

Projektgruppe ‚Maligne Lymphome‘ 8.11.2008

Multiples Myelom – was ist Standard 2008 ?

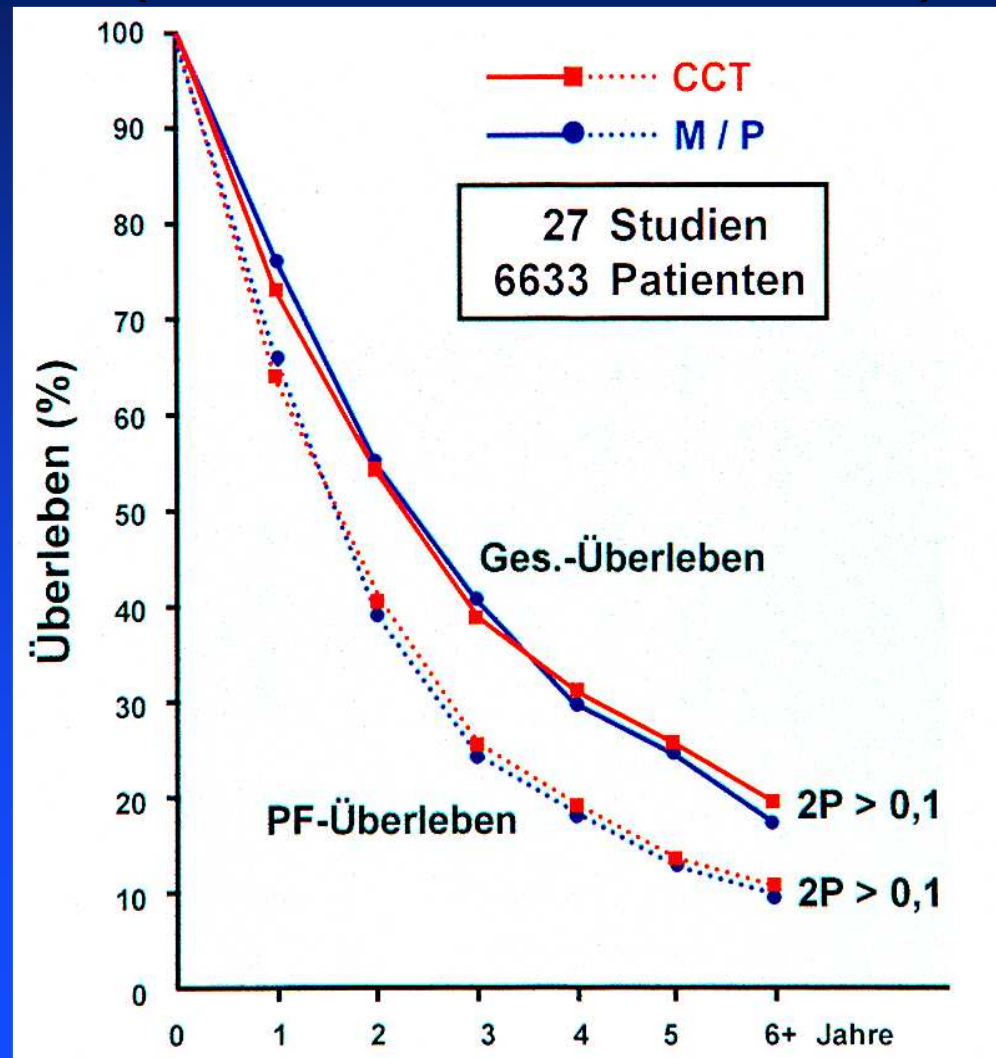
Prof. Dr. med. Hannes Wandt

wandt@klinikum-nuernberg.de

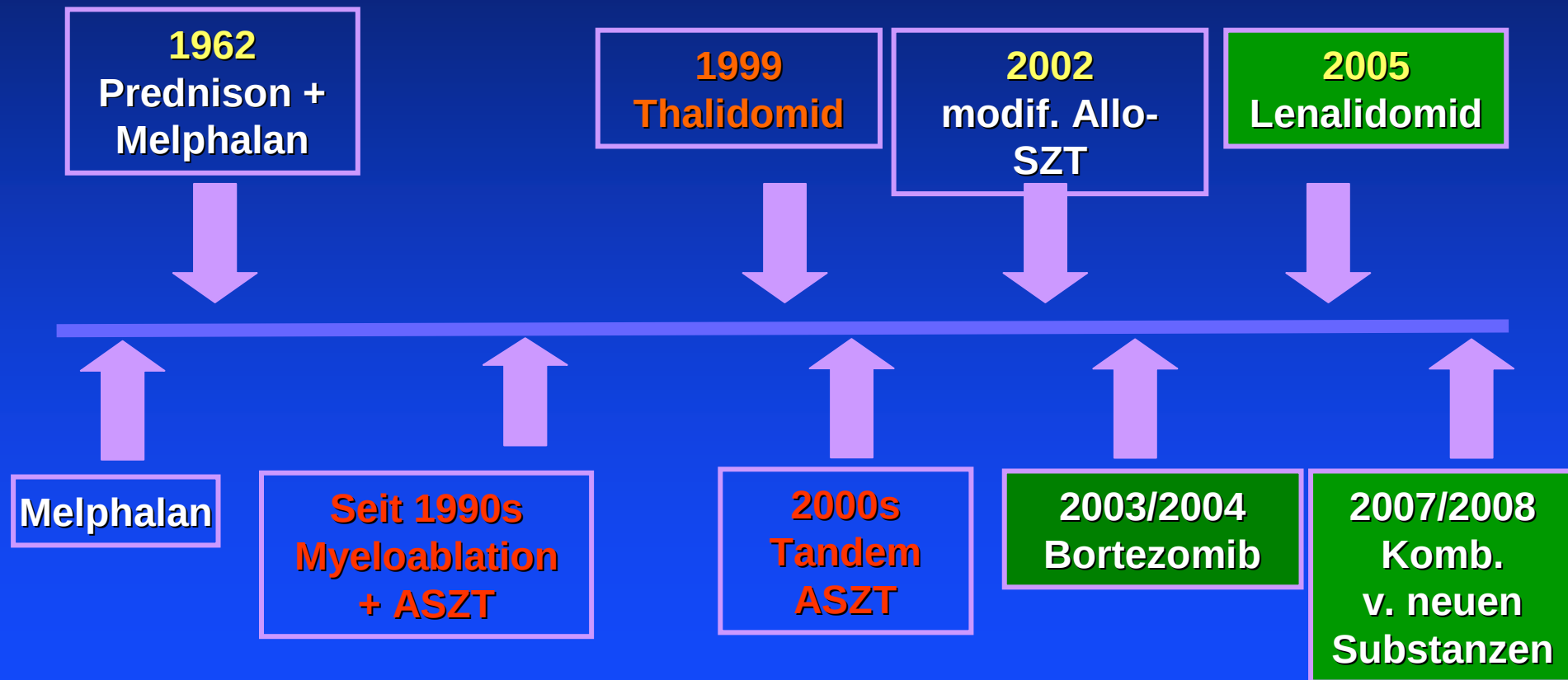


5. Medizinische Klinik
Klinikum Nürnberg Nord
Hämatologie / Onkologie
Einheit für Knochenmarktransplantation
(Leit. Arzt Prof. Dr. M. Wilhelm)

Realität der Kombinations-Chemotherapie versus Melphalan/Prednison bis zur Hochdosis-Ära : Metaanalyse der Myeloma Trialist's Collaborative Group (27 Studien, 6633 Patienten)



Neue Therapieoptionen beim multiplen Myelom



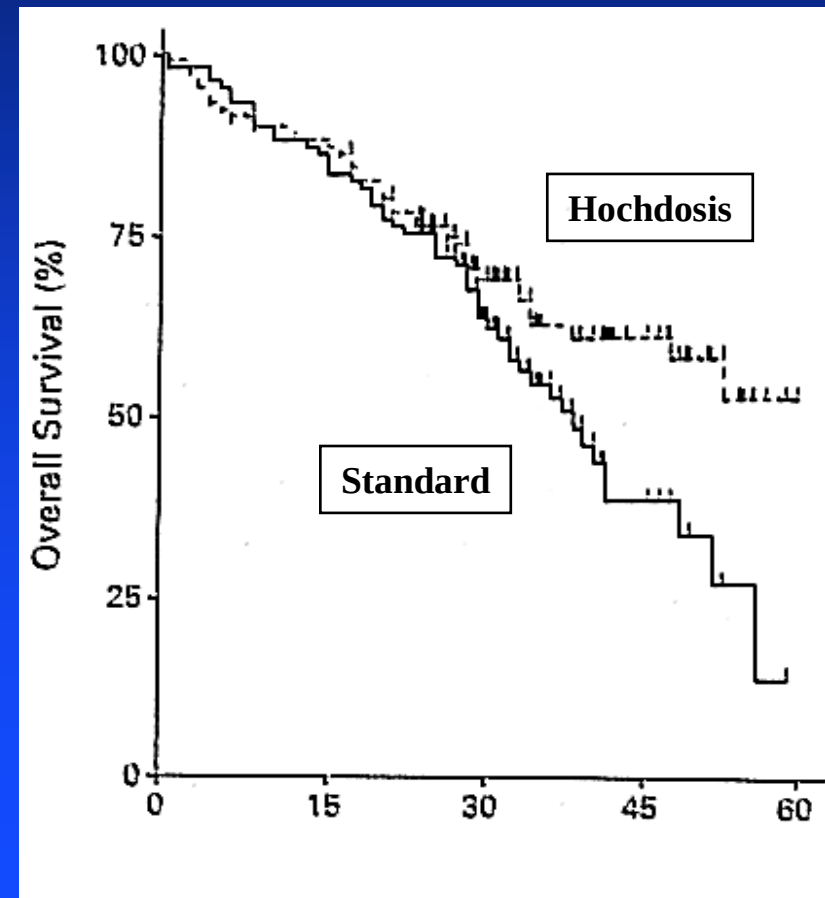
HDT mit Melphalan gefolgt von autologer SZT

Standard vs. HDT

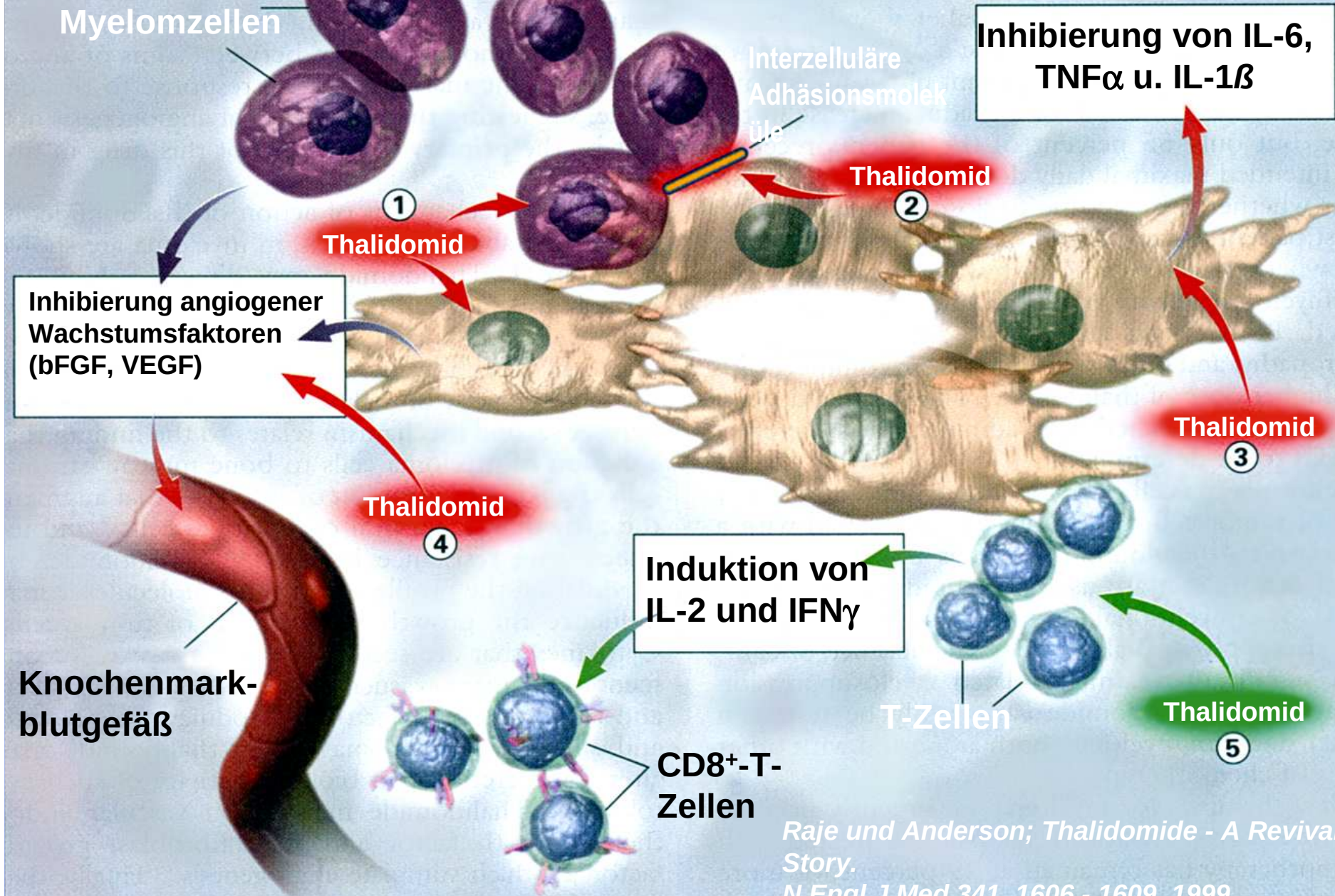
(Attal et al. 1996)

Ansprechen

CR	5%	22%
PR	52%	59%
OS (5yr)	12%	52%



Thalidomid

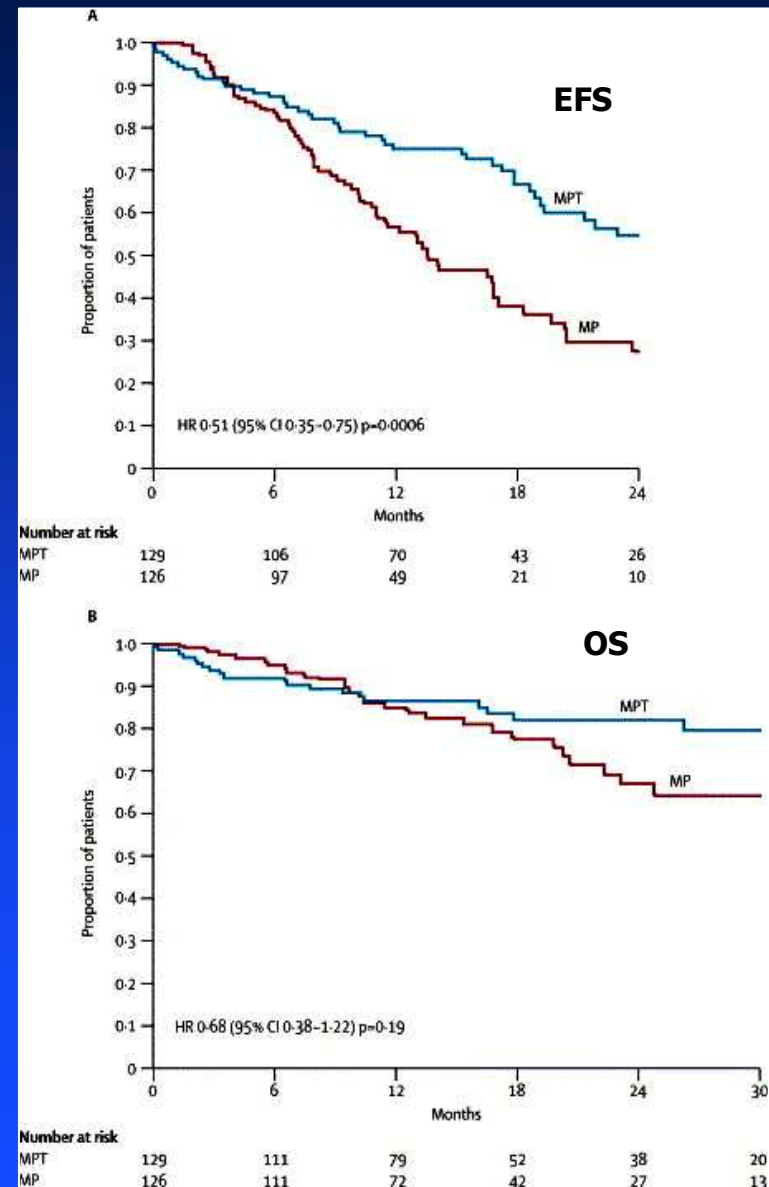


Raje und Anderson; Thalidomide - A Revival Story.
N Engl J Med 341, 1606 - 1609, 1999

MP versus MPT bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM, die nicht für HDT geeignet waren (meist >65 Jahre).

Palumbo *et al.* The Lancet 2006

Median 16 Monate Nachbeobachtung	MP n=126	MPT n=129
Medianes Alter (Jahre)	72	72
CR + PR (%)	48	76
CR	2	16
Med. Zeit bis PR (Monate)	3,1	1,4
EFS (Monate)	13,6	29,2
3-year Überlebensrate (%)	64	80



Overall survival according to treatment

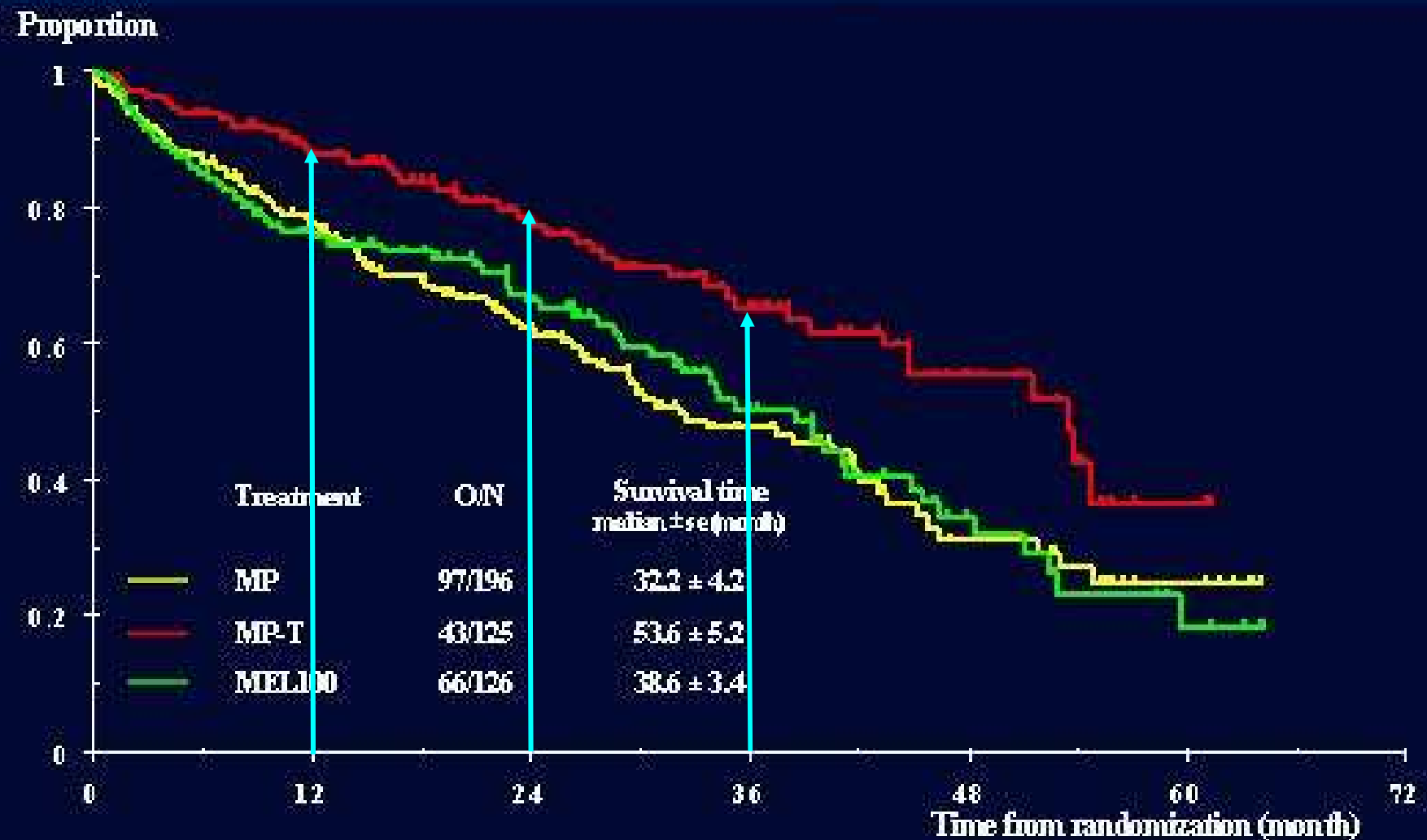
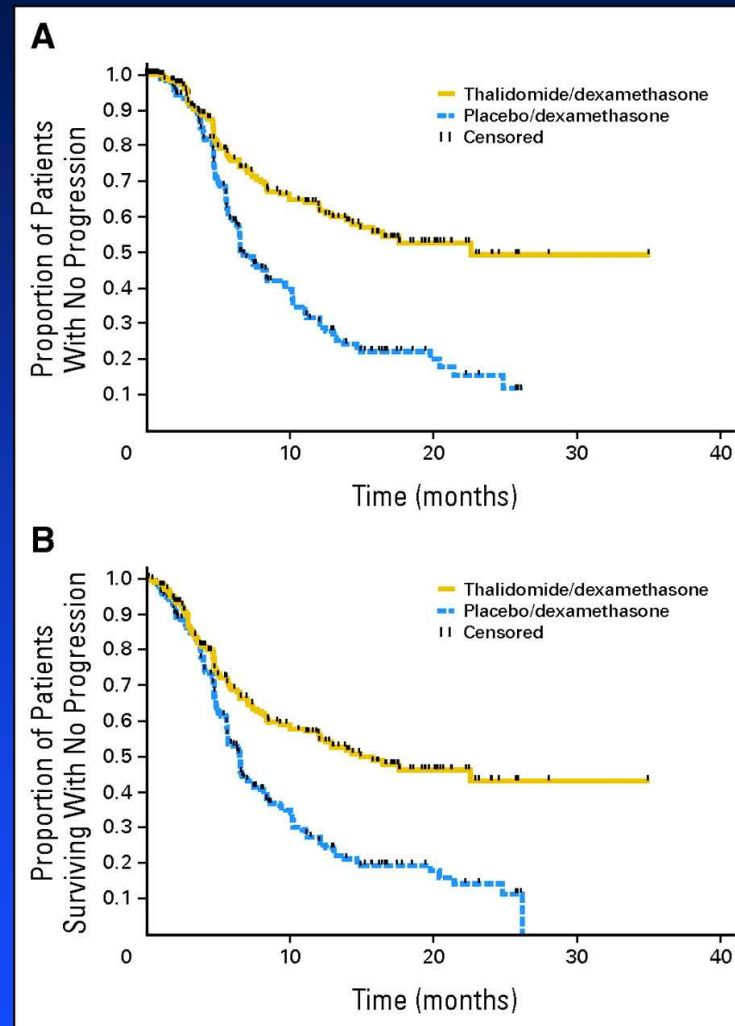
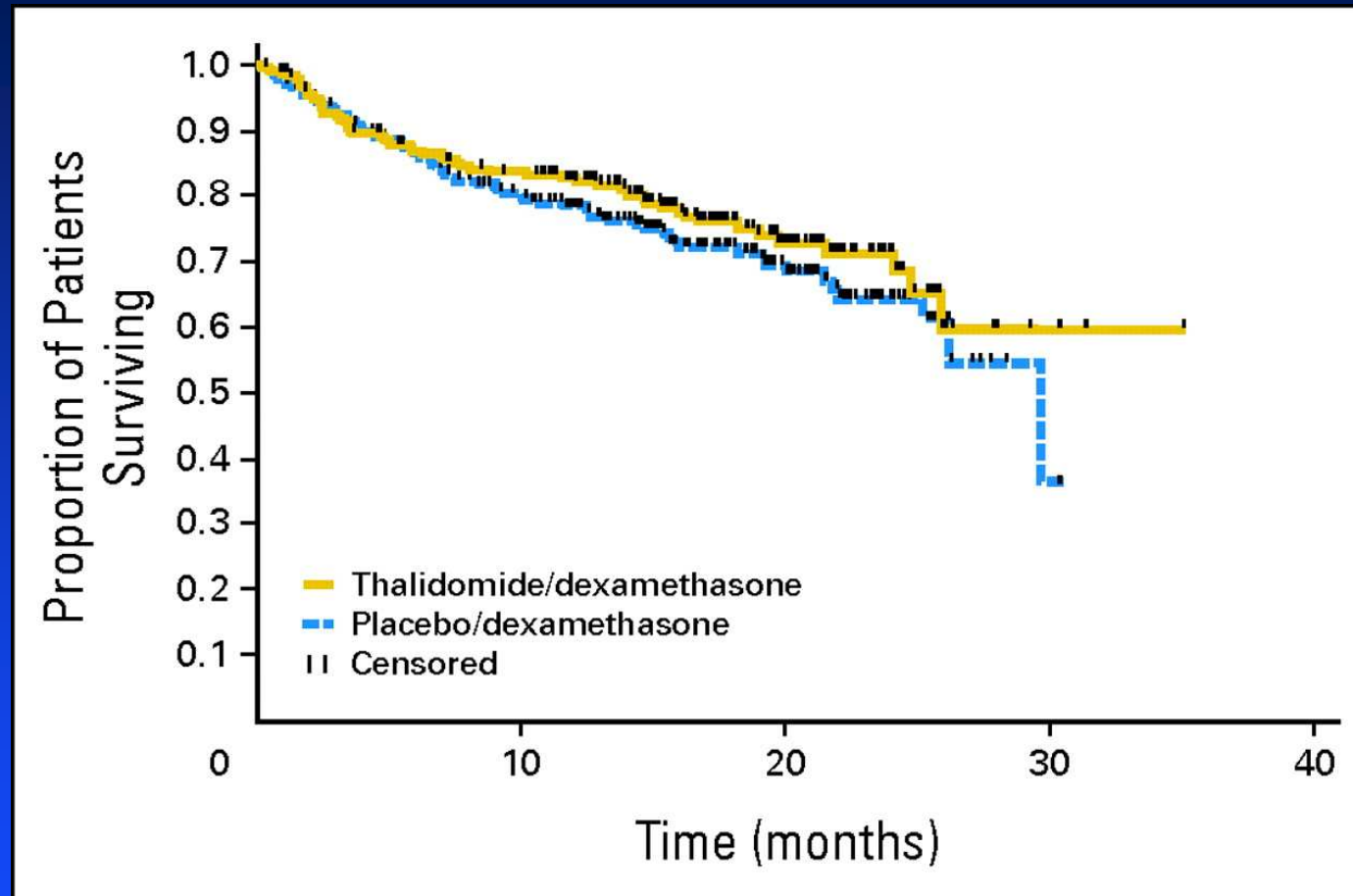


Fig 2. (A) Time to progression of patients receiving thalidomide plus dexamethasone (yellow) versus placebo plus dexamethasone (blue)



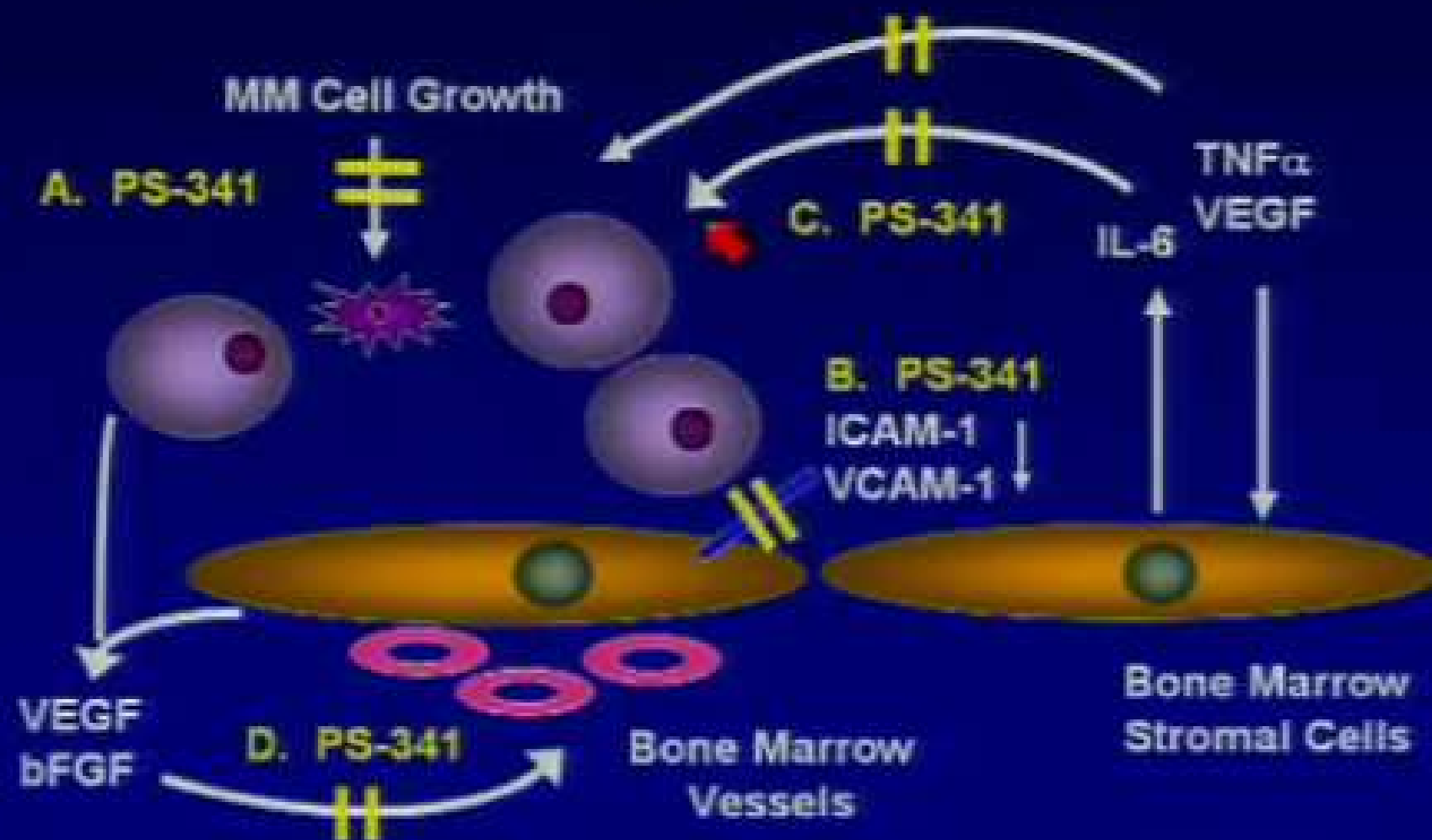
Rajkumar, S. V. et al. J Clin Oncol; 26:2171-2177 2008

Fig 3. Overall survival of patients receiving thalidomide and dexamethasone (yellow) versus placebo and dexamethasone (blue)



Rajkumar, S. V. et al. J Clin Oncol; 26:2171-2177 2008

Bortezomib Targets MM Cells in the BM Microenvironment



Hideshima et al. Cancer Res 2001; 61: 3071

Hideshima et al. Oncogene 2001; 20: 4519

Mitsiades et al. Blood 2002; 99: 4079

Hideshima et al. J Biol Chem 2002; 277: 16639

**VISTA:
VELCADE as Initial Standard Therapy in multiple
myeloma: Assessment with melphalan
and prednisone**

J.F.San Miguel et al. NEJM 2008

Remissionsergebnisse der Vista-Studie

	VMP, N=336		MP, N=331		p-value
	M- protein*	EBMT ¹	M- protein*	EBMT ¹	
ORR (CR+PR)	82%	71%	50%	35%	<0.000001
CR (IF-)	35%	30%	5%	4%	<0.000001
PR	46%	40%	45%	31%	
VGPR ($\geq 90\%$ ↓M-protein)	10%	N/A	5%	N/A	

Grad 3/4 Nebenwirkungen (%)

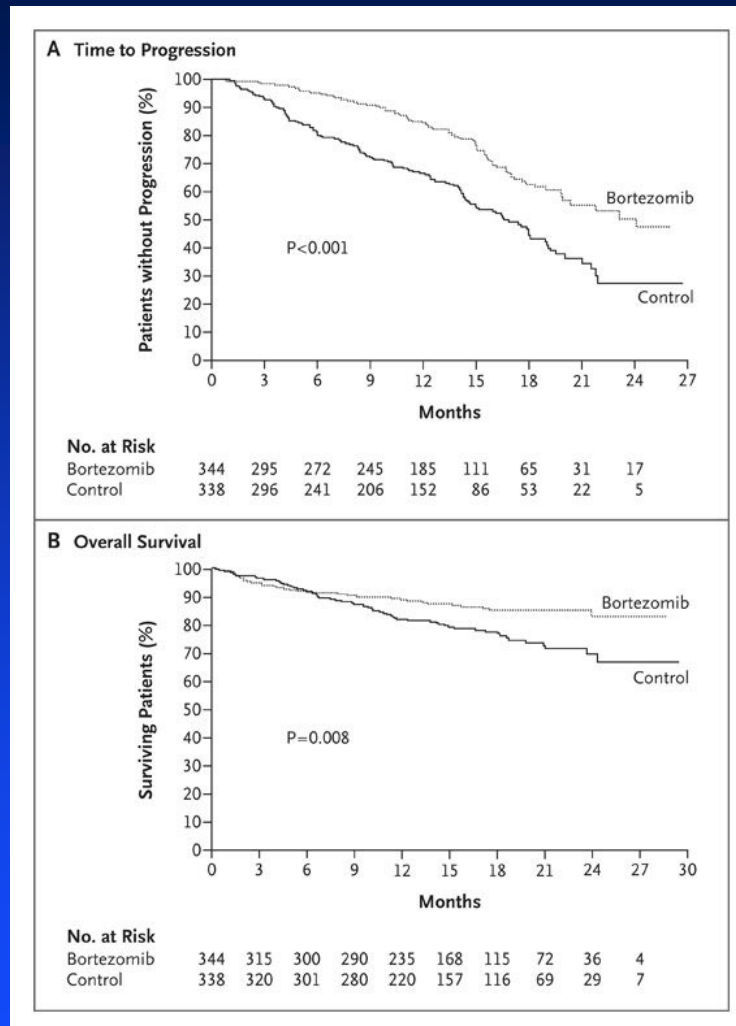
	VMP (n=340)		MP (n=337)	
	Gr 3	Gr 4	Gr 3	Gr 4
Neutropenia	30	10	23	15
Thrombocytopenia	20	17	16	14
Anemia	16	3	20	8
GI	19	1	5	<1
Polyneuropathie	13	<1	0	0
Fatigue	7	1	2	0
Asthenia	6	<1	3	0
Pneumonia	5	2	4	1
Herpes Zoster	3	0	2	0

- **Polyneuropathie bildete sich in 75% zurück**

Zeit bis zum Ansprechen VMP versus MP

	VMP	MP	p-value
Zeit in Monaten			
Alle Ansprecher	1.4	4.2	$<10^{-10}$
Zeit bis zur CR	4.2	5.3	$<10^{-10}$
Zeitdauer der Remission			
Alle Ansprecher	19.9	13.1	
Patienten mit CR	24.0	12.8	

Kaplan-Meier Curves for the Time to Disease Progression and Overall Survival (Intention-to-Treat Population)



**Progressionsfreies- und Gesamt-
Überleben nicht unterschiedlich
für Pat. mit t (4;14) o. (14;16) o.
Del 17p**

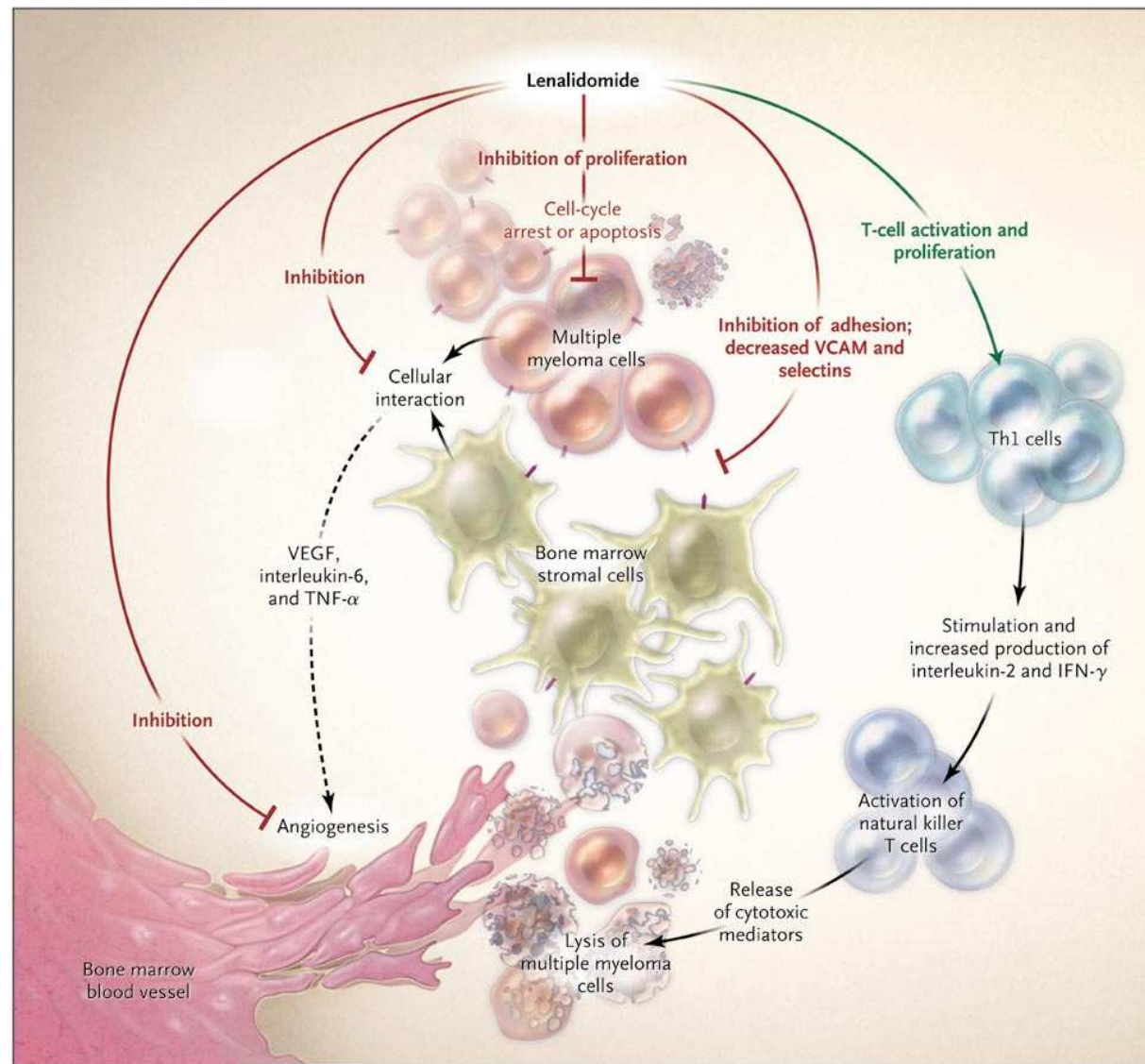
San Miguel J et al. N Engl J Med 2008;359:906-917



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Actions of Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma

Lenalidomide

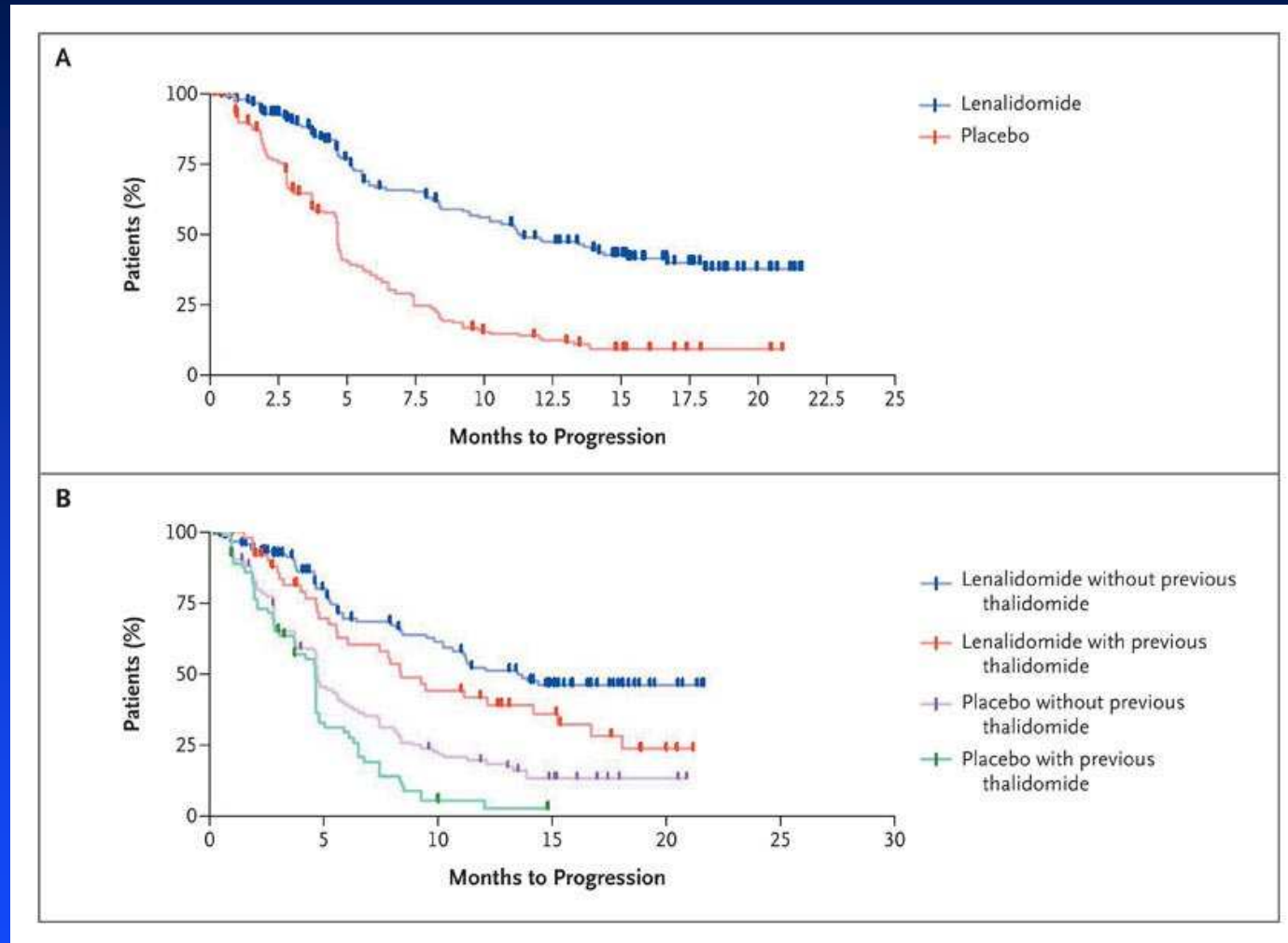


List A. N Engl J Med 2007;357:2183-2186



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Kaplan-Meier Curves for the Time to Disease Progression among All Patients and in Subgroups with and without Previous Exposure to Thalidomide

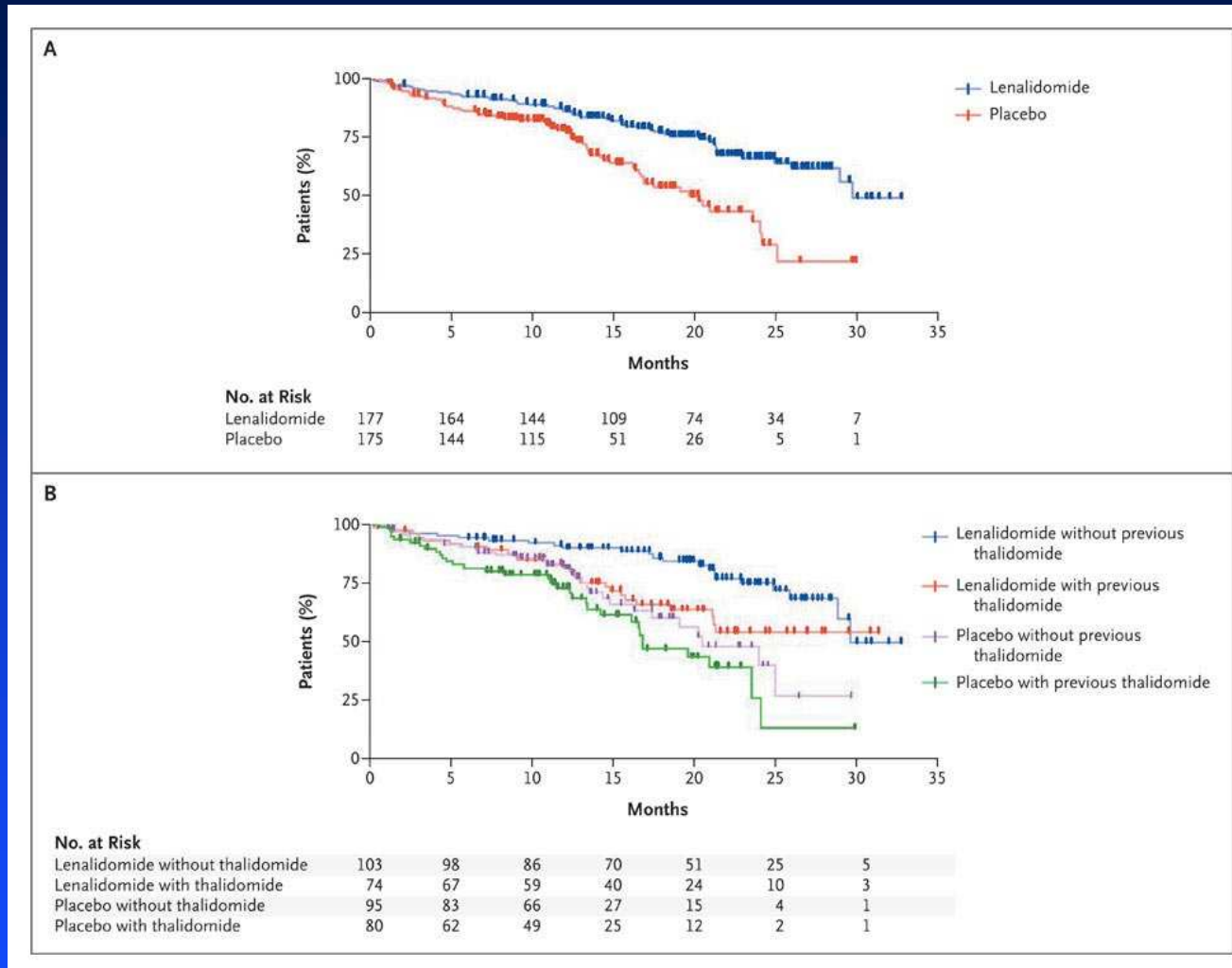


Dimopoulos M et al. N Engl J Med 2007;357:2123-2132



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Kaplan-Meier Curves for Overall Survival for All Patients and in Subgroups with and without Previous Exposure to Thalidomide



Weber D et al. N Engl J Med 2007;357:2133-2142



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Thalidomid versus Bortezomib in der Primärtherapie

Remissionsrate ($\geq$ PR)

VAD

52%

Thalidomid/MP

63% - 76%

Bortezomib/MP

71- 82%

Zusammenfassung „neue Substanzen“

- „novel agents“ sind wirksam in allen Stadien des MM (OR und CR ↑, OS ↑), Unabhängigkeit vom zytogen. Risiko sehr wahrscheinlich, unklar ist noch der beste Reihenfolge für die einzelnen Medikamente und die beste Kombination.
- Nebenwirkungen steuern die Indikation (z.B. PNP, TVT, Hämatotoxizität, infiltrative Lungen- oder Perikarderkrankungen, Herpes zoster)

Zusammenfassung „neue Substanzen“

- MP-Thal (mit ASS) o. MP-Vel (mit Aciclovir) ist derzeit neuer Standard für Patienten (>65), die nicht geeignet sind für eine Hochdosistherapie und für die ein schnelles Ansprechen wichtig ist!
- oral vs. i.v. / Niereninsuff. eher Vel / NW-Profil/ zytogen. Risiko z. B. t (4;14) eher Vel
- MP oder Bendamustin/Pred. durchaus nicht völlig out bei langsam progredienter Erkrankung

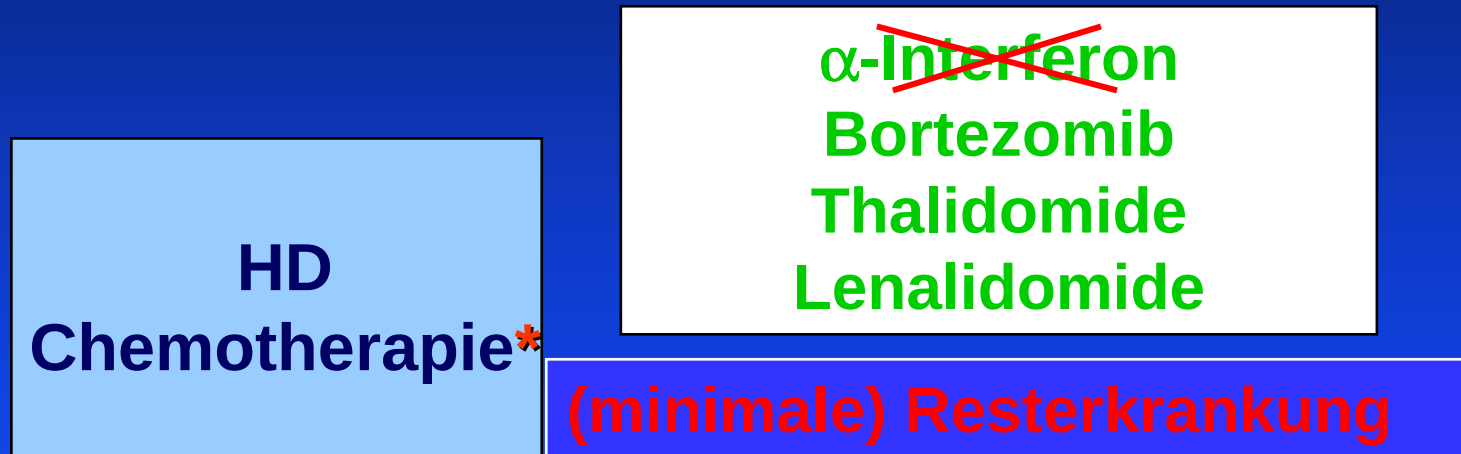




***Ist die HDT mit
Melphalan jetzt ein
alter Hut??***

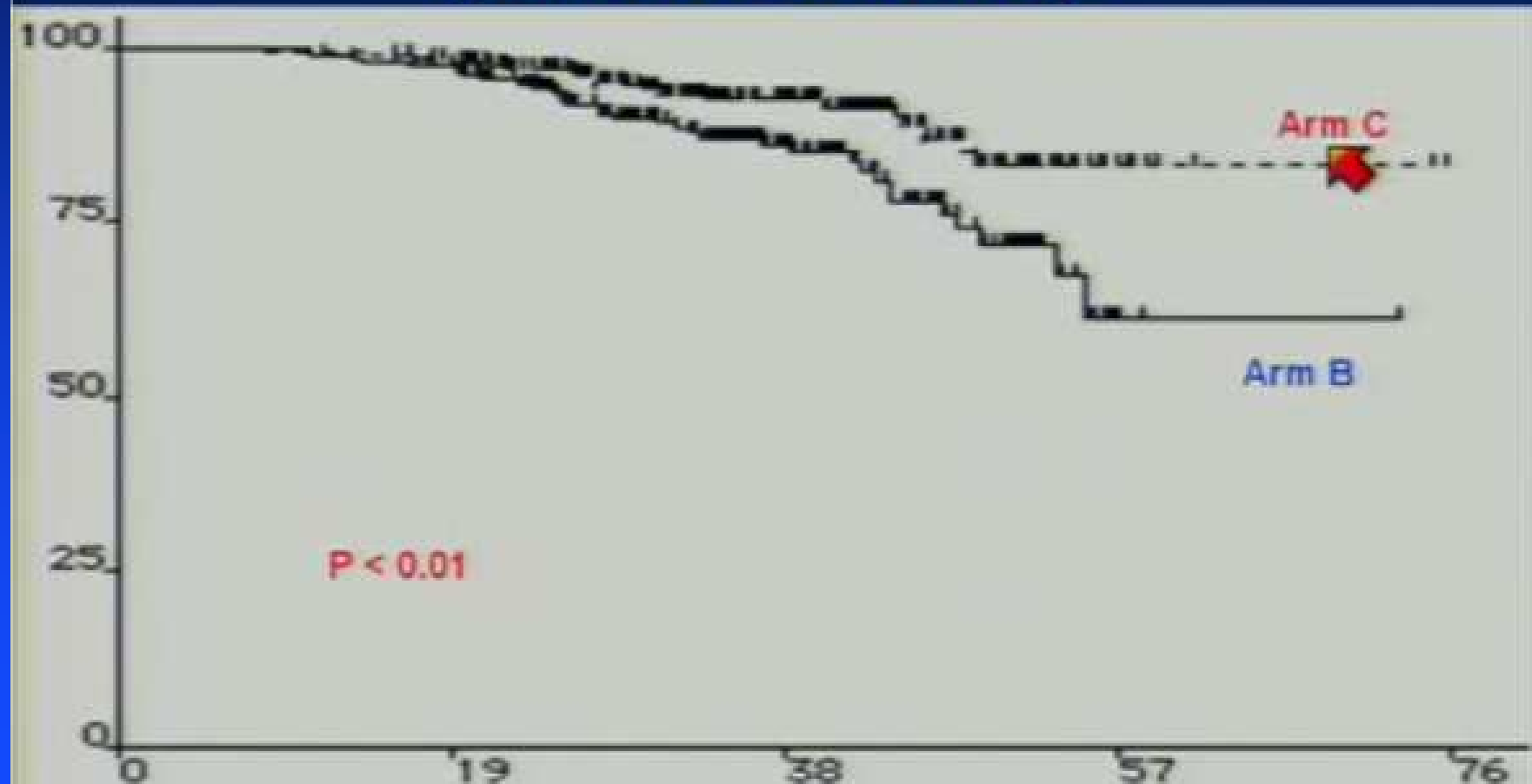
**Nein, sie ist
unverändert der
Standard für Patienten
≤65 J. und sie ist die
Grundlage f. d. Kombin.
mit neuen Substanzen**

Behandlung der Resterkrankung nach der HDT



* molekulare CR bei ca. 7% → resultiert in PFS von 110 Mo. (vs. 35 Mo.)

IFM 99 02 : Overall Survival according to Thal (Arm B versus Arm C).



Strategien der Optimierung der Hochdosistherapie

Induktionstherapie

Bortezomib + X
Thalidomid + X
Lenalidomid + X

Thal-CycloDex
Vel-CycloDex

Mel 200

Mel 200

Erhaltungstherapie

Thalidomid

Bortezomib

Lenalidomid

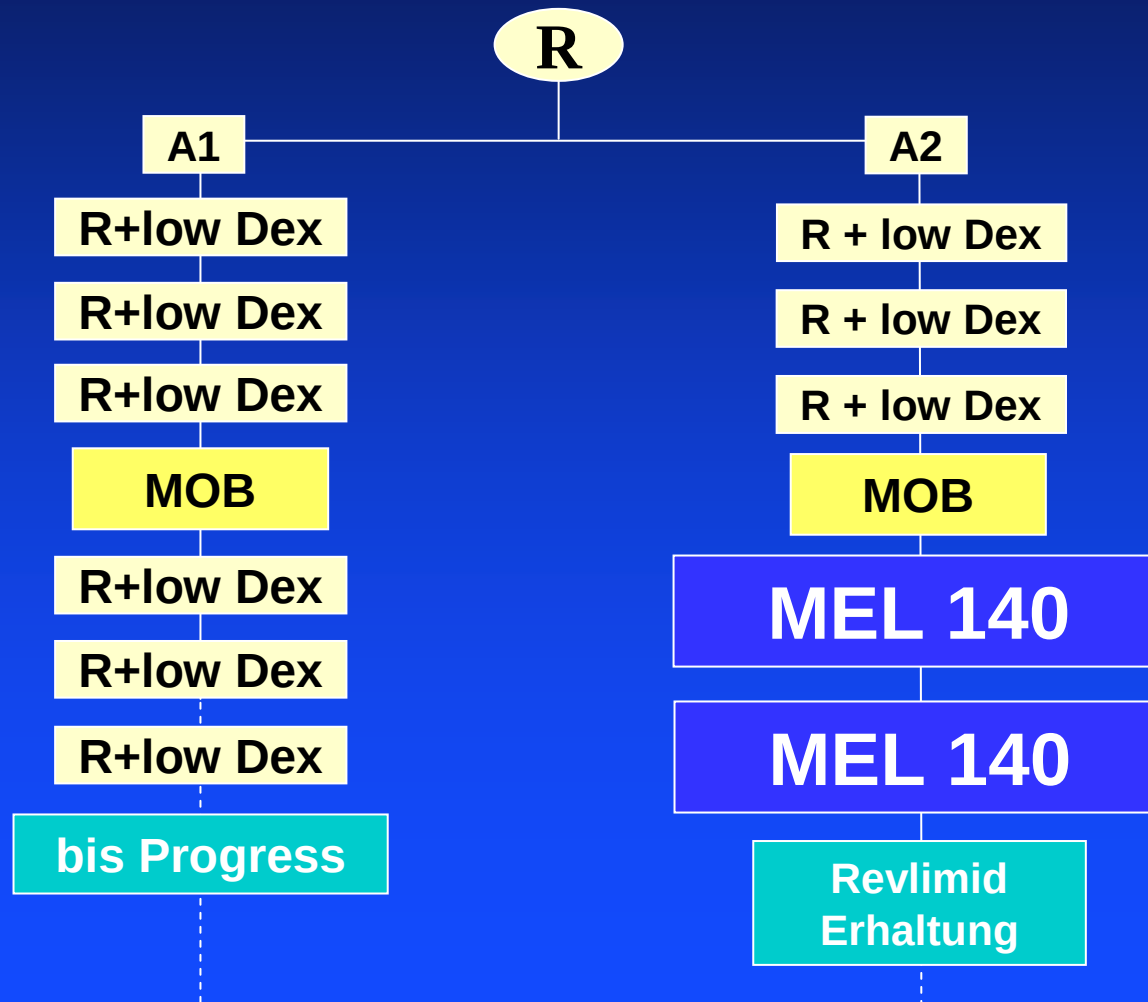
IFM 2007 Trial : MPT vs Low dose DEX+ Rev in Newly Diagnosed Myeloma Patients, Aged > 65 Years



Neues Konzept

DSMM

MM 60 – 70 J.

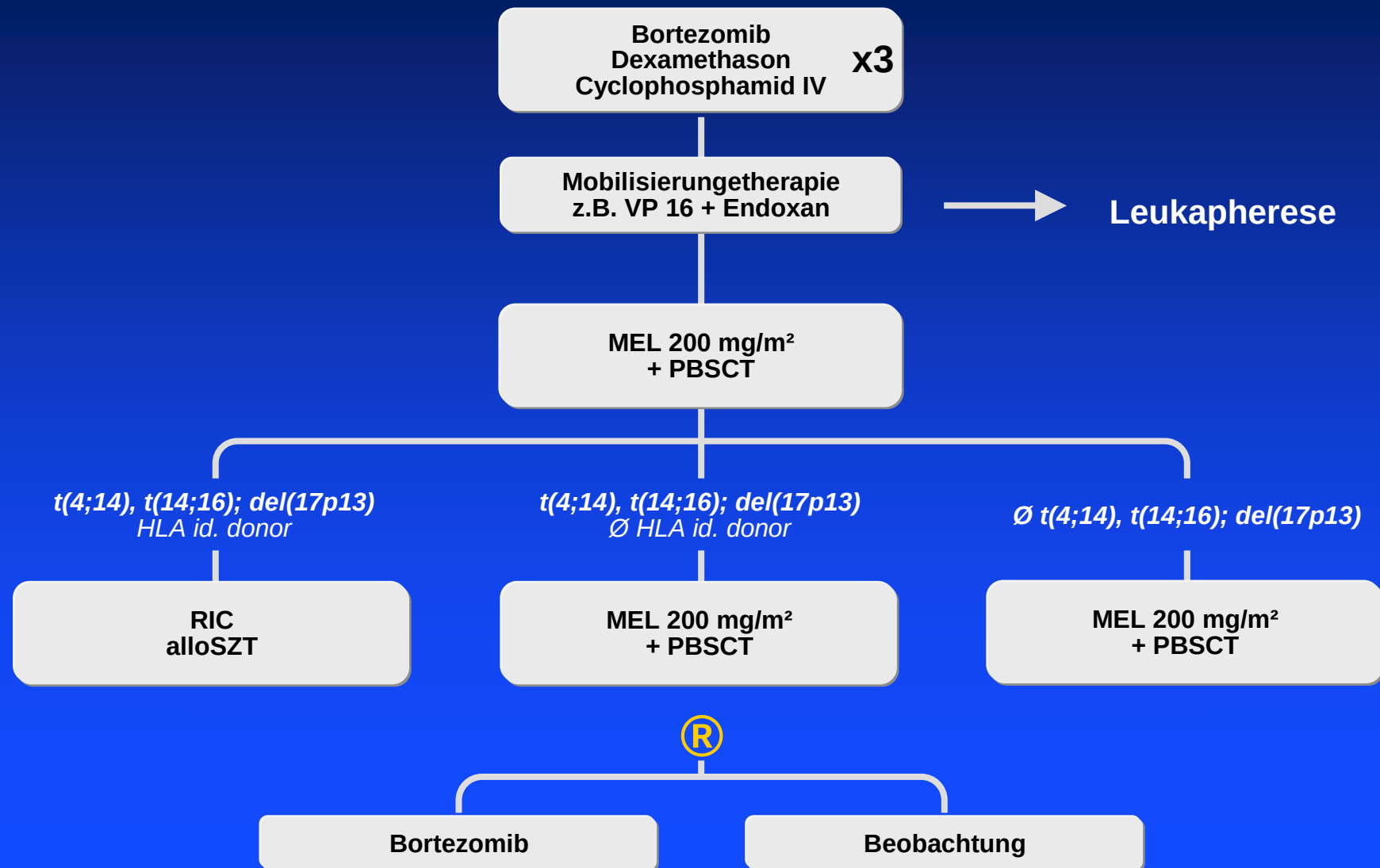


Bringen Sie ihre Patienten in
Studien ein zum Nutzen der
Patienten und der weiteren
Entwicklung der Therapie des
Multiplen Myeloms.

Gesundheitsökonomische Aspekte der neuen Therapie des Multiplen Myeloms (reine ca. Medikamentenkosten in EURO)

■ MP über 1 Jahr	120
■ Bendamustin über 6 – 12 Kurse	2500 - 5000
■ Thalidomid 100-200mg über 1 Jahr	3600 -5400
■ Bortezomib über 8 Kurse	44.000
■ Lenalidomid über 6/11 Kurse	47.700 / 87.500
■ Autologe Tx DRG-2008	16.000

Primärtherapie des Multiplen Myeloms: DSMM XIa-c



Zukunft der HDT mit Mel 200 bei Pat. <60 Jahre

- HDT + neue Substanzen vor und/oder nach der ASZT
- **HDT sollte auch bei den jüngeren Pat. Auf den Prüfstand** - Primäre oder sekundäre HDT sollte randomisiert gegen primäre oder sekundäre konservative Therapie mit neuen Substanzen überprüft werden!