

Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses San Francisco, 2008

Multiples Myelom

Prof. Dr. L. Kanz



**Medizinische Universitätsklinik
Abt. Onkologie / Hämatologie**



Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses San Francisco, 2008

Multiples Myelom

- Genetische Aberrationen
- Therapie
 - relabierte/refrakt. Patienten
 - Primärtherapie
- Antikoagulation

Genetische Abnormitäten und Prognose des Multiplen Myeloms

Hoch-Risiko

25 %

FISH:

• t(4;14) *

• t(14;16)

• Del 17p

Zytogenetik:

• Del 13

• Hypodiploid.

Histologie

• PCLI \geq 3%

Med. Überleben: 2-3 J.

75 %

Standard-Risiko

FISH:

• t(11;14)

• t(6;14)

Zytogenetik:

• Hyperdiploidie

Med. Überleben: 5-10 J.

*

Falls: $\beta 2$ -Micr. $<$ 4 und Hb \geq 10
→ Intermediäre Prognose

mod. n. Mayo Clin Proc 2007;82:323; updated 2008

Lassen sich die negativ prognostischen Auswirkungen der „Hoch-Risiko-Genetik“ durch bestimmte Therapien ev. nivellieren?

ASH 2008: mehrere Abstracts, u.a. # 92, 95,650, 1662, 1726, 1731, 1742, 3685

Bortezomib

- Studie **MP-V vs MP** (San Miguel et al., # 650)

Bei Pat. mit t(4;14), t(14;16) und del17p

⇒ TTP und OS ident zu Pat. mit Standard-Zytogenetik Profilen

- **Total Therapy 3 (Inklusion von Bortezomib): Vergleich mit TT2**

ASH 2008 # 162, #SCI-6; Leukemia 22:1633 (2008)

Mit TT3 im Vergleich zu TT2:

⇒ CR-Dauer und EFS: sign. verlängert

⇒ OS: deutlicher Trend zuVerlängerung

Bei „high risk“ Pat.(15% d. Pat.) (Gene Expression Profiling):

⇒ EFS und OS im Trend besser als mit TT2

Lassen sich die negativ prognostischen Auswirkungen der „Hoch-Risiko-Genetik“ durch bestimmte Therapien ev. nivellieren?

ASH 2008: mehrere Abstracts, u.a. # 92, 95,650, 1662, 1726, 1731, 1742, 3685

Lenalidomid

Bahlis et al., ASH 2008, #1731

MM-016 Multizenterstudie; n=130)

Len/Dex (relabierte/refraktäre Pat.) kann die neg. Prognose bei Pat. mit t(4;14) aufheben (ORR, TTP, OS), nicht jedoch bei del17 Patienten

Allogene Transplantation

Schilling et al. *Leukemia* 2008 (9)

Analyse von 101 Pat. nach RIC-Allo-Transplantation (FISH-Analytik)

t(4;14): 19%

del 17p13: 16%

Ergebnis 4 Jahre nach Allotransplantation:

t(4;14)-positive Pat. hinsichtlich EFS und OS nicht signifikant benachteiligt

Pat. mit del 17p13 hinsichtlich EFS und OS signifikant schlechter

Therapie des Multiplen Myeloms im Relaps / bei Refraktärität

State of the art: Ansprechen (\geq PR) in randomisierten Studien

	Monotherapie	+ Dexa	+ „Chemo“
Thalidomid	29%	35-55%	55-76%
Lenalidomid	25%	60%	60-87%
Bortezomib	43%	n.d.	50-88%

cave: **IMiDs + Bortezomib**, z.B. V-TD (ASH 2008 #158)
od. VRD (AS2008 # 1742)

nur in Studien!

denkbar: „burn-out“ mit Verlust von Alternativen
für weitere Therapien

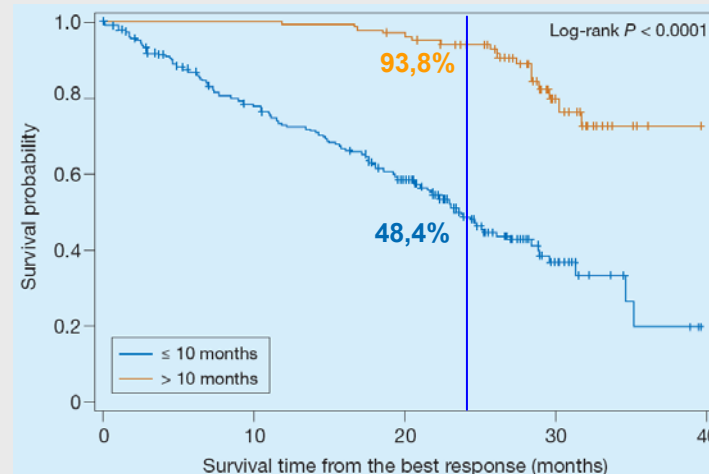
Therapie bei Relaps / Refraktärität

◆ wie lange behandeln ?

Longer Duration of Treatment and Maintenance of Best Response with Lenalidomide and Dexamethasone Prolongs Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
San Miguel et al., ASH 2008, # 3702

Subanalyse der MM-009/010 Zulassungsstudien

Bestimmung des Überlebens bei Patienten mit \geq SD in **Abhängigkeit von der Therapiedauer** mit Len/Dex



Patienten, die nach Erreichen ihres besten Ansprechens die Therapie für >10 Monate (med. Therapiedauer 17,6 Mo) weiter führten hatten ein signif. längeres OS.

Therapie bei Relaps / Refraktärität

◆ wie lange behandeln ?

Longer Duration of Treatment and Maintenance of Best Response with Lenalidomide and Dexamethasone Prolongs Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
San Miguel et al., ASH 2008, # 3702

Ferner:

Nach Ausschluß der Pat. mit Refraktärität, Progression, oder Tod war für die verbliebenen Patienten das Überleben und die Zeit bis zur Progression signifikant länger als für diejenige Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch

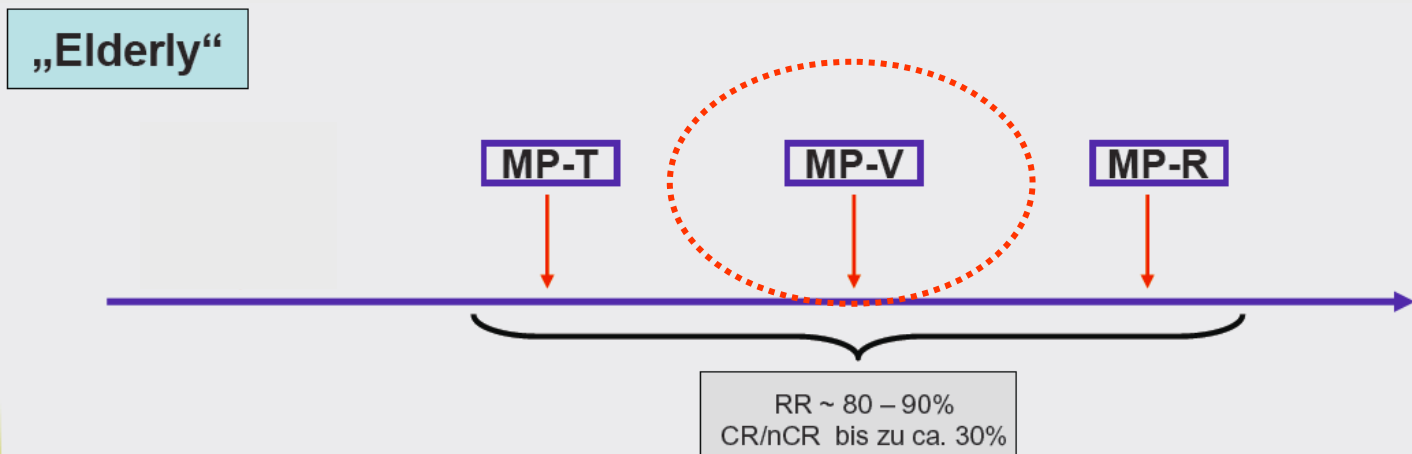
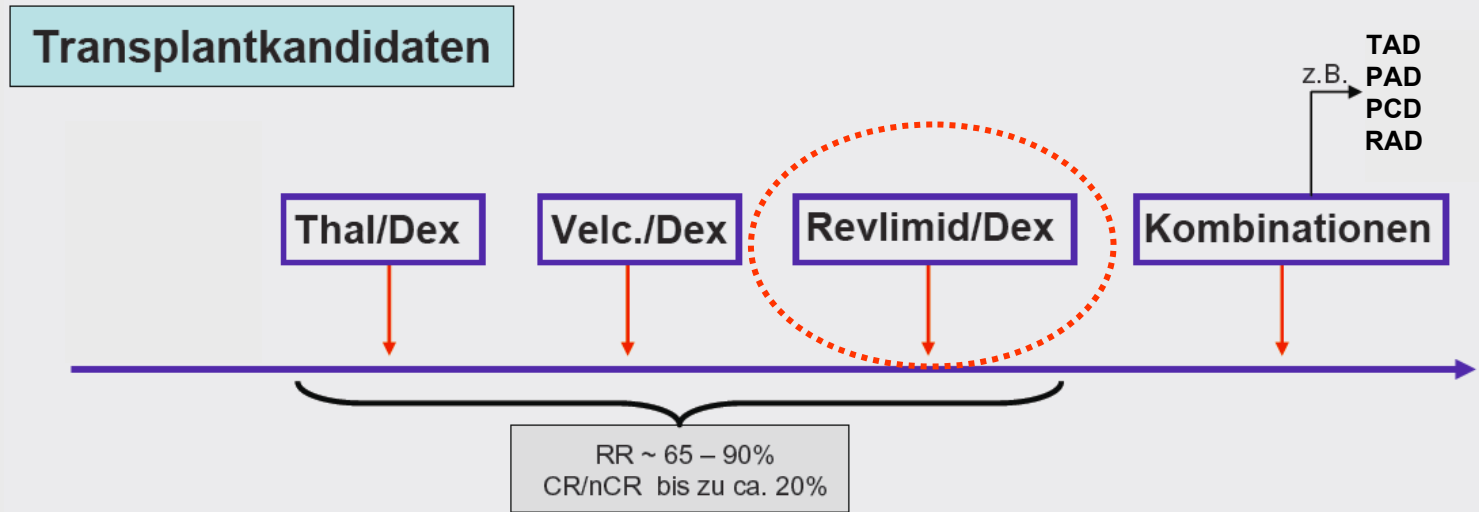
Med. Gesamtüberleben: nicht erreicht (> 39 Mo) vs. 29,5 Mo; $p < 0.0001$



Bei Patienten mit mindestens SD war die fortgeführte Therapie mit einem signifikant längerem OS und TTP assoziiert

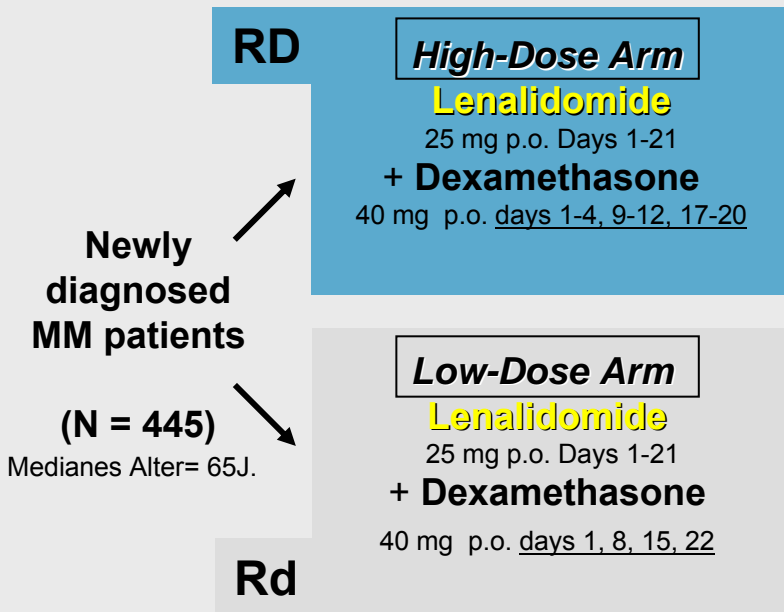
Ein frühzeitiger Therapieabbruch resultierte in einem kürzeren OS und TTP.

Primärtherapie des Multiplen Myeloms



Lenalidomod /Dexamethason in der Primärtherapie des MM

Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group
 Rajkumar SV et al, ASH/ASCO Joint scientific session, ASH 2008



4 Zyklen, alle 4 Wo

(falls danach < PR: 4 Zyklen Thal/Dex)

falls danach ≥ PR: weitere 4 Monate RD/Rd

Pat. können transplantiert werden

Grade 3/4 Adverse Events, %	High-Dose Arm (n = 223)	Low-Dose Arm (n = 222)	P Value
Any nonhematologic (grade ≥3)	53%	31%	< .001
Early Death (< 4mo.)	5%	0.5%	.003

Lenalidomod /Dexamethason in der Primärtherapie des MM

Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group
Rajkumar SV et al, ASH/ASCO Joint scientific session, ASH 2008

Landmark- Analyse (medianes follow-up: 36 Mo)

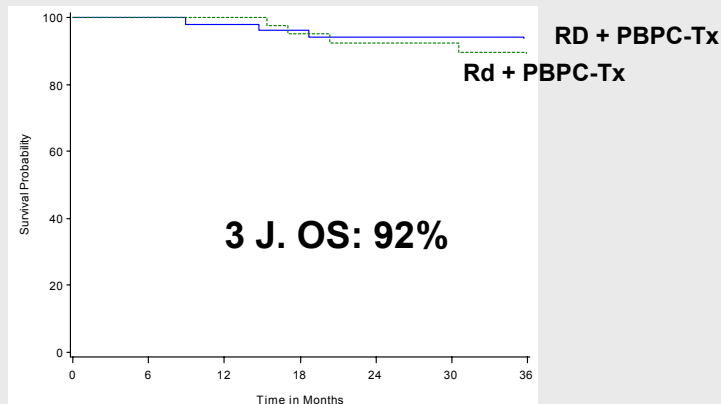
4 Induktionszyklen (RD/Rd)

HD-Mel n=90

RD n=108

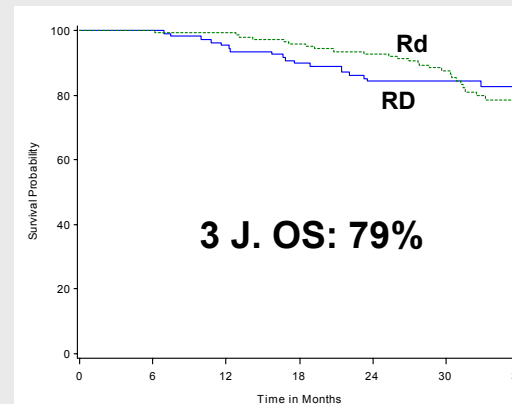
Rd n=140

OS



Stammzelltransplantation
(nach 4 Zyklen RD/Rd)

OS



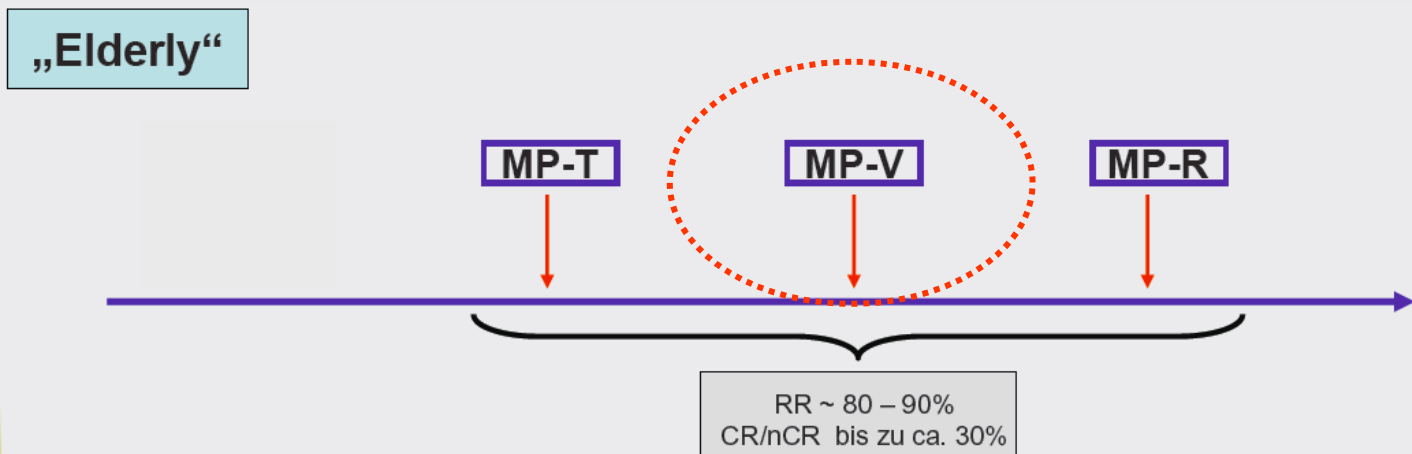
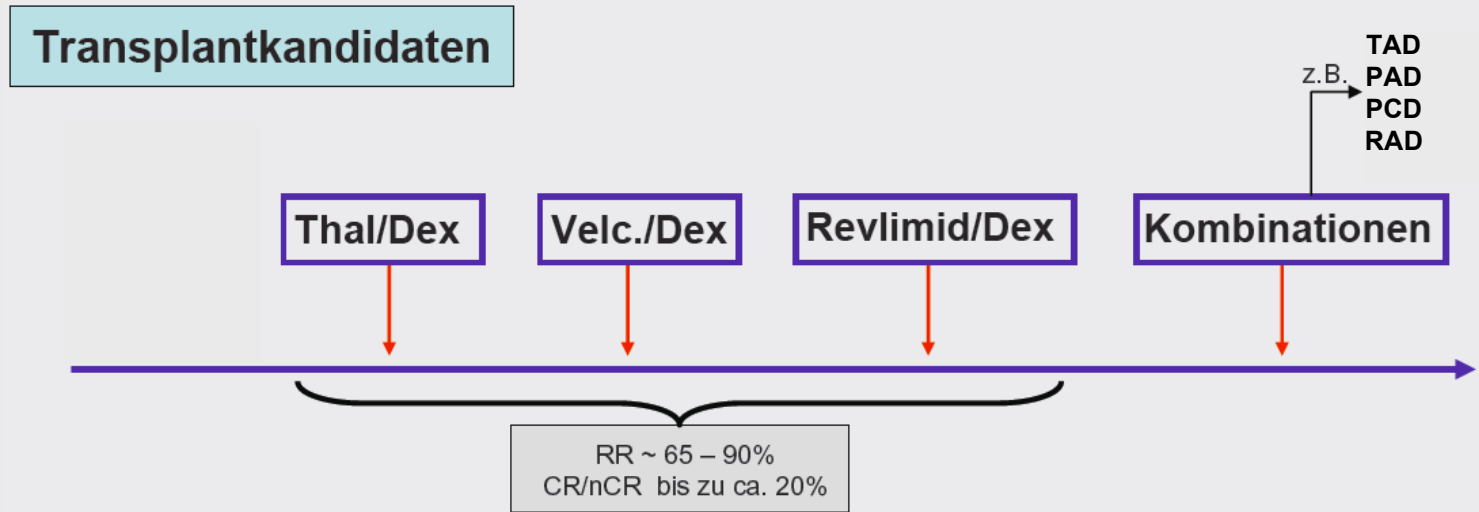
Fortführung RD oder Rd
(nach 4 Zyklen RD/Rd)

Rd – Arm: sehr niedrige Frühmortalität

Hervorragende 3 Jahresüberlebensraten

(SWOG-Study Rd vs VRd „ongoing“; Erhaltung mit Rd bis zum Progreß)

Primärtherapie des Multiplen Myeloms

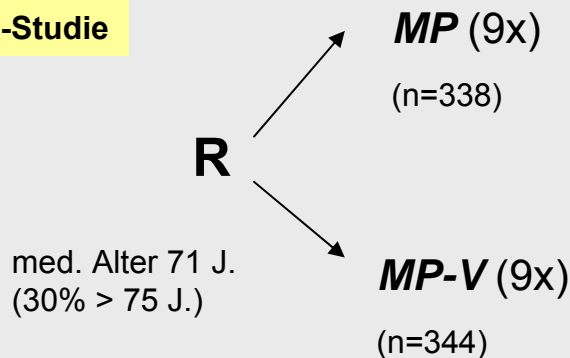


Melphalan, Prednison plus Bortezomib MP-V = V-MP

Update follow-up and results of subsequent therapy in the phase III VISTA trial: bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed multiple myeloma.
 San Miguel et al. ASH 2008 Abstract 650

ASH 2008 update: follow-up: 25,9 Mo

VISTA-Studie



alle 6 Wochen:

Bortezomib: 1,3 mg/m²

d1,4,8,11,22,25,29,32 Zyklus 1-4

d1,8,22,29 Zyklus 5-9

Melphalan: 9 mg/qm d1-4

Prednison: 60 mg/qm d1-4

NW: signifikant mehr unter MP-V
 → (46% vs 36% ≥ Grad 3)
 v.a. Neuropathie und GI
Abbruch wg. NW:
 → 14% in beiden Armen

	MP	MP-V
ORR	71%	35%
CR	30%	4%
Time to first Response	1,4 Mo	4,2 Mo

(NEJM 359:906 (2008))

update →

NW ab 5. Zyklus nicht mehr signifikant unterschiedlich (seltener Bortezomib-Gabe)

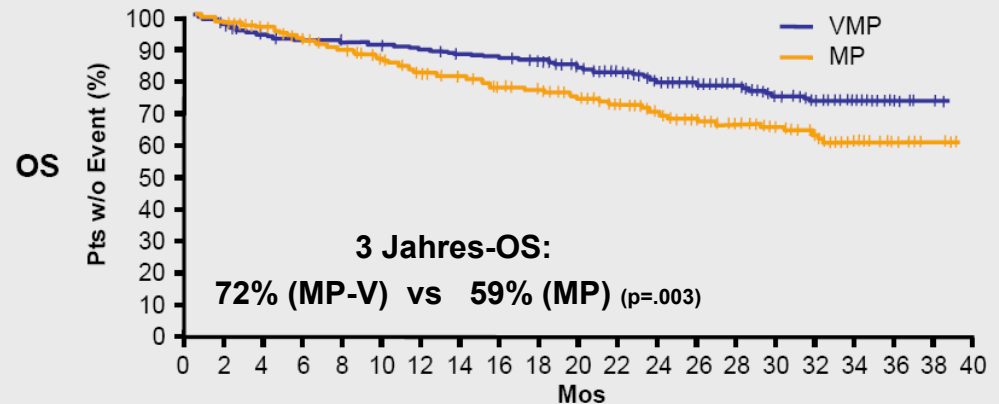
Melphalan, Prednison plus Bortezomib MP-V = V-MP

Update follow-up and results of subsequent therapy in the phase III VISTA trial: bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed multiple myeloma.

San Miguel et al. ASH 2008 Abstract 650

Behandlungsfreies Intervall:

16,6 Mo (MP-V) vs 8,4 Mo (MP)



MP-V:

- sehr aktiv mit Überlebensvorteil
- Überlebensvorteil, obwohl in der „second line“
MP-Pat. zu 43% Bortez. u. zu 44% Thal erhielten
- del 17p, t(4;14), t(14;16) ohne negat. Einfluß (ev. Nievellierung von „bad risk“?)
- inzw. zugelassen in Europa

Subgruppenanalysen

Ansprechen auf nachfolgende Rezidivtherapien

San Miguel et al.; #650

Therapie nach MP-V mit IMiDs ist möglich und effektiv !
Erneute Behandlung mit Bortezomib ebenfalls wirksam.

Rezidivtherapie	MP-V	MP
Bortez. (Komb.)	33%	45%
Thal-Komb.	44%	52%
Lenal.-Komb.	52%	55%

MP-V bei Niereninsuffizienz

Dimopoulos et al.; # 1727

Im Vergleich zu Nierengesunden gilt für MP-V:

- Ebenso wirksam (ORR, TTP, OS)
- ohne erhöhte NW-Rate
- Verbesserung der Nierenfunktion (> 60 ml/min CrCl) in 44% der Pat.

Keine Probleme mit gleichzeitiger EPO-Therapie (Wirksamkeit, Thromboembolien)

Richardson et al.; # 1741

Primärtherapie des älteren Patienten

Randomisierte Studien

1 random. Studie

TD * = MP

4 random. Studie

MP-T > MP

1 random. Studie

MP-V > MP

1 abgeschl. Stud.

MP-R ? MP

ongoing (ECOG)

MP-R ? MP-T

* TD < MP bei Pat. > 75 J.

Differentielle Primärtherapie des Multiplen Myeloms

Thal/Dex

MP-T*

Velc./Dex

MP-V*

Revlimid/Dex

MP-R⁺

Applikation	oral	i.v.	oral
Gabe bei Niereninsuff.	+ (ggf. Dosisanpass.)	+++	++ (Dosisanpassung)
NW-Spektrum	Neurotox DVT	Neurotox -	- DVT
Nivellierung von # „bad risk“	(+)	++	+
ferner:	Geringere Häm- Tox		Langzeitgabe möglich

* In Europa zugelassen

Datenlage gering

+ Zulassungstudie abgeschlossen



Aktuelle Entwicklungen ASH 2008: Therapieregime (Auswahl)

Prä-Transplant-Regime

RCd (<i>Rev + Cyc/Dex</i>)			Kumar et al.;	#91
RVd (<i>Rev + Vel/Dex</i>)			Richardson et al.;	#92
RVCd (<i>Rev + Vel + Cyc/Dex</i>)			Kumar et al.;	# 93
PCD (<i>Vel + Cyc/Dex</i>)			Knop et al.;	#2776
VCD → VTD			Bensinger et al.;	#94
VTD	vs	TD	GIMEMA	#158
VTD	vs	TD	PETHEMA	#654
PAD	vs	VAD	HOVON/GMMG-HD4	#653
RD	vs	Rd	ECOG	
„ongoing“:		VRd vs Rd	(SWOG)	
		VRd vs Vd	(ECOG)	

„Elderly“

TMP-V	vs	MP-V	GIMEMA	#652
MP-V	vs	VTP	PETHEMA	#651

„Novel“

Carfilzomib (Proteasominhibitor)	#864
Pomalidomid (IMiD)	#866
Vorinostat (HDAC-Inhib.) + Bortezomib	#871
Anti-IL6 mAB + Bortezomib	#867
Perifosin (AKT-Inhib.) + Bortezomib	#870

Primärtherapie des Multiplen Myeloms

Pat. ≤ 65 Jahre (Transplantatkandidaten)

Induktion Hochdosistherapie Konsolid. Erhaltung

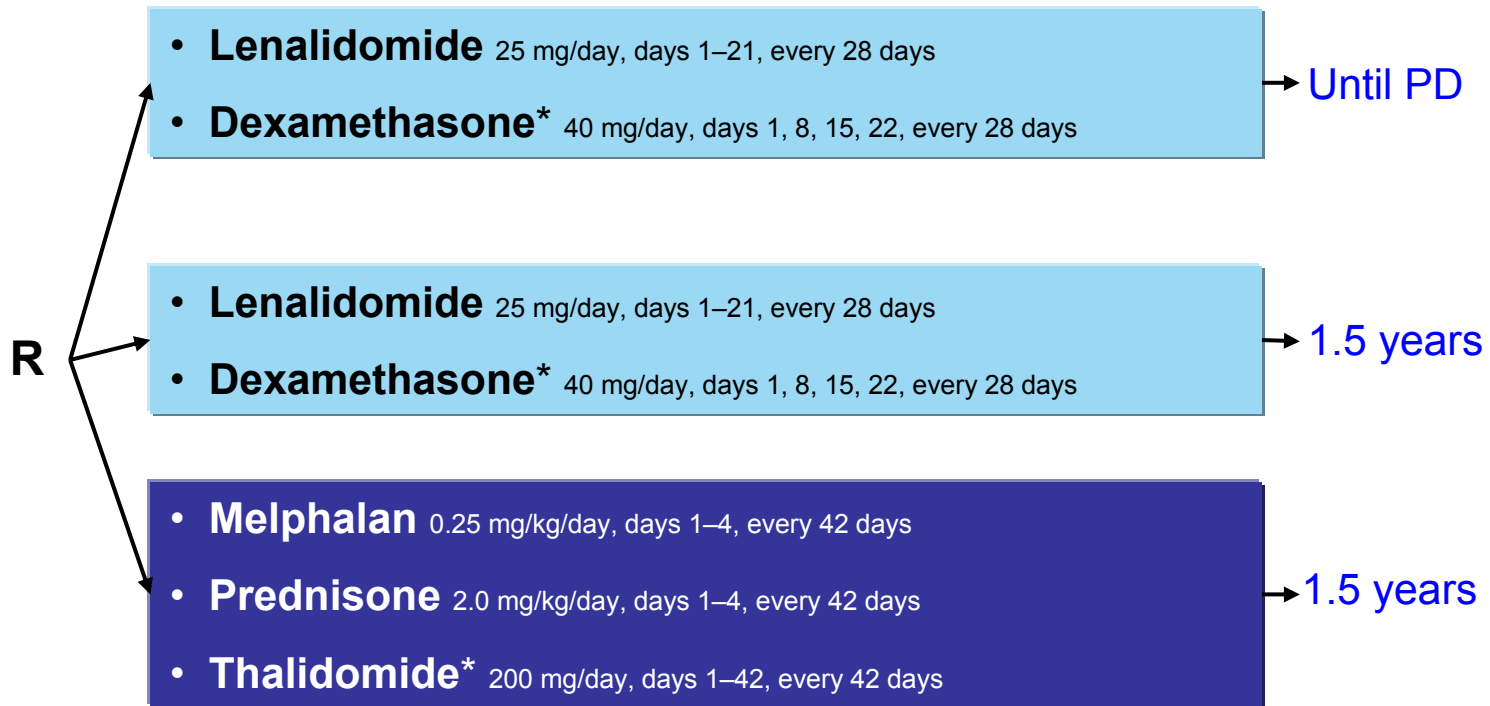
	Induktion	Hochdosistherapie	Konsolid.	Erhaltung
GMMG	PAD vs PCD	2x HD-Mel 200	RAD	Revlimid (R bis CR bis PD)
DSMM	RAD	2x HD-Mel 200 (Allogene-Tx*)	-	Revlimid (12 Mo)

PAD = Bortezomib Doxo Dex
 PCD = Bortezomib Cyclo. Dex
 RAD = Revlimid Doxo Dex

Auto - Allo
 Falls nicht „very favourable“, d.h.
 wenn nicht alle Kriterien erfüllt sind:
 - β2-Micr. ≤ 3,5
 - LDH normal
 - Albumin ≥ 3,5
 - Hb ≥ 10
 - normal Cytogen. Od. Hyperdipl.

MM-020: Len + low-dose Dex (Rd) vs MP-T in previously untreated elderly MM patients (> 65y)

Protocol CC-5013-MM-020/IFM 07-01



n = 1.590
Centres in EU,
Switzerland, USA and
Canada

Med. Klinik II – aktuelle Studienkonzepte Multiples Myelom

Rezidiv/Refraktäre Erkrankung:

Lenalidomid+ Cyclophosphamid/Dexamethason (RCd)

Patienten mit Niereninsuffizienz aufgrund einer „cast nephropathy“

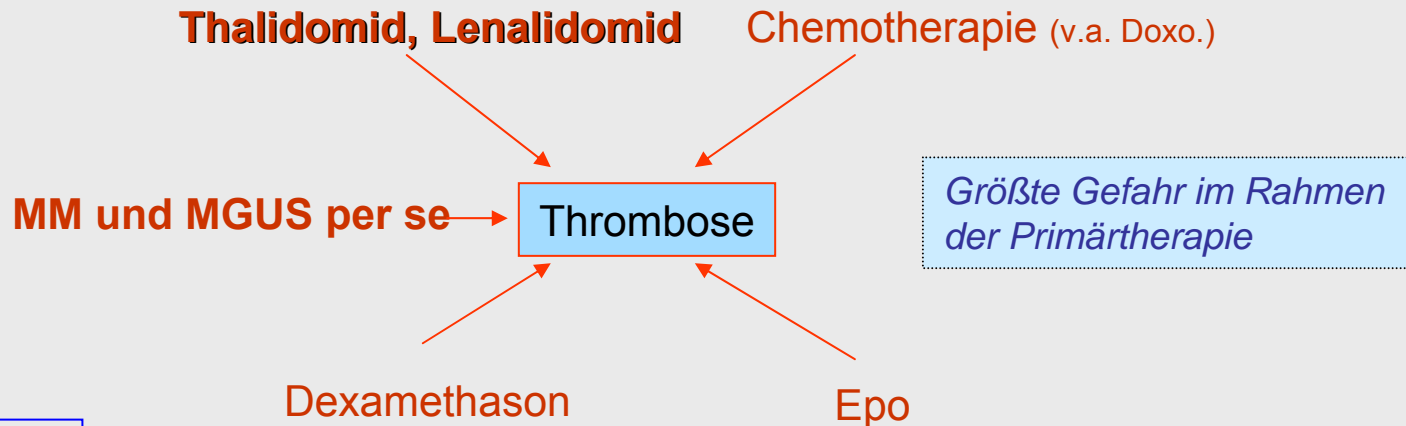
**Leichtkettenelimination via GAMBRO HC1100 und gleichzeitige PAD
Chemotherapie**

Ansprechpartner: OÄ Dr. med. Katja Weisel

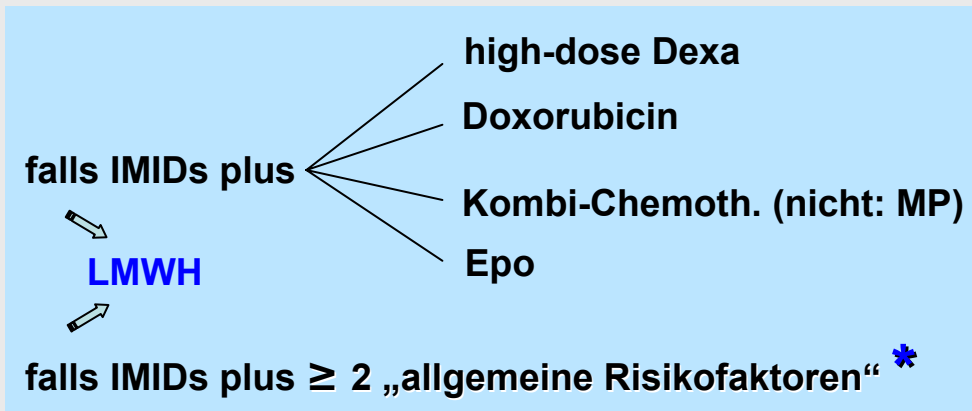
katja.weisel@med.uni-tuebingen.de

VTE unter IMIDs beim Multiplen Myelom

Optimale Prophylaxe-Strategien sind noch nicht definiert; s.u.a. z.B. ASH 2008 # 2403
Derzeitige Strategie: Palumbo et al. Leukemia 2008



Prophylaxe



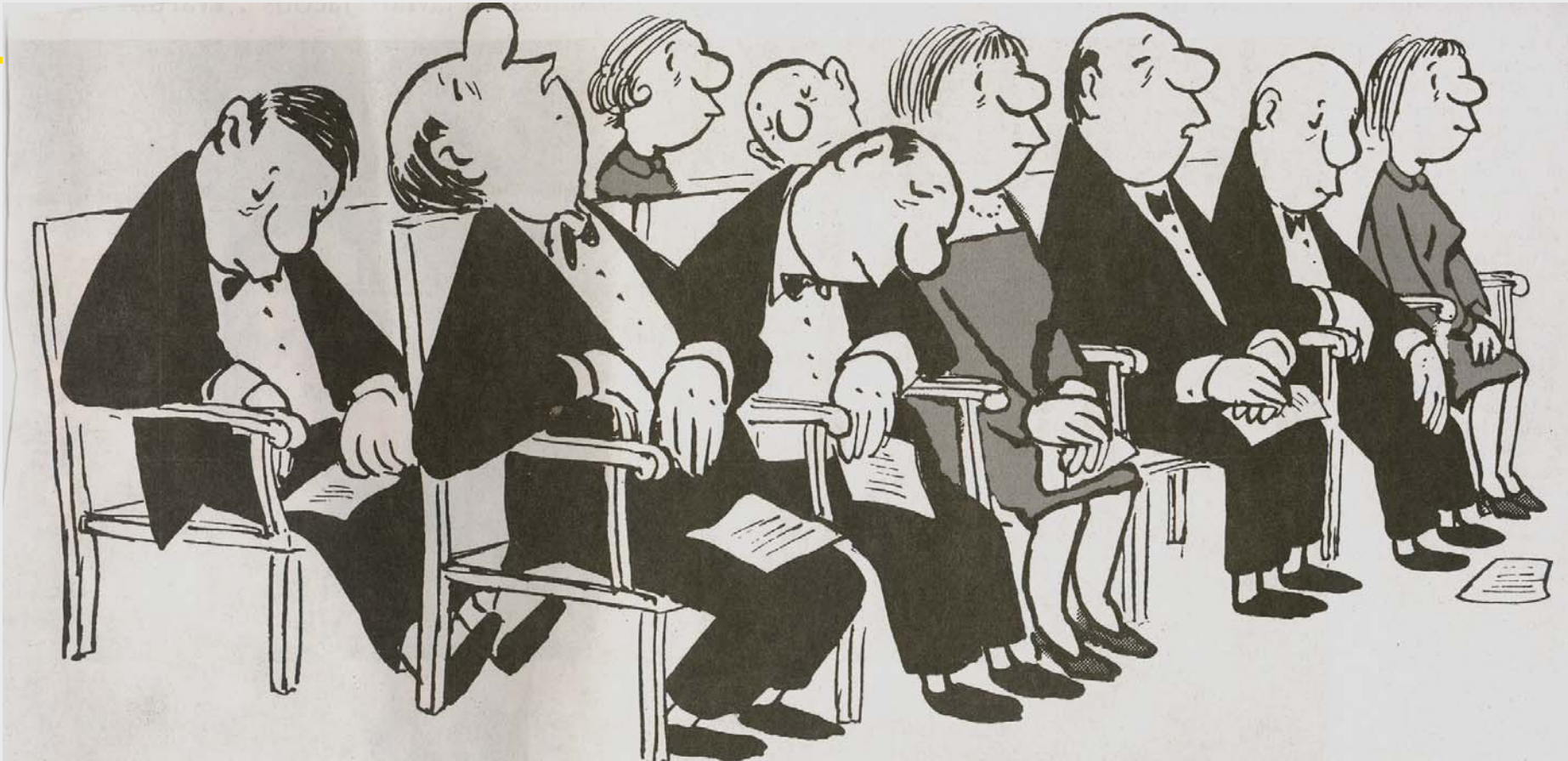
* „Risikofaktoren“

- Primärtherapie
- Alter > 55 J.
- Thromboseanamnese
- liegender ZVK
- Komorbiditäten (z.B. Infekt., Diabetes, Herz/Nierenerkr.)
- Adipositas
- Immobilisation
- chirurg. Eingriffe
- hereditäre Thrombophilie

Ansonsten: → ASS 100mg (300mg?)

Cave: Thrombopenie verhindert VTE nicht

Danke für Ihre Aufmerksamkeit



Diskussion