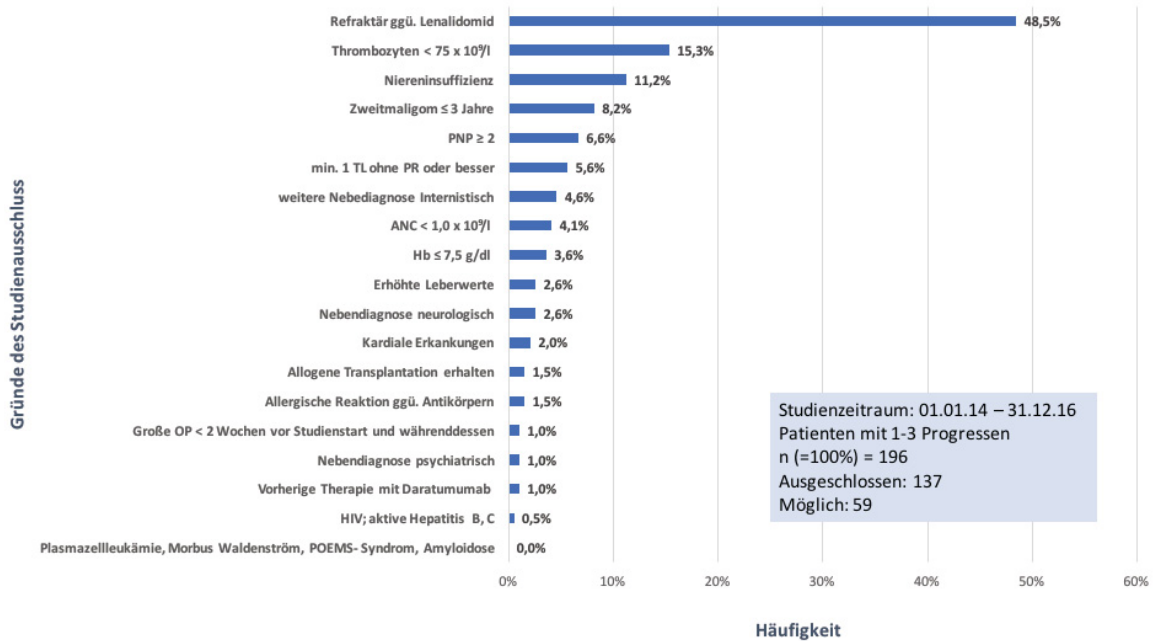


Abb. 36: Pollux: Studienausschlussgründe 2014-2016

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: ECOG PS ≤2, Lebenserwartung ≥3 Monate, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. HIV: humanes Immundefizienz-Virus, ggü.: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, Hb: Hämoglobinwert, PNP: periphere Polyneuropathie, PR: partielle Remission n: Patientenzahl, POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie, (Skin) Hautveränderungen

**Pollux: kumulierte Ausschlussgründe 2014-2016**

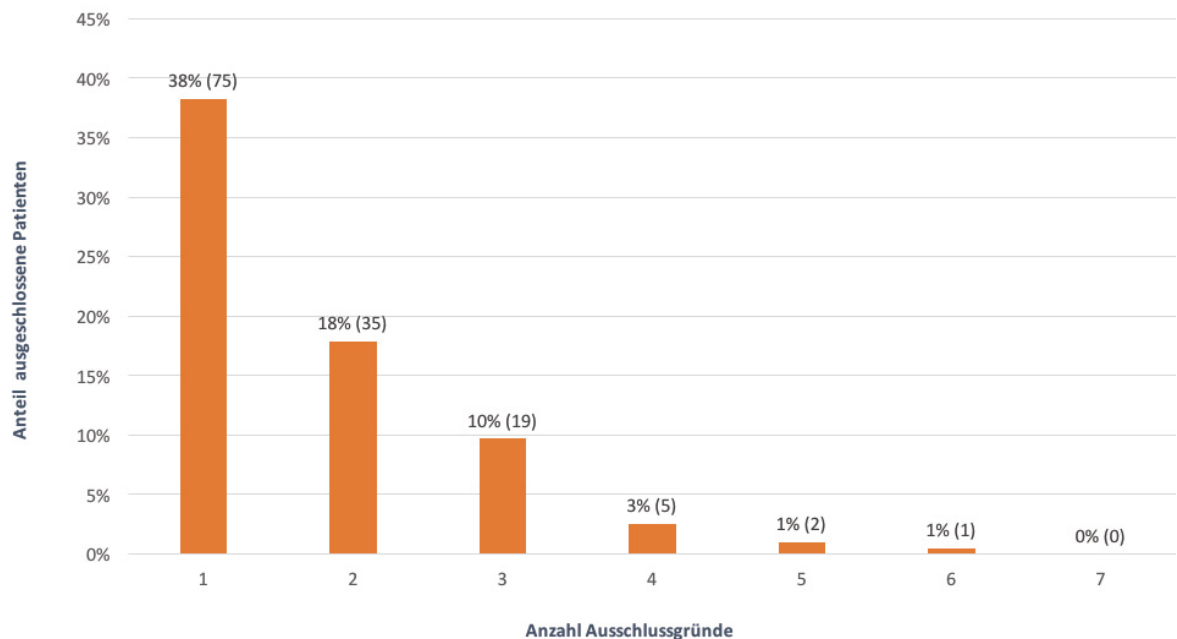


Abb. 37: Pollux: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016

Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie, n= 196



### 3.3 Millennium

Die Millennium Studie als frühe Rezidivstudie diente der Zulassung von Ixazomib und ist eine randomisierte Prüfung zwischen Ixazomib+Rd versus Rd.

In der Millennium Studie schloss das Kriterium „Refraktärität gegenüber Lenalidomid“ die Hälfte der untersuchten Population aus. Daran schloss sich die Thrombozytopenie als zweitgrößtes Ausschlusskriterium mit 15% an, gefolgt von den internistischen Nebendiagnosen mit 10%. Das Zweitmalignom machte 8% aus, alle weiteren Kriterien wurden jeweils von weniger als 6% erfüllt (Abb. 38). Es verblieben 69 möglich Studienteilnehmer (35%).

Die ausgeschlossenen 127 Erkrankten (65%) erfüllten 1-6 Kriterien gleichzeitig. 1 Ausschlusskriterium lag bei 39% vor, 2 Ausschlusskriterien lagen in 14% der Fälle vor. 3 Ausschlusskriterien erreichten 7% der Patienten und 4 Ausschlusskriterien 4% der Patienten. 5 oder 6 Kriterien lagen nur bei jeweils 1% vor (Abb. 39).

#### Millennium: Studienausschlussgründe 2014-2016

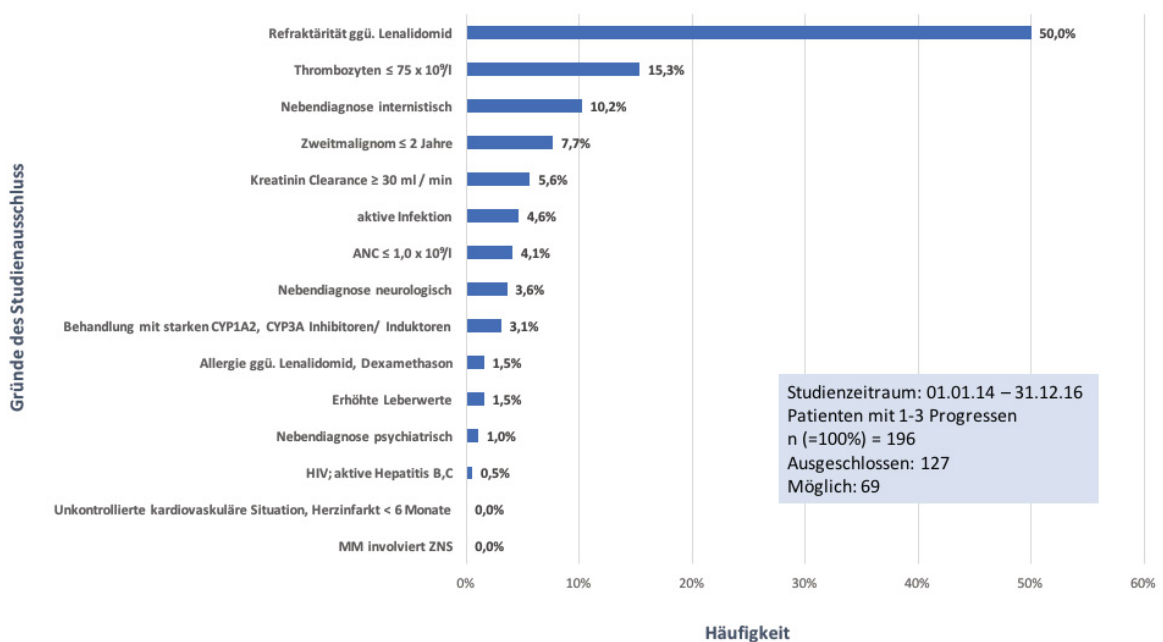


Abb. 38: Millennium: Studienausschlussgründe 2014-2016

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: ECOG PS  $\leq 2$ , Lebenserwartung  $\geq 3$  Monate, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit HIV: humanes Immundefizienz-Virus, ggü.: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, n: Patientenzahl, CYP: Cytochrome, MM: Multiples Myelom, ZNS: zentrales Nervensystem

### Millennium: kumulierte Ausschlussgründe 2014-2016

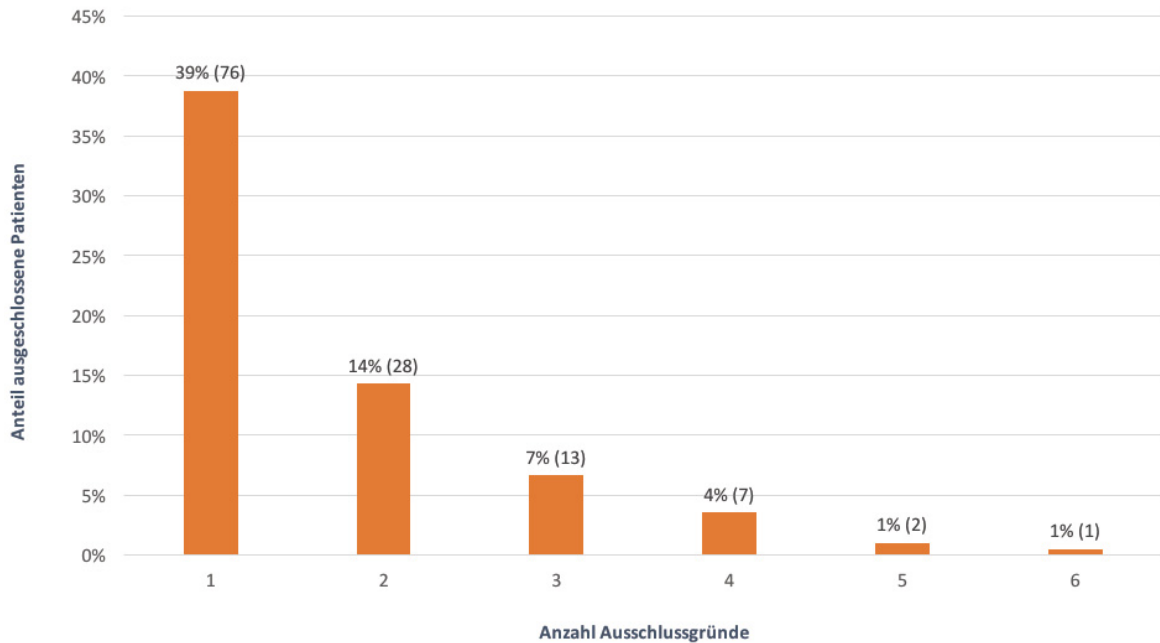


Abb. 39: Millennium: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016  
Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie, n= 196

### 3.4 Relapse

Die Relapse Studie diente als einzige frühe Rezidivstudie der randomisierten Prüfung mit einer HDT+Rd versus Rd und Lenalidomid Erhaltung.

Die Relapse Studie hatte als Hauptausschlusskriterium die Refraktärität gegenüber Lenalidomid, welche fast die Hälfte aller Teilnehmer erfüllten. Weitere zum Studienausschluss führende Kriterien waren die ASCT in der Rezidivtherapie mit 16% und die Thrombozytopenie mit 15%, gefolgt von der Niereninsuffizienz mit 10% und weiteren internistischen Nebendiagnosen mit 9%. Ein Zweitmalignom lag in knapp 9% vor, auch sind knapp 8% >75 Jahre oder älter. Alle weiteren Kriterien wie Neutropenie, neurologische und psychiatrische Nebendiagnosen, sowie erhöhte Leberwerte, Remission nach einer ASCT unter einem Jahr, Infektionskrankheiten und Vortherapie mit einer allogenen Transplantation erfüllten jeweils <5% der Patienten, sodass insgesamt nur 54 Teilnehmer (28%) für die Relapsestudie in Frage kamen (Abb. 40).

Die ausgeschlossenen 142 Teilnehmer (72%) wiesen 1-6 Ausschlussgründe auf, wobei 1 Kriterium alleine mit 37% den Hauptanteil ausmachte. 18% hatten 2 Ausschlussgründe und 11% erfüllten gleichzeitig 3 Kriterien (Abb. 41).

**Relapse: Studienausschlussgründe 2014-2016**

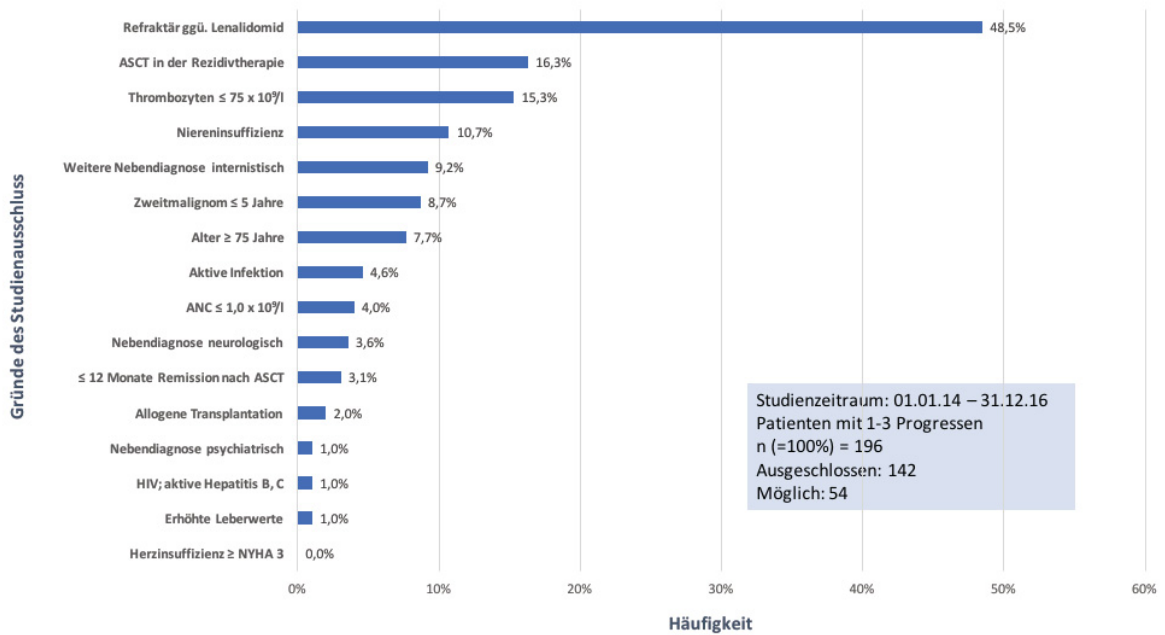


Abb. 40: Relapse: Studienausschlussgründe 2014-2016

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: ECOG PS  $\leq 2$ , Lebenserwartung  $\geq 3$  Monate, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. ASCT: autologe Stammzelltransplantation, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, IMWG (International Myeloma Working Group): Internationale Myelom Arbeitsgruppe, ggü.: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, NYHA: New York Heart Association, n: Patientenzahl

**Relapse: kumulierte Ausschlussgründe 2014-2016**

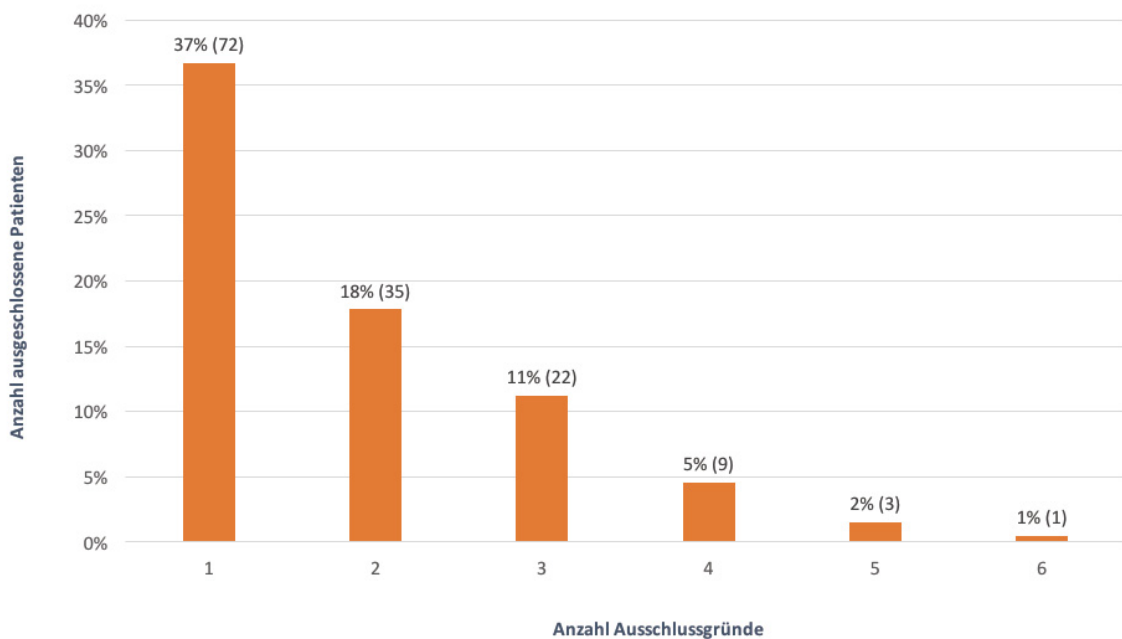


Abb. 41: Relapse: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016

Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie, n= 196

### 3.5 Eloquent

Die Eloquent Studie als frühe Rezidivstudie diene der Zulassung von Elotuzumab und war eine randomisierte Prüfung zwischen Elotuzumab+Rd versus Rd.

Die Eloquentstudie enthielt als Bedingung die vorher nicht stattgefundene Lenalidomidtherapie, welche 61% der Population nicht erfüllte. Zu einem weiteren Ausschluss haben in knapp 15% der Fälle die Thrombozytopenie sowie weitere internistische Nebendiagnosen mit 12% geführt. Auch das Vorliegen eines Zweitmalignoms  $\leq 5$  Jahre machte 9% aus. Eine Vortherapie mit Elotuzumab oder Pomalidomid führte in 6% zum Ausschluss. Alle weiteren Kriterien machten jeweils weniger als 5% aus. Von den untersuchten 196 Erkrankten waren somit nur 52 Patienten (27%) für die Eloquentstudie geeignet (Abb. 42).

Die 144 ausgeschlossenen Erkrankten (73%) wiesen 1-6 Ausschlusskriterien vor. Der Großteil der Patienten hatte mit 42% nur 1 Kriterium erfüllt, 18% hatten 2 Ausschlusskriterien. 3 erfüllte Kriterien wiesen 10% der Patienten auf, 4 Ausschlussgründe nur 3%. 5 und 6 Ausschlussgründe erfüllten nur jeweils 1% (Abb. 43).

#### Eloquent: Studienausschlussgründe 2014-2016

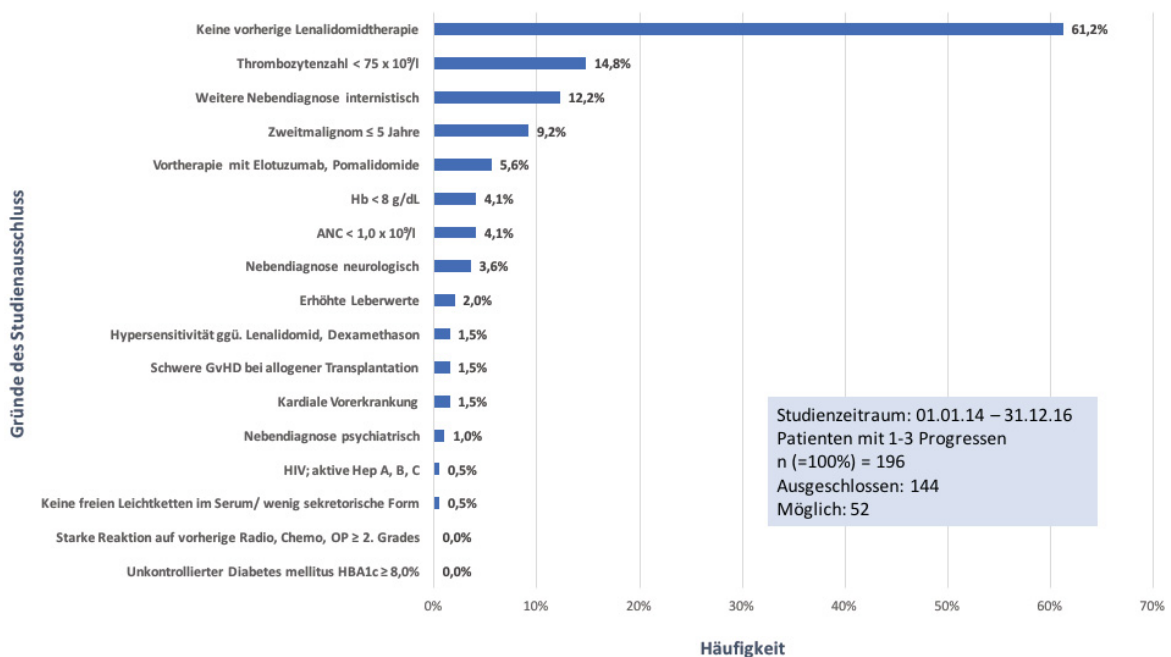


Abb. 42: Eloquent: Studienausschlussgründe 2014-2016

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: ECOG PS  $\leq 2$ , Lebenserwartung  $\geq 3$  Monate, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit, keine Blutspende. HIV: humanes Immundefizienz-Virus, ggü.: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, n: Patientenzahl, GvHD (Graft-versus-Host-Disease): Transplantat-gegen-Wirt- Reaktion, Radio: Strahlentherapie, Chemo: Chemotherapie, OP: Operation, HBA1c: Glykohämoglobin

### Eloquent: kumulierte Ausschlussgründe 2014-2016

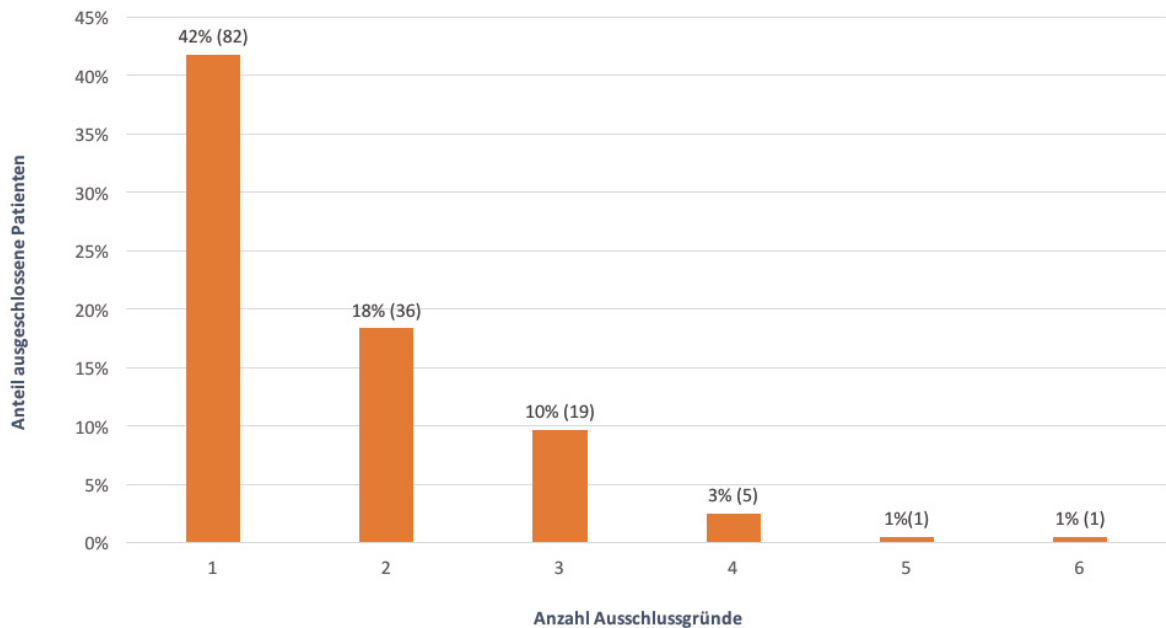


Abb. 43: Eloquent: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016  
Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie, n= 196

### 3.6 Aspire

Die Aspire Studie als frühe Rezidivstudie diente der Zulassung von Carfilzomib und war eine randomisierte Prüfung zwischen Carfilzomib+Rd versus Rd.

Die Hauptstudienausschlussgründe der Aspire Studie waren die Refraktärität gegenüber Lenalidomid (51%) und Bortezomib (22%). Thrombozytopenie und weitere internistische Nebendiagnosen sowie das Zweitmalignom bildeten die darauffolgenden häufigsten Ausschlussgründe. Die vorherige Therapie mit Carfilzomib schloss 6% der Patienten aus, alle weiteren Gründe hatten einen Anteil von jeweils unter 6%. Insgesamt hätten 49 Erkrankte (25%) an der Aspire Studie teilnehmen können (Abb. 44).

Die 147 ausgeschlossenen Patienten (75%) wiesen 1-5 Ausschlussgründe auf. 35% erfüllten 1 Kriterium, 26% erfüllten 2 Kriterien und 10% erfüllten 3 Kriterien. 4 Ausschlussgründe hatten 3% und 5 Ausschlussgründe hatten 2% der Population (Abb. 45).

**Aspire: Studienausschlussgründe 2014-2016**

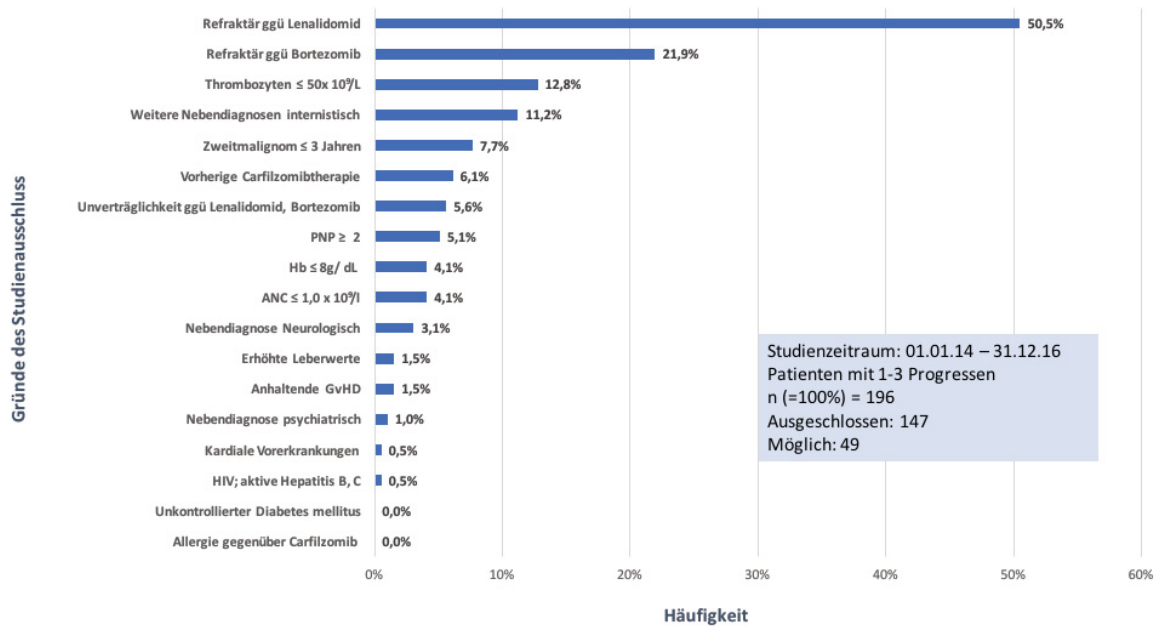


Abb. 44: Aspire: Studienausschlussgründe 2014-2016

Legende: Nicht beurteilte Kriterien: ECOG PS  $\leq 2$ , Lebenserwartung  $\geq 3$  Monate, Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. HIV: humanes Immundefizienz-Virus, ggü: gegenüber, ANC (absolute neutrophile count): absolute Neutrophilenzahl, n: Patientenzahl, GvHD (Graft-versus-Host-Disease): Transplantat-gegen-Wirt- Reaktion, PNP: periphere Polyneuropathie, Hb: Hämoglobin

**Aspire: kumulierte Ausschlussgründe 2014-2016**

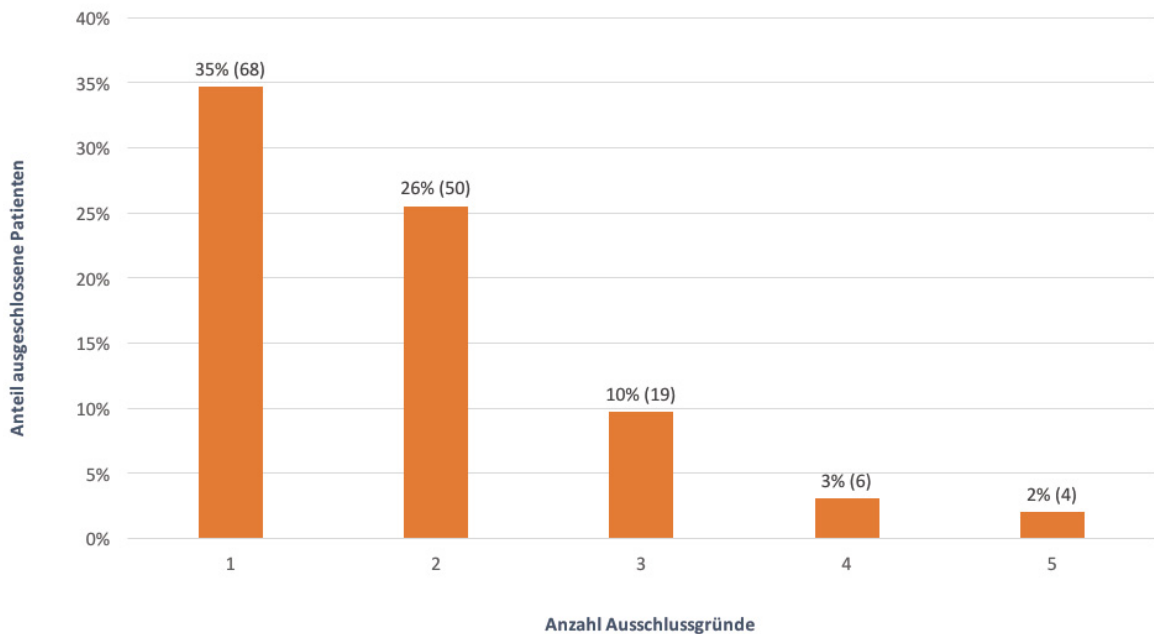


Abb. 45: Aspire: Anzahl kumulierte Studienausschlussgründe 2014-2016

Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie, n= 196

### 3.7 Vergleich Ein- und Ausschlusskriterien der frühen Rezidivstudien im fiktiven Zeitraum

Die Analyse der Studienkriterien zeigte, dass studienspezifische Kriterien wie die Vortherapie mit dem *Studydrug* oder eine Refraktärität gegenüber Substanzen, die im Kontrollarm verwendet wurden, von knapp der Hälfte der Population erfüllt wurden. Gleichzeitig wurden bei allen 6 untersuchten frühen Rezidivstudien die Kriterien Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz, Zweitmalignom, obere Altersgrenze und weitere internistische Nebendiagnosen von relativ vielen Patienten erfüllt. Zu den Kriterien, die vergleichsweise wenige Erkrankte erfüllten, zählen neurologische, psychiatrische und kardiologische Nebendiagnose, vorherige allogene Transplantation, die chronische Erkrankung mit HIV und/oder aktive Hepatitis B, C, erhöhte Leberwerte sowie allergische Reaktionen gegenüber des *Studydrugs*.

Um wie in Kapitel 2.3 (Vergleich Ein- und Ausschlusskriterien der UKD Studien) einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Studienausschlussgründe zu gewinnen, wurden diese wieder in zwei Kategorien unterteilt (zur Definition der Kategorien siehe Material und Methodenteil): Studienausschluss auf Grund der Patientenpathologie und Studienausschluss auf Grund der vorherigen onkologischen Therapiesequenz des Patienten. Mehrfachzählungen von Studienausschlussgründen waren möglich, daher konnten Gesamtprozentwerte von >100% in der untenstehenden Grafik erreicht werden. Die Prozentzahlen beziehen sich auf das Erfüllen der Ausschlusskriterien von den Patienten, welche zwischen 2014-2016 in einer entsprechenden Therapielinie waren und somit auf eine Studienteilnahme/Nichtteilnahme anhand der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden.

Auch in dieser Grafik (Abb. 46) wird deutlich, dass der Studienausschluss sowohl durch die Pathologien der Patienten als auch durch studienspezifische Gründe bedingt war. Bei den frühen Rezidivstudien im fiktiven Zeitraum waren die Ausschlussgründe in etwa zur Hälfte auf beide Kategorien verteilt. Anzumerken ist bei der Relapse Studie, dass das Alter  $\geq 75$  Jahre im Gegensatz zu den anderen Studien als Ausschlussgrund im Protokoll aufgeführt ist, einen Anteil von 8% der analysierten Patienten ausmachte und zu den studienspezifischen Gründen zählte.

Die Castor Studie hatte mit 34% einen relativ geringen Anteil an studienspezifischen Gründen. Dies ist damit zu erklären ist, dass relativ wenige Patienten eine Vortherapie mit Daratumumab (1%) oder eine allogene Transplantation (2%) erhielten. Ebenso zeigten wenige Patienten eine allergische Reaktion gegenüber Velcade (2%) und hatten mindestens 1 TL ohne PR oder besser nicht erfüllt (6%). Den Hauptanteil der studienspezifischen Ausschlussgründe bildete bei der Castor Studie die Refraktärität gegenüber Velcade, Ixazomib und Carfilzomib (24%). Die Aspire Studie hatte im Gegensatz zur Castor Studie den höchsten Anteil an studienspezifischen Gründen. Dies war bedingt durch Refraktäritäten gegenüber Bortezomib (22%), Lenalidomid (51%), Unverträglichkeit gegenüber Lenalidomid (6%) und Vortherapie mit Carfilzomib (6%).



### Verteilung Studienausschlussgründe frühe Rezidivstudien 2014-2016

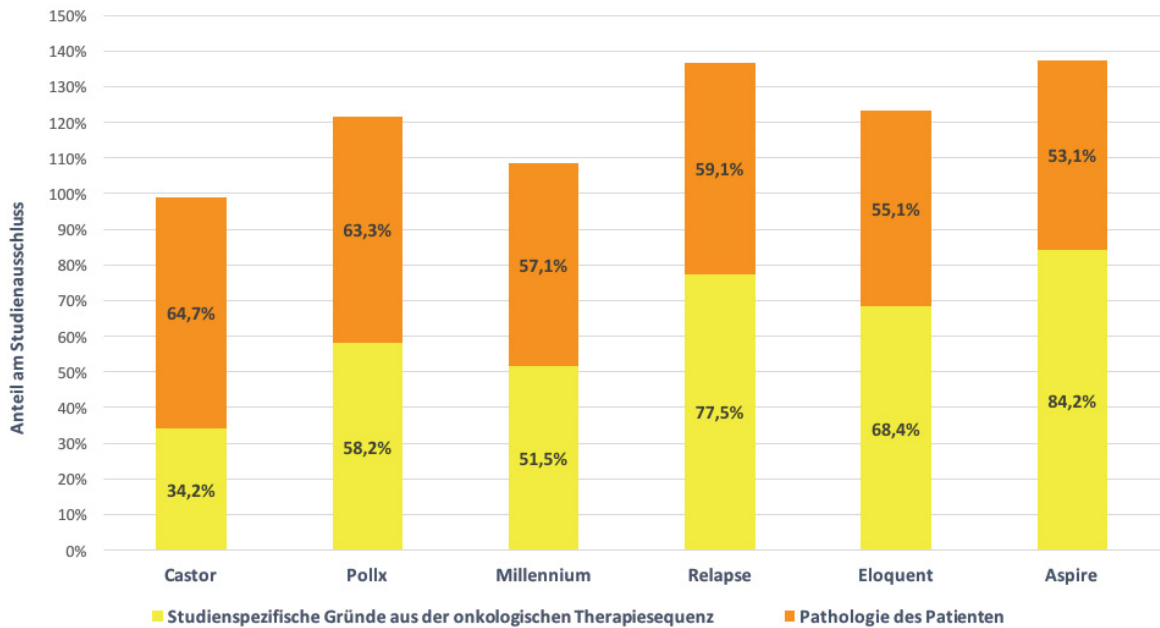


Abb. 46: Verteilung Studienausschlussgründe frühe Rezidivstudien 2014-2016

### 3.8 Vergleich Anzahl Studienausschlussgründe

Der Vergleich der unterschiedlichen Studien zeigte, dass es maximal 5-6 Studienausschlussgründe gab. Die Castor und die Aspire Studie wiesen maximal 5 Gründe pro Patient auf, die anderen Studien 6 Gründe. Alle Studien hatten gemeinsam, dass der Großteil der ausgeschlossenen Patienten nur einen Ausschlussgrund erfüllte. Auffällig bei der Aspire Studie war, dass der prozentuelle Abstand zwischen 1 (35%) und 2 (26%) Studienausschlussgründen im Gegensatz zu den anderen Studien geringer ausfiel. Bei der Eloquent und bei der Millennium Studie verhielt es sich umgekehrt: Dort machten 1 Ausschlussgrund 42% bzw. 39% aus und 2 Gründe nur noch 18% bzw. 14%. Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf alle für die Studie analysierten Patienten (=100%).

In der folgenden Grafik (Abb. 47) sind die Häufigkeiten der Studienausschlussgründe der frühen Rezidivstudien als Übersicht zusammengefasst.

### Rezidivstudien: kumulierte Ausschlussgründe 2014-2016

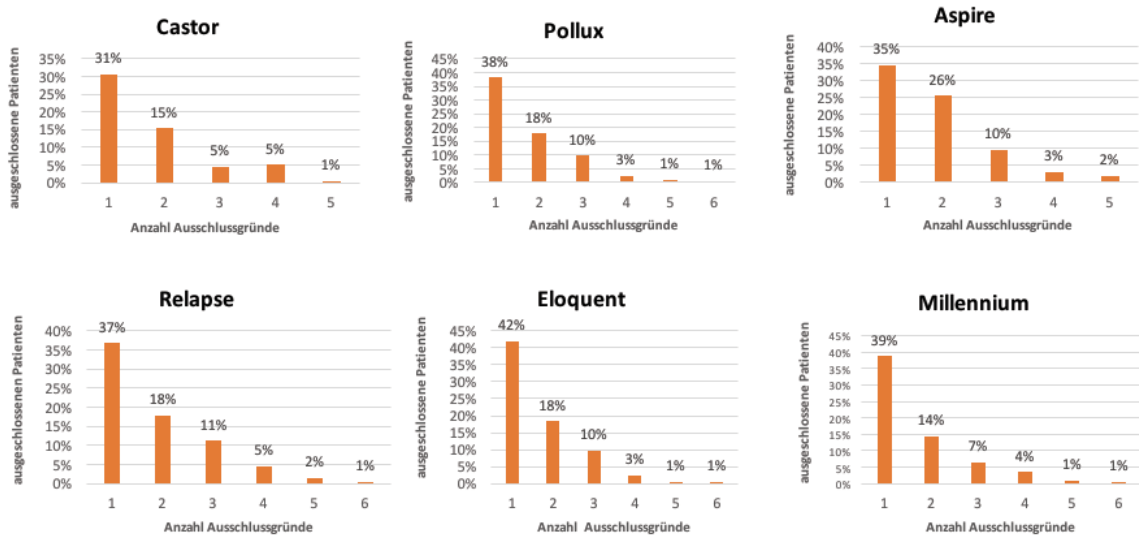


Abb. 47: Übersicht Studienausschlussgründe früher Rezidivstudien 2014-2016  
 Legende: %-Angaben beziehen sich auf Gesamtmenge ausgewerteter Personen in der Studie, pro Studie n= 196

### 3.9 Auswertung Anzahl möglicher Studienteilnehmer

Bei den unterschiedlichen Studien lag die Möglichkeit der Studienteilnahme zwischen 25%-44%. Die Castor Studie schloss die meisten Erkrankten ein (44%), gefolgt von der Millennium Studie (35%) und der Pollux Studie (30%). An den Studien Relapse, Eloquent und Aspire konnten jeweils nur 28%, 27% oder 25% der Patienten teilnehmen. Die höchste Studienausschlussrate hatte somit die Aspire Studie mit 75%. Eine detaillierte Übersicht über die absoluten und prozentualen Zahlen der einzelnen Studien gibt die nachfolgende Tabelle 12.

#### Studienein-/ausschluss der frühen Rezidivtherapien 2014-2016

fiktiver Studienzeitraum 2014-2016	Castor	Millennium	Relapse	Eloquent	Aspire	Pollux
untersuchte Studienteilnehmer	196 (100%)	196 (100%)	196 (100%)	196 (100%)	196 (100%)	196 (100%)
Studienteilnahme ausgeschlossen	110 (56%)	127 (65%)	142 (72%)	144 (73%)	147 (75%)	137 (70%)
Studienteilnahme möglich	86 (44%)	69 (35%)	54 (28%)	52 (27%)	49 (25%)	59 (30%)

Tabelle 12: Studienein-/ausschluss der frühen Rezidivtherapien 2014-2016

# Diskussion

## 1 Wie repräsentativ ist die Studienpopulation für die Patienten im klinischen Alltag?

Um zu beurteilen, ob die untersuchte Patientenpopulation ein repräsentatives Kollektiv der MM-Patienten darstellt, findet zunächst ein Vergleich der Patientencharakteristika statt. Dazu werden die eigenen Daten mit der Literatur verglichen.

In der untersuchten Population des UKDs betrug das mediane Erkrankungsalter für Frauen und Männer 60 Jahre. In den deutschen Leitlinien hingegen liegt das mediane Erkrankungsalter bei ED bei Männern bei 72 Jahren und bei Frauen bei 74 Jahren (16). Die Arbeit „*Myeloma in the real world: what is really happening?*“ von K. Bergin et al. beschrieb eine Differenz zwischen dem medianen Alter bei ED von Alltagspatienten versus RCT-Patienten von 68,3 Jahren versus 60 Jahren (11). Passend zu dieser Studie ist die Altersdifferenz am UKD dadurch zu erklären, dass häufiger junge Patienten bei der Erstdiagnose ein universitäres Transplantationszentrum aufsuchen bzw. dorthin von niedergelassenen Hämatologen überwiesen werden, da die Indikation für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation besteht, welche durch Alter und Komorbiditäten limitiert ist. Zudem haben nur mobile Patienten überhaupt die Möglichkeit, sich in einem entfernten Zentrum vorzustellen. Ältere, komorbidere Patienten verbleiben meist in den niedergelassenen lokalen Praxen. Die Mehrheit der europäischen Patienten (64%) ist >65 Jahre alt, wobei nicht das Alter bei ED gemeint ist (11). In Düsseldorf waren aus den oben genannten Gründen nur 29% bei ED >65 Jahre alt.

An dem UKD sind 61% männliche und 39% weibliche Patienten registriert worden. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert (16). Es besteht somit ein Verhältnis zwischen Männern und Frauen von 55%:45% (m:w) Neuerkrankten. Der Fachartikel „*Multiple Myeloma: Patient Outcomes in real-world practice*“ von Young et al. analysierte 5000 europäische MM-Patienten und beschrieb eine Geschlechterverteilung von 58%:42% (m:w) (18). Hier gab es keine Unterschiede der verschiedenen Patientengruppen.

Die höchste Inzidenz haben die Isotypen des gebildeten monoklonalen Immunglobulins IgG und IgA (16). Sie machen etwa 80% der Erkrankungen aus. In der untersuchten Population lag der Wert bei 78%. Die Leichtkettenmyelome, die lediglich inkomplette Immunglobuline bilden, wurden mit etwa 20% der Myelomerkrankungen klassifiziert (16). In der Studienpopulation wurden 21% Leichtkettenmyelome verzeichnet.

Im europäischen Vergleich wurden die Patienten mehrheitlich in einem fortgeschrittenem ISS-Stadium diagnostiziert: 16% im ersten, 35% im zweiten, 49% im dritten Stadium (18). An dem UKD wurden hingegen mit 43% relativ viele Patienten bereits im ersten Stadium diagnostiziert, 27% im zweiten Stadium und 25% im dritten Stadium. Dieser Unterschied ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass das UKD als hochspezialisiertes Zentrum bereits sehr viele Patienten mit MGUS und SMM regelmäßig kontrolliert und so die Patienten in früheren Stadien diagnostizieren

kann. Möglicherweise spielt auch eine bessere Diagnostik, z.B. in der Bildgebung eine Rolle.

Die mediane erste Therapiedauer im europäischen Vergleich beträgt 6 Monate plus ein 10-monatiges progressionsfreies Intervall (gesamt 16 Monate), wobei die Patienten mit ASCT ein medianes PFS von zusätzlich 9 Monaten mehr hatten (18). Die Düsseldorfer Daten ergaben eine mediane Therapielänge von 25 Monaten (Behandlungszeit und PFS wurde nicht aufgesplittet), wobei die Patienten mit ASCT eine mediane erste Therapielänge von 31,5 Monaten und ohne ASCT von 15,2 Monaten hatten. Die Zeitspanne der medianen ersten Therapielängen deckte sich somit mit den publizierten Daten.

Insgesamt nahm die Therapielänge sowohl im europäischen Vergleich als auch in Düsseldorf mit steigender Therapieanzahl ab, sodass die zweite Therapielinie in Europa 12 Monate und am UKD 11 Monate betrug (18).

In Europa erhielten 95% der Patienten mindestens eine Therapielinie, nur 1% erhielten eine fünfte Therapielinie (18). In Düsseldorf erhielten 4% im Jahr 2014, 2015 und 2016 eine fünfte Therapie. Auch bei diesen Daten zeigte sich eine gute Übereinstimmung.

Die Resultate zu den Therapieregimen und Studienkriterien lassen sich in den Kontext der gewonnenen Daten aus dem 2018 in dem Journal „*Annals of Hematology*“ erschienene Artikel mit dem Titel „*Survival of non-transplant patients with multiple myeloma in routine care differs from that in clinical-trials-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms*“ (10) von Knauf et al. einordnen. Der Artikel mit Daten aus 84 deutschen Kliniken analysierte die Ergebnisse aus der longitudinalen, prospektiven, multizentrischen beobachtenden Kohortenstudie TLN (*tumour registry lymphatic neoplasms* = Tumorregister lymphatischer Neoplasien), die alle Patienten mit MM, welche nicht für eine HDT in der Erstlinientherapie geeignet waren, zwischen 2009-2011 in eine studiengeeignete und eine studienungeeignete Gruppe unterteilt hat. In Zusammenschau mit den Düsseldorfer Daten lassen sich folgende Unterschiede feststellen: In der analysierten UKD-Population erhielten 71% (115 Patienten) eine HDT, während im Vergleich 27% (131 Patienten) des Patientenkollektivs, welches aus 84 an der TLN-Studie teilnehmenden deutschen Kliniken bestand, eine HDT bekam (10). Dieser Unterschied lässt sich, wie schon zuvor beschrieben, damit erklären, dass das UKD als hochspezialisiertes Zentrum die jungen Patienten, welche eine maximale Therapie (HDT) wünschen, anzieht und damit die hohe Zahl der Stammzelltransplantation zu begründen ist. Diese Therapieform steht an vielen anderen Kliniken nicht zur Verfügung. Wie die TLN-Studie zeigt, ist diese hohe HDT-Rate nicht der Standard an deutschen Kliniken.

Die nicht transplantierten Patienten erhielten sowohl in Düsseldorf als auch in den anderen deutschen Kliniken mehrheitlich eine auf einem Proteasominhibitor basierende Therapie. In Düsseldorf waren es 81% (38 Patienten) und in der TLN-Studie 73% der Kategorie studiengeeignet und 81% der Kategorie studienungeeignet. Die Patienten aus beiden Kategorien erhielten in 10% der Fälle ein IMiD, welches die Düsseldorfer Population in 19% (9 Patienten) bekam (siehe Abb.18).

Zudem wurden in dem Manuskript die Anzahl der nicht erfüllten Studienkriterien analysiert, wobei nur die gängigsten Ausschlusskriterien ohne Schweregradeinteilung berücksichtigt wurden: 1 Kriterium führte in 65% der Fälle zum Ausschluss, 2 Kriterien in 25%, 3 Kriterien in 9% und 4 Kriterien in 1% (10). Die UKD-Population

wurde jedoch differenzierter auf die korrekten Studienkriterien mit Schweregradeinteilung untersucht, allerdings nicht getrennt nach hochdosisgeeignet oder hochdosisungeeignet. Je nach Studie (Erstlinien-/Rezidivtherapie) erfüllten 27-43% ein Ausschlusskriterium, 7-27% zwei Kriterien, 4-11% drei Kriterien und 0-6% vier Kriterien (siehe Abb. 33). Zusammenfassend erfüllte die Mehrheit aller Patienten nur ein Kriterium, welches zum Studienausschluss führte. Anschließend nahm die Anzahl mit jedem zusätzlich erfüllten Kriterium ab.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die in der Literatur publizierten Daten weitestgehend dem Düsseldorfer Kollektiv entsprochen haben, wobei die Düsseldorfer Population bei ED im Schnitt 13 Jahre jünger war, zu 27% ein günstigeres Stadium I aufwies sowie zu 44% öfter eine Stammzelltransplantation erhalten hat.

Diese Differenz ist damit zu begründen, dass neue Therapiestudien und Stammzelltransplantationen deutlich häufiger an großen Zentren angeboten werden als in peripheren Kliniken und Praxen von niedergelassenen Hämatonkologen. Für die Auswertung der Möglichkeiten einer Studienteilnahme ist das untersuchte Studienkollektiv daher vollkommen geeignet. Was die Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Behandlungsrealität in der klinischen Praxis angeht, muss der Bias des Alters und der prognostischen Stadieneinteilung sicherlich beachtet werden.

## 2 Refraktaritäten

Die größten Medikamentengruppen bildeten die PIs und IMiDs, weil sie als zwei sogenannte *Backbone*-Substanzen zur Standardtherapie gehören.

Im Vergleich zwischen IMiDs und PIs fiel auf, dass gegen IMiDs (besonders Lenalidomid) viel mehr Patienten refraktär wurden als gegen PIs (Abb.11, 12,15,16,17). Beispielsweise sind im Jahr 2016 in der TL 1 gegenüber IMiDs nur 9 Patienten exponiert gewesen, jedoch sind 14 refraktär geworden. Bei den PIs war es andersherum: Hier gab es 33 exponierte sowie 5 refraktäre Patienten (Abb.17). Es ist allerdings anzumerken, dass Bortezomib laut aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie 2020 Teil der zeitlich begrenzten Induktionstherapie ist und daher wesentlich zu der Expositionssäule der PIs beiträgt (16). Da Bortezomib auf Grund der Nebenwirkung PNP nicht über einen langen Zeitraum gegeben werden kann, wurden nur die Patienten refraktär, die innerhalb der kurzen Bortezomib-Therapie rezidierten. Die IMiDs hingegen werden besonders in der dauerhaften und damit zeitlich unbegrenzten Erhaltungstherapie eingesetzt (16). Die Exponierten waren diejenigen Patienten, bei denen die Lenalidomid-Therapie auf Grund von Toxizität oder Patientenwillen vorzeitig abgebrochen wurde, alle anderen waren zum Zeitpunkt des Rezidivs refraktär.

Bortezomib hatte über die drei Jahre eine Exposition von 61% (153 Patienten) und 39% Refraktarität (99 Patienten), wohingegen Carfilzomib 10% Exposition (3 Patienten) und 90% Refraktarität (26 Patienten) aufwies, aber wenig Einfluss auf die Statistik hat (Abb.12). Auch hier gilt: Bortezomib wurde aufgrund seiner Nebenwirkungen zeitlich begrenzt eingesetzt, während Carfilzomib aufgrund seines verbesserten Nebenwirkungsspektrums oft als Dauertherapie angewandt wurde (19).



Über die Jahre 2014-2016 ließen sich wenige Verschiebungen von Exposition/Refraktärität innerhalb der Substanzgruppen beobachten. Dies liegt daran, dass es in dieser Zeitspanne therapeutisch keine Änderungen an den oben beschriebenen Grundsätzen gab. Gegen die Antikörper wurde 2015 die erste Refraktärität verzeichnet, sodass die Antikörper im Diagramm von 2014 nicht enthalten sind (Abb.15). Obwohl in dem Auswertungszeitraum weitere Substanzen wie z.B. die Antikörper vermehrt eingesetzt wurden, ist nur wenig Verschiebung bei den Refraktäritäten beobachtet worden. So kam auch beispielsweise nicht mehr Pentarefraktäritäten hinzu. Innerhalb von 3 Jahren wurden nur 3 Patienten mit einer Pentarefraktärität verzeichnet, beginnend ab der TL 4 (Abb. 14). Eine mögliche Erklärung ist die niedrige Patientenzahl, welche eine späte TL erreichte und so in die Pentarefraktärität gekommen ist, der kurze Beobachtungszeitraum sowie die späte Zulassung der zur Pentarefraktärität zählenden Antikörper im Jahr 2016.

Diese Erkenntnisse sind besonders bedeutsam, da zunächst über die Häufigkeit von Expositionen und Refraktäritäten so gut wie keine Daten vorliegen, andererseits aber Zulassungsbehörden oft Studien bei Penta-refraktären Patienten fordern, wenn völlig neue Wirksubstanzen zugelassen werden sollen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen aber, dass es von diesen Patienten nur wenige gibt, sodass die erforderlichen Zahlen bei geringem Vorkommen nur durch einen unrealistisch langen Zeitraum erreicht werden können.

Die internationale Pivotal STORM Phase IIb Studie zu Patienten mit Penta-refraktärem MM von Chari et al. brauchte beispielsweise einen Rekrutierungszeitraum von knapp 4 Jahren, um an 202 Patienten zu zeigen, dass Selinexor (ein Inhibitor des Exportin 1-Proteins) plus Dexamethason eine Remissionsdauer von 3 Monaten bei Penta-refraktären Patienten erreichen konnte (20). Bei einer so kurzen Wirksamkeit wäre jede andere Studie sehr schnell rekrutiert und ausgewertet. So führen 4 Jahre Studienzeit aber zu einer unnötigen Verzögerung der Zulassung einer wirksamen Substanz. Die Ergebnisse dieser Arbeit können daher helfen, in Zukunft die Studien besser zu planen, da die Anzahl der für eine Rekrutierung zur Verfügung stehenden Patienten besser abgeschätzt werden kann. Durch die generierte Datenbank kann bei einer neuen Studie schnell erarbeitet werden, wie viele Patienten in einem bestimmten Zeitraum überhaupt rekrutiert werden können.

### 3 Anzahl der Studienteilnehmer

Auf Anfrage bei renommierten Institutionen wie dem Deutschen Krebsforschungszentrum, Robert Koch-Institut, Bundesamt für Statistik und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, den Dachverbänden deutscher Pharmaunternehmen und der Deutschen Myelomgesellschaft seien die Angaben darüber, wie viele Patienten in Deutschland in klinische Krebsstudien eingeschlossen werden nicht repräsentativ zu ermitteln, da diese Daten dezentral vorlägen und heterogen seien. Die Übertragbarkeit von Daten aus internationalen Studien auf eine nationale Ebene oder gar ein einzelnes Zentrum sei aufgrund der Heterogenität der Gesundheitssysteme, der Position, Verfügbarkeit und Kapazität von Studienzentren und weiteren regionalen Variablen des Gesundheitsverhaltens der Bevölkerung limitiert. Ein Vergleich der Studienbeteiligung von MM-Patienten gegenüber anderen RCTs in Deutschland sei somit nicht möglich.

Die universitären Tumorzentren Aachen, Köln, Bonn und Düsseldorf haben sich als Zentrum für integrierte Onkologie (CIO ABCD) zusammengeschlossen, um sich gemeinsam für die Förderung und Zertifizierung als Spitzenzentrum Krebs (CCC) bei der Deutschen Krebshilfe zu bewerben. Im Zuge dessen wurden die Zahlen zu den Patienteneinschlüssen in klinische Studien im Gesamtverbund für die Jahre 2014-2017 gesammelt. Diese Zahlen sind nicht öffentlich einsehbar, sondern liegen als „*Program for Development of Interdisciplinary Oncology Centers of Excellence in Germany 7th Call*“ (=Programm zur Entwicklung eines interdisziplinären onkologischen Zentrums von hervorragender Qualität in Deutschland, 7. Aufruf) den Studienzentren bzw. der Deutschen Krebshilfe vor. An den vier universitären Tumorzentren Aachen, Köln, Bonn und Düsseldorf nahmen in den Jahren 2014-2017 insgesamt pro Jahr 3,3-3,5% der onkologisch erkrankten Patienten an einer onkologischen Phase I-III Therapiestudie teil. 3,4-7,7% der Patienten mit MM nahmen an Phase I-III Therapiestudien teil, wobei in 2014 die höchste MM-Studienbeteiligung mit 7,7% und in 2017 die niedrigste MM-Studienbeteiligung mit 3,4% verzeichnet wurde.

Die untersuchte Gesamtpopulation der Patienten mit MM am UKD hat eine überdurchschnittliche Studienteilnahme von 36% an Phase III-Therapiestudien, allerdings bezieht sich diese Prozentzahl nicht auf die Teilnahme pro Jahr, sondern generell auf eine Studienteilnahme bei ED oder Progress der Erkrankung mit MM. Mögliche Gründe für die MM-Studienbeteiligung könnte die akademische Natur des Klinikums liefern. Darüber hinaus könnte aber auch die Empfehlung der Studienteilnahme in den Leitlinien ein möglicher Grund sein, welcher die niedergelassenen Onkologen vermehrt zur Zuweisung in ein Studienzentrum veranlassen. Zudem mag die zunehmende digitale Informationsmöglichkeit zu einem umfangreicheren Wissen der Patienten um die Unheilbarkeit der Erkrankung und den möglichen Zugang zu neuen, innovativen Therapien im Rahmen von RCTs führen.

Bei der Auswertung der Anzahl der Patienten, bei denen keine Studienteilnahme möglich ist, den tatsächlichen Studienteilnehmern und den Patienten, die zwar die Möglichkeit einer Studienteilnahme hatten, diese aber nicht wahrgenommen wurde, fiel innerhalb der sechs UKD-Studien eine große Variabilität auf, die in dem Maße noch nicht bekannt war (Tabelle 11).

Zunächst ist festzustellen, dass Ein- und Ausschlusskriterien bei der Erstdiagnose bei ca. 50% der Patienten eine Studienteilnahme nicht möglich machten. Dieser Prozentsatz stieg bei den Rezidivtherapien an und betrug zwischen 49-78%. Die Studienteilnahme war im Laufe der Erkrankung gemäß dieser Untersuchung ebenfalls unterschiedlich: Die Erstlinientherapiestudien hatten viele Patienten, die tatsächlich an der Studie teilnahmen (38%-46%) und wenige, die noch als potentielle Studienteilnehmer in Frage gekommen wären (11%). Die frühen Rezidivstudien hatten viele potentielle Studienkandidaten (17%-42%) und wenige, die tatsächlich an der Studie teilnahmen (5%-12%). Die späte Rezidivstudie Admyre weist ähnliche Zahlen auf (31% potentielle und nur 6% Studienteilnehmer) und zeigte, dass mit weiteren Rezidiven eine Tendenz zu einer geringen Studienteilnahme auftrat.



## 4 Gründe für Patienten nicht an einer Studie teilzunehmen

Das Universitätsklinikum München hat im Rahmen der Zertifizierung zum onkologischen Zentrum durch die deutsche Krebsgesellschaft eine groß angelegte onkologisch-interdisziplinäre Patientenbefragung in 2018 durchgeführt, um die Gründe für eine (Nicht-)Teilnahme an einer Krebsstudie zu erfassen. Es stellte sich heraus, dass jüngere Patienten offener für eine RCT-Teilnahme sind, ein Geschlechtsunterschied konnte nicht festgestellt werden (21). Von allen befragten Patienten waren 52% zur Studienteilnahme bereit, allerdings waren davon nur 17,8% in eine RCT eingeschlossen (21). Dies zeigt, dass neben dem Studiendesign auch der Patientenwille entscheidend für die Studienteilnahme ist. Mit unseren Daten können wir dies – wie oben bereits ausgeführt – noch weiter spezifizieren: Mit nur 11% potentiellen Studienpatienten, die nicht teilnahmen, war die Bereitschaft zur Studienteilnahme bei Erstdiagnose vergleichsweise hoch. Im Verlauf der Erkrankung stieg die Zahl der potentiellen Teilnehmer auf 42% an.

Die RCT-Teilnehmer der Münchner Befragung gaben als Motivation den persönlichen Beitrag zur Krebsforschung (75%), engmaschiges Monitoring der Erkrankung (34%), innovative Behandlung (26%), die Behandlung durch einen Spezialisten (21%), neuste Behandlungsmethode (17%) und positive Vorerfahrung mit RCTs (7%) an (21). 80% der Befragten nahmen aus folgenden Gründen an keiner RCT teil: Lange Anreise zur Klinik (25%), kein therapeutischer Vorteil (24%), erhöhter Zeitaufwand (20%), erhöhtes Risiko eine schlechtere Therapie als die Standardtherapie zu erhalten (14%), zu viele zusätzliche Konsultationstermine (9%), parallele Studienteilnahme (5%), nicht ausreichende Patientenaufklärung (4%) und familiäre Gründe (1%) an (21).

Die Patientenwünsche hinsichtlich RCT-Informationen verteilten sich wie folgt: 52% bevorzugen eine individuelle Beratung von ihrem Onkologen, 20% fordern eine Broschüre, 16% möchten sich über die Klinikhomepage informieren, 15% plädieren für Informationsveranstaltungen und 4% für eine App (21).

Die Autoren diskutieren, dass die betreuenden Onkologen die positiven Teilnahmegründe als Anlass nehmen sollen, um in den Beratungsgesprächen den Rekrutierungsprozess zu optimieren. In einer patientenzentrierten Medizin sei es bei der Aufklärung und nicht zuletzt auch zur Erzielung eines *Informed Consent* von besonderer Bedeutung, umfänglich zu informieren und die individuellen Bedürfnisse des Patienten zu erfassen und zu berücksichtigen (21).

Die Daten aus der Düsseldorfer Kohorte wurden retrospektiv erhoben, eine aktive Studienablehnung durch den Patienten wurde nur in 2% der Fälle dokumentiert. Die Dunkelziffer ist sicherlich erheblich höher und entspricht wahrscheinlich einem hohen Anteil der Gesamtzahl der potentiellen Studienteilnehmer, die nicht an der Studie teilnahmen. Aufgrund des *Single Center* Charakters der Studie kann diese Annahme getroffen werden, welche auch die Einschätzung der am UKD arbeitenden Onkologen widerspiegelt (Quelle: persönliche Mitteilung Prof. Dr. med. Fenk). Auf Grund der Untersuchungsmethode wurde nicht erhoben, wie sich die Patientenmotivation zur Studienteilnahme/-ablehnung zusammensetzt. Von den rekrutierenden Ärzten wurden hierbei die Bereitschaft zu häufigen Konsultationen und Interventionen, die logistische Organisation mit längeren Wartezeiten als in der niedergelassenen Praxis und den weiten Anfahrtswegen zum Studienzentrum, die teilweise zweimal pro Woche erfolgen mussten, als erschwerende Faktoren beobachtet.

Ein Faktor der individuellen Patientenentscheidung ist die Abwägung zwischen Optimierung der Erfolgsaussichten durch Maximaltherapie vs. Beeinträchtigung der

Lebensqualität durch deren Nebenwirkungen. Hier werden jüngere Patienten in Erstlinientherapien die Prioritäten tendenziell anders setzen als ältere Patienten in Rezidivtherapien.

Mit der Fragestellung Lebensqualität vs. Lebensverlängerung durch aggressivere Therapie befasst sich der Artikel „*Patient Treatment Preferences for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Are Patients willing to trade off efficacy for tolerability?*“ von Auclair et al., welcher 2018 in der Fachzeitschrift *blood* von der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie erschienen ist (22). Insgesamt wurden 94 Patienten befragt, 59% davon waren Männer, das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren. Die Patienten konnten ihre Präferenzen hinsichtlich einer zukünftigen Therapie in die Kategorien „Länge des progressionsfreien Überlebens“, „Risiko für eine Herzinsuffizienz“, „Schweregrad einer PNP“, „Schweregrad einer gastrointestinalen Nebenwirkung“, „Beeinträchtigung des Blutbildes“ und „Therapiemodus“ (Häufigkeit der Tabletteneinnahme, Häufigkeit der intravenösen Therapie...) angeben. Bei der Auswertung ließen sich die Patientenpräferenzen in zwei fast gleichgroße Gruppen einteilen: Der ersten Gruppe war eine relativ niedrige toxische Nebenwirkungsrate wichtiger als ein langes progressionsfreies Überleben, wohingegen die andere Patientengruppe ein möglichst langes progressionsfreies Überleben als wichtigsten Faktor bestimmte, wissend um die damit verbundene Toxizität (22). Die älteren Patienten bevorzugten zudem die Betreuung durch einen ambulanten Hämatologen. Im Licht dieser Erkenntnisse und die Resultate dieser Arbeit berücksichtigend, lässt sich sagen, dass die Gruppe, deren erste Priorität die beste wirksame Therapie ist, bei Erstdiagnose am größten ist und im Verlauf der Erkrankung immer kleiner wird. Der Patientenwunsch an einer Studie teilzunehmen ist also abhängig von dem Krankheitsstadium und dem Alter.

## 5 Gründe, die eine Studienteilnahme aufgrund des Studienzentrums nicht möglich machen

Neben der Patientenbereitschaft zur Studienteilnahme ist beim Rekrutierungsprozess das Engagement der Onkologen von großer Bedeutung für den Erfolg der Studie. Die 2018 im *Current Oncology* erschienene Studie von Mahud et al. mit dem Titel „*Barriers to participation in clinical trials: a physician survey*“ berichtete von den Herausforderungen bei der Durchführung einer klinischen Studie für Onkologen: Besonders die zusätzliche Dokumentationszeit sowie der personelle Mehraufwand für Patientenedukation, *Follow Up* Termine und das passende *Timing* für eine Studienteilnahme stellen eine Belastung dar (23).

Erwähnenswert ist auch der medizinische, organisatorische und wirtschaftliche Mehraufwand, welcher die Studiendurchführung für die Institution mit sich bringt. Beispiele hierfür sind regelmäßige *Good-Clinical-Practice*-Kontrollen, Bereitstellung von personellen Ressourcen von der Klinik selbst sowie die begrenzte Vergütung des Mehraufwandes. Je limitierter die Ressourcen sind, desto mehr hängt das Gelingen der Rekrutierung wie auch einer Studie überhaupt davon ab, dass für das durchführende Personal die visionären Aspekte eine tragende Bedeutung haben. All diese Gründe spielten bei dieser Arbeit an einem universitären Zentrum eine untergeordnete Rolle.

Nicht nur durch die ärztliche Aufklärungsarbeit, sondern auch mit umfassender Patienteninformation durch zum Beispiel frei zugängliche, unabhängige und gut struk-

turierte Aufklärungsvideos über die Grundlage der RCTs sowie die individuelle klinische Prüfung könnte der Anreiz zur Studienteilnahme erhöht werden. Ergänzend dazu ist es sicherlich sinnvoll, den Fortschritt der Digitalisierung zu nutzen und entsprechende APPs oder Beratung via Telemedizin anzubieten. Auch *Social Media Kampagnen* könnten weitere Patientengruppen erreichen (21). Die forschenden Pharmafirmen nutzen diese Kommunikationswege bereits.

Ein weiterer möglicher Grund für die hohe Zahl an potentiellen Studienteilnehmern bei den Rezidivstudien sind die parallel durchgeführten Studien/Projekte zur selben Zeit oder zu anderen Erkrankungen an der Institution. Es ist zu vermuten, dass eine interne Konkurrenz um Ressourcen zu weniger Studienteilnehmern führen könnte. Konkret überlappte sich die Relapse Studie mit 33 Monaten Rekrutierungszeitraum mit dem Rekrutierungszeitraum der Castor und der Millennium Studie (Abb. 7). Die Teilnehmer verteilen sich somit auf die unterschiedlichen Studien und werden bei den anderen Studien als potentielle Studienteilnehmer erfasst.

Darüber hinaus hat die Relapsestudie bei den frühen Rezidivstudien den längsten Rekrutierungszeitraum und zugleich den niedrigsten Anteil (17%) an potentiellen Studienteilnehmern. Ein langer Rekrutierungszeitraum erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass möglichst viele Studienärzte und ambulante Onkologen von dem Vorhandensein der passenden Studie wissen und selbst bei einem möglichen verpassten Screening dieses bei der nächsten Konsultation nachholen können. Im Vergleich dazu haben die Studien Castor und Millennium einen Rekrutierungszeitraum von <1 Jahr und weisen eine Rate von 42% bzw. 25% an potentiellen Studienteilnehmern auf. Ihr Rekrutierungszeitraum überschneidet sich nicht.

Die Admyre Studie als späte Rezidivstudie und somit nicht konkurrierend mit den frühen Rezidivstudien hat einen Rekrutierungszeitraum von 1,5 Jahren und weist 31% potentielle Studienteilnehmer auf und hat nur 6% der geprüften Patienten eingeschlossen. Dies ist zum Teil damit zu begründen, dass viele Patienten im späten Rezidiv die Lebensqualität der aggressiven Therapie vorziehen. Darüber hinaus ist die Wahrscheinlichkeit viel geringer, dass Patienten ein 3.-6. Rezidiv erreichen, so dass die geringe Patientenzahl mit einer langen Rekrutierungszeit ausgeglichen werden könnte.

Inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Länge des Rekrutierungszeitraums und der Anzahl an potentiellen Studienteilnehmern besteht, ist nicht abschließend zu beurteilen und könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen an einer größeren Studienzahl sein. Zum aktuellen Zeitpunkt liegt keine Studie über den optimalen Rekrutierungszeitraum oder parallellaufende Studien, die um Ressourcen der Institution konkurrieren, vor.

## 6 Gründe, die eine Studienteilnahme aufgrund des Studiendesigns nicht möglich machen

Im Vergleich der 6 zulassungsrelevanten frühen Rezidivstudien, welche artifiziell alle den gleichen Rekrutierungszeitraum von drei Jahren und somit 196 Patienten hatten, fiel auf, dass anhand der Studienkriterien theoretisch nur 25-44% der Patienten die Möglichkeit einer Studienteilnahme hatten (Tabelle 12). Dies lenkt den Blick auf die hochspeziellen Studienanforderungen, die in 56-75% eine Studienteilnahme nicht möglich machten und damit den Hauptgrund für eine Nichtteilnahme an einer Studie darstellten.

Die Aspire Studie schloss mit 25% die wenigsten Patienten ein. Dies ist begründet durch die Ausschlusskriterien „Refraktärität gegenüber Lenalidomid und Bortezomib“, welche in der Kombination in sonst keiner anderen untersuchten Studie vorlagen und somit viele Patienten ausschloss, da Lenalidomid und Bortezomib zu der Standardtherapie gehören. Somit hatte die Aspire Studie die restriktivsten Studienkriterien. Die Castor Studie schloss hingegen mit 44% die meisten Patienten ein. Der Hauptausschlussgrund ist die Refraktärität gegenüber Antikörpern (bei fehlender Zulassung kein echtes Ausschlusskriterium) und Bortezomib (bei 24% der Patienten erfüllt). Lenalidomid gegenüber wurden jedoch keine Bedingungen gestellt. Die anderen Studien enthielten als Hauptausschlussgrund ebenfalls nur eine Refraktärität und zwar die Refraktärität oder Vortherapie mit Lenalidomid, welche vergleichsweise mehr Patienten erfüllten (49-61%) und so mehr Studienteilnehmer ausgeschlossen wurden.

Die Schwierigkeit der Patientenrekrutierung bei einer Rezidivstudie besteht somit nicht nur aus einem kleineren Patientenpool und der zuvor diskutierten abnehmenden Patientenmotivation, sondern vor allem durch größere Ansprüche an die Vortherapien.

Welche weiteren Kriterien erschweren aber die Einleitung einer neuen Therapie im Klinikalltag? Antwort darauf gibt die zuvor erwähnte Arbeit „*Multiple Myeloma: patient outcomes in real-world practice*“. Die befragten Hämatologen beschrieben das vorangeschrittene Alter, Komorbiditäten oder ungünstige Gesamtsituationen als die größten Herausforderungen, um eine passende Therapie zu finden. Zu den häufigsten Komorbiditäten zählten die PNP (45%), Anämie (23%), Neutropenie (22%) und Thrombozytopenie (15%) (18). Die Komorbiditäten, die als Ausschlusskriterium eine wichtige Rolle spielten, stiegen mit Anzahl der Therapielinien an: 60% der Patienten hatten nach einer Therapielinie mindestens eine Komorbidität, 77% am Ende der 5. Therapielinie (18). Das bedeutet: Mit dem Multiplem Myelom verbundene Organschäden sind im europäischen klinischen Alltag verbreitet. Dies stellt im Vornhinein einen stark limitierenden Faktor für die Teilnehmerrekrutierung für Studien dar, insbesondere vor dem Hintergrund einer Zunahme der Organschäden im Laufe der Erkrankung.

Die Studienausschlussgründe der Patientenpopulation am UKD werden im Folgenden diskutiert.

Die Verteilung der Studienausschlussgründe der UKD-Studien (Abb. 20-33) zeigte deutlich bei allen 6 Studien, dass die Studienausschlussgründe sich heterogen auf unterschiedliche Gründe verteilten und es kein wiederkehrendes „Killer-Kriterium“ für den Ausschluss großer Patientengruppen gab. Die Gewichtung zwischen Kriterien der Kategorie „Pathologie des Patienten“ und „Studienspezifische Gründe aus der onkologischen Therapiesequenz“ war je nach Studie unterschiedlich, aber immer eine Mischung aus beiden Kategorien (Abb. 32).

Relativ hohe Ausschlussraten bedingten „studienspezifische Gründe aus der onkologischen Therapiesequenz“ wie z.B. die Lenalidomid-Refraktärität bei der Relapse und Millennium Studie. Außerdem schlossen spezielle Vortherapien wie die ASCT bei LenaMain, die im Gegensatz zur HD 6 Studie nicht direkt ab ED rekrutierte, viele Patienten aus. Die spezielle Vortherapie mit IMiD oder PI bei der Adymre Studie war ebenfalls ein Kriterium, welches viele Patienten nicht erfüllten. Es handelt sich um Studienkriterien, die zugunsten höherer Teilnehmerraten schwer abänderbar sind, da sie teils von den Zulassungsbehörden gefordert werden, die Therapie mit dem Studienmedikament sonst wenig erfolgsversprechend wäre oder die Patienten,



die in die Kontrollgruppe randomisiert werden, gefährdet wären, eine nutzlose Therapie zu erhalten. Natürlich darf kein Lenalidomid-refraktärer Patient in eine hauptsächlich auf Lenalidomid basierte Kontrollgruppe gelost werden.

Die Studienkriterien gehörend zu der Gruppe „Pathologie des Patienten“ wie zum Beispiel das Vorliegen eines Zweitmalignoms innerhalb einer bestimmten Zeitspanne, Erfüllen von internistischen, neurologischen, psychiatrischen, infektiösen Kriterien und das Vorliegen bestimmter Laborparameter wurden in allen Studien unterschiedlich häufig erfüllt. Diese wären in ihrer Auslegung von Grenzwerten/Einteilung in Schweregrade durchaus veränderbar. Da der Hauptteil der Patienten an nur einem Ein- oder Ausschlusskriterium scheiterte (Range: 26%-43%) könnte nach Abwägen der Patientensicherheit eine Veränderung der Kriterien aus der Kategorie „Pathologie des Patienten“ zu einer Verringerung der Studienausschluss führen. Ein Beispiel hierfür sind die Standard-Ausschlusskriterien des Zweitmalignoms, der Thrombozytopenie und der Altersobergrenze. Die Studien Lenalidomid, HD 6 und Relapse schlossen Patienten mit Zweitmalignom  $\leq 5$  Jahren zum Randomisationszeitpunkt aus. Bei der Castor Studie waren es  $\leq 3$  Jahre und bei der Millennium Studie waren es nur  $\leq 2$  Jahre. Die untere Grenze der Thrombozytenzahl wurde in der Lenalidomid Studie bei  $\leq 100 \times 10^9/L$  festgelegt, bei HD 6, Relapse, Castor und Millennium lag die Grenze bei  $\leq 75 \times 10^9/L$ .

Als einzige späte Rezidivstudie sollte die Admyre Studie mit vergleichsweise komorbideren Patienten eigentlich die vorsichtigsten Ausschlusskriterien beinhalten, sie wies jedoch das Kriterium des Zweitmalignoms nicht auf und auch die Thrombozytengrenze mit  $\leq 50 \times 10^9/L$  war die niedrigste aller Studien. Die nicht so restriktiven Kriterien der späten Rezidivstudien waren notwendig, um überhaupt die wenigen in Frage kommenden Patienten in späten Therapielinien gewinnen zu können. Dennoch hatte die Admyre Studie mit 83% den höchsten Anteil an „Pathologien des Patienten“, welcher den Ausschluss auf Grund der fortgeschrittenen Komorbiditäten ausdrückt.

Das Alter als limitierender Faktor spielte bei der LenaMain und Relapse Studie ( $\leq 75$  Jahre) und bei der HD 6 Studie ( $\leq 70$  Jahre) eine Rolle. Die Relapse Studie war die einzige der frühen Rezidivstudien, die eine Stammzelltransplantation durchführte, daher wurde das hohe Alter als Ausschlusskriterium aufgeführt und bedingte als studienspezifischer Grund so viele Ausschlüsse.

Eine deutliche Verschiebung von studienspezifischen Gründen aus der onkologischen Therapiesequenz und Pathologie des Patienten zwischen den Erstlinientherapiestudien und frühen Rezidivstudien war nicht zu erkennen. Lediglich in der späten Rezidivstudie hatte die Kategorie Pathologie des Patienten deutlich zugenommen.

Die zu der Gruppe „Pathologie des Patienten“ gehörenden Kriterien waren teilweise unterschiedlich streng ausgelegt (Zeitspanne zwischen letztem Zweitmalignom, unterer Grenzwert Thrombozytopenie, Altersobergrenze), sodass sich an dieser Stelle ein Ansatzpunkt zur Veränderung des Kriteriums hin zu dem maximal vertretbarsten Wert anböte, um eine höhere Studienteilnahme zu erzielen.

Parallel zu diesen Maßnahmen gilt es auch die Aufmerksamkeit auf RCTs mit multimorbiden Patienten zu setzen, denn wie schon zuvor beschrieben, haben viele Patienten bei ED bereits ein höheres Alter erreicht und weisen Komplikationen des MM wie z.B. eine Niereninsuffizienz auf. Die 2014 veröffentlichte Studie von Dimopoulos et al. mit dem Titel „*Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of*

*novel agents*“ fokussierte sich auf diesen großen Teil der Alltagspatienten und beschrieb eine deutliche Verbesserung hinsichtlich Ansprechraten und medianes Gesamtüberleben bei schwer nierenenerkrankten Patienten durch den Einsatz von *Novel Agents* in den letzten 20 Jahren (24).

Diese guten Ergebnisse zeigen, dass man sehr wohl auch Risikopatienten in Studien einschließen kann und dienen als weiteres Argument für eine freizügigere Anwendung von liberalen Ausschlusskriterien, auch wenn bekannt ist, dass Patienten mit höhergradigen Niereninsuffizienz und fortgeschrittenem Alter eine erhöhte Sterblichkeitsrate haben (24). Dieser mögliche Bias kann durch Stratifizierung behoben werden.

## 7 Klinische Studien: Theorie und Wirklichkeit

Wie eingangs beschrieben sind die Ausgangsbedingungen für onkologische RCTs in Deutschland günstig, sodass die Voraussetzungen gegeben sind, um möglichst repräsentative RCT-Ergebnisse für ein breites Patientenspektrum zu erzielen.

Es liegt in der Natur der Sache, dass eine Studie die besten Ergebnisse am zuverlässigsten mit einem hochselektionierten Kollektiv erzielt. Der pharmazeutische Sponsor der Studie möchte mit möglichst gesunden Patienten als Studienteilnehmern wenig Toxizität, viel Wirkung und eine gute Prognose erzielen. Der Hämatonkologe behandelt allerdings vorwiegend morbide Patienten und braucht RCT-Daten für Alltagspatienten und die Patienten benötigen vorwiegend Schutz bei nicht vorhersehbarer Toxizität des Studienmedikaments. Durch diesen Interessenskonflikt ergibt sich ein Dilemma bzgl. der Übertragbarkeit in den medizinischen Alltag. Im Folgenden werden weitere Arbeiten vorgestellt, welche die onkologischen Studienergebnisse mit den Ergebnissen von Alltagspatienten unter der Einbringung der Düsseldorfer Daten vergleichen.

In den UKD-Studien wurden 43%-78% der Patienten anhand der Studienkriterien ausgeschlossen (Tabelle 11), die insgesamt reale Studienbeteiligung der Patientenpopulation lag bei 36% (Abb.19). Während bei den Erstlinientherapien die Hälfte der Patienten nicht eingeschlossen werden konnten, wurde von der anderen Hälfte aber ca. 80% rekrutiert. Bei den Rezidivstudien konnten 50-80% von vornherein nicht eingeschlossen werden und von den möglichen Studienkandidaten wurden nur 15-33% rekrutiert.

Ähnliche Ergebnisse finden sich in der noch nicht veröffentlichten Arbeit *„Eligibility of patients with MDS for clinical trials“* von Nachtkamp et al., welche die Studienfähigkeit von knapp 1800 registrierten Patienten an einer der am UKD angebotenen Studien zum myelodysplastischem Syndrom (MDS) untersuchte. Das MDS ist ähnlich wie das MM eine klonale Erkrankung des Knochenmarks bei der die Studienteilnahme für den Großteil der Patienten als beste Therapieoption empfohlen wird. Die Autoren fanden heraus, dass nur 34% der Patienten nach Prüfung der gängigen Ein- und Ausschlusskriterien an einer der 9 Studien, welche im Jahr 2016 am UKD angeboten wurden, hätten teilnehmen können. Die häufigsten zum Ausschluss führenden Gründe waren der Karyotyp, Komorbidität und vorherige Therapien oder

Studienteilnahmen. Die Vortherapien mit speziellen Substanzen und die Komorbidität gehören auch bei den MM-Studien zu den wichtigsten Ausschlusskriterien. Anzumerken ist, dass die Studienfähigkeit der MDS Patienten noch niedriger wäre, wenn alle Studienkriterien geprüft worden wären.

Darüber hinaus wurden bei RCTs, welche durch Pharmafirmen gesponsert wurden doppelt so viele Patienten durch restriktivere Studienkriterien ausgeschlossen, wie bei Studien ohne kommerzielles Interesse (10% vs. 21%). Dies trifft nicht auf die MM-Studien zu. Die Relapse Studie war als einzige frühe Rezidivstudie eine IIT (Abb. 4), allerdings hatte sie die geringste Zahl an realen Studienteilnehmern und die höchste Zahl an nicht möglichen Studienteilnehmern. Die Erstlinienstudien waren beide IIT, allerdings ist ein Vergleich nicht realistisch, da sie als Studien bei ED von vornherein mehr gesunde Patienten mit besserer Prognose einschließen würden.

Da die Methodik und Resultate der Studie von Nachtkamp et al. sehr ähnlich zu dieser Arbeit waren, lassen sich folgende Überlegungen anstellen: Nur knapp ein Drittel der Patienten kann an einer RCT teilnehmen. Um möglichst viele Patienten in Studien einschließen zu können, sollten sich die Studienkriterien an den Charakteristika der Alltagspatienten orientieren und jedes einzelne zusätzliche Kriterium sollte auf seine Notwendigkeit überprüft werden.

Auch die Prognose der Patienten in klinischen MM-Studien ist besser als das Outcome der Patienten, welche als studienunfähig eingeordnet werden.

Ein Beispiel dafür ist der eingangs erwähnte Artikel „*Survival of non-transplant patients with multiple myeloma in routine care differs from that in clinical-trials-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms*“ (10). Der Artikel mit Daten aus 84 deutschen Kliniken analysierte die Ergebnisse aus der longitudinalen, prospektiven, multizentrischen beobachtenden Kohortenstudie TLN (*tumour registry lymphatic neoplasms* = Tumorregister lymphatischer Neoplasien), die alle Patienten mit MM, welche nicht für eine HDT in der Erstlinientherapie geeignet waren, zwischen 2009-2011 in eine studiengeeignete und eine studienungeeignete Gruppe unterteilt hat. Als studienungeeignet definiert wurde das Erfüllen mindestens eines gängigen Ausschlusskriteriums für RCTs zum MM (Herz-/Nierenversagen, Leber-/Nierenversagen, Polyneuropathie, HIV-positiv). Es wurde das progressionsfreie Gesamtüberleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) und die Therapie-regime verglichen. 490 der Patienten mit B-Zell-Neoplasie hatten ein MM, davon wurden 131 transplantiert und 259 nicht transplantiert. Insgesamt wurden 285 Patienten ohne Stammzelltransplantation analysiert. 32% davon wurden als studienungeeignete Patienten eingeordnet. Die Studiengeeigneten hatten ein medianes PFS von 11 Monaten mehr als Studienungeeignete. Studiengeeignete Patienten lebten im Schnitt 24 Monate länger (medianes OS). Diese Ergebnisse wurden auch am UKD erzielt.

Die Analyse der Patienten mit Multiplem Myelom, welche zwischen 2014 und 2016 am UKD behandelt wurden, deckt sich mit den Daten zahlreicher Publikationen zu onkologischen Studien, welche belegen, dass die RCTs durch ihre strengen Studienkriterien nur einen kleinen, hochselektionierten Anteil der Patienten einschließen (10, 25-27). Viele sehr kranke Patienten aus der allgemeinen Versorgung haben nicht die Möglichkeit an einer RCT teilzunehmen.

Daraus leitet sich die Fragestellung ab, welche klinische Relevanz für die allgemeine Krankenversorgung eine Studie in Anspruch nehmen kann, wenn nur eine



geringe Patientenzahl teilnehmen kann? Letztlich können nur über die Patientenpopulation und die Kriterien eine verlässliche Aussage getroffen werden, die auch untersucht wurden. Die begrenzte Übertragbarkeit der Studienergebnisse und ihre praktische Konsequenz für Beratung und Behandlung in der Regelversorgung ist daher kritisch zu hinterfragen. Diese Arbeit leistet einen Beitrag dazu, das Patientenkollektiv des UKDs zu verstehen und kann als Orientierung für zukünftige Entscheidungen bezüglich Therapieregime und Studienteilnahmen dienen.

Die restriktiven, auf der theoretisch-wissenschaftlichen Grundlage basierenden Studienkriterien und die klinisch strukturell-personellen Kapazitäten sowie die realen Patientenparameter stehen konträr zum realen, mehrheitlichem Wunsch von Patienten an einer RCT teilzunehmen (21).

Realistische RCTs mit höheren Teilnehmerzahlen könnten durch möglichst weitfassende Einschlusskriterien, strenge Hinterfragung der Notwendigkeit und Auslegung jedes einzelnen Kriteriums, angepasst an die Pathologien des Alltagspatienten, erreicht werden. Hinzu kommt der möglichst erfolgreiche Einschluss von studienfähigen Patienten, welcher durch Optimierung des Rekrutierungsprozesses und den Ausbau eines internationalen Informationsnetzwerkes für forschende und klinisch arbeitende Onkologen erzielt werden kann (siehe Ausblick).

## 8 Schlussfolgerungen

Die Population des UKDs entsprach weitestgehend den *Real World* Patienten, sie war allerdings jünger, in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert und bekam als Therapie mehr Stammzelltransplantationen. Die Verteilung der Refraktäritäten hat sich trotz Hinzukommen neuer Substanzen innerhalb von drei Jahren kaum verschoben. Da wenige Patienten fortgeschrittene Therapielinien mit Mehrfach-Refraktäritäten >3 erreichten, muss die geringe Patientenzahl mit einem langen Rekrutierungszeitraum ausgeglichen werden.

Insgesamt haben 36% der untersuchten Population an einer am UKD angebotenen Therapiestudie teilgenommen. Das ist im Vergleich zu anderen Zentren und Patientengruppen ein sehr gutes Ergebnis. Diese Zahl kann jedoch noch deutlich gesteigert werden.

Die Erstlinientherapiestudien haben viele Teilnehmer rekrutieren können und wenig potentielle Teilnehmer nicht eingeschlossen. Die Rezidivstudien haben vergleichsweise wenig Teilnehmer eingeschlossen und wiesen eine hohe Zahl an potentiellen Studienteilnehmern auf. Die Variabilität des Rekrutierungserfolgs hängt vornehmlich mit einer sich im Krankheitsverlauf ändernden Patientenentscheidung gegen weitere intensive Therapie zugunsten von mehr Lebensqualität zusammen.

An den 6 real durchgeführten Studien am UKD wären nur nach Prüfung der Studienkriterien 43%-78% der Patienten ausgeschlossen worden. Die Studienkriterien ließen sich in „Studienspezifische Gründe aus der onkologischen Therapiesequenz“ und „Pathologie des Patienten“ unterteilen und bedingten in etwa zu selben Anteilen den Studienausschluss bei Erstlinientherapiestudien und frühen Rezidivstudien. Bei der späten Rezidivstudie überwog der Anteil der Pathologien des Patienten auf Grund der steigenden Morbidität mit der Anzahl der Therapielinien (83% Pathologien des Patienten vs. 17% Studienspezifische Gründe). Der Studienausschluss scheiterte bei den UKD Studien und den internationalen Zulassungsstudien zum großen Teil an nur einem Studienkriterium (27-43%). Es kristallisierte sich aber kein

bestimmter Grund als „Killer-Kriterium“ heraus. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Studienkriterien weniger eng zu fassen.

## 9 Limitation

Die Auswertung der Rohdaten erfolgte hauptsächlich retrospektiv mittels Arztbriefen. Es hat keine direkte Befragung von Patienten oder Vertretern von Patientenselbsthilfegruppen stattgefunden, sodass weder individuelle Gründe zur Studienablehnung noch subjektive Anliegen erfasst wurden. Zudem wurde die Anzahl der Studienausschlussgründe möglicherweise zu niedrig beschrieben, weil folgende Studienkriterien nicht ausreichend dokumentiert oder retrospektiv nicht eruierbar waren und somit nicht berücksichtigt werden konnten: ECOG-Performance-Status  $\leq 2$ , Fähigkeit zur Studieneinwilligung und regelmäßiger Termineinhaltung, Einwilligung und Kontrolle von doppelter Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit. Um eine präzisere Analyse durchzuführen, wäre es möglich eine andere Rohdatenbasis wie beispielsweise *Screening Logs* oder *Case Report Forms* zu verwenden. Um die Kriterien zur persönlichen Studienablehnung zu erfassen, hätte die Analyse prospektiv angelegt werden müssen.

Die Patientenzahl von 411 Patienten und der Zeitraum von 3 Jahren waren für eine *Single Center* Analyse jedoch hoch und angemessen.

## 10 Ausblick

Der Schlüssel zur Optimierung der Teilnehmerzahlen muss nicht zwingend in der Veränderung der Studienkriterien liegen. Die Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien sind eine Frage der Studienplanung und Patientensicherheit. Die Möglichkeiten zur qualitativen und schnellen Informationsgewinnung über die neuesten evidenzbasierten Therapiemöglichkeiten und verfügbaren Studien sowie der Rekrutierungsprozess sind eine Frage der praktischen Umsetzung weltweit und in den Studienzentren. Hier lassen sich Ansatzpunkte zur Verbesserung finden, welche im Folgenden vorgestellt werden.

Aktuell gibt es eine Vielzahl von *Single Center* Analysen, so wie auch diese Arbeit, die mit unterschiedlichen Studienzielen und Methoden arbeiten und somit eine Wissenslücke in Bezug auf Abschluss der Therapieerfolge und *Follow Up* Daten entstehen lassen. Einheitliche *Real World* Daten sind jedoch entscheidend für Ärzte und Patienten, damit Erwartungen an neue Therapien passend eigenordnet werden können. Hinzu kommt, dass die Patienten durch die neuen Erstlinientherapien länger leben und die Notwendigkeit für Daten über effektivere Rezidivtherapien zunimmt (28). Um den Behandlern mehr Evidenz zu ermöglichen, fordern die Autoren des Papers „*Myeloma in the real world: what is really happening?*“ mehr alltagstaugliche, prospektive, multizentrische Datensammlungen, sowohl im *RCT-Setting* als auch im *Alltags-Setting* sowie den Ausbau von internationalen klinischen Registern (11).

MM-RCTs sind wichtig, da sie durch homogene Patientengruppen den Einfluss möglicher Bias reduzieren, eine hohe interne Validität sichern und so verlässliche Aussagen über ein bestimmtes Therapieregime treffen können. Diese Erkenntnisse

können mit den Resultaten von inhomogenen Patientengruppen in Beobachtungsstudien ergänzt werden (28) und in einem klinischen Register verständlich für die behandelnden Ärzte verfügbar gemacht werden.

Ein Beispiel einer solch strukturierten Datenbank ist das amerikanische Register „*Connect MM*“, welches longitudinal Patienteninformationen von neu diagnostizierten MM-Patienten im klinischen Alltag und auch in RCTs sammelt. Der Ausbau einer europäischen Datenbank könnte als sinnvolle Ergänzung zu den amerikanischen Ergebnissen dienen.

In Deutschland gibt es die Multiple Myelom Studiengruppe (GMMG), welche seit 1996 Phase II und III Studien bei MM Patienten durchführt und ein Netzwerk aufgebaut hat, welches über 60 Transplantationszentren und mehr als 100 ambulante Onkologen und Kliniken umfasst. Aus den Studienerkenntnissen werden durch eine Studiengruppe Therapieempfehlungen erarbeitet. Die HD 6 Studie wurde beispielsweise in Kooperation mit der GMMG am UKD als Transplantationszentrum durchgeführt.

Darüber hinaus gestaltet das UKD den Ausbau der *Plattform Regionaler Onkologischer Studienaktivitäten* (PROSA), welche die Patienten durch einen freiwilligen Zusammenschluss von onkologischen Kliniken und Schwerpunktpraxen in ihrer Informationssuche zu passenden Studienangeboten in ihrer Nähe unterstützt.

Die Bemühungen um einen Zusammenschluss in einem regionalen und nationalen Netzwerk sind folglich erkennbar und werden sicherlich in Zukunft auch auf die internationale Ebene ausgeweitet werden.

Aufbauend auf dieser Arbeit könnten sowohl am UKD als auch international Folgestudien mit Berücksichtigung der häufigsten Studienausschlussgründe in großen RCTs durchgeführt werden, die den individuellen Rekrutierungsprozess zeitgleich begleiten und subjektive Patientenwünsche/-sorgen bei einer möglichen Studienablehnung dokumentieren. Dies würde das langfristige Ziel unterstützen, durch die gewonnenen Erkenntnisse die Teilnehmerzahlen an RCTs stetig zu optimieren und so auch komplizierten Fällen einen Zugang zu der bestmöglichen Therapie im Rahmen einer Studie zu ermöglichen.

# Literaturverzeichnis

1. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(39):663-8.
2. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2011;128(1):305-10.
3. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* Science CHCTiS, editor: Chapman and Hall/CRC; 1990 November 22, 1990
4. Schwarz JA. *Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten: Good Clinical Practice, Planung, Organisation, Durchführung und Dokumentation.* 3. Auflage ed: ECV Editio Cantor; 2005. 676 p.
5. Röhrig B, Prel J-Bd, Wachtlin D, Blettner M. Studientypen in der medizinischen Forschung. 2009;106(15):262-8.
6. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet.* 2004;364(9438):911-2.
7. Intelligence P. *Trialtrove 2018 Clinical Trials Roundup Surveying the Landscape of 2018 Trial Starts infographic 2019, June* [Available from: <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/trialtrove-2018-clinical-trials-roundup-surveying-the-landscape-of-2018-trial-starts-infographic>.
8. Unternehmen VdF-. *Deutschland als Standort für Pharmaforschung und -entwicklung 2019, January,29* [Available from: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/amf-standortfaktoren.html>.
9. Martin Schumacher GSK. *Methodik Klinischer Studien.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2002. 317-14 p.
10. Knauf W, Aldaoud A, Hutzschenreuter U, Klausmann M, Dille S, Wetzel N, et al. Survival of non-transplant patients with multiple myeloma in routine care differs from that in clinical trials-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Annals of hematology.* 2018;97(12):2437-45.
11. Bergin K, McQuilten Z, Moore E, Wood E, Spencer A. Myeloma in the Real World: What Is Really Happening? *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* 2017;17(3):133-44.e1.
12. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine.* 2011;364(11):1046-60.
13. Krebsregisterdaten Zf. *Krebs in Deutschland Multiples Myelom: Robert Koch Institut; [05.05.2020].* Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c90\\_multiples\\_myelom.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c90_multiples_myelom.pdf?__blob=publicationFile).
14. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, Miguel JS, Goldschmidt H, Hajek R, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018;8(12):123.
15. Robert A. Kyle MD, and S. Vincent Rajkumar, M.D. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: p1860-1873

. 2004.

16. Wörmann B. DC, et al. DGHO-Leitlinie Multiples Myelom, 2018 [05.05.2020]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-mye-lom/@@guideline/html/index.html>.
17. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
18. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology*. 2016;175(2):252-64.
19. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38.
20. Ajai Chari DTV, Meletios A Dimopoulos, Ajay K Nooka, Carol Ann Huff, Philippe Moreau, Craig E. Cole, Joshua Richter, David Dingli, Ravi Vij, Sascha A Tuchman, Marc S Raab, Katja Weisel, Michel Delforge, David Kaminetzky, Robert Frank Cornell, A Keith Stewart, James Hoffman, Kelly N. Godby, Terri L Parker, Moshe Levy, Martin Schreder, Nathalie Meuleman, Laurent Frenzel, Mohamad Mohty, Choquet Sylvain, Andrew J. Yee, Maria Gavriatopoulou, Luciano J Costa, Jatin J. Shah, Carla Picklesimer, Jean-Richard Saint-Martin, Lingling Li, Michael G. Kauffman, Sharon Shacham, Paul Richardson, Sundar Jagannath. Results of the Pivotal STORM Study (Part 2) in Penta-Refractory Multiple Myeloma (MM): Deep and Durable Responses with Oral Selinexor Plus Low Dose Dexamethasone in Patients with Penta-Refractory MM. *Blood* 2018. 2018.
21. Kessel KA, Vogel MME, Kessel C, Bier H, Biedermann T, Friess H, et al. Cancer clinical trials - Survey evaluating patient participation and acceptance in a university-based Comprehensive Cancer Center (CCC). *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018;13:44-9.
22. Auclair D, Mansfield C, Chari A, Cole CE, Fiala MA, Kaufman JL, et al. Patient Treatment Preferences for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Are Patients Willing to Trade Off Efficacy for Tolerability? *Blood*. 2018;132(Suppl 1):614-.
23. Mahmud A, Zalay O, Springer A, Arts K, Eisenhauer E. Barriers to participation in clinical trials: a physician survey. *Curr Oncol*. 2018;25(2):119-25.
24. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, Vassou A, Kyrtsionis MC, Repousis P, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(1):195-200.
25. Mol L, Koopman M, van Gils CW, Ottevanger PB, Punt CJ. Comparison of treatment outcome in metastatic colorectal cancer patients included in a clinical trial versus daily practice in The Netherlands. *Acta Oncol*. 2013;52(5):950-5.
26. Marschner N, Staehler M, Muller L, Nusch A, Harde J, Koska M, et al. Survival of Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Routine Practice Differs From That in Clinical Trials-Analyses From the German Clinical RCC Registry. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(2):e209-e15.
27. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, Lee J, Yuasa T, Pal SK, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials.

## Literaturverzeichnis

Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25(1):149-54.

28. Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, Hajek R, Dimopoulos MA, Laubach JP, et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. Blood Cancer Journal. 2018;8(11):109.



# Anhang

## Studienbeschreibung:

### **LenaMain:**

Die LenaMain Studie verglich unterschiedliche Dosierungen des *Studydrugs* Lenalidomid in der Erhaltungstherapie.

Zunächst wurde eine Hochdosistherapie mit auto-PBSCT als Erstlinientherapie durchgeführt. Anschließend wurden die Patienten eingeschlossen und randomisiert und erhielten drei Monate nach der Hochdosistherapie eine Konsolidierungstherapie mit sechs Zyklen Lenalidomid mit der Dosierung 25mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage. Danach folgte eine Erhaltungstherapie mit 25 mg oder 5 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage, je nach randomisiertem Therapiearm. Die Randomisierung von den geplanten 194 Patienten erfolgte 1:1, stratifiziert nach dem ISS-Stadium, dem Alter (<66 Jahre oder ≥66 Jahre) und der erreichten Remissionsrate nach der Hochdosistherapie. Die Patienten wurden bis zum Progress mit Lenalidomid behandelt.

### **GMMG- HD6:**

Die GMMG-HD6 Studie befasste sich mit der Untersuchung der Wirksamkeit des Antikörpers Elotuzumab in der VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) - Induktionstherapie und –Konsolidierung sowie in der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid.

Die geplanten 564 Patienten wurden auf die vier gleichgroßen Studienarme A1, A2, B1, B2 aufgeteilt und nach ISS-Stadium (I vs. II vs. III) randomisiert. Die Patienten aus dem Arm A1 und A2 erhielten als Induktion vier Zyklen VRD, die Patienten aus Arm B1 und B2 erhielten zusätzlich Elotuzumab. Anschließend folgt eine Hochdosistherapie mit ASCT und eine Konsolidierungstherapie mit zwei Zyklen VRD (Arm A1 und B1) oder VRD plus Elotuzumab (Arm A2 und B2). Die Erhaltungstherapie erfolgte für zwei Jahre mit Lenalidomid (Arm A1 und B1) oder mit Lenalidomid plus Elotuzumab (A2 und B2).

### **Castor:**

Die Castor Studie untersuchte die Wirkung des *Studydrugs* Daratumumab kombiniert mit Bortezomib (V) und Dexamethason (d) beim refraktären MM.

Die geplanten 480 Patienten wurden 1:1 randomisiert nach den Kriterien ISS-Stadium, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2-3 vs. <3) und vorheriger Bortezomibtherapie (ja vs. nein) und anschließend in den Studienarm mit Vd-Therapie plus Daratumumab oder den Studienarm nur Vd-Therapie eingeteilt. Die Patienten wurden bis zu einem Rezidiv, gravierender Toxizität oder anderen Abbruchgründen behandelt und anschließend durch die *Follow up* Phase weiterbeobachtet.



**Pollux:**

Die Pollux Studie als Castor-Zwillingsstudie diente dem Vergleich von Daratumumab (D) in der Kombination mit Lenalidomid (R) und Dexamethason (d). Im Gegensatz zur Castor Studie wurde statt des PI Bortezomib das IMiD Lenalidomid verwendet.

Ungefähr 500 Patienten wurden 1:1 nach den Kriterien ISS Stadium, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2-3 oder  $\geq 3$ ) und Vortherapie mit Lenalidomid (ja vs. nein) randomisiert und erhielten entweder eine Kombination aus DRd oder nur Rd. Die Behandlungsphase wurde bis zum Rezidiv, nicht mehr tolerabler Toxizität, Eintreten einer Schwangerschaft, unregelmäßige Medikamenteneinnahme oder aus anderen Sicherheitsgründen fortgeführt. Daran schloss sich eine *Follow up* Phase an, welche bis zum Patiententod, *lost to follow up* oder Studienende nach sechs Jahren fortgeführt wurde.

**Millennium (C16010):**

Die Millennium Studie war doppelblind und verglich die Behandlung mit dem oralen PI Ixazomib (I) in Kombination mit Lenalidomid (R) und Dexamethason (d).

Die geplanten 703 Patienten mit refraktärem MM wurden dabei 1:1 nach den Kriterien Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2-3), Exposition gegenüber PIs (ja vs. nein) und dem Stadium nach ISS (I vs. II-III) randomisiert und in die beiden Behandlungsgruppen IRd versus Rd plus Placebo eingeteilt. Die 28-tägigen Behandlungszyklen wurden bis zum Rezidiv oder nicht mehr tolerierbaren Toxizität fortgeführt.

**Relapse:**

Die Relapse Studie untersuchte den Effekt der Induktionstherapie mit Rd, anschließender auto-PBSCT und Lenalidomid-erhaltungstherapie gegenüber der Standardtherapie mit Rd.

282 Patienten wurden nach klinischem Zentrum und Hochdosistherapie in der Primärtherapie (ja/nein) 1:1 randomisiert. Sie erhielten im Studienarm A eine konventionelle Therapie aus Rd, bekamen allerdings nach dem dritten Zyklus eine Stammzellmobilisierung mit Cyclophosphamid und G-CSF, um bei einem möglichen Progress eine ASCT durchführen zu können, sofern noch kein geeignetes Transplantat vorrätig war. Anschließend wurde bis um Progress mit Rd weiterbehandelt.

Die Patienten im experimentellen Studienarm B erhielten drei Zyklen Rd mit ASCT und eine anschließende Erhaltungstherapie mit Lenalidomid.

**Aspire:**

Die Aspire Studie testete als *Studydrug* den PI Carfilzomib in Kombination mit Rd versus eine Therapie mit Rd bei Patienten mit rezidiviertem MM.

Die Randomisation der geplanten 780 Patienten in 200 Studienzentern erfolgte 1:1 nach dem  $\beta$ -Mikroglobulinlevel ( $<$  vs.  $\geq 2,5$  mg/L), vorheriger Bortezomibtherapie (ja vs. nein) und vorheriger Lenalidomidtherapie (ja vs. nein). Die Patienten erhielten die Therapie CRd oder Rd in 28-Tage-Zyklen bis zum Progress oder nicht tolerierbarer Toxizität.

**Eloquent-2:**

Die Eloquent Studie untersuchte den Antikörper Elotuzumab als *Studydrug* in Kombination mit Rd versus eine Therapie nur mit Rd. Ungefähr 640 Patienten wurden 1:1 randomisiert nach den Kriterien  $\beta$ -Mikroglobulinlevel ( $<$  vs.  $\geq 3,5$  mg/L), Anzahl vorheriger Therapielinien (1 vs. 2-3) und vorheriger Therapie mit einem IMiD (keine Therapie vs. Thalidomidtherapie vs. anderer Therapie) und in einem 28-tägigen Zyklus bis zum Progress oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen behandelt.

**Admyre:**

Die Admyre Studie als späte Rezidivstudie richtete sich an Patienten mit 3-6 Rezidiven und untersuchte als *Studydrug* das Didemin Plitidepsin in Kombination mit Dexamethason (Arm A) versus einer alleinigen Dexamethasontherapie (Arm B) in einem 28-tägigen Zyklus bis zum Progress oder Auftreten von schweren Nebenwirkungen oder weiteren nicht tolerablen Kriterien.

Ungefähr 250 Erkrankte wurden 2:1 (Arm A: Arm B) nach den Kriterien ECOG-Performance Status (0-1 vs.2) und Stadium nach der DS-Klassifikation (I-II vs. III) randomisiert.

## Studienkriterien

### Studienkriterien: LenaMain Studie

<b>Einschlusskriterien:</b>
Alter: 18-75
Regelmäßige Teilnahme an Kontrollterminen
Hochdosistherapie mit ASCT innerhalb der letzten 90-120 Tage ohne anschließenden Progress, eventuell zweite Hochdosistherapie oder intermediäre Melphalan-Dosis bei >65 Jahren
Möglich: 6 Zyklen Induktionstherapie (Idarubicin, Dexamethason), bis zu zwei Zyklen Mobilisierungstherapie mit Cyclophosphamid. Induktionstherapie mit Bortezomib und Thalidomid ist erlaubt, vorherige Radiotherapie erlaubt
Bei Diagnosestellung: Paraprotein im Serum >0,5 g/dl oder im Urin >0,2 g/ 24h oder FLC im Serum >50 mg/l
ECOG Performance Status ≤2
Laborwerte: - ANC ≥1000/ μL - Thrombozyten: ≥100.000/μL - Gesamtbilirubin: ≤2,5 mg/dl - AST und ALT ≤3x ULN
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhalten angepasste Dosis
Schwangerschaftsverhütung mit unterschiedlichen Verhütungsmaßnahmen
Krebsfreiheit ≥5 Jahre, Ausnahme: aktuell behandeltes Basalzell-Ca, Plattenzellcarcinom Haut, Carcinoma in Situ Cervix/Brust
Aufklärung verstanden
Fähigkeit, den studienbedingten Besuchsplan sowie die anderen Protokollanforderungen zu befolgen
Keine Blutspende während der Studie
Keine Abgabe des Studienmedikaments an andere
<b>Ausschlusskriterien:</b>
Stark reduzierte medizinische Verfassung, psychiatrische Erkrankung, welche die Einwilligungsfähigkeit des Patienten beeinflussen
Schwangerschaft und Stillzeit
Laborwerte, die ein Risiko für die Studienteilnahme darstellen
Allergien gegenüber Lenalidomid, Thalidomid und deren Inhaltsstoffe
Hautreaktionen ≥3.Grades in Zusammenhang mit der Thalidomideinnahme
Vorherige Einnahme von Lenalidomid
HIV-positiv oder aktive Hepatitis A, B, C

Table 13: Studienkriterien LenaMain

## Anhang

### Studienkriterien: HD-6 Studie

<b>Einschlusskriterien:</b>
Alter: 18-70 Jahren
Diagnostiziertes, behandlungsbedürftiges MM
Krankheitsaktivität mit Laborwerten (min. 1/3 erfüllt): - Serum M Protein $\geq 10$ g/l (IgA $\geq 0,5$ g/l) - Urin- Bence-Jones-Protein $\geq 200$ mg/24h - FLC Level $\geq 10$ mg/dL, vorausgesetzt sFLC ist abnormal
Regelmäßige Teilnahme an Kontrollterminen
ECOG Performance Status $\leq 3$
negativer Schwangerschaftstest
Schwangerschaftsverhütung mit unterschiedlichen Verhütungsmaßnahmen
Krebsfreiheit $>5$ Jahre, außer Basalzellkarzinom
Aufklärung verstanden
Fähigkeit, den studienbedingten Besuchsplan sowie die anderen Protokollanforderungen zu befolgen
Keine Blutspende im Studienzeitraum
Zustimmung das Studienmedikament nicht weiterzugeben
<b>Ausschlusskriterien:</b>
Schwangerschaft und Stillzeit
Hypersensibilität gegenüber Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason, Elotuzumab
Chemo-/Radiotherapie $<5$ Jahren (außer lokale Radiotherapie bei MM)
HIV-positiv oder aktive Hepatitis B, C
PNP $\geq 2$ . Grades
Studienteilnahme $<6$ Monaten
Autoimmune hämolytische Anämie mit positivem Coombs-Test
Dialysepflichtigkeit
Herzinsuffizienz NYHA $\geq 3$
Systemische AL-Amyloidose (außer Haut und Knochenmark)
Laborwerte: - ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ - Thrombozyten: $\leq 75 \times 10^9/L$ - Gesamtbilirubin: $\geq 1,8$ mg/dl - AST und ALT $\geq 2,5$ ULN - Hb $\leq 8$ g/dl
Aktive, unkontrollierte Infektion
Akute, infiltrative pulmonale oder kardiale Erkrankung
Gleichzeitige Teilnahme an anderer Studie außer Langzeit-Follow up

Tabelle 14: Studienkriterien HD 6

## Anhang

### Studienkriterien: Relapse Studie

<b>Einschlusskriterien:</b>
Aufklärung verstanden
Alter 18-75 Jahre
Fähigkeit, den studienbedingten Besuchsplan sowie die anderen Protokollanforderungen zu befolgen
Patienten mit therapiepflichtigem oder symptomatischem Multiplem Myelom im DS-Stadium II-III im 1.-3. Progress/Rezidiv
WHO Performance Status $\leq 2$
Laborwerte: - ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ - Kreatinin-Clearance $\geq 30$ ml/min (ermittelt aus 24h-Sammelurin) - Gesamtbilirubin $\leq 2$ xULN, ALT $\leq 3$ xULN
Einhalten des Schwangerschafts-Präventionsprogramms
Krebsfreiheit $\geq 5$ Jahre; ausgenommen: Basalzellkarzinom, Carcinoma in situ der Haut, Carcinoma in situ der Zervix/ Brust
Fähigkeit zur Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin
Für Patienten, die im Rahmen der Primärtherapie eine Hochdosistherapie mit autologer Transplantation erhalten haben: Remission $\geq 12$ Monate
<b>Ausschlusskriterien:</b>
Schwangerschaft und Stillzeit
Asekretorisches Multiples Myelom (mit normaler FLC-Ratio), für das keine mit radiologischen Verfahren messbaren Myelommanifestationen nachweisbar sind
Systemische AL-Amyloidose mit Organbefall (außer AL-Amyloidose der Haut und/oder des Knochenmarkes), Plasmazellleukämie
Anwendung jeglicher anderen experimentellen Substanzen $< 28$ Tagen vor Studienbeginn
Bekannte Hypersensibilität gegenüber Thalidomid, Lenalidomid oder Bestandteilen von Lenalidomid (z.B. Laktose)
Die Entwicklung eines Erythema nodosum unter Thalidomid
Patienten mit aktiver unkontrollierter Infektion
Bekannte Positivität für HIV oder klinisch aktive Hepatitis B oder C
Herzinsuffizienz NYHA $\geq 3$
Schwerwiegende pulmonale, neurologische oder psychiatrische Erkrankung
Allogene Transplantation in der Vortherapie
Im Falle früherer Therapie mit Lenalidomid: - kein Ansprechen (SD) - PD während oder $\leq 60$ Tage nach Ende der Lenalidomid-Therapie - bei Therapieansprechen $\geq MR$ : PD $\leq 6$ Monate nach Lenalidomidtherapie
Patienten, die im Rahmen der Rezidivtherapie des Myeloms bereits mit Hochdosistherapie und autologer Transplantation behandelt wurden.

Tabelle 15: Studienkriterien Relapse

## Anhang

### Studienkriterien: Castor Studie

<b>Einschlusskriterien:</b>
≥18 Jahre
Dokumentiertes Myelom
1-3 Therapielinien mit dokumentierten Progressen
ECOG-Status ≤2
≥10% Plasmazellen im Knochenmark in Anamnese oder aktuell oder durch Biopsie nachgewiesenes Plasmozytom
Krankheitsaktivität nachweisbar durch: - Serum IgG ≥1,0 g/ dL - oder Serum IgA, IgD, IgE, IgM ≥0,5 g/dL - oder Urin M- Protein ≥200 mg/24h Sammelurin - oder bei Leichtketten Myelom Serum FLC ≥10 mg/ dL und abnormaler Serum- FLC Kappa Lamda Quotient
Erreichen oder PR oder besser bei mindestens einer vorherigen TL
Toxizität ≤1. Grades aus vorheriger TL (z.B. PNP)
Fähigkeit, den studienbedingten Besuchsplan sowie die anderen Protokollanforderungen zu befolgen
Alle Patientinnen und Patienten müssen sich einverstanden erklären, die Anforderungen des Schwangerschafts-Präventionsprogramms einzuhalten, keine Schwangerschaft und Stillzeit, keine Samenspende
<b>Ausschlusskriterien:</b>
Vorherige Therapie mit Daratumumab oder anderer Anti-CD38 Therapie
Refraktär gegenüber Velcade, Ixazomib, Carfilzomib
Unverträglichkeit oder allergische Reaktion gegenüber Velcade
Myelomtherapie ≤2 Wochen vor Randomisation oder Medikamenteneinnahme mit ≥5 HWZ des Studienmedikaments
Autologe Stammzelltransplantation <12 Wochen vor Randomisation
Z.n. Allogene Stammzelltransplantation
Steroideinnahme Ausnahme: Dexamethasonstoßtherapie ≤40 mg/d für 4 Tage
Krebserkrankungen, außer: Krankheitsfreiheit ≥3 Jahre, Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut und Carcinoma in situ Zervix/ Brust, nicht invasive Tumoren
Befall der Meningen durch Multiples Myelom
Periphere Polyneuropathie ≥2. Grad
COPD mit FEV1 <50%, unkontrollierbares Asthma, Asthma innerhalb <2 Jahren
Plasmazelleukämie, Morbus Waldenström, POEMS-Syndrom, Amyloidose
Bekannte HIV-Infektion, aktive Hepatitis B, C
Jegliche medizinische Konstitution, Laborparameter oder psychische Erkrankung, die die Einwilligungsfähigkeit und die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen
Unkontrollierte oder schwere kardiovaskuläre Erkrankung z.B. NYHA ≥III, instabile Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, unkontrollierbarer Hypertonus, Myokardinfarkt ≤12 Monate, Prinzmetal-Angina, Arrhythmien, auffälliges EKG, PQ-Zeit >470 ms

## Anhang

Laborparameter (min. 1/7 erfüllt): <ul style="list-style-type: none"><li>- ANC <math>\leq 1,0 \times 10^9/l</math></li><li>- Thrombozyten <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math></li><li>- Hb <math>\leq 7,5</math> g/dl (keine Transfusion <math>&lt; 72h</math> vor Studienbeginn)</li><li>- Kreatinin-Clearance <math>\leq 20</math> ml/min (ermittelt aus 24h-Sammelurin)</li><li>- Gesamtbilirubin <math>\geq 1,0</math> mg/dl</li><li>- AST und ALT <math>\geq 2,5</math> xULN</li><li>- Korrigiertes Serumcalcium <math>\geq 14</math> mg/dl, <math>\geq 3,5</math> mmol/L</li></ul>
Schwangerschaft und Stillzeit
Einnahme von experimentellen Medikamenten $< 4$ Wochen vor Studienbeginn
Keine große OP $< 2$ Wochen vor Randomisation, während Studie und 2 Wochen nach Studienende, Kyphoplastie ist davon ausgeschlossen
Jegliche medizinische Konstitution, Laborparameter oder psychische Erkrankung, welche die Einwilligungsfähigkeit und die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen

*Tabelle 16: Studienkriterien Castor*



## Anhang

### Studienkriterien: Pollux Studie

<b>Einschlusskriterien:</b>
≥18 Jahre
Mindestens eine vorherige TL
ECOG-Status ≤2
Dokumentierter Progress definiert nach IMWG-Kriterien
≥10% Plasmazellen im Knochenmark in Anamnese oder aktuell oder durch Biopsie nachgewiesenes Plasmozytom
Dokumentiertes MM mit Krankheitsaktivität nachweisbar durch: - Serum M- Protein ≥1,0 g/dL oder Urin M-Protein ≥200 mg/24h Sammelurin oder - IgA Multiples Myelom ≥0,5 g/dL oder Urin M-Protein ≥200 mg/24h Sammelurin oder - bei Leichtketten Myelom Serum FLC ≥10 mg/ dL und abnormaler Serum-FLC Kappa Lambda Quotient
Erreichen oder PR oder besser bei mindestens einer vorherigen TL
Toxizität ≤1. Grades aus vorheriger TL (z.B. PNP)
Fähigkeit, den studienbedingten Besuchsplan sowie die anderen Protokollanforderungen zu befolgen
Alle Patientinnen und Patienten müssen sich einverstanden erklären, die Anforderungen des Schwangerschafts-Präventionsprogramms einzuhalten, keine Schwangerschaft und Stillzeit, keine Samenspende
<b>Ausschlusskriterien:</b>
Vorherige Therapie mit Daratumumab oder anderer Anti-CD38 Therapie
Refraktär/ Intoleranz gegenüber Lenalidomid - Abbruch Lenalidomidtherapie - kein Ansprechen auf Lenalidomidtherapie - Progress unter Lenalidomid ≤60 Tagen
Unverträglichkeit oder allergische Reaktion gegenüber monoklonalen Antikörpern und ihren Inhaltsstoffen
Myelomtherapie ≤2 Wochen vor Randomisation oder Medikamenteneinnahme mit ≥5 HWZ des Studienmedikaments Steroideinnahme wie Dexamethasonstoß ≥40 mg/d ≤2 Wochen vor Randomisation
Autologe Stammzelltransplantation <12 Wochen vor Randomisation
Z.n. Allogene Stammzelltransplantation
Krebserkrankung ausgenommen: Krankheitsfreiheit ≥3 Jahre, Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut und Carcinoma in situ Zervix/ Brust, oder nicht invasive Tumoren
Befall der Meningen durch Multiples Myelom
Periphere Polyneuropathie ≥2. Grad
COPD mit FEV1 <60%, unkontrollierbares Asthma, Asthma innerhalb <2 Jahren
Plasmazelleukämie, Morbus Waldenström, POEMS- Syndrom, Amyloidose
Bekannte HIV-Infektion, aktive Hepatitis B, C
Unkontrollierte oder schwere kardiovaskuläre Erkrankung z.B. NYHA ≥III, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, unkontrollierbarer Hypertonus, Myokardinfarkt ≤12 Monate, Prinzmetal- Angina, Arrhythmien, auffälliges EKG, PQ-Zeit >500 ms

## Anhang

Laborparameter (min. 1/7 erfüllt): <ul style="list-style-type: none"><li>- ANC <math>\leq 1,0 \times 10^9/l</math></li><li>- Thrombozyten <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math></li><li>- Hb <math>\leq 7,5</math> g/dl</li><li>- Kreatinin-Clearance <math>\leq 30</math> ml/min (ermittelt aus 24h-Sammelurin)</li><li>- Gesamtbilirubin <math>\geq 2</math> xULN</li><li>- AST und ALT <math>\geq 2,5</math> xULN</li><li>- Korrigiertes Serumcalcium <math>\geq 14</math> mg/dl, <math>\geq 3,5</math> mmol/L oder Kalium <math>&lt; 3.0</math> mEq/L</li></ul>
Schwangerschaft und Stillzeit
Einnahme von experimentellen Medikamenten $< 4$ Wochen vor Studienbeginn
Keine große OP $< 2$ Wochen vor Randomisation, während Studie und 2 Wochen nach Studienende, Kyphoplastie ist davon ausgeschlossen
Jegliche medizinische Konstitution, Laborparameter oder psychische Erkrankung, welche die Einwilligungsfähigkeit und die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen

*Tabelle 17: Studienkriterien Pollux*

## Anhang

### Studienkriterien: Eloquent-2 Studie

<b>Einschlusskriterien:</b>
≥18 Jahre
Der Patient hat die Aufklärung verstanden
Fähigkeit, den studienbedingten Besuchsplan sowie die anderen Protokollanforderungen zu befolgen
ECOG Performance Status ≤2
Lebenserwartung >3 Monaten
Dokumentiertes MM und 1-3 Therapielinien mit dokumentierten Progressen
Laborkriterien (1/5 muss erfüllt sein): <ul style="list-style-type: none"><li>- Serum IgG M-Protein ≥0.5 g/dL</li><li>- Serum IgA M-Protein ≥0.5 g/dL</li><li>- Serum IgM M-Protein ≥0.5 g/dL</li><li>- Serum IgD M-Protein ≥0.05 g/dL</li><li>- Urine M-Protein ≥200 mg/24h</li></ul>
Vorherige Lenalidomid-Behandlung ist erlaubt, wenn alle Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"><li>- beste Response ≥PR</li><li>- nicht refraktär während der letzten Lenalidomidgabe und 9 Monate danach</li><li>- kein Abbruch der Lenalidomideinnahme bis allergische Hautreaktion ≥3. Grades</li><li>- ≤9 Zyklen Lenalidomid und zwischen Lenalidomidtherapie und Progress liegen &lt;9 Monate</li></ul>
2 Verhütungsmethoden gleichzeitig, keine Schwangerschaft, Stillzeit
Keine Blutspende während der Therapie und 8 Wochen danach
<b>Ausschlusskriterien:</b>
Nicht/wenig sekretorische Form oder keine freien Leichtketten im Serum
Aktive Plasmazellleukämie, POEMS-Syndrom
Starke Reaktionen auf Chemotherapie, OP, Radiotherapie Grad ≥2
Kardiale Vorerkrankung Amyloidose, NYHA ≥III, Angina Pectoris, Arrhythmie, Herzinfarkt ≤6 Monate, unkontrollierte kardiovaskuläre Beschwerden
Zerebrovaskuläre Vorerkrankung mit persistierendem neurologischem Defizit
Bekannte HIV Erkrankung oder aktive Hep A, B, C
Vorerkrankungen, die ein Risiko für die Behandlung sind z.B. unkontrollierte Infektion, Lungenerkrankung, psychiatrische Erkrankung
Krebserkrankungen außer behandeltes Basalzell-Ca, Plattenepithelzell-Ca, Krebsfreiheit ≥5 Jahre
Unkontrollierter Diabetes mellitus HBA1c ≥8,0%
Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS oder Gerinnungshemmern wie Marcumar, Heparin nicht möglich
Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"><li>- Serumcalcium ≥11.5 mg/dl</li><li>- Absolute Neutrophilenzahl &lt;1000 Zellen/mm<sup>3</sup></li><li>- Thrombozyten &lt;75 x 10<sup>9</sup>/L</li><li>- Hämoglobin &lt;8 g/dL</li><li>- Totales Bilirubin &gt;2 xULN, oder direktes Bilirubin &gt;2.0 mg/dL</li><li>- AST der ALT &gt;3 xULN</li><li>- Kreatinin Clearance &lt;30 mL/min gemessen im 24-Stundenurin oder bestimmt mit der Cockcroft-Gault-Formel</li></ul>
Refraktär gegenüber vorheriger Lenalidomidtherapie

## Anhang

Vorherige Therapie mit Elotuzumab oder einem anderen Immunmodulator (incl. Pomalidomid) außer vorherige Thalidomid- oder Lenalidomideinnahme
Hypersensibilität gegenüber Lenalidomid, Dexamethason
Große OP <4 Wochen vor Randomisation
Chemotherapie, Immuntherapie oder Biological- Einnahme <3 Wochen vor Randomisation
Falls allogene Stammzelltransplantation durchgeführt: Moderate bis schwere GvHD
Plasmapherese <4 Wochen vor Randomisation
Steroideinnahme <3 Wochen vor Randomisation außer ≤10mg Prednisolon oder ein Äquivalent oder Steroide mit wenig Absorption

*Tabelle 18: Studienkriterien Eloquent-2*

**Studienkriterien: Millennium Studie**

<b>Einschlusskriterien:</b>
Alter ≥18 Jahre
Aufklärung verstanden
Fähigkeit, den studienbedingten Besuchsplan sowie die anderen Protokollanforderungen zu befolgen
Diagnostiziertes MM mit Symptomen bei Erstdiagnose
Laborparameter (min. 1/3 zutreffend): - Serum M ≥1 g/dL - Urin M- Protein ≥200 mg/24h - Bei FLC-Erkrankung: Freie Leichtkette ≥10mg/ dL
Rezidivtherapie für Patienten mit 1-3 Vortherapien: - Refraktär gegenüber letzte TL, davor keine Refraktärität - Refraktärität gegenüber allen bisherigen TL - Progress in der letzten TL und refraktär in min. einer TL
Laborwerte: - Absolute Neutrophile ≥1000/mm <sup>3</sup> und Thrombozyten ≥75000/mm <sup>3</sup> - Gesamtbilirubin ≤1,5 xULN - ALT und AST ≤3 xULN - Kreatininclearance ≥30 mL/min
ECOG ≤2
Patienten mit allogener Stammzelltransplantation: keine GvHD
Anwendung von 2 Verhütungsmethoden
Einnahme Antikoagulantien (ASS, Heparin) möglich
<b>Ausschlusskriterien:</b>
Refraktär gegenüber Lenalidomid oder PIs (Thalidomid zählt nicht dazu)
Schwangerschaft, Stillzeit
Keine vollständige Erholung nach Chemotherapie (>1. Grades Toxizität)
Große OP oder Radiotherapie ≤14 Tage vor Randomisation
Erkrankungen des ZNS
Behandlungsbedürftige Infektion (Antibiotika) ≤14 Tagen vor Randomisation
POEMS-Syndrom oder Diagnose Morbus Waldenström, Plasmazellleukämie, Myelodysplastisches Syndrom, Myeloproliferatives Syndrom
Kardiale Vorerkrankung wie Amyloidose, NYHA ≥III, Angina Pectoris, Arrhythmie, Herzinfarkt ≤6 Monate, unkontrollierte kardiovaskuläre Beschwerden
Behandlung mit CYP1A2 oder CYP3A Inhibitoren/Induktoren
Aktive, systemische Erkrankung, HIV Erkrankung oder aktive Hepatitis B, C
Vorerkrankungen, die ein Risiko für die Behandlung sind
Psychiatrische Erkrankung, soziale Situation als Behandlungsrisiko
Bekannte Allergie gegen Wirkstoffe des Studienmedikaments
Unfähigkeit das Studienmedikament zu schlucken oder zu verdauen
Krebserkrankungen ≤2 Jahren bei Randomisation, außer behandeltes Basalzell- Ca oder Carcinoma in situ jeder Art

Tabelle 19: Studienkriterien Millennium (C16060)

## Anhang

### Studienkriterien: Aspire Studie

<b>Einschlusskriterien:</b>
≥18 Jahre
Der Patient hat die Aufklärung verstanden
Fähigkeit, den studienbedingten Besuchsplan sowie die anderen Protokollanforderungen zu befolgen
Symptomatisches MM und Krankheitsaktivität mit Laborwerten (min. 1/3 erfüllt): - Serum M Protein ≥0,5 g/dL - Urin- Bence- Jones Protein ≥200 mg/24h - nur für IgA Patienten Serum IgA ≥0,75 g/dL
Behandlung mit 1-3 Therapielinien, dabei jeweils dokumentierte Rezidive nach jeder Therapielinie
Ansprechen auf mindestens eine vorherige TL
Lebenserwartung ≥3 Monate
ECOP ≤2
Laborwerte: - ALT ≤3,5 xULN - direktes Serumbilirubin ≤2 mg/dL - ANC ≥1.0 x10 <sup>9</sup> / L - Hb ≥8 g/dL - Thrombozyten ≥50 x10 <sup>9</sup> /L - Kreatinin- Clearance ≥50 mL/min
Anwendung von 2 Verhütungsmaßnahmen
<b>Ausschlusskriterien:</b>
Progress unter Bortezomib-Therapie
Progress unter Lenalidomid/Dexamethason-Therapie: innerhalb der ersten 3 Monate, wenn Lenalidomid die Hauptkomponente der TL war
Abbruch Therapielinie mit Lenalidomid, Dexamethason, Bortezomib wegen Unverträglichkeit
Vorherige Carfilzomib-Therapie
POEMS Syndrom, Morbus Waldeström, IgM Myelom, aktive Plasmazelleukämie
Chemotherapie oder klinischer Wirkstoffaufnahme ≤3 Wochen vor Randomisation oder Antikörpertherapie ≤6 Wochen vor Randomisation
Radiotherapie an verschiedenen Stellen oder Immuntherapie/Antikörpertherapie ≤28 Tage vor Randomisation oder lokale Radiotherapie ≤7 Tagen
Cortisteroidtherapie ≤4 mg Dexamethason- Äquivalent/d <21 Tage vor Randomisation
Schwangerschaft, Stillzeit
Große Operation ≤21 Tage vor Randomisation
Akute, aktive Infektion, die eine antibiotische/ antivirale/ antifungale Therapie benötigt ≤14 Tage vor Randomisation
Bekannte HIV- Erkrankung, aktive Hepatitis B, C
Kardiale Vorerkrankungen wie Herzinfarkt ≤4 Monate, NYHA ≥III, unkontrollierte Angina Pectoris, Koronarstenosen, ventrikuläre Arrhythmien
Unkontrollierter Diabetes mellitus, unkontrollierter Hypertonus ≤14 Tage vor Randomisation

## Anhang

Andere Krebserkrankungen, auch Myelodysplastisches Syndrom $\leq 3$ Jahre, außer behandeltes Basalzell-Ca, Plattenepithel-Ca, Schilddrüsen-Ca, Carcinoma in situ der Cervix/ Brust, Prostata-Ca mit Gleason-Score $\leq 6$ oder chirurgisch gut behandelbare, lokal begrenzte Tumoren der Blase, Nebenniere, Pankreas
Neuropathie Grad 3-4 oder Grad 2 mit Schmerzen $\leq 14$ Tagen vor Randomisation
Bekannte Allergie gegen Captisol (Bestandteil von Carfilzomib)
Kontraindikation/ Hypersensitivität gegenüber Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmern, antivirale Medikamente, Kontraindikation für Volumensubstitution bei vorliegender pulmonalen oder kardialen Einschränkung
Andauernde GVHD
Behandlungsbedürftiger Pleuraerguss $\leq 14$ Tagen (Drainage)
Andere Erkrankungen, die ein Risiko für die Behandlung darstellen

*Tabelle 20: Studienkriterien Aspire*



## Anhang

### Studienkriterien: Admyre Studie

<b>Einschlusskriterien</b>
Alter $\geq 18$
ECOG $\leq 2$
Lebenserwartung $\geq 3$ Monate
MM diagnostiziert nach IMWG Kriterien
3-6 Rezidive oder refraktäres MM
Vorherige Bortezomib und Lenalidomid/Thalidomidtherapie
Laborwerte: - Urin-Bence-Jones Protein $\geq 200$ mg/24h oder bei nicht sekretorischen MM: Weichteilplasmazytom, FLC $\geq 10$ mg/dl
$\geq 2$ Wochen <i>Washout</i> -Periode seit letztem Therapieende
Adäquater BMI, intakte Nieren-, Leber- und Metabolismusfunktion mit Laborwerten: - ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ - Thrombozyten: $\geq 50 \times 10^9/L$ - Gesamtbilirubin: $\leq 1.0$ ULN - CPK $\leq 2.5 \times ULN$ - Kreatinin-Clearance $\geq 30$ ml/min (Cockcroft-Gault-Formel) - HB $\geq 8,5$ g/dL - AST und ALT $\leq 3 \times ULN$ - Albumin $\geq 2.5$ g/dl
Eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Aufklärung verstanden
Schwangerschaftsverhütung mit unterschiedlichen Verhütungsmaßnahmen
<b>Ausschlusskriterien</b>
Kardiale Vorerkrankungen wie Herzinfarkt, unkontrollierte Angina Pectoris, Koronarstenosen, symptomatische Arrhythmien, Herzinsuffizienz $< 12$ Monaten
Aktive unkontrollierte Infektion
Aplasie oder Myelodysplastisches Syndrom
PNP $> 2.$ Grades
HIV-positiv oder aktive Hepatitis A, B, C
Einschränkung den studienbedingten Besuchsplan sowie die anderen Protokollanforderungen zu befolgen
Myopathie $< 2.$ Grades oder persistierende CPK $< 2,5$ ULN
Schwangerschaft und Stillzeit
parallele Einnahme von Corticosteroiden oder Chemotherapeutika, außer $\leq 10$ g Prednison zur Prämedikation bei Transfusionen
St.n. peptischen Ulcera oder massiven Blutungen des oberen GI-Trakts $< 1$ Jahr
Relevante psychische Störung während Steroideinnahme
Krankheitsassoziierte Hyperkaliämie trotz optimaler Therapie
Hypersensitivität gegenüber Studienmedikamenten

Tabelle 21: Studienkriterien Admyre

## Patientenverteilung in 2014, 2015, 2016

### Legende Zeitstrahl

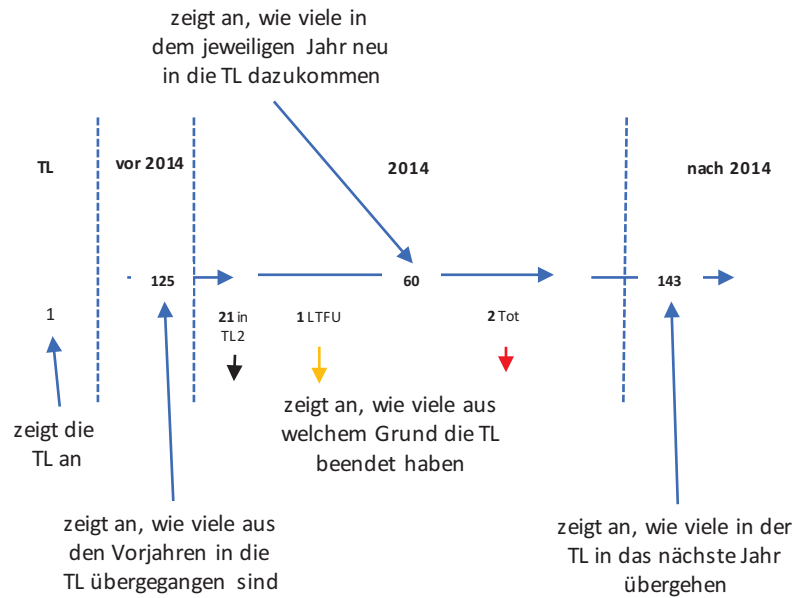


Abb. 48: Legende Zeitstrahl

Legende: TL: Therapielinie, LTFU (lost to follow up): Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden können

# Anhang

## Patientenverteilung in 2014

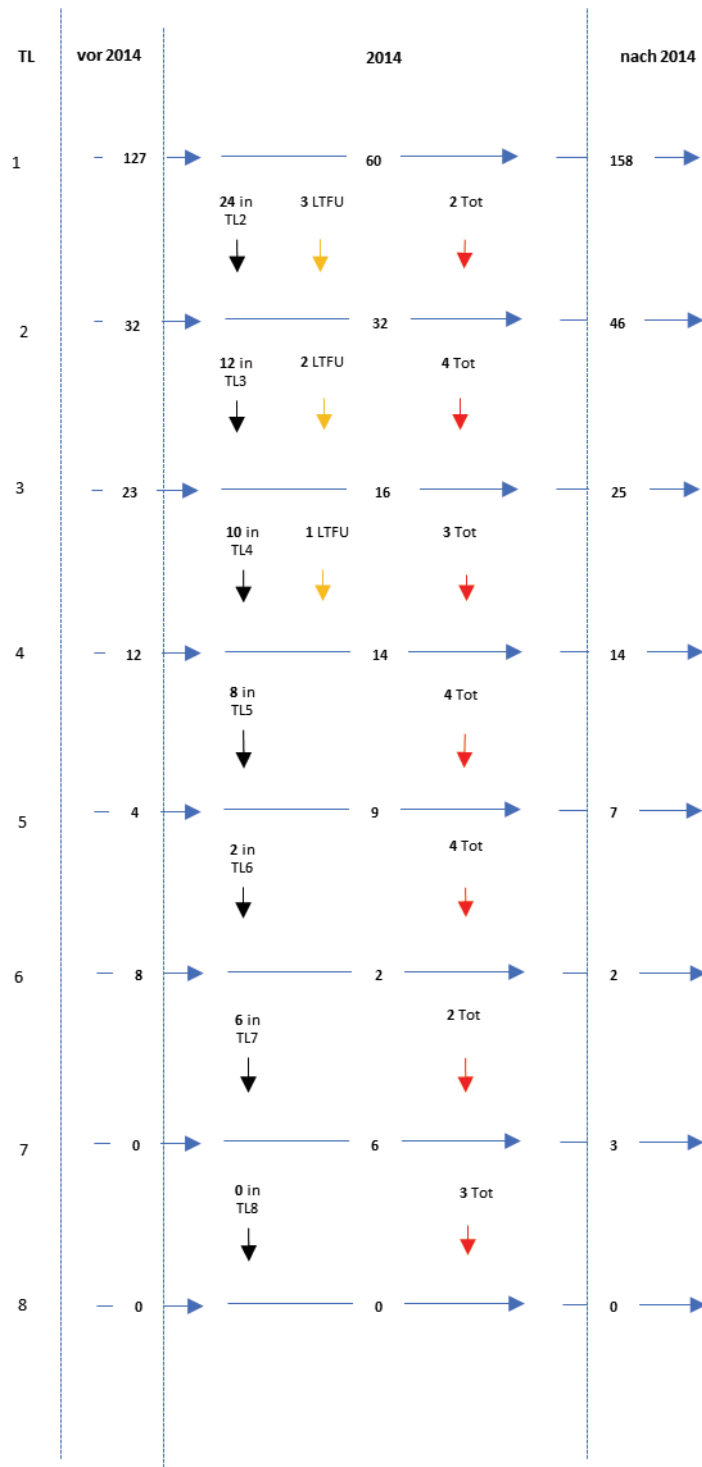


Abb. 49: Übersicht Patienten in 2014

Legende: TL: Therapielinie, LTFU (lost to follow up): Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden können

# Anhang

## Patientenverteilung in 2015

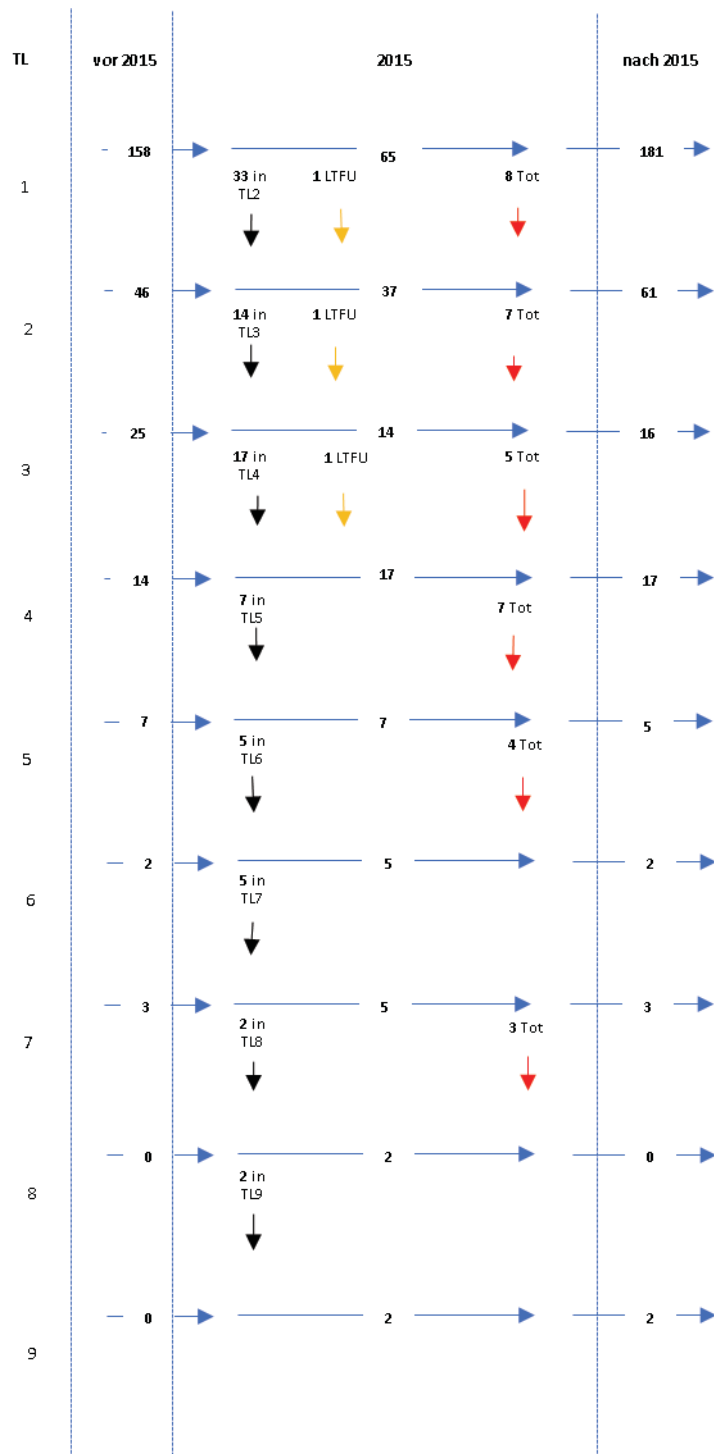


Abb. 50: Übersicht Patienten 2015

Legende: TL: Therapielinie, LTFU (lost to follow up): Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden können

# Anhang

## Patientenverteilung in 2016



Abb. 51: Übersicht Patienten in 2016

Legende: TL: Therapielinie, LTFU (lost to follow up): Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden können

## Therapielängen

### Mediane Therapielänge in Monaten von allen Patienten mit HDT

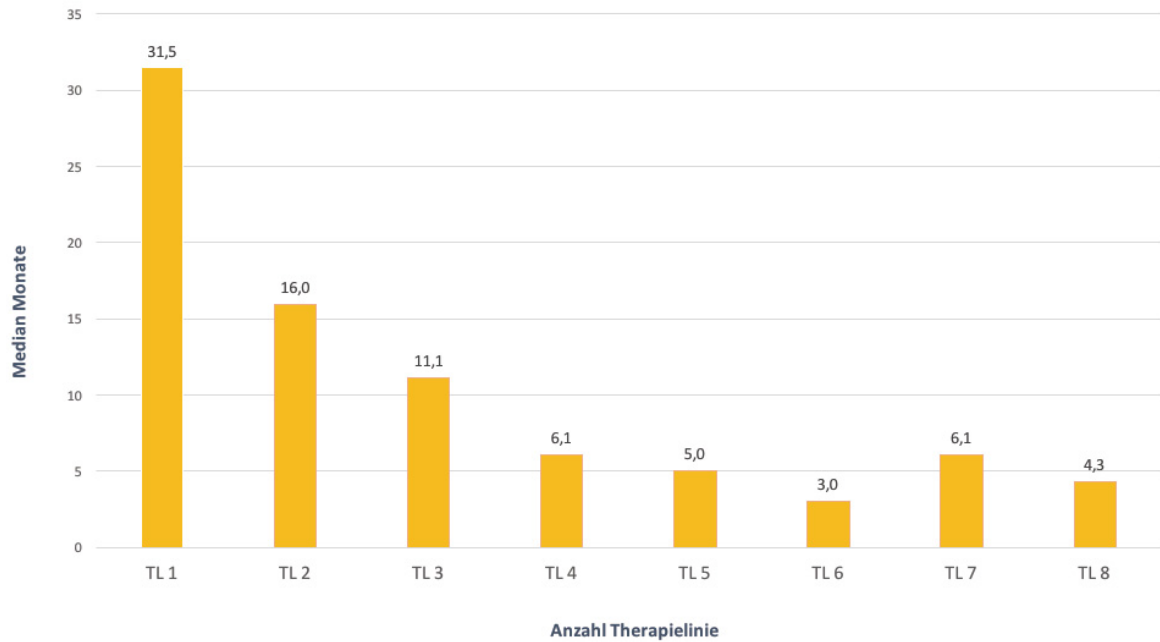


Abb. 52: Mediane Therapielänge in Monaten von HDT Patienten  
Legende: 100 Patienten von Patientenpopulation. Therapielänge nur ausgewertet, wenn TL beendet wurde. Keine Auswertung von  $TL \geq 6$ , da  $\leq 1$  Patient. TL: Therapielinie

### Mediane Therapielänge in Monaten von allen Patienten ohne HDT

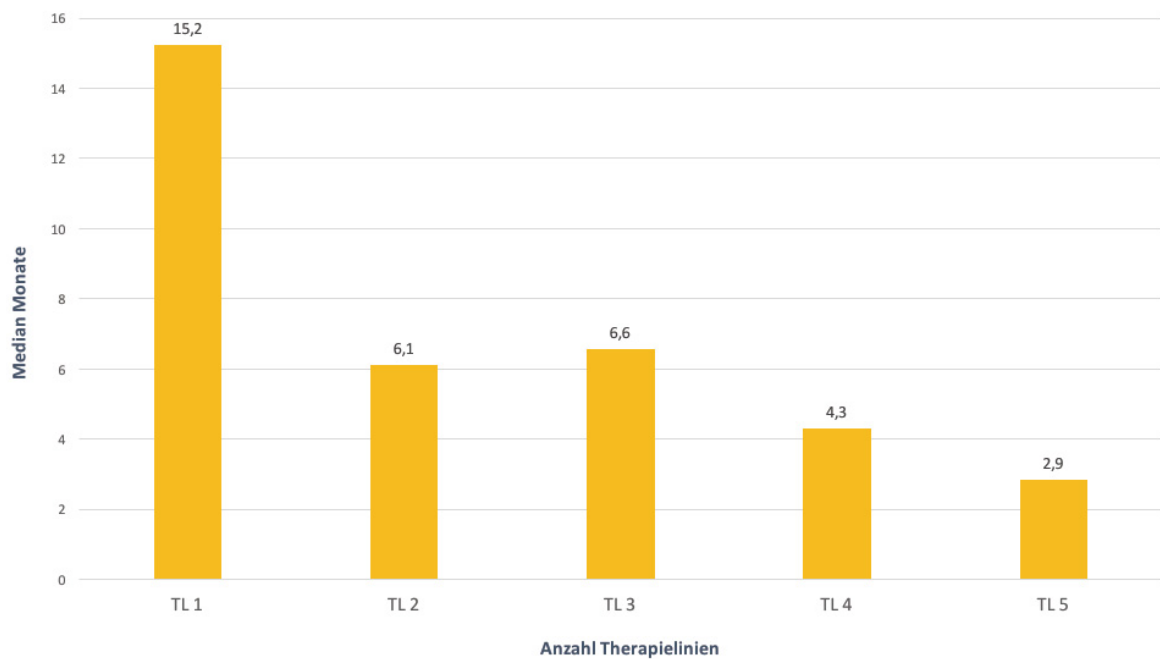
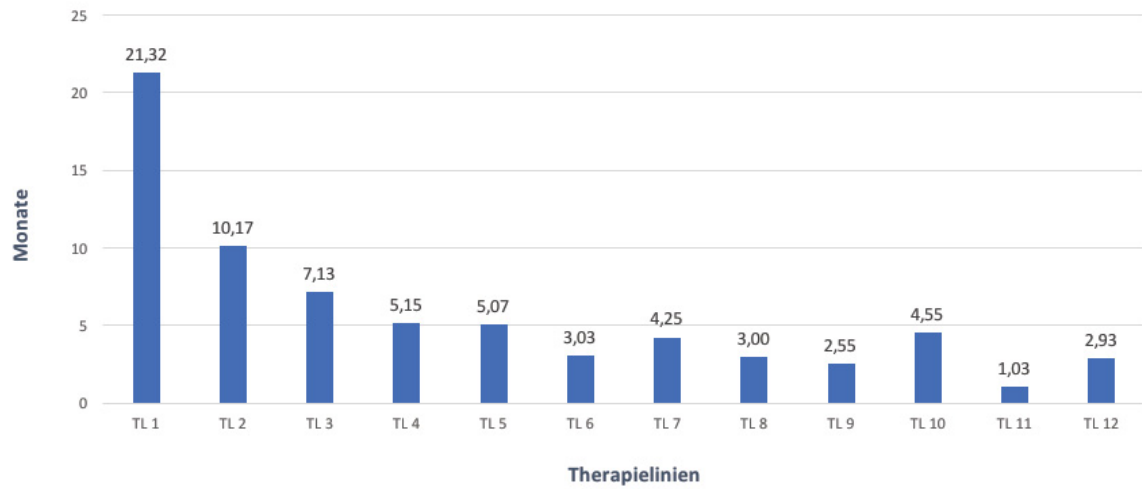


Abb. 53: Mediane Therapielänge in Monaten von Patienten ohne HDT  
Legende: 100 Patienten von Patientenpopulation. Therapielänge nur ausgewertet, wenn TL beendet wurde. Keine Auswertung von  $TL \geq 6$ , da  $\leq 1$  Patient. HDT: Hochdosistherapie, TL: Therapielinie

## Anhang

### Dauer Therapielänge in Monaten (Median)



Median von Erstdiagnose - 1. Rezidiv = 1.035 Tage (Mittelwert = 1.355 Tage)  
Median von 1. Rezidiv - 2. Rezidiv = 593 Tage (Mittelwert = 1.400 Tage)  
Median von 2. Rezidiv - 3. Rezidiv = 380 Tage (Mittelwert = 530 Tage)  
Median von 3. Rezidiv - 4. Rezidiv = 259 Tage (Mittelwert = 333 Tage)

Abb. 54: Dauer Therapielänge in Monaten (Median)  
Legende: TL: Therapielinie



## Exposition/Refraktärität aufgeschlüsselte Substanzgruppen

Exposition/Refraktärität von insgesamt 87 Progressen in TL 1-7 in 2014

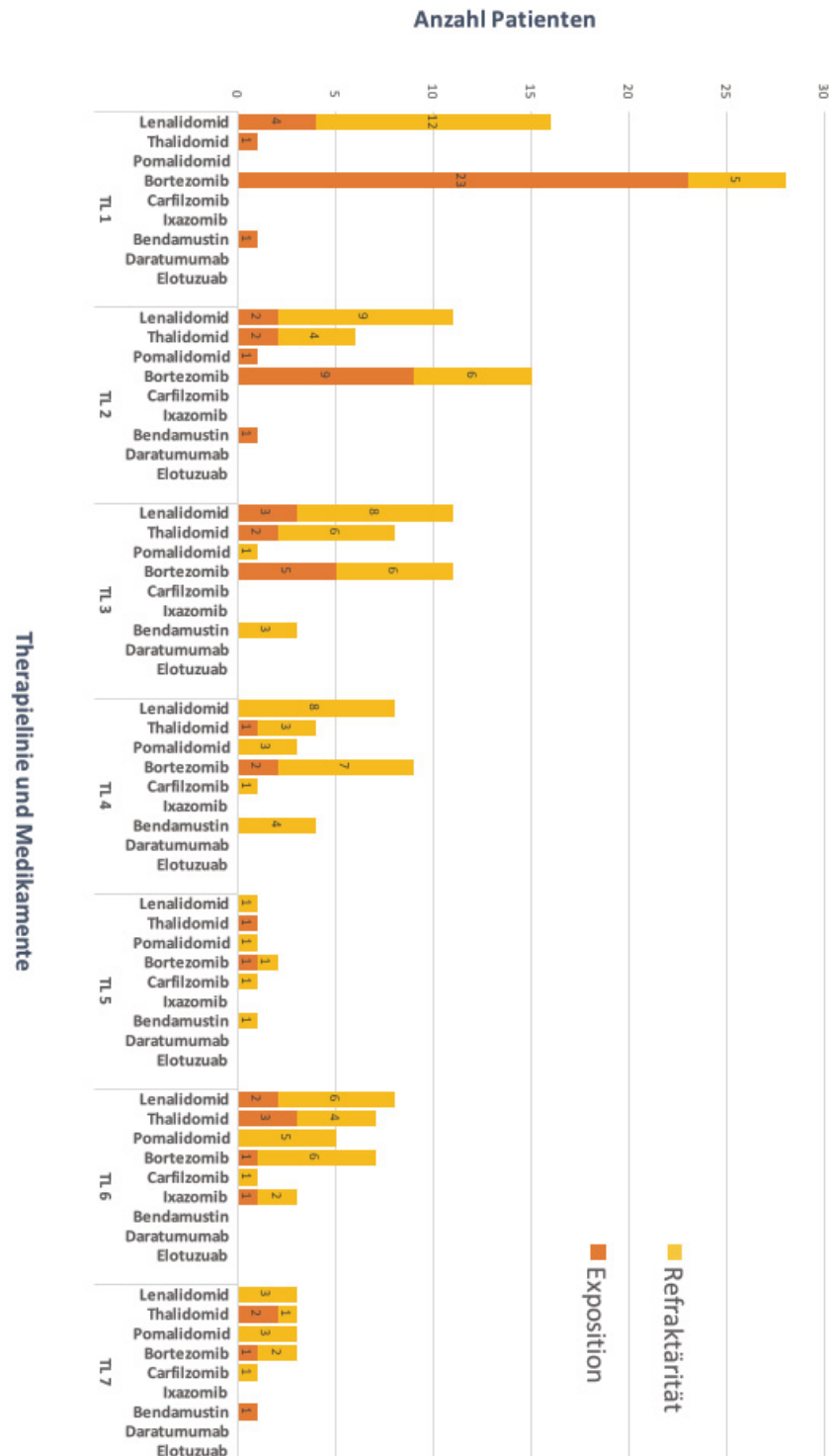


Abb. 55: Exposition/Refraktärität von 87 Progressen in TL 1-7 in 2014  
 Legende: Exposition= Medikament erhalten und TL beendet ohne Progress <60 Tagen. Refraktär= Nichtansprechen oder Progress unter Einnahme der Substanz oder Progress bei beendeter TL <60 Tagen. 87 Patienten hatten in 2014 einen Progress, der auf Exposition und Refraktärität untersucht wurde. TL: Therapielinie

# Anhang

## Exposition/Refraktärität von insgesamt 93 Progressen in TL 1-9 in 2015

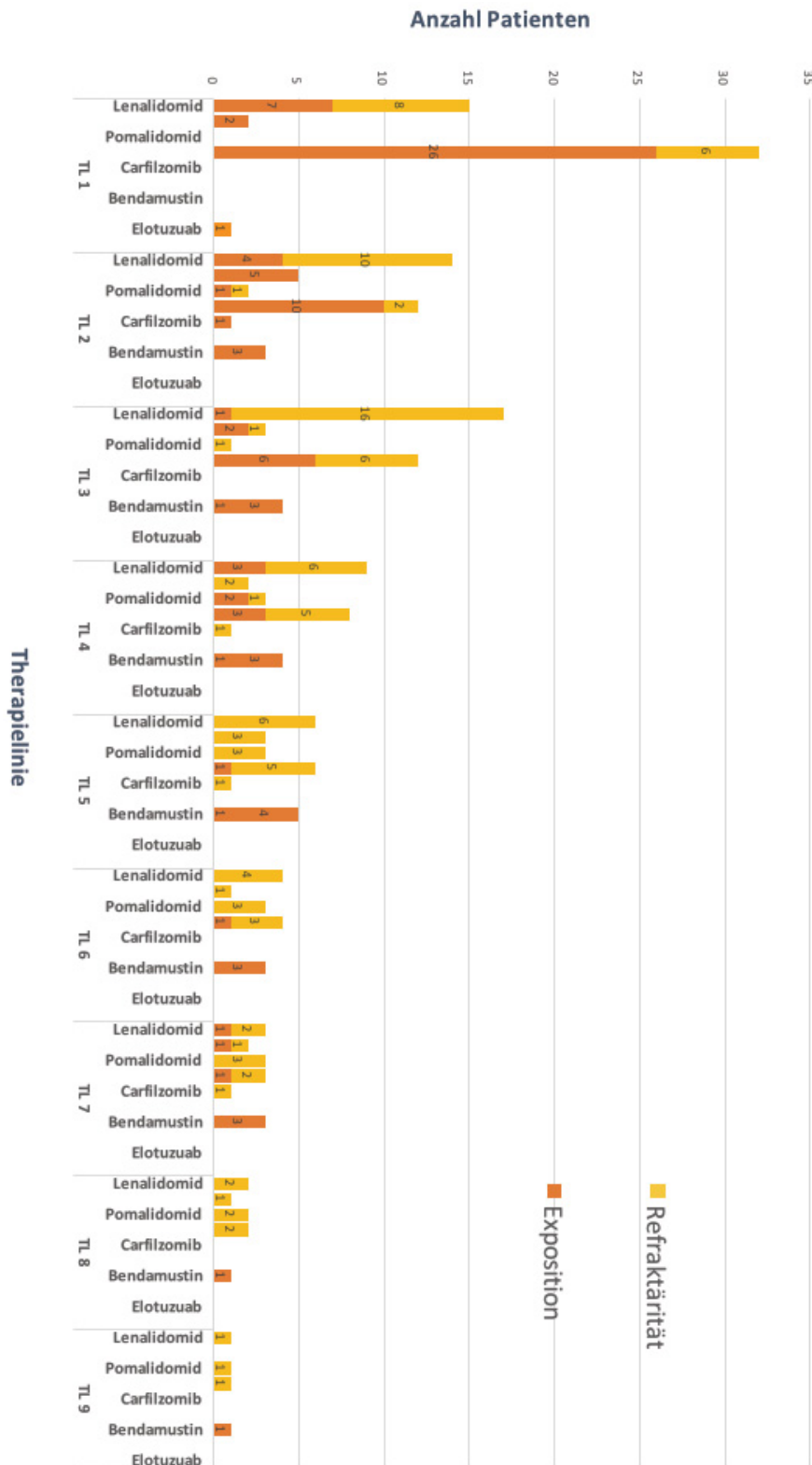


Abb. 56: Exposition/Refraktärität von 93 Progressen in TL 1-9 in 2015  
 Legende: Exposition= Medikament erhalten und TL beendet ohne Progress <60 Tagen. Refraktar= Nichtansprechen oder Progress unter Einnahme der Substanz oder Progress bei beendeter TL <60 Tagen. 93 Patienten hatten in 2015 einen Progress, der auf Exposition und Refraktärität untersucht wurde. TL: Therapielinie

# Anhang

## Exposition/Refraktärität von insgesamt 103 Progressen in TL 1-11 in 2016

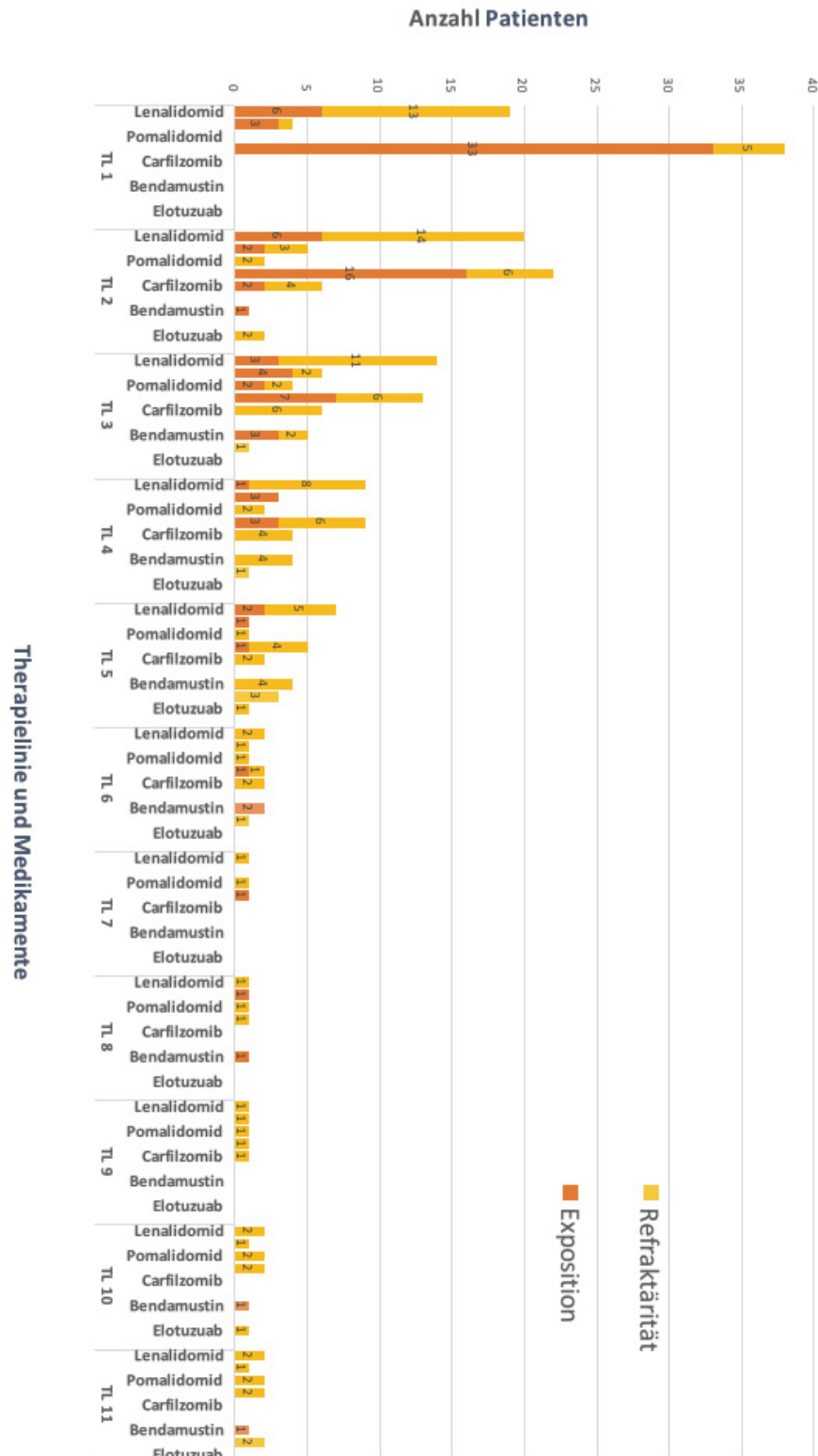


Abb. 57: Exposition/ Refraktärität von 103 Progressen in TL 1-11 in 2016  
 Legende: Exposition= Medikament erhalten und TL beendet ohne Progress <60 Tagen. Refraktar= Nichtansprechen oder Progress unter Einnahme der Substanz oder Progress bei beendeter TL <60 Tagen. 103 Patienten hatten in 2016 einen Progress, der auf Exposition und Refraktärität untersucht wurde. TL: Therapielinie

# Danksagung

Die Doktorarbeit entstand während meiner Zeit als Medizinstudentin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und im ersten Weiterbildungsjahr zur Pädiaterin in Zürich.

Für das Gelingen und die Unterstützung meiner Arbeit auch über die Landesgrenzen hinweg möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Roland Fenk bedanken.

Besonderer Dank gebührt ebenso Herrn Marc Linnenbrink, der mir als Studienkoordinator des UKDs bei der Recherche von Patientenakten und Studienprotokollen geholfen hat.

Für die Hilfe bei der Diagrammerstellung und Formatierung möchte ich mich bei Herrn Uwe Baumgartner herzlichen bedanken.

Danken möchte ich auch Frau Annika Schneider und meinem Vater Dr. Joachim Rings, beide haben die kritische Korrektur des Textes übernommen und mich während des Studierens und Schreibens über Jahre hinweg motiviert.

Veronika Rings

Zürich, im Juni 2020