



Second-line Therapie des Multiplen Myeloms

Hannover, 18.01.08

Dr. Hans J. Salwender

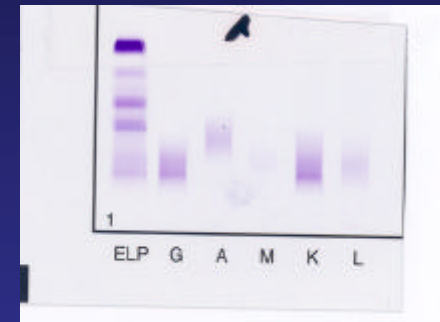
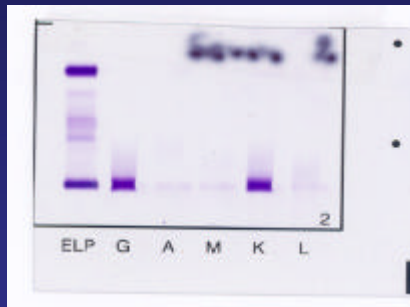
Sektionsleiter Hämatologie
Abt. Hämatologie, Onkologie,
Stammzelltransplantation
Asklepios Klinik Altona



International uniform response criteria for multiple myeloma

B G M Durie, J-L Harousseau, J S Miguel, J Bladé, B Barlogie, K Anderson, M Gertz, M Dimopoulos, J Westin, P Sonneveld, H Ludwig, G Gahrton, M Beksac, J Crowley, A Belch, M Boccadaro, I Turesson, D Joshua, D Vesole, R Kyle, R Alexanian, G Tricot, M Attal, G Merlini, R Powles, P Richardson, K Shimizu, P Tosi and G Morgan SV Rajkumar on behalf of the International Myeloma Working Group

Leukemia Mai,2006



Relapse from CR / Progressive disease: zur Kalkulation von DFS, PFS

Clinical relapse:

Zunahme der Osteolysen, Hypercalciämie, Abnahme des HB,

Zunahme des Kreatinins

Therapiealternativen in Abhängigkeit von Firstline-Therapie:

- Melphalan
- Cyclophosphamid
- Bendamustin
- Anthracycline
- Glucocorticoide
- (Vincristin)
- Etoposid
- Platin

- Thalidomid
- Velcade
- Revlimid

- Kombinationen !!!

**„Nur wer die Geschichte kennt,
der kann die Gegenwart verstehen
und die Zukunft meistern“**

„Es ist eine der schlimmsten Zeiten
unserer gegenwärtigen Entwicklungsperiode in der Medizin,
dass die historische Kenntnis der Dinge
mit jeder Generation von Studierenden abnimmt...
Was vor 5 Jahren publiziert ist, existiert nicht.“

Rudolf Virchow 1870

Therapy of primary resistant and relapsed multiple myeloma

Barlogie B, Alexanian R. 1986

VAD (kont.inf.) für Pat. mit Rezidiv oder refraktär auf Melphalan/Prednison
83 Pat.

1/3 der Pat. $\geq$ 75% Response
(hierbei 65% der Rezidivpat. Und $\frac{1}{4}$ der primär resistenten Pat.)

Hochdosis-Melphalan für Pat. refraktär auf VAD-Salvagetherapie
7 Pat.

140 mg/m² + autologe Knochenmark-Transplantation
TRM 1/7

16 Pat.

100-140 mg/m² ohne AKMT
TRM 6/16

$\geq$ 75% Response in 14/23 Pat.
„Tumor-halbierungs-Zeit“ von 0.3 Monaten

Autologous Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma: Identification of Prognostic Factors

Jagannath S, Barlogie B et al., Blood 1990

**Hochdosis-Melphalan für Pat. refraktär auf VAD-(Salvage)therapie
21 Pat.**

140 mg/m² +TBI + AKMT

Response $\geq$ 75% in 100% der Patienten

Frühtodesfälle 4/21

IFM99-06-Studie: MPT Firstline „neuer Goldstandard“

12 Zyklen Mel/Pred alle 6 Wochen

+ Thal bis max.400 mg/d bis zum Ende der MP-Therapie

vs. VAD + Melphalan 100 mg/m²

Melphalan and prednisone plus thalidomide vs. Melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Facon et al., Lancet Oct/2007

Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma

Singhal S, Barlogie B et al., NEJM 1999

84 Pat., davon 76 nach Hochdosis-Melphalan
Monotherapie mit Thalidomid, Startdosis 200 mg, gesteigert bis 800 mg

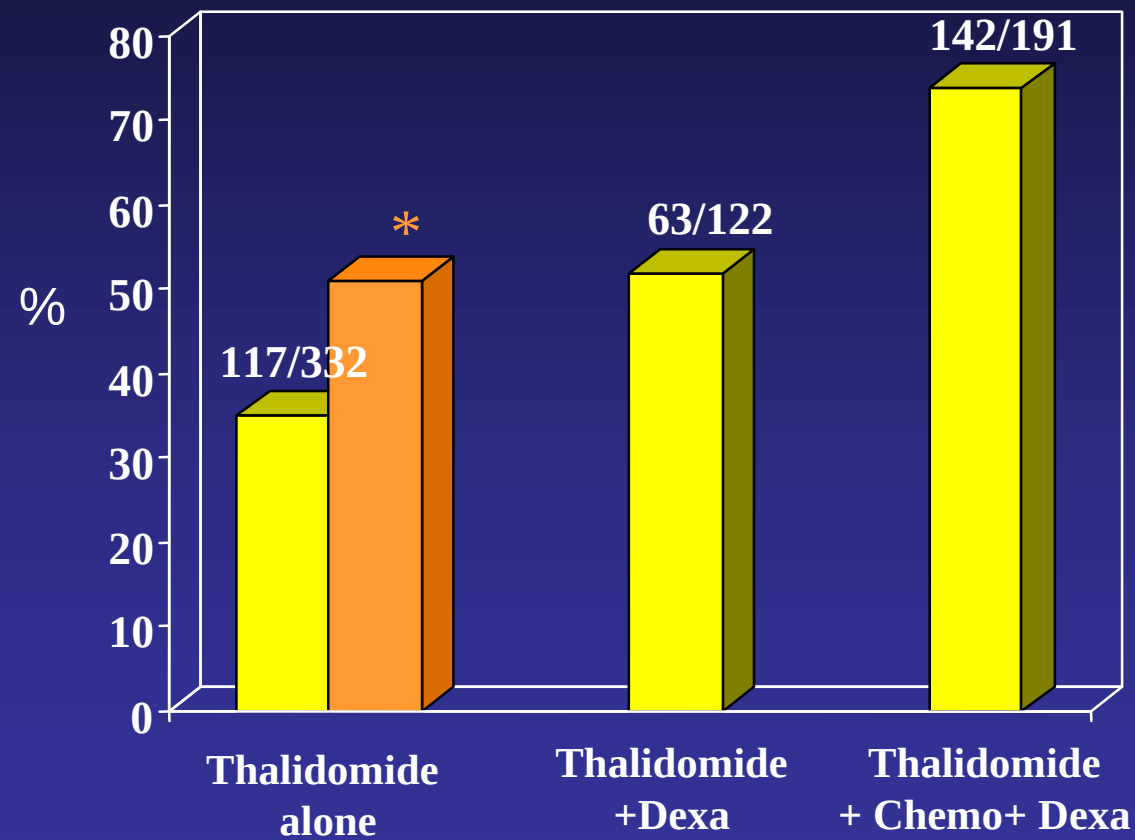
Response:

2 Pat.	CR
6 Pat.	VGPR
13 Pat.	PR
6 Pat.	MR

Zeit bis zur Response: 78 % nach 2 Monaten

EFS / OS nach 12 Monaten: 22% / 58%

Response Rate in Relapsed/Refractory Disease



* Untreated Myeloma

Bortezomib im Rezidiv

APEX-Studie

PAD im Rezidiv vs. VAD in der Induktion (Morris et al.,ASH 2007 # 2724)

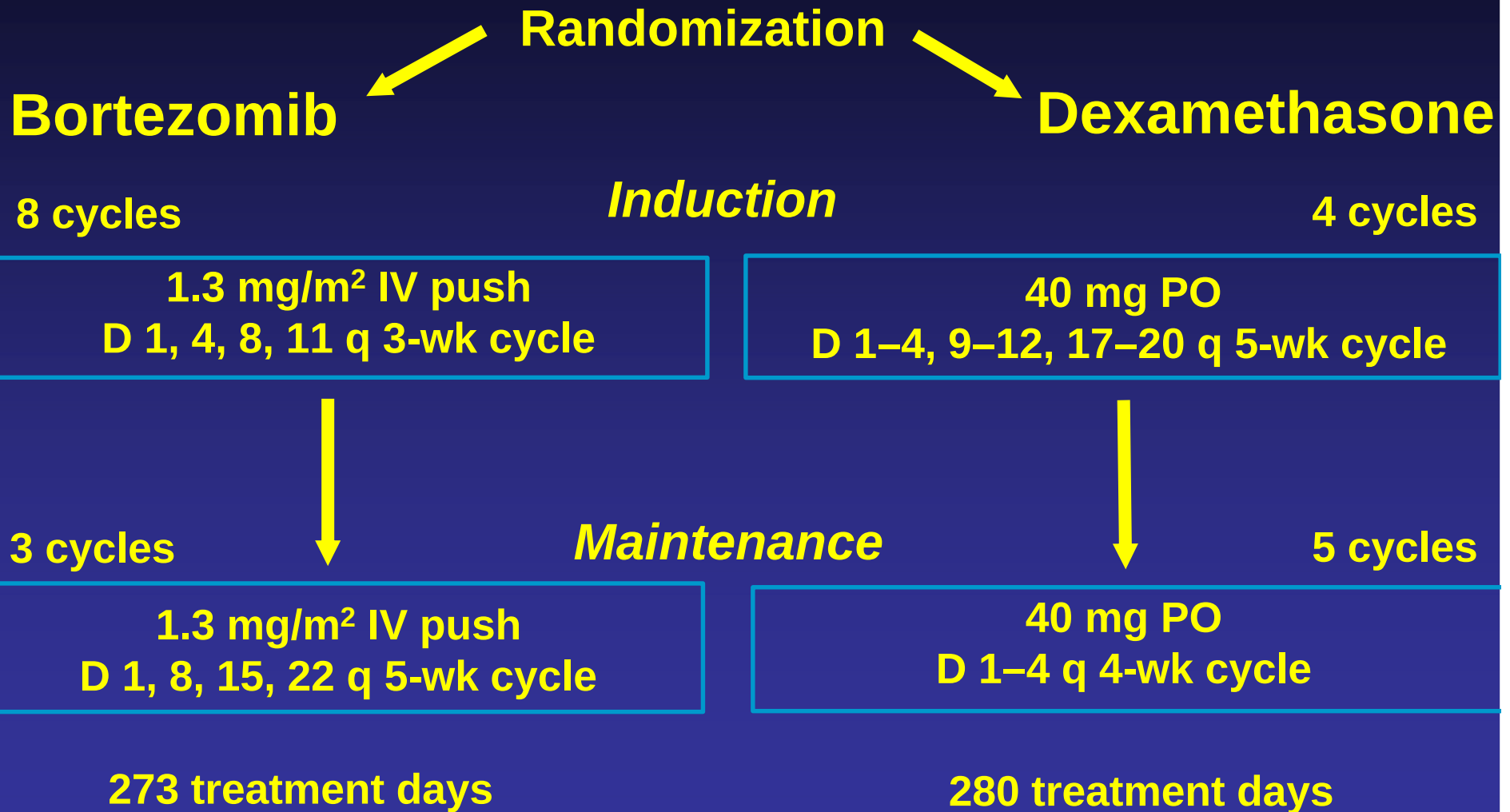
Velcade/Doxil (Blade #410, Kumar #2730, Orlowski #2735, Sutherland #2740)

Bortezomib Versus Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma: A Phase 3 Randomized Study (APEX)

Paul G. Richardson,¹ Pieter Sonneveld,² Michael W. Schuster,³ David Irwin,⁴
Edward A. Stadtmauer,⁵ Thierry Facon,⁶ Jean-Luc Harousseau,⁷ Dina Ben-Yehuda,⁸
Sagar Lonial,⁹ Hartmut Goldschmidt,¹⁰ Donna Reece,¹¹ Jesus F. San Miguel,¹²
Joan Bladé,¹³ Mario Boccadoro,¹⁴ Jamie Cavenagh,¹⁵ William S. Dalton,¹⁶
Anthony L. Boral,¹⁷ David Schenkein,¹⁷ Kenneth C. Anderson¹

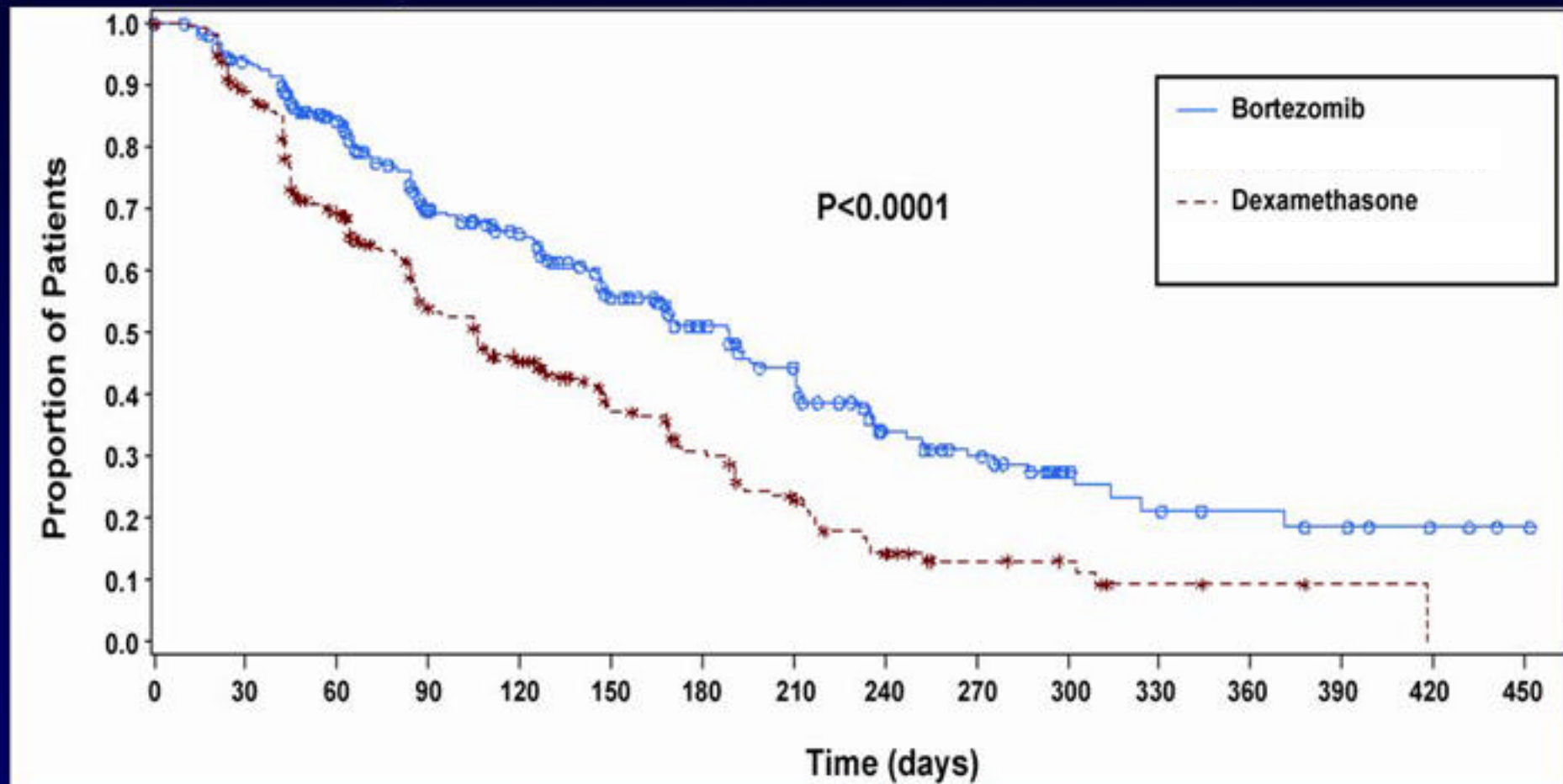
¹Dana-Farber Cancer Institute, ²University Hospital Rotterdam, ³New York-Presbyterian Hospital, ⁴Alta Bates Cancer Center, ⁵University of Pennsylvania Cancer Center, ⁶Hospital Claude Huriez, ⁷Hotel Dieu Hospital, ⁸Hadassah University Hospital, ⁹Emory University, ¹⁰Universitaetsklinikum Heidelberg, ¹¹Princess Margaret Hospital, ¹²Hospital Universitario de Salamanca, ¹³Universitario de Barcelona ¹⁴Università di Torino, ¹⁵St. Bartholomew's Hospital, ¹⁶H. Lee Moffitt Cancer Center, ¹⁷Millennium Pharmaceuticals, Inc.

Treatment Plan



Time to Progression (N = 669)

78% improvement in median TTP with bortezomib



Median TTP: Bortezomib 6.2 mos
Dexamethasone 3.5 mos

PAD Given at Relapse Is More Effective Than VAD Given as Induction Therapy

Morris TCM, et al. ASH 2007, abstract #2724

Phase II Studie

23 Pat. Nach VAD oder VAD-like Therapie UND Stammzelltransplantation

Medianes Alter 60 J. (41-72), median 5 Zyklen VAD(-like) Therapie

8 Pat. erhielten Thal-Therapie nach SCT, PAD somit im 2.Rezidiv

Dosierung:

Sechs 21-Tage Zyklen, PAD: bortezomib 1.3mg/m² Tag 1, 4, 8, 11; Doxorubicin 9mg/m² IV; Dex 40mg/m² Tag 1-4 (nur 1. Zyklus: 1-4, 8-11, 15-18)

PAD Given at Relapse Is More Effective Than VAD Given as Induction Therapy

Response	Post-VAD induction	Post-PAD relapsed	P-value
CR + VGPR	14%	62%	P=0.013
Medianer IG-Abfall	71%	93%	p<0.0043

Keine vermehrte Kardiotoxizität.

Revlimid im Rezidiv

Update der MM-009/010-Daten (Weber et al.,ASH 2007 # 412)

Subgruppenanalysen:

Auswirkung von Dexameth.-Dosisreduktion (San Miguel et al., # 2712)

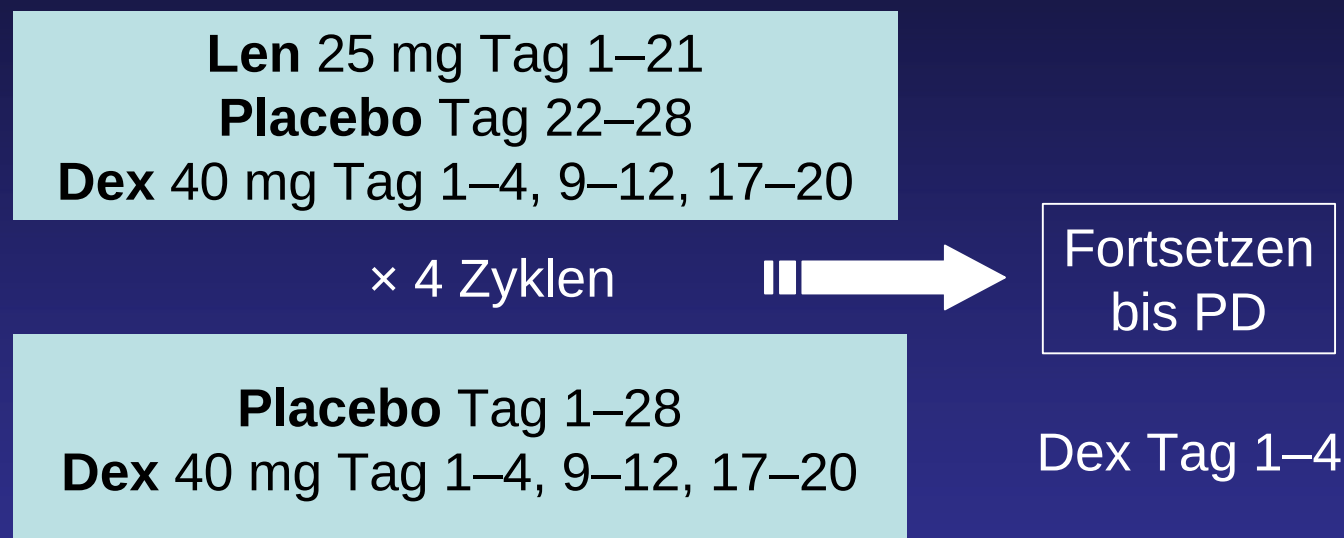
Outcome von Pat. mit CR/nCR vs. PR (Harousseau et al., # 3598)

del(13q); t(4;14) und del(17p), MM-016 Studie: (Bahlis et al., # 3597)

RAD-Studie der DSMM (Knop et al., #2716)

MM-009 und MM-010 Studien: Studiendesign

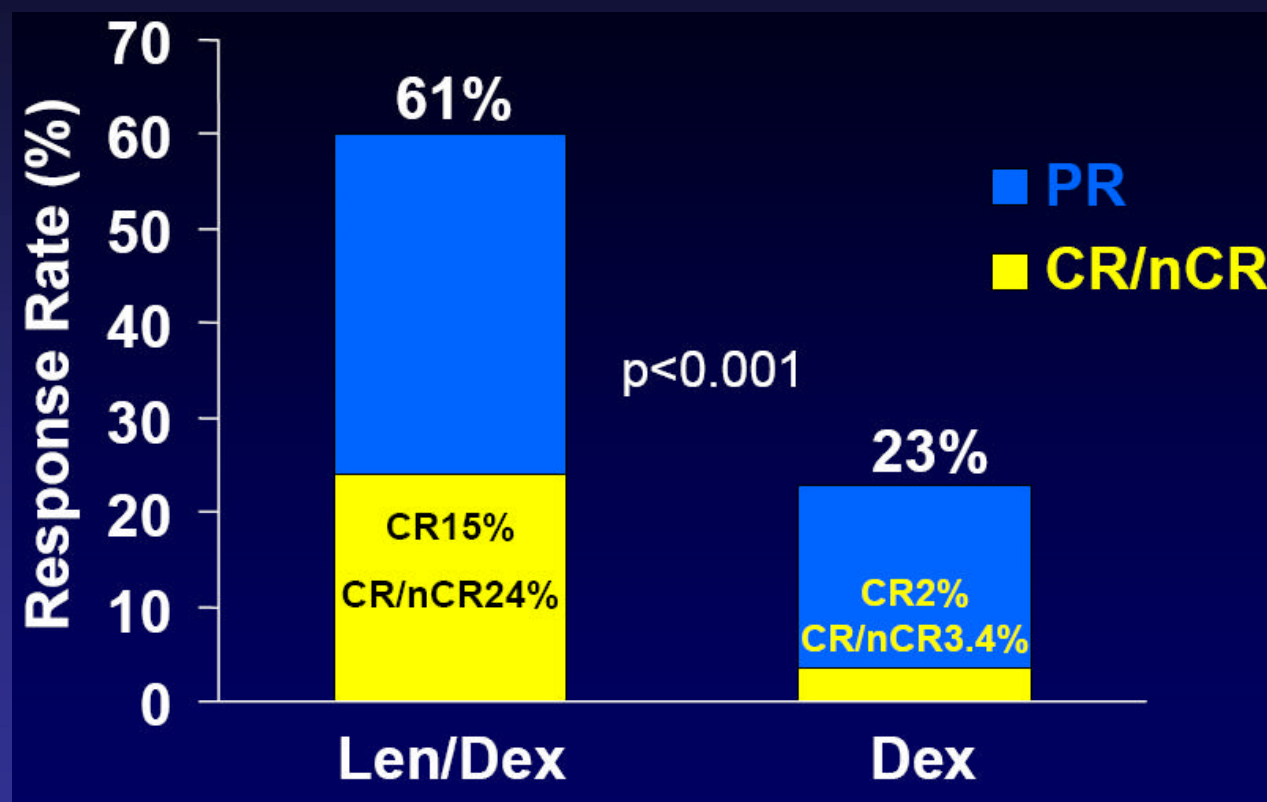
MM-009 Nordamerika (48 Zentren USA/Kanada; N = 353)
MM-010 international (51 Zentren Europa/Australien/Israel; N = 351)



Primärer Endpunkt: Progressionsfreie Zeit (TTP) (laut EBMT-Kriterien)
Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS), Ansprechrate, Toxizität

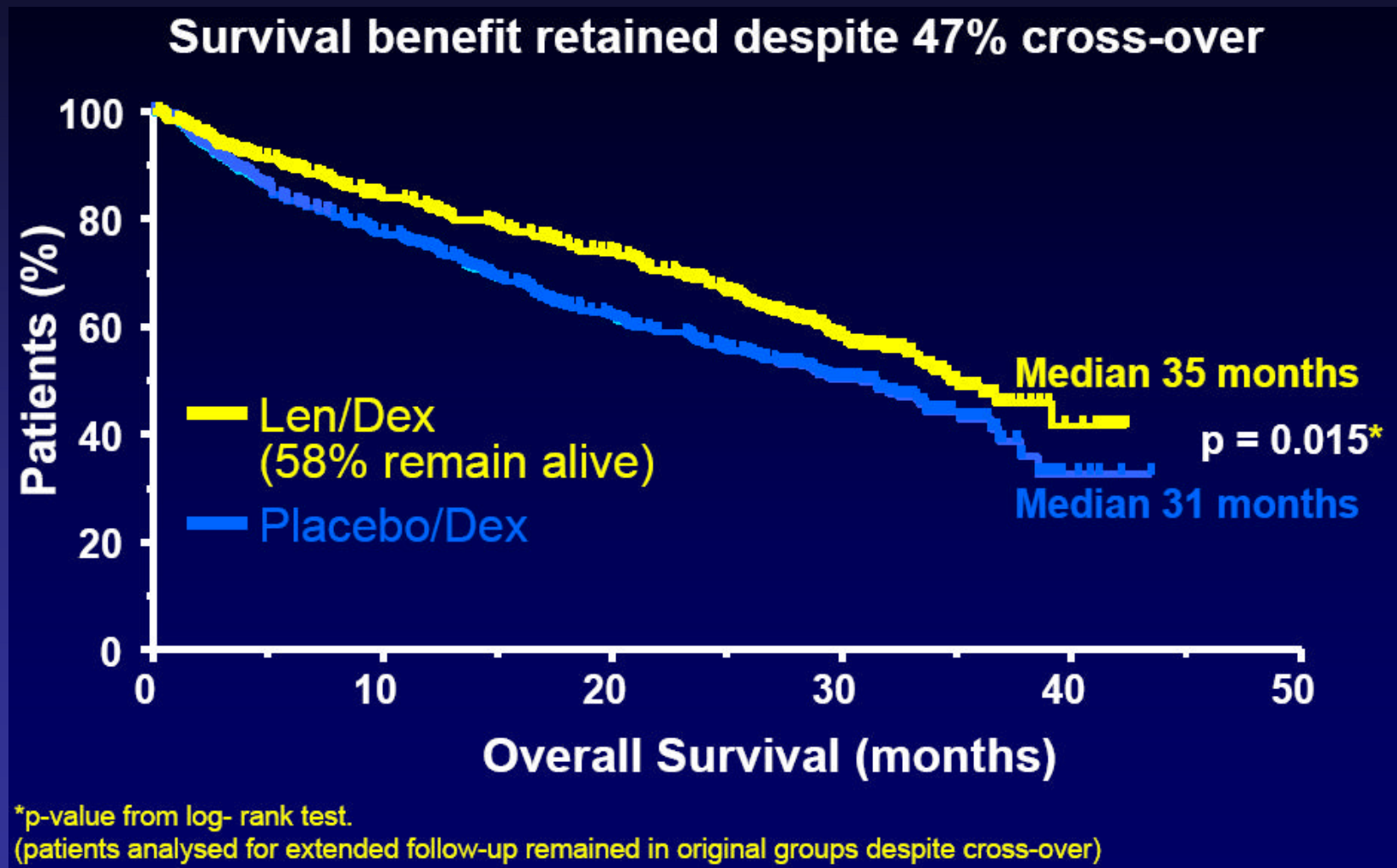
Zusätzliche Stratifizierung nach β_2 Mg (= 2,5 mg/ml vs. > 2,5 mg/ml), früheren Transplantationen (0 vs. = 1) und vorausgegangenen MM-Behandlungsregimen (1 vs. > 1)

MM-009/MM-010 Pooled Analysis Response

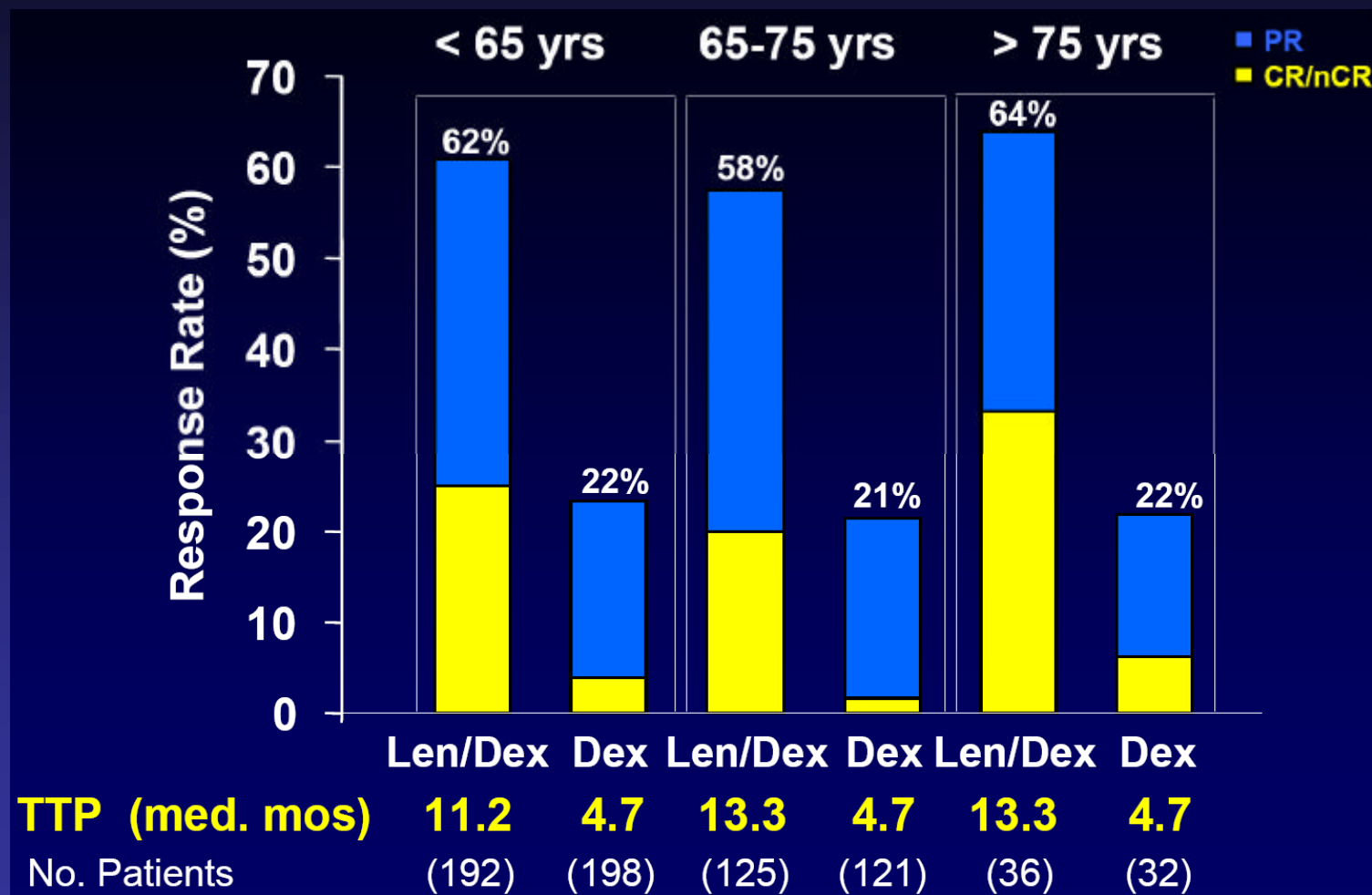


Median Duration of Response Len/Dex-Pat.: 16 Months

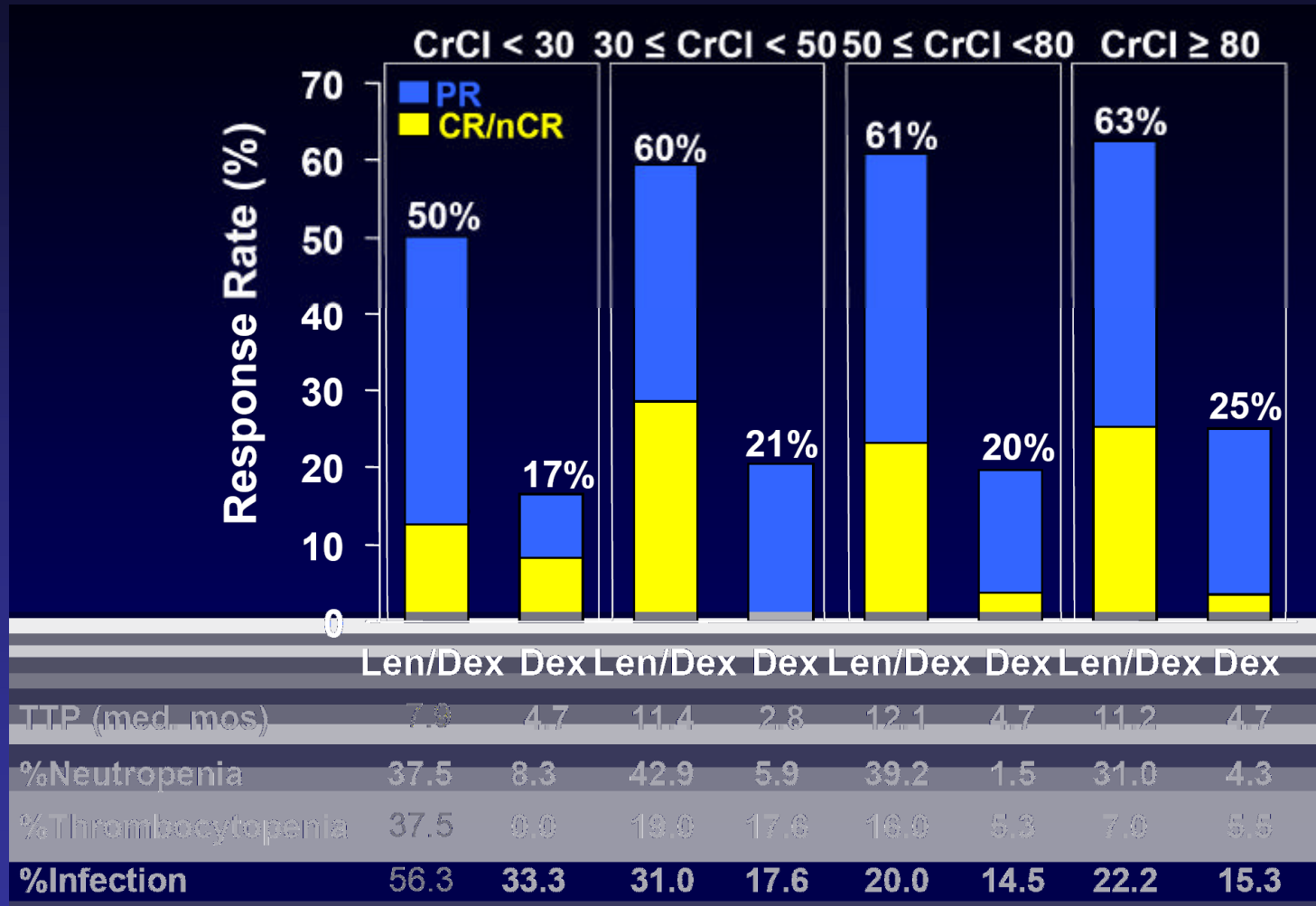
MM-009/MM-010 Pooled Analysis: Updated Overall Survival



MM-009/MM-010 Pooled Analysis: TTP in Abhängigkeit vom Alter

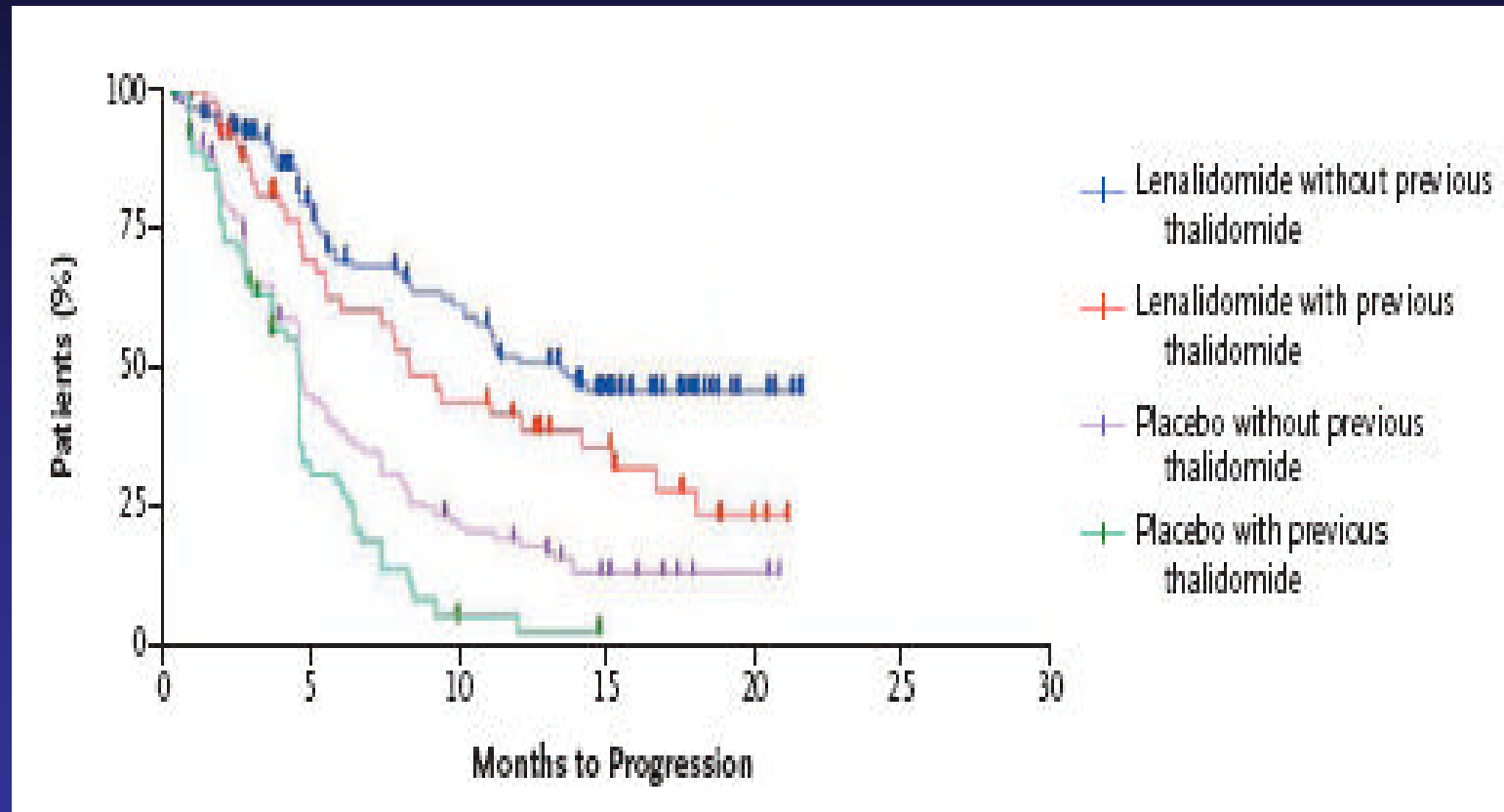


MM-009/MM-010 Pooled Analysis: Ansprechen in Abhängigkeit von CrCl



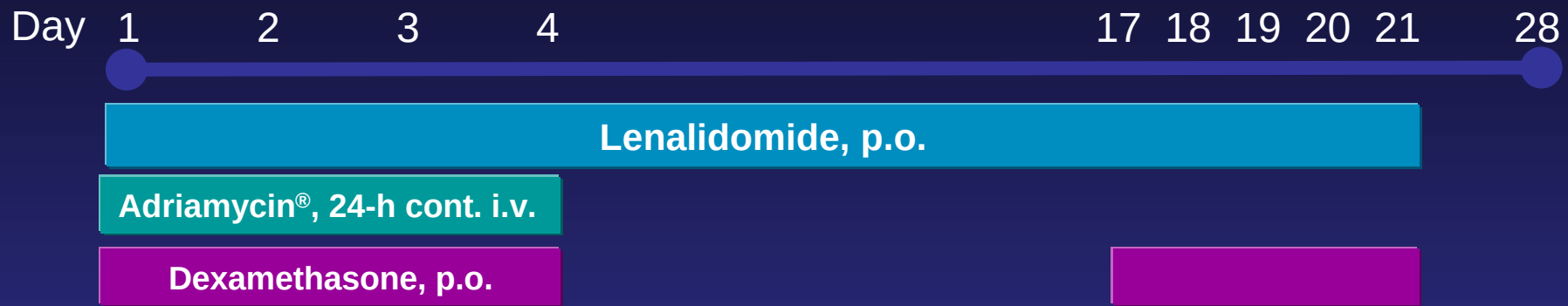
MM-009/MM-010

Ansprechen in Abhängigkeit von Thalidomid-Vorbehandlung



The Efficacy and Toxicity of the RAD Regimen (Revlimid, Adriamycin, Dexamethason) in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma – A Phase I/II Trial of the DSMM

Knop S et al. Blood. 2007;110,abstract 2716



Dose level	Patients, n	Lenalidomid, mg/day	Adriamycin, mg/m ²	Dexamethason, mg/day	Pegfilgrastim
1	3	10	4	40	—
2	3	10	6	40	—
3	3	10	9	40	—
4	6	15	9	40	—
4 + G-CSF	3	15	9	40	6 mg, day 6
5 + G-CSF	6	25	9	40	6 mg, day 6

The Efficacy and Toxicity of the RAD Regimen (Revlimid, Adriamycin, Dexamethason) in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

Characteristic

Median age (range), years	65 (46–77)
Autologous transplant, %	72
Allogeneic transplant, %	12
Bortezomib, %	57
Thalidomide, %	20
Cytogenetic analysis available, %	13
del(13), %	9

The Efficacy and Toxicity of the RAD Regimen (Revlimid, Adriamycin, Dexamethason) in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

Response	CR + nCR	ORR
Dosis level 1-4 N=20	25%	60%
Dosis level 5 + G N=30	83% (23% CR)	87%

Mediane TTP: 40 Wochen

Median Time to Response: 4 Wochen

Grade 3 or 4 adverse event: Neutropenie 44%, Thrombocytopenie 32%,
Neu aufgetretene Neuropathie 0%, VTE 7.5% (trotz Antikoagulation)

Neue Substanzen

Histone deacetylase inhibitor
Heat Shock protein- 90 inhibitor

VEGF Inhibitors
Farnesyl transferase inhibitor
Arsenic Trioxide
Proteosome inhibitor (oral)
FGFR3 inhibitor
P38 MAPK inhibitor

SAHA
KOS-953
Tanespimycin
PTK787/2K222584
SCH-66336
Trisenox
NPI-005
Chir-258
Scio-469

Take-home-message

Rezidivtherapie ist hochgradig individuell.

Es gibt keinen „Goldstandard“

Neben der Kenntnis der aktuellen Daten,
sind, z.B., die Dauer der Response und Nebenwirkungen
nach vorangegangenen Therapien,
die Art der Vortherapie, Begleiterkrankungen,
und last but not least
die Wünsche des Patienten zu berücksichtigen.





