



Liebe Mitglieder der GMMG-Studiengruppe,

dank Ihrer tatkräftigen Unterstützung konnten wir das Jahr 2019 erfolgreich abschließen und gut in das Jahr 2020 starten. Das neue Jahr hat einige Herausforderungen durch das Auftreten der SARS-CoV-2-Pandemie mit sich gebracht. Nichtsdestotrotz können Patienten derzeit weiterhin in GMMG-Studien rekrutiert werden. Empfehlungen zu Maßnahmen während der Corona-Pandemie erhalten Sie in gesonderten Rundmails. Wir freuen uns trotz der derzeitigen Schwierigkeiten auf das Erreichen neuer Meilensteine in der Durchführung laufender Studien und die Entwicklung neuer Studiendesigns, wie der HD7-Nachfolgestudie.

Die Rekrutierungskurve in der HD7-Studie verläuft steiler als erwartet, so dass bereits im November 2019 die 50%-Marke erreicht wurde. Bleiben die monatlichen Rekrutierungszahlen weiterhin auf diesem hohen Niveau, wird die Studie vermutlich sechs Monate früher als erwartet enden. Wir danken allen teilnehmenden Zentren für diese großartige Leistung!

Wir freuen uns, Ihnen auf den folgenden Seiten einen kurzen Überblick über aktuelle Entwicklungen innerhalb der GMMG-Studienlandschaft geben zu können.

Ihre Unterstützung ist ein wertvoller Beitrag für die GMMG-Studien!

Herzliche Grüße aus Heidelberg, bleiben Sie gesund!

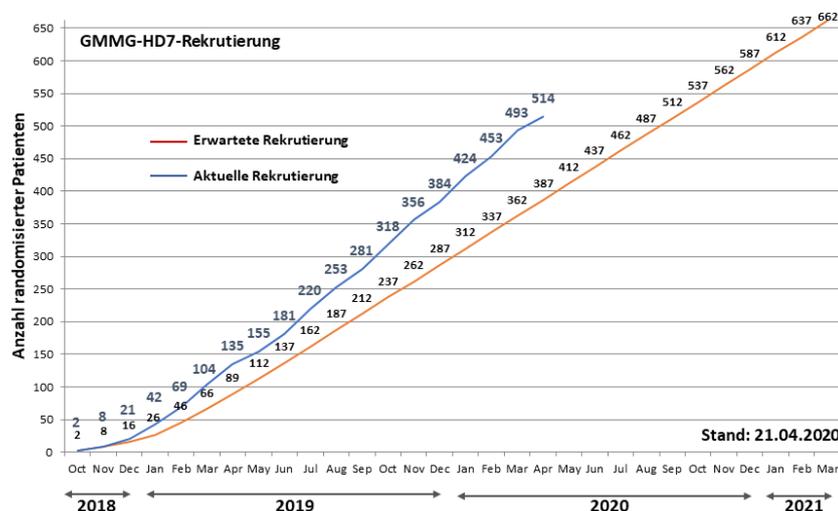
Prof. Dr. Goldschmidt und das Team des Studiensekretariats



HD7-Studie

Studienstatus: Die Rekrutierung verläuft weiterhin zügig und übertrifft diesbezüglich alle Erwartungen. Derzeit sind 514 von geplanten 662 Patienten eingeschlossen (~ 78%; Stand 21.04.2020). Wir freuen uns sehr über die hohe Einsendungstreue von Proben zur zentralen Bestimmung des MRD-Status nach der Induktionstherapie. Da es sich hierbei um einen primären Endpunkt der Studie handelt, sind die Proben von besonders großer Wichtigkeit für den Erfolg der Studie. Wir möchten allen beteiligten Zentren hierfür einen großen Dank aussprechen.

129 Patienten (Stand 21.04.2020) haben sowohl die Induktions- als auch die Intensivierungsphase der HD7-Studie abgeschlossen und konnten im Zuge der zweiten Randomisierung einem der beiden Erhaltungstherapiearme zugeordnet werden (Lenalidomid ± Isatuximab).



Allen Zentren ganz herzlichen Dank für die Beteiligung an der Rekrutierung!

Ebenfalls ein großes Danke an Sie für die umfangreichen Materialeinsendungen. Wir haben die zentrale Diagnostik in HD7 etabliert, und im Jahr 2019 über 19.000 Bioproben aufgearbeitet.





Neue HD7-Hauptprüfzentren (HPZ) und assoziierte Zentren (ASZ)

Wir freuen uns sehr, dass seit dem letzten Sommer weitere neue Prüfzentren hinzugekommen sind und begrüßen herzlich:

HPZ	PI
Hamburg, Asklepios Klinik St. Georg	Dr. Hans Salwender
ASZ (Status „aktiv“, „EK eingereicht“ oder „EK genehmigt“)	PI
Düren, MVZ Onkologie am St. Marien Hospital	Dr. Vera Engelbertz
Hanau, Klinikum Hanau, Medizinische Klinik III	Dr. Peter Immenschuh
Troisdorf, Überörtliche Berufsausübungsgesellschaft	PD Dr. Carsten Ziske
Würselen, MVZ West GmbH, Hämatologie-Onkologie	PD Dr. Stefan Wilop

Status Protokoll-Amendment: Das Amendment des Studienprotokolls und der Patienteninformationen wurde zwischenzeitlich von der zuständigen Ethikkommission (EK) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zustimmend bewertet. Die Implementierung an den Prüfzentren ist erfolgt (03/2020).

Bewertungen Safety-/Efficacy-Daten: Wir freuen uns sehr, dass der Review von aktuellen Sicherheitsdaten durch das DSMB (12/2019) die Experteneinschätzungen erbrachte, dass die Fortführung der HD7-Studie ohne Änderungen empfohlen werden kann.

Zentrale Einsendung der MRT-Daten: Bitte beachten Sie die Informationen (Datenformat, CD-Begleitschein, Adresse) zum Versand von Kernspintomographie-Aufnahmen aus Routineuntersuchungen innerhalb der GMMG-HD7-Studie (Rundmail: 17.01.2020).

Einsendung von Zentrallaborproben nach Stammzell-Mobilisierung: Bitte beachten Sie ebenso die erforderliche zentrale Probeneinsendung zur Bestimmung der IMWG-Response zum Zeitpunkt nach Mobilisierung und Stammzellsammlung.

Dokumentation: Das GMMG-Studiensekretariat bittet um die Einhaltung der fristgerechten eCRF-Dokumentation, um eine effektive Durchführung der Datenauswertung zu erzielen. Grundsätzlich sollte die Dokumentation direkt nach der jeweiligen Patientensite, spätestens jedoch innerhalb von 4 Wochen, erfolgen. Wir bitten zudem insbesondere um unmittelbare Anlage von Patienten im eCRF nach Studieneinschluss sowie kurzfristigen Eintrag des Datums des Therapiestarts. Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

HD6-Studie

Das klinische Studienende (Last Patient Out) wird voraussichtlich im Oktober 2020 erreicht werden. Viele Patienten haben die HD6-Studie bereits beendet. Wir bitten Sie um eine zeitnahe und vollständige eCRF-Dokumentation in Vorbereitung auf eine verzögerungsfreie Hauptauswertung.

Der Abstract zur HD6-Induktionstherapie ist als Vortrag beim 25th EHA Annual Kongress angenommen. Wir gratulieren den Autoren! (Goldschmidt, H., et al., *Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone with or without elotuzumab as induction therapy for newly-diagnosed, transplant-eligible multiple myeloma*)

Herzlichen Dank an alle HD6-Prüfzentren, die durch ihre Mitarbeit und Unterstützung zum Erfolg der HD6-Studie beigetragen haben und weiter beitragen!

ReLapsE-Studie

Das ReLapsE-Manuskript mit den Ergebnissen der Hauptauswertung wurde bei Leukemia zur Publikation eingereicht.



HD4-Studie

Die Langzeit-Ergebnisse der Phase III HOVON-65/GMMG-HD4-Studie, die im Journal Leukemia publiziert wurden (Goldschmidt, H., et al., Leukemia 2018; doi: 10.1038/leu.2017.211.), stießen in den Fachkreisen auf großes Interesse. Die HD4-Publikation konnte sich in die Liste der 18 meist zitierten und geteilten Publikationen des Jahres 2018 einreihen (Readers Choice: The best of Leukemia 2018). Wir freuen uns sehr, dass die Ergebnisse der GMMG-Studien Einfluss auf die Standardbetreuung in Deutschland nehmen.

Klinisch relevante Ergebnisse aus der HOVON-65/GMMG-HD4-Studie wurden beim Kongress der American Society of Hematology (ASH) 2019 von Prof. Dr. Christof Scheid präsentiert. Mit einem medianen Follow-Up von nunmehr 137 Monaten bestätigte sich, dass eine Bortezomib-basierte Induktions- und Erhaltungstherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom, die für eine Transplantation geeignet sind, den negativen prognostischen Einfluss einer Nierenfunktionsstörung oder einer del17p reduziert. Trotz dieser Hochrisikokonstellation lebten mehr als ein Drittel der Patienten noch nach 12 Jahren und dies war statistisch nicht schlechter als in der Gesamtkohorte.

(Scheid, C., et al., *Bortezomib-Based Induction and Maintenance Overcomes the Negative Prognostic Impact of Renal Impairment and del17p in Transplant-Eligible Myeloma Patients: Long Term Results from the Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Study after Median 137 Months Follow up*. Blood, 2019. 134(Supplement_1): p. 3308-3308).

MM5-Studie

Hauptpublikation: Das Hauptmanuskript zum zweiten primären Endpunkt der MM5-Studie wurde im Dezember 2019 zur Publikation bei Leukemia angenommen (Goldschmidt, H., et al., *Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial*. Leukemia, 2020.).

Der zweite primäre Endpunkt der MM5-Studie untersuchte die remissionsabhängige Fortführung einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Bortezomib-haltiger Induktionstherapie (PAd oder VCD) und autologer Blutstammzelltransplantation: entweder erhielten Patienten für bis zu 2 Jahre (LEN-2Y, Therapiearme A1+A2) oder lediglich bei Nicht-Erreichen einer kompletten Remission (CR) für bis zu 2 Jahre (LEN-CR, Therapiearme B1+B2) eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Der primäre Endpunkt (progression-free survival (PFS)) ab Randomisierung zwischen den vier Studienarmen war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.60$). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Studienarmen im Gesamtüberleben ($p=0.15$). Die gepoolten Analysen der Erhaltungstherapiestrategien (LEN-2Y vs. LEN-CR) ergaben ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben der LEN-2Y vs. LEN-CR Strategie ($HR=1.42$, $p=0.03$). Das PFS bei Patienten in CR war signifikant verkürzt in der LEN-CR vs. LEN-2Y Gruppe ($HR=1.84$, $p=0.02$). Ferner war das Gesamtüberleben nach dem ersten Rezidiv signifikant kürzer in der LEN-CR vs. LEN-2Y Gruppe ($HR=1.60$, $p=0.01$), vermutlich auch aufgrund von Unterschieden in den verabreichten Rezidivtherapien in den LEN-CR bzw. LEN-2Y Gruppen. In weiteren Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass Lenalidomid den negativen prognostischen Effekt einer Translokation t(4;14) signifikant vermindern kann.

In Zusammenschau ist die MM5-Studie die erste multizentrische Phase-III-Studie, in der ein remissionsadaptierter Erhaltungstherapieansatz untersucht wurde und den Nachweis erbringt, dass mit einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie auch jenseits des Erreichens einer CR behandelt werden sollte.

Subgruppenanalyse der MM5 nach Alterskohorten (bis 70 Jahre): Die GMMG konnte bereits auf dem EHA-Meeting 2019 (Mai EK, Miah K et al., Poster PF 597) Daten der MM5-Studie zur Verträglichkeit und Überleben hinsichtlich des Alters zeigen. Hinsichtlich des PFS, time-to-progression (TTP), non-relapse-mortality (NRM) und Gesamtüberleben sowie Therapieadhärenz ergaben sich keine signifikanten Nachteile für ältere Patienten (S2: 61-65 bzw. S3: 66-70 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten (S1: <60 Jahre). Insgesamt war die Rate an Nebenwirkungen signifikant erhöht in den beiden älteren Patientengruppen S2 und S3 im Vergleich zu der jüngeren Altersgruppe S1. Insgesamt ist jedoch ein intensives Therapiekonzept bestehend aus Bortezomib-haltiger Induktionstherapie, Melphalan-Hochdosistherapie und Lenalidomid Konsolidierungs- sowie Erhaltungstherapie auch bei Patienten >65 Jahren gut durchführbar und kann bei entsprechender medizinischer Eignung erwogen werden.

Das Manuskript zur Analyse ist fertiggestellt und wurde bei Leukemia eingereicht.

Basierend auf diesen Analysen hat der MDK (vertreten durch Prof. A. Heyll) zugesagt, eine Melphalan-Hochdosistherapie in der Erstlinientherapie bei medizinisch geeigneten Patienten bis einschließlich 70 Jahren und Behandlung analog der MM5-Studie positiv zu bewerten.



Wir freuen uns, auch auf die folgenden zwischenzeitlich erschienenen Publikationen von Daten aus der MM5-Studie hinweisen zu können:

Hose, D., et al., *Prospective target assessment and multimodal prediction of survival for personalized and risk-adapted treatment strategies in multiple myeloma in the GMMG-MM5 multicenter trial*. Journal of hematology & oncology, 2019. 12(1): p. 65.

Merz, M., et al., *Cystic transformation of focal lesions after therapy is associated with remission but adverse outcome in myeloma*. Blood cancer journal, 2019. 9(9): p. 1-5.

BPV-Studie

Das Manuskript zum primären Endpunkt der BPV-Studie wurde im März 2020 vom European Journal of Haematology zur Publikation angenommen. Professor Knauf hat in Zusammenarbeit mit Professor Raab gezeigt, dass die "niedergelassenen Onkologen" ein sehr wichtiges Element in der GMMG sind.

Knauf, W., et al., *First-line therapy with Bendamustine/Prednisone/Bortezomib (BPV) - A GMMG trial for non-transplant eligible symptomatic multiple myeloma patients*. Eur J Haematol, 2020.

CONCEPT-Studie

Studienstatus: Am 07.04.2020 wurde der vorläufig letzte Patient (153. Patient) in Marburg in die CONCEPT-Studie eingeschlossen. Eine Aufstockung der Patientenzahl ist derzeit in Planung. Die entsprechenden Vorbereitungen sind bereits getroffen, die formalen Prozesse angestoßen. Über den aktuellen Stand werden Sie im Rahmen des CONCEPT-Newsletters informiert.

Publikationen: Die Ergebnisse der Interimsanalyse werden in diesem Jahr bei den virtuell durchgeführten ASCO und EHA Annual Meetings („ASCO20 Virtual Format“, „EHA25 Virtual Congress“) und bei der DGHO Jahrestagung in Basel vorgestellt werden. Beim ASCO Meeting ist das Abstract als Vortrag angenommen.

Beim 17th International Myeloma Workshop (Boston) im September 2019 wurden die Ergebnisse der Safety-Run-in-Kohorte in der Plenary Session „Antibody Based Approaches to MM“ durch Frau Prof. Dr. Katja Weisel erfolgreich präsentiert. Zusammenfassend erbrachte die Safety-Run-in-Phase die Erkenntnis, dass sich das Sicherheitsprofil im voraussehbaren Rahmen bewegt und die Studie wie geplant fortgeführt werden kann.

Weisel, K., et al., *Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in front-line treatment of high-risk Multiple Myeloma: Results of the Safety Run-In cohort in the phase II, multicenter GMMG-CONCEPT trial* (Abstract Number OAB-023).

DANTE-Studie

Die Rekrutierung der DANTE-Studie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom und hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung wurde am 01.04.2020 mit insgesamt 20 eingeschlossenen Patienten frühzeitig beendet. Ursache für den frühzeitigen Rekrutierungsstopp ist die verzögerte Rekrutierung, die unter anderem in der immer breiter werdenden Verfügbarkeit von Daratumumab begründet liegt. Die derzeitige COVID-19 Situation mit ihrem Einfluss auf die Studiendurchführung hat diese schwere Entscheidung letztlich leider mit sich gebracht.

Alle Patienten, die derzeit noch Studienmedikation erhalten, werden weiterhin nach dem vorgesehenen Studienprotokoll behandelt. Patienten, die diese Phase schon beendet haben, werden in der regulären Follow-Up-Phase nachbeobachtet.

Es ist geplant, die Daten zum ASH Annual Meeting im Dezember 2020 zu präsentieren. Die Manuskripterstellung zu den primären Endpunkten wird zeitgleich in Angriff genommen. Allen Prüfzentren ganz herzlichen Dank auch im Namen des LKP Prof. Dr. Katja Weisel für die Unterstützung der Studie.



BIRMA-Studie

Im Januar 2020 wurde nun bereits vorzeitig der primäre Endpunkt der BIRMA-Studie (Overall Response Rate mit der LGX818/MEK162 Kombination bei rezidiviertem Myelom mit aktivierender BRAF-Mutation) erreicht. Aufgrund der höher als erwarteten Ansprechrate wird die Rekrutierung dieser Studie im 2. Quartal dieses Jahres beendet, um zeitnah eine erste Auswertung präsentieren zu können, zunächst auf dem ASH 2020. Allen Prüfzentren ganz herzlichen Dank auch im Namen des LKP Prof. Dr. Marc Raab für die Umsetzung dieser wichtigen Studie.

DaDa-Studie

Die Vorbereitungen für die DaDa-Studie (LKP Prof. Dr. Christof Scheid, Köln) laufen auf Hochtouren. Die Erstellung des Studienprotokolls ist weit vorangeschritten und mit dem Kompetenzzentrum Onkologie des MDK konnte bereits geklärt werden, dass VCD in der Studie zu Lasten der Kostenträger verordnet werden kann. Dies wird die Durchführung der Studie deutlich vereinfachen. Ebenfalls erfreulich ist, dass Daratumumab in der ganzen Studie als subkutane Gabe vorgesehen ist und damit der Infusionsaufwand hierfür entfällt. Der Studienstart ist für das 3. Quartal 2020 geplant.

HD7-Nachfolgestudie

Nachdem die GMMG-MM5- und GMMG-HD6-Studien die geplante Patientenzahl bereits schneller als erwartet erreicht hatten, sehen wir in der GMMG-HD7-Studie eine weitere Steigerung der rekrutierten Patienten pro Monat. Dies hat zur Folge, dass die GMMG-HD7-Nachfolgestudie bereits in der 2. Jahreshälfte 2021 beginnen könnte. Es gab Gespräche zwischen Herrn Prof. Goldschmidt und Vertretern der GMMG mit Herrn Prof. Einsele und Vertretern der DSMM, um eine gemeinsame Strategie der Myelomtherapie in Deutschland abzustimmen. Gegenwärtig planen wir eine Therapie mit RVD und einem therapeutischen monoklonalen Antikörper für neu diagnostizierte, transplantationsfähige Patienten. Für Hochrisikopatienten und Patienten, welche nach einer intensiven Therapie MRD positiv bleiben, ist die Prüfung innovativer Substanzen vorgesehen. Für Standardrisikopatienten, welche persistierend MRD negativ sind, ist eine Therapie-Deeskalation vorgesehen. Die Begleitforschung wird auch in dieser Studie wieder eine große Rolle spielen. Wir gehen davon aus, dass wir im Juni 2020 konkreter über die Nachfolgestudie berichten können.

Events 2020

ASCO20 Virtual Format	29.05. – 31.05.2020	Online
EHA 25 Virtual Congress	11.06. – 14.06.2020	Online
EBMT Annual Meeting	30.08. – 02.09.2020	Madrid
GMMG-Studientreffen	18.09.2020	Heidelberg
Myelomtage Heidelberg	18.09. – 20.09.2020	Heidelberg
DGHO Jahrestagung 2020	09.10. – 12.10.2020	Basel
62nd ASH Annual Meeting 2020	05.12. – 08.12.2020	San Diego

Aufgrund der COVID19-Pandemie kann es zu Verschiebungen oder Umstieg auf digitale Lösungen kommen! Bitte informieren Sie sich auf den einzelnen Websites!

Rückblick auf das Studientreffen in Heidelberg 2019

Rund 120 Teilnehmer diskutierten den aktuellen Stand und die Ergebnisse laufender sowie abgeschlossener GMMG-Studien am 20.09.2019 in Heidelberg beim halbjährlichen Studientreffen. Im Rahmen des Study Nurse Forums gab es für die Teilnehmer ausreichend Gelegenheit, praktische Aspekte zu durchleuchten, Protokollfragen zu diskutieren und Erfahrungen aus dem Studienalltag auszutauschen.

Die Teilnehmer wurden erstmalig um ihr Feedback zum Studientreffen gebeten, um Verbesserungspotenziale aufzudecken. Die Evaluation zeigte, dass die Veranstaltung insgesamt sehr positiv von den Teilnehmern bewertet wird. Darüber freuen wir uns natürlich sehr und danken allen, die sich die Zeit genommen haben, an der Umfrage teilzunehmen und wertvolle Anregungen rückgemeldet haben. Ebenfalls sehr gut angenommen wurde der GCP-Aufbaukurs (AMG-Studien für Prüfer/Stellvertreter) für GMMG-Mitglieder am Vortag des Studientreffens, der durch die Kollegen des Koordinierungszentrums für Klinische Studien (KKS) Heidelberg durchgeführt wurde. Wir freuen uns an dieser Stelle ankündigen zu können, dass sich das KKS bereit erklärt hat, diesen Kurs zukünftig alle zwei Jahre im Rahmen des Herbststudientreffens in Heidelberg anzubieten.

Personalia

Carolyn Sieland ist als neue Monitorin im KKS Heidelberg tätig und hat Aufgaben im Rahmen der CONCEPT-Studie übernommen.

Wir begrüßen **Dr. Sabine Vogel** und **Dr. Bianca Handrick** im Team des GMMG-Studiensekretariats. Frau Vogel verstärkt das Team als Projektmanagerin seit November 2019. Bianca Handrick ist seit August 2019 als wissenschaftliche Referentin in der GMMG tätig.

Wir wünschen allen viel Erfolg mit den neuen Aufgaben!

Dr. Eva Nievergall hat sich in den Mutterschutz und Elternzeit verabschiedet. Wir gratulieren ihr herzlich zum Nachwuchs und wünschen Frau Nievergall weiterhin alles Gute für die bevorstehende Zeit und bitten darum, HD7-bezogene Anfragen an das Studiensekretariat zu adressieren (Tel: +49 6221 56-8198 oder s.gmmg@med.uni-heidelberg.de). Bei Fragen zum eCRF möchten wir Sie bitten, sich primär mit Ihrem zuständigen KKS-Monitor in Verbindung zu setzen.

Unsere langjährige Projektmanagerin, Frau **Dr. Barbara Hügle-Dörr**, wurde im September 2019 in den wohlverdienten Ruhestand verabschiedet. Frau Dr. Hügle-Dörr war seit 2005 zunächst als Monitorin des KKS tätig bevor sie 2010 in das GMMG-Studiensekretariat wechselte und sich mit viel Expertise und Engagement den Projekten und Studien der GMMG widmete. Wir danken Frau Hügle-Dörr sehr herzlich für ihren unermüdlichen Einsatz und wünschen ihr alles Gute für ihren Ruhestand.

