



Liebe Mitglieder der GMMG-Studiengruppe,

in den vergangenen Monaten gab es in der Studiengruppe wieder zahlreiche Aktivitäten, über die wir Sie gerne mit diesem Newsletter informieren möchten. Die BPV-Studie konnte erfolgreich zum Abschluss gebracht werden, die Ergebnisse der ReLapsE-Studie wurden mit großem Interesse bei der ASH-Jahrestagung 2018 aufgenommen und das Manuskript zur MM5 Hauptauswertung wird zeitnah zur Publikation eingereicht. Für die HD6-Studie findet aktuell eine Aktualisierung der Daten für das DSMB statt. Die Rekrutierung der CONCEPT-, DANTE- und BIRMA-Studie dauert an und die HD7-Studie ist im Oktober 2018 furios gestartet. Wir freuen uns ganz besonders, dass zahlreiche neue GMMG-Prüfzentren hinzugekommen sind und danken allen teilnehmenden Zentren für ihre große Unterstützung bei der erfolgreichen Durchführung der GMMG-Studien.

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt und die Mitarbeiter des GMMG-Studiensekretariats



Zentrales Probeneingangslabor: Ankündigung der Probeneinsendungen

Das zentrale Probeneingangslabor (Leitung: Dr. S. Huhn) bittet um Beachtung: alle versendeten Proben sollen dem Labor durch **Faxen des Probenbegleitscheines am Vortag** angekündigt werden, damit die Probenaufarbeitung besser und effektiver geplant werden kann.

Vielen Dank!

Fax Nr. 06221 56-5609



Termine 2019

- 13./14.03.2019 DGHO Frühjahrstagung in Berlin
- 24.03.2019 GMMG Satellitensymposium bei der EBMT Jahrestagung in Frankfurt a.M.
- 05./06.04.2019 Myeloma Workshop in Heidelberg
- 10.05.2019 GMMG-Studientreffen in Chemnitz
- 13./16.06.2019 EHA Jahrestagung in Amsterdam
- 20.09.2019 GMMG Studientreffen in Heidelberg
- 11./14.10.2019 DGHO Jahrestagung in Berlin
- 07./10.12.2019 ASH Jahrestagung in Orlando

HD7 - Studie

Furioser Studienstart – Es wurden bereits 10% der Studienpatienten eingeschlossen.

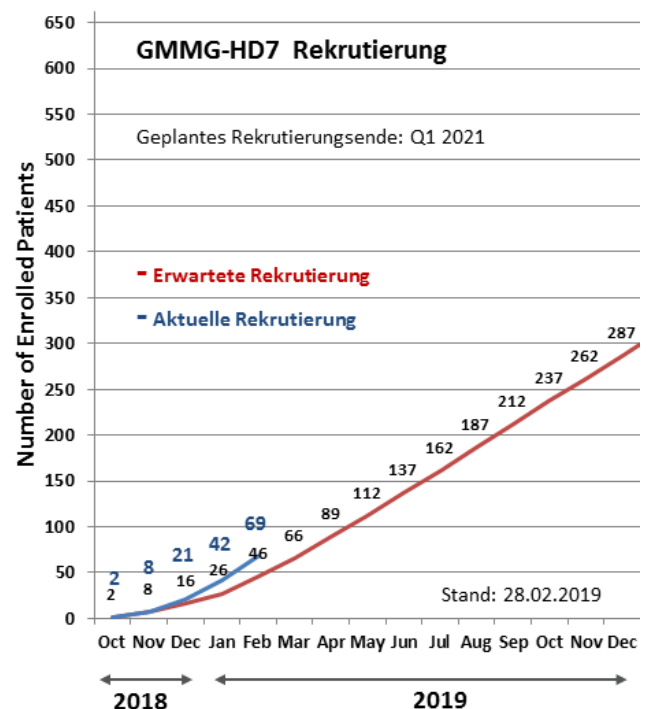
Nach intensiver Vorbereitung ist die HD7-Studie zur Erstlinientherapie mit dem Einschluss des ersten Studienpatienten am 23. Oktober 2018 gestartet.

Die Rekrutierung ist sehr gut angelaufen und übertrifft bereits jetzt schon die ursprüngliche Planung. Aktuell sind bereits 69 Patienten in die HD7-Studie eingeschlossen worden (10%, Stand: 28.02.2019).

Insgesamt werden 662 Patienten in ca. 70 teilnehmenden Hauptprüfzentren eingeschlossen werden. Die Mitwirkung von „assozierten Prüfzentren“ mit Teilaufgaben in der Studiendurchführung ist vorgesehen bzw. findet bereits statt.

Aktueller Status (Stand 28.02.2019):

48 Hauptprüfzentren und 3 assoziierte Zentren wurden bereits initiiert; 16 Hauptprüfzentren und 4 assoziierte Zentren wurden bereits EK-genehmigt, die Einreichung von weiteren 4 Hauptprüfzentren und weiteren assoziierten Zentren ist für März 2019 geplant. Studienleiter ist Prof. Dr. H. Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg.





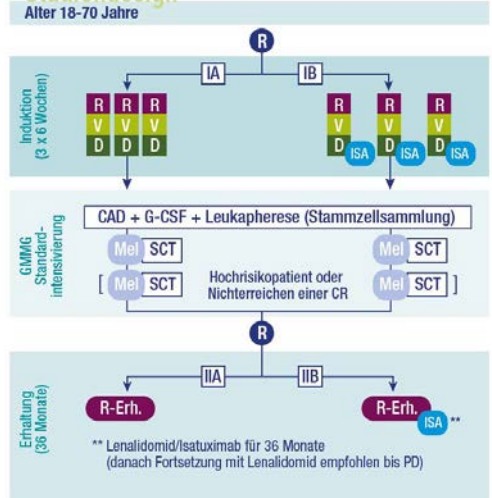
Studienkonzept:

Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RVd) werden im Rahmen eines Hochdosiskonzepts mit dem mono-klonalen anti-CD38 Antikörper Isatuximab kombiniert. Nach 3 x 6 Wochen Induktionstherapie mit RVd +/- Isatuximab schließt sich eine Intensivierung nach GMMG Standard mit 1-2 Hochdosistherapien und autologer Stammzell-transplantation an. Vor der Erhaltungstherapie über 3 Jahre mit Lenalidomid +/- Isatuximab erfolgt eine zweite Randomisierung. Ein umfangreiches Forschungsprogramm und ein standardisiertes Protokoll für die Bildgebung sind vorgesehen.

Endpunkte:

Erster primärer Endpunkt ist die MRD-Negativität nach Induktion, daher kommt der verlässlichen Einsendung von Knochenmarkproben nach Induktion zur MRD Diagnostik (unabhängig vom Remissionsstatus) in der HD7 Studie eine besondere Bedeutung zu. Zweiter primärer Endpunkt ist das Progressionsfreie Überleben (PFS) nach der zweiten Randomisierung. Ein wesentlicher sekundärer Endpunkt ist das PFS nach der 1. Randomisierung.

Studiendesign



HD6 - Studie

Auswertung des ersten primären Endpunktes und Aktualisierung der Daten für das DSMB

Auswertung des ersten primären Endpunktes (Ansprechraten nach Induktion)

Die Daten der Ansprechraten nach Induktion werden derzeit intensiv ausgewertet. Neben Subgruppenanalysen erfolgen aktuell weitere Analysen z.B. hinsichtlich MRD und „unconfirmed CR“.

Aktualisierung der Daten für das DSMB

Wie auf dem letzten Studientreffen berichtet, hat das DSMB nach Review der Daten der Zwischenanalyse vom April 2018 die Fortführung der HD6-Studie ohne Änderungen empfohlen. Gleichzeitig hat das DSMB für Ende März 2019 die Vorlage von zusätzlichen Daten angefordert. In den letzten Wochen konnten durch die tatkräftige Unterstützung aller beteiligten Prüfzentren, Monitore und Datenmanager die Studiendaten der HD6 Patienten bis zu einem Cut Off Datum 31.10.2018 vervollständigt und bereinigt werden. Allen Beteiligten schon jetzt ein großer Dank für Ihren Einsatz bei dieser Zwischenauswertung.

Reguläres Studienende: Bitte beachten Sie die im Protokoll vorgesehene Probeneinsendung zum Zeitpunkt „End of Study“ nach Erreichen des regulären Studienendes nach zwei Jahren Erhaltungstherapie mit Lenalidomid +/- Elotuzumab. Nach Erreichen des regulären Studienendes wird die Fortführung der Lenalidomid Erhaltungstherapie bis Progress analog der Zulassung empfohlen.

CONCEPT - Studie

Derzeit sind 64 Patienten eingeschlossen (Stand: 19.02.2019), es fehlt nur noch ein Patient bis zur geplanten Interimsanalyse. Wir bitten alle GMMG-Zentren, auch weiterhin potentielle Patienten auf Eignung zu überprüfen und in diese wichtige Studie einzubringen. In Zentren, die an der HD7- und der CONCEPT-Studie teilnehmen, sollen Hochrisikopatienten vorzugsweise in die CONCEPT-Studie eingeschlossen werden. Hinweis: Wenn ein Patient potentiell für die HD7- und die CONCEPT-Studie geeignet ist, es aber noch keine Aussage zum Risiko-Status des Patienten gibt, empfehlen wir, den Patienten vor der Knochenmarkpunktion über die HD7-Studie aufzuklären, hierfür die Einwilligung einzuholen und alle für HD7 (Baseline) benötigten Knochenmark-Proben an den zentralen Proben-eingang in Heidelberg zu schicken. Im Falle eines Studieneinschlusses in die CONCEPT-Studie bei vorliegender Hochrisiko-Konstellation ist keine erneute Einsendung von Knochenmark mehr erforderlich, für das Immunoprofilung ist dann nur noch peripheres Blut an das FACS Labor in Tübingen zu versenden. Bitte beachten Sie, dass Patienten erst eingeschlossen werden sollen, wenn der Risiko-Status bekannt ist und final feststeht, in welcher Studie er behandelt werden soll.

Wechsel der Sponsorschaft

In Kürze wird ein Wechsel der Sponsorschaft vom Universitätsklinikum Tübingen zum Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf stattfinden. Die teilnehmenden Zentren erhalten dazu noch weitere Informationen.





MM5 - Studie

Ergebnisbericht, MRD-Daten, Manuskript Hauptauswertung und Langzeit Follow Up

Der **MM5-Ergebnisbericht** wurde am 13.09.2018 an die teilnehmenden Prüfzentren zur Kenntnisnahme versendet. Zusammenfassend können u.a. folgende klinisch relevante Ergebnisse berichtet werden:

- Induktionstherapie: VCD ist hinsichtlich der Wirksamkeit (Erreichen einer VGPR oder besser) vergleichbar mit PAd bei einem günstigeren Toxizitätsprofil. Daher ist eine Induktionstherapie mit VCD im Vergleich mit PAd vorzuziehen.
- Bortezomib i.v. versus s.c.: In beiden Induktionstherapien, PAd und VCD, wurde für die subkutane Applikation eine bessere Verträglichkeit und vergleichbare Gesamt-Ansprechraten im Vergleich mit der i.v. Applikation beobachtet.
- Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Progressionsfreiem (PFS)- und Gesamtüberleben (OS) zwischen den vier Behandlungsarmen festgestellt werden (A1: PAd-LEN-2Y; B1: PAd-LEN-CR; A2: VCD-LEN-2Y; B2: VCD-LEN-CR).
- Im paarweisen Vergleich der Behandlungsarme konnte hinsichtlich des OS ein signifikanter Vorteil von Arm B1 (PAd-LEN-CR) im Vergleich zu Arm A1 (PAd-LEN-2Y) festgestellt werden.
- Eine gemeinsame Analyse der Erhaltungsstrategien in den Armen A1+A2 (PAd-/VCD-LEN-2Y) im Vergleich zu B1+B2 (PAd/VCD-LEN-CR) zeigte hinsichtlich des OS einen Vorteil für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid.
- **Diese und die Ergebnisse weiterer Landmark-Analysen der MM5 Studie unterstützen die Weiterführung der Lenalidomid Erhaltungstherapie auch über das Erreichen einer CR hinaus.**
- Wissenschaftliches Begleitprogramm: Zirkulierende Tumorzellen nach Induktion und Intensivierung (ASCT) sind prädiktive Marker für die Prognose.

MRD-Daten: Die MRD Diagnostik im Knochenmark und peripheren Blut wird intensiv vorangetrieben. Erste Daten für ein Zulassungsverfahren bei der FDA sind zusammengestellt und werden in Kürze an die Statistiker der Mayo-Klinik gesendet. Dies ist ein wichtiger Beitrag unserer Studiengruppe, neue Parameter zur Effizienzbeurteilung einer Therapie zu erarbeiten. MRD Daten aus dem peripheren Blut und aus dem Knochenmark werden korreliert und sollen hinsichtlich der Prädiktion des Outcomes analysiert werden.

Manuskript: Das Manuskript mit den Ergebnissen der MM5 Hauptauswertung wird zeitnah zur Publikation eingereicht. Wir bedanken uns nochmals bei allen Prüfzentren für ihre Mitarbeit in dieser wichtigen Studie und hoffen auch auf deren Unterstützung bei der Dokumentation des Langzeit Follow Up.

Langzeit Follow Up: Es ist geplant, auch nach Beendigung der MM5 Studie Follow-Up Daten zu dokumentieren, um wichtige Informationen unter anderem zum Gesamtüberleben der Studienpatienten zu erhalten. Nach Beratung der Studienleitgruppe ist es darüber hinaus vorgesehen, die Rezidivtherapie nachträglich zu erfassen. Ein Pilotprojekt am Studienzentrum Heidelberg wurde gestartet. Erfahrungen werden auf dem nächsten Studienleitgruppentreffen diskutiert. Danach erhalten Sie weitere Informationen. Bitte denken Sie auch daran, dass das Auftreten von Zweitmalignomen bis mindestens drei Jahre nach der letzten Revlimid-Einnahme an die Firma Celgene zu melden ist.

BPV-Studie

Endauswertung

Das Studienende wurde Ende August 2018 erreicht. Die Studiendaten wurden durch tatkräftige Mithilfe der beteiligten Prüfzentren, Monitore und Datenmanager in der Zwischenzeit vervollständigt und bereinigt. Derzeit findet die statistische Analyse statt. Eine Publikation sowie der Abschlussbericht sind in Vorbereitung. Allen Prüfzentren ganz herzlichen Dank auch im Namen des wissenschaftlichen Leiters Prof. Dr. W. Knauf und des LKP Prof. Dr. M. Raab für ihre Teilnahme an dieser Studie für nicht transplantierbare Patienten.



ReLApsE - Studie

Ergebnisse, Abschluss und Langzeit Follow Up

Die Ergebnisse der ReLApsE-Studie wurden in zwei Vorträgen auf dem ASH 2018 präsentiert und mit großem Interesse aufgenommen (Goldschmidt et al. Abstr. #253 und Bärtsch et al. Abstr. # 254):

Die ReLApsE-Studie ist die erste Studie, die die Salvage Hochdosischemotherapie und anschließende Stammzelltransplantation (HDCT/ASCT) mit einer kontinuierlichen Therapie mit neuen Substanzen vergleicht. In der ITT-Population wurde kein signifikanter Unterschied im PFS oder OS festgestellt. Patienten im HDCT/ASCT-Arm hatten jedoch häufiger zytogenetische Hochrisiko-Aberrationen und ca. 30% der Patienten erhielten die geplante HDCT/ASCT nicht. Landmark-Analysen vom Zeitpunkt der HDCT weisen auf ein überlegenes PFS und OS bei den Patienten hin, die tatsächlich die HDCT/ASCT erhalten haben. Insbesondere scheinen Patienten mit günstigen Risikoparametern zu profitieren.

Die Salvage HDCT/ASCT war mit einem erwarteten Anstieg der hämatologischen sowie gastrointestinalen Toxizität verbunden, jedoch ohne therapieassoziierte Mortalität und somit bei Patienten bis zum Alter von 75 Jahren sicher durchführbar.

Studienabschluss:

Der Abschlussbericht wurde im Juni 2018 fristgerecht an die Ethikkommission und die Behörden übermittelt und wird den teilnehmenden Prüfzentren zur Kenntnisnahme zugesendet. Letzte Prüfzentren werden in Kürze geschlossen.

Langzeit Follow Up:

Wir bitten alle teilnehmenden Zentren, auch nach Beendigung der ReLApsE-Studie Follow Up Daten zu dokumentieren (in Papierform), um wichtige Informationen u.a. zum Gesamtüberleben der Studienpatienten zu erhalten. Bitte denken Sie auch daran, das Auftreten von Zweitmalignomen bis mindestens 3 Jahre nach letzter Revlimid-Einnahme an die Firma Celgene zu melden.

BIRMA - Studie

Therapieoption für BRAF V600 positive Patienten im Rezidiv

In der BIRMA -Studie wird bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom ab dem 2. Progress und einer BRAF V600 Mutation der therapeutische Nutzen einer Kombination von BRAF- und MEK- Kinaseinhibitoren (Encorafenib und Binimetinib) untersucht. Neben den bereits geöffneten Prüfzentren Uniklinika Dresden, Frankfurt, Heidelberg, Köln, Tübingen und Würzburg nimmt als neues Zentrum nun auch das Universitätsklinikum Münster teil. Aktuell sind 60% der geplanten Patienten eingeschlossen. Studienleiter ist Prof. Dr. M. Raab, Heidelberg.

Erneuter Aufruf zum Pre-Screening auf BRAF V600 Mutation

Wir möchten nochmals alle GMMG-Zentren bitten, für das Pre-Screening auf BRAF^{V600E} und BRAF^{V600K} Mutation potentiell geeignete Patienten auch schon ab dem 1. Progress zu untersuchen. Das Pre-Screening kann wahlweise im lokalen Labor erfolgen oder die Proben können im Pathologischen Institut Heidelberg, auf Wunsch kostenfrei, analysiert werden. Der erforderliche Probenbegleitschein kann im Studiensekretariat angefordert werden: studiensekretariat.gmmg@med.uni-heidelberg.de.

Eine **Nachfolgestudie** (BIRMA II) ist bereits in fortgeschrittener Planung.

Perspektive - Studie

Das Manuskript samt Ergebnissen der Hauptauswertung wurde zur Publikation eingereicht.



DANTE - Studie

Rekrutierungsaufruf

Bisher sind insgesamt 18 Patienten eingeschlossen (Stand: 19.02.2019), davon wurden zwei Patienten im Prüfzentrum Athen rekrutiert, dafür ganz herzlichen Dank an Prof. Dimopoulos und sein Team. Dr. Salwender und seinem Team in der Asklepios Klinik Hamburg Altona danken wir ganz herzlich für den Einschluss des 18. DANTE-Patienten.

Alle Kollegen sind weiterhin dazu aufgerufen, niereninsuffiziente Patienten auf eine mögliche Eignung zur Teilnahme an der DANTE-Studie zu prüfen.

Nähere Informationen erhalten Sie von der Studienleitung, Prof. Dr. K. Weisel, Tübingen (katja.weisel@med.uni-tuebingen.de).

Auch für die DANTE-Studie findet in Kürze ein Wechsel der Sponsorschaft vom Universitätsklinikum Tübingen zum Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf statt, die Zentren werden darüber noch gesondert informiert.

Aufnahme der HD7- und der CONCEPT- Studie in die Integrierte Versorgung

Das **Kompetenz-Centrum Onkologie** der Medizinischen Dienste der Krankenversicherungen (Leiter: Prof. Dr. Heyll) hat in seinem Gutachten vom 10.12.2018 die GMMG HD7-Studie und die CONCEPT-Studie zur Aufnahme in die Integrierte Versorgung empfohlen und somit die sozialmedizinische Bedeutung dieser Studientherapien unterstrichen.

Auszüge aus dem Gutachten:

GMMG HD7 Studie:

„Die Ergänzung der Induktionstherapie vor Hochdosis und autologer Stammzelltransplantation und der Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation durch einen CD38 Antikörper in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms zur Verbesserung der Prognose ist eine versorgungsrelevante wichtige Fragestellung.“

GMMG CONCEPT Studie:

„Gerade in dieser Untergruppe von Patientinnen und Patienten mit besonders ungünstiger Prognose sind therapeutische Fortschritte besonders notwendig, sodass diese Studie eine versorgungsrelevante Frage untersucht.“

Personalia

Herr **Johannes Hennecke** ist als neuer Studienarzt im GMMG Studiensekretariat tätig. Frau **Doreen Reichert** und Frau **Jutta von Kraewel** verstärken das Team in der Projektassistenz. Frau **Claudia Schuster** ist seit Kurzem als Qualitätsmanagerin im Studiensekretariat tätig. Herzlich willkommen im Team! Frau **Andrea Künzel** hat das GMMG-Studiensekretariat verlassen und ist nun im KKS Heidelberg tätig. Wir wünschen ihr viel Erfolg an ihrer neuen Wirkungsstätte.

Prof. Dr. H. Goldschmidt wurde am 18.09.2018 in den Vorstand des Kompetenznetzes Maligne Lymphome (KML) gewählt. Herzlichen Glückwunsch!

