

Schwerpunkt dieser Ausgabe:

## Chronische myeloische Leukämie (CML)



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit diesem Newsletter des Zentrums für Hämatologische Neoplasien am Universitätsklinikum Jena möchten wir Sie auf neue Entwicklungen beim Management von Leukämien, Lymphomen und verwandten Erkrankungen aufmerksam machen und Möglichkeiten der Kooperation darstellen.

Anlässlich des Welt-CML-Tages am 22.9. beginnen wir mit der Chronischen Myeloischen Leukämie.

Für Ihre Fragen, Kritikpunkte und Kommentare sind wir jederzeit persönlich, telefonisch oder per E-Mail erreichbar.

Wir danken für die gute Zusammenarbeit in der Region.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Ihr

**Andreas Hochhaus**

für das Team des Zentrums für Hämatologische Neoplasien  
am Universitätsklinikum Jena

## Welt-CML-Tag | 22. September 2024

Die Lebenserwartung eines neu diagnostizierten Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase liegt heute sehr nahe an der Lebenserwartung altersgleicher Personen in der Allgemeinbevölkerung. Diese bemerkenswerte Errungenschaft spiegelt den Erfolg zahlreicher prospektiver klinischer Studien wider, die in den vom European LeukemiaNet (ELN) veröffentlichten Behandlungsempfehlungen zusammengefasst sind. Mehrere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sind für die Behandlung der CML zugelassen, und die Wahl der Therapie für den einzelnen Patienten wird durch Überlegungen zur Wirksamkeit, Verträglichkeit, Früh- und Spättoxizität sowie zu den Arzneimittelkosten bestimmt.

In jüngster Zeit wird der Schwerpunkt zunehmend auf die Lebensqualität und die Vermeidung langfristiger Organtoxizitäten gelegt, insbesondere auf die Ermittlung von Strategien zur Maximierung der Möglichkeit, die TKI-Therapie abzusetzen, was zu einer so genannten „therapiefreien Remission“ (TFR) führt.

Am Welt-CML-Tag richteten wir die Aufmerksamkeit auf die Schaffung gleicher Bedingungen für alle CML-Patienten weltweit, d. h. Zugang zur modernen Diagnostik und breiter Zugang zur Therapie mit zielgerichteten Medikamenten.



## Jahrestagung der Deutschen CML-Allianz und der Deutschen CML-Studiengruppe

13. – 14.9.2024 in Jena

Am 13. und 14.9.2024 fand in Jena das Jahrestreffen der Deutschen CML-Allianz mit dem CML-Studientreffen statt. 90 Ärztinnen und Ärzte, Patientenvertreter und Vertreter der pharmazeutischen Industrie diskutierten den Stand aktueller Studienprojekte und planten gemeinsam neue Studien zur Therapieoptimierung der CML. Die CML-Studiengruppe besteht seit 1983 und konnte bisher innerhalb wissenschaftsgetriebener Studien mehr als 5000 Patientinnen und Patienten in Erstlinienstudien aufnehmen, ihre Behandlung optimieren und das therapeutische Ansprechen und die Lebensqualität verbessern.



## Medizinforschungsgesetz

Im ersten Quartal dieses Jahres hatte die Bundesregierung unter Federführung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) den Referentenentwurf für ein „Medizinforschungsgesetz“ vorgelegt. Ziel der Gesetzgebung ist, die Rahmenbedingungen für innovative medizinische Forschung in Deutschland zu verbessern und so neue Therapien für Patientinnen und Patienten nutzbar zu machen.

Die DGHO hatte sich früh in das Verfahren eingebracht. Professor Dr. med. Andreas Hochhaus, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO, hat seine Kritik gegenüber Vertretern des BMG bekräftigt: „Zwar begrüßt die DGHO, dass mit dem Gesetz der Forschungsstandort Deutschland gestärkt werden soll, aber ‚wir vermissen uns‘. Speziell im Bereich der Hämatologie und der Medizinischen Onkologie bilden akademische Studiengruppen und wissenschaftsgetriebene Studien die Grundpfeiler der modernen evidenzbasierten Medizin und sind Voraussetzung für den Transfer von medizinischem Fortschritt und innovativen Therapien in die Gesundheitsversorgung. Und trotz der Bedeutung, die klinische Studien für Deutschland haben, sind die Rahmenbedingungen für die akademische klinische Forschung nicht optimal. Dies wirkt sich schon jetzt deutlich auf den internationalen Wettbewerb um die besten Studienbedingungen und damit



auch den Anschluss an innovative Behandlungsansätze aus.“

Durch das intensive Engagement unserer Fachgesellschaft konnten wir die Bedeutung von akademisch initiierten klinischen Studien und die zunehmende Rolle von Registern in der am 4. Juli 2024 vom Deutschen Bundestag verabschiedeten Fassung des MFG erreichen. So wurde in das Medizinforschungsgesetz der § 42e (Empfehlungen für von nichtkommerziellen Sponsoren durchgeführte klinische Prüfungen ohne wirtschaftliche Zwecksetzung) aufgenommen. Darin heißt es:

1. Für von nichtkommerziellen Sponsoren durchgeführte klinische Prüfungen ohne wirtschaftliche Zwecksetzung können die zuständigen Bundesoberbehörden gemeinsame Empfehlungen zur Auslegung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014, dieses Abschnitts sowie der Leitlinie E6 zur guten klinischen Praxis des Internationalen Rates für die Harmonisierung technischer Anforderungen an Arzneimittel für die Anwendung am Menschen in der jeweils geltenden Fassung veröffentlichen.
2. Die zuständigen Bundesoberbehörden erstellen auf Antrag einer zuständigen Behörde eine Stellungnahme zur Auslegung der in Absatz 1 genannten Vorgaben für von nichtkommerziellen Sponsoren durchgeführte klinische Prüfungen ohne wirtschaftliche Zwecksetzung. Dem Antrag ist eine Begründung beizufügen. Die zuständige Bundesoberbehörde kann die Stellungnahme nach Satz 2 auf ihrer Internetseite in einer Fassung, die keinen Rückschluss auf Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse und personenbezogene Daten erlaubt, veröffentlichen.“

Die im Gesetz jetzt erstmals fixierte Möglichkeit der Risikobewertung sollte – gerade bei multizentrischen Studien – breit genutzt werden, um Rechtssicherheit für alle Beteiligten zu erreichen.

## Konsultationszentrum für CML

### Diagnostik

Wir bieten Ihnen am Universitätsklinikum Jena die zuverlässige Durchführung der molekularen Diagnostik bei CML-Patienten innerhalb und außerhalb klinischer Studien an. EDTA-antikoagulierte (nicht heparinisierte) periphere Blutproben (10-20 ml) sollten so schnell wie möglich an das Testlabor geliefert werden, idealerweise innerhalb von 24 bis maximal 48 Stunden. Die Einsendung von 20 ml EDTA-Blut sollte mit einem Begleitschein ([www.uniklinikum-jena.de/humangenetik/Anforderungsscheine.html](http://www.uniklinikum-jena.de/humangenetik/Anforderungsscheine.html)) und einem Überweisungsschein (Muster 10) an folgende Adresse erfolgen:

**Molekulare Hämatologie**  
 Institut für Humangenetik / Laborbereich des ZAM  
 Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena

### Molekulare Überwachung der messbaren Resterkrankung

Die sequenzielle molekulare Überwachung von CML-Patienten mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion in reverser Transkription (RT-qPCR) ist seit vielen Jahren etabliert. Die BCR::ABL1-mRNA-Konzentration in peripheren Leukozyten von behandelten Patienten dient als Surrogat für die Krankheitslast.

### Qualitative RT-PCR und BCR::ABL1-Isoformen

Die genomischen t(9;22)-Bruchpunkte liegen weit verteilt, insbesondere am ABL1-Gen, aber das Spleißen des primären Transkripts führt zu einer begrenzten Anzahl von BCR::ABL1 mRNA-Isoformen. Die beiden häufigsten werden als e13a2 (BCR-Exon 13, gespleißt an ABL1-Exon 2) und e14a2 (BCR-Exon 14, gespleißt an ABL1-Exon 2) bezeichnet. Die Kenntnis der bei Diagnosestellung nachgewiesenen Transkriptart ist entscheidend für eine akkurate Verlaufskontrolle!

Etwa 2 % der CML-Patienten exprimieren atypische BCR::ABL1-Fusionen, die durch BCR-Bruchpunkte außerhalb des M-BCR oder downstream von ABL1-Exon 2 entstehen. Die häufigsten sind e1a2, e6a2, e8a2, e19a2, e13a3 und e14a3, d.h. mRNA-Fusionen der BCR-Exons 1, 6, 8, 19 mit ABL1-Exon 2 oder der BCR-Exons 13 oder 14 mit ABL1-Exon 3.

### Die internationale Skala für die BCR::ABL1-Messung

Zusätzlich zu BCR::ABL1 wird für alle Proben die Anzahl der ABL1- oder GUSB-Referenzgen-Transkripte bestimmt, um die Qualität der Proben zu beurteilen und die Obergrenze der MRD in Proben abzuschätzen, in denen keine BCR::ABL1-mRNA nachgewiesen werden kann. Der Internationale Standard (IS) definiert die MRD-Werte als Prozentsatz im Verhältnis zum standardisierten Ausgangswert. Wenn BCR::ABL1 nicht nachgewiesen wird, gibt die Anzahl der Referenzgen-Transkripte in demselben cDNA-Volumen, das für den Test auf BCR::ABL1 verwendet wurde, die Sensitivität für diese bestimmte Probe an. Ein BCR::ABL1<sup>IS</sup>-Wert von  $\leq 0,01$  % entspricht einer  $\geq 4$ -log-Reduktion gegenüber dem standardisierten Ausgangswert und wird als MR4

abgekürzt. Ein BCR::ABL1<sup>IS</sup>-Wert von  $\leq 1$  % entspricht etwa einer kompletten zytogenetischen Remission. Ein tiefes molekulares Ansprechen (DMR) wird in der Regel als MR4 oder tiefer definiert, unabhängig davon, ob BCR::ABL1 nachgewiesen wird oder nicht. Begriffe wie „komplettes molekulares Ansprechen“ oder 0 % BCR::ABL1<sup>IS</sup> sollten nicht verwendet werden, da die Interpretation negativer Ergebnisse nur möglich ist, wenn die Sensitivität für die betreffende Probe bekannt ist, wie sie durch die Anzahl der Referenzgen-Transkripte angezeigt wird.

Die Häufigkeit der Überwachung sollte der aktuellen Version der klinischen Leitlinien des European LeukemiaNet (ELN) entsprechen.

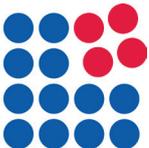
## Zertifizierung als Prüfzentrum und Studienzentrale

### Studienzentrale der Klinik für Innere Medizin II

Klinische Studien, insbesondere Therapieoptimierungsstudien, spielen in der Hämatologie und Medizinischen Onkologie eine große Rolle. Die DGHO zertifiziert Studienzentren mit einem Qualitätsmanagement-System, welche den gesetzlichen und sonstigen Vorschriften zur ordnungsgemäßen Durchführung klinischer Studien entspricht.

Die Therapiedurchführung unter kontrollierten Bedingungen, sogenannte klinische Studien, ist in der Hämatologie und Onkologie für den Erkenntnisgewinn und die Optimierung der Therapie unerlässlich. Sie ist auch ein bedeutsamer Beitrag zur Qualitätssicherung bei der Behandlung von malignen Erkrankungen. Bei einem Teil der klinischen Studien sind wir federführende Einrichtung, bei anderen Mitglied der Protokollkommission oder teilnehmendes Studienzentrum.

ZERTIFIZIERUNG  
 STUDIENZENTRALEN  
 PRÜFZENTREN  
 PHASE-I-EINHEITEN



#### Kontakt:

Dr. rer. medic. Christian Fabisch  
 Leiter der Studienzentrale  
 ✉ [Christian.Fabisch@med.uni-jena.de](mailto:Christian.Fabisch@med.uni-jena.de)  
 ☎ 03641 9-39 66 70  
 📠 03641 9-39 66 69

## Aktuelle rekrutierende Studien für CML-Patienten zur Optimierung des Ansprechens oder der Verträglichkeit:

### ENABLE (NCT05304377) | Eine Phase 1a/1b-Studie mit ELVN-001 zur Behandlung der CML

Ziel dieser Studie ist es, die Sicherheit und Verträglichkeit zu untersuchen und die empfohlene Dosis für die weitere klinische Bewertung von ELVN-001 bei CML-Patienten mit und ohne T315I-Mutation bei Patienten zu bestimmen, die rezidiviert sind, refraktär sind oder konventionelle TKIs nicht vertragen. Diese

Phase I-Studie mit ELVN-001 ist eine Dosis-Eskalationsstudie mit dem primären Ziel, die empfohlene Expansionsdosis von ELVN-001 als Monotherapie bei CML in der chronischen Phase mit oder ohne T315I-Mutationen zu ermitteln. Untersucht werden Sicherheit, Verträglichkeit und das pharmakokinetische Profil

von ELVN-001. Aufgrund seines prognostizierten pharmakologischen Profils hat ELVN-001 das Potenzial, verträglich zu sein und ein tiefes molekulares Ansprechen bei Patienten mit CML mit oder ohne T315I-Mutationen zu erreichen, die die verfügbaren TKIs nicht vertragen oder von ihnen nicht profitieren.

### CARDINAL (NCT0616343) | Eine klinische Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von TERN-701 bei Patientinnen und Patienten mit CML

Die CARDINAL-CML-Studie von Terns Pharmaceuticals evaluiert den neuen Tyrosinkinase-Inhibitor TERN-701 bei Patienten mit CML, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber aktuellen TKIs entwickelt haben. TERN-701 ist wie Asciminib ein allosterischer und spezifischer BCR::ABL1-Inhibitor und hemmt auch BCR::ABL1 mit T315I-Mutation. Die Studie untersucht primär die Sicherheit, pharmakokinetische Eigenschaften und die Wirksamkeit des Medikaments. Die Ergebnisse könnten eine wichtige Ergänzung zu den bestehenden CML-Therapieoptionen darstellen.

### Asciminib risikoadaptiert in der Erstlinie (ARTIST) in Vorbereitung

In Vorbereitung ist eine neue Erstlinienstudie zur Optimierung der Therapie mit Asciminib bei Patienten mit erhöhtem Krankheitsrisiko. Studienbeginn ist für Mitte 2025 geplant.

#### Kontakt:

Prof. Dr. A. Hochhaus  
 Direktor der Klinik für Innere Medizin II und der Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie, Sprecher des UniversitätsTumorCentrums Jena  
 Leiter des Zentrums für Hämatologische Neoplasien

## JECTU

Die Jena Early Clinical Trial Unit (JECTU) des UniversitätsTumorCentrums (UTC) ist eine zentrale zertifizierte Einrichtung zur Durchführung früher klinischer Studien am Universitätsklinikum Jena. Sie sichert die unmittelbare Übertragung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung und Medikamentenentwicklung in die klinische Praxis und ermöglicht die frühe Anwendung neuer Therapieverfahren in der Onkologie. In der Entwicklung neuer, innovativer Medikamente, Therapien

und Medizinprodukte für Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen ist eine intensive klinische Prüfung im Rahmen klinischer Studien notwendig. Die wichtigen ersten Schritte beim Einsatz neuer Substanzen direkt an betroffenen Patientinnen und Patienten finden unter kontrollierten Bedingungen mit intensiver Überwachung sowie Betreuung statt. Dabei werden insbesondere die Verträglichkeit (Phase I Studien) und Wirksamkeit (Phase II Studien) der neuen Therapien beobachtet.

#### Kontakt:

Prof. Dr. Thomas Ernst,  
 Ärztlicher Koordinator  
 ✉ Thomas.Ernst@med.uni-jena.de  
 ☎ 03641 9-32 42 51  
 📠 03641 9-32 42 11

## Aktuelle Publikationen

Hochhaus A, Wang J, Kim DW, Kim DDH, Mayer J, Goh YT et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2024 Sep 12;391(10):885-898.

Ernst P, Rinke J, Franke GN, Dicker F, Haferlach T, Ernst T, Hochhaus A. Treatment-free remission after third-line therapy with asciminib in chronic myeloid leukemia with an atypical e19a2 BCR::ABL1 transcript and T315I mutation. *Leukemia.* 2024 Sep;38(9):2037-2040.

Efficace F, Mahon FX, Richter J, Picocchi A, Cipriani M, Nicolini FE, et al. Health-related quality of life and symptoms of chronic myeloid leukemia patients after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: results from the EURO-SKI Trial. *Leukemia.* 2024 Aug;38(8):1722-1730.

Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Abruzzese E, Kelly KR, Oehler VG, García-Gutiérrez V et al. Efficacy and safety of bosutinib in previously treated patients with chronic

myeloid leukemia: final results from the BYOND trial. *Leukemia.* 2024 Oct;38(10):2162-2170.

Brioli A, Lomaia E, Fabisch C, Sacha T, Klamova H, Morozova E et al. Management and outcome of patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era – analysis of the European LeukemiaNet Blast Phase Registry. *Leukemia.* 2024 May;38(5):1072-1080.

Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela JM, Deininger M, Fabarius A, et al.

European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2023 Nov;37(11):2150-2167.

Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. *Leukemia.* 2023 Mar;37(3):617-626.

**Anfragen, Konsultationen, Beratungen unter:**  
 cml@med.uni-jena.de oder 03641 9-32 42 01.

**Zentrumsleiter:** Prof. Dr. Andreas Hochhaus  
**Zentrumskoordinator:** PD Dr. Ulf Schnetzke

**Tel.:** 03641 9-32 42 01

**Fax:** 03641 9-32 42 02

**Notfall-Hotline:** 03641 9-32 42 80