



## Herbst-Newsletter der GMMG-Studiengruppe November 2017

Liebe Mitglieder der GMMG-Studiengruppe,

2017 war für unsere Studiengruppe ein ereignisreiches und erfolgreiches Jahr. So konnte u.a. die MM5-Studie mit der Hauptauswertung abgeschlossen werden, deren Ergebnisse mit großem Interesse in der Fachwelt aufgenommen werden. An der Auswertung der BPV- und der ReLapsE-Studie wird aktuell mit Hochdruck gearbeitet. Die DANTE-Studie für niereninsuffiziente Patienten rekrutiert derzeit, ebenso die BIRMA-Studie, die erste GMMG-Studie mit personalisiertem Therapieansatz. Für die Erstlinientherapie von Hochrisikopatienten wurde die CONCEPT-Studie mit MRD-gepowertem Endpunkt initiiert. Die HD6-Studie hat die Rekrutierung wesentlich früher als geplant abgeschlossen und die neue HD7-Studie zur Primärtherapie ist konzipiert und befindet sich bereits in fortgeschrittener Planung. Wir danken allen teilnehmenden Prüfzentren und den Kooperationspartnern für ihren essentiellen Beitrag bei der erfolgreichen Durchführung der GMMG-Studien und wünschen Ihnen eine schöne Vorweihnachtszeit.



GMMG-Studientreffen 22. September 2017

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

### HD6-Studie: Amendment implementiert, Rekrutierungsziel erreicht, Zwischenauswertung, umfangreiche Diagnostik bei Frührezidiven, Probeneinsendung

**Protokollamendment implementiert:** Das Protokollamendment zur Nachrekrutierung von 48 weiteren Patienten sowie zur Verwendung von Revlimid-Handelsware in der Erhaltungstherapie wurde von der Ethikkommission und den Behörden genehmigt und am 29.06.2017 implementiert.

#### Rekrutierungsziel erreicht:

Am 04.05.2017 wurde das vorläufige Rekrutierungsziel der HD6-Studie mit 516 Patienten erreicht, am 29.06.2017 wurde die Rekrutierung nach Implementierung des Amendments zum Einschluss weiterer 48 Patienten wieder aufgenommen. Bereits am 11.09.2017 konnte der letzte der 564 HD6-Patienten eingeschlossen werden. Wir freuen uns ganz besonders, dass in der HD6-Studie auch neue GMMG-Prüfzentren hinzugekommen sind (Düsseldorf, Marburg, Hamburg UKE, Erlangen, Regensburg, Duisburg) und auch einige große onkologische Praxen und kleinere Krankenhäuser ohne Transplantationsabteilung als Hauptprüfzentren mitgewirkt haben. Durch die Teilnahme zahlreicher assoziierter Prüfstellen konnte den Studienpatienten wiederum eine heimatnahe Mitbehandlung ermöglicht werden. Wir bedanken uns an dieser Stelle bei allen teilnehmenden Prüfzentren für ihren großartigen Einsatz und für die schnelle Patientenrekrutierung.

Prüfstellen	Rekrutiert	Übernommen	Prüfstellen	Rekrutiert	Übernommen
UK Heidelberg	126	+2	Kath. KH Hagen	6	
UK Tübingen	67	+1	HELIOS Klinikum Berlin-Buch	5	
Asklepios Klinik Hamburg Altona	39		UK Homburg/Saar	5	
Klinikum Chemnitz	36	+3	Onkologische Praxis Darmstadt	4	+2
UK Düsseldorf	30		UK Erlangen	4	+1
UK Mainz	26	+3	Städt. Klinik Bielefeld	4	
UK Essen	21	+1	UK Bonn	4	
Berlin Charité	19	+1	Klinikum Darmstadt	4	
UK Marburg	14	+1	UK Mannheim	4	
Knappschafts-KH Bochum	13		Onkologische Praxis Siegburg	4	
UK Frankfurt	12	+2	Onkologische Praxis Speyer	4	+2
UK Köln	12	+1	UK Gießen	3	
UK Hamburg Eppendorf	12		Ev. KH Hamm	3	
Onkologische Praxis Koblenz	11		Klinikum Lippe Lemgo	3	
Mutterhaus der Borrom. Trier	10	+3	Klinikum Ludwigshafen	2	
Ev. KH Essen-Werden	10		Diakonie Klinikum Schwäbisch Hall	2	
Franziskus-KH Mönchengladbach	10		Klinikum Minden	2	
Caritas-KH Lebach	9	+5	KH Bam. Brüder Regensburg	0	+2
SLK Kliniken Heilbronn	8	+2	Onkologische Praxis Heidelberg	0	+1
Klinikum Kaiserslautern	8	+2	HELIOS St. Johannes Klinik Duisburg	0	
Onkologische Praxis Mannheim	8	+1			

**Timelines Zwischenauswertung:** Gemäß Protokoll ist im Rahmen der HD6-Studie eine Zwischenanalyse nach 2,5 Jahren vorgesehen. Nach dem Start der Studie im Juni 2015 wird dieser Zeitpunkt Ende 2017 erreicht sein. Wir möchten die teilnehmenden Prüfzentren daher bitten, die Dokumentation der Studiendaten im eCRF zu vervollständigen bzw. zu aktualisieren:

- für alle Patienten **Daten bis 31.12.2017** (oder maximal bis 15.01.2018), inkl. AE/SAE, ggf. Event Notification Form (PD und/oder Tod) und Last Follow Up
- die o.g. Daten sind im eCRF zu dokumentieren **bis spätestens Ende Februar 2018**
- Datenbereinigung (Queries, Rückfragen durch DM, Monitore und ggf. Statistiker) **bis Mitte April 2018**, Datenbankschluss.

**Umfangreiche Diagnostik bei Frührezidiven:** Im Rahmen der HD6-Studie wird ein umfangreiches Diagnostikprogramm bei Patienten mit Frührezidiv angeboten, das u.a. auch whole genome- und RNA-Sequenzierung umfasst. Bitte benutzen Sie zur Probeneinsendung den Begleitschein „HD6: zentrale Diagnostik bei Progress“. Nähere Informationen erhalten Sie von PD Dr. M. Raab [marc.raab@med.uni-heidelberg](mailto:marc.raab@med.uni-heidelberg) oder Dr. Lehnerts [nicola.lehnerts@med.uni-heidelberg.de](mailto:nicola.lehnerts@med.uni-heidelberg.de)

**Probeneinsendung:** Wir möchten nochmals auf die Wichtigkeit der Probeneinsendung zur zentralen Diagnostik hinweisen, insbesondere auf die Einsendung der Proben zur MRD-Diagnostik bei Vorliegen einer kompletten Remission und der Proben zur Immunbegleitforschung. Detaillierte Angaben zu den jeweiligen Entnahmezzeitpunkten und Probenmengen finden Sie auf den Probenbegleitscheinen. Wir bitten zu beachten, dass Probeneinsendungen an Freitagen und vor Feiertagen möglichst zu vermeiden sind. Bitte denken Sie auch daran, die Probenbegleitscheine vollständig auszufüllen und beizulegen sowie die Proben deutlich zu kennzeichnen.

## nCR als ergänzende Response-Kategorie zu den IMWG Kriterien

In der HD6-Studie wird ergänzend zu den IMWG Response-Kriterien u.a. auch noch die „nCR (near complete response)“ als Response-Kategorie erfasst. Da diese Response-Kategorie im klinischen Alltag nicht in allen Zentren angewendet wird, möchten wir hiermit nochmals auf die entsprechenden Kriterien für eine nCR und auf die Abgrenzung zur VGPR (very good partial response) hinweisen.

**nCR:** ist definiert durch die Abwesenheit des M-Proteins in der Serum-Elektrophorese (d.h. KEIN M-Gradient sichtbar) und die Abwesenheit des Urin-M-Proteins im 24 h Urin (Urin-M Protein quantitativ unterhalb der Nachweisgrenze, bei Urinelektrophorese: KEIN M-Gradient sichtbar) bei positiver Immunfixation in Serum und/oder Urin. Eine nCR ist auch möglich bei fehlender Immunfixation und völliger Abwesenheit eines M-Gradienten im Serum bzw. kein M-Protein in der Urinanalyse sowie bei negativer Immunfixation in Serum und Urin, wenn keine Knochenmark-Untersuchung zur Bestätigung einer CR vorliegt.

**VGPR:** Serum-M-Protein und Urin-M-Protein sind noch nachweisbar durch Immunfixation oder in der Serum-Elektrophorese ist eine Reduktion des M-Proteins um  $\geq 90\%$  des initialen Wertes erfolgt und die Konzentration des Urin-M-Proteins liegt bei  $< 100$  mg pro Tag.

Die nCR ist somit eine Subkategorie der VGPR, die durch eine völlige Abwesenheit des ursprünglichen M-Gradienten definiert ist.

## MM5 Studie: Hauptauswertung, Studienende, Langzeit-Follow Up

**Hauptauswertung:** Erste Ergebnisse der Hauptauswertung der ursprünglichen Studienpopulation von n=504 Patienten werden auf dem diesjährigen ASH präsentiert. Das eingereichte Abstract wird im Rahmen der Session zur Autologen Transplantation als Vortrag präsentiert (So, 10.12.2017, 9:30 – 11:00 Uhr), es wurde als eines der „ASH Highlights“ ausgewählt. MM5 ist die erste randomisierte Phase III Studie, die eine response-abhängige Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bei transplantierbaren Patienten untersucht. In der Studie zeigte sich in den Studienarmen mit Weiterführung der Erhaltungstherapie über eine CR hinaus eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, jedoch nicht des progressionsfreien Überlebens. In dem Armen mit weitergeführter Erhaltungstherapie wurde eine erhöhte Toxizität beobachtet. Weitere Auswertungsergebnisse der MM5-Studie wurden als ASH Abstracts eingereicht (s.u.).

Auch für die Aufstockungskohorte (+ 100 Patienten, ab Pat. Nr. -0505) konnte die Datenbank mittlerweile an die Statistiker übergeben werden. Herzlichen Dank an alle Prüfzentren für ihre tatkräftige Unterstützung!

**Studienende:** Nach Erreichen des Gesamtstudienendes am 11.03.2017 (Last Patient Out) wurde die MM5-Studie vom GMMG Studiensekretariat bei den lokalen Behörden, der Bundesoberbehörde und den Ethikkommissionen abgemeldet. Der Abschlussbericht wird Ende Februar 2018 vorliegen. Die teilnehmenden Prüfzentren werden derzeit geschlossen.

**Langzeit Follow Up:** die Dokumentation der Daten zum Langzeit Follow Up außerhalb der Studie erfolgt zunächst in Papierform. Die Dokumentationsbögen wurden im September 2017 an die Zentren versendet. Wir bitten alle teilnehmenden Zentren, auch nach Beendigung der MM5-Studie, Follow Up Daten zu dokumentieren, um wichtige Informationen u.a. zum Overall Survival der Studienpatienten zu erhalten.

## CONCEPT-Studie: Studienstart ist erfolgt

Die CONCEPT-Studie, eine MRD-gepowerte GMMG-Studie zur Erstlinientherapie von Hochrisiko-Patienten, ist im Sommer 2017 gestartet. Bisher sind zwei Prüfzentren geöffnet (Universitätsklinik Tübingen und Heidelberg). 6 Patienten sind bereits rekrutiert (Stand 13.11.2017). Nach einer Safety-Run-In-Phase (10 Patienten) sollen zügig weitere Prüfzentren initiiert werden. Insgesamt sind 153 Patienten vorgesehen (davon 117 transplantierbar und 36 nicht-transplantierbar). Primärer Endpunkt ist die MRD-Negativität nach Konsolidierung, daher kommt der verlässlichen Einsendung von Proben zur MRD Diagnostik in der CONCEPT-Studie eine besondere Bedeutung zu. Studienleiterin ist Frau Prof. K. Weisel, Tübingen.

## BIRMA I-Studie: Rekrutierung dauert an, Aufruf zum Pre-Screening auf BRAF V600 Mutation

Die erste GMMG-Studie mit einer personalisierten Therapiestrategie ist gestartet. Neben den 5 bereits initiierten Prüfzentren (Universitätsklinik in Frankfurt, Heidelberg, Köln, Tübingen und Würzburg), wird in Kürze auch das Universitätsklinikum Dresden teilnehmen. Es sind bisher 5 der vorgesehenen 15 Patienten eingeschlossen (Stand: 21.11.2017). In der BIRMA I-Studie wird bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom ab dem 2. Progress und einer BRAFV600 Mutation der therapeutische Nutzen einer Kombination von BRAF- und MEK-Kinaseinhibitoren (Encorafenib und Binimetinib) untersucht. Studienleiter ist PD Dr. M. Raab, Heidelberg. **Wir möchten nochmals alle GMMG-Zentren bitten, für das Pre-Screening potentiell geeignete Patienten bereits ab dem 1. Progress auf BRAF<sup>V600E</sup> und BRAF<sup>V600K</sup> Mutation zu untersuchen, auch wenn der Patient zunächst noch unmittelbar eine andere Therapie beginnen wird. Hierdurch wird eine frühzeitige Identifikation geeigneter Patienten auch für einen ggf. späteren Studieneinschluss gewährleistet. Das Pre-Screening kann wahlweise im lokalen Labor erfolgen oder die Proben können im Pathologischen Institut Heidelberg, auf Wunsch kostenfrei, analysiert werden. In diesem Fall bitte den erforderlichen Probenbegleitschein miteinsenden. Dieser kann im Studiensekretariat angefordert werden: [studiensekretariat.gmmg@med.uni-heidelberg.de](mailto:studiensekretariat.gmmg@med.uni-heidelberg.de)**

### BPV-Studie: Auswertung des primären Endpunktes

Die Auswertung des primären Endpunktes (Overall Response Raten in der Behandlungsphase mit dem BPV-Regime) ist derzeit in Bearbeitung. Die Endauswertung erfolgt nach Studienende des letzten Patienten. Dies wird voraussichtlich im Oktober 2018 sein. Ein herzlicher Dank an die niedergelassenen Kollegen, die diese wichtige Studie umgesetzt haben. Wissenschaftlicher Leiter der Studie ist Prof. W. Knauf, Frankfurt.

### DANTE-Studie rekrutiert

Bei der DANTE-Studie handelt es sich um eine Phase II Studie zur Therapie von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom und hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung (einschließlich Hämodialyse) mit 8 Zyklen Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason gefolgt von einer Daratumumab-Erhaltungstherapie. Geplant sind 36 Patienten in 15 Zentren. Primäre Fragestellung ist das Gesamtansprechen. Am 19.12.2016 wurde das erste Zentrum initiiert, aktuell sind 8 Zentren geöffnet, weitere Zentren, u.a. Athen, folgen in Kürze. 6 Patienten sind bereits eingeschlossen. Alle Kollegen sind dazu aufgerufen, niereninsuffiziente Patienten auf eine mögliche Eignung zur Studienteilnahme an der DANTE-Studie zu prüfen. Nähere Informationen erhalten Sie von der Studienleitung, Prof. Dr. K. Weisel, Tübingen ([katja.weisel@med.uni-tuebingen.de](mailto:katja.weisel@med.uni-tuebingen.de)).

### ReLapse-Studie: Studienende, Datenbankschluss und Auswertung

Das klinische Studienende wurde am 30.06.2017 erreicht. Dateneingabeschluss für die Abschluss-Analyse war am 31.10.2017. Ganz herzlichen Dank an alle ReLapse Prüfzentren für ihre tatkräftige Mitarbeit. Derzeit werden die Daten abschließend bereinigt. Vereinzelt Rückfragen der Biometriker werden in den nächsten Tagen an die Zentren weitergeleitet. Nach Beendigung der statistischen Analyse sollen erste Daten auf dem EHA 2018 präsentiert werden. Die Ergebnisse dieser wichtigen Studie zum Stellenwert der Transplantation im Rezidiv werden mit Spannung erwartet.

### PERSPECTIVE- Studie:

Die Ergebnisse zur Verbesserung des Ansprechens werden als Poster auf dem ASH 2017 präsentiert. Finale Daten zum Gesamtüberleben werden zum EHA 2018 vorgestellt. Eine Publikation ist derzeit in Vorbereitung.

### HD 4 Studie: Langzeit Follow Up

Wir bitten alle HD4 Prüfzentren, auch weiterhin regelmäßig die Follow Up Dokumentation an das GMMG Studiensekretariat zu übermitteln, damit weiterhin Daten für das Langzeit-Follow up erfasst werden können. Herzlichen Dank im Voraus für Ihre Mitarbeit.

### Aktuelle Publikationen zu GMMG-Studien:

**HD3-, HD4- und MM5-Studie:** Daten zur Frühsterblichkeit in der Induktion bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom aus drei Phase III Studien (HD3, HD4 und MM5) wurden analysiert und ein Risiko-Score erstellt (Mai et al., ASH 2017, Abstract # 2016)

#### MM5-Studie:

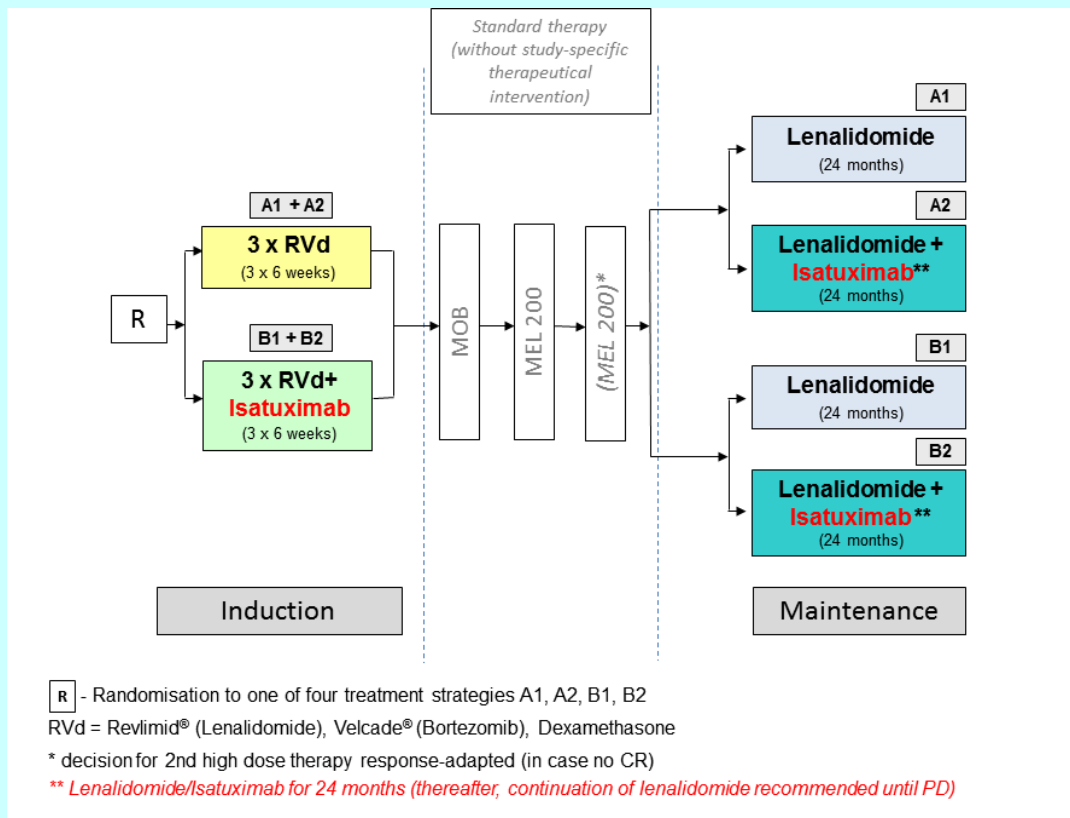
- Daten der MM5-Studie zur Bestimmung von IgA und IgG Paraproteinen mithilfe des Hevylite Tests und deren Korrelation zu den IMWG Response Kriterien und zum progressionsfreien Überleben wurden untersucht (Scheid et al., ASH 2017, Abstract # 1784)
- Der Einfluss von Körperfett als Prognosefaktor für das Therapieansprechen bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom wurde untersucht (Groß et al., Oncotarget 40, 68460 – 68471, 2017)
- Vergleichende FISH Analysen bei Einschluss und bei Progress nach Hochdosis und autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom (Merz et al., Haematologica, 102(8), 1432-1438, 2017)
- MM5 Hauptauswertung: Daten zur Response-adaptierten Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom (Goldschmidt et al., ASH 2017, Abstract # 101714, Vortrag Session 713, ausgewählt als eines der ASH Highlights).

**PERSPECTIVE-Studie:** Daten zur Verbesserung der Ansprechraten durch zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid zur Pomalidomid /Dexamethason Therapie bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom werden berichtet. (Weisel et al., ASH 2017, Abstract # 1849)

**Ausblick:**

**HD7-Studie:** Die HD7-Studie zur Erstlinientherapie von transplantierbaren Patienten wurde in den letzten Wochen und Monaten konzipiert. Die Protokollerstellung ist bereits fortgeschritten. Studienstart wird voraussichtlich das II. Quartal 2018 sein.

Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RVd) werden im Rahmen eines Hochdosiskonzepts mit dem therapeutischen monoklonalen anti-CD38 Antikörper Isatuximab kombiniert. Nach 3 x 6 Wochen Induktionstherapie mit RVd +/- Isatuximab schließt sich eine Intensivierung nach GMMG Standard an, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid +/- Isatuximab. Ein umfangreiches Forschungsprogramm und ein standardisiertes Protokoll für die Bildgebung sind vorgesehen. Insgesamt sollen 660 Patienten eingeschlossen werden. Studienleiter ist Prof. Dr. H. Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg.

**Personalia:**

**Prof. Dr. H. Goldschmidt**, Uniklinikum Heidelberg, wurde am 24.10.2017 in den Beirat des KML gewählt. Glückwunsch!

**Prof. Dr. J. Hillengaß**, Uniklinikum Heidelberg, wird das Klinikum zum Jahresende in Richtung USA verlassen, um dort einen längeren Forschungsaufenthalt zu verbringen. Wir wünschen für die neuen Aufgaben gutes Gelingen.

**Dr. Karsten Thelen**, KKS Heidelberg, wird ab Dezember 2017 das HD6 Monitorteam verstärken.

**Dr. Bärbel Schurich**, KKS Heidelberg, langjährige Mitstreiterin in zahlreichen GMMG Studien, wird zum Jahresende 2017 in den wohlverdienten Ruhestand gehen. Wir bedanken uns für 12 Jahre gute Zusammenarbeit und wünschen alles Gute für den neuen Lebensabschnitt.

**TERMINE:**

- |                     |  |
|---------------------|--|
| 22.03. - 23.03.2018 | DGHO-Frühjahrstagung in Berlin                                       |
| 27.04.2018          | GMMG-Studientreffen in Berlin  |
| 14.06. - 17.06.2018 | EHA 2018: 23rd European Hematology Association Congress in Stockholm |
| 21.09.2018          | GMMG-Studientreffen in Heidelberg                                    |
| 21.09. - 23.09.2018 | Myelomtage in Heidelberg, Ärztefortbildung und Patiententag          |
| 28.09. - 02.10.2018 | DGHO Jahrestagung 2018 in Wien                                       |
| 01.12. - 04.12.2018 | ASH Jahrestagung in San Diego  |