

Wenn das Myelom wieder kommt, die Qual der Wahl

Dr. Sabine Burger

**3. Med. Abteilung Hämatologie und Onkologie
Hanusch KH**

Agenda

Definitionen: relapsiert, refraktär

Therapiewahl im relapsierten/refraktären (R/R) Setting anhand:

- ✓ Rückfall assoziierte Faktoren
- ✓ Patient:innen assoziierte Faktoren
- ✓ Therapie assoziierte Faktoren

Herausforderung:

Lenalidomid, triple-class, penta refraktär

Überblick Substanzen/Therapieoptionen

Zukunftsausblick

Zusammenfassung

Definitionen

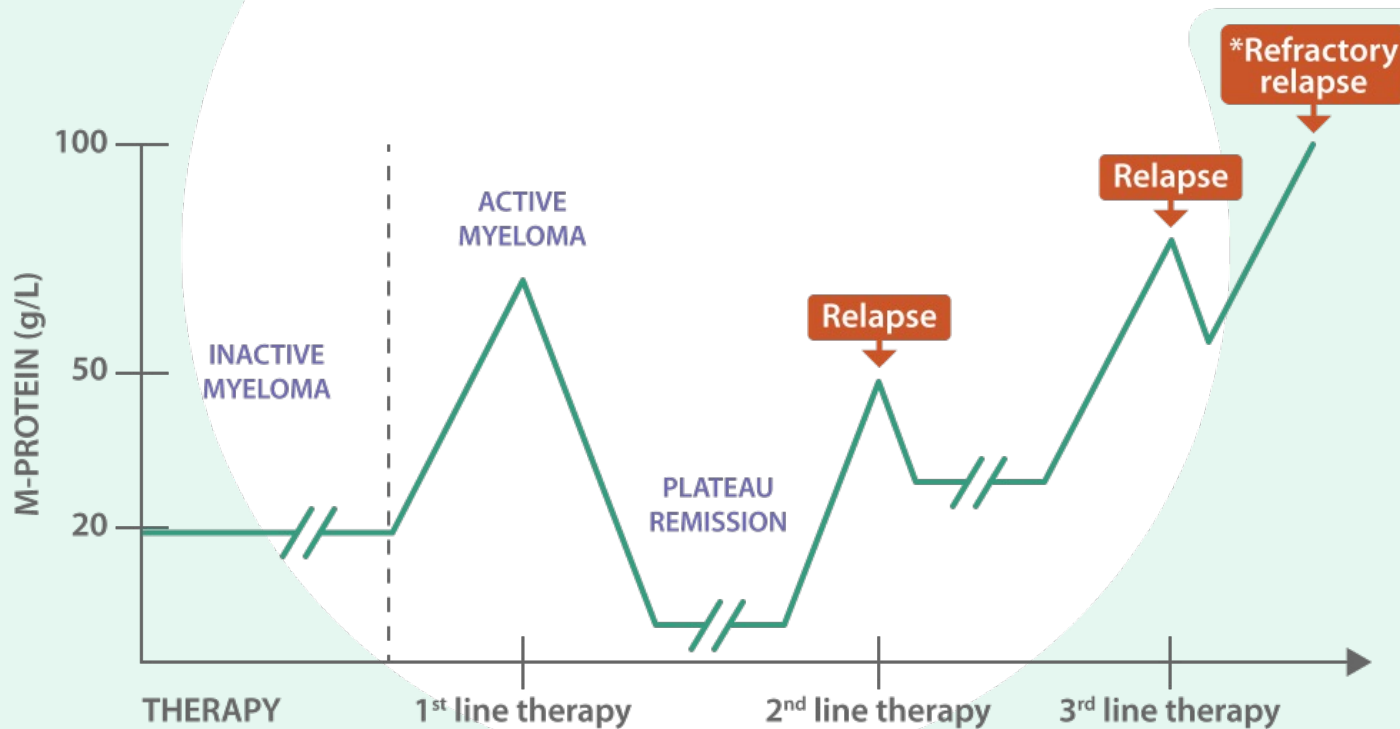
Kriterien relapsiertes Myelom

- **≥ 25%-ige Zunahme von**
 - **Serum Paraprotein (absolute Zunahme muss ≥ 5 g/L sein)**
 - **Bence-Jones Proteinurie (absolute Zunahme muss ≥ 200mg/24h sein)**
 - **Differenz der freien Leichtketten im Serum, absolut um mindestens 100mg**
 - **Plasmazellinfiltration des Knochenmarks (absoluter Prozentsatz muss über 10% liegen)**
- **Neue Läsionen oder Größenzunahme bekannter Läsionen (Osteolysen, Weichteilplasmozytome)**
- **Hyperkalziämie bedingt durch die Myelomerkrankung**

Kriterien refraktäres Myelom

- **Myelomerkrankung ohne Response oder mit Progression unter laufender Myelom spezifischer Therapie**
- **Progrediente Myelomerkrankung innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Myelom spezifischen Behandlung bei Patienten mit Erreichen von ≥ MR (minor response) auf die vorangehende Therapie**

Krankheitsverlauf multiples Myelom

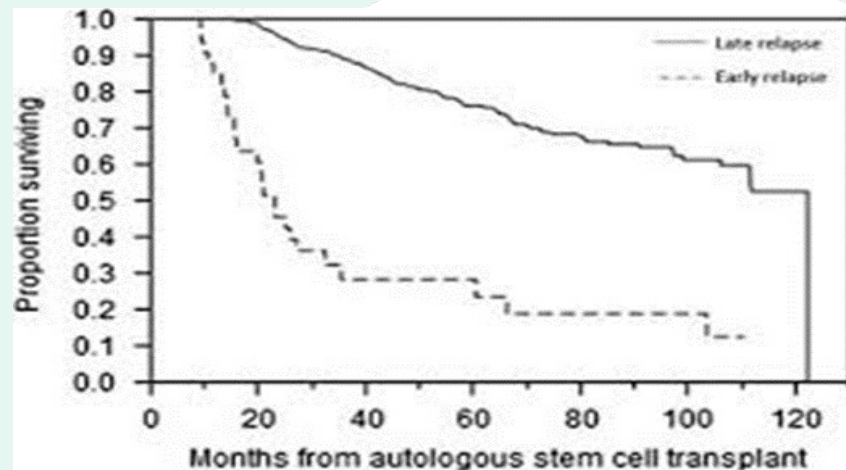


Je weiter fortgeschritten die
Therapielinie, umso

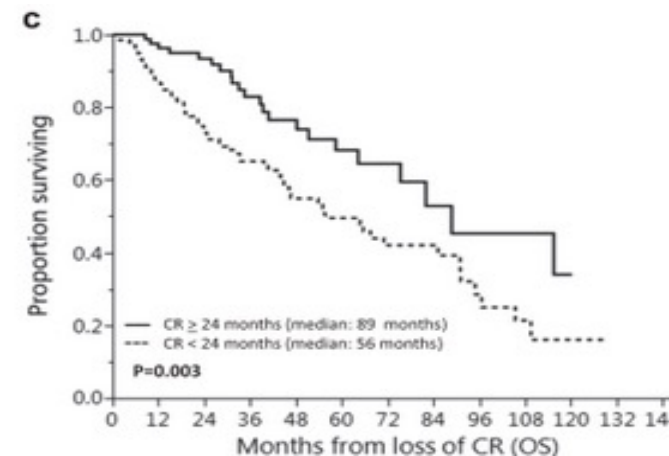
- ✓ eher kürzere Ansprechdauer
- ✓ häufigeres Auftreten von
Refraktärität auf Substanzen
bzw Substanzklassen

Relapse assoziierte Faktoren

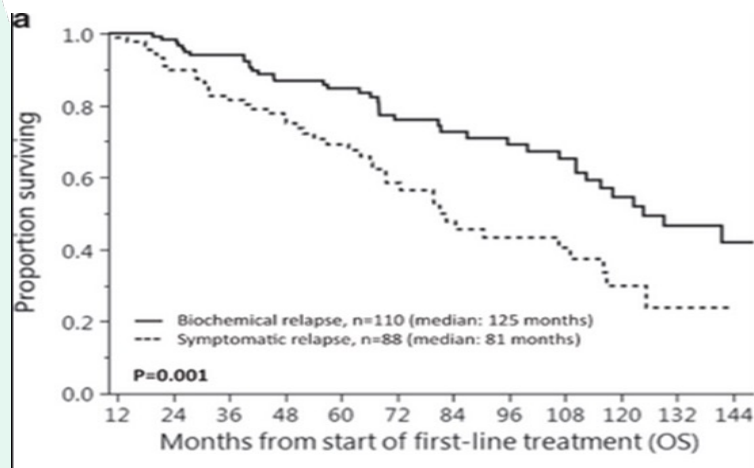
Früher vs später Relapse



Response auf Vorthherapie



Qualität des Relapse



Progressionsfreies und Gesamtüberleben umso besser:

- ✓ Je später der Rückfall erfolgt
- ✓ Je besser Tiefe und Dauer des Therapieansprechens auf die Vorthherapie
- ✓ Wenn der Rückfall serologisch und nicht durch klinische Symptomatik charakterisiert ist

Patient:innen assoziierte Faktoren

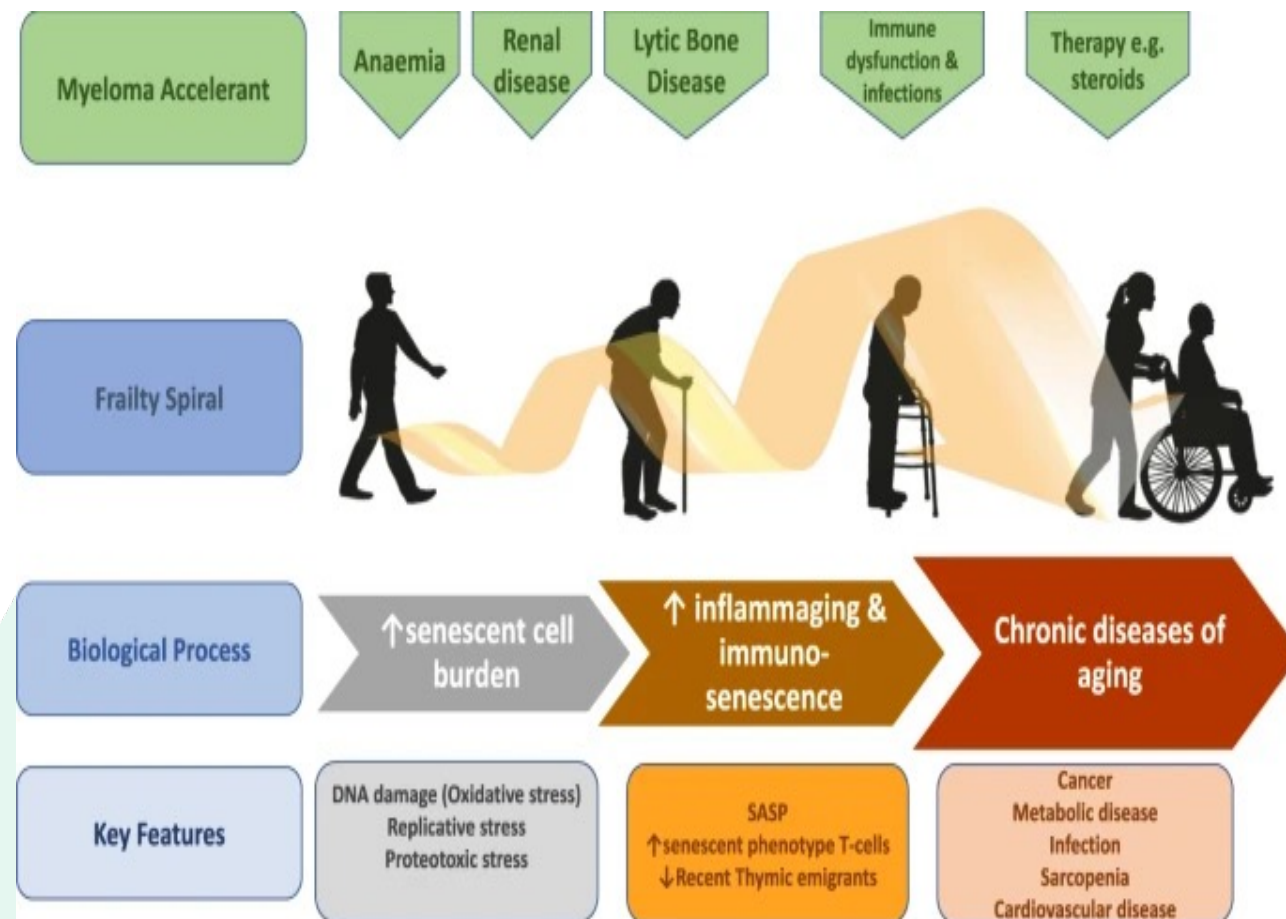
fit/unfit/frail ≠ Lebensalter

Komorbiditäten

Zytogenetik (Hochrisiko versus Standardrisiko)

Lebensumstände (pensioniert, berufstätig, allein stehend, familiäres Netzwerk,...)

Patient:innenwünsche



Therapie assoziierte Faktoren

- **Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie**
- **Qualität des Ansprechens auf die Vortherapie = Tiefe des Ansprechens**
- **Sensitivität versus Refraktärität auf Substanzen/Substanzklassen**
- **Verfügbarkeit von Therapien:**
 - ✓ **Zulassungsstatus**
 - ✓ **Klinische Studien**

Herausforderung: Lenalidomid, triple-class, penta-drug refraktär

Typische Erstlinientherapien bei MM: VRd, Dara-VTd, Dara-VRd +/- ASCT gefolgt von Lenalidomid-Erhaltung oder Dara-Rd bis Progression > viele Patient:innen sind bereits beim 1. Rückfall mit vielen Substanzklassen vorbehandelt und oft zumindest Lenalidomid refraktär

Triple class refraktär

Vortherapie: PI, IMiD, monoklonaler Antikörper (mAB)

Refraktär auf

- Immunmodulatoren (IMiDs)
- Proteasominhibitoren (PIs)
- Anti CD38 Antikörper (mAB)

Penta-refraktär

Vortherapie: mind. 1 Alkylans, Glucocorticosteroide, 2 IMiDs (Lenalidomid und Pomalidomid), 2 Pis (Bortezomib und Carfilzomib) und Daratumumab

Refraktär auf

- Glucocorticosteroide
- Mind. 1 IMiD
- Mind. 1 PI
- Daratumumab
- Progredient unter der letzten Therapielinie

Überblick Substanzen/Therapieoptionen

Chemotherapie: Melphalan (Alkeran®), Cyclophosphamid (Endoxan®), Bendamustin

Steroide: Dexamethason, Prednisolon

Proteasomhemmer: Bortezomib (Velcade®), Carfilzomib (Kyprolis®), Ixazomib (Ninlaro®)....

IMiDs: Thalidomid, Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®)

HDAC-Hemmer: Panobinostat (Farydak®)

Antikörper: Daratumumab (Darzalex®), Isatuximab (Sarclisa®), Elotuzumab (Emplicit®)

Proteinexportinhibitoren: Selinexor (Nexpovio®)

Antikörper-Chemotherapiekombination: Belantamab-Mafodotin (Belamaf®)

IMiDs – Immunmodulatoren

IMiDs:

Alle: teratogene Wirkung -> Kontrazeption!

Alle: Thromboseneigung -> Antikoagulation!

Thalidomid:

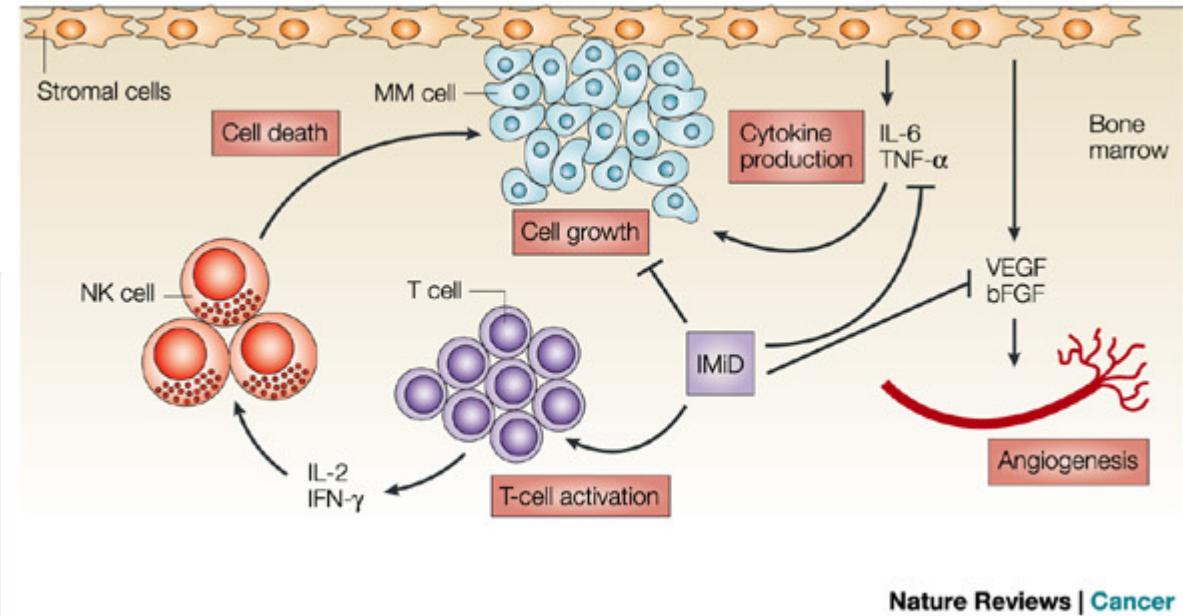
Neuropathie
Müdigkeit

Lenalidomid:

Blutbildveränderungen
Müdigkeit
Hautausschlag
Durchfall
Sekundärmalignome

Pomalidomid:

Blutbildveränderungen
Müdigkeit
Kaum Neuropathie und Hautausschläge



Bartlett et al 2004

Einsatz meist in Kombination mit:

Daratumumab
Bortezomib
Carfilzomib
Elotuzumab
Isatuximab
Nur noch selten mit Chemotherapie

PIs – Proteasominhibitoren

Proteasominhibitoren:

Bortezomib:

Polyneuropathie

Blutbildveränderungen

Müdigkeit

Herpes zoster -> antivirale Prophylaxe!

Carfilzomib:

Infusionsreaktionen mit Atemnot

Blutdruckentgleisungen

Druckgefühl in der Brust

Kardiale Dekompensation

Blutbildveränderungen

Ixazomib:

Übelkeit/Erbrechen

Durchfall

Hautausschläge

Kaum Neuropathie

Einsatz meist in Kombination mit:

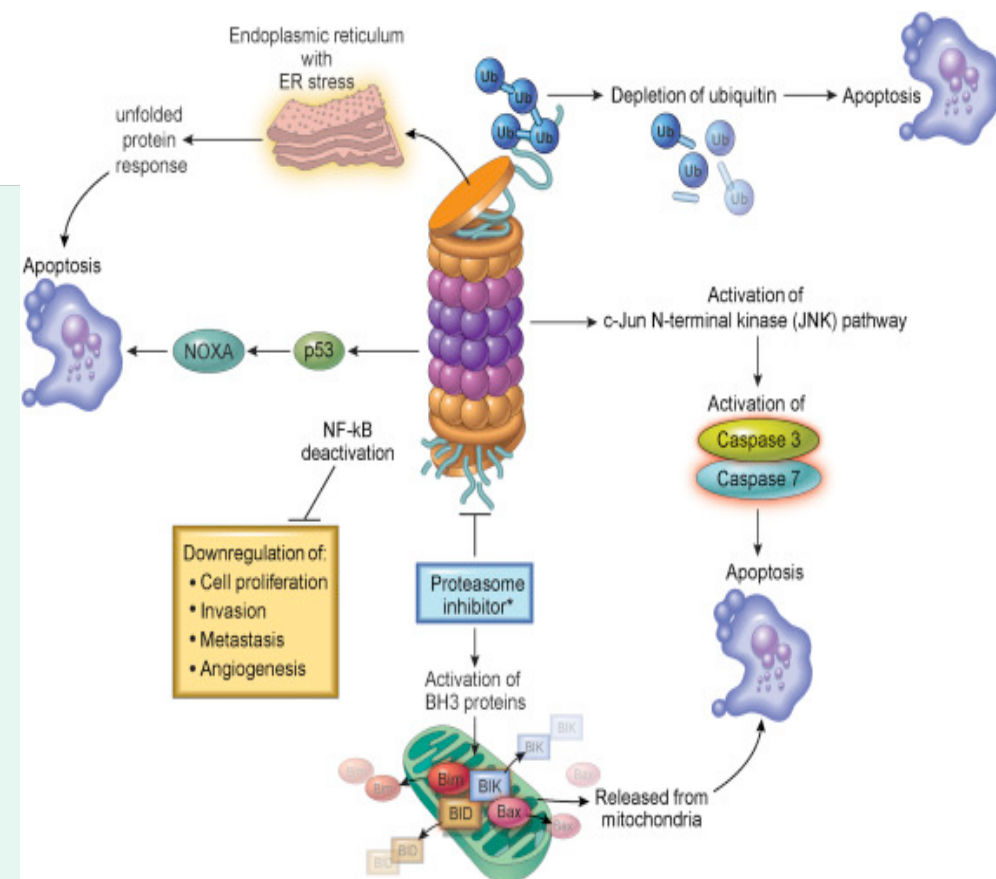
Lenalidomid

Pomalidomid

Daratumumab

Isatuximab

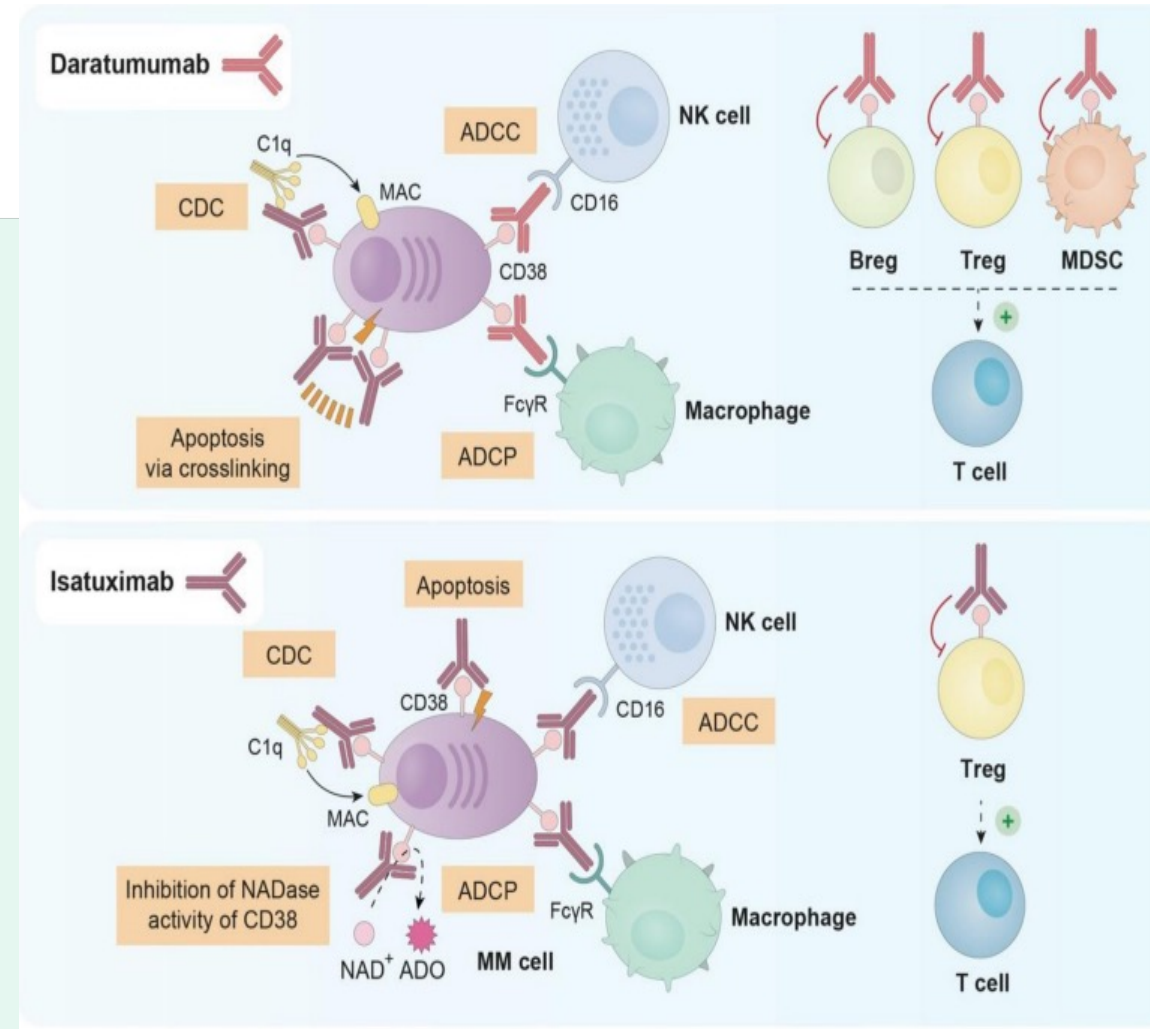
Seltener Chemotherapie



AntiCD38 Antikörper

Daratumumab/Isatuximab

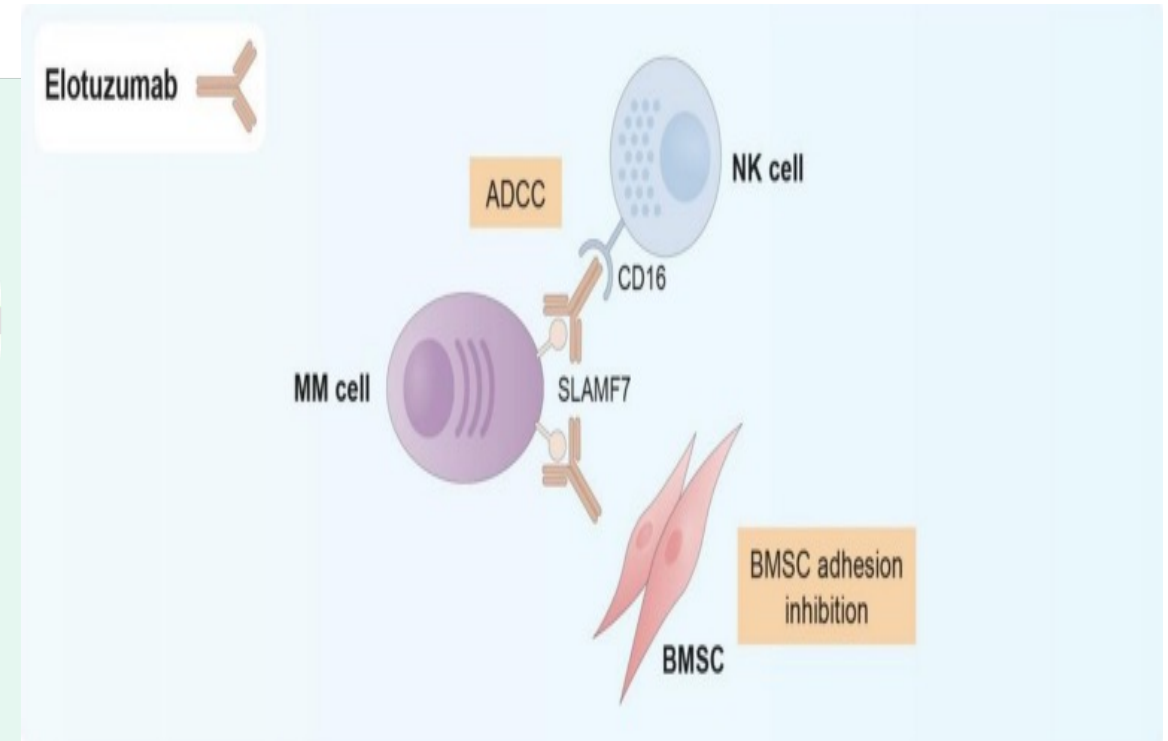
- **Daratumumab i.v. und s.c.**
 - **Isatuximab nur i.v.**
 - **Typische Nebenwirkungen:**
- ✓ **Infusionsreaktionen mit Halskratzen, Schüttelfrost und juckendem Ausschlag besonders bei Erstgabe**
- ✓ **Blutbildveränderungen**
- ✓ **Infektanfälligkeit**
- ✓ **Schwierigkeiten bei der Blutgruppenbestimmung -> unbedingt vor Erstgabe Information an Blutbank, Therapieausweis!**
- ✓ **Bei Daratumumab s.c. -> kaum Nebenwirkungen**



Anti SLAMF7 Antikörper

Elotuzumab

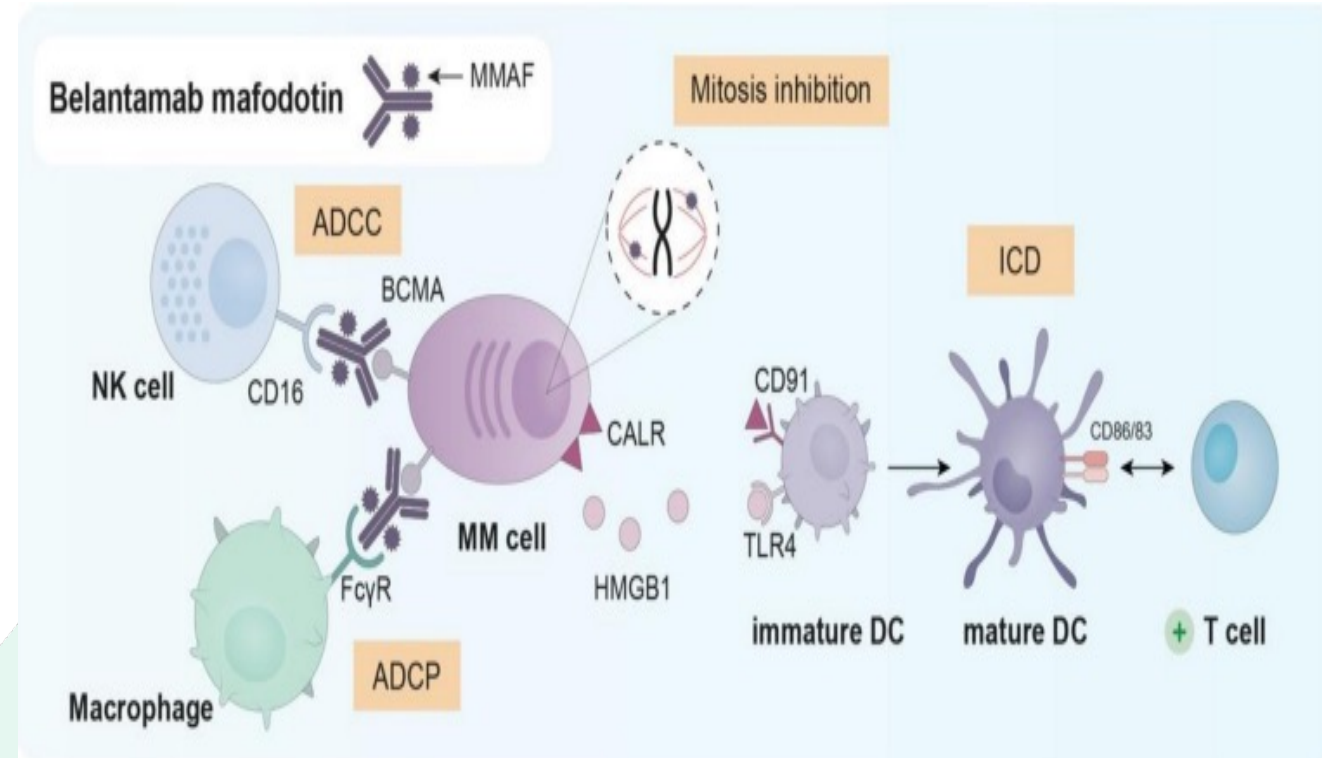
- Als Infusion verfügbar
 - Typische Nebenwirkungen:
- ✓ Infusionsreaktionen mit Halskratzen, Schüttelfrost und juckendem Ausschlag besonders bei Erstgabe
- ✓ Blutbildveränderungen
- ✓ Infektanfälligkeit



Antikörper + Chemotherapie

Belantamab-Mafodotin

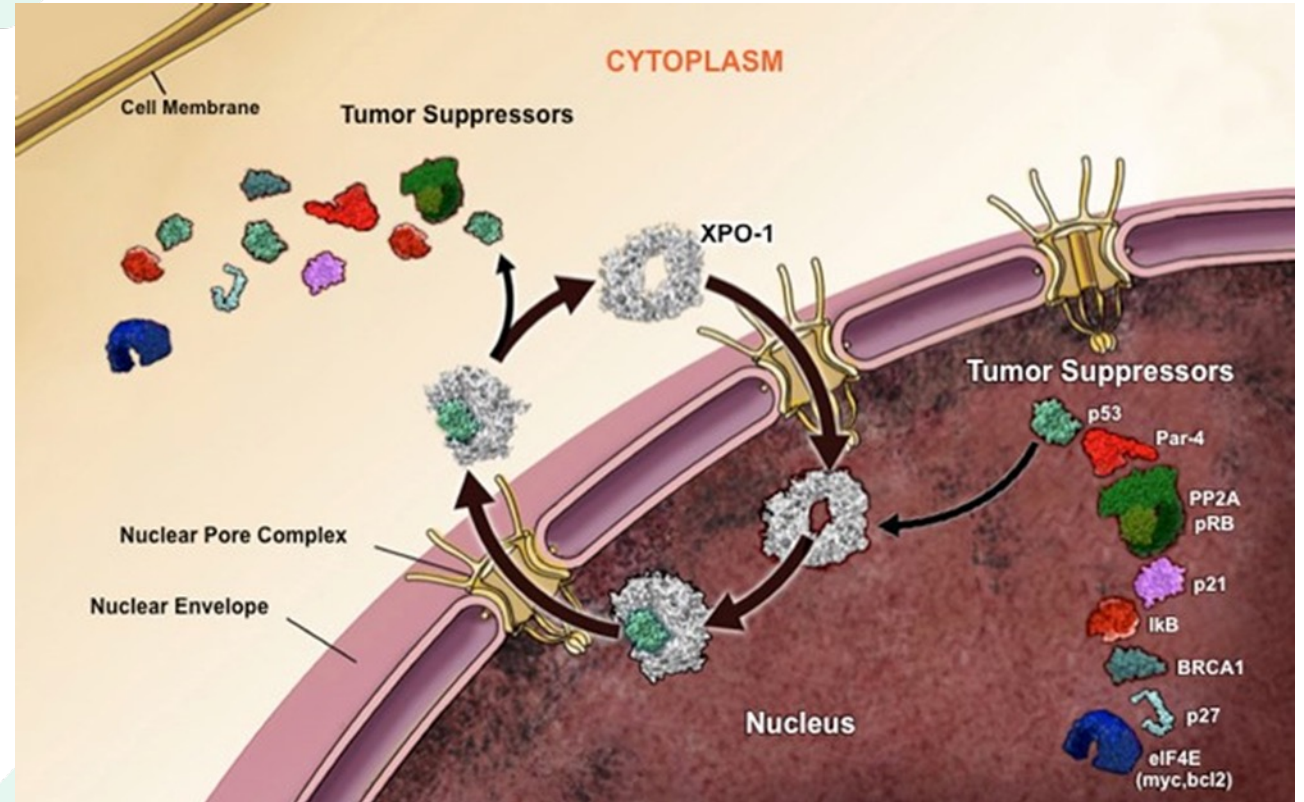
- Kombiniert mit einer Chemotherapie
- Als Infusion verfügbar
- Derzeit als Monotherapie zugelassen
 - Typische Nebenwirkungen:
 - ✓ Thrombopenie
 - ✓ Anstieg der Leberwerte
 - ✓ Sehverschlechterung
 - ✓ Keratopathien
 - ✓ Regelmäßige Augenuntersuchungen mit Spaltlampe erforderlich



Proteinexportinhibitoren

Selinexor:

- Orale Therapie
- In Kombination mit Dexamethason nach zumindest 4 Vortherapien zugelassen
- Typische Nebenwirkungen:
 - ✓ Thrombopenie
 - ✓ Übelkeit
 - ✓ Appetitlosigkeit
 - ✓ Gewichtsverlust

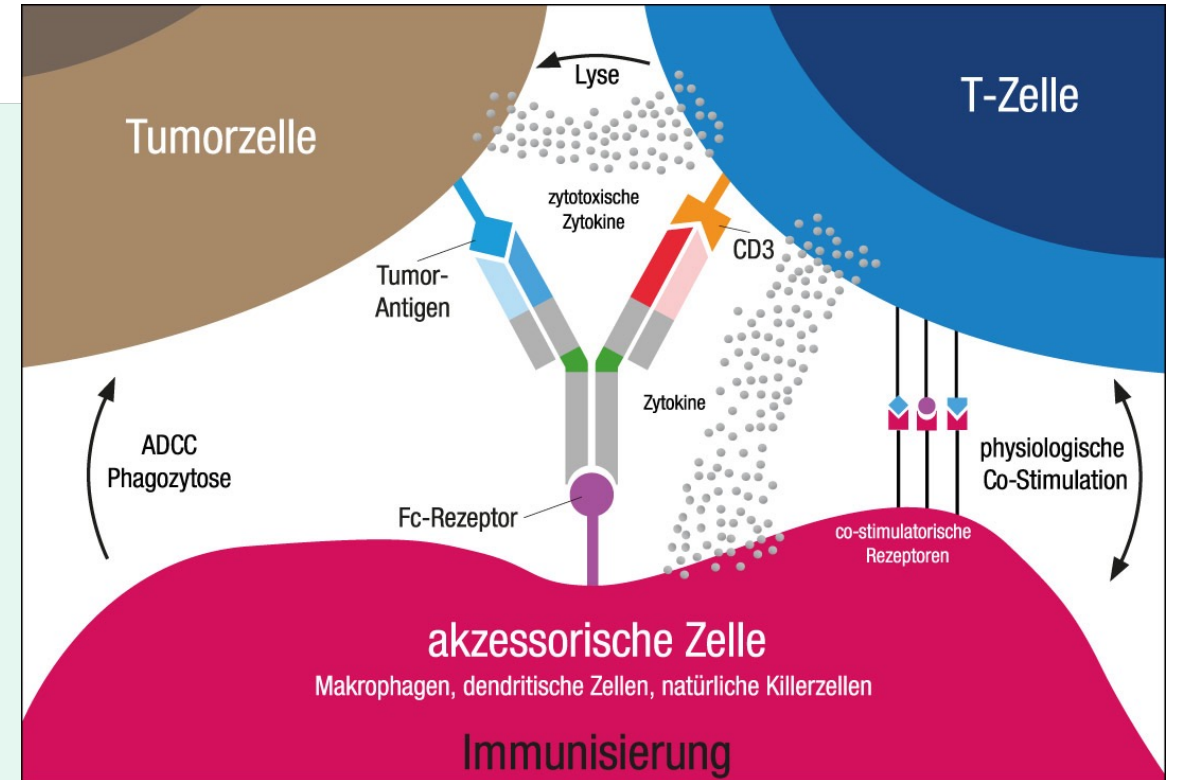
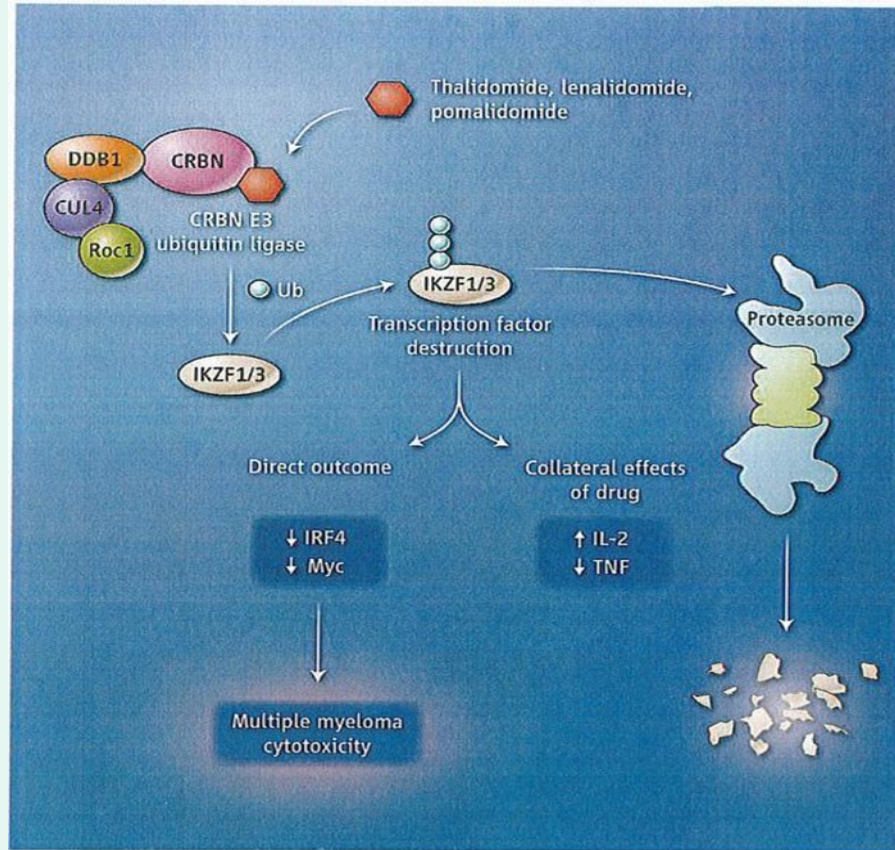


Karyopharm

Zukunftsausblicke

CELMoDs in Studien z.B. Iberdomid

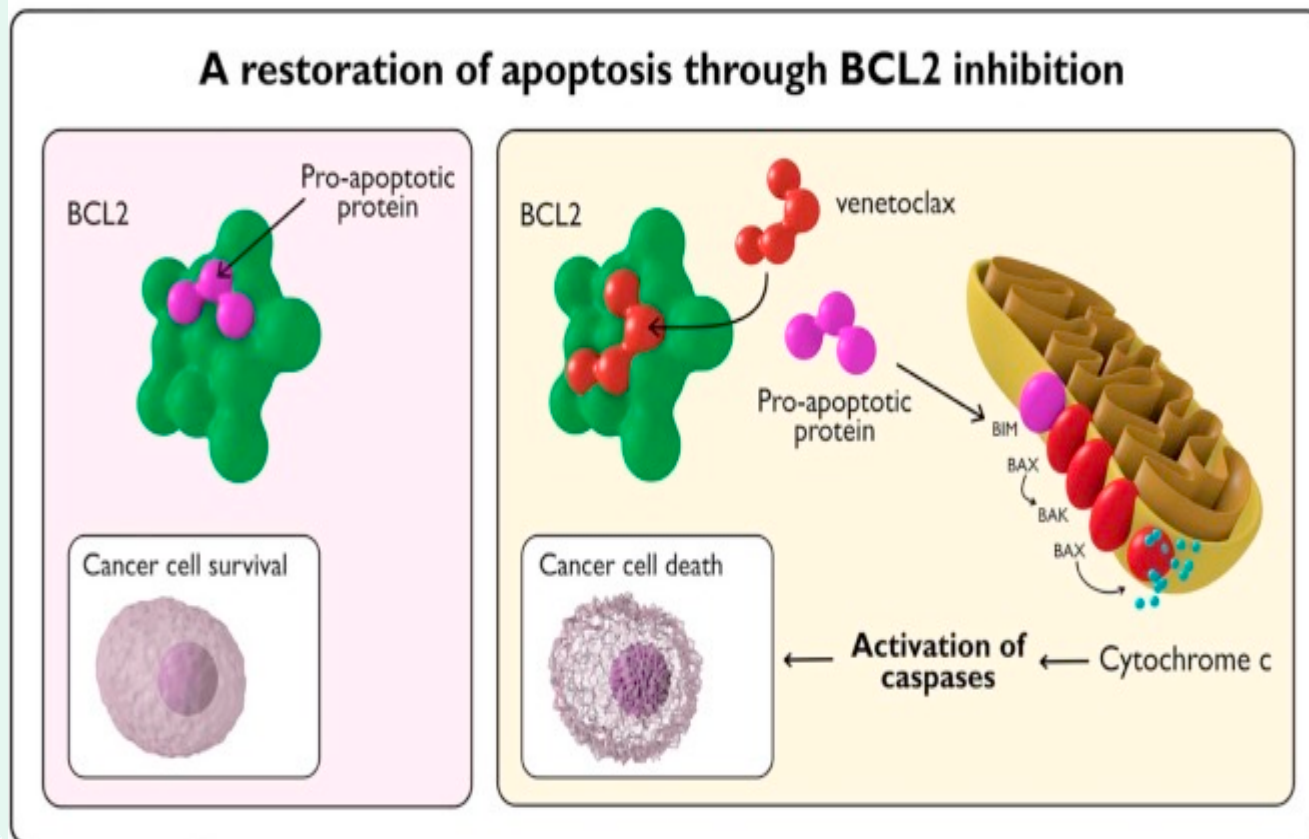
Bispezifische Antikörper: z.B. Teclistamab (baldige Zulassung wird erwartet), Elranatamab in Studien



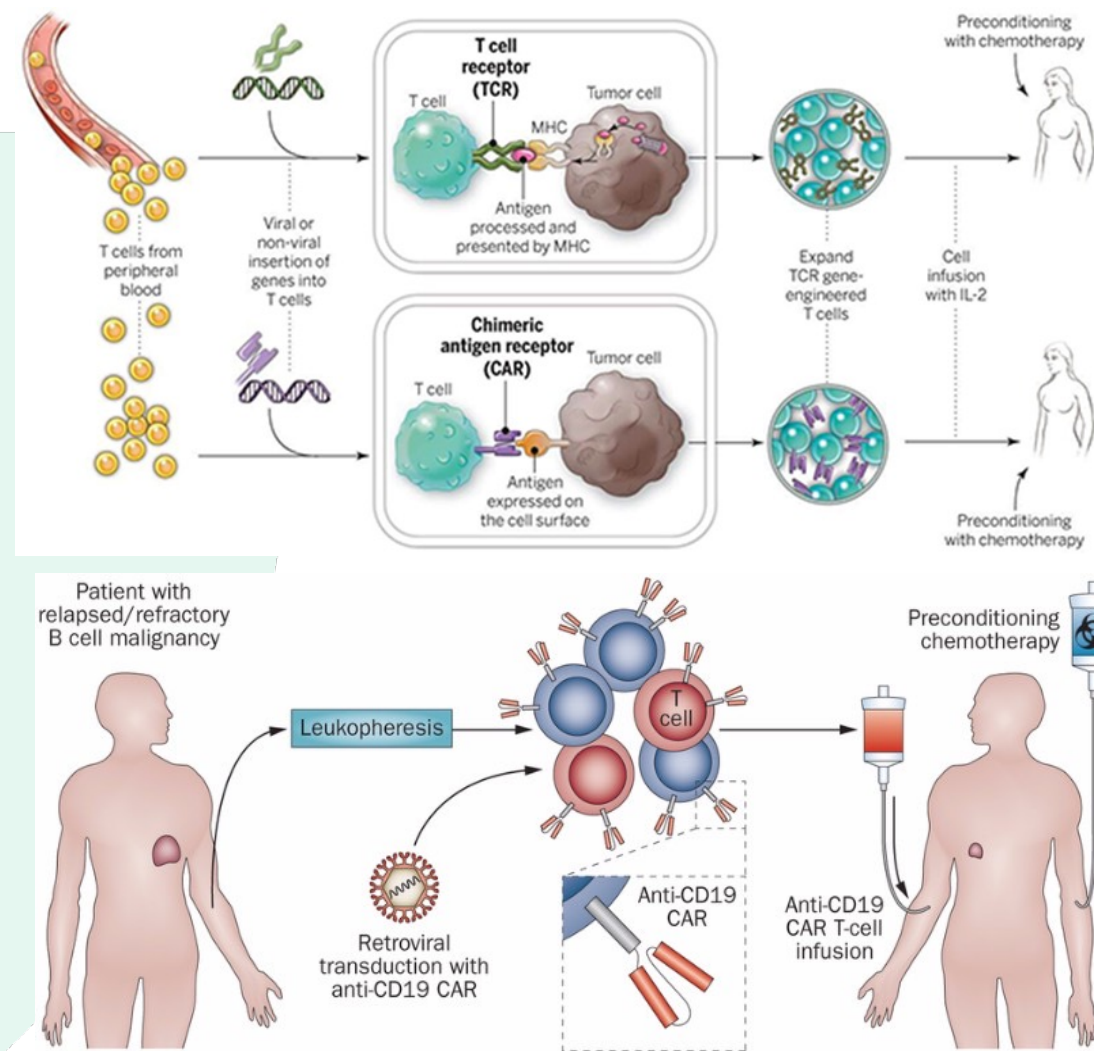
Studienteilnahme bezüglich Iberdomid und Elranatamab voraussichtlich ab Oktober im Hanusch KH möglich

Venetoclax: Ziel gerichtete Therapie bei t(11;14), hoher BCL2 Expression

Venetoclax - a BCL2 specific inhibitor



CAR T Cells



Zusammenfassung

- **Früher aber langsamer serologischer Rückfall:**
 - ✓ **Watch and wait mit engmaschigen Kontrollen als mögliche Option**
 - ✓ **Ev. Dosisescalation einer laufenden (Erhaltungs-)Therapie**
 - ✓ **Austausch einer Therapiekomponente gegen eine neue Substanzklasse**
- **Früher, aggressiver und klinisch symptomatischer Rückfall:**
 - ✓ **Einsatz völlig neuer Substanzklassen, 3-fach Kombinationen**
 - ✓ **Verfügbarkeit klinischer Studien mit CAR-T Cells, bispezifischen AK?**
- **Später Rückfall (≥ 18 bis 24 Monate) nach Erstlinientherapie:**
 - ✓ **Eventuell Therapiereinduktion möglich**
 - ✓ **Eventuell neuerliche Stammzellentransplantation erwägen**
- **Berücksichtigung vorhandener Komorbiditäten und zu erwartender Therapietoxizitäten**
- **Berücksichtigung Lenalidomid, triple-class, penta-drug refraktär**
- **Therapieentscheidung gemeinsam mit Patient:in**

Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!