



# Myelom Merkur

Herausgegeben von der International Myeloma Foundation

## IMWG legt aktualisierte Leitlinien zur Krankheitsbeurteilung fest

SEITE 2



### *Die Black Swan Research Initiative®: Erreichen eines globalen Standards für MRD-Tests*

*Außerdem in dieser Ausgabe:*

► **Fünfte jährliche Masterclass für führende chinesische Hämatologen**

SEITE 4

► **Neue Medikamentenbezeichnungen und ein aktualisierter Konsens**

SEITE 6

# Die International Myeloma Working Group legt aktualisierte Leitlinien zur Krankheitsbeurteilung fest



Von **Brian G.M. Durie, MD**  
Vorsitzender der IMF

Am 27. Juli 2016 wurden die neuen Ansprechkriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) der IMF in *The Lancet Oncology* veröffentlicht; diese befassen sich u. a. mit Tests auf eine minimale Resterkrankung (MRD). Dieser Konsens von über 200 der weltweit besten Myelomforscher in Bezug auf

diese Kriterien ist eine bedeutende Errungenschaft, an der der führende Autor Dr. Shaji Kumar von der Mayo Clinic und seine Kollegen von der IMWG zwei Jahre lang gearbeitet haben. Die neuen Ansprechkriterien lösen die von der Arbeitsgruppe im Jahr 2006 festgelegten Kriterien ab.

„Die Behandlungslandschaft im Bereich des multiplen Myeloms hat sich im vergangenen Jahrzehnt durch die Einführung mehrerer neuer Medikamente mit verschiedenen Wirkmechanismen radikal verändert“, schreibt Dr. Kumar. Die hohen Ansprechraten bei Myelompatienten, die mit den neuen Medikamenten behandelt wurden, erforderten neue Kategorien zur Einordnung von Ansprechen, das noch tiefer greift als das bislang als komplette Remission definierte Ansprechen.

Die Veröffentlichung der neuen Ansprechkriterien ist in der Mission der IMF, eine Heilung zu finden, zudem ein wichtiger

Schritt nach vorn. Wie Sie vielleicht wissen, sind MRD-Tests ein wesentlicher Teil unserer Black Swan Research Initiative®, seit diese 2012 ins Leben gerufen wurde. Wir freuen uns, dass MRD-Tests in den seitdem vergangenen vier Jahren vom Rest der Myelom-Forschungsgemeinschaft akzeptiert worden sind. Mit der Veröffentlichung der neuen Ansprechkriterien nehmen MRD-Tests nun jedoch einen neuen Platz als goldener Standard zur Bestimmung der Schwere der Erkrankung ein – so, wie wir uns das vorgestellt hatten. Nun können wir genau bestimmen, wo sich ein Patient im Krankheitsverlauf befindet und wie wirksam die Behandlung gewesen ist.

## Was genau bedeutet MRD-negativ oder MRD-positiv?

In den neuen MRD-Ansprechkriterien der IMWG wird genau definiert, wann ein Patient als „MRD-negativ“ gilt: Zu welchem Grad und anhand welcher Tests. Es können sowohl die Next-Generation-DNA-Sequenzierung (NGS) als auch die Next-Generation-Durchflusszytometrie (NGF) verwendet werden, wobei der Grenzwert bei mindestens weniger als 1 in 100.000 Zellen liegen muss, oder besser noch: weniger als 1 in 1.000.000 Zellen. Die neuen Ansprechkriterien weisen zwei zusätzliche Kategorien zur Messung der MRD auf: Bei einer sind PET/CT-Scans ebenfalls negativ, und in der Kategorie „anhaltend MRD-negativ“ sind die MRD-Tests auch nach einem Jahr noch negativ – hierbei handelt es sich um einen wichtigen Endpunkt.

---

*„Diese bedeutende Arbeit bringt uns dem Ziel der IMF – einer Heilung für das Myelom – näher. Wir sind den Mitgliedern der IMWG äußerst dankbar für ihre unermüdlichen Beiträge zu unserer Mission.“*

– Susie Novis Durie, Präsidentin und Mitgründerin der IMF

---

Mit dem Kriterium „anhaltend MRD-negativ“ als Endpunkt in klinischen Studien bietet sich ein wichtiger Maßstab zum Erreichen einer Heilung, welche als MRD-Negativität über drei bzw. fünf Jahre definiert wird. Ein solches Rahmenwerk in klinische Studien einarbeiten zu können, sollte sich als äußerst nützlich erweisen.

### **MRD-Tests in der Klinik**

Wie verhält es sich aber mit MRD-Tests in der Klinik? Ich kann sehr wohl verstehen, dass dem Patienten die Bestätigung des „MRD-negativen Status“ guttun würde. Aus Gesprächen mit Patienten weiß ich, dass sie mit gutem Grund begierig sind, diesen nächsten Schritt zu tun. Ich muss hier jedoch auf einige kurzfristige Herausforderungen hinweisen:

1. Derzeit sind „routinemäßige“ MRD-Tests noch nicht komplett eingerichtet und standardisiert. Außerdem werden sie von den Krankenkassen derzeit noch nicht übernommen. Die Tatsache, dass eine Probe in einem Labor zu einer Antwort (sagen wir „negativ“) und in einem anderen Labor zu einer anderen (sagen wir „positiv“) führen kann, verunsichert sehr. Dieses Problem muss erst noch behoben werden, ehe routinemäßige Tests empfohlen werden können. Wir hoffen, dass in den kommenden sechs bis neun Monaten eine erhebliche Anzahl von Labors

in den USA NGF standardisiert und mit Qualitätskontrollen gesichert haben werden. Das Black Swan-Forschungsteam arbeitet unermüdlich an diesem Ziel.

2. Wir müssen uns der Bedeutung eines „MRD-negativen“ oder „MRD-positiven“ Testergebnisses voll und ganz bewusst werden. Nehmen wir zum Beispiel an, dass ein Patient eine Erhaltungstherapie erhält und es ihm damit gut geht und er das Ergebnis „MRD-negativ“ erhält – ist es dann sicher, die Erhaltungstherapie zu unterbrechen, oder sollte sie weitere sechs Monate oder noch länger fortgesetzt werden? Wir wissen es nicht. Wenn ein solcher Patient das Ergebnis „MRD-positiv“ erhält – was bedeutet das dann? Sollte die Erhaltungstherapie geändert werden, oder geht es dem Patienten mit der gleichen Erhaltungstherapie weiter gut? Dies sind wichtige Fragen, die – neben vielen anderen Fragen – dringend in klinischen Studien beantwortet werden müssen.

„Die überarbeiteten Ansprechkriterien werden in der klinischen Praxis, der Forschung und in regulatorischen Studien angewendet werden, welche zur Zulassung neuer Medikamente von Arzneimittelagenturen auf der ganzen Welt führen“, erklärte Dr. S. Vincent Rajkumar von der Mayo Clinic. Er bezeichnete das Paper als „eine weitere bedeutende Errungenschaft der IMWG“.

## **Ein globaler Standard MRD-Tests – Über 50 Forscher in 22 Ländern**

**Afrika:** Indien, Südafrika; **Asien-Pazifik:** Australien (*mehrere Zentren*), China (*mehrere Zentren*), Japan (*mehrere Zentren*), Singapur, Südkorea;  
**Europa:** Frankreich, Deutschland, Island, Italien, Niederlande, Spanien (*mehrere Zentren*), Schweden, Türkei; **Lateinamerika:** Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Mexiko, Peru; **Nordamerika:** Kanada (*mehrere Zentren*), USA (*mehrere Zentren*).



IMF-Präsidentin Susie Novis Durie mit den Leitern der Black Swan-Forschungsinitiative

# Fünfte jährliche Masterclass für führende chinesische Hämatologen



**Von Daniel Navid**  
IMF Senior Vice President, Global Affairs

Die International Myeloma Foundation veranstaltete vom 15. bis 20. August 2016 ihre fünfte Masterclass. Dieser angesehene fortgeschrittene Fortbildungskurs wird jedes Jahr führenden jungen Hämatologen aus China angeboten, die vom Chinesischem Myelomkomitee als Teilnehmer ausgewählt werden. Der Kurs wird von der IMF in Los Angeles im US-Bundesstaat Kalifornien veranstaltet.

An der Masterclass 2016 nahmen 10 junge Ärzte aus allen Ecken Chinas teil – von Shenyang im Nordosten bis Lanzhou im Nordwesten, von Nanning und Guangzhou im Süden bis Peking, Hangzhou und Schanghai im Osten.

Geleitet wurde die Masterclass vom IMF-Vorsitzenden Dr. Brian Durie, IMF-Vorstandsmitglied Dr. S. Vincent Rajkumar und den Experten der International Myeloma Working Group (IMWG) Dr. Tom Martin und Dr. Jean-Luc Harousseau.

Das Programm umfasste eine Reihe von Lehrveranstaltungen zu wichtigen Myelomthemen, gefolgt von Diskussionsrunden, einem Besuch des City of Hope-Krebstransplantationszentrums, einer Besichtigung des IMF-Hauptsitzes zur Diskussion der IMF-Programme und eine Teilnahme am Patienten- und Familienseminar der IMF, bei dem die chinesischen Nachwuchsärzte gemeinsam mit Dr. Durie und IMWG-Mitglied Dr. Rafat Abonour Patientengespräche durchführten.

IMF-Präsidentin Susie Novis Durie leitete die Masterclass mit einem Hinweis auf die Ursprünge und den Werdegang des Programms ein. Sie gab die Freude der IMF zum Ausdruck, an der Ausbildung von chinesischen Ärzten mitwirken zu können, und vermerkte, dass China in der Behandlung von Myelompatienten eine zentrale Rolle spielt. In China sehen sich Ärzte bei der Behandlung des Myeloms aufgrund der

großen Anzahl von Patienten und der begrenzten Verfügbarkeit moderner Behandlungsoptionen zahlreichen Herausforderungen gegenüber. Die IMF freut sich, dass die Masterclass eine enge Zusammenarbeit mit dem Chinesischen Myelomkomitee ermöglicht und so das Verständnis für die Diagnose und Behandlungsansätze verbessert und die Verfügbarkeit der besten Therapien für Patienten in China erhöht.

Zu Beginn der Sitzung wurden die chinesischen Ärzte aufgefordert, über ihre Arbeit an ihren jeweiligen Myelomzentren zu sprechen und die verfügbaren Einrichtungen sowie die Anzahl und Art der Patienten, die sie behandeln, den üblichen Versorgungsstandard sowie ihre eigenen Terminpläne und Abläufe zu beschreiben. Dies diente den IMF-Experten als wichtige Hintergrundinformationen – insbesondere, wenn man über potenzielle Leitlinien für die Myelombehandlung in China nachdenkt.

Das Masterclass-Programm wurde den 10 Steps for Better Care® (10 Schritte zu einer besseren Versorgung) der IMF entsprechend gestaltet. Von der Diagnose bis zum langfristigen Überleben begleitet das 10 Steps-Konzept auf dem Weg durch das Myelom. Dr. Durie stellte die 10 Schritte vor und erläuterte den dabei verfolgten sequenziellen Ansatz, der Diagnose, Testvoraussetzungen und verschiedene Therapiephasen umfasst und mit einer Erörterung von klinischen Studien und zukünftigen Anforderungen abschließt. Anschließend sprach Dr. Durie über Empfehlungen zur Erstlinientherapie – zunächst mit Optionen für transplantationsfähige Patienten, dann für nicht transplantationsfähige Patienten.

In diesen Sitzungen sprach Dr. Rajkumar über monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) und das smoldering multiple Myelom (SMM) und hielt eine Präsentation zu neuen diagnostischen Kriterien und deren Auswirkungen für die Zukunft. Gemeinsam mit Dr. Durie sprach Dr. Rajkumar

zudem über die Black Swan Research Initiative® der IMF und die Einbindung von Tests zur minimalen Resterkrankung (MRD) in klinische Studien.

Dr. Martin präsentierte die neuesten Informationen zu Ansätzen in der Rezidivtherapie, eine Übersicht über neue, derzeit in der Entwicklung befindliche Medikamente sowie die Bedeutung von klinischen Studien für die Zulassung neuer Medikamente. Die Herausforderungen der Entwicklung von klinischen Studien in China wurden ausführlich besprochen, ebenso wie behördliche Probleme und finanzielle Hürden.

Dr. Durie sprach über die unterstützende Behandlung und

konzentrierte sich dabei insbesondere auf Probleme der Knochengesundheit.

Dr. Harousseau übernahm das Thema Transplantationsschwierigkeiten. Es sprach über die Bedeutung der autologen Stammzellentransplantation (ASCT) in der Erstlinientherapie, die Rolle der allogenen Transplantation und den Einsatz der Transplantation als Salvage-Therapie.

Am Ende jeder Sitzung wurde jeweils einer der chinesischen Ärzte gebeten, die wichtigsten Punkte jeder

FORTSETZUNG AUF SEITE 7



1. Führende Nachwuchshämatologen aus China absolvieren die Masterclass 2016 der IMF: (von links nach rechts) Guangzhong Yang, Donghua He, Lijuan Li, Yuping Zhong, Yao Chen, Jing Lu, Man Shen, Meilan Chen, Xiaotao Wang und Liao Aijun.

2. Die Masterclass in vollem Gange

3. Dr. Brian G.M. Durie

4. Nach Abschluss jeder Veranstaltung präsentierten die Masterclass-Teilnehmer der Gruppe gegenüber abwechselnd eine Themenzusammenfassung

5. Dr. Jean-Luc Harousseau

6. Die Masterclass-Absolventen mit dem IMF-Team



# Neue Medikamentenbezeichnungen und ein aktualisierter Konsens

## Darzalex (Daratumumab) erhält Bezeichnung „Breakthrough Therapy“

Janssens Darzalex® bzw. Daratumumab erhielt von der US-Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration am 26. Juli 2016 die Bezeichnung „Breakthrough Therapy“ für die Anwendung in Kombination mit Revlimid® (Lenalidomid) und Dexamethason sowie Velcade® (Bortezomib) und Dexamethason in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die vorher bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Die Bezeichnung basiert auf Daten der CASTOR- bzw. POLLUX-Studie, die vor Kurzem auf der ASCO 2016 bzw. EHA 2016 vorgestellt wurde.



Die Bezeichnung „Breakthrough Therapy“ der FDA ermöglicht eine beschleunigte Überprüfung und Zulassung der Anwendung von Darzalex in Kombination mit Standardbehandlungsregimes bei

Patienten, die bereits mindestens eine vorhergehende Therapie erhalten haben. Dies gewinnt zunehmend an Wichtigkeit, da viele Optionen nun für ein frühzeitiges Rezidiv zugelassen sind und die Erstattung durch Krankenkassen von der Zulassung einer bestimmten Kombination abhängt. Außerhalb der USA ist die spezifische Zulassung ein unbedingtes Muss für die Anwendung am Patienten.

## Beseitigung der Interferenz von Darzalex bei routinemäßigen Bluttransfusionstests

In einem am 21. Juli 2016 im *New England Journal of Medicine* veröffentlichten Schreiben wurde darauf hingewiesen, dass die Präsenz von Darzalex im Blut von Patienten fortlaufend routinemäßige Blutgruppen-Kompatibilitätstests behindert, die für eine Bluttransfusion nötig sind. Nun wurde eine Methode entdeckt, mit der sich solche Interferenzen beseitigen lassen. Mit einer speziellen chemikalienbasierten Testmethode ist ein Blutgruppen-Abgleich selbst dann möglich, wenn die Anti-CD38-Antikörper aus Darzalex vorhanden sind. Auf diese praxisorientierte Lösung muss dringend verstärkt aufmerksam gemacht werden. Nicht nur müssen Patienten hierüber aufgeklärt werden, sondern auch die Myelompatienten behandelnden Ärzte und das Personal der Blutbanken müssen über dieses potenzielle Problem Bescheid wissen, wenn ein Patient unter Darzalex eine Bluttransfusion benötigt.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

„Die Verfügbarkeit von Darzalex wird immer größer und sein Einsatz immer häufiger. Angesichts dessen ist im Krankenhaus und in den Blutbanken der Klinik ein entsprechendes Standardverfahren nötig“, sagte der IMF-Vorsitzende Dr. Brian Durie.

## Health Canada erteilt Zulassung für Ninlaro (Ixazomib) bei relapsiertem/refraktärem Myelom

Health Canada hat die Zulassung für Ninlaro® (Ixazomib)-Kapseln in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason erteilt.



Das kanadische Gesundheitsministerium hat das Medikament für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom und mindestens einer vorangehenden Therapie zugelassen. In Kanada sind derzeit etwa 7.500 Personen vom multiplen Myelom betroffen. Die Zulassung gründete in erster Linie auf den Ergebnissen der Phase-3-Studie TOURMALINE-MM1, in das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom mit dieser Kombination signifikant verlängert werden konnte.

## Europäische Kommission erteilt Zulassung für erweiterte Indikation für Kyprolis in der Behandlung des relapsiertem Myeloms

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (engl.: Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) – ein Ausschuss der



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Europäischen Arzneimittelagentur – hat eine Änderung der Bedingungen für die Marktzulassung von Kyprolis® (Carfilzomib) in der Behandlung des relapsierten multiplen Myeloms empfohlen. Am 3. Juli 2016 erteilte der CHMP die Zulassung für Kyprolis in Kombination mit Dexamethason allein zur Behandlung erwachsener Patienten, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten.

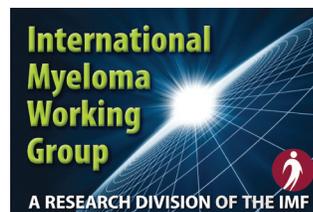
Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der Head-to-Head-Studie ENDEAVOR der Phase 3. Die neue Indikation für Kyprolis ist die zweite in sechs Monaten. Im Juli 2015 hatte die US-Arzneimittelbehörde FDA bereits die Indikation für Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom erweitert,

die bereits eine bis drei vorangehende Therapien erhalten hatten.

## Die International Myeloma Working Group (IMWG) der IMF veröffentlicht überarbeiteten Konsens

Am 20. Juni 2016 veröffentlichte die Zeitschrift *Blood* das Paper „reatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group“ (Behandlung des multiplen Myeloms mit Hochrisiko-Zytogenetik: Ein Konsens der International Myeloma Working Group). Dieser Konsens enthält eine überarbeitete Definition für das Hochrisiko-Multiple Myelom (HRMM) auf der Grundlage der

Zytogenetik, einem Zweig der Genetik, der sich mit der Struktur und Funktion von genetischem Material auf Chromosomen befasst. Im Paper heißt es: „Beim MM ist eine Risikostratifizierung wichtig, um das Überleben zu kalkulieren und eine Behandlungsstrategie festlegen zu können.“ Ferner wird gefolgert, dass zytogenetische Anomalien, welche mittels FISH-Test (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) erkannt werden, „beim MM klinisch relevante prognostische Faktoren sind.“ Den Bericht finden Sie auf der Website der IMF.



## FÜNFTE JÄHRLICHE MASTERCLASS - VON DER SEITE 5

Präsentation und Diskussionsrunde zusammenzufassen. Damit sollte sichergestellt werden, dass die wichtigsten Punkte des Tages übermittelt und voll und ganz verstanden wurden. Dies erwies sich zudem als nützliche Vorbereitung auf die „Abschlussprüfung“ am Ende des Kurses, die alle Teilnehmer mit Bravour bestanden!

Die Masterclass ist nicht nur eine wertvolle Fortbildungsmöglichkeit für die chinesischen Teilnehmer und die Experten und das Personal der IMF, sondern auch ein hervorragendes Forum, in dem neue Freundschaften entstehen und berufliche Kontakte geknüpft werden können.

Die Masterclass-Absolventen sind in China zu einer großen und zusehends größer werdenden Gruppe mit wichtigen Verbindungen zur IMF und zu unseren Myelomexperten geworden. Sie werden zu führenden Experten in der Myelomgemeinschaft in China. Zweifellos wird dies in der Zukunft zu höheren Therapiestandards für die Patienten führen.

Die IMF möchte ihren Partnern bei Amgen und Celgene sowie dem Chinesischen Myelomkomitee für die Zusammenarbeit bei diesem Programm danken. Wir freuen uns auf weitere Masterclass-Programme in der Zukunft.

## Sollten sich Patienten mit multiplm Myelom gegen Grippe impfen lassen?

Der Herbstbeginn signalisiert auch den Beginn der Grippezeit. Daher ist es Zeit, sich gegen die Grippe impfen zu lassen. Der Grippe-Impfstoff ist für Myelom-Patienten sicher, und die IMF empfiehlt allen Myelom-Patienten, sich jährlich gegen Grippe impfen zu lassen. Das Center for Disease Control (CDC) der US-amerikanischen National Institutes of Health empfiehlt allen Patienten mit einer Stammzellentransplantation, sich sechs Monate nach der Transplantation einer Grippeimpfung zu unterziehen. Der „hochdosierte Grippeimpfstoff“ ist nur zur Verwendung bei Menschen über 65 Jahre zugelassen. Er wurde mit dem Wissen entwickelt, dass die menschliche Immunabwehr mit dem Alter schwächer wird, so dass ältere Menschen einem höheren Risiko einer schweren Erkrankung durch eine Grippe ausgesetzt sind. Der hochdosierte Impfstoff enthält die vierfache Menge an Antigenen, die in einer regulären Grippeimpfung enthalten sind, um so eine stärkere Immunantwort in dieser anfälligen Bevölkerungsgruppe zu erzielen. Jedoch ist das Potential für Nebenwirkungen dieser höher dosierten Impfung größer als bei der niedriger dosierten Impfung. Sollten sich Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter bereits einer Grippeimpfung ohne Komplikationen unterzogen haben, so ist es für sie wahrscheinlich sicher, die hochdosierte Impfung zu erhalten. Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, die noch nie eine Grippeimpfung erhalten haben, sollte jedoch die reguläre Dosis des Impfstoffs verabreicht werden. Wie immer empfehlen wir, dass Sie Ihre individuelle Situation mit Ihrem Arzt besprechen.

Bitte senden Sie eine Anfrage an [subscriptions@myeloma.org](mailto:subscriptions@myeloma.org), wenn Sie zukünftige Ausgaben dieses Newsletters erhalten möchten.