

Meilensteine des Multiplen Myeloms

Eine informative Präsentation, welche die Errungenschaften und Verbesserungen im Bereich des Multiplen Myeloms hervorhebt und einen historischen Überblick bietet über bedeutende Entdeckungen in den Bereichen Diagnostik und Behandlung dieser hämatologischen Erkrankung.

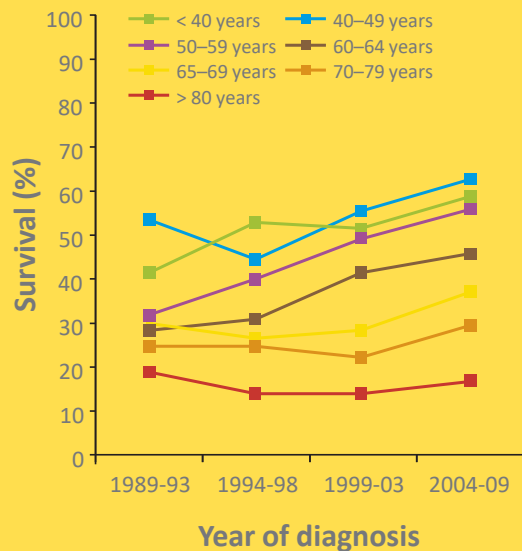
Die European Hematology Association (EHA) ist aktiv in der Multiplen Myelom Gemeinschaft, Forschung und Patienten-Interessensvertretung



- Juni 1992: EHA gegründet in Brüssel, Belgien
- EHA mission statement: “Die European Hematology Association (EHA) fördert Spitzenleistungen in der Patientenversorgung, Forschung und Ausbildung im Bereich der Hämatologie”
- “Haematologica” und “The Hematology Journal” sind die wissenschaftlichen Fachzeitschriften der EHA
- Patientenorganisationen sind wichtige Partner der EHA, und die Vereinigung publiziert Patienten-relevante Information auf der EHA Webseite

Was ist das Multiple Myelom?

Altersbezogene Überlebensrate
bei MM in den Niederlanden



- MM ist die zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung; mit einer höheren Inzidenz unter älteren Menschen¹, seine Prävalenz wird vermutlich zunehmen mit der steigenden Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung²
- signifikante klinische Fortschritte können verzeichnet werden beim MM, allerdings gibt es wenige Verbesserungen für Patienten > 80 Jahre³
- **blaue Kurve:** Verbesserungen in OS Raten, die einen steilen Anstieg im letzten Jahrzehnt anzeigen
- **rote Kurve:** graphische Darstellung der zunehmenden Anzahl der jährlich veröffentlichten Publikationen in der MM Forschung

1. Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011.

2. Bringhen S, et al. Haematologica. 2013;98:980-7.

3. Verelst S, et al. Haematologica. 2012;97(s1):abstract 0592.

Erste dokumentierte Fälle von MM 1844

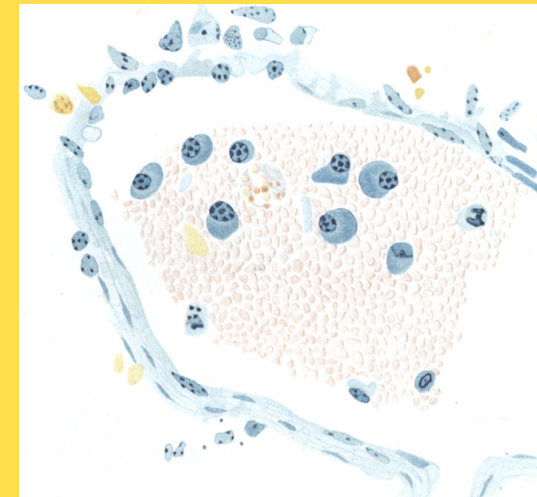
- archäologische Artefakte liefern erste Belege Myelom-induzierter Schädel-Läsionen¹
- Mitte des 19. Jahrhunderts: Erste MM Fälle wurden überwiesen als “mollities and fragilitas ossium”^{2,3}
 - manifestierten sich in Form von Müdigkeit und Knochenschmerz zahlreicher Frakturen²⁻⁴
- frühe Behandlung bestand aus Rhabarber-Pillen und Aufgüssen aus Orangenschalen und Stahl und Chinin; Blutegel wurden auch verwendet als “Erhaltungstherapie”²⁻⁵

1. Morse D, et al. Bull N Y Acad Med. 1974;50:447-58.
2. Solly S. Med Chir Trans. 1844;27:435-98.8.
3. Macintyre W. Med Chir Trans. 1850;33:211-32.
4. Kyle RA and Rajkumar SV. Blood. 2008;111:2962-72.
5. Kyle RA. Br J Haematol. 2000;111:1035-44.

Bence-Jones Protein und Plasmazellen

1845

- 1845: Henry Bence-Jones beschrieb die einzigartigen Hitze-Eigenschaften eines Proteins im Urin eines MM Patienten¹
 - 1880: Begriff “Bence-Jones Protein” erstmals verwendet²
- 1890: Plasmazellen erstmals beschrieben von Santiago Ramón y Cajal³
- 1895: gemäß Tamás Marschalko, haben Plasmazellen “verdichtetes Chromatin, einen exzentrisch liegenden Zellkern, eine perinukleäre, blasse Region (Hof) und ein spherisches oder irreguläres Zytoplasma”^{4,5}

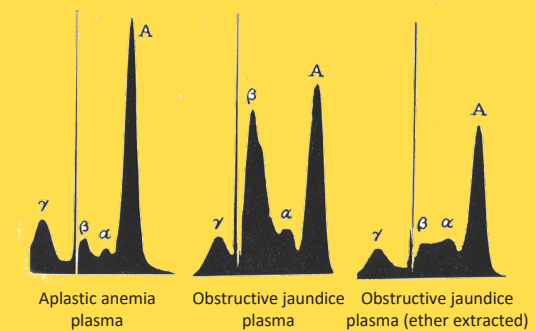
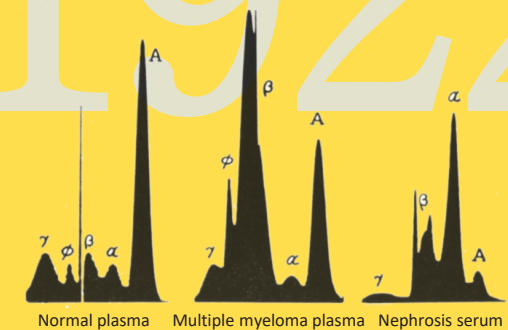


1. Bence Jones H. Philos Trans R Soc Lond. 1848;138:55-62.
2. Fleischer R. Arch Pathol Physiol Klin Med. 1880;80:842-49.
3. Ramón y Cajal S. Manual de Anatomía Patológica General. 1890;185-7.
4. Marschalko TV. Arch Dermatol Syph. 1895;30:241.
5. Kyle RA. Br J Haematol. 2000;111:1035-44.

Entdeckung von Hyperproteinämie und dem “M-spike”

- 1922: 2 unterschiedliche Gruppen von Bence-Jones Proteinen (kappa, lambda) benannt¹
- 1928: Hyperproteinämie bei MM zum ersten Mal nachgewiesen²
- Techniken entwickelt, welche die antemortem Erkennung von MM erhöhen^{3,4}
 - sternale Aspiration von Knochenmark
 - Elektrophorese zur Separation von Serumglobulinen in α , β , und γ Komponenten
- 1939: “M-spike” erstmals beschrieben⁵
 - Serum Protein Spike

1922



1. Bayne-Jones S and Wilson DW. Bull John Hopkins Hosp. 1922;33:119-25.
2. Perlzweig WA, et al. JAMA. 1928;90:755-57.
3. Arinkin MI. Folia Haematol. 1929;38:233-40.
4. Tiselius A. Biochem J. 1937;31:1464-77.
5. Longworth LG, et al. J Exp Med. 1939;70:399-413.

Bestrahlung and Urethan

1947

- bis in die späten 1940er Jahre:
Bestrahlungstherapie nur effektive Therapie
für Plasmazelltumore¹
- 1947: Urethan eingeführt als erstes neues
Therapeutikum gegen MM; wurde
Sorgfaltsmaßstab für mehr als 15 Jahre^{1,2}
- Ein später durchgeführter Placebo-
kontrollierter Versuch ergab keinen
Unterschied zwischen Placebo und Urethan bei
83 MM Patienten³



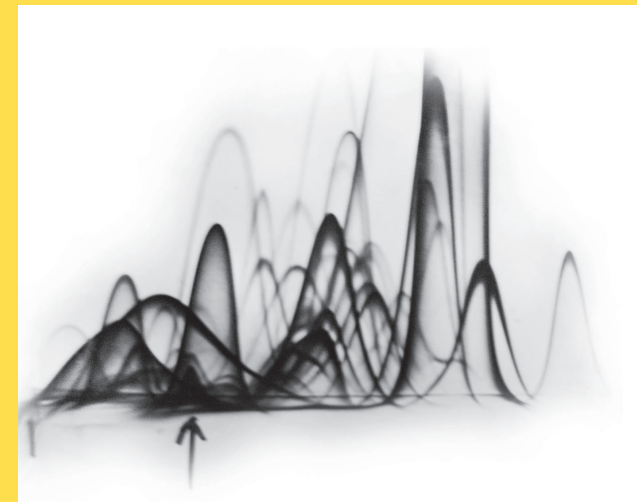
1. Alwall N. Lancet. 1947;2:388-89.
2. Loge JP and Rundles RW. Blood. 1949;4:201-16.
3. Holland JR, et al. Blood. 1966;27:328-42.

Einführung von Melphalan – ein Arzneistoff aus der Gruppe der Zytostatika

1958

- 1953: Immunelektrophorese erstmals beschrieben
 - erleichterte MM Diagnose¹
- 1958: Melphalan eingeführt als MM Behandlung
 - zeigte klinischen Nutzen (definiert durch erhebliche Reduktion der Tumorgroße)²

heutige Handelsbezeichnung: Alkeran

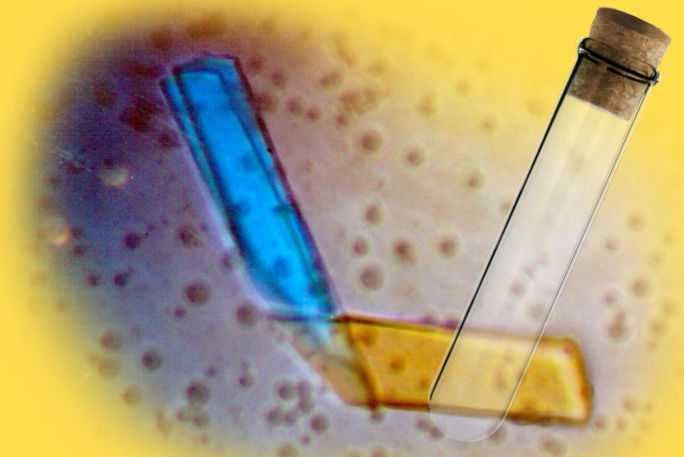


1. Grabar P and Williams CA. Biochim Biophys Acta. 1953;10:193-4.
2. Blokhin N, et al. Ann N Y Acad Sci. 1958;68:1128-32.

Steroide als MM Behandlung

- 1961: Konzept monoklonaler und polyklonaler Gammopathien präsentiert von Jan Waldenström¹
- 1962: leichte Ketten vorbereitet aus IgG Myelom Protein zeigten sich als identisch mit Bence-Jones Protein vom Urin desselben Patienten²
- 1962, 1967: Publikationen zeigten, dass Prednison aktiv ist gegen MM^{3,4}
- Melphalan + Prednison Behandlung etabliert in einer randomisierten Studie mit 183 Patienten
 - nach 6 Monaten OS Verbesserung verglichen mit alleiniger Melphalan Behandlung⁵
 - Hauptsäule in der MM Therapie über viele Jahrzehnte hinweg

1962



1. Waldenström J. Harvey Lect. 1961;56:211-31.
2. Edelman GM and Gally JA. J Exp Med. 1962;116:207-27.
3. Mass RE. Cancer Chemother Rep. 1962;16:257-9.
4. Salmon SE, et al. Cancer Chemother Rep. 1967;51:179-87.
5. Alexanian R, et al. JAMA. 1969;208:1680-5.

Einführung des Durie-Salmon Staging Systems

1975

- D-S Staging System stellte einen medizinischen Fortschritt in der MM Diagnose dar¹
 - Krankheit eingeteilt in Stage 1, 2 oder 3 entsprechend der Level an Hämoglobin, Serumkalzium und M-Protein und der Anzahl der Knochenläsionen
 - weitere Unterteilung gemacht anhand der Nierenfunktion
- D-S Staging System verwendet, um Ausmaß der Erkrankung und Größe des Tumors zu bewerten
 - wichtig für MM Risikostratifizierung

CRITERIA	MEASURED MYELOMA CELL MASS (myeloma cells in billions/cm ³) ^a
STAGE I (low cell mass) All of the following: • Hemoglobin value > 10 g/dL • Serum calcium value normal or < 10.5 mg/dL • Bone X-ray, normal bone structure (scale 0) or solitary bone plasmacytoma only • Low M-component production rates IgG value < 5.0 g/dL IgA value < 3.0 g/dL Urine light chain M-component on electrophoresis < 1 g/24h	600 billion myeloma cells ^b
STAGE II (intermediate cell mass) Fitting neither stage I nor stage III	600 to 1,200 billion myeloma cells ^b
STAGE III (high cell mass) One or more of the following: • Hemoglobin value < 8.5 g/dL • Serum calcium value > 12 mg/dL • Advanced lytic bone lesions (scale 3) • High M-component production rates IgG value > 5.0 g/dL IgA value > 3.0 g/dL Urine light chain M-component on electrophoresis > 12 g/24h	$> 1,200$ billion myeloma cells ^b
SUBCLASSIFICATION (either A or B) (serum creatinine value) < 2.0 mg/dL (serum creatinine value) > 2.0 mg/dL Examples: Stage IA (low cell mass with normal renal function) Stage IIB (high cell mass with abnormal renal function) ^a myeloma cells in the whole body	

1. Durie BG and Salmon SE. Cancer. 1975;36:842-54.

2. Durie BG. Multiple myeloma: cancer of the bone marrow. International Myeloma Foundation 2011.

Erste erfolgreiche Stammzelltransplantationen

1982

- 1982: bildgebende Verfahren CT and MRT wurden verwendet für zuverlässigen Nachweis von Knochenläsionen^{1,2}
- erste paarige und autologe (=vom Patienten selbst stammende Zellen) Transplantationen wurden in MM Patienten erfolgreich durchgeführt^{3,4}
- 1984: VAD erstmals verwendet, um MM zu behandeln⁵
 - 1990: VAD wurde als Erstlinientherapie akzeptiert
- 1987: erster Artikel publiziert über hochdosierte Therapie kombiniert mit ASCT,⁷ führte zur “Ganzheitstherapie” Methode⁸
- späte 1980er Jahre: Interferon-alfa-2b wurde bekannt als MM Erhaltungstherapie nach Einleitung mit herkömmlicher Chemotherapie^{9,10}

1. Ludwig H, et al. Lancet. N Engl J Med. 1987;2:364-6.

2. Kyle RA, et al. Arch Intern Med. 1985;145:1451-2.

3. Osserman EF, et al. Acta Haematol. 1982;68:215-23.

4. McElwain TJ and Powles RL. Lancet. 1983;2:822-4.

5. Barlogie B, et al. N Engl J Med. 1984;310:1353-6.

6. Alexanian R, et al. Am J Hematol. 1990;33:86-9.

7. Barlogie B, et al. Blood. 1987;70:869-72.

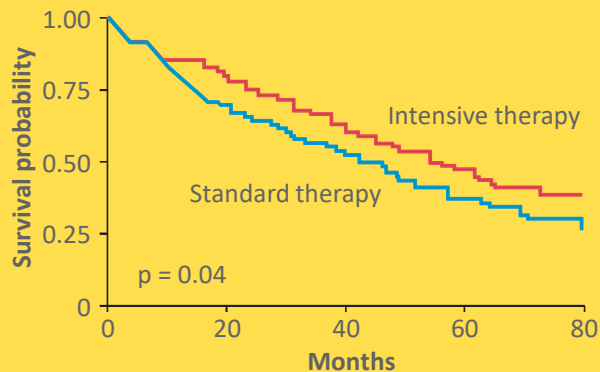
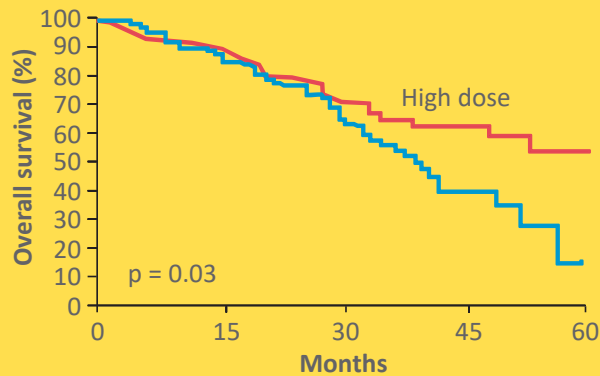
8. <http://myeloma.uams.edu/treating-myeloma/total-therapy-approach/>

9. Mandelli F, et al. N Engl J Med. 1990;322:1430-4.

10. Mellstedt G, et al. Lancet. 1979;1:245-7.

Publikation der ersten randomisierten Studie, um die Rolle der ASCT zu etablieren

1996



- 1996: IFM publiziert erste, randomisierte Studie zur Untersuchung der Anwendung herkömmlicher Chemotherapie versus ASCT¹
 - 5-Jahres OS 12% für herkömmliche Chemotherapie, 52% für hochdosierte Therapie kombiniert mit ASCT
 - weitere Anzeichen für den Vorteil von ASCT unterstützt durch die MRC Myelom VII Studie²
- Grundlagen der unterstützenden Behandlung zeigten sich als vorteilhaft in der Reduktion skeletaler Geschehen mit Biphosphonaten in Patienten mit fortgeschrittenem MM³
 - unterstützende Behandlungsmaßnahmen (z.B. Biphosphonate, Strahlentherapie, Antibiotika, antivirale und gerinnungshemmende Prophylaxe, Schmerzmedikation) sind von unverzichtbarer Bedeutung im MM Patienten Management^{4,5}

1. Attal M, et al. N Engl J Med. 1996;335:91-7.
 2. Child et al, N Engl J Med. 2003;348:1875-83.
 3. Berenson JR, et al. N Engl J Med. 1996;334:488-93.
 4. Ludwig H, et al. Leukemia. 2013 Oct 9 [Epub ahead of print].
 5. Morgan GJ, et al. Lancet. 2010;376:1989-99.

Beginn einer neuen Ära in der MM Behandlung: 1. “neuer” Wirkstoff Thalidomid und verfeinerte Stadieneinteilungs-Systeme

- 1999: Meilenstein-Studie mit 32% ansprechenden Patienten; Thalidomid erstes neues Medikament mit Einzelwirkstoff-Aktivität gegen Myelom nach mehr als 3 Jahrzehnten¹
- 2003: CRAB/ROTI Diagnosekriterien für MM Klassifikation entwickelt²
 - CRAB: HyperCalcaemia - Renal insufficiency - Anaemia - Bone lesions
 - ROTI: no Related Organ or Tissue Impairment

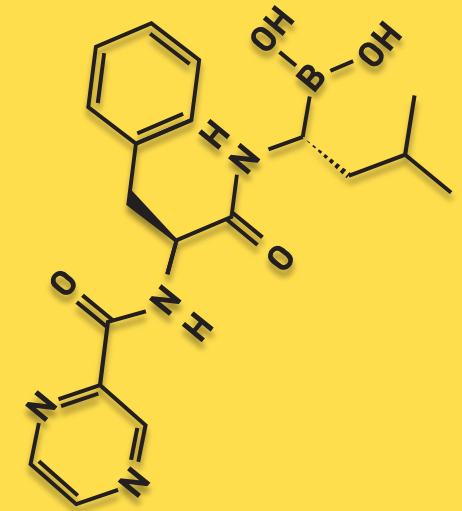


1. Singhal S, et al. N Engl J Med. 1999;341:1565-71.
2. IMWG. Br J Haematol. 2003;121:749-57.
3. Greipp PR, et al. J Clin Oncol. 2005;23:3412-20.

Bortezomib, 1. Proteasom-Hemmer, der in Europa zugelassen wird bei Rückfall bzw. nicht ansprechendem MM

2004

- 2004: randomisierte Phase III APEX Studie führte zur Zulassung von intravenös verabreichbarem Bortezomib für RRMM Patienten in Europa
 - verdoppelte die Zeit zum Krankheitsfortschreiten im Vergleich zu hochdosiertem Dexamethason; führte zu signifikanter Erhöhung der Lebenserwartung¹
- Bortezomib hemmt Proteasom, was zu vermindertem Abbau von proapoptotischen Faktoren führt und den MM Zelltod stimuliert²
- 2005: neues Stadien-Einteilungs-System eingeführt durch IMWG³
 - gesammelt von 10,750 neu diagnostizierten Patienten in 17 Institutionen weltweit
 - Kombination von β_2 M und Albumin-Leveln im Serum stellte höchst wirksames, einfaches, reproduzierbares 3-Stadien-System bereit

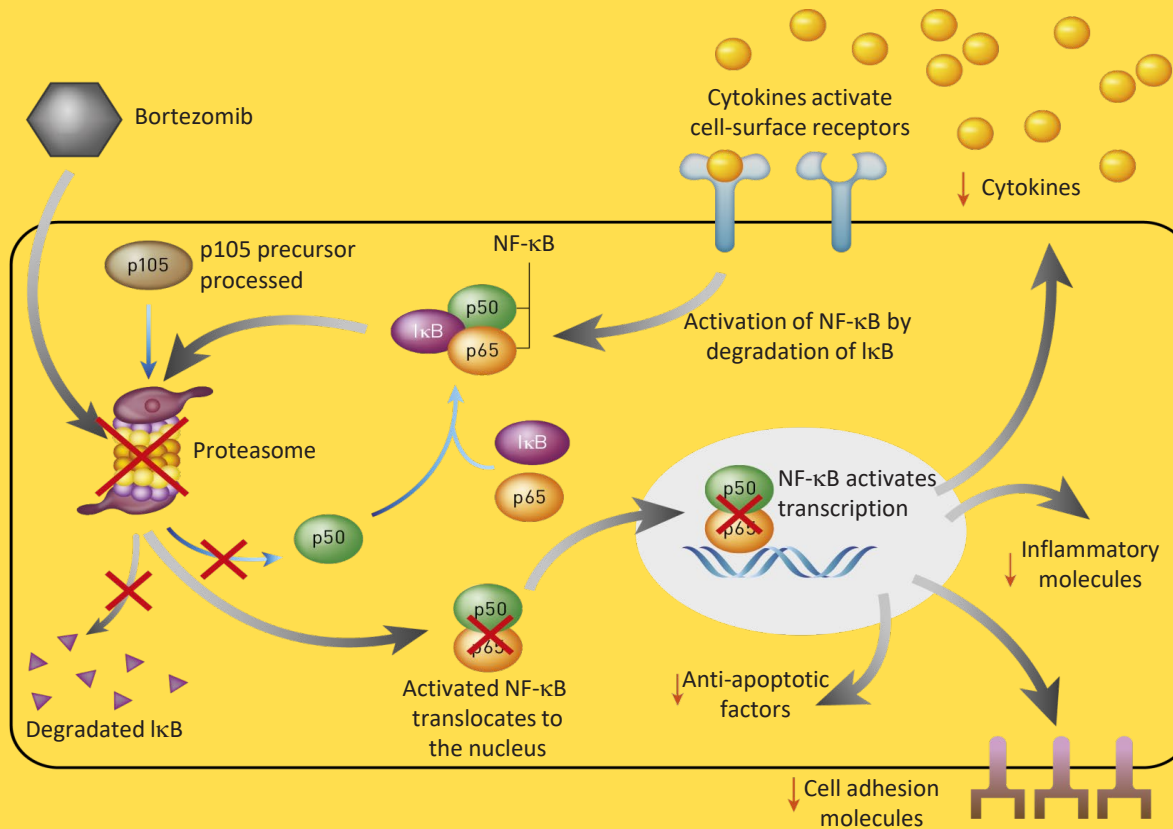


1. Richardson PG, et al. N Engl J Med. 2005;352:2487-98.

2. Paramore A and Frantz S. Nat Rev Drug Discov. 2003;2:611-2.

Bortezomib, erster Proteasom-Hemmer für RRMM in Europa zugelassen

2004

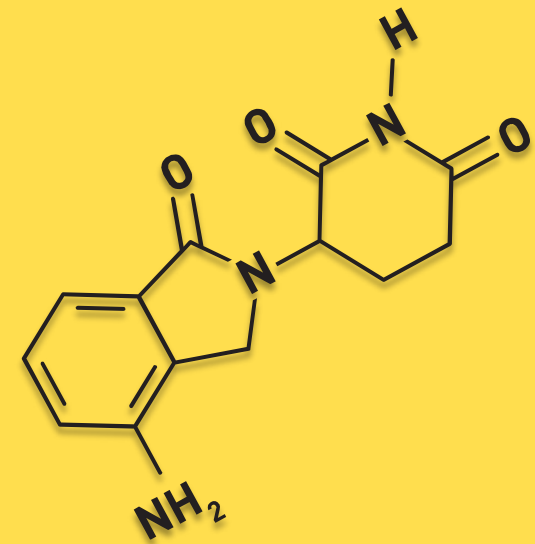


Adaptiert aus Paramore A and Frantz S. Nat Rev Drug Discov. 2003;2:611-2.

Lenalidomid in Europa für RRMM zugelassen: 3. “neuer” Wirkstoff, der zur MM Behandlung hinzu kommt

2007

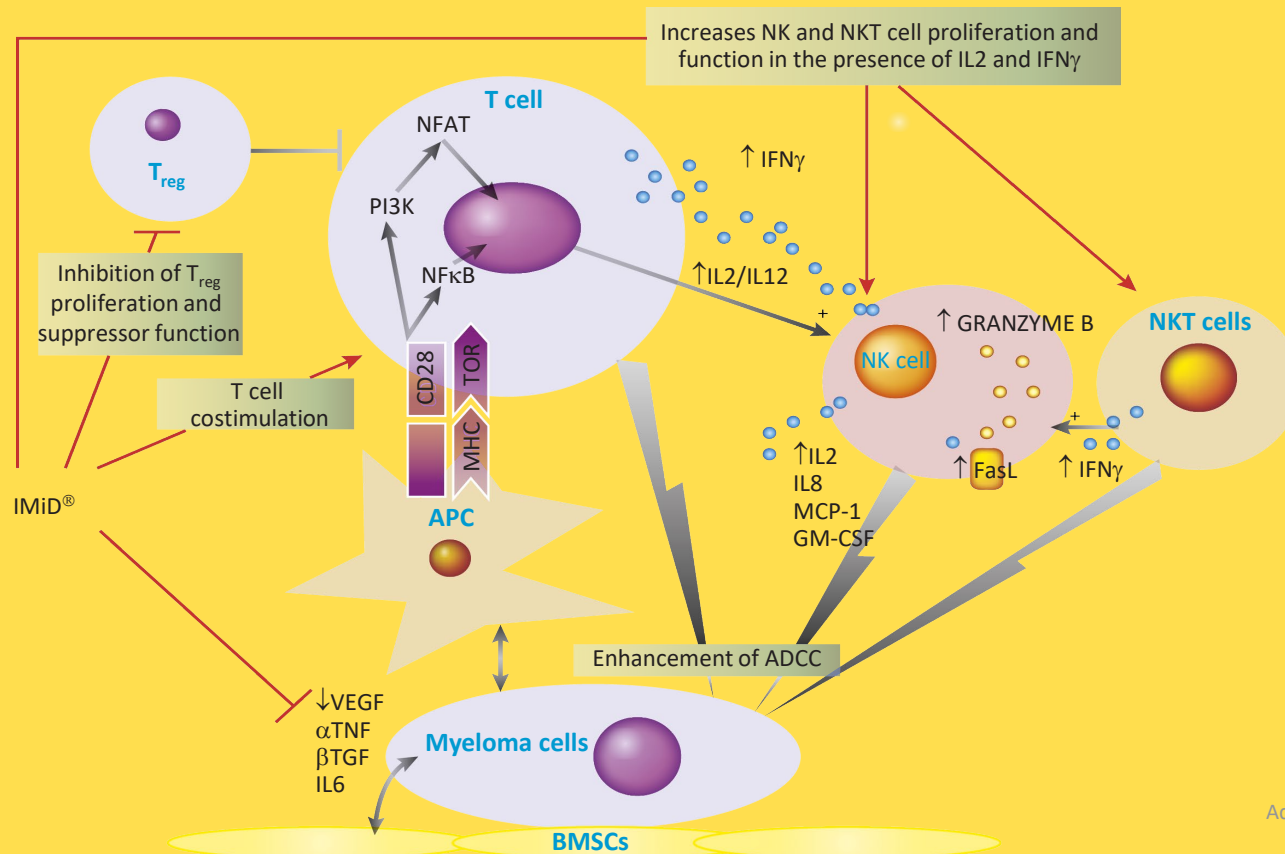
- 2007: randomisierte Phase III MM-009 and MM-010 Studien führten zur Zulassung von oral verabreichbarem Lenalidomid + Dexamethason für RRMM Patienten^{1,2}
- oral verabreichbares Lenalidomid + Dexamethason trugen weiters zur Optimierung von Patienten-Ergebnissen bei
 - es gab eine 3-fache Erhöhung der Zeit zur Weiterentwicklung und signifikanten OS Vorteil im Vergleich zu Dexamethason + Placebo²
- Lenalidomid hat einen zweifachen Aktionsmechanismus: direkten tumorzell-tötenden Effekt und wirkt auch als immunmodulierendes Medikament³



1. Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007;357:2133-42.
2. Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2007;357:2123-32.
3. Quach H, et al. Leukemia. 2010;24: 22–32.

Lenalidomid in Europa für RRMM zugelassen: 3. "neuer" Wirkstoff, der zur MM Behandlung hinzu kommt

2007

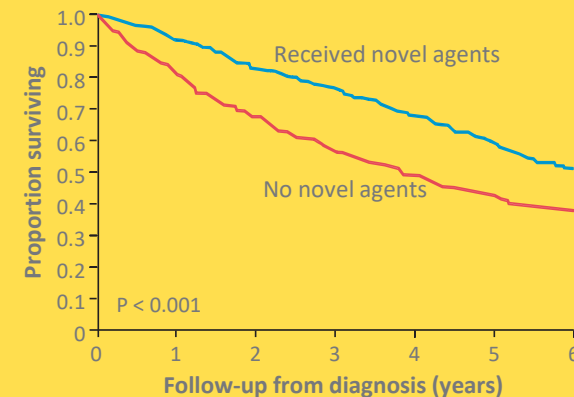


Adaptiert aus Quach H, et al. Leukemia. 2010;24: 22–32.

Bortezomib and Thalidomid zugelassen für neu diagnostiziertes MM

2008

- 2008: IFM 99-06 und VISTA Studien führen zur Zulassung von Thalidomid und Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison als Einleitungstherapie bei Patienten, die nicht für eine Stammzelltherapie in Frage kommen^{1,2}
- neue Wirkstoffe (Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid) haben zu beispiellosen Überlebensverbesserungen geführt³



1. San Miguel J, et al. N Engl J Med. 2008;359:906-17.
2. Facon T, et al. Lancet. 2007;370:1209-18.
3. Kumar SK, et al. Leukemia. 2014;28:1122-8.

Die MM Selbsthilfe Österreich hat sich dafür eingesetzt, dass die Verwendung von Bendamustin in Österreich durchgesetzt wurde

2010

- Levact (Bendamustin):
 - seit 2010 in Europa verwendet
 - weitere Handelsbezeichnungen: Levact, Ribomustin and Ribovact
 - gehört zu den antitumoralen Chemotherapeutika aus der Gruppe der Alkylanzien

Lenalidomid in der MM Erhaltungstherapie und Therapie des Hochrisiko- Asymptomatischen Myeloms

2012

- 3 Publikationen zeigten, dass oral verabreichtes Lenalidomid als Erhaltungstherapie PFS in älteren¹ und jungen^{2,3}, neu diagnostizierten Patienten annähernd verdoppelt hat
 - Erhaltungstudien mit oral verabreichtem Thalidomid und intravenös verabreichtem Bortezomib haben auch vielversprechende Ergebnisse gezeigt^{4,5}
- Behandlungsschema (oral verabreichtes Lenalidomid + Dexamethason) zeigte erstmals eine Verzögerung des Krankheitsfortschreitens zu symptomatischer Erkrankung in Hochrisiko-asymptomatischem Myelom⁶

1. Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2012;366:1759-69.
2. McCarthy PL, et al. N Engl J Med. 2012;366:1770-81.
3. Attal M, et al. N Engl J Med. 2012;366:1782-91.
4. Morgan GJ, et al. Blood. 2012; 119:7-15.
5. Sonneveld P, et al. J Clin Oncol. 2012;30:2946-55.
6. Mateos MV, et al. N Engl J Med. 2013;369:438-47.
10. Kumar SK, et al. Leukemia. 2014;28:1122-8.

Fortschritt im Enträtseln der MM Biologie: vielversprechende Erhaltungsergebnisse

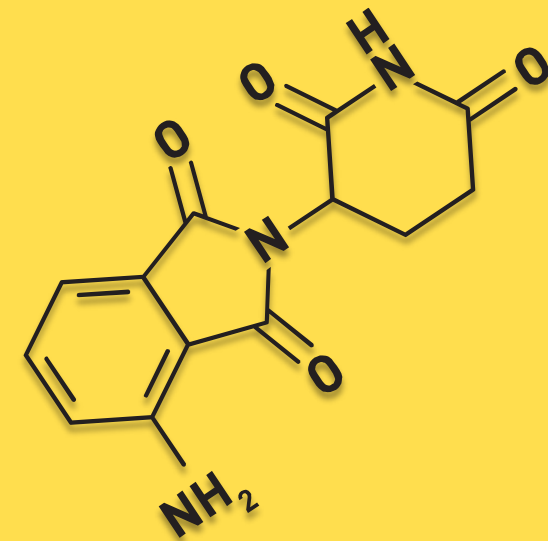
2012

- weitere Fortschritte im Enträtseln von zugrundeliegenden, molekularen Ereignissen, welche MM verursachen
 - Plasma B Zellen verwandeln sich in bösartige Myelomzellen durch Aneignung von genetischen Ereignissen, Aktivierung von Schlüssel-Signalwegen und abweichender stromaler und zellulärer Signalgebung
 - MM Verlauf kann erklärt werden durch klonale Evolution^{1,2}
- genetische Risiko-Klassifizierung anhand FISH-Analyse, kombiniert mit ISS-Einteilung verbessert die Risikobewertung des MM²
- PET-CT Bildgebung kann verwendet werden, um verlässliche Prognosen in MM Patienten vorherzusagen³

1. Morgan GJ, et al. Nat Rev Cancer. 2012;12:335-348.
2. Avet-Loiseau H, et al. Leukemia. 2013;27:711-7.
3. Zamagni E, et al. Blood. 2011;118:5989-95.

Pomalidomid gibt neue Antworten auf die unerfüllten Bedürfnisse von RRMM Patienten

2013



- es gibt immer noch Verbesserungsbedarf in der Behandlung von Patienten, welche auf die neuen Wirkstoffe nicht ansprechen oder nicht in Frage kommen, diese zu erhalten
 - die Prognose ist schlecht, mit mittlerer EFS von 5 Monaten und OS von 9 Monaten¹
- oral verabreichtes Pomalidomid (next-generation IMiD[®]) in Europa zugelassen auf Basis von randomisierten Phase III MM-003 Studienergebnissen
 - in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason zeigt Pomalidomid eine 2-fache Verbesserung in PFS and 5-monatige Zunahme in OS verglichen mit hoch-dosiertem Dexamethason²

1. Kumar SK, et al. Leukemia. 2014;28:1122-8.

2. San Miguel J, et al. Lancet Oncol. 2013;14:1055-66.

Carfilzomib ist eine der sich ständig weiter entwickelnden Behandlungsmöglichkeiten für RRMM Patienten

2013

- Next-generation Proteasom-Hemmer (intravenös verabreichtes Carfilzomib) wird derzeit in Phase III Studien für Patienten mit fortgeschrittenem MM untersucht
 - FDA Zulassung im Jahr 2012, aufgrund vielversprechender Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse von Phase 2 Studien
- Behandlung neu diagnostizierter Patienten entwickelt sich auch ständig weiter
 - 2013: Bortezomib erstmals als Einleitungstherapie für Transplantatgeeignete Patienten verwendet, in Kombination mit Dexamethason oder Dexamethason und oral verabreichtem Thalidomid, basierend auf IFM 2005-01 and PETHEMA/GEM05 Phase III Studien
 - Meta-Analyse zeigte den Vorteil Bortezomid-basierter Einleitung in NDMM Patienten¹

1. Siegel DS, et al. Blood. 2012;120:2817-25.

Eine optimistische Prognose für das MM: Wie weit sind wir entfernt von einer Heilung?

2014

- seit 2014 Bandbreite neuer Wirkstoffe in Entwicklung, welche dem bewährten Instrumentarium hinzugefügt werden und Patientenergebnisse weiter verbessern
- Zukunftsfragen für neue Entwicklungen beinhalten
 - MRD als Ersatz-OS Endpunkt
 - frühes Einschreiten (Hochrisiko-asymptomatisches MM)
 - Durchführung von Bildgebenden Verfahren in der Routinepraxis
 - Ausgleich von Wirksamkeit und Sicherheit, vor allem bei schwachen, älteren Patienten
 - Rolle von Tandem und allogener SCT
 - Rolle der Aufrechterhaltung im Behandlungsverfahren von neu diagnostizierten Patienten

Weitere neue Medikamentenzulassungen

2015

- Farydak (Panabinostat):
 - im August 2015 von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) zugelassen
- Kyprolis (Carfilzomib):
 - im November 2015 von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) zugelassen

Weitere neue Medikamentenzulassungen

2016

- **Empliciti (Elotuzumab): Mai 2016**
 - in Kombination mit Revlimid (Lenalidomid) und Fortecortin (Dexamethason)
 - bei erwachsenen MM Patienten mit mindestens einer Vortherapie
- **Darzalex (Daratumumab): Mai 2016**
 - als Einzelsubstanz (Monotherapie)
 - bei erwachsenen MM Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM
 - Patienten müssen vorher mit Proteasomen-Hemmstoff und einer immunmodulatorischen Substanz behandelt worden sein

Weitere neue Medikamentenzulassungen

2016/17

- **Ninlaro (Ixazomib): November 2016**
 - bedingte Zulassung in Kombination mit Revlimid (Lenalidomid) und Fortecortin (Dexamethason)
 - zur Behandlung von MM Patienten mit mindestens einer Vortherapie
- **Revlimid (Lenalidomid): Februar 2017**
 - Zulassungserweiterung für Erhaltungstherapie bei Patienten mit einer neu diagnostizierten MM
 - nach einer autologen Stammzelltransplantation
 - als Monotherapie

Weitere neue Medikamentenzulassungen

2017/18

- Darzalex (Daratumumab): April 2017
 - in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason
 - für erwachsene Patienten mit MM, die mindestens einer Therapie erhalten haben
- Darzalex (Daratumumab): September 2018
 - in Kombination mit Velcade (Bortezomib), Melphalan und Prednison
 - für Patienten, die nicht für Transplantation geeignet sind
 - auch für bisher unbehandelte MM Patienten