



Neue Substanzen in Heidelberg

Dr. med. Marc-Steffen Raab

**Sektion Multiples Myelom
UniversitätsKlinikum Heidelberg**

**Max-Eder Gruppe
Experimentelle Therapien hämatologischer Neoplasien
Deutsches Krebsforschungszentrum**



Neue Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms

Immunmodulatoren

Thalidomid

Lenalidomid

(Revlimid)

Pomalidomid

Proteasomen- Inhibitoren

Bortezomib

(Velcade)

Carfilzomib

Vorinostat

TKI258
Plitidepsin

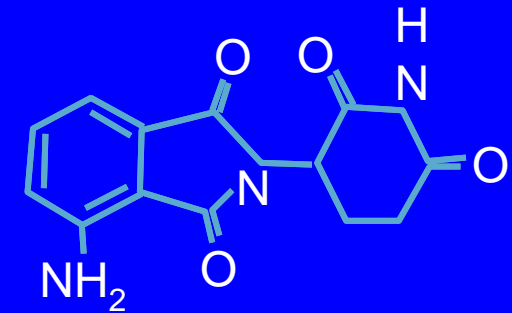
PD
0332991

Elotuzumab



Pomalidomid

- Pomalidomid: Neues IMiD, strukturell ähnlich zu Thalidomid and Lenalidomid^[1]
 - Aber andere Nebenwirkungen
 - Stärker wirksam
- Aktiv auch nach Vorbehandlung mit Lenalidomid oder Bortezomib
 - Tabletten Therapie täglich oder 2-tägig^[1,2]
- Phase II zeigt gute Wirksamkeit in Kombination mit niedrig-dosiertem Dex in rezidivierten Myelom Patienten^[3]

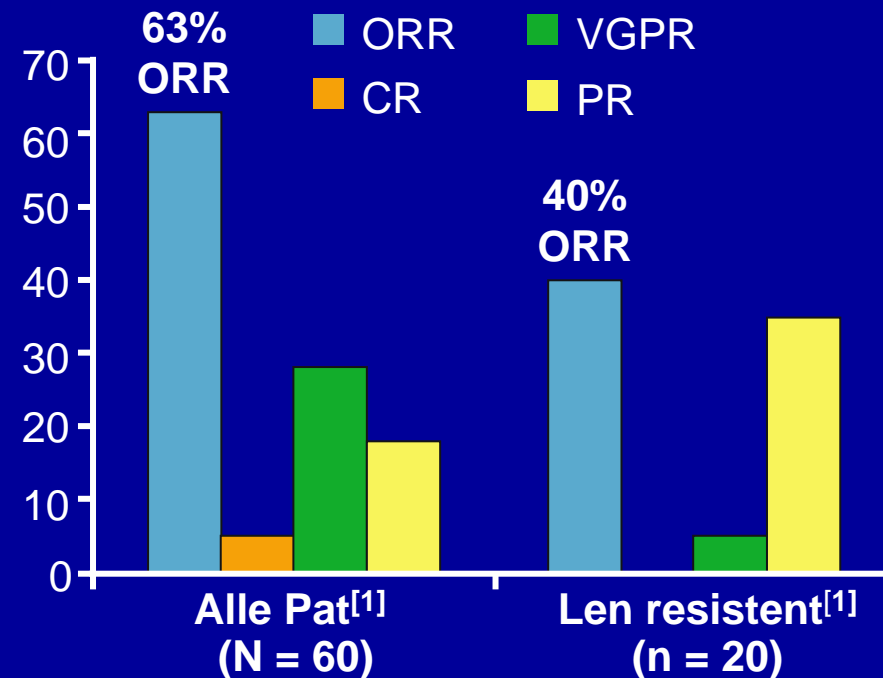


1. Schey SA, et al. J Clin Oncol. 2004;22:3269-3276. 2. Streetly MJ, et al. Br J Haematol. 2008;141:41-51.
3. Lacy MQ, et al. J Clin Oncol. 2009;27:5008-5014.



Pomalidomid + niedrig dosiertes Dex in refraktärem MM

Grad 3/4 AE ^[1]	Pat, n
Neutropenie	19
Febrile Neutropenie	4
Leukopenie	10
Thrombocytopenie	2
Fatigue	10
Diarrhoe	1
Hyperglykämie	3
Peripheral Neuropathie	1
Kardiovaskuläre Embolie	1



- Phase II Studie bei 34 Lenalidomid-resistenten Patienten^[2]
 - Ansprechrate: 32%
 - Häufigste 3/4 AEs: Neutropenie: 26%; Anämie: 12%



Carfilzomib + Lenalidomid + niedrig-dosiertes Dex bei rezidiviertem MM

- Neuer Proteasomen Inhibitor (Epoxyketon Gruppe)
- 32 Pt mit rezidiviertem MM
 - Carfilzomib 20-27mg² i.v.; Lenalidomid 25mg
- Gesamtansprechen 59%
 - CR/nCR: 21%
 - Min. stabile Erkrankung : 93%
- Anämie (15%), Neutropenie (22%), Thrombopenie (22%)



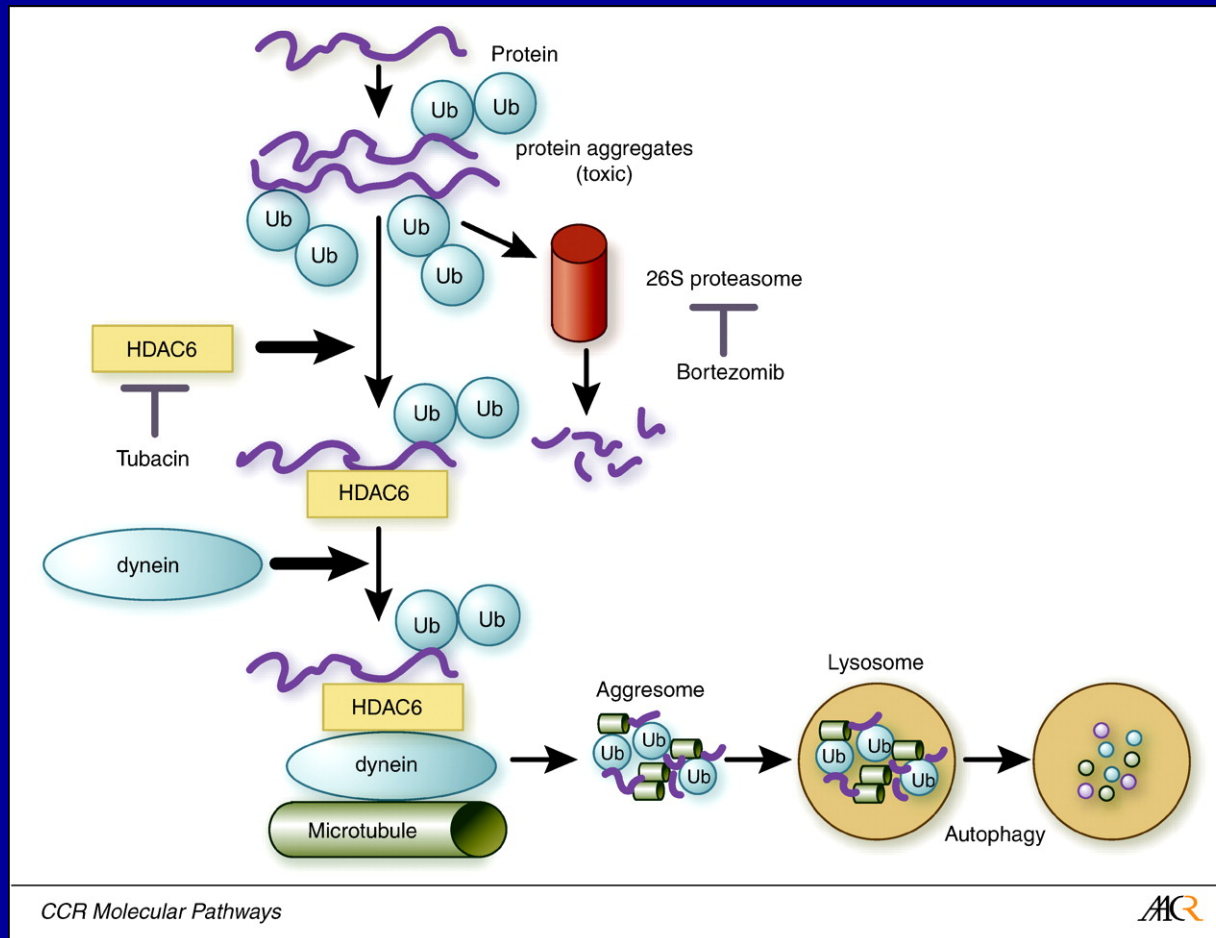
Elotuzumab/Lenalidomide/Dex im rezidivierten MM (Phase I/II)

- Elotuzumab: Humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen Oberflächenmolekül CS1
- Erste Ergebnisse von 28 Pat. mit 3 Vortherapien im Median
 - AE: Neutropenie, Anämie, Infusionsreaktionen

Ansprechen, n (%)	Alle Patienten (N = 28)	Patienten ohne vorher Lenalidomid (n = 22)
ORR	23 (82)	21 (95)
▪ VGPR	5 (18)	5 (23)
▪ PR	18 (64)	16 (73)
SD	4 (14)	1 (4)
PD	0	0



Vorinostat + Bortezomib im rezidivierten MM



modifiziert nach Hideshima, T. et al. Clin Cancer Res 2005;11:8530-8533



Vorinostat + Bortezomib im rezidierten MM





Vorinostat + Bortezomib im rezidivierten MM

Wirksame Behandlung für refraktäre Myelompatienten

Overall response (PR + CR) ~ 43%

≥ SD ~90%

Wirksam trotz Vortherapie mit Bortezomib

Overall response ~ 43%

SD ~ 47%

Overall response Bz-refraktär ≥ PR ~ 38%

SD Bz-refraktär ~ 50%

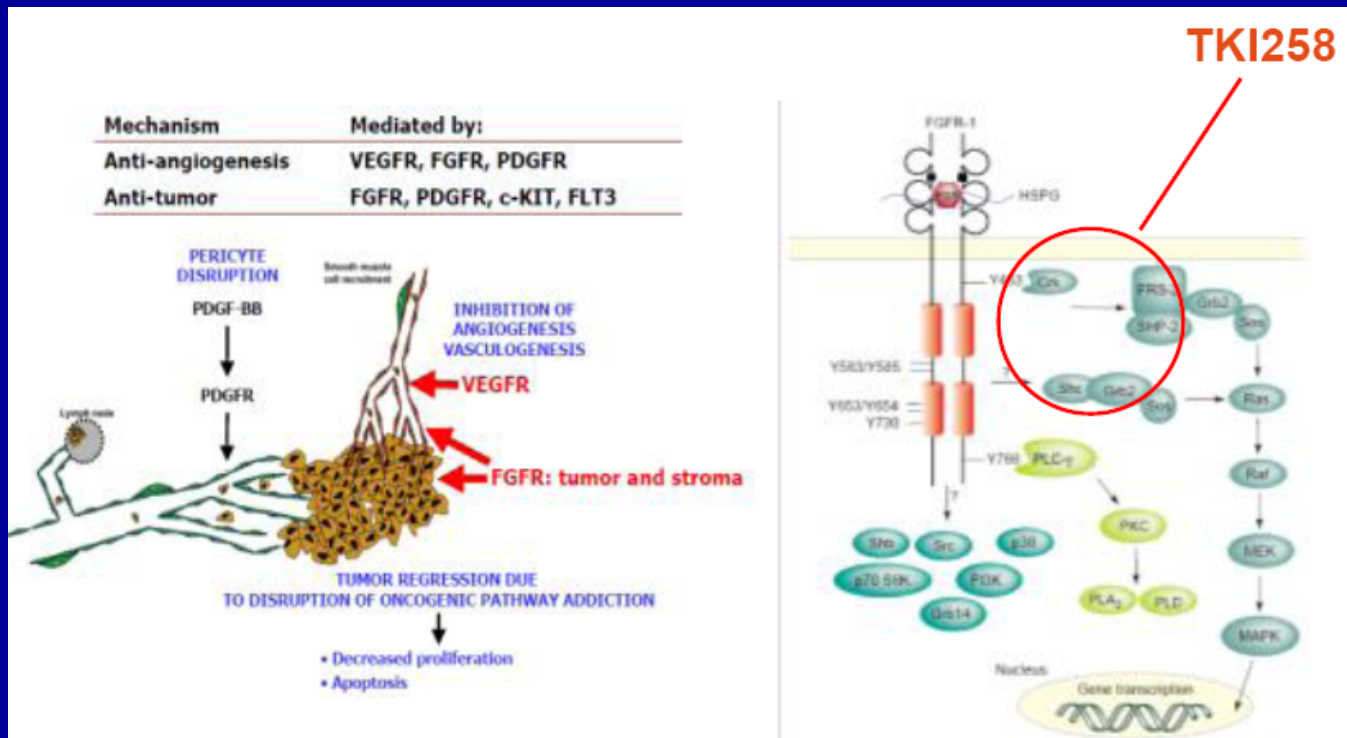
Nebenwirkungen

Fatigue, GI Symptome (Diarrhoe), Thrombozytopenie



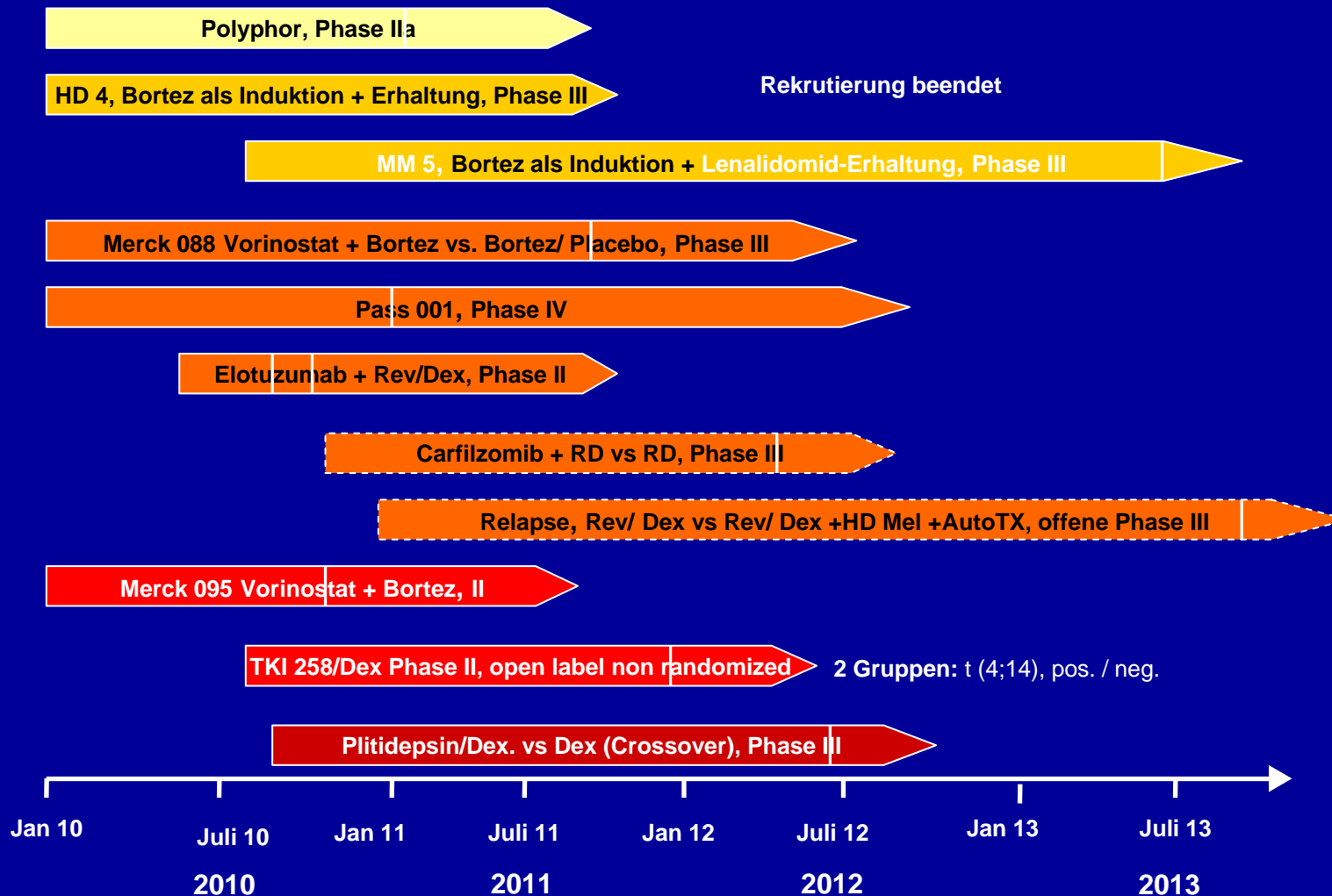
TKI258 (Dovitinib)

Greift an mehreren Stellen an, u.a. auch am FGFR3 - (t4;14)





Studien in Heidelberg



Ausblick

- Kombinationen von Thal/Len/Bort mit konventioneller Chemotherapie und/oder neuen Wirkstoffen haben Ansprechraten und Überleben von Patienten in allen Krankheitsphasen verbessert
- Lenalidomid u. Bortezomib bilden das Rückgrat für neue Therapieformen
- Die Rolle dieser neuen Substanzen wird derzeit intensiv untersucht
- Die Teilnahme an klinischen Studien ist essentiell um das Multiple Myelom eines Tages heilen zu können