

Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses New Orleans, 2009

Multiples Myelom

Prof. Dr. L. Kanz



**Medizinische Universitätsklinik
Abt. Onkologie / Hämatologie**



Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses New Orleans, 2009

Multiples Myelom

- Primärtherapie des Transplantkandidaten
- Primärtherapie des älteren Patienten
- Konsolidierung / Erhaltung
- Neuentwicklungen



Primärtherapie des jüngeren Patienten

Ziel der Induktionstherapie ist, für Hochdosis-Melphalan geeigneten Patienten die rasche, tiefgreifende Response

Ziel ist CR /VGPR vor und nach einer Hochdosistherapie

Kombinationstherapien; insbesondere bei Hochrisikopatienten

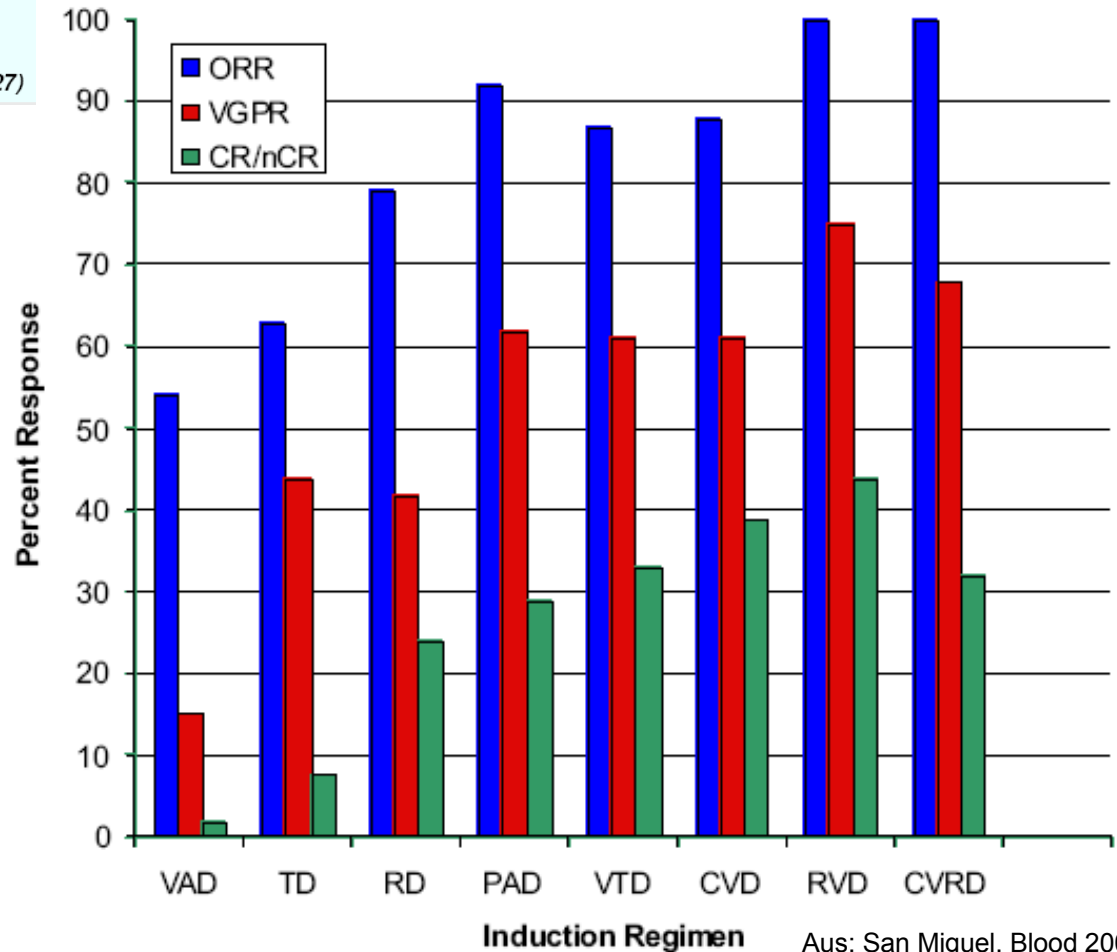
„Prä-Transplant“- Regime (Auswahl)

RVd = VRd (<i>Rev + Vel/Dex</i>)			Richardson et al.	#1218
VCD			DSMM	#131
VTD	vs	TD	GIMEMA	#351
VTD	vs	VD	IFM	#354
VTD	vs	VTDC	Ludwig et al.	#2312
VD	vs	VAD	IFM	#353
„ongoing“:		VRd vs Rd (<i>SWOG</i>)		
		VRd vs Vd (<i>ECOG</i>)		
		VRd vs VRdC vs VCd (<i>Kumar, #127</i>)		

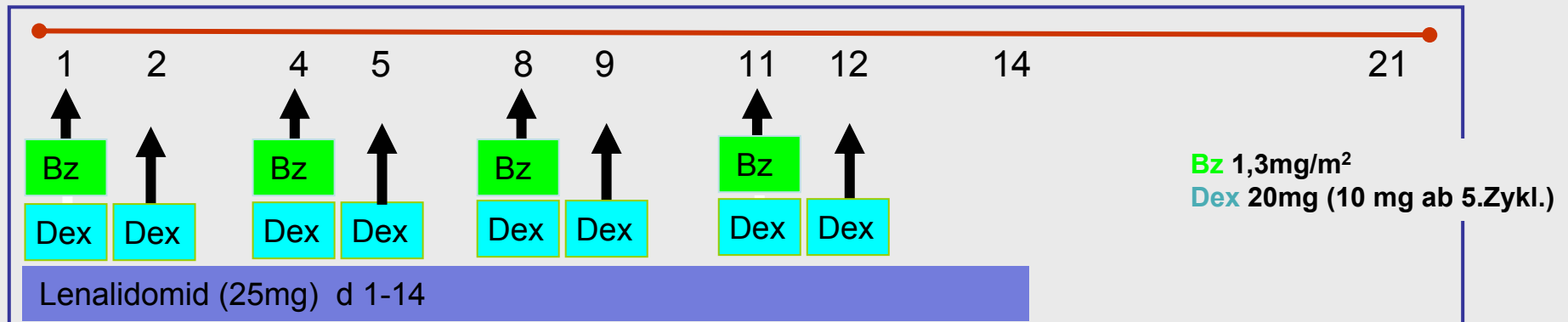


Primärtherapie des jüngeren Patienten

RVd = VRd (<i>Rev + Vel/Dex</i>)	Richardson et al.	#1218
VCD	DSMM	#131
VTD vs TD	GIMEMA	#351
VTD vs VD	IFM	#354
VTD vs VTDC	Ludwig et al.	#2312
VD vs VAD	IFM	#353
„ongoing“:		
VRd vs Rd (<i>SWOG</i>)		
VRd vs Vd (<i>ECOG</i>)		
VRd vs VRdC vs VCd (<i>Kumar, #127</i>)		



VRD = VRd = RVd beim neudiagnostizierten MM



Phase II (n=35)	
CR + nCR	57 %
≥ VGPR	74 %
≥ PR	100 %

Med. follow-up: 21 months

Med. PFS nicht erreicht

- 18-Mo PFS: 75%

- keine Unterschiede im PFS für Pat. die ASCT erhielten oder nicht

Med. OS nicht erreicht

- 18-Mo OS: 97%

Häufigste AEs:

Sensor. PN (80%) (Grad 3: 7%; keine Grad 4)

Fatigue (64%), Obstip. (61%),

Beinödeme (45%),

Muskelschmerz (44%); DVT/PE: 6%

▪ keine Therapie-assoz. Mortalität

Richardson et al. ASH 2009, Abstract 1218



Primärtherapie des älteren Patienten

Randomisierte Studien

1 random. Studie

TD* = MP

* TD < MP bei Pat. > 75 J.

5 random. Studie

MP-T > MP

1 random. Studie

MP-V > MP

⇒ ASH 2009

MP-R ? MP

ongoing (ECOG)

MP-R ? MP-T

cave: die „neuen“ Regime wurden bislang noch nicht gegeneinander verglichen

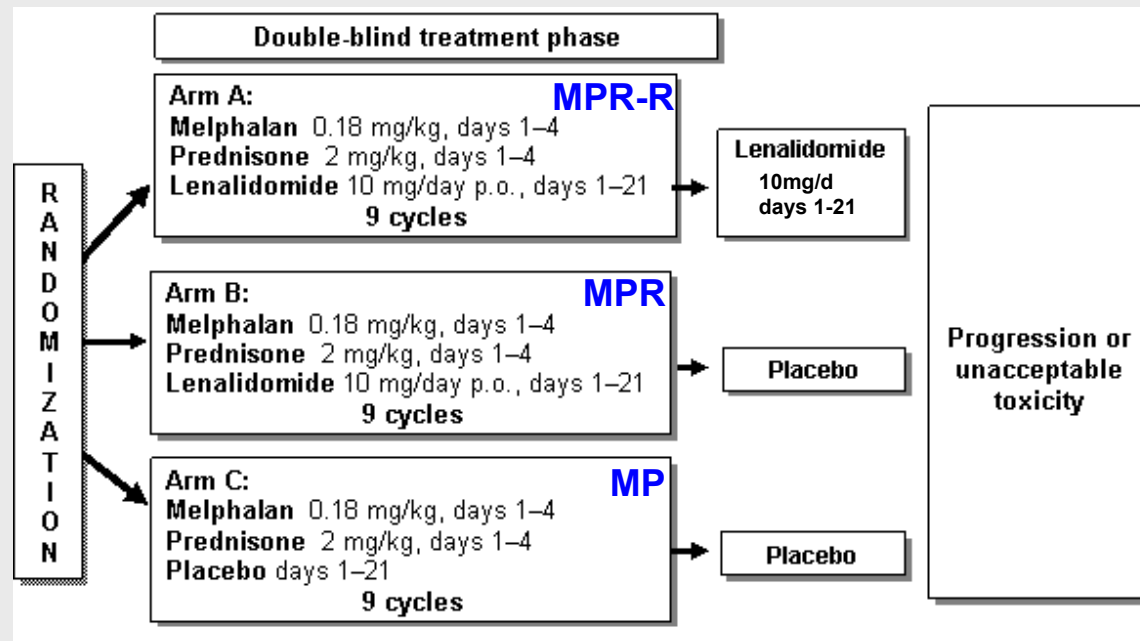


Primärtherapie des älteren Patienten

Melphalan, Prednison plus Lenalidomid (Revlimid®) = MPR

Palumbo et al., ASH 2009, Abstract 613

Multicenter-, Multinational-Studie
n=459; > 75 J.: 25%



1 Zyklus = 28 Tage

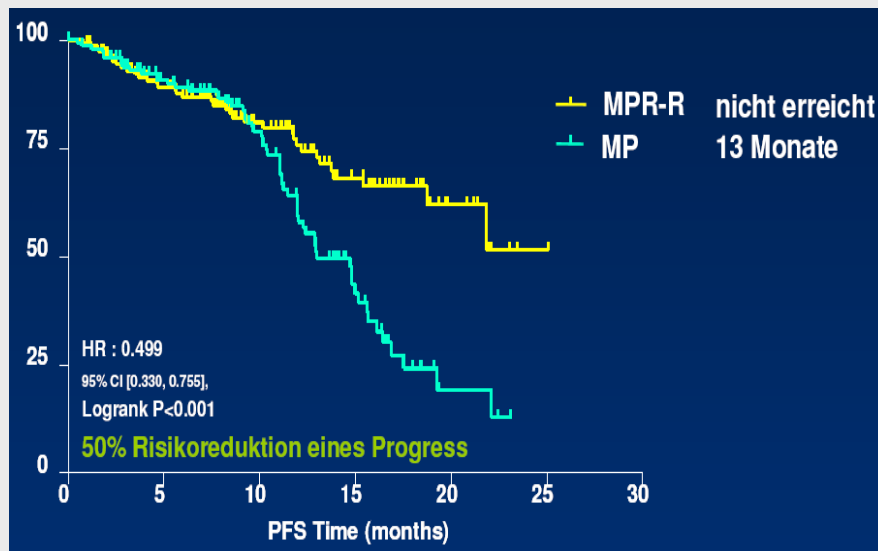


Primärtherapie des älteren Patienten

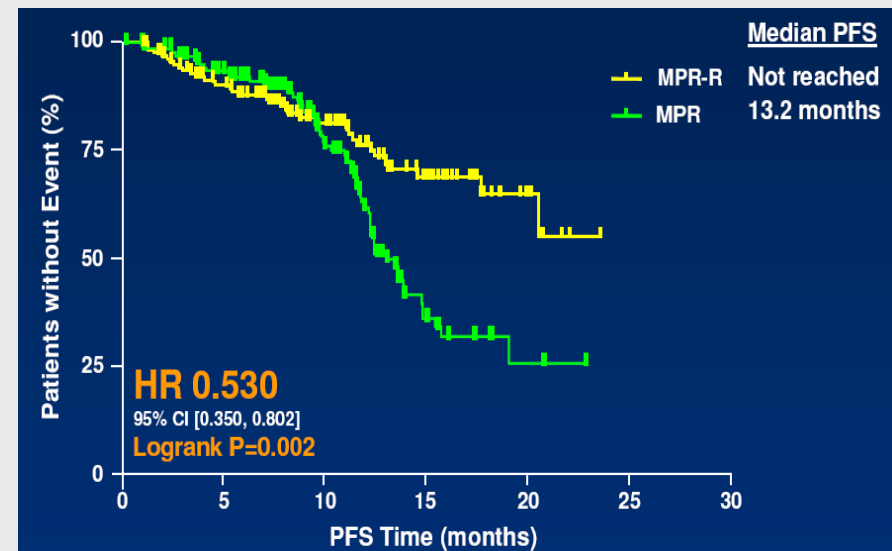
Melphalan, Prednison plus Lenalidomid (Revlimid®) = MPR

Palumbo et al., ASH 2009, Abstract 613

Primärer Endpunkt: PFS MPR-R vs MP



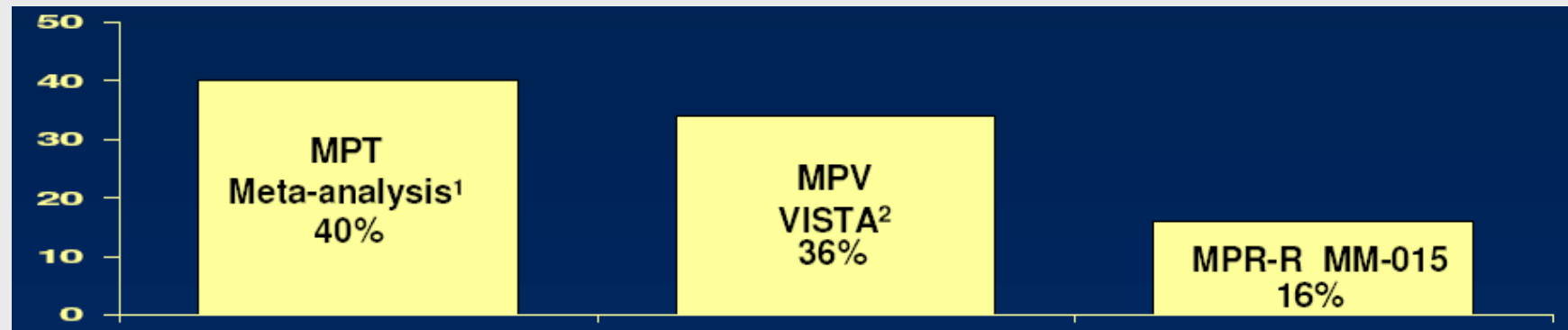
Sekundärer Endpunkt: PFS MPR-R vs MPR



Primärtherapie des älteren Patienten

Randomisierte Studien

Abbrechraten



**36% Grad 4 Neutropenien (febril in < 7%)
(G-CSF bei 49% d. Pat.)**

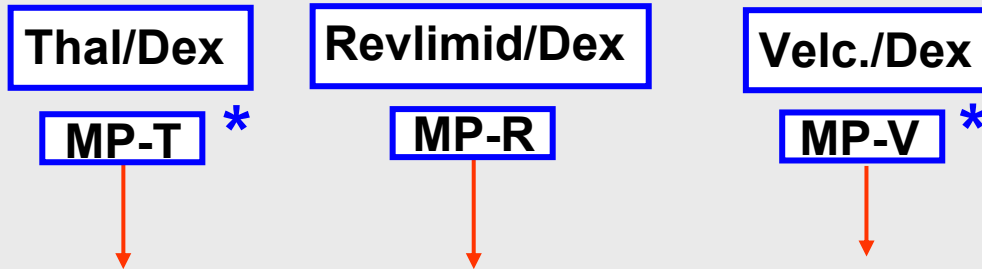
Keine Grad 3 / 4 Neuropathien

1 Kapoor et al., ASH 2009 Abstract 615

2 San Miguel et al., NEJM 2008



Differentielle Primärtherapie des Multiplen Myeloms



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

- * In Europa zugelassen
- # Datenlage noch gering



Alters- und Komorbiditäts-adjustierte Dosierungen

	65 – 75 Jahre	> 75 Jahre	ev. weitere Reduktionen
Dexamethason	40 mg wöchentlich	20 mg wöchentlich	10 mg wöchentlich
Melphalan	0,25 mg/kg d 1-4	0,18 mg/kg d 1-4	0,13 mg/kg d 1-4
Thalidomid	200 mg/d	100 mg/d	50 mg/d
Lenalidomid	25 mg d 1-21 (10 mg in MPR)	15 mg d 1-21 (5 mg in MPR)	10 mg d 1-21 (5 mg alle 2 Tage in MPR)
Bortezomib	1,3 mg/m ² 2 x pro Woche	1,3 mg/m ² 1 x pro Woche	1,0 mg/m ² 1 x pro Woche

(nach A. Palumbo, 2009)

Bortezomib-Dosierung

	MP-V Vista-Studie 2 x / Woche	MP-V Palumbo ASH 2009 #128 1 x / Woche
PN (Gr. 3/4)	13 %	2 %
CR	30 %	23 %
2 J PFS	50 %	58%
Abbruch	24 %	4 %

1 x / Woche

- CR geht zurück
- es bleiben mehr Pat. in d. Therapie
- Gesamtdaten nicht schlechter

Konsolidierungs- / Erhaltungs-Therapie beim MM

„elderly“

MPR → R

GIMEMA, ASH 2009, Abstract 613

VMP — Y — VT
 VP

PETHEMA, ASH 2009, Abstract 3



Konsolidierungs- / Erhaltungs-Therapie beim MM

“Elderly”: VMP vs VTP bei Neudiagnose

(PETHEMA Studie)

		Toxicity profile		
		VT	VP	
Induktion	≥G3 Adverse events			VTP
	Anemia	2%	2%	
	Neutropenia	1%	3%	
	Thrombocytopenia	1%	1%	
Erhaltung	GI toxicities	1%	4%	VTP 2 VS VP
	Peripheral neuropathy	2%	5%	
	Infections	1%	2%	
	Thromboembolic events	-	1%	
	Cardiologic events	1%	2%	
	Treatment discontinuation	5%	7%	
	Deaths	1%	1%	
VT		VP		
Bortezomib: 1.3 mg/m ² (d 1, 4, 8, 11) alle 3 Mo		Bortezomib: 1.3 mg/m ² (d 1, 4, 8, 11) alle 3 Mo		
Thalidomide: 50 mg täglich		Prednisone: 50 mg jeden 2. Tag		

post Induktion: ORR vergleichbar (zw. VMP u. VTP) jedoch VMP besser toleriert

post Erhaltung: ORR vergleichbar (zw. VT u. VP)

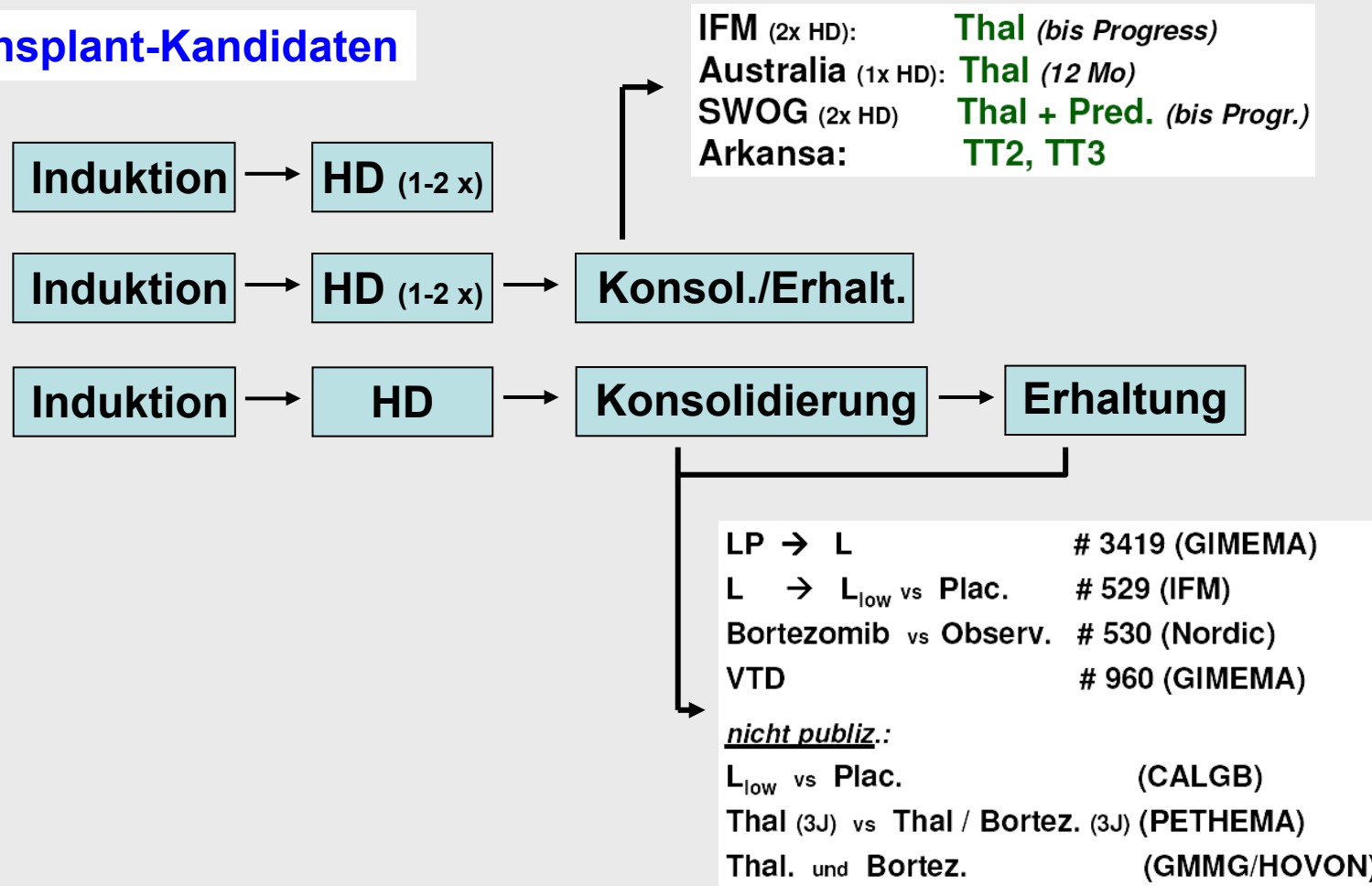
PFS: VMP → VT bestes Regime

Mateos et al. ASH 2009 Abstract 3



Konsolidierungs- / Erhaltungs-Therapie beim MM

Transplant-Kandidaten



Konsolidierungs- / Erhaltungs-Therapie beim MM

Lenalidomid als Konsolidierung & Erhaltungstherapie nach dosisreduzierter ASCT (65 – 75 J.) Studie der GIMEMA



PAD = Bortezomib+Pegylated Doxorubicin+Dexamethasone

LP = Lenalidomide 25mg Tag 1-21 + Prednisone 50mg jeden zweiten Tag

L = Lenalidomide 10mg Tag 1-21 (4% d. Pat benötigten G-CSF)

	Post Induktion	Post Transplant.	Post Konsolid.
≥ VGPR	58 %	82 %	86 %
CR	13 %	38 %	66 %

2-J. PFS: 69%

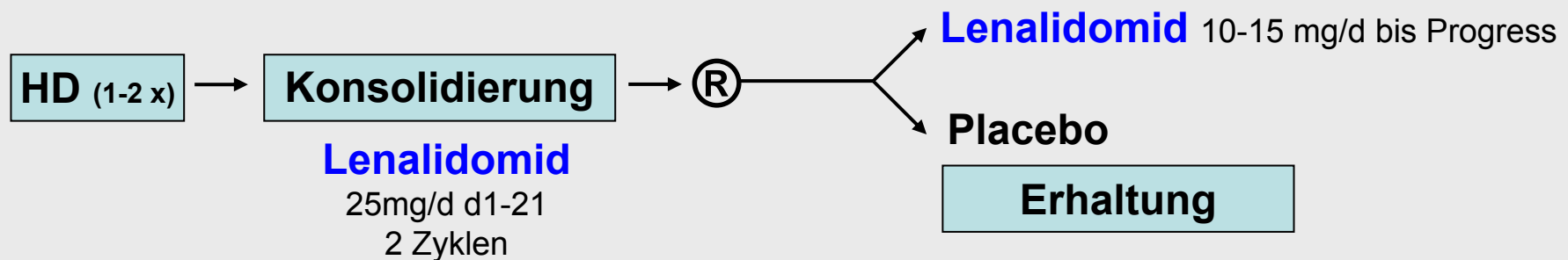
2-J. OS: 66%

Gay et al., ASH 2009 Abstract 3419



IFM 2005-02: Lenalidomid als Konsolidierung & Erhaltungstherapie nach ASCT

Attal et al.; ASH 2009, Abstract 529



Bei 15 % Upgrade der Response durch Konsolidierung

Vor Konsolid.	➡	Nach Konsolid.
5 CR	➡	sCR
29 VGPR	➡	27 CR 2 sCR
25 PR	➡	18 VGPR 6 CR 1 sCR

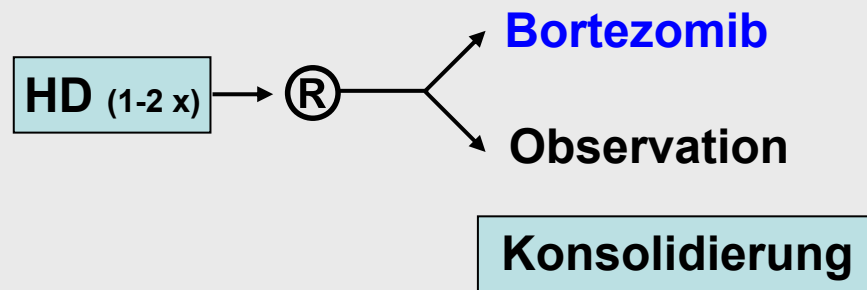
n= 542

Bei 12% mußte Dosis ↓
Bei 8% mußte abgesetzt werden



Bortezomib Konsolidierungstherapie nach ASCT

Mellqvist et al.; ASH 2009, Abstract 530



Bortezomib (n=149)
 1.3 mg/m²
 2 x / Wo für zwei 3-Wochen Zyklen
 Dann 1 x / Wo für vier 4-Wochen Zyklen
 (gesamt 20 Injek. Über 21 Wochen)

NW: „feasible“
 Gr. 3/4 PN: 3%

Bei 20 % Upgrade der Response durch Konsolidierung

Efficacy, %	Bortezomib	Observation	P
Post-ASCT			
CR/nCR	23%	21%	
Post-consolidation (6-months post-randomization)			
CR/nCR	54%	35%	<0.005
Improved from PR to CR/nCR	20%	12%	0.06
Relapse during initial 6 months	1%	6%	<0.05

Aktuelle Entwicklungen ASH 2009: Therapieregime (Auswahl)

„Prä-Transplant“- Regime

RVd = VRd (<i>Rev + Vel/Dex</i>)		Richardson et al.	#1218
VCD		DSMM	#131
VTD	vs	TD	GIMEMA #351
VTD	vs	VD	IFM #354
VTD	vs	VTDC	Ludwig et al. #2312
VD	vs	VAD	IFM #353
„ongoing“:		VRd vs Rd (<i>SWOG</i>)	
		VRd vs Vd (<i>ECOG</i>)	
		VRd vs VRdC vs VCd (<i>Kumar, #127</i>)	

„Novel“

Carfilzomib (Proteasominhibitor)	#302, 303, 430
Pomalidomid (IMiD)	#301, 429
Vorinostat / Panobinostat (HDAC-Inhib.) + Bortezomib	#305
Perifosin (AKT-Inhib.) + Bortezomib	



Neuentwicklungen beim Multiplen Myelom

ca. 180 verschiedene Medikamente → 30 gingen in die klinische Entwicklung

Carfilzomib

Irreversibler Proteasom-Inhibitor

Relaps/Refrakt.

Bortezomib-naïve Pat.: ORR 45% (n=57)

Bortezomib-vorbehandelt: ORR 18% (n=35)

- Periphere Neuropathie: „gering“
- Kreatininanstieg bei ca. 25% (→ Hydrierung!)
- Fatigue (~ 60%)
- Nausea (~ 50%)
- Dyspnoe (~ 30%)

ASH 2009 Abstract 302, 303, 430



Neuentwicklungen beim Multiplen Myelom

ca. 180 verschiedene Medikamente → 30 gingen in die klinische Entwicklung

Pomalidomid

inzwischen 3. IMiD

Phase II (Lacy et al., JCO 2009, refrakt./relab. MM)

2mg/d plus low dose Dex

Ansprechen (ORR)

Insgesamt: **63%** (n=60)

Lenalidomid-refrakt.: **60%** (n=10)

Bortezomib-refrakt.: **40%** (n=20)

med. PFS 11,6 Mo

Phase II (Lacy et al., ASH 2009 #429, refrakt./relab. MM)

2-4 mg/d plus low dose Dex

Lenalidomid-refraktäre Patienten (n=34)

Ansprechen (ORR) 50%

	Toxicity	Gr.3	Gr.4	Total
Hematologic	Anemia	4	0	4 (12%)
	Neutropenia	5	4	9 (26%)
	Thrombocytopenia	3	0	3 (9%)
Non-Hematologic	Pneumonia	1	0	1(3%)
	Hyperglycemia	0	1	1(3%)
	Pneumonitis	1	0	1(3%)
	Edema	1	0	1(3%)
	Fatigue	3	0	3 (9%)
	Dermatology	1	0	1(3%)

Neuropathie: 8 Patienten (5 davon mit vorbestehender Neuropathie)
Grad 1: 15%, Grad 2: 8%

keine thromboembolischen Komplikationen

Primärtherapie des Multiplen Myeloms

Pat. ≤ 65 Jahre (Transplantatkandidaten)

	Induktion	Hochdosistherapie	Konsolid.	Erhaltung
GMMG	PAD vs PCD	2x HD-Mel 200	RD	Revlimid R <ul style="list-style-type: none"> 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.



Med. Klinik II – aktuelle Studienkonzepte Multiples Myelom

- Primärtherapie „elderly“:

MM-020 Studie

- Rezidiv/Refraktäre Erkrankung:

1. Rezidiv: - **Revlimid / Dexamethason** (*Studienleitung: Celgene*)

mit radiologischem Assessment

2. Rezidiv: - **Revlimid / Cyclophosphamid i.v. / Dexamethason (RCD)**

(Leitung: PD Dr Kropff, Münster)

- 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



MM-020: Len + low-dose Dex vs MPT in previously untreated MM

Inclusion criteria

- Previously untreated MM
- Age \geq 65 years or not a candidate for transplantation
- No neuropathy of grade $>$ 2
- $Cl_{Cr} > 30$ ml/min

- **Lenalidomide** 25 mg/day, days 1–21, every 28 days
- **Dexamethasone*** 40 mg/day, days 1, 8, 15, 22, every 28 days

→ Until PD

- **Lenalidomide** 25 mg/day, days 1–21, every 28 days
- **Dexamethasone*** 40 mg/day, days 1, 8, 15, 22, every 28 days

→ 18 four-week cycles or until PD

- **Melphalan** 0.25 mg/kg/day, days 1–4, every 42 days
- **Prednisone** 2.0 mg/kg/day, days 1–4, every 42 days
- **Thalidomide*** 200 mg/day, days 1–42, every 42 days

→ 12 six-week cycles or until PD

n = 1,590
Centres in
EU, Switzerland,
USA and Canada

*In patients older than 75 years

- Dexamethasone 20 mg/day
- Thalidomide 100 mg/day
- Melphalan 0,20 mg/kg/day

Celgene Corporation.

Protocol CC-5013-MM-020/IFM 07-01. 2007; data on file.



Med. Klinik II – aktuelle Studienkonzepte Multiples Myelom

- Primärtherapie „elderly“:

MM-020 Studie

- Rezidiv/Refraktäre Erkrankung:

1. Rezidiv: - **Revlimid / Dexamethason** (*Studienleitung: Celgene*)

mit radiologischem Assessment

2. Rezidiv: - **Revlimid / Cyclophosphamid i.v. / Dexamethason (RCD)**

(Leitung: PD Dr Kropff, Münster)

- 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



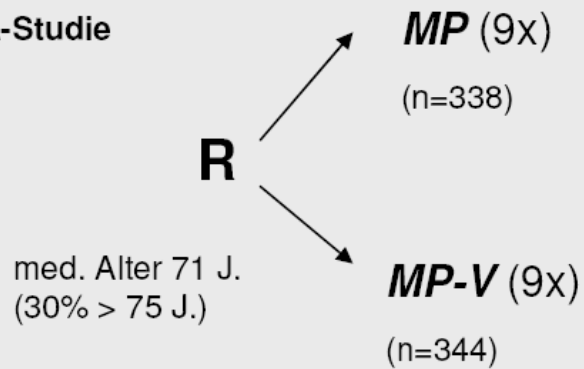
DANKE



Primärtherapie des älteren Patienten

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

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

San Miguel et al. N Engl J Med 2008



Melphalan, Prednison plus Bortezomib MP-V = VMP

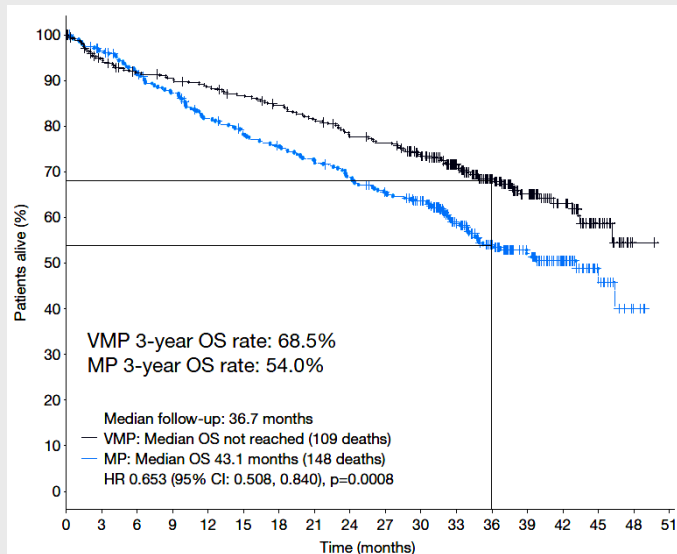
Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.
San Miguel et al. N Engl J Med 2008

ASH 2009 Update

Mateos et al. ASH 2009 Abstract 3859

NEJM-Pub.: follow-up: 16,3 Mo

ASH 2009 update: follow-up: 36,7 Mo



52% der VMP and 69% der MP Pat. erhielten nachfolgende Therapien

Subsequent therapy and responses achieved	VMP arm (n=178)	MP arm (n=233)
Bortezomib-based therapy, n (%)	43 (24)	116 (50)
CR + PR	Bortezomib 47%	59%
CR	retreatment 6%	8%
Thalidomide-based therapy, n (%)	81 (46)	110 (47)
CR + PR	41%	53%
CR	3%	5%
Lenalidomide-based therapy, n (%)	57 (32)	30 (13)
CR + PR	59%	52%
CR	9%	4%

MP-V: Anhaltender Überlebensvorteil gegenüber MP

Überlebensvorteil, obwohl in der „second line“

MP- Pat. zu 50% Bortez., zu 47% Thal und zu 13 % Lenalidomid erhielten

MP-V Pat. lassen sich erfolgreich im Relaps mit IMiDs und Bortezomib behandeln

Del 17p, t(4;14), t(14;16) ohne negat. Einfluß (ev. Nievellierung von „bad risk“?)

zugelassen in Europa









Nebenwirkungen Pomalidomid + low-dose Dex

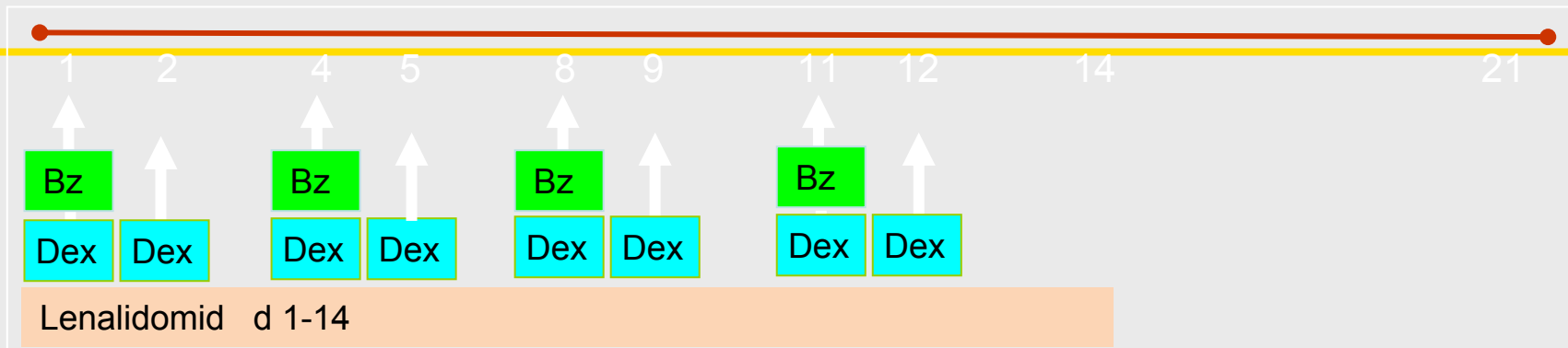
	Toxicity	Gr.3	Gr.4	Total
Hematologic	Anemia	4	0	4 (12%)
	Neutropenia	5	4	9 (26%)
	Thrombocytopenia	3	0	3 (9%)
Non-Hematologic	Pneumonia	1	0	1(3%)
	Hyperglycemia	0	1	1(3%)
	Pneumonitis	1	0	1(3%)
	Edema	1	0	1(3%)
	Fatigue	3	0	3 (9%)
	Dermatology	1	0	1(3%)

Neuropathie: 8 Patienten (5 davon mit vorbestehender Neuropathie)
Grad 1: 15%, Grad 2: 8%

Keine thromboembolischen Komplikationen



VRD = VRd = RVd beim neudiagnostizierten MM



Phase II	
CR +	57 (n=35)
≥ VGPR nCR	74
≥ PR	100

- Med. follow-up: 21 months
- Med. PFS nicht erreicht
 - 18-Mo PFS: 75%
 - Keine Unterschiede im PFS für Pat. die ASCT erhielten oder nicht
- Med. OS nicht erreicht
 - 18-Mo OS: 97%

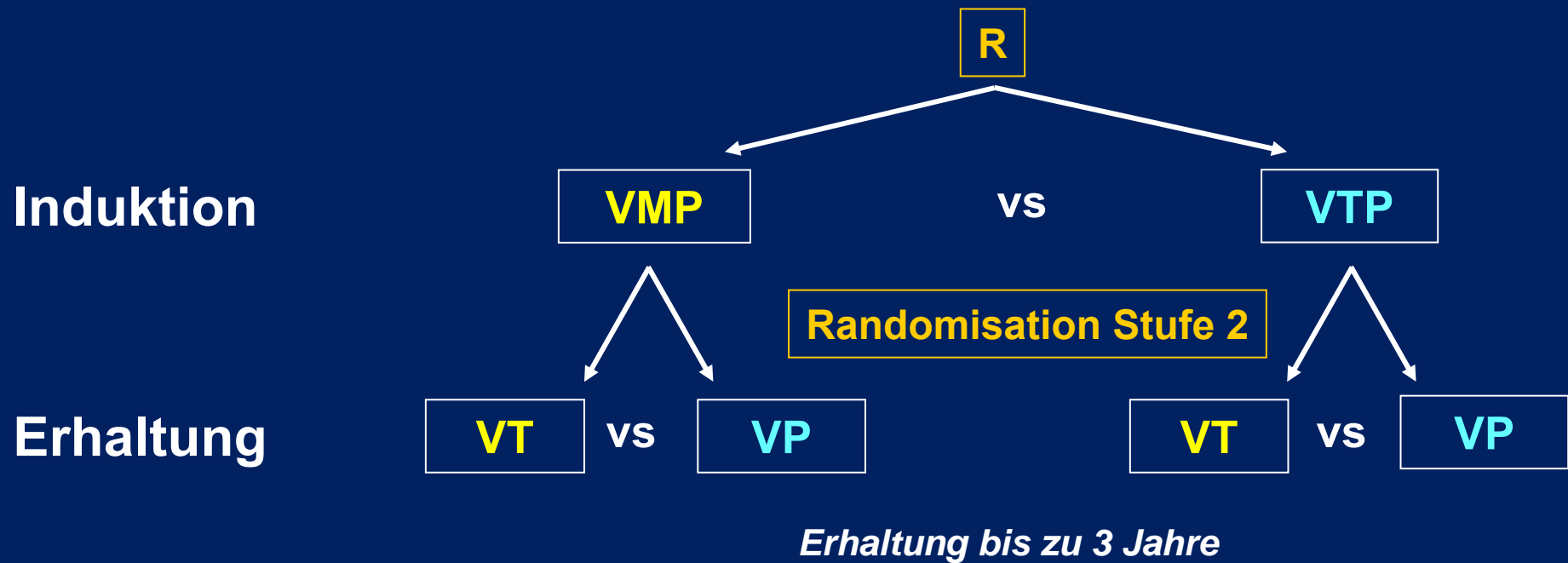
• Häufigste AEs:

- Sensor. PN (80%), Fatigue (64%), Obstip. (61%), Beinödeme (45%), Muskelschmerz (44%)
 - Grade 3 PN: 7%, keine Grade 4
- DVT/PE: 6%
- Keine Therapie-assoz. Mortalität



Phase II (n=35)	
CR + nCR	57 %
≥ VGPR	74 %
≥ PR	100 %





VT

Bortezomib: 1.3 mg/m² (d 1, 4, 8, 11)
 alle 3 Mo
 Thalidomide: 50 mg täglich

VP

Bortezomib: 1.3 mg/m² (d 1, 4, 8, 11)
 alle 3 Mo
 Prednisone: 50 mg jeden 2. Tag

Toxicity profile

≥G3 Adverse events	VT	VP
Anemia	2%	2%
Neutropenia	1%	3%
Thrombocytopenia	1%	1%
GI toxicities	1%	4%
Peripheral neuropathy	2%	5%
Infections	1%	2%
Thromboembolic events	-	1%
Cardiologic events	1%	2%
Treatment discontinuation	5%	7%
Deaths	1%	1%

Toxicity profile		
≥G3 Adverse events	VT	VP
Anemia	2%	2%
Neutropenia	1%	3%
Thrombocytopenia	1%	1%
GI toxicities	1%	4%
Peripheral neuropathy	2%	5%
Infections	1%	2%
Thromboembolic events	-	1%
Cardiologic events	1%	2%
Treatment discontinuation	5%	7%
Deaths	1%	1%





Phase 3: bortezomib consolidation versus no consolidation following ASCT

Induction + single or double ASCT (n=404)



Randomization (3 months post-ASCT) (n=392)



Bortezomib (n=149)

1.3 mg/m²

day 1, 4, 8, 11 for two 3-week cycles

**then day 1, 8, 15 for four 4-week
cycles**

(total 20 injections over 21 weeks)

Observation (n=150)

Phase 3: bortezomib consolidation versus no consolidation following ASCT

Efficacy, %	Bortezomib	Observation	P
Post-ASCT			
CR/nCR	23%	21%	
Post-consolidation (6-months post-randomization)			
CR/nCR	54%	35%	<0.005
Improved from PR to CR/nCR	20%	12%	0.06
Relapse during initial 6 months	1%	6%	<0.05

- Median number of bortezomib injections: 19 (of 20); median 90% of total planned dose
- Bortezomib held for ≥ 1 cycle in 31 patients, mainly due to neuropathy (n=11) or PD (n=8)

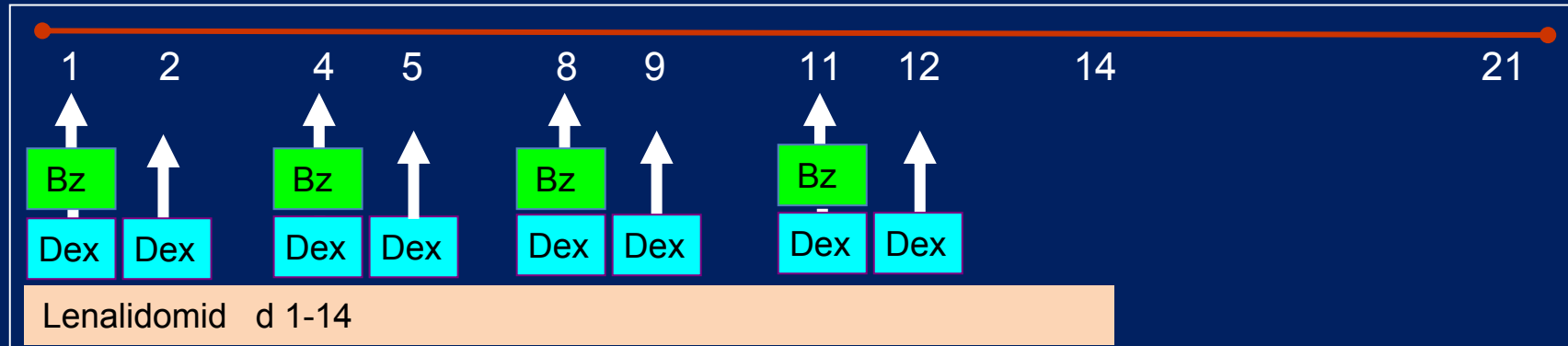
Grade 3/4 adverse events with bortezomib consolidation

- Neutropenia 22%
- Thrombocytopenia 9%
- Neurologic pain 5%
- Sensory neuropathy 3%

Conclusion

- Consolidation with bortezomib given as a single agent is feasible and improves response after ASCT

VRD = VRd = RVd beim neudiagnostizierten MM

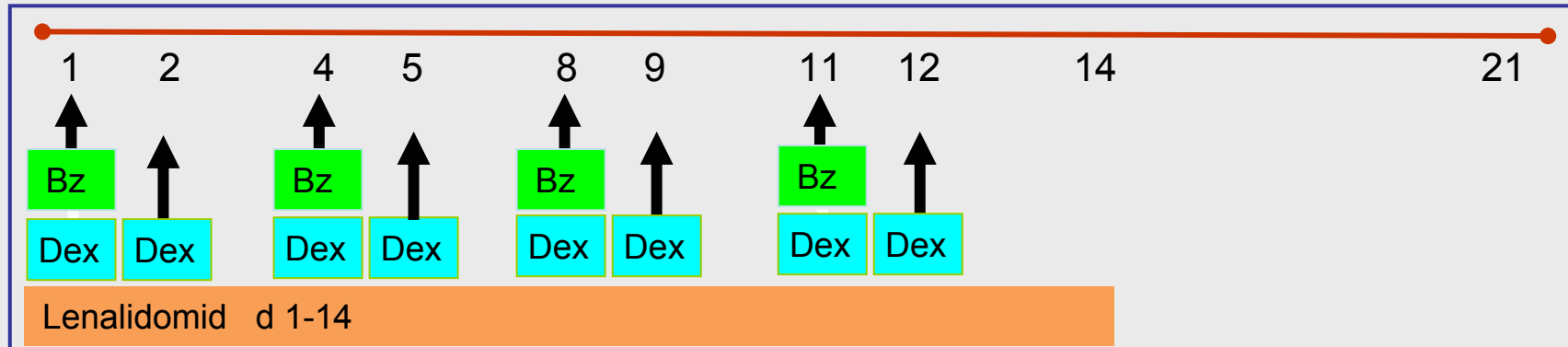


Phase II (n=35)	
CR + nCR	57
≥ VGPR	74
≥ PR	100

- Med. follow-up: 21 months
- Med. PFS nicht erreicht
 - 18-Mo PFS: 75%
 - Keine Unterschiede im PFS für Pat. die ASCT erhielten oder nicht
- Med. OS nicht erreicht
 - 18-Mo OS: 97%

- Häufigste AEs:
 - Sensor. PN (80%), Fatigue (64%), Obstip. (61%), Beinödeme (45%), Muskelschmerz (44%)
 - Grade 3 PN: 7%, keine Grade 4
- DVT/PE: 6%
- Keine Therapie-assoz. Mortalität

VRD = VRd = RVd beim neudiagnostizierten MM



Phase II (n=35)	
CR + nCR	57 %
≥ VGPR	74 %
≥ PR	100 %

Med. follow-up: 21 months

Med. PFS nicht erreicht

- 18-Mo PFS: 75%

- keine Unterschiede im PFS für Pat.
die ASCT erhielten oder nicht

Med. OS nicht erreicht

- 18-Mo OS: 97%

Häufigste AEs:

- Sensor. PN (80%), Fatigue (64%), Obstip. (61%), Beinödeme (45%), Muskelschmerz (44%) Grade 3 PN: 7%; keine Grade 4
- DVT/PE: 6%
- keine Therapie-assoz. Mortalität

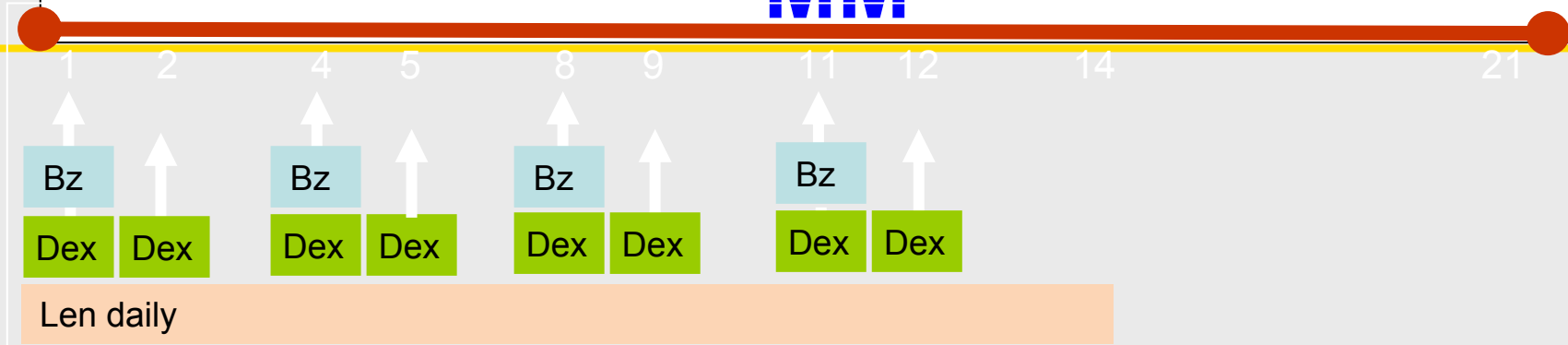
Richardson et al. ASH 2009, Abstract 1218



Vor Konsolid.	→	Nach Konsolid.
5 CR	→	sCR
29 VGPR	→	27 CR 2 sCR
25 PR	→	18 VGPR 6 CR 1 sCR

	Post Induktion	Post Transplant.	Post Konsolid.
\geq VGPR	58 %	82 %	86 %
CR	13 %	38 %	66 %

Phase 2: VRD in newly diagnosed MM



Respon	All pts	Phase II
CR +	39 (n=86)	57 (n=35)
≥ VGPR	67	74
≥ PR	100	100

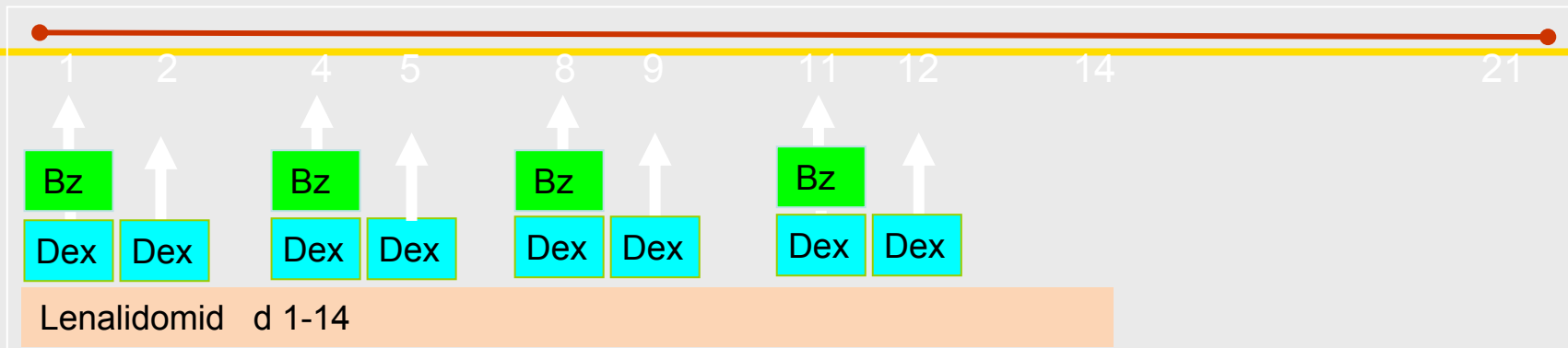
- Median follow-up: 21 months
- **Median PFS not reached**
 - **Estimated 18-month PFS rate: 75%**
 - **No difference in PFS for pts undergoing ASCT or not**
- Median OS not reached
 - **Estimated 18-month OS rate: 97%**

• Most common AEs:

- Sensory PN (80%), fatigue (64%), constipation (61%), edema limb (45%), muscle pain (44%)
 - Grade 3 PN: 7%, no grade 4
- Overall rate of DVT/PE: 6%
- No treatment-related mortality



VRD = VRd = RVd beim neudiagnostizierten MM



Phase II	
CR +	57 (n=35)
≥ VGPR nCR	74
≥ PR	100

- Med. follow-up: 21 months
- Med. PFS nicht erreicht
 - 18-Mo PFS: 75%
 - Keine Unterschiede im PFS für Pat. die ASCT erhielten oder nicht
- Med. OS nicht erreicht
 - 18-Mo OS: 97%

• Häufigste AEs:

- Sensor. PN (80%), Fatigue (64%), Obstip. (61%), Beinödeme (45%), Muskelschmerz (44%)
 - Grade 3 PN: 7%, keine Grade 4
- DVT/PE: 6%
- Keine Therapie-assoz. Mortalität



Phase II (n=35)	
CR + nCR	57 %
≥ VGPR	74 %
≥ PR	100 %



Alters- und Komorbidität-adjustierte Dosierungen Beim Multiplen Myelom (nach A. Palumbo, 2009)

				65 – 75 Jahre	> 75 Jahre	ev. weitere Reduktionen
Dexamethason				40 mg wöchentlich	20 mg wöchentlich	10 mg wöchentlich
	65 – 75 Jahre	> 75 Jahre	ev. weitere Reduktionen	0,18 mg/kg d 1-4		0,13 mg/kg d 1-4
Dexamethason	40 mg wöchentlich	20 mg wöchentlich	10 mg wöchentlich	100 mg/d		50 mg/d
Melphalan	0,25 mg/kg d 1-4	0,18 mg/kg d 1-4	0,13 mg/kg d 1-4	15 mg d 1-21 (5 mg in MPR)		10 mg d 1-21 (5 mg alle 2 Tage in MPR)
Thalidomid	200 mg/d	100 mg/d	50 mg/d	1,3 mg/m ² 2 x pro Woche		1,0 mg/m ² 1 x pro Woche
Lenalidomid	25 mg d 1-21 (10 mg in MPR)	15 mg d 1-21 (5 mg in MPR)	10 mg d 1-21 (5 mg alle 2 Tage in MPR)	1,3 mg/m ² 1 x pro Woche		1,0 mg/m ² 1 x pro Woche
Bortezomib	1,3 mg/m ² 2 x pro Woche	1,3 mg/m ² 1 x pro Woche	1,0 mg/m ² 1 x pro Woche	1,3 mg/m ² 2 x pro Woche		1,0 mg/m ² 1 x pro Woche
High Bortezomib				1,3 mg/m ² 1 x pro Woche		1,0 mg/m ² 1 x pro Woche



	MP-V Vista-Studie 2 x / Woche	MP-V Palumbo ASH 2009 #128 1 x / Woche
PN (Gr. 3/4)	13 %	2 %
CR	30 %	23 %
2 J PFS	50 %	58%
Abbruch	24 %	4 %



LP → L # 3419 (CALGB)
L → L_{low} vs Plac. # 529 (IFM)
Bortezomib vs Observ. # 530 (Nordic)
VTD # 960 (GIMMEA)

nicht publiz.:

L_{low} vs Plac. (CALGB)
Thal (3J) vs Thal / Bortez. (3J) (PETHEMA)
Thal. und Bortez. (GMMG/HOVON)

LP → L # 3419 (GIMEMA)
L → L_{low} vs Plac. # 529 (IFM)
Bortezomib vs Observ. # 530 (Nordic)
VTD # 960 (GIMEMA)

nicht publiz.:

L_{low} vs Plac. (CALGB)
Thal (3J) vs Thal / Bortez. (3J) (PETHEMA)
Thal. und Bortez. (GMMG/HOVON)



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

