

# Therapiemöglichkeiten von Leukämien - Herausforderungen und Chancen aus der Sicht der Klinik

Dr. Nicola Gökbuget



Leiterin der Studienzentrale und Koordinatorin der  
GMALL-Studiengruppe  
Medizinische Klinik II  
J.W.Goethe Universität  
Frankfurt a.M.

# Management von Leukämien als Beispiel für seltene Erkrankungen

**Lungenkrebs**

**60 / 100.000 im Jahr**

**Brustkrebs**

**100 / 100.000**

**Akute lymphatische Leukämie (ALL) 1.3 (1.5 bei 70-74)**

Chronische myeloische Leukämie 1.5 (23)

Chronische lymphatische Leukämie 3.1 (20)

Akute myeloische Leukämie (AML) 3.6 (16)

## Herausforderung:

**Selbst Fachärzte sehen nur**

**1 – 10 neue ALL-Patienten im Jahr**

 **Vernetzung ist notwendig um Erfahrungen zu bündeln**

# Akute Lymphatische Leukämie

---

## **Seltene Erkrankung mit Modellcharakter**

- Große Fortschritte durch Vernetzung und systematische klinische Forschung
- Exemplarische Darstellung aktueller und zukünftiger Herausforderungen – übertragbar auch auf andere Erkrankungen der internistischen und pädiatrischen Hämatologie

Folie nicht öffentlich

# Gründung von Studiengruppen im Rahmen eines BMFT-Förderprogramms

- Kliniken , behandelnde Ärzte, Diagnostiker und Forscher
  - Behandlungskonzepte nach neuestem Stand der Forschung
  - Prospektive Festlegung von Fragestellungen in Studien
  - Einheitliche Diagnostik in Referenzlabors
  - Auswertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit
- 50-95% der Patienten mit Leukämien/Lymphomen werden in Studien behandelt

## Vorteile für Kliniker, Patienten und Grundlagenforschung

- ❖ Diagnostik und Therapie festgelegt
- ❖ Erfahrungsaustausch / Beratung in Studiengruppe
- ❖ **Aufklärung und Einverständnis der Patienten**
- ❖ Biomaterialverfügbarkeit und Zugriff auf Outcome-Daten

# Management von Leukämien als seltene Erkrankungen

## Herausforderungen - Chancen

### **1. Diagnostik:**

- **Entwicklung von methodischen Standards**
- **Korrelation von Befunden mit Outcome**
- **Systematische Prüfung neuer diagnostische Verfahren**
- **Referenzlabore**
- **Prognosefaktoren**
- **Biomaterialbanken**
- **Pathophysiolog.Forschung**

Folie nicht öffentlich

# Messung der minimalen Resterkrankung = quantitativer Nachweis von Leukämiezellen unterhalb der Nachweisgrenze der Mikroskopie

Anzahl der  
Leukämie  
Zellen

Methoden

Induktion    Konsolidation    Erhaltung

1 Billion

$10^{12}$

Therapie-  
versagen

Rezidiv

Mikroskopie

10 Mrd

$10^{10}$

bis 5%

100 Mio

$10^8$

$10^6$

Black BOX

$10^4$

1. Chance der individualisierten Therapie
2. Surrogatmarker für Studien mit neuen Medikamenten



# Management von Leukämien als seltene Erkrankungen

## Herausforderungen - Chancen

### 1. Diagnostik:

- Entwicklung von methodischen Standards
- Korrelation von Befunden mit Outcome
- Neue diagnostische Verfahren

- Referenzlabore
- Prognosefaktoren
- Biomaterialbanken
- Pathophysiolog. Forschung

### 2. Therapie:

- Sammlung von Daten zum Verlauf
- Durchführung von Studien
- Therapiedurchführung bei Komplikationen oder in spezifischen Situationen

- Therapieoptimierung
- Kompetenzzentren

Folie nicht öffentlich

Folie nicht öffentlich

**Folie nicht öffentlich**

# Management von Leukämien als seltene Erkrankungen

## Herausforderungen - Chancen

### 1. Diagnostik:

- Entwicklung von methodischen Standards
- Korrelation von Befunden mit Outcome
- Neue diagnostische Verfahren

- Referenzlabore
- Prognosefaktoren
- Biomaterialbanken
- Pathophysiolog.Forschung

### 2. Therapie:

- Sammlung von Daten zum Verlauf
- Durchführung von Studien
- Therapiedurchführung bei Komplikationen oder in spezifischen Situationen

- Definition von Leitlinien
- Therapieoptimierung
- Kompetenzzentren

### 3. Neue Medikamente:

- Begrenzte Interesse der Industrie an Zulassungsstudien
- Off-Label-Use

- **Akademische Studien:**  
Rasche, kontrollierte Einführung neuer Substanzen in Versorgung
- **Kooperationen der Akademie mit**
  - Industrie
  - Kostenträgern

# New Drugs in ALL

## Cytostatics

1. Nelarabine • T-ALL
2. Clofarabine
3. Forodesine • Maintenance?
4. Pralatrexate

## Liposomal

5. Liposomal ARAC (iflth) • CNS

Studiengruppen sind Ansprechpartner für die Industrie schaffen Strukturen für die Prüfung neuer Medikamente bei seltenen Erkrankungen

## Antibodies

9. AntiCD52 • CD52+
10. AntiCD33 • CD33+
11. AntiCD19 / Tcell engager • CD19+

## Kinase inhibitors

12. Nilotinib • Ph+
13. Dasatinib • Ph+
14. Aurorakinase Inhibitors • Ph+/Other?

$\gamma$ -secretase inhibitors, HDac inhibitors, mTOR inhibitors

**Folie nicht öffentlich**

**Folie nicht öffentlich**



**Folie nicht öffentlich**

# Multicenter-Studiengruppen: Netzwerke für effektive und praxisnahe klinische Forschung

**Förderer**

Hintergrund-  
information

Laufende  
Studien

Patienten-  
information

FAQs

**Behörden  
Ethik-Kommission**

**Expertengremien**  
Transplantation  
Bestrahlung  
Infektionstherapie  
.....

**Webseite**

**Publikationen**

Genehmigung  
Überwachung  
Begutachtung

**Studien-  
zentrale**

Zulassungsstudien

**Pharma-  
industrie**

Gemeinsame Studien

**Kostenträger/MdK**

Beratung

Anwendung der Therapie  
Dokumentation

Therapiepläne  
Beratung  
Fortbildung

**Klinik**

**Klinik**

**Klinik**

**Klinik**

**European  
Leukemia  
Net**

**Kompetenznetz  
Leukämien**

**Studientherapie ist der Standard  
im Management von Leukämien**

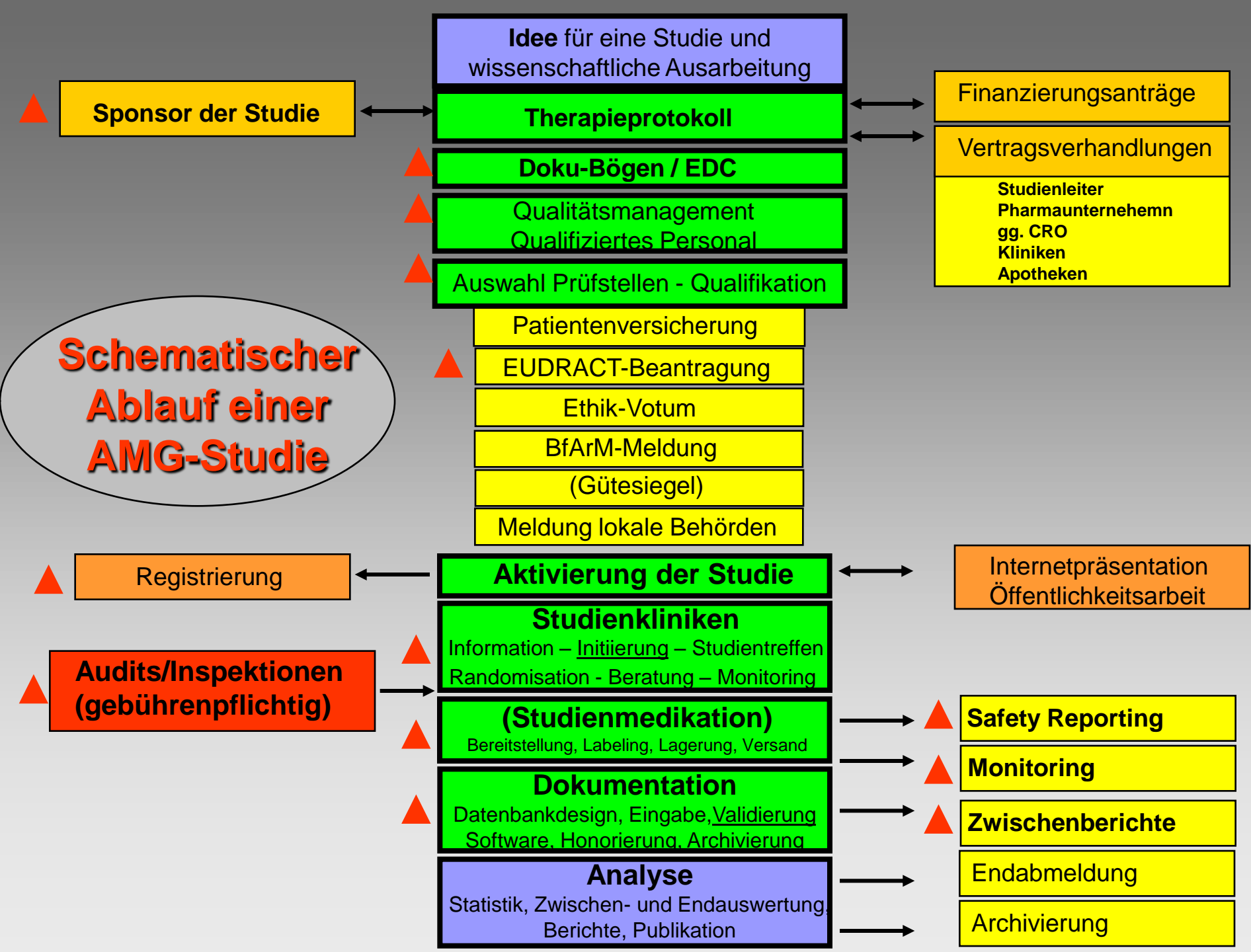
# Aktuelle und künftige Herausforderungen im Management von Leukämien

1. Komplexere, individualisierte Therapien
2. Teure neue Medikamente und Therapieansätze z.B. SZT
3. Langzeitbeobachtung im Hinblick auf Spätfolgen und Lebensqualität erforderlich

→ **Studien / mehr Studien sind unverzichtbar**

1. Personalmangel in den Kliniken (Ärzte, Studienpersonal)
2. Keine Basisfinanzierung für Qualitätssicherung in Studiengruppen
3. Verschärfte gesetzliche Rahmenbedingungen und Kostenexplosion für bürokratischen Aufwand von Studien

→ **Erhebliche Erschwernis für akademische Studien**



# Akademische Leukämiestudien unter neuem AMG

- **Wenig neue Therapieoptimierungsstudien**
  - mit Vergleich von Therapiekonzepten / Versorgungscharakter
  - bei seltenen Erkrankungen
- **Trend zu Studien mit wenigen Zentren und neuen Substanzen (Industrie-Unterstützung)**
- **Mehr Patienten werden außerhalb von Studien behandelt**  
Analog zum Protokoll / nach individueller Entscheidung
  - Daten verloren
  - Qualität und Sicherheit nicht kontrolliert
- **Erhebliche Verzögerungen (bis 1 Jahr) und Vorkosten (50-100.000€)**
- **Aufwand für inhaltliche Fragestellung verschoben zugunsten regulatorisch-bürokratischer Aspekte**
- **Unabhängige akademische Forschung geschwächt**
- **Wettbewerbsnachteile im internationalen Vergleich**

# Management von Leukämien als Beispiel für seltene Erkrankungen

- Studiengruppen bieten ideale Strukturen für klinische Forschung und Grundlagenforschung bei seltenen Erkrankungen
- Akademische Studien sind dabei essentiell weil sie Forschung, Versorgung und Qualitätssicherung verbinden
- Basisförderung solcher Strukturen im Gesundheitswesen unter Beteiligung der Kostenträger sinnvoll und notwendig (Qualität spart Kosten!)
- Studiengruppen sind Ansprechpartner für Industrie und können rasche und kontrollierte Umsetzung von Innovationen unterstützen
- Erfolgreiche Studienstrukturen sind durch verschärfte Gesetzgebung und Gesetzesauslegung ernsthaft gefährdet



# GMALL- Studiengruppe

## 126 teilnehmende Kliniken



### Studienzentrale

Leiter

D.Hoelzer, Frankfurt  
N.Gökbuget, Frankfurt  
R.Reutzel, Frankfurt

### Zentrale Diagnostik

Datenmanagement

Morphologie

Immunphänotypisierung

Molekulargenetik

Geneexpressionsanalyse

Zytogenetik

H.Horst, Kiel  
E.Thiel, S.Schwartz,  
T.Burmeister, Berlin  
W.K.Hofmann, Berlin  
H.Rieder, Düsseldorf  
C.Schoch, München

### Minimale

### Resterkrankung

M.Kneba, M.Brüggemann, T. Raff, Kiel

H. Pfeifer, Frankfurt

### Molekulare Therapie

O. Ottmann, Frankfurt

### SZT-Koordination

R.Arnold, Berlin

### Strahlentherapie

R.Fietkau, Erlangen

### Statistik

GMALL-Studiennzentrale

