

Liebe Mitglieder der GMMG-Studiengruppe,



Der Ausbruch der Coronavirus-Pandemie hat auch die GMMG-Gemeinschaft vor große Herausforderungen neuer Dimension gestellt. Vor allem zu Zeiten der dynamischen Corona-Geschehnisse im Frühjahr und jetzt erneut im Herbst, mussten binnen kurzer Zeit neue Strukturen geschaffen werden: Das Arbeiten im Home-Office wurde vermehrt zum Alltag, Seminare und Besprechungen als virtuelle Veranstaltungen organisiert, die Monitoringstrategie musste zeitweise angepasst werden (z.B. verstärkt Off-Site-Monitoring), um nur einige der Maßnahmen zu nennen. Die Sicherheit der Patienten stand dabei stets im Fokus. Die Umstellungen wurden gut gemeistert und hierfür möchte ich allen für ihre

tatkräftige Unterstützung recht herzlich danken.

Trotz der Umstände konnte die GMMG-HD7-Studie im September 2020 sehr erfolgreich die Rekrutierung von insgesamt 662 Patienten mehr als 6 Monate früher als geplant abschließen. Für diese großartige Leistung danke ich allen teilnehmenden Prüfzentren und deren Mitarbeitern für ihren Einsatz und wertvollen Beitrag recht herzlich!

Wir wünschen Ihnen und Ihren Familien einen ruhigen und wunderschönen Ausklang des anstrengenden Jahres 2020! Ein gutes Weihnachtsfest und eine gute Gesundheit wünschen



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



## Verabschiedung

**Verabschiedung von Prof. Dr. Ulrich Dührsen und Prof. Dr. Jan Dürig am 10.09.2020 in Essen**

Prof. Dührsen leitete über 22 Jahre die Klinik für Hämatologie des Universitätsklinikums Essen. In dieser Zeit hat er sich in außerordentlichem Maße für die GMMG-Studiengruppe und die Rekrutierung von Patienten in GMMG-Studien eingesetzt. Darüber hinaus wirkte Prof. Dührsen über viele Jahre hinweg aktiv an der Gestaltung der GMMG-Studien und Projekte als Mitglied der GMMG-Leitgruppe mit. Am 29. Februar verabschiedete sich Prof. Dührsen in den Ruhestand.

Ein weiteres langjähriges Mitglied der GMMG-Leitgruppe, Prof. Dr. Jan Dürig, verließ dieses Jahr das Uniklinikum Essen, um als neuer Direktor der Klinik für Innere Medizin des St. Josef Krankenhaus Werden (Essen) neue Wege zu gehen. Die GMMG profitierte in starkem Maße von den tiefen Kenntnissen und klinischen Erfahrungen der beiden Kollegen bei der Therapie von Myelompatienten über viele Jahre hinweg.

Am 10.09.2020 wurden die beiden GMMG-Kollegen von Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt im Rahmen eines feierlichen Myelomseminars im Beisein zahlreicher Kolleginnen und Kollegen und Weggefährten in geselliger Runde aus der GMMG verabschiedet. Zugleich wurde Prof. Dr. Christian Reinhardt gebührend als Nachfolger begrüßt.





Wir danken Prof. Dührsen und Prof. Dürig für ihr langjähriges, großes Engagement in der GMMG-Studiengruppe und wünschen Prof. Dührsen viel Freude bei der Gestaltung des dazugewonnenen Freiraums und Prof. Dürig einen erfolgreichen Start in die neuen Tätigkeiten! Wir schätzen es sehr, dass das Universitätsklinikum Essen auch weiterhin die Rekrutierung von Patienten in GMMG-Studien fördern möchte und als großes, wichtiges Zentrum der GMMG erhalten bleibt. Wir freuen uns auf die Fortführung der guten Zusammenarbeit mit Prof. Reinhardt.

Herzlichen Dank!  
**Prof. Goldschmidt und die GMMG-Studiengruppe**

## HD7-Studie

### Studienstatus:

Am 22.09.2020 wurde der 662. Patient in die HD7-Studie eingeschlossen und damit das Rekrutierungsende nach weniger als 24 Monaten Rekrutierungsphase mehr als 6 Monate früher als geplant erreicht. Wir sind sehr stolz auf dieses Ergebnis und möchten uns bei allen teilnehmenden Zentren für das Engagement und die hervorragende Zusammenarbeit bedanken.

Im Studienverlauf wurden bisher ca. 15.600 Proben im GMMG-Probeneingangslabor entgegengenommen und bereits mehr als 10.000 Befunde durch die verschiedenen Zentrallabore erstellt (Stand 15.12.2020). Ein großer Dank gilt an dieser Stelle den Mitarbeitern aller Labore, die an der Bearbeitung und Analyse der Proben beteiligt sind.

Aktuell haben bereits 340 Patienten mit der Erhaltungstherapie begonnen und erhalten entweder Lenalidomid (Arm IIA) oder Lenalidomid und Isatuximab (Arm IIB) (Stand 15.12.2020).

### Sicherheitsmonitoring:

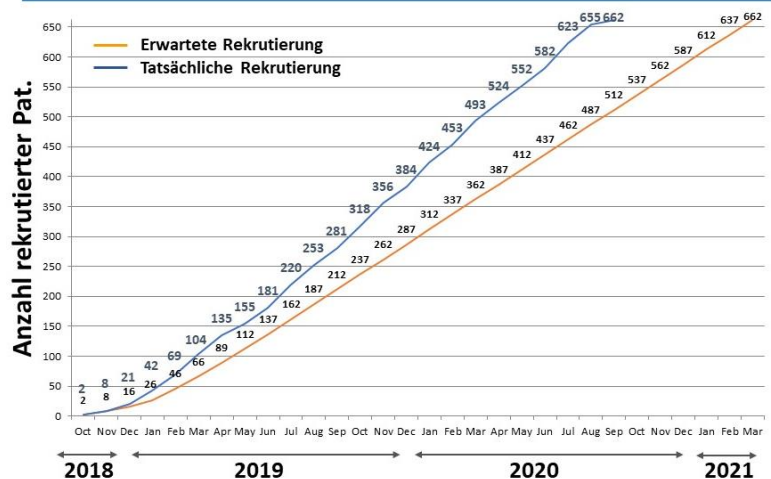
Ein DSMB-Meeting fand am 09.11.2020 statt. Nach Prüfung der Sicherheitsdaten lautet die Empfehlung des DSMBs, dass die Studie ohne Einschränkungen weitergeführt werden kann.

### Auswertung zum ersten primären Endpunkt:

Die Auswertung des ersten primären Endpunktes der HD7-Studie (Rate der MRD-Negativität, d.h. Nicht-Nachweisbarkeit einer „minimal residual disease“ zum Zeitpunkt nach Induktion) ist für im Frühsommer 2021 geplant. Wir gehen davon aus, dass der letzte Patient im Februar 2021 die Induktionstherapie abschließen wird. Dank Ihrer hervorragenden Einsendetreue bzgl. der MRD-Proben und derer Qualität, verzeichnen wir einen hohen Anteil auswertbarer Proben von derzeit ca. 86 % aller in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Die Ergebnisse der Analyse der Wirksamkeit der Hinzunahme des therapeutischen, monoklonalen anti-CD38-Antikörper Isatuximab zu einer RVD-Induktion werden mit Spannung erwartet und die Präsentation ist für das 63. Annual Meeting der American Society of Hematology (ASH) (Q4/2021) vorgesehen. Um diesen Zeitplan einhalten zu können, ist es von großer Wichtigkeit, dass eine kontinuierliche und zeitnahe Dokumentation durch die teilnehmenden Zentren erfolgt.

HD7-Studie: 662 Patienten wurden in weniger als 24 Monaten rekrutiert



**Dokumentation der Studiendaten im eCRF:** Wir bitten Sie recht herzlich darum, für alle Patienten, die die Induktionstherapie bis Mitte Januar 2021 abschließen, die Baseline-/Induktionsdaten (inkl. (S)AEs und ggf. „end of study“/„end of treatment“ innerhalb bzw. am Ende der Induktion) bis Ende Januar 2021 im eCRF zu dokumentieren. Die Dokumentation für Patienten, die nach diesem Zeitpunkt die Induktion beenden, muss bis Ende Februar 2021 finalisiert werden, um die Bearbeitungszeiten für Datenbereinigung und statistische Auswertung gewährleisten zu können. Wir bitten die Zentren darum, die Monitore und Datenmanager bei der Bereinigung der Daten tatkräftig zu unterstützen und die Queries zeitnah zu bearbeiten. Vorab herzlichen Dank für Ihren Einsatz.

## **Hinweise zum Umgang mit der dynamischen Entwicklung der SARS-CoV-2-Infektionen im Herbst/Winter 2020/21:**

Eine aktualisierte Empfehlung zum Therapieabschnitt der Intensivierung (HDT/ASCT) wurde am 13.11.2020 versandt. In Anlehnung an diese Empfehlungen sind individualisierte Entscheidungen im Sinne der bestmöglichen Sicherheit für die jeweiligen HD7-Patientinnen und Patienten zu treffen. Generell ist es wie bereits im Frühjahr möglich, die HDT/ASCT situationsbedingt zu verschieben und Bridging-Zyklen einzuführen. Die Stammzellmobilisierung sollte möglichst weiterhin nach dem 3. Zyklus stattfinden, um den bestmöglichen Sammelerfolg zu erzielen. Diese kann aus dem *steady state* oder Cyclophosphamid-basiert (nach GMMG-Standard) erfolgen.

Bitte denken Sie in diesem Zusammenhang daran, unabhängig vom jeweiligen Vorgehen, die vorgesehenen Laborproben (insbesondere nach dem 3. Induktionszyklus sowie auch nach zusätzlichen Bridging-Zyklen) für die Bestimmung der IMWG-Response einzusenden.

Da die aktuellen bundesweit geltenden Schutzmaßnahmen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie derzeit kein On-Site-Monitoring erlauben, bitten wir Sie, sich auf ein vermehrtes Off-Site-Monitoring einzustellen bzw. umzusetzen.

Um der risikobasierten HD7-Studienstrategie bei der Bewältigung der Corona-Krise gerecht zu werden, kommt der Dokumentation angepasster Therapien eine zentrale Bedeutung zu: Eine ergänzende eCRF-Abfrage im Zusammenhang mit Corona (COVID19) wurde im Juli 2020 initiiert. Zusätzlich werden Befragungen zu dem Management der Corona-Situation an den Zentren durch das Monitoringteam der HD7-Studie durchgeführt. Wir bitten Sie hier um Datenpflege und Unterstützung, so dass wir diese erschwerte Zeit gemeinsam erfolgreich bewältigen können.

**Hinweise für die Phase der Erhaltungstherapie (ET):** Mehr als die Hälfte der Patienten haben mittlerweile den letzten Therapieabschnitt der HD7-Studie, die Erhaltungstherapie, begonnen. Als Hilfestellung für die Prüfteams wurde ein Foliensatz mit wichtigen und hilfreichen Informationen für diese Phase in einer Rundmail an die HD7-Zentren am 10.12.2020 versandt.

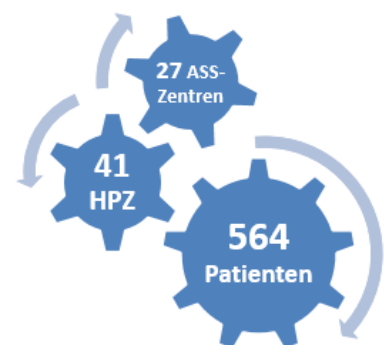
## HD6-Studie

### **Studienstatus:**

Für das Gelingen der HD6-Studie haben in den letzten 5 Jahren Prüfteams aus 41 Hauptprüfzentren (HPZ) und 27 Assoziierte Zentren großen Einsatz gezeigt und dabei die Rekrutierung von 564 Patienten in diese Studie erreicht. Vielen Dank für diese sehr gute Zusammenarbeit. Im September 2020 wurde das klinische Studienende erreicht.

Das nächste große Ziel für die HD6-Studie wird nun die Präsentation der Ergebnisse der finalen Auswertung auf dem ASH (Q4/2021) sein, woran bereits intensiv gearbeitet wird.

In den kommenden Wochen kann es daher im Rahmen der Datenbereinigung noch weiterhin zu einer vermehrten Anzahl an Queries durch das Datenmanagement sowie die klinischen und medizinischen Monitore kommen. Vielen Dank für die zeitnahe Bearbeitung! Ihre engagierte Mitarbeit macht uns zuversichtlich, dass wir den Cleaningprozess wie geplant bis Mitte Januar 2021 gemeinsam abschließen werden. Für das fleißige Dokumentieren in den letzten Wochen und Monaten möchten wir uns herzlich bedanken!





## Hinweise zum HD6-Follow-Up:

Das Langzeit-Follow-Up für die GMMG-HD6-Studie soll im Rahmen eines Registers dokumentiert werden. Das Erfassen dieser Daten ist von großer Wichtigkeit für den Erfolg der Studie, da sich langfristig gesehen daraus wertvolle Hinweise über die Effektivität des Therapieregimes ableiten lassen. Dieses Projekt wird derzeit intensiv vorbereitet und weitere Informationen werden zeitnah folgen. Eine gesonderte Vergütung der zusätzlichen Dokumentation ist vorgesehen.

## Auswertung der Ergebnisse der Induktionstherapie:

Die Ergebnisse der Analysen der Response- sowie Toxizitätsdaten der Induktionstherapie wurden von H. Goldschmidt et al. beim 25. EHA Virtual Congress 2020 vorgestellt und sind auf großes Interesse gestoßen.

Die Auswertung der Responsedaten ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,35$ ) in der Gesamtansprechrate (ORR,  $\geq$  PR) zwischen den beiden Behandlungsgruppen: 85,6 % (VRD) vs. 82,4 % (Elotuzumab (Elo)+VRD). Das Erreichen einer *very good partial response* (VGPR) oder besser ( $\geq$  VGPR) lag bei 54,0 % (VRD) vs. 58,3 % (Elo-VRD) ( $p=0,35$ ). Die Analyse der *Complete Response* (CR) -Raten wird derzeit aufgrund der Interferenz des monoklonalen Antikörpers Elotuzumab mit der Serumelektrophorese und der Immunfixation weiter untersucht.

Die Auswertung der Toxizitätsdaten während der Induktionstherapie ergab, dass bei 183 Patienten sowohl in der VRD-Gruppe ( $n=183/275$ , 66,5 %) als auch in der Elo-VRD-Gruppe ( $n=183/280$ , 65,4 %,  $p=0,79$ ) mindestens ein (schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten ist (SAE oder AE  $\geq$  Grad 3 und Infektionen, Kardiopathie, Neuropathie und thromboembolische Ereignisse  $\geq$  Grad 2 gemäß dem CTCAE 4.0 Kriterienkatalog). Häufig waren folgende Systemorganklassen (SOC) betroffen: Nervensystemstörungen (VRD: 24,0 % vs Elo-VRD: 23,6 %,  $p=0,92$ ), Infektionen (VRD: 22,9 % vs. Elo-VRD: 20,0 %,  $p=0,41$ ), Blut- und Lymphsystemstörungen (VRD: 8,4 % vs. Elo-VRD: 14,6 %,  $p=0,02$ ). In der VRD-Gruppe bzw. Elo-VRD-Gruppe kam es zu 4 bzw. 9 Todesfällen während der Induktionstherapie.

**Zusammengefasst** konnte die Intensivierung von VRD durch die Addition von Elotuzumab die Rate an  $\geq$  VGPR nach Induktion im Vergleich zur Kombinationstherapie ohne Elotuzumab zunächst nicht verbessern. Offen bleibt, ob sich die Hinzunahme von Elotuzumab nach einer längeren Zeitspanne (z.B. nach Konsolidierung) positiv auf die Remissionsraten auswirken kann und ob es Effekte auf das *progression-free survival* (PFS) und *overall survival* (OS) gibt.

**Literatur:** Goldschmidt H., Mai E.K. et al. (2020). **Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason with or without elotuzumab as induction therapy for newly-diagnosed, transplant-eligible multiple myeloma**, European Hematology Association.

## Aktuelle Publikation zur MRD-Diagnostik (NGS vs. NGF) im Rahmen der HD6-Studie:

Kriegsmann K, Hundemer M, Hofmeister-Mielke N, Reichert P, Manta CP, Awwad MHS, Sauer S, Bertsch U, Besemer B, Fenk R, Hänel M, Munder M, Weisel KC, Blau IW, Neubauer A, Müller-Tidow C, Raab MS, Goldschmidt H, Huhn S, German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG): *Comparison of NGS and MFC Methods: Key Metrics in Multiple Myeloma MRD Assessment*. *Cancers* 2020 Aug 18;12(8):2322. doi: 10.3390/cancers12082322. PMID: 32824635

## ReLapsE-Studie

Das Hauptmanuskript zum primären Endpunkt der ReLapsE-Studie der GMMG wurde im Juni 2020 zur Publikation bei Leukemia angenommen.

ReLapsE ist die erste Studie, die eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation beim rezidiviertem Multiplem Myelom mit einer kontinuierlichen Behandlung mit neuen Substanzen („novel agents“) prospektiv, randomisiert und kontrolliert verglichen hat. Patienten im experimentellen Studienarm ( $n=139$ ) erhielten eine Re-Induktionstherapie mit Lenalidomid/Dexamethason gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation und anschließend eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Im Standardarm ( $n=138$ ) wurde das klassische Lenalidomid/Dexamethason Schema bis zum Progress eingesetzt.





In der *Intention-to-treat* (ITT) Analyse unterschieden sich der experimentelle und der Standardarm in Bezug auf den primären Endpunkt, progressionsfreies Überleben (PFS), nicht signifikant (medianes PFS 20.7 vs. 18.8 Monate, HR 0.87,  $p=0.34$ ). Im experimentellen Arm erreichten allerdings 29 % der Patienten die Transplantation nicht, in der Hälfte der Fälle aufgrund früher Krankheitsprogression. Eine multivariate Landmarkanalyse zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation ergab einen signifikanten Vorteil im PFS (HR 0.6,  $p=0.009$ ) und im Gesamtüberleben (HR 0.39,  $p=0.006$ ) für den Transplantationsarm.

**Zusammenfassend** zeigt die ReLapsE-Studie erstmalig, dass der Effekt einer Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation im Zeitalter der neuen Therapiesubstanzen geringer ist, als zuvor angenommen. Patienten, die die Transplantation tatsächlich erhalten, scheinen aber weiterhin zu profitieren.

Eine Subgruppenanalyse zum Stellenwert der Zytogenetik und verschiedener klinischer Variablen im Zusammenhang mit der autologen Stammzelltransplantation im Rezidiv des Multiplen Myeloms ist aktuell in Vorbereitung. Wir danken allen Beteiligten nochmals herzlich für die sehr gute Zusammenarbeit.

**Literatur:** Goldschmidt H\*, Baertsch MA\*, Schlenzka J, Becker N, Habermehl C, Hielscher T, Raab MS, Hillengass J, Sauer S, Müller-Tidow C, Luntz S, Jauch A, Hose D, Seckinger A, Brossart P, Goerner M, Klein S, Schmidt-Hieber M, Reimer P, Graeven U, Fenk R, Haenel M, Martin H, Lindemann HW, Scheid C, Nogai A, Salwender H, Noppeney R, Besemer B, Weisel K, German-speaking Myeloma Multicenter Group: **Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLapsE**. *Leukemia* 2020. doi: 10.1038/s41375-020-0948-0; \* equal contribution.

## BPV-Studie

Der BPV-Ergebnisbericht wurde fristgerecht an die Behörden übermittelt und an die Prüfzentren versandt. Im Rahmen der prospektiven, multizentrischen, einarmigen, open-label Phase-IIb-Studie GMMG-BPV für Patienten mit neu diagnostiziertem, symptomatischem Multiplen Myelom (NDMM), die sich nicht für eine HDT/ASCT eignen, wurde die Effektivität und Sicherheit der Triplett-Therapie Bendamustin/Prednison/Bortezomib (BPV) untersucht.

**Zusammengefasst** zeigen die Daten, dass BPV ein gut tolerierbares Erstlinienregime für ältere, nicht für eine HDT/ASCT geeignete NDMM Patienten sein könnte, v.a. bei ausgeprägter Nierenkomplikation. In Zusammenschau unterstützt die Studie das Konzept, dass Bendamustin Vorzüge gegenüber dem klassischen antitumoralen Chemotherapeutikum Melphalan in beschriebener Kombination besitzt. Es stehen auch BPV Varianten mit niedrigerer Toxizität auf dem Markt zur Verfügung, die den Therapieerfolg bei ausgewählten Patienten mit hohem Risiko für Neutropenien und daraus resultierenden infektiösen Komplikationen weiter verbessern könnten. Insgesamt ist die Substanz Bendamustin als Generikum aus wirtschaftlichen Aspekten sicher auch interessant.

**Literatur:** Knauf W, Dingeldein G, Schlag R, Welslau M, Moehler T, Terzer T, Walter S, Habermehl C, Kunz C, Goldschmidt H, Raab MS, BPV trial group: **First-line therapy with bendamustine/prednisone/ bortezomib-A GMMG trial for non-transplant eligible symptomatic multiple myeloma patients**. *European journal of haematology* 2020, 105(2):116-125.

## CONCEPT-Studie

**Studienstatus:** Der 153. und zunächst letzte Patient wurde am 07.04.2020 in die Studie eingeschlossen (Arm A: 128 Pat.; Arm B: 25 Pat.). Allen Prüfzentren ganz herzlichen Dank für die tatkräftige Unterstützung bei der Rekrutierung im Namen der Leiterin der Klinischen Prüfung Prof. Dr. Katja Weisel.

Da die Nachfrage nach dieser innovativen Quadrupel-Therapie I-KRd so groß ist, wurde im vergangenen halben Jahr intensiv daran gearbeitet, die Rekrutierung mit einer erweiterten, interessanten Fragestellung (PFS-gepowert) wieder aufnehmen zu können. Wir freuen uns Ihnen mitteilen zu können, dass die Studie mit großer Wahrscheinlichkeit im 1. Quartal die Rekrutierung wieder starten wird. Frau Dr. Lisa Leyboldt wird Co-Investigator in der CONCEPT-Studie im Rahmen der Implementierung des Prüfplan-Amendments.





**Organisatorisches:** Das Projektmanagement wird ab dem 01.01.2021 vollständig in Hamburg durchgeführt. Wir bitten Sie recht herzlich darum, sich direkt an Frau Wiebke Kobbé im Studiensekretariat Hamburg zu wenden ([concept@uke.de](mailto:concept@uke.de)).

**Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse:** Prof. Dr. Katja Weisel präsentierte auf den diesjährigen virtuellen Kongressen ASCO20, EHA25 sowie DGHO in drei Vorträgen Ergebnisse der Interimsanalyse einer Induktionstherapie mit Isa-KRd bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM) und einer Hochrisikokonstellation (HR MM). Bei dem ASCO20 Virtual Kongress wurden die Daten in der „Highlights of ASCO Session“ bzw. bei der DGHO Jahrestagung in der „Best Abstract Session“ vorgestellt.

Die ORR Kohorte für die Interimsanalyse umfasste 50 Patienten (46 in Arm A, 4 in Arm B). Von diesen Patienten (n=50) beendeten 39/46 Patienten in Arm A und 4/4 Patienten in Arm B die Induktionstherapie. Die Gesamtansprechrate ( $\geq$  PR; ORR) lag bei 100 %. Die MRD-Analyse wurde bei 33 Patienten ( $\geq$  VGPR) in Arm A durchgeführt. Eine MRD-Negativität (*next generation flow*, Sensitivität  $10^{-5}$ ) konnte bei 20/33 Patienten nachgewiesen werden. Zusammengefasst deuten die Daten darauf hin, dass das Isa-KRd-Regime in der Induktionstherapie des HR MM das Potential besitzt, hohe Raten einer tiefen, auch molekularen Remission zu erzielen

**Daten zur Stammzellmobilisierung** im Rahmen der CONCEPT-Studie wurden beim virtuellen EHA Meeting als Poster sowie beim virtuellen DGHO Jahreskongress als Vortrag in der „Best Abstract Session“ vorgestellt. Die GMMG-CONCEPT-Studie ist die erste Studie, die Daten zur Stammzellsammlung im Rahmen einer Isatuximab-basierten Quadrupel-Therapie bei Hochrisiko MM Patienten zeigt. **Zusammengefasst** ist die SC Mobilisation nach Induktion mit Isa-KRd ohne relevante Einschränkungen bei fast allen Patienten möglich. Bei einigen Patienten musste durch den Einsatz von Plerixafor die Mobilisierung verstärkt werden.

**Auswertung zum ersten primären Endpunkt:** Es ist geplant, die Ergebnisse der Auswertung des ersten primären Endpunktes der CONCEPT-Studie (MRD, *minimal residual disease* zum Zeitpunkt nach Konsolidierung) beim ASH 2021 zu präsentieren. Um dieses Ziel wie geplant zu erreichen, muss die Dokumentation bis Ende Konsolidierung sowie die Erfassung der Endpunkte PFS bzw. OS bis zum 01.05.2021 abgeschlossen sein. Wir bitten um Beachtung dieser Timeline und bedanken uns schon jetzt bei den teilnehmenden Prüfzentren und Monitoren für ihre tatkräftige Unterstützung.

**Literatur:** Weisel, K., et al. (2020). *Depth of response to isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: Interim analysis of the GMMG-CONCEPT trial*, American Society of Clinical Oncology.

## DANTE-Studie

Die DANTE-Studie hat im April 2020 die Rekrutierung beendet. Die Ergebnisse der Hauptauswertung werden nächstes Jahr im Rahmen von Hämatologiekongressen initial vorgestellt und die Publikation vorbereitet.

## MM5-Studie

Im Verlauf dieses Jahrs wurden zahlreiche Projekte, die im Rahmen der MM5-Studie durchgeführt wurden, erfolgreich abgeschlossen und hochrangig publiziert bzw. zur Publikation angenommen. Wir gratulieren den jeweiligen Projektteams zum Erfolg und freuen uns sehr, dass die Analysen im Rahmen der MM5-Begleitforschung viele neue Erkenntnisse hervorbringen konnten. Zahlreiche weitere MM5-Projekte wurden in diesem Jahr initiiert.

### Publikationen:

- Goldschmidt et al., *Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial*. *Leukemia* 2020, 34(7):1853 – 1865.





- Mai et al., **Bortezomib-based induction, high-dose melphalan and lenalidomide maintenance in myeloma up to 70 years of age**. Leukemia 2020, doi: 10.1038/s41375-020-0976-9.
- Bereits zur Publikation angenommen ist ein Manuskript über den Vergleich einer Erhaltungstherapie mit Bortezomib vs. Lenalidomide nach frontline HDT/ASCT. Der retrospektive Vergleich wurde im Rahmen der GMMG-MM5 und GMMG-HD4-Studien von Baertsch und Mai et al. durchgeführt und wird in Kürze im Blood Cancer Journal erscheinen.  
Baertsch M-A\*, Mai EK\* et al., **lenalidomide versus bortezomib maintenance after frontline autologous stem cell transplantation for multiple myeloma**; \* equal contribution
- Ein weiteres MM5-Manuskript wurde von Salwender et al. erarbeitet und wird in Kürze im Journal Annals of Oncology eingereicht. Im Rahmen dieses Manuskriptes werden Long-term Follow-Up Daten zum Vergleich der subkutanen vs. intravenösen Applikation von Bortezomib während der Induktionstherapie bei NDMM Patienten vorgestellt.
- Der prognostische Einfluss der Normalisierung des Verhältnisses freier Leichtketten bei MM-Patienten wurde von Klein et al. im Rahmen der MM5-Studie untersucht. Das Manuskript ist derzeit bei Haematologica eingereicht.

## BIRMA-Studie

**Studienstatus:** Die GMMG-BIRMA-Studie hat am 15.06.2020 frühzeitig die Rekrutierung beendet. Der primäre Endpunkt (*Overall Response Rate*, ORR mit der Encorafenib/Binimetinib-Kombination bei RRMM mit aktivierender BRAF-Mutation) wurde bereits von allen eingeschlossenen Patienten erreicht. Derzeit werden noch 2 Patienten aktiv in der Studie behandelt. Für die Studie ist nun eine vorgezogene Auswertung geplant.

Insgesamt wurden 12 Patienten (RRMM mit 2-14 Vortherapien mit mind. 1x PI und 1x IMiD) in die GMMG-BIRMA-Studie rekrutiert. Wir danken den teilnehmenden Zentren in Dresden, Frankfurt/Main, Heidelberg, Köln, Münster, Tübingen und Würzburg für ihren Einsatz beim Screening potentieller Patienten recht herzlich im Namen des LKP Prof. Dr. Marc-Steffen Raab.

### **Ergebnisse einer Voranalyse zu Sicherheit und Wirksamkeit der BRAF/MEK Inhibition:**

Beim ASH 2020 wurden die Ergebnisse einer Voranalyse (Sicherheit, Verträglichkeit sowie Wirksamkeit) vorgestellt (Stand des Datensatzes von Juni 2020). Die Datenauswertung beruht auf Sicherheitsdaten und klinischen Response-Raten von 12 Patienten. Zusammengefasst zeigen die Daten, dass RRMM-Pat. mit einer aktivierenden Mutation im BRAF-Gen (V600E/K) von einer Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor profitieren können: Binimetinib und Encorafenib induzieren schnelles und tiefes Therapieansprechen bei der Mehrheit der Pat. (ORR war 83 %). Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken im Vergleich zu vorherigen Berichten zu der Anwendung dieser Arzneistoffe bei anderen Erkrankungen festgestellt.

**Literatur:** M.-S. Raab et al., **Safety and Preliminary Efficacy Results from a Phase II Study Evaluating Combined BRAF and MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (rrMM) Patients with Activating BRAF V600E Mutations: the GMMG-BIRMA Trial**, 62st ASH Annual Meeting, Dec.5-8, 2020, Abstr.#294.

**Anfang 2021 wird der Datensatz zur Auswertung des primären Endpunktes zur Verfügung stehen.** Wir danken den Zentren für ihren Einsatz bei der Finalisierung der Dokumentation als Vorbereitung für den Datenbankschluss, der am 01.12.2020 erfolgt ist.

## DaDa-Studie

Die Initiierung der GMMG-DaDa-Studie steht kurz bevor und ist für Q1/2021 geplant. Es wird erwartet, dass in Kürze die positiven Vota der federführenden Ethikkommission Köln und des PEI vorliegen werden (Status: derzeit Wiedervorlage nach Überarbeitung).



## HD7-Nachfolgestudie

Für das Nachfolgekonzept von GMMG-HD7 sind zwei Optionen ausführlich diskutiert worden. Ziel des Nachfolgekonzeptes soll die Etablierung einer Vierfachkombination zur initialen Therapie von fitten und hochdosisgeeigneten Patienten sein. In dem ersten Konzept soll diese Therapieform (VRD plus CD38 Antikörper) optimiert werden. In einem zweiten Konzept soll ein bispezifischer Antikörper zu der Vierfachkombination addiert und die Wirksamkeit untersucht werden. Auch in der Erhaltungstherapie soll in diesem zweiten Konzept dieser hochpotente bispezifische Antikörper integriert werden. Das Ziel ist eine weitere Erhöhung der Remissionstiefe (molekulare Remission). Es ist davon auszugehen, dass die weitere Tumormassenminimierung das progressionsfreie und Gesamtüberleben unserer Patienten weiter verlängern wird. Zur Einschätzung der Toxizität sind Phase-II-Studien geplant. Danach wird eine große, multizentrische Phase-III-Studie beginnen. Die Gespräche zu diesen Konzepten erfolgen in Abstimmung mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM). Die geplanten neuen Konzepte ermöglichen eine intensive Begleitforschung zum besseren Verständnis der Myelomerkrankung und der Wirkweise der Medikamente.

## Events 2021

<b>2nd European Myeloma Network Meeting</b>	03.03. – 06.03.2021	Virtuell
<b>47th EBMT Annual Meeting</b>	14.03. – 17.03.2021	Virtuell
<b>8. Heidelberger Myelom Workshop</b>	16.04. – 17.04.2021	Heidelberg
<b>Kongress der DGIM</b>	17.04. – 20.04.2021	Virtuell
<b>GMMG Frühjahrs Studientreffen</b>	07.05.2021	Essen
<b>ASCO Annual Meeting 2021</b>	04.06. – 08.06.2021	Chicago
<b>EHA 2021 Virtual Congress</b>	09.06. – 17.06.2021	Virtuell
<b>18th International Myeloma Workshop</b>	08.09. – 11.09.2021	Wien
<b>GMMG Herbst Studientreffen</b>	24.09.2021	Heidelberg
<b>Myelomtage Heidelberg</b>	24.09. – 25.09.2021	Heidelberg
<b>DGHO Jahrestagung</b>	01.10. – 04.10.2021	Berlin

**GMMG-Symposium beim EBMT Annual Meeting:** Bereits zum dritten Mal in Folge freut sich die GMMG-Studiengruppe über die Einladung, im Rahmen des EBMT Annual Meetings 2021 ein GMMG-Symposium zu veranstalten. Das diesjährige Symposium ist auf sehr großes Interesse gestoßen und wurde von insgesamt 363 Interessenten virtuell besucht. Wir hoffen sehr, dass sich am **14.03.2021 (8:30 – 10:00 Uhr)** wieder zahlreiche Kolleginnen und Kollegen weltweit auf der virtuellen Plattform in das **GMMG-Symposium** einwählen, um sich über verschiedene MM-Fokusthemen austauschen zu können.



## Rückblick auf das virtuelle Studientreffen in Heidelberg 2020

Die Entscheidung das GMMG Herbst-Studientreffen als rein virtuelles Meeting abzuhalten, ist uns schwergefallen, da die Präsenzmeetings ein wichtiger und interaktiver Teil der GMMG-Gemeinschaft sind. Es hat sich auch aufgrund der erneuten dynamischen Entwicklung der Corona-Pandemie im Herbst im Nachhinein auch als die richtige Entscheidung herausgestellt. Sehr positiv ist, dass wir diese Herausforderung ein Studientreffen digital zu veranstalten, die sich aus der Not ergeben hat, gemeinsam sehr gut gemeistert haben. Wir wollen uns recht herzlich bei den insgesamt 172 Teilnehmern recht herzlich bedanken, dass sie sich auf diese digitale Form eingelassen haben und auf diesem Wege die Neuigkeiten der GMMG-Studien übermittelt werden konnten. Die Live-Umfrage hat sogar ergeben, dass die virtuelle Variante 90 % der Teilnehmer gut oder sehr gut gefallen hat. Dieses Ergebnis hat uns doch sehr positiv gestimmt.



Vielen Dank an das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) für die Unterstützung bei der technischen Umsetzung des Online-Seminars. Das nächste Studientreffen ist in Essen im Frühling geplant. Wir hoffen, dass dies wieder in alter Form stattfinden kann. Dies müssen wir allerdings situationsbedingt entscheiden. Wir bitten hier um Ihr Verständnis.

## Personalia



Das Monitoring-Team des KKS wird seit Mai 2020 durch Frau **Nina Roetz** und Frau **Selina Hutzl** verstärkt. Herzlich begrüßen wir auch Frau **Dr. Nicole Selkrig**, die seit Juli 2020 als Monitorin im KKS tätig ist. Wir freuen uns, dass die drei Damen unter anderem Aufgaben im Rahmen der HD7-Studie übernommen haben und heißen sie herzlich willkommen im Team.

