



## Newsletter der GMMG-Studiengruppe Juli 2018

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. So gibt es ab sofort ein neues zentrales Probeneingangslabor unter der Leitung von Frau Dr. Stefanie Huhn, Heidelberg. Für die MM5- und ReLApsE-Studie ist die Hauptauswertung erfolgt, für die HD6-Studie findet aktuell eine Zwischenauswertung statt. Die Vorbereitungen für die HD7-Studie sind weiter fortgeschritten, sodass ein baldiger Studienstart bevorsteht. Alle diese Aktivitäten sind nur durch Ihre Unterstützung möglich und erfolgreich. Dafür unseren herzlichen Dank!

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

### Neue Einsendeadresse für den zentralen Probeneingang der GMMG Studien

Bitte beachten Sie, dass es ab sofort eine neue Einsendeadresse für den zentralen Probeneingang gibt:



**Molekularbiologisches Labor der Sektion Multiples Myelom**

- Leitung: Dr. S. Huhn -

Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg,

Im Neuenheimer Feld 410, Pforte Med. Klinik

Telefonnummer für Rückfragen: 06221-56 36194

Die Probenbegleitscheine sowie die TNT Frachtbriefe werden entsprechend angepasst und an Sie gesendet.

### HD7-Studie: Einreichung bei Ethikkommission und BOB ist erfolgt, Studienstart voraussichtlich im Spätsommer 2018

Die HD7-Studie zur Erstlinientherapie steht kurz vor dem Start. **Studienkonzept:** Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RVd) werden im Rahmen eines Hochdosiskonzepts mit dem monoklonalen anti-CD38 Antikörper Isatuximab kombiniert. Nach 3 x 6 Wochen Induktionstherapie mit RVd +/- Isatuximab schließt sich eine Intensivierung nach GMMG Standard 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, zweiter primärer Endpunkt ist das Progressionsfreie Überleben (PFS) nach der zweiten Randomisierung. Ein wesentlicher sekundärer Endpunkt ist das PFS nach der 1. Randomisierung. **Patienten und Zentren:** Insgesamt sollen 662 Patienten in ca. 60 teilnehmenden Hauptprüfzentren eingeschlossen werden. Die Mitwirkung von „assozierten Prüfzentren“ mit Teilaufgaben in der Studiendurchführung ist vorgesehen. Studienleiter ist Prof. Dr. H. Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg.

#### Aktueller Stand:

Aktuell laufen die Vorbereitungen für die HD7-Studie auf Hochtouren. Die Antragstellung bei der Ethikkommission und beim Paul-Ehrlich-Institut ist erfolgt. Wir rechnen mit einem Studienstart voraussichtlich im Spätsommer dieses Jahres. Eine zügige Initiierung der Hauptprüfzentren, für die eine zustimmende Bewertung der Ethikkommission vorliegt, ist geplant. Mit dem Erstantrag wurden 31 Prüfzentren eingereicht, eine zweite Einreichungsrunde für weitere Prüfzentren ist in Vorbereitung. Zur Auswahl der teilnehmenden Hauptprüfzentren wurden u.a. die Anzahl der in die Vorgängerstudien eingebrachten/zugewiesenen Patienten sowie Angaben zur Prüfzentrumseignung auf dem vom Studiensekretariat versendeten Pre-Study-Fragebogen herangezogen. Ethikvoten für die assoziierten Zentren sollen - analog wie bei HD6 - bereits im Vorfeld in der zweiten und ggf. weiteren Einreichungsrunden eingeholt werden, die Initiierung wird dann kurzfristig vor der Mitbehandlung eines konkreten Patienten erfolgen.

### HD6-Studie: Zwischenauswertung, erste Patienten erreichen das reguläre Studienende

Im Rahmen der protokollgemäßen Zwischenauswertung (Futility Analyse) findet aktuell auch **die finale Auswertung eines sekundären Endpunktes der Studie – die Responderaten nach Induktion –** statt. In den letzten Wochen wurden die benötigten Studiendaten mit tatkräftiger Unterstützung aller Beteiligten dokumentiert, geprüft und bereinigt. An dieser Stelle ein ganz herzlicher Dank an die Prüfzentren, die Monitore, das Datenmanagement und die Statistiker. Wir erwarten die Ergebnisse mit großer Spannung. Eine Präsentation der HD6 Induktions-Daten auf dem diesjährigen ASH ist vorgesehen.

Erste Patienten erreichen in diesen Wochen das reguläre Studienende nach zwei Jahren Erhaltungstherapie mit Lenalidomid +/- Elotuzumab. **Bitte beachten Sie die im Protokoll vorgesehene Probeneinsendung zum Zeitpunkt „End of Study“.**

### MM5-Studie: Ergebnisbericht und Langzeit Follow Up

**Der MM5-Ergebnisbericht** wurde fristgerecht an die Behörde gesendet, er wird in Kürze an die teilnehmenden Prüfzentren versendet. Ein Manuskript zu den Ergebnissen der Hauptauswertung ist derzeit in Vorbereitung.

**Langzeit Follow Up:** Wir bitten alle teilnehmenden Zentren, auch nach Beendigung der MM5-Studie Follow Up Daten zu dokumentieren (in Papierform), um wichtige Informationen u.a. zum Gesamtüberleben der Studienpatienten zu erhalten. Nach Beratung in der Studienleitgruppe ist darüber hinaus vorgesehen, die Rezidivtherapie sowie das Auftreten des zweiten Progresses nachträglich zu erfassen. Die betreffenden MM5 Prüfzentren erhalten in Kürze dazu weitere Informationen. Bitte denken Sie auch daran, das Auftreten von Zweitmalignomen bis mindestens 3 Jahre nach letzter Revlimid-Einnahme an die Firma Celgene zu melden.

### CONCEPT-Studie: Rekrutierung dauert an, Protokoll-Amendment in Kürze

Die CONCEPT-Studie zur Erstlinientherapie von Hochrisiko-Patienten ist im Sommer 2017 gestartet. Bisher sind 13 Prüfzentren geöffnet, 4 weitere werden in Kürze folgen. 23 Patienten der insgesamt 153 vorgesehenen Patienten sind bereits rekrutiert (Stand 25.06.2018). 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. In Kürze wird es ein Protokoll-Amendment geben, mit dem die Durchführung der Erhaltungstherapie vereinfacht wird. Wir bitten alle GMMG Zentren, potentielle Patienten auf Eignung zu überprüfen und in diese wichtige Studie einzubringen. Für Rückfragen steht die Studienleiterin, Frau Prof. K. Weisel, Tübingen, gerne zur Verfügung ([katja.weisel@med.uni-tuebingen.de](mailto:katja.weisel@med.uni-tuebingen.de)).

### ReLapse-Studie: Auswertung, Langzeit Follow Up

Nach Vorliegen des statistischen Berichts wurden auf dem Studientreffen in Berlin im April 2018 erste Ergebnisse der ReLapse-Studie vorgestellt. Aktuell werden die vorliegenden Ergebnisse für ein ASH-Abstract vorbereitet und weitere Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Dokumentation des Langzeit Follow Up außerhalb der Studie erfolgt in Papierform, die Bögen wurden den teilnehmenden Zentren kürzlich zugesendet. Bitte beachten Sie, dass Zweitmalignome bis 3 Jahre nach letzter Dosis Lenalidomid als SAE an die Firma Celgene zu melden sind.



### 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 BRAFV600 Mutation der therapeutische Nutzen einer Kombination von BRAF- und MEK- Kinaseinhibitoren (Encorafenib und Binimetinib) untersucht. Derzeit sind 6 Prüfzentren geöffnet (Uniklinika Dresden, Frankfurt, Heidelberg, Köln, Tübingen und Würzburg). Studienleiter ist PD 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<sup>V600E</sup> und BRAF<sup>V600K</sup> 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. Den erforderlichen Probenbegleitschein finden Sie anbei, dieser kann auch im Studiensekretariat angefordert werden: [studiensekretariat.gmmg@med.uni-heidelberg.de](mailto:studiensekretariat.gmmg@med.uni-heidelberg.de).

### BPV-Studie: Auswertung des primären Endpunktes

Erste Ergebnisse zur Auswertung des primären Endpunktes (Overall Response-Raten in der Behandlungsphase mit dem BPV-Regime) wurden beim EHA 2018 vorgestellt (siehe unten). Die Endauswertung erfolgt nach Studienende des letzten Patienten. Dies wird voraussichtlich im Oktober 2018 sein.

### DANTE-Studie: Rekrutierungsauftrag

Phase II Studie zur Therapie von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom und hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung (einschließlich Hämodialyse). Die Patienten erhalten 8 Zyklen Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason gefolgt von einer Daratumumab-Erhaltungstherapie. Geplant sind 36 Patienten in 15 Zentren. Primäre Fragestellung ist das Gesamtansprechen. Aktuell sind in Deutschland 8 Zentren geöffnet. Das neue GMMG-Zentrum Goch hat erfreulicherweise auch bereits einen Patienten eingeschlossen. Am 27.06.2018 wurde das Zentrum von Prof. Dimopoulos in Athen, Griechenland, geöffnet. Bisher wurden insgesamt 9 Patienten eingeschlossen (Stand: 27.06.2018). Alle Kollegen sind 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](mailto:katja.weisel@med.uni-tuebingen.de)).

### Neue europäische Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) in Kraft

Seit 25.05.2018 ist die neue europäische Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) in Kraft. Dies hat auch Auswirkungen auf klinische Studien. Da hier personenbezogene Daten verarbeitet werden, müssen die Patienten über die neuen Bestimmungen und Datenschutzrechte aufgeklärt werden.

- **Studien mit laufender Rekrutierung (CONCEPT, DANTE, BIRMA):** bereits eingeschlossene Studienpatienten, die noch „on study“ sind, erhalten ein ergänzendes Informationsblatt zur Kenntnisnahme (keine Unterschrift notwendig). Neu einzuschließende Patienten erhalten ebenfalls diese Zusatzinformation (Unterschrift notwendig) zusammen mit der Patienteninformation oder werden – falls zutreffend – mit einer neuen Version der Einverständniserklärung aufgeklärt, die bereits an die neue DSGVO angepasst ist. Patienten, die bereits „off study“ sind und für die noch Follow Up-Daten erhoben werden, erhalten ebenfalls das Informationsblatt zur Kenntnisnahme.
- **Laufende Studien, deren Rekrutierung abgeschlossen ist (HD6, BPV):** alle Patienten, die noch „on study“ sind oder im Follow Up nachbeobachtet werden, erhalten die Informationsschrift. Eine Unterschrift durch den Patienten ist nicht notwendig, kann aber optional zur Bestätigung der Kenntnisnahme erfolgen.
- **Abgeschlossene Studien mit Patienten im Langzeit Follow Up (MM5, ReLapse, HD4):** Patienten, für die noch Daten im Rahmen des Langzeit Follow Up erhoben werden, erhalten das Informationsblatt zur Kenntnisnahme (keine Unterschrift notwendig).

Die entsprechenden Unterlagen und Anweisungen wurden Ihnen bereits zugesendet bzw. werden Sie in Kürze erhalten. **Bitte beachten Sie, dass die Weitergabe der Informationsschrift auf jeden Fall in der Patientenakte oder in den Studienunterlagen dokumentiert werden muss.**

## Informationsveranstaltung der GMMG für Niedergelassene Internistische Onkologen (NIO)

Bereits seit vielen Jahren ist es Ziel der GMMG Studiengruppe, die Niedergelassenen Internistischen Onkologen (NIO) in ihre Studienaktivitäten einzubeziehen. In der Vergangenheit haben sich – trotz der stetig steigenden regulatorischen Anforderungen - viele NIOs mit großem Einsatz in die GMMG Studien eingebracht. Diese traditionell intensive und erfolgreiche Zusammenarbeit soll auch in den neuen Studiengenerationen fortgesetzt werden. Um weitere Aktivitäten vorausschauend gemeinsam vorzubereiten und Ideen zu diskutieren, lädt die GMMG Studiengruppe alle interessierten NIO ein zu einer

**Informationsveranstaltung der GMMG Studiengruppe am Rande der DGHO-Tagung in Wien  
am 29.09.2018 11.30 - 13:00 Uhr**

Die bisherige und zukünftige Einbeziehung der NIO in die GMMG Studien wird Thema sein, ebenso Erfahrungsberichte und eine Diskussionsrunde über Wünsche der NIO an die Studiengruppe sowie über Optimierungspotentiale und Ideen zur weiteren Zusammenarbeit. Bitte melden Sie sich bei Interesse über das GMMG Studiensekretariat zu der Veranstaltung an ([studiensekretariat.gmmg@med.uni-heidelberg.de](mailto:studiensekretariat.gmmg@med.uni-heidelberg.de)). Wir freuen uns über eine rege Teilnahme der niedergelassenen Kollegen!

## Aktuelle Publikationen zu den GMMG Studien

- **Dexamethasondosis in der Induktion:** Bereits zur Publikation angenommen ist ein Manuskript über den Vergleich der Wirksamkeits- und Toxizitätsprofile der beiden PAD-Induktionstherapien aus der HD4- und MM5-Studie (240 mg Dexamethason /Zyklus in MM5 versus 480 mg/Zyklus in HD4). Hier zeigte sich, dass die niedrig-dosierte Dexamethasondosis (MM5-PAD) mit signifikant weniger schweren Nebenwirkungen und insbesondere Infektionen assoziiert war. Die Wirksamkeit war hingegen durch die niedriger dosierte Dexamethasondosis, auch in zytogenetischen Hochrisiko-Subgruppen (Deletion 17p13, Translokation t(4;14), Zugewinn 1q21 > 3 Kopien) und Patienten mit Nierenversagen (Serumkreatinin > 2mg/dl) bei Erstdiagnose, nicht beeinträchtigt. Die vorliegenden Ergebnisse untermauern die hohe klinische Relevanz der sorgfältigen Anpassung der Dexamethasondosierung während der Induktionstherapie bei neudiagnostiziertem Multiplem Myelom (Mai et al., Leukemia epub 29.06.2018 <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0195-9>).
- **Prognostische Bedeutung von auffälligen MRT Befunden vor und nach autologer Stammzelltransplantation:** Merz et al. präsentierten auf dem EHA 2018 Daten aus der MM5-Studie zur prognostischen Bedeutung von MRT Bildgebung vor und nach autologer Stammzelltransplantation. Patienten mit extramedullärer Manifestation zeigten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben. Der Nachweis verbleibender diffuser Infiltration und/oder fokaler Läsionen im Knochenmark nach Stammzelltransplantation waren mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert. MRT Bildgebung nach Stammzelltransplantation hat somit große prognostische Bedeutung (Merz et al., EHA Abstract Nr. PF557, 2018).
- **Erstlinientherapie mit Bendamustin/Prednison/Bortezomib (BPV) bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom und Kontraindikation zur Hochdosisbehandlung mit autologer Stammzelltransplantation:** Knauf et al. stellten auf dem EHA 2018 Daten zur Erstlinienbehandlung von nicht-transplantierbaren Myelompatienten vor. Das BPV Regime erwies sich als gut verträgliche und wirksame Therapie (Overall Response Rate: 76%) und kann auch zum Einsatz kommen, wenn ein schnelles renales Ansprechen bei Patienten mit myelominduzierter Niereninsuffizienz erforderlich ist. Eine statistische Evidenz zur Überlegenheit hinsichtlich der Ansprechraten des BPV Regimes im Vergleich zu MPV konnte nicht gezeigt werden (Knauf et al., EHA Abstract Nr. PB 2164, 2018)
- **Hinzunahme vom Cyclophosphamid zur Standardbehandlung mit Pomalidomid/Dexamethason:** Weisel et al. präsentierten Daten der GMMG PERSPECTIVE-Studie auf dem EHA 2018. Bei Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom konnte bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardbehandlung mit Pomalidomid/Dexamethason durch Hinzunahme von Cyclophosphamid bei einem deutlichen Anteil von Patienten ein verbessertes Ansprechen erreicht werden. Im Vergleich mit den publizierten Daten zur Behandlung der Patienten mit Pomalidomid/Dexamethason alleine zeigte sich bei guter Verträglichkeit auch ein Vorteil im Progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben (Weisel et al., EHA Abstract Nr. PS 1294, 2018).

## Verstärkung im Team des GMMG Studiensekretariats

Seit 01.04.2018 verstärkt Dr. Eva Nievergall das Projektmanagement im GMMG Studiensekretariat. Frau Dr. Nievergall ist promovierte Naturwissenschaftlerin mit mehrjähriger Erfahrung in der klinischen Forschung im In- und Ausland. Herzlich willkommen im Team!

### TERMINE:

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
29.09.2018	Informationsveranstaltung der GMMG für NIO am Rande der DGHO Tagung in Wien
01.12. - 04.12.2018	ASH-Jahrestagung in San Diego
10.05.2019	GMMG-Studientreffen in Chemnitz

