

**Autolog-allogen-Tandem-Stammzelltransplantation  
und Erhaltungstherapie mit Thalidomid und  
Spenderlymphozyten-Infusion (DLI)  
für Patienten mit Multiplem Myelom (MM)  
und einem Alter  $\leq 55$  Jahre:  
Eine Phase II-Studie**

Version: 05. März 2008

<b>EUDRACT-Nummer</b>	2007-004928-21
<b>Sponsor</b>	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
<b>Koordinierender Investigator und Leiter der Klinischen Prüfung</b>	Nicolaus Kröger Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation Onkologisches Zentrum Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52, 20246 Hamburg / Deutschland Tel. +49-40-42803-4850/-4851/5864 Fax +49-40-42803-3795 E-Mail: <a href="mailto:nkroeger@uke.uni-hamburg.de">nkroeger@uke.uni-hamburg.de</a>
<b>Co-Investigatoren</b>	Joachim Kienast Martin Kropff Medizinische Klinik und Poliklinik A Universitätsklinik Münster Albert-Schweitzer-Strasse 33, 48129 Münster Tel. +49-251-83-47590 Fax +49-251-83-47592 E-Mail: <a href="mailto:kienast@uni-muenster.de">kienast@uni-muenster.de</a> <a href="mailto:kropff@uni-muenster.de">kropff@uni-muenster.de</a>  Ute Hegenbart Medizinische Klinik Klinik für Innere Medizin V (Onkologie, Hämatologie und Rheumatologie) Universitätsklinikum Heidelberg Im Neuenheimer Feld 410 69120 Heidelberg Tel. +49-06221-56-8009 Fax +49-06221-56-5721 E-Mail: <a href="mailto:ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de">ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de</a>
<b>Data-Management &amp; Biometrie</b>	Andreas Völp / Marcus Goebel
<b>Klinisches Monitoring</b>	Clinical Trial Center North, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## **1 ZIELE DER STUDIE**

Die vorliegende multizentrische, prospektive Phase II-Studie dient zum Vergleich einer autolog-allogen-Tandem-Transplantation, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid und Spenderlymphozytengaben (DLI) im Vergleich zu einer zweifach-autolog-Transplantation, gefolgt von einer Thalidomid-Erhaltungstherapie für solche Patienten, die keinen passenden HLA-kompatiblen Spender haben. Die Studie soll zeigen, dass die autolog-allogen-Transplantation der autolog-autolog-Transplantation in Kombination mit Thalidomid-Erhaltungstherapie hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens nach vier Jahren überlegen ist.

## **2 STUDIENENDPUNKTE**

### **2.2 Primärer Endpunkt**

Vergleich des ereignisfreien Überlebens nach vier Jahren bei Patienten mit einer autolog-allogen-Tandem-Transplantation und nachfolgender Erhaltungstherapie im Vergleich zu Patienten ohne passenden Spender, die nur eine zweifach-autolog-Transplantation, gefolgt von Erhaltungstherapie erhalten.

### **2.3 Sekundäre Endpunkte**

- Beurteilung der akuten und chronischen Spender-gegen-Wirt-Reaktion im autolog-allogen-Arm.
- Vergleich der Toxizität zwischen beiden Therapiearmen.
- Vergleich der Rezidivrate nach vier Jahren zwischen beiden Therapiearmen.
- Vergleich der krankheitsbedingten Sterblichkeit nach vier Jahren zwischen beiden Therapiearmen.
- Vergleich der therapiebedingten Sterblichkeit nach vier Jahren in beiden Therapiearmen.
- Vergleich des Gesamtüberlebens nach vier Jahren.

## **3 STUDIENDESIGN**

Prospektive, multizentrische Phase II-Studie.

## **4 REKRUTIERUNGSZEITRAUM FÜR PATIENTEN**

3 Jahre.

## **5 STATISTIK**

### **5.1 Schätzung der Patientenzahl**

Die Hypothese ist, dass durch die autolog-allogen-Transplantation nach vier Jahren 50 % der Patienten ereignisfrei am Leben sind, während nach autolog-autolog-Transplantation nur 30 % am Leben sind. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,025$  (one-sided) und einer statistischen Power von 80 % ist eine Gesamtzahl von 185 Patienten notwendig. Um entsprechende Verluste zu kompensieren, sind 220 Patienten geplant.

## **6 PATIENTENAUSWAHL**

### **6.1 Einschlusskriterien**

- Multiples Myelom, Stadium II oder III, nach Salmon and Durie
- Patientenalter: 18-55 Jahre
- HLA-identischer oder kompatibler verwandter oder unverwandter Spender (1 mismatch erlaubt).
- Schriftliche Einverständniserklärung-
- Frauen und Männer im reproduktionsfähigen Alter müssen einer adäquaten Kontrazeption für die Dauer von bis zu drei Monaten nach Beendigung der Behandlung zustimmen.
- Maximal acht Chemotherapiezyklen vor Registrierung (CR, PR, MR oder PD).

### **6.2 Ausschlusskriterien**

- Mehr als acht Chemotherapiezyklen vor Registrierung.
- Schwere irreversible Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzerkrankung, z. B.
  - Totales Bilirubin, SGPT oder SGOT  $> 3$  x oberhalb der Normwerte.
  - Linksherz-Ejektionsfraktion  $< 30$  %.
  - Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min.
  - DLCO  $< 35$  % und/oder zusätzliche Dauergabe von Sauerstoff.
- Positive Serologie für HIV.
- Schwangerschaft oder Stillzeit (bei Frauen).
- Schwerwiegende psychiatrische oder psychologische Erkrankungen.
- Vorhergehende Stammzelltransplantation

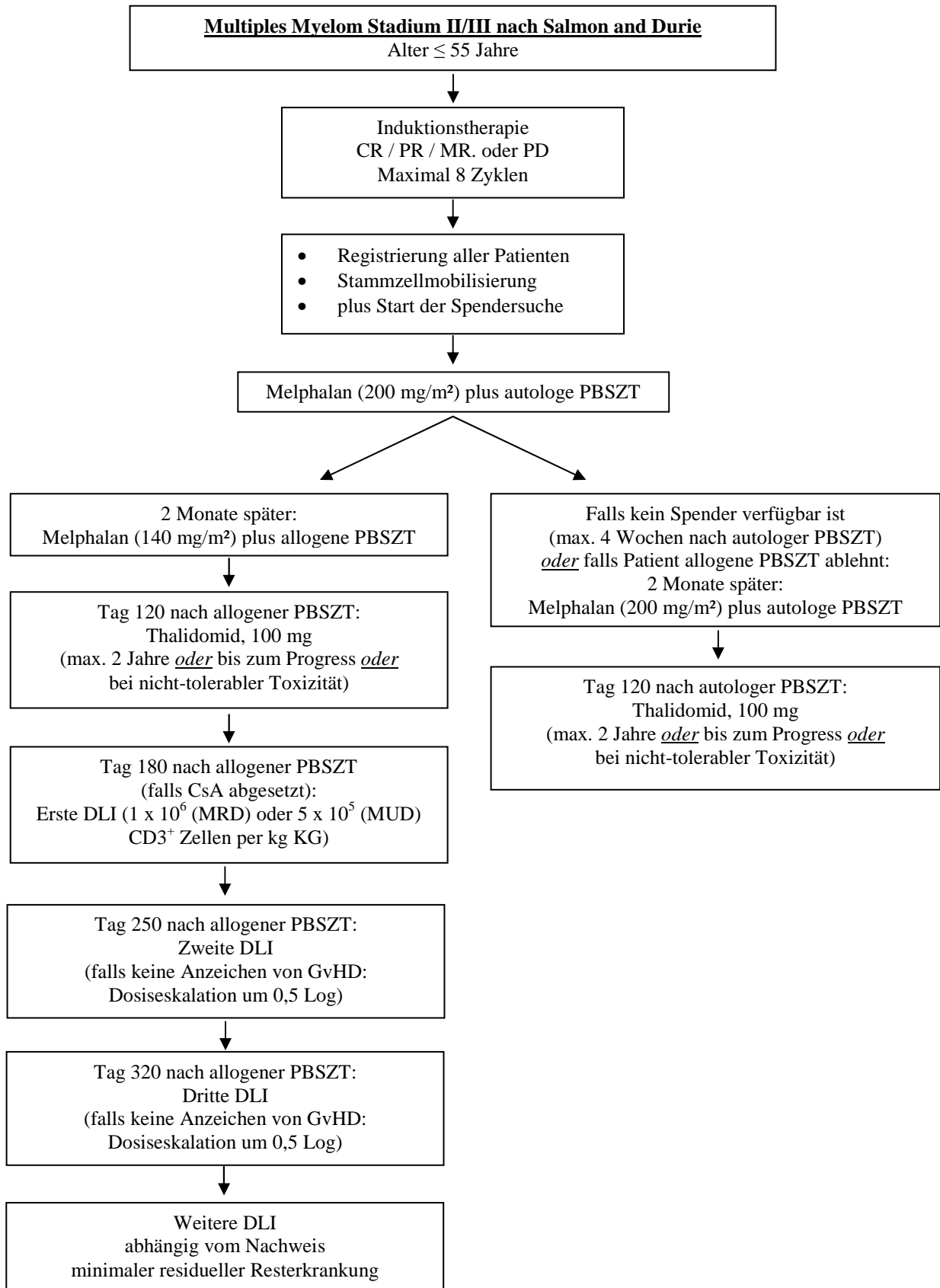
- Alter:  $\geq 56$  Jahre

## **7 SPENDERAUSWAHL**

- Unverwandte Spender sollten gematcht sein für HLA-A, -B, -C, und -DQB1 und -DRB1 (durch hoch auflösende Typisierung) (10/10 Allele oder 9/10 Allele sind erlaubt).
- Geschwister-Spender sollten gematcht sein für HLA-A and -B (serologisch), und für -DRB1 (durch hoch auflösende Typisierung).

## 8 BEHANDLUNGSPLAN

### 8.1 Überblick



## **8.2 GvHD-Prophylaxe**

Die GvHD-Prophylaxe besteht aus Ciclosporin A und mycophenolat mofetil oder Mycophenolat-Natrium (Myfortic<sup>®</sup>)

## **8.3 Erhaltungstherapie**

Die Erhaltungstherapie besteht in beiden Armen aus Thalidomid (100 mg) und beginnt am Tag 120 nach allogener bzw. autologer Stammzelltransplantation bis zu einer Dauer von zwei Jahren oder bis zum Progress oder bis zu nicht-tolerabler Toxizität. Spenderlymphozytengaben werden am Tag 180 und am Tag 250 sowie an Tag 320 ausschließlich nach allogener Transplantation appliziert, falls keine aktive Infektion oder GvHD vorliegt.