Alternative neue Behandlungen beim Plasmozytom/Gammopathien

Dr. Axel Nogai
Hämatologie/Onkologie
Charité – CBF

33. Berliner DialyseSeminar

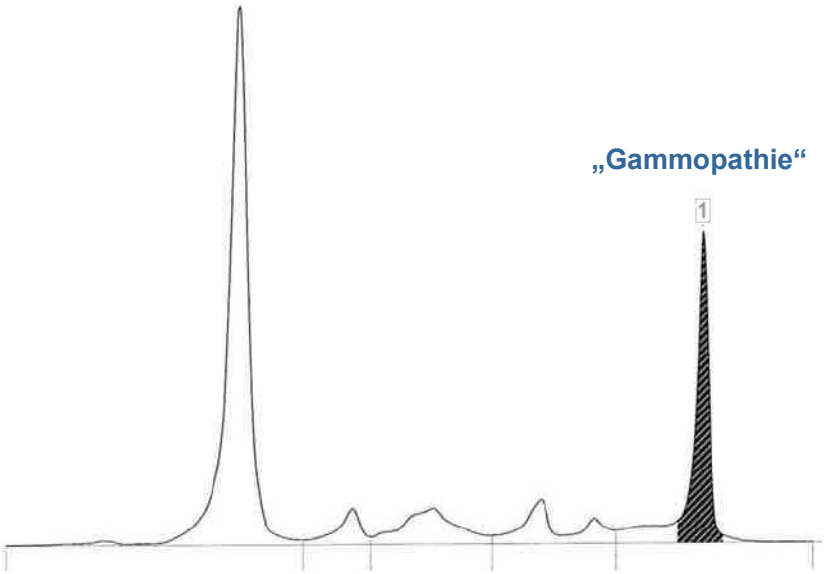
Pat. K. M.; geb. *1966

Stärkste Rückenschmerzen, seit einigen Wochen progredient

Auftragsnummer			82801456	
Datum			13.11.2020	
Uhrzeit			11:30	
136-145	mmol/l	Natrium HP	131	L
3.5-4.5	mmol/l	Kalium HP	4.1	
2.15-2.50	mmol/l	Calcium	3.48	H
	mmol/l	Calcium korri	4.01	
0.87-1.45	mmol/l	anorg. PO4 H	0.98	
Klinische Chemie				
0.70-1.20	mg/dl	Kreatinin (Ja	1.73	HK
		geschätzte GF	44	K
17-48	mg/dl	Harnstoff HP	35	K
3.6-8.2	mg/dl	Harnsäure HP	7.8	K
< 1.20	mg/dl	Bilirubin, ge	0.76	K
35.0-52.0	g/l	Albumin HP	18.9	LK

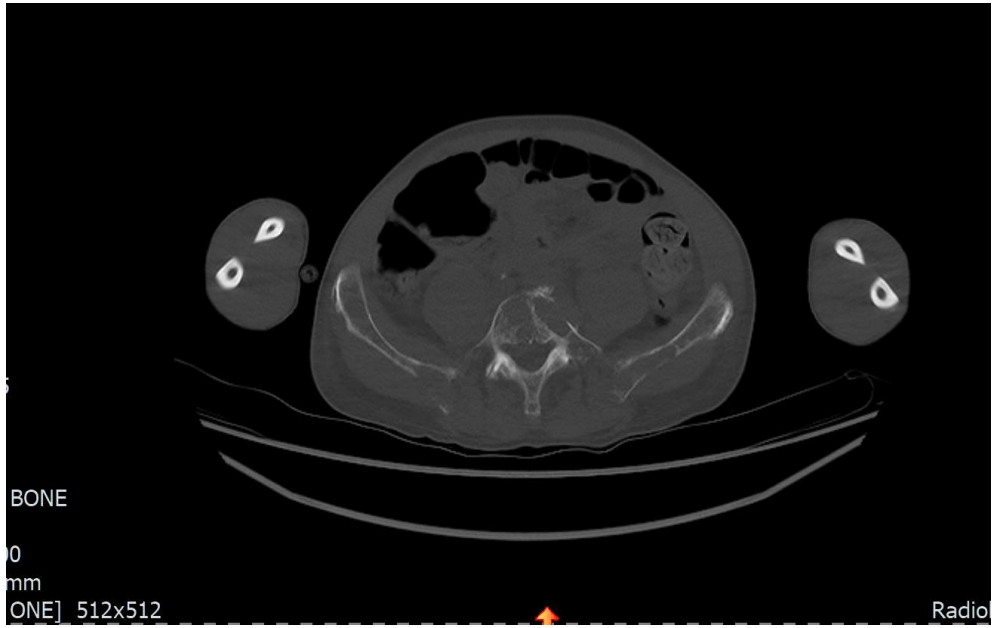
Hämatologie				
		kleines Blutb	X	K
		Differenzieru	X	
13.5-17.0	g/dl	Hämoglobin	8.4	L
0.395-0.505	l/l	Hämatokrit (l	0.249	L
4.3-5.8	/pl	Erythrozyten	3.0	L
3.90-10.50	/nl	Leukozyten	16.13	H
150-370	/nl	Thrombozyten	333	
80.0-99.0	fl	MCV	83.3	
27.0-33.5	pg	MCH	28.1	

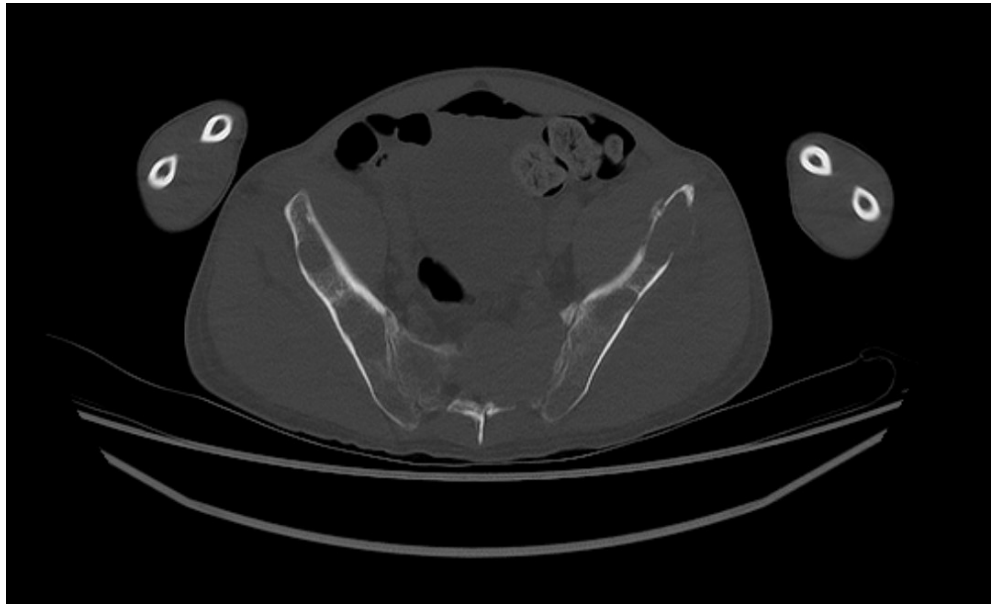
64-83	g/l	Ges.Eiweiß Se	128	HK
55.8-66.1	%	Albuminfrakti	22.5	L
2.9-4.9	%	A1-Globulin	3.2	
7.1-11.8	%	A2-Globulin i	4.6	L
8.4-13.1	%	ß-Globulin i.	4.1	L
11.1-18.8	%	Gamma-Globuli	65.6	H
7.00-16.00	g/l	Immunglobulin	98.02	H
0.70-4.00	g/l	Immunglobulin	0.41	L
0.40-2.30	g/l	Immunglobulin	0.43	
5.70-26.30	mg/l	freie Lambda	12.35	
3.30-19.40	mg/l	freie Kappa L	931.00	H
0.26-1.65		f-kappa/f-lam	75.38	H
< 41	U/l	GPT (ALT) HP		

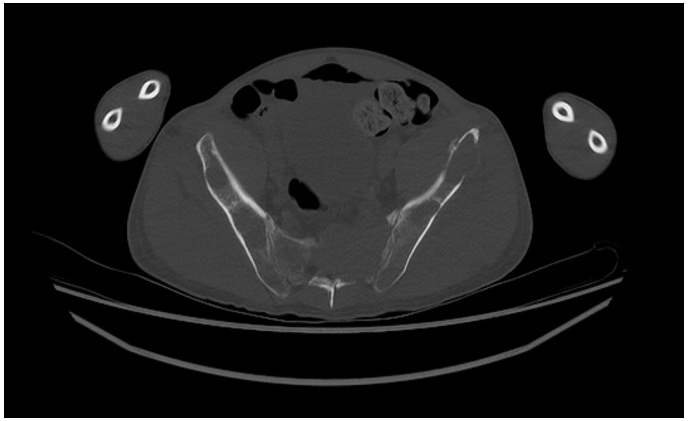


Serumelektrophorese

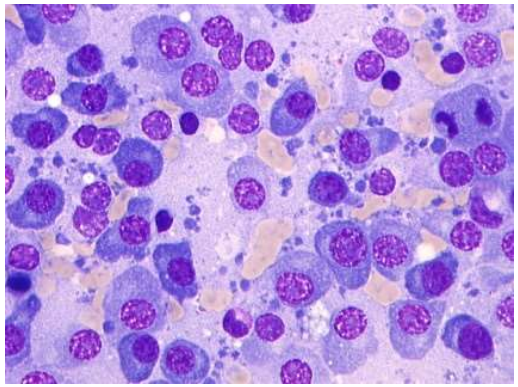
Pat. K. M.; geb. *1966



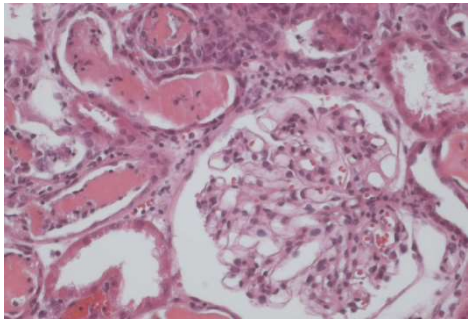


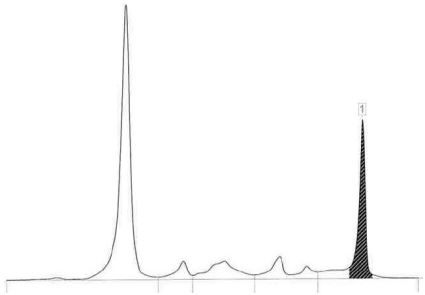


Anämie



Hypercalciämie





Diagnose des multiplen Myeloms – aktuelle Kriterien

Nachweis einer klonalen Plasmazellpopulation

Histologischer Plasmozytomnachweis in Gewebebiopsie
oder
Klonale Plasmazellpopulation im Knochenmark (>10%)

„Myelomdefinierendes Ereignis“

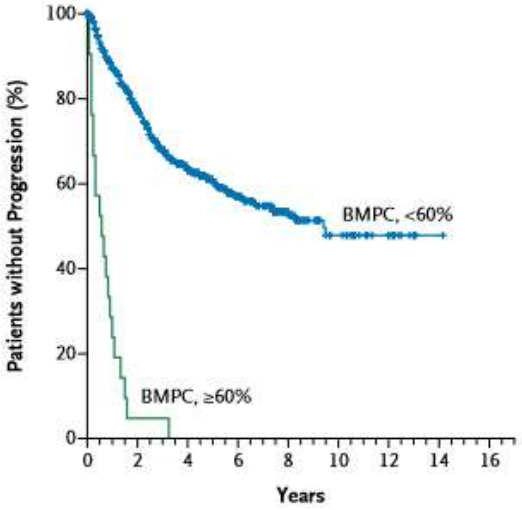
„CRAB“-Kriterien: Hypercalciämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen

Biomarker, die auf raschen Progress hindeuten

„SLiM-CRAB“: Plasmazellanteil>60% im Knochenmark („Sixty“), Leichtkettenratio>100; mehr als 1 Läsion im MRT

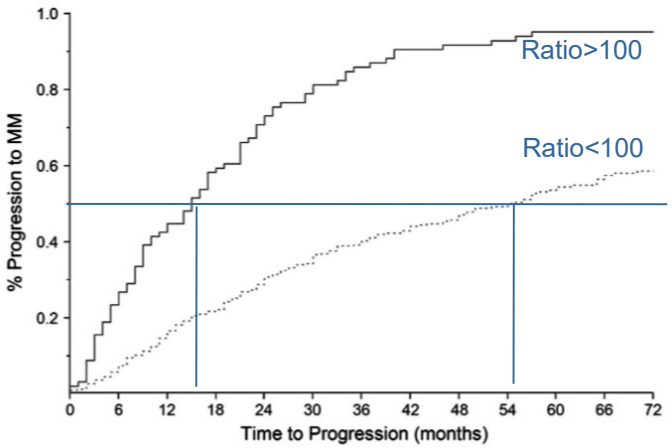
Rationalen für „SLiM-CRAB“

Knochenmarkzellen >60%



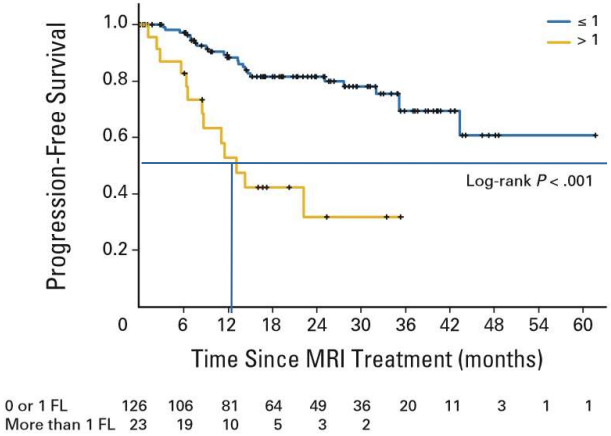
Rajkumar, NEJM 2011

Ratio Serum fLC > 100



Larsen, Leukemia 2013

MRI lesions > 1



Hillengass, JCO 2010

Der Transplantable Patient: Unser Vorgehen (außerhalb von Studien)

Diagnostik: Knochenmarkpunktion (Zyto, Marker, Histo, Zytogenetik+FISH, Wissenschaft), Blut (*M-Protein*), Urin, Knochenstatus
Knochenmarkpunktion eigentlich nur bei Erstdiagnose erforderlich; Osteo-CT bei Klinik sowie 1x/Jahr

Induktion

4x VCD

Progress → Salvage

SD oder besser

Stammzellmobilisierung

Cyclophosphamid mono (2 g abs.)
G-CSF (ca. 2 x 2,5µg/kg Filgastrim) ab d+7

PAD: Port notwendig, etwas aufwendiger (d1-4 Anthrazykline);
mehr Komplikationen (HD5-Studie)

Revlimid: In der Erstlinie nur bei Nicht-transplantablen Pt. zugelassen; Hoch-risikopatienten profitieren von Bortezomib

Keine guten randomisierten Daten (siehe Journal-Club 09.04.2015):
Relapse-Studie: Hohe Toxizität mit 2x2g/m² Cyclo
Bisheriges Vorgehen hier:
Cyclo 4g abs. bei gutem Ansprechen
Bei mäßiger PR CAD

Hochdosis

Hochdosis Melphalan (100mg/m² d-4 bis -3)
Ggf. Reduktion: Melphalan 70mg/m² d-4 bis -3)

Zytogentische Hochrisikosituation
VGPR oder schlechter

CR / near CR
Keine Hochrisikokonstellation

Spätere/keine TX?
Verzicht auf frühe Transplantation ist mit geringerer OS assoziiert
(Palumbo et al., NEJM, 2014;
siehe Journal-Club 16.10.2014)

Konsolidierung

wenn 2. Tx nicht möglich

Zweite Hochdosis Melphalan

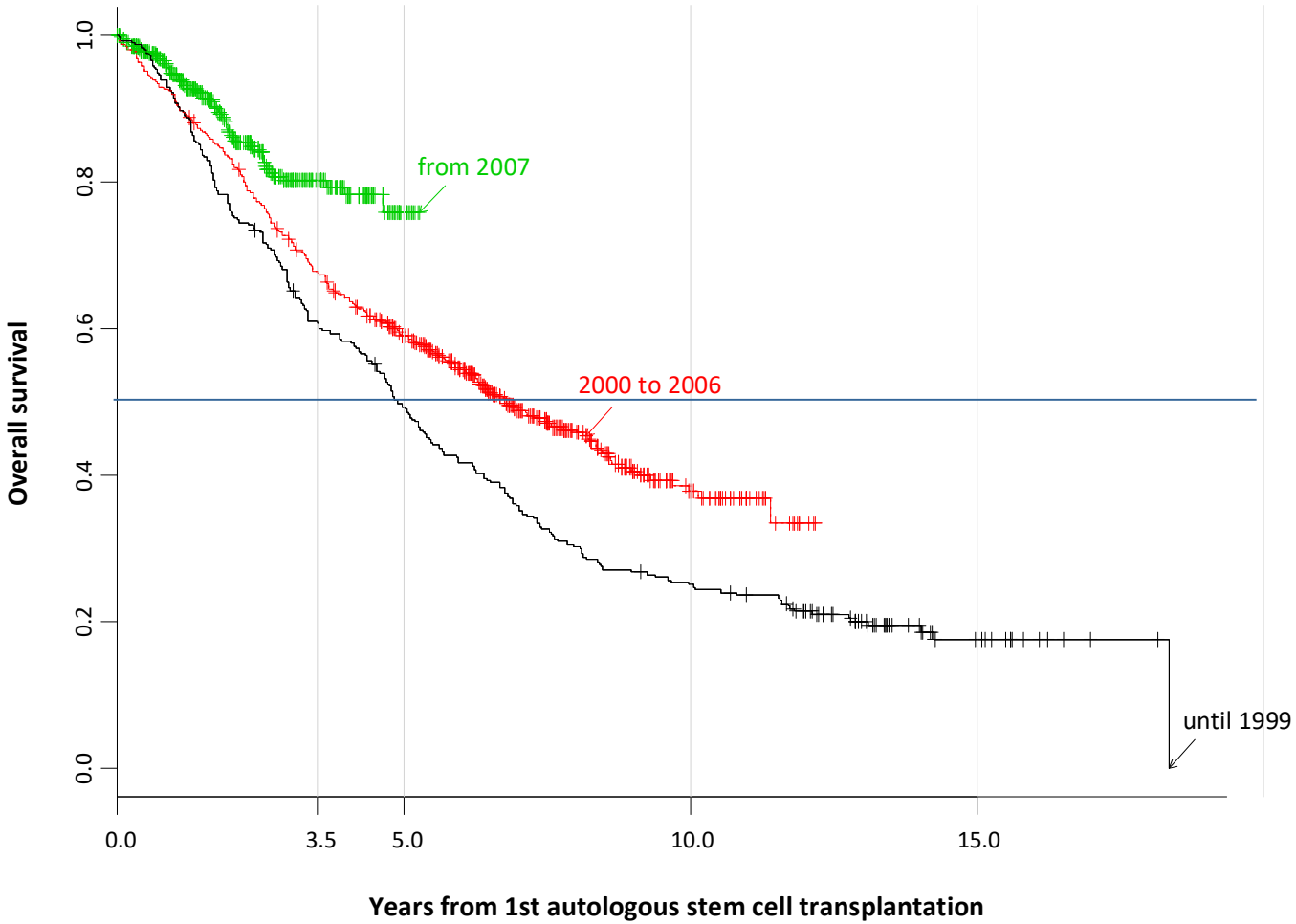
Zweite Transplantation bei Patienten mit weniger als VGPR verbessert Überleben
(Indirekte Daten aus der MM5-Studie)
Italienische Daten mit OS-Vorteil unabhängig von Remission/Zytogenetik
STAMINA-Studie kein Vorteil durch Tandem

Erhaltung

Beginn ab 3 Monate nach Therapie:
Revlimid 10mg d1-21; q28 über 2 Jahre
Dann w&w

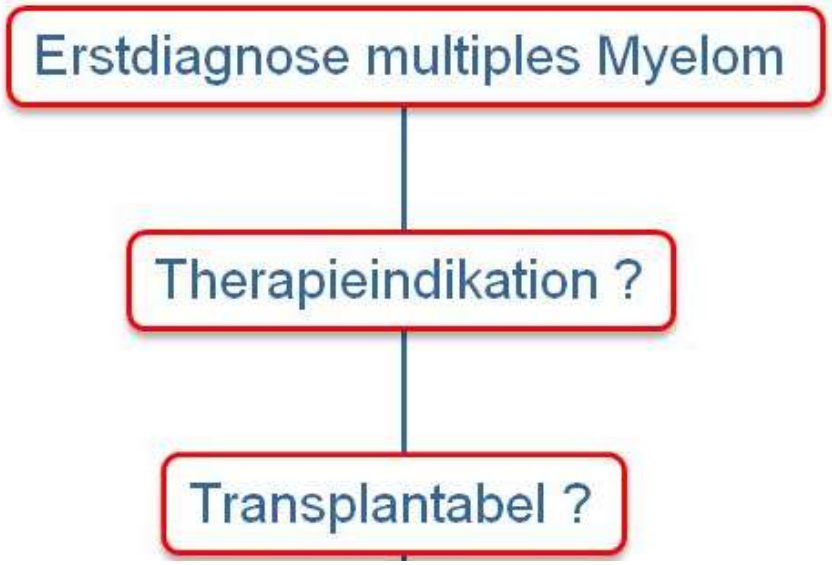
PFS Vorteil durch Erhaltung deutlich
OS Vorteil klein, 3 große Studien (**HD5, CALGB, Metaanalyse**) mit geringerem OS-Vorteil.
Gabe unterschiedlich (kontinuierlich vs. d1-21, 10mg vs. 15mg…)

Overall survival of patients
with autologous stem cell transplantations in Heidelberg (since 9.6.1992)



J. Hillengaß et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2013

Stellenwert der Hochdosistherapie beim Myelom



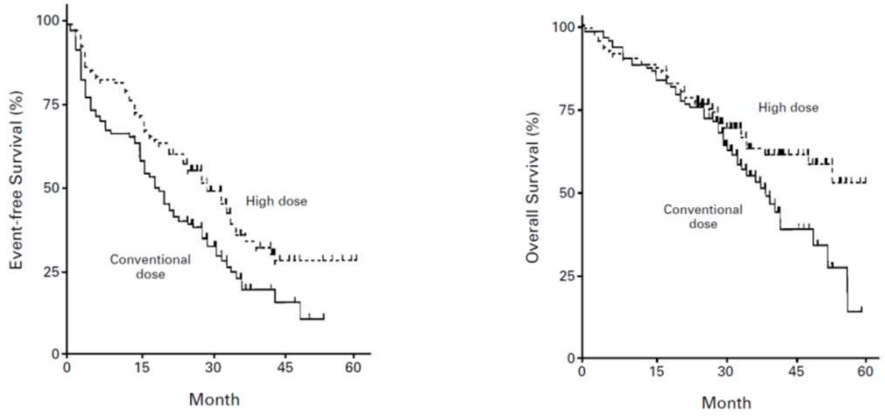
Hochdosistherapie:

Melphalan 100mg/m² an 2 Tagen,
dann **autologe** Stammzellrückgabe

Meist schwere Mukositis, etwa 1 Monat im Krankenhaus

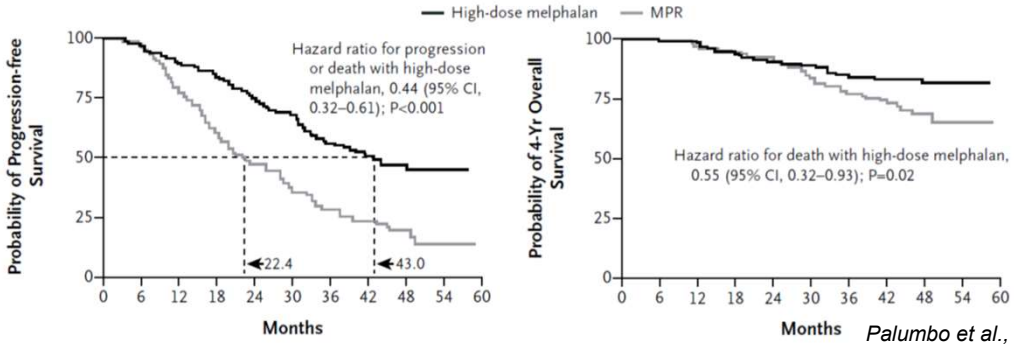
Der Wert der Hochdosistherapie

1996



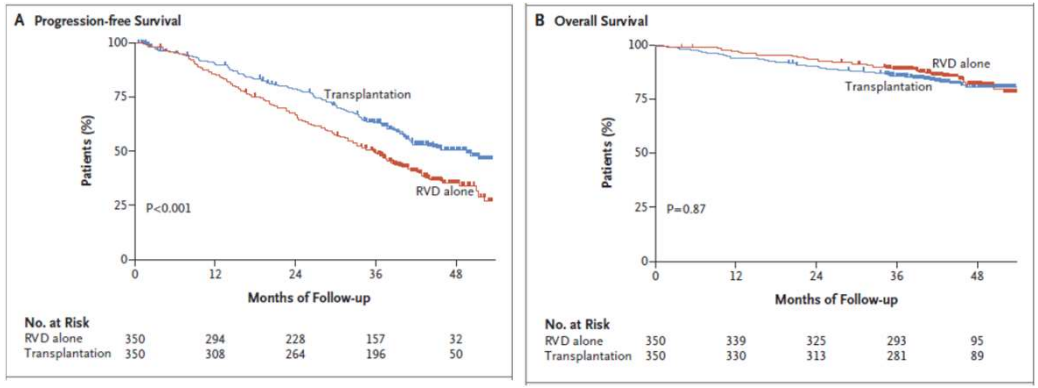
Attal et al., N Engl J Med 1996;335:91-7

2014



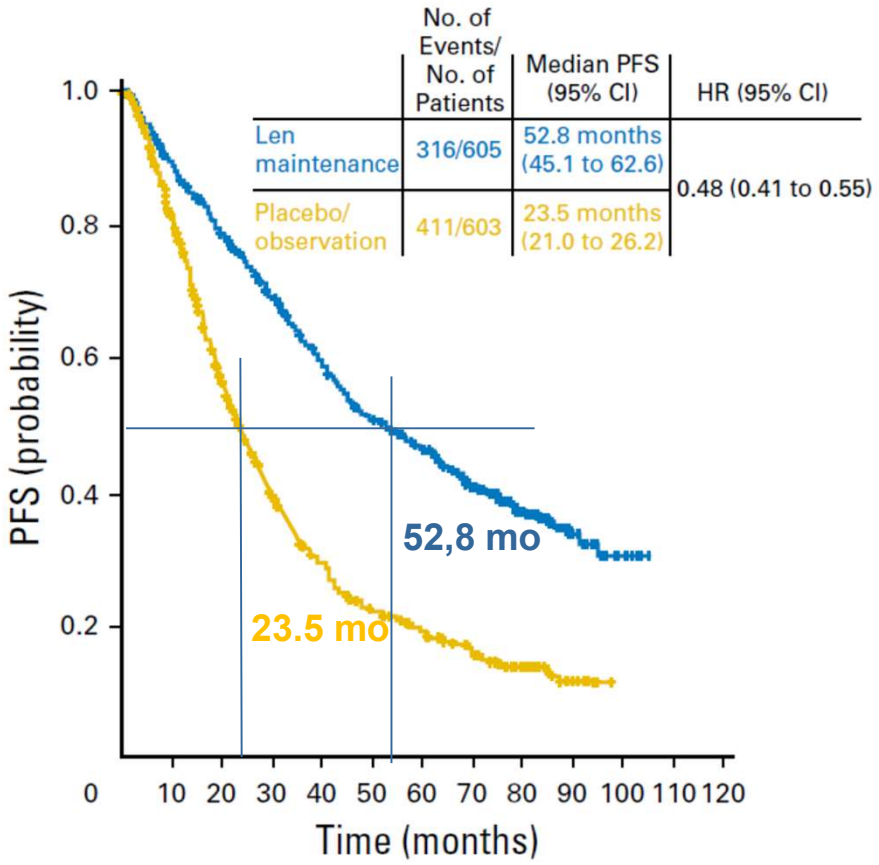
Palumbo et al., N Engl J Med 2014;371:895-905

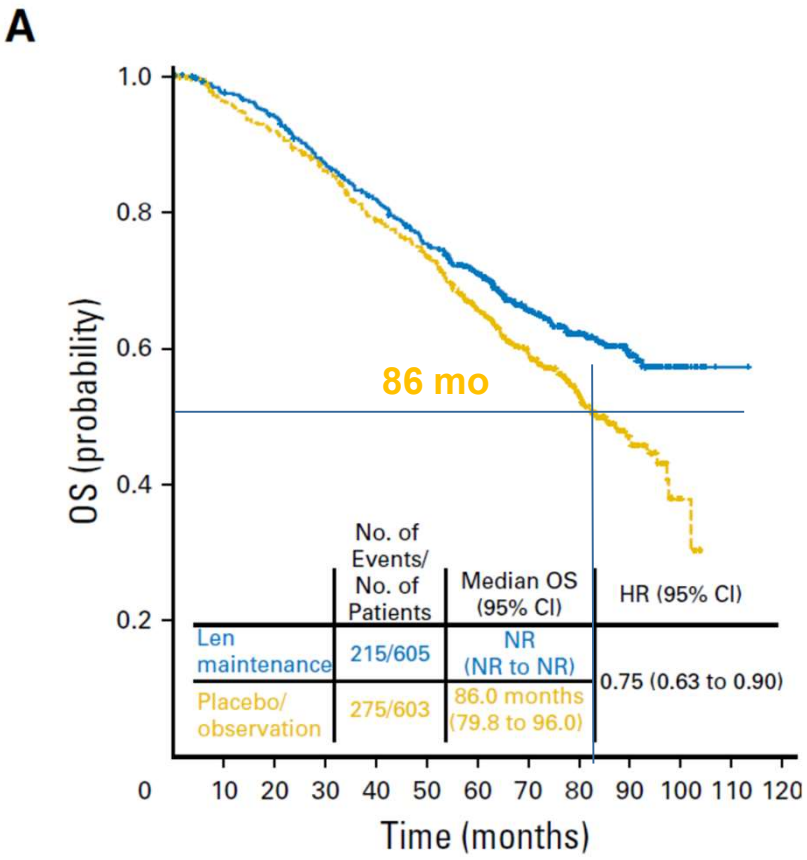
2017



Attal et al., N Engl J Med. 2017 Apr 6;376(14):1311-1320

Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach autologer Stammzelltransplantation



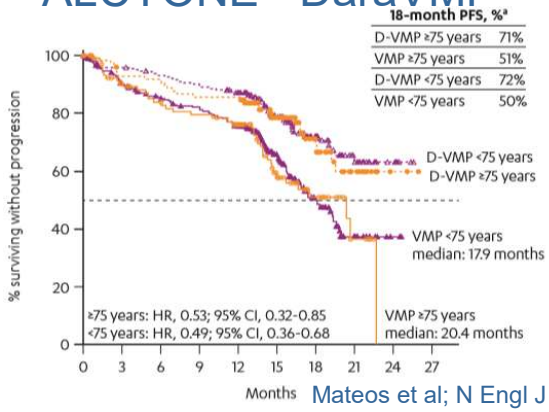


(Attal, *NEJM,* 2012; McCarthy, *NEJM,* 2012; Palumbo, *NEJM,* 2014).

Die Säulen der Myelomtherapie

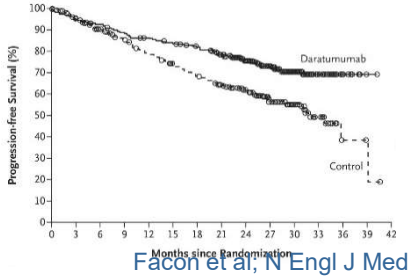
CD-38-Antikörper: Daratumumab

ALCYONE - DaraVMP



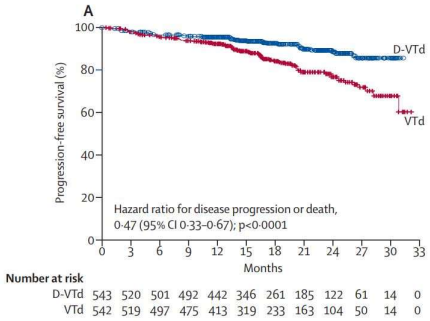
Mateos et al; N Engl J Med 2018

MAIA - DaraRD



Facon et al; N Engl J Med 2019

CASSIOPEIA - DaraVTD

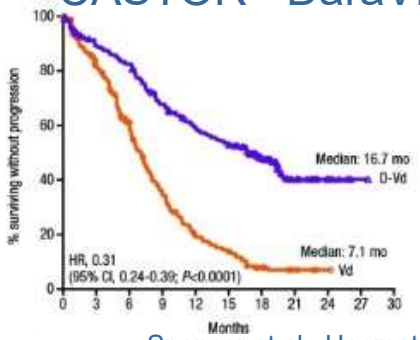


Moreau et al; Lancet 2019

Erstlinie

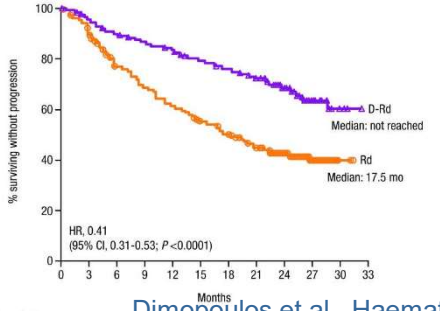
Rezidiv

CASTOR - DaraVD



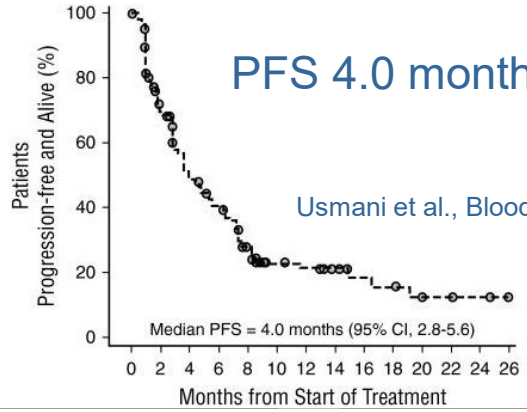
Spencer et al., Haematologica. 2018

POLLUX - DaraRD



Dimopoulos et al., Haematologica 2018

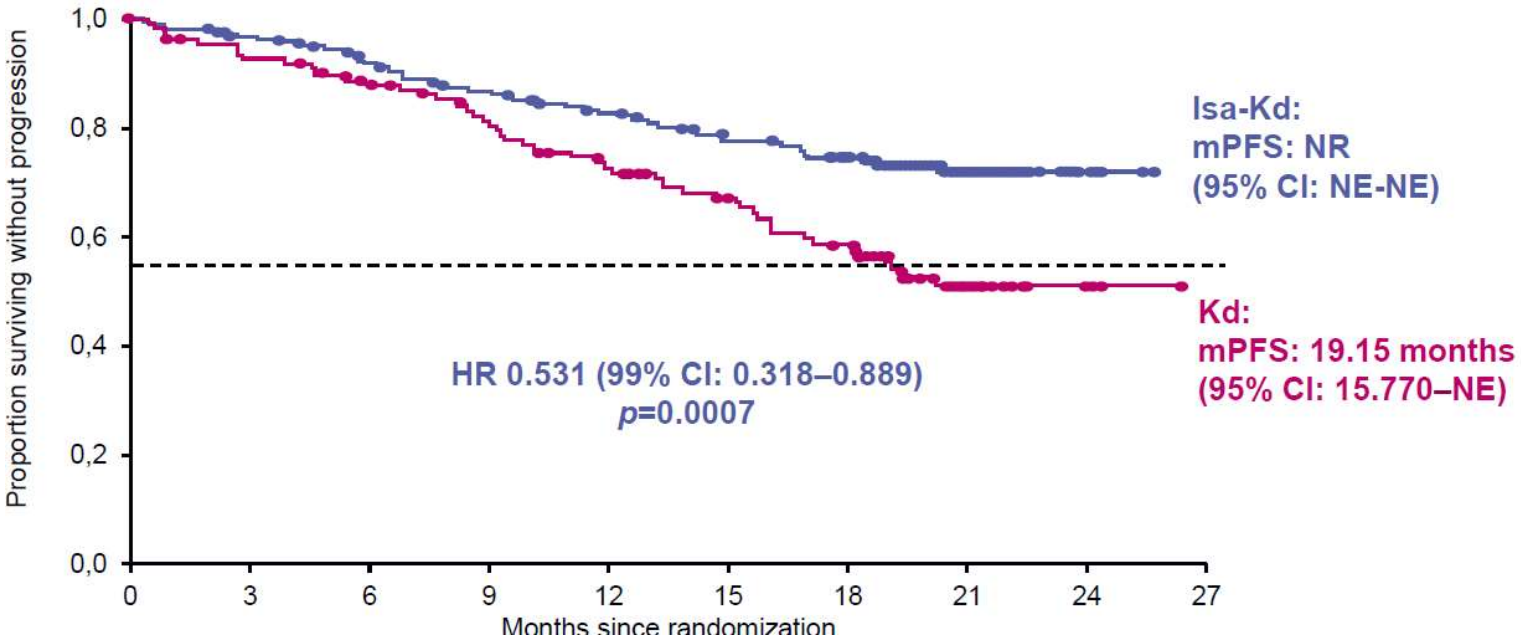
Dara mono



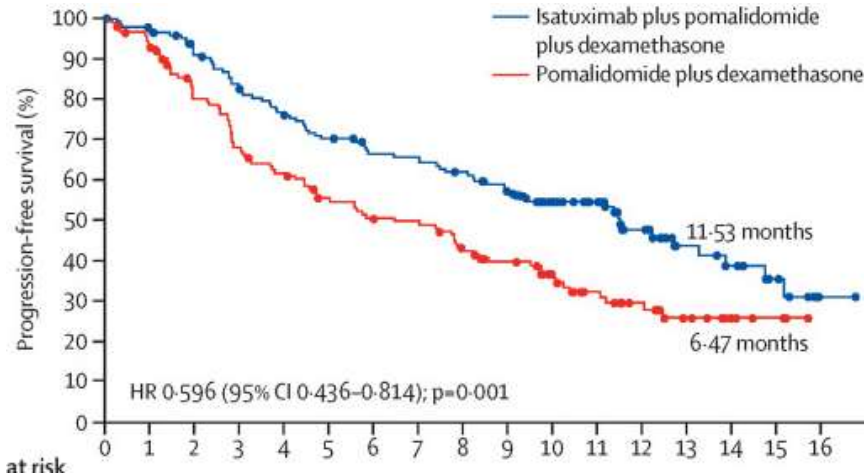
PFS 4.0 months

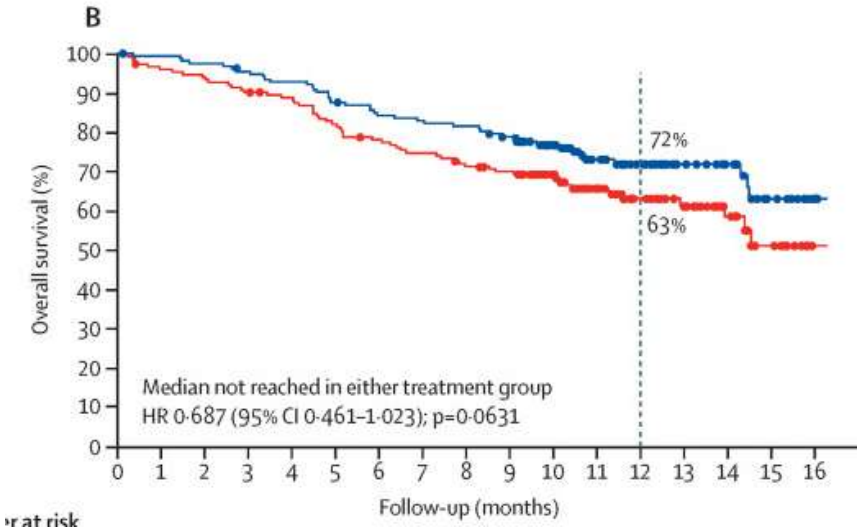
Usmani et al., Blood 2016

IKEMA-Trial: Isatuximab mit Carfilzomib/Dexamethason



ICARIA-Trial: Isatuximab mit Pomalidomid/Dexamethason



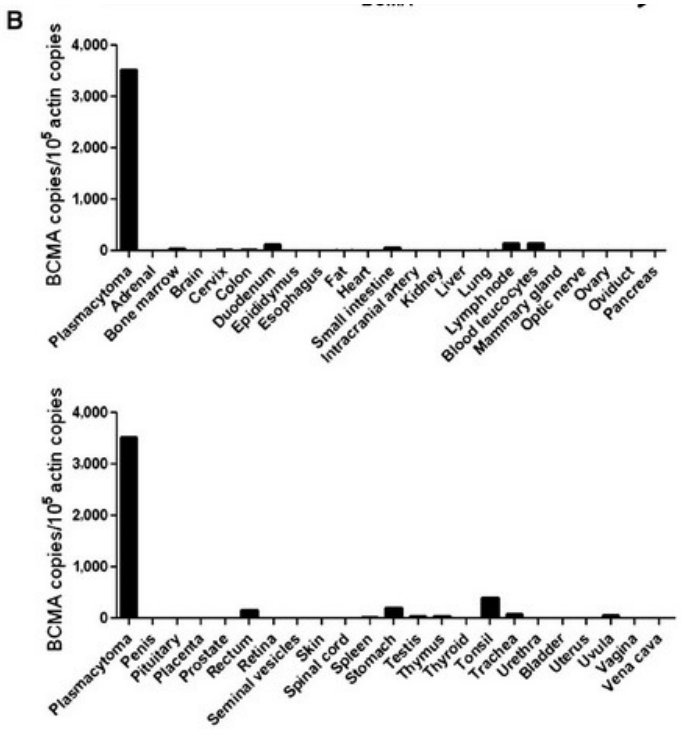


Isatuximab

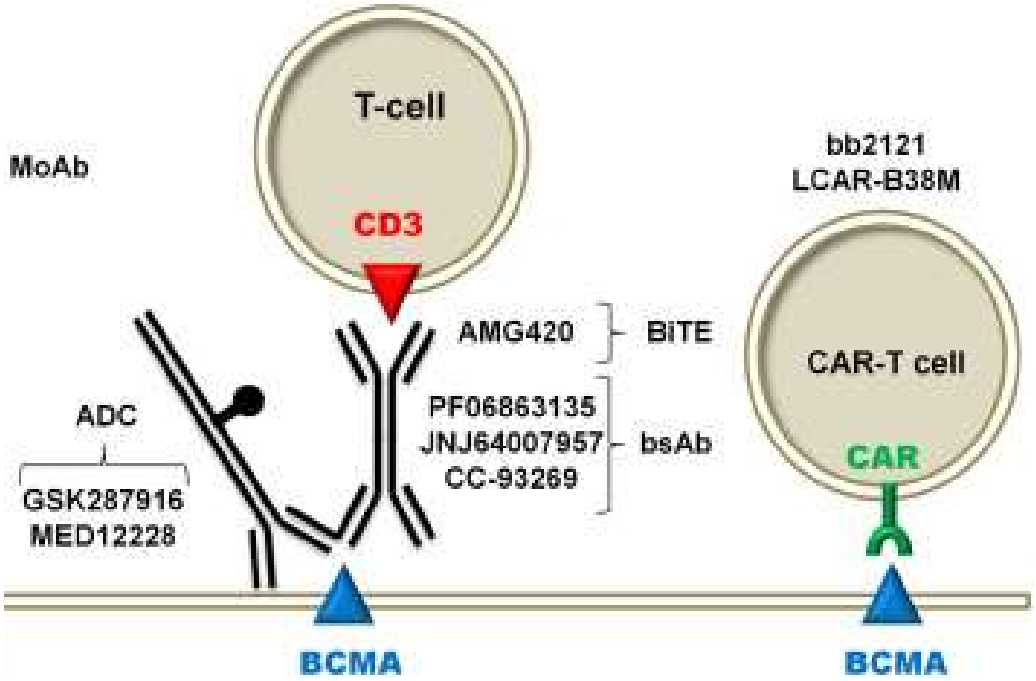
- Mit Isatuximab steht ein weiterer CD38-Antikörper zur Verfügung
- Zulassung für Isa-KRD und Isa-PomaDex

Attal et al.; Lancet Nov 2019

BCMA als neues Target einer Myelomtherapie
Zusammenfassung unterschiedlicher Ansätze



Carpenter et al., 2013; Clin CancerRes; 19(8); 2048–60

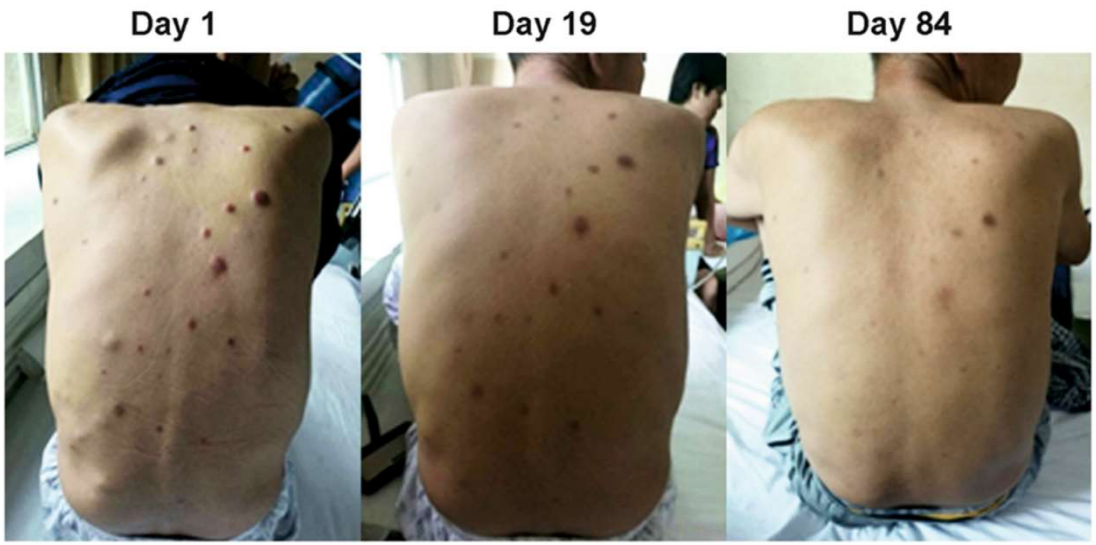


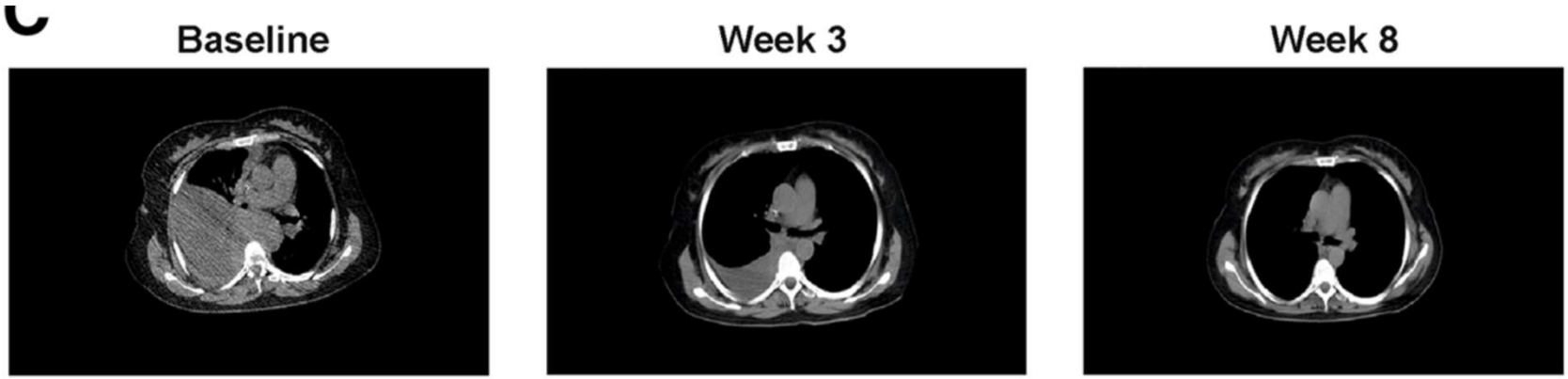
Angepasst von Uckun et al., EBioMedicine; Volume 39, P612-620, January 01, 2019

BCMA CAR T-Zellen: Wirksamkeit bei extramedullären Myelomen (LEGEND-2)

Phase I-Studie

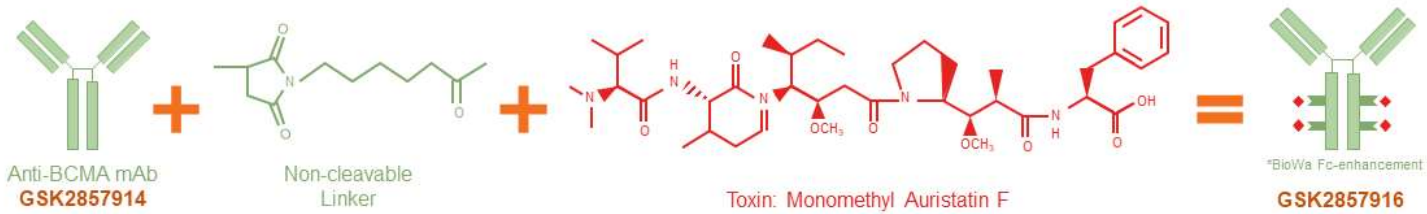
n=57
Median line of therapies 3 (1-9)





Zhao et al.; Journal of Hematology & Oncology 2018

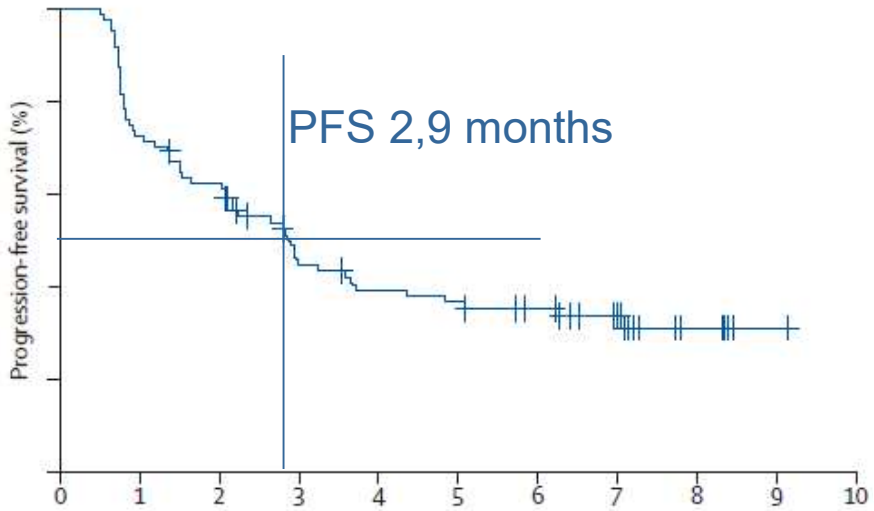
Konjugierter Anti-BCMA-Antikörper Belantamab Mafodotin

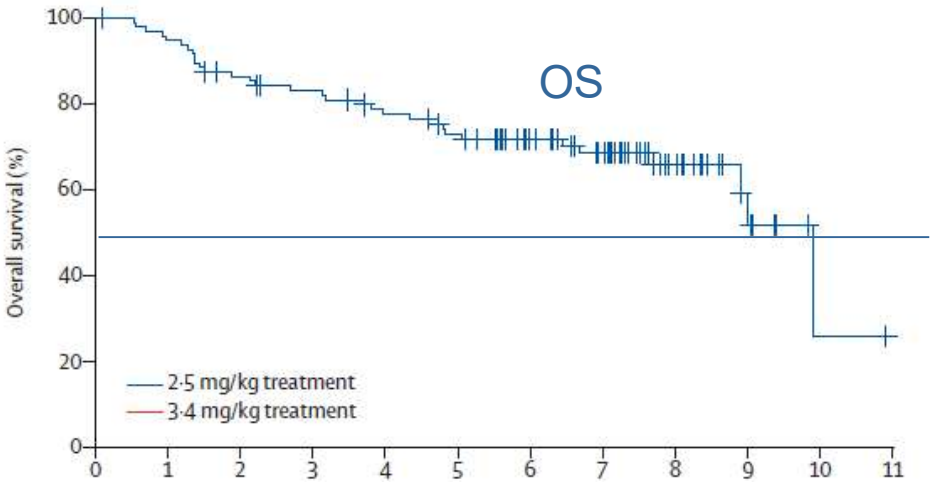


Refractory to IMID and Proteasome inhibitor
Refractory or intolerant to anti-CD38 Antibody

Patients (n=97 with 2,5 mg/kg Belantamab Mafodotin):

High risk cytogenetics	42%
Extramedullary disease	23%
>4 lines	84%

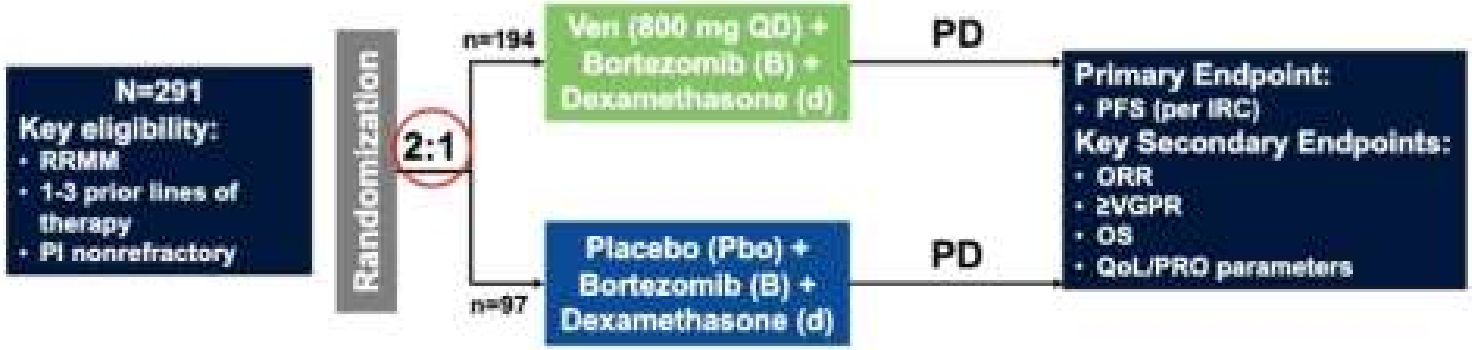




Lonial et al. Lancet Oncol 2020

Neue Substanzen: Venetoclax

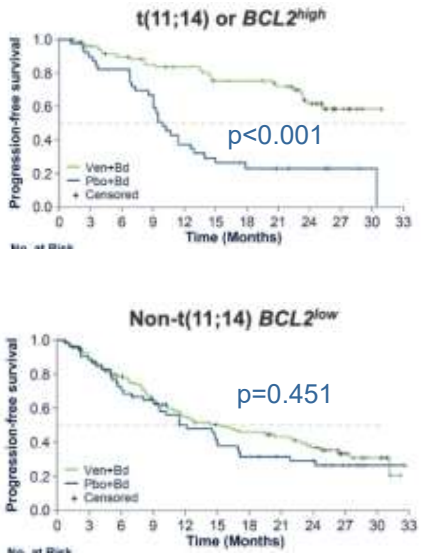
Updated Analysis of Bellini, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma



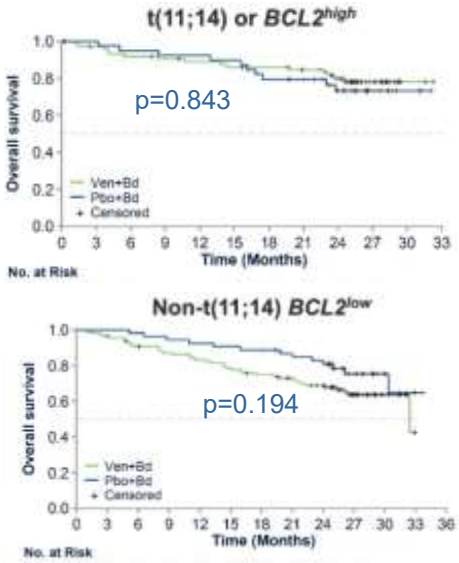
Cycles 1-8: 21-day, bortezomib 1.3 mg/m² days 1, 4, 8, 11 and dexamethasone 20 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Cycles 9+: 35-day, bortezomib 1.3 mg/m² days 1, 8, 15, 22 and dexamethasone 20 mg days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

PFS



OS

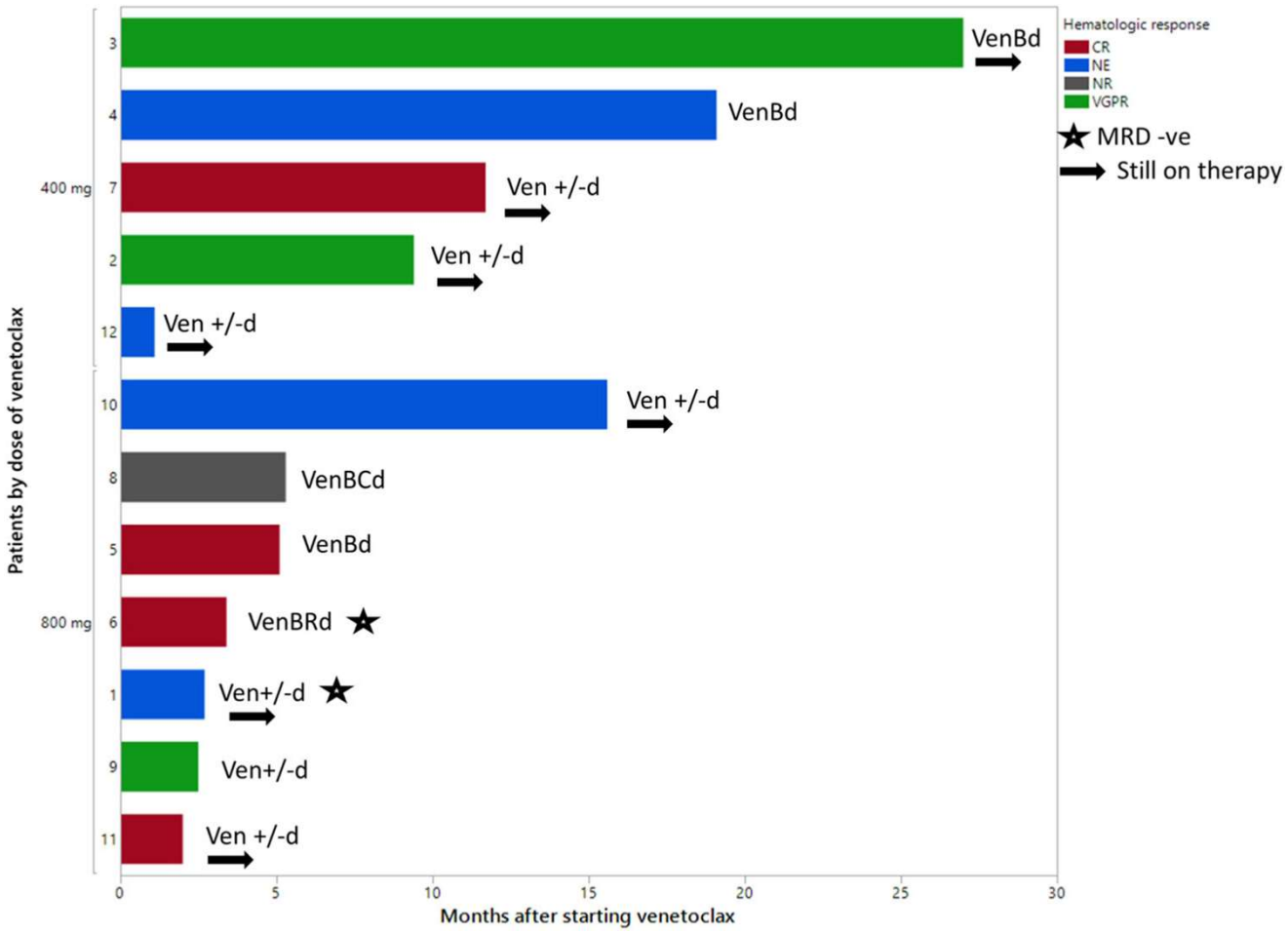


Venetoclax bei Myelom

- t(11;14) bzw. BCL2^{high} Biomarker für Wirksamkeit für Venetoclax
- PFS signifikant verbessert bei Pat. mit t(11;14)/BCL2^{high}
- BELLINI-Studie unterstreicht Relevanz klinisch relevanter Biomarker

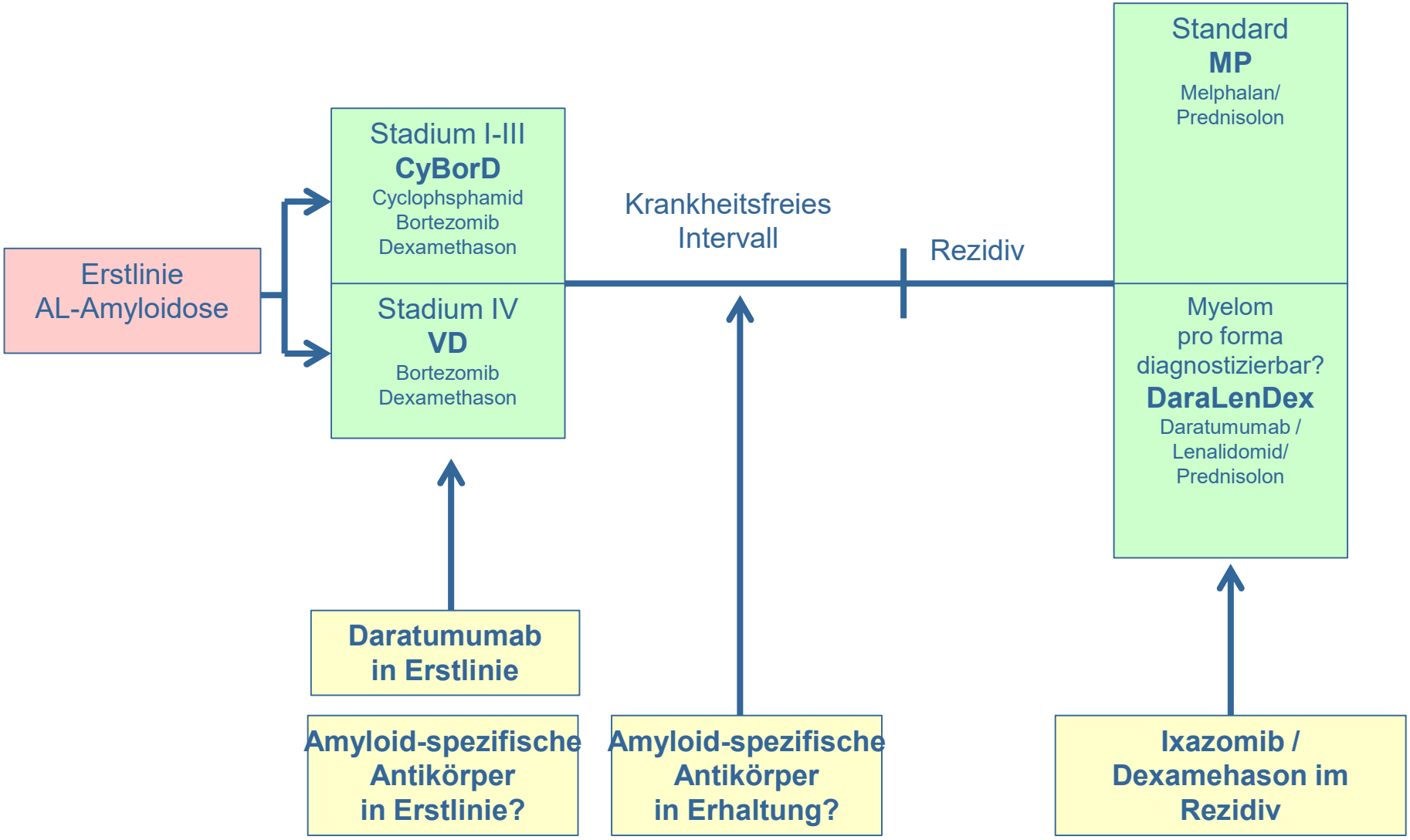
Moreau et al., ASH 2019

Eine t(11;14)-Translokation liegt in 25% der Myelompatienten, aber in 50% der Patienten mit AL-Amyloidose vor.



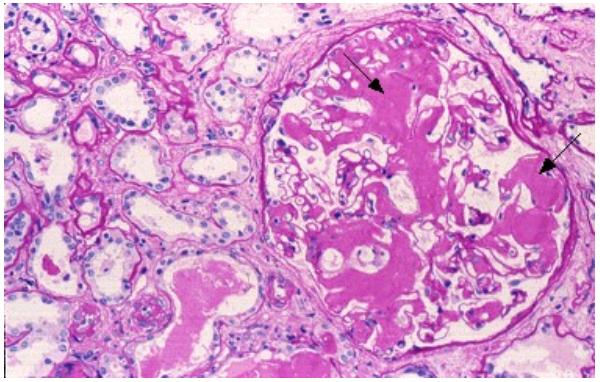
Sidiqi et al., Blood Cancer Journal 2020

Neue Therapieansätze der Amyloidose



Warum wir scheitern – Probleme der langfristigen Myelomkontrolle

AL-Amyloidose

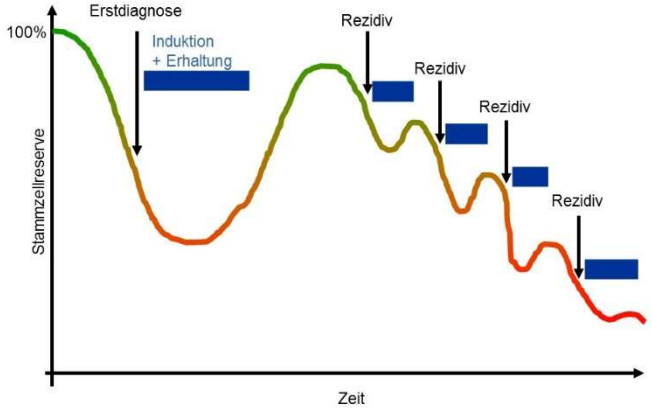


Entwicklung von verträglichen, möglichst zielgerichteten Therapien

Früherkennung

DaraCyBorD
Venetoclax

Entwicklung von Zytopenien

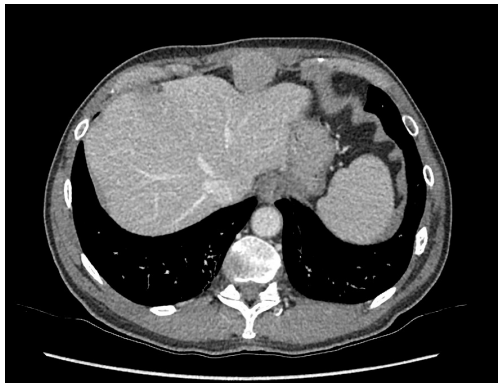


Entwicklung von möglichst zielgerichteten Therapien; Therapiepausen

Langfristig weiterhin problematisch

BCMA-Strategien?

Extramedulläre Myelome



Neue Therapien, intensive Ansätze

Großes klinisches Problem

Neue Therapieansätze:
CAR-T-Zellen; Anti-BCMA-Strategien; Selinexor…

Neue Kombinationen:
KRD-PACE + allogene Stx,…

Ansprechpartner Myelom / Amyloidose:

Igor Wolfgang Blau
450-513 511
Igor.blau@charite.de
Charité – CBF/CVK

Axel Nogai
450-613 597
axel.nogai@charite.de
Charité - CBF