

# Behandlungstrategien bei älteren Patienten

**H. Ludwig**

I. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie, Hämatologie und  
Palliativmedizin  
Wilhelminenspital, Wien

# Die Unterschiede des Allgemeinzustandes von Patienten innerhalb einer Altersgruppe nehmen mit zunehmenden Alter zu

All three individuals are 70 years old



Fit

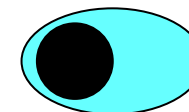
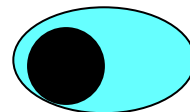
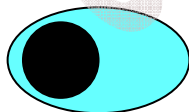


Minor morbidity

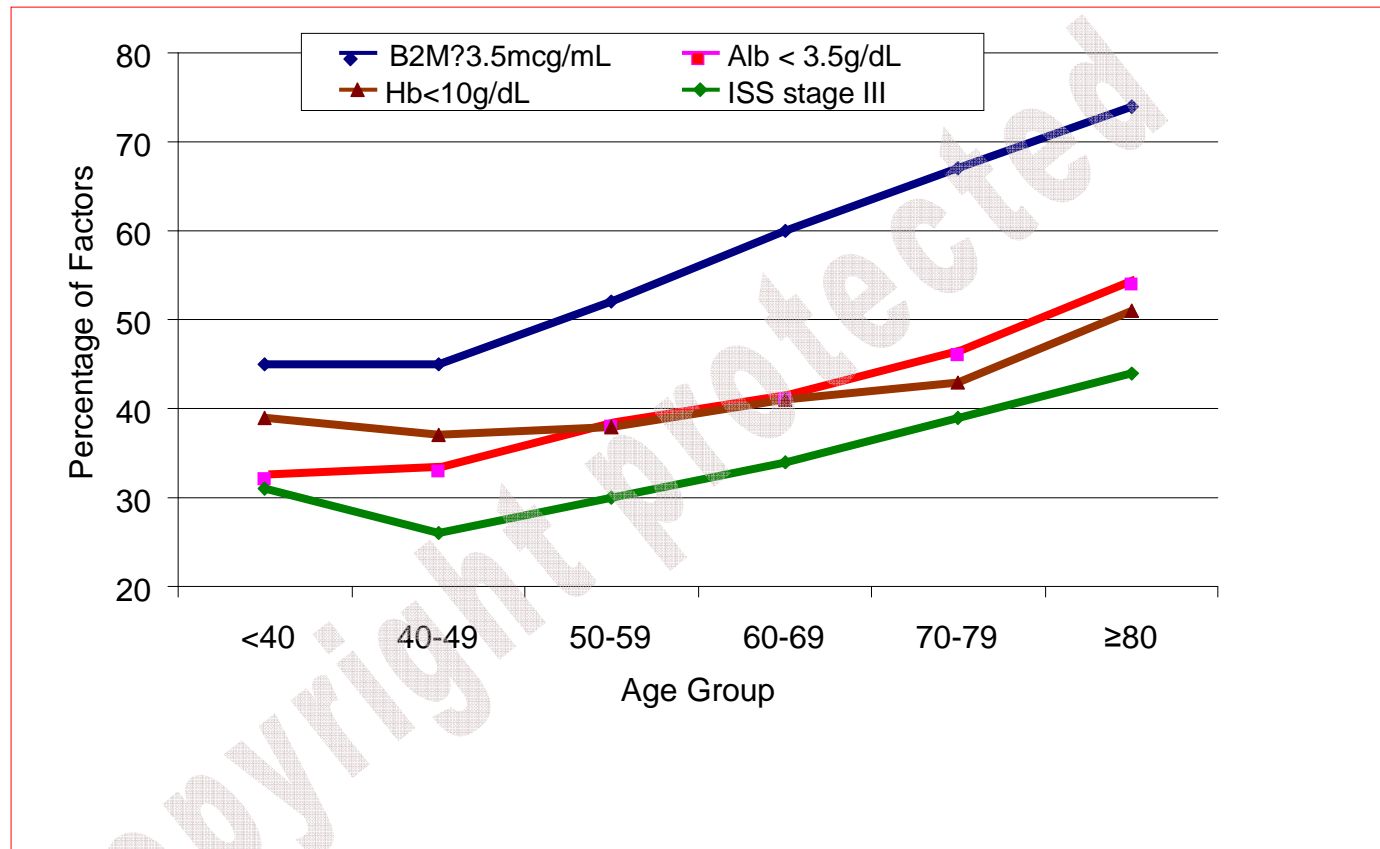


significant morbidity

The discrepancy in biological fitness within a specific age cohort increases with rising age, but the 'biology' of myeloma cells does not vary with age



# Ungünstige Faktoren nehmen mit zunehmenden Lebensalter zu



# Phase III Studien mit 'neuen Medikamenten' bei älteren Patienten

Therapie	Vorteile	Nachteile
MPT	Oral, kostengünstig	Neuropathie
VMP	bei allen Risikogruppen wirksam	subcutan intravenös, Neuropathie
VMPT $\Rightarrow$ VT	Wirksamer als VMP	Lange Therapiedauer, sc. oder iv
MPR $\Rightarrow$ R	Verlängert PFS, oral	Lange Therapiedauer
MPR	Kein wesentlicher Vorteil	
LD	Einfache, wirksame orale Behandlung	Keine relevante Vergleichsstudie

# Behandlungsoptionen

Biologisch fit or  
gebrechlich

Fit

Nicht Fit

Besondere Komplikationen

Yes

No

• **Ungünstige  
Zytogenetik:**

Bortezomib-based,  
Len-based

• **PNP:** Len-based

• **Niereninsuffizienz:**  
Bortezomib or IMiD-  
based

IMiD-based

- TD
- MPT
- CTD
- Rd
- (MPR)

Vel-based

- VD
- VMP
- VTD
- VMPT\*

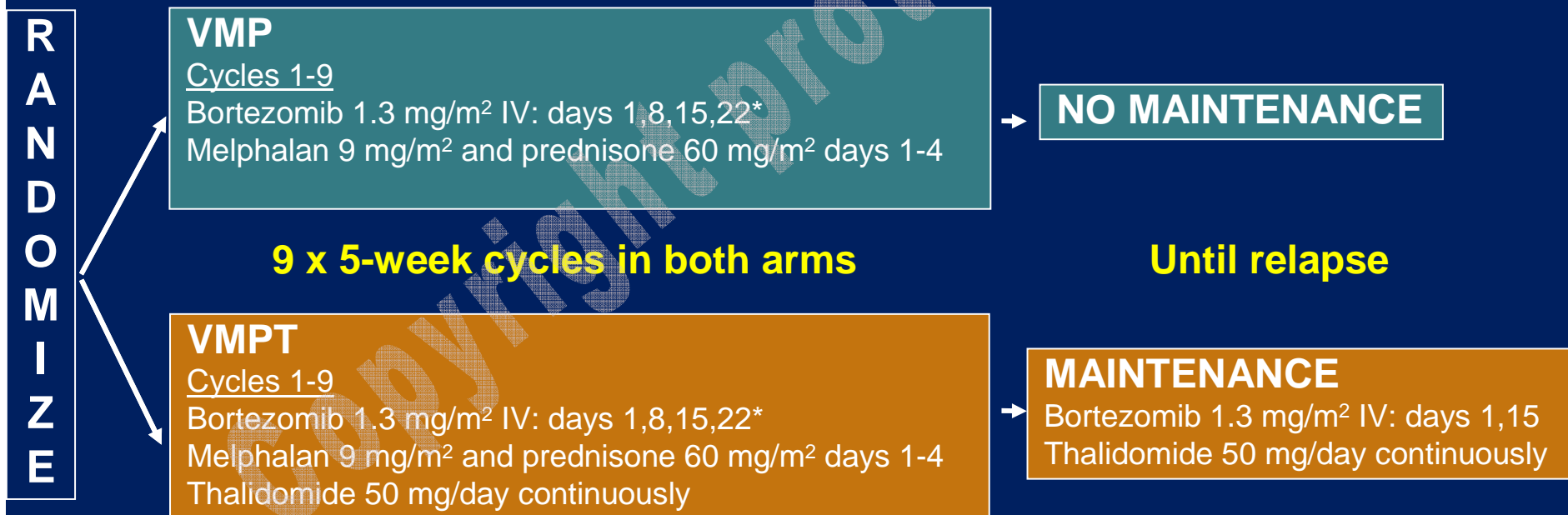
Reduzierter Dosis  
bei

- Dex
- MP
- MPT
- Bortezomib
- Len/dex
- CDTa
- Cyc/Pred

Offene Frage: Lenalidomid Erhaltungstherapie?

# Treatment schedule

- **511 patients** (older than 65 years) randomized from 58 Italian centers
- Patients: Symptomatic multiple myeloma/end organ damage with measurable disease
  - $\geq 65$  yrs or  $< 65$  yrs and not transplant-eligible; creatinine  $\leq 2.5$  mg/dL



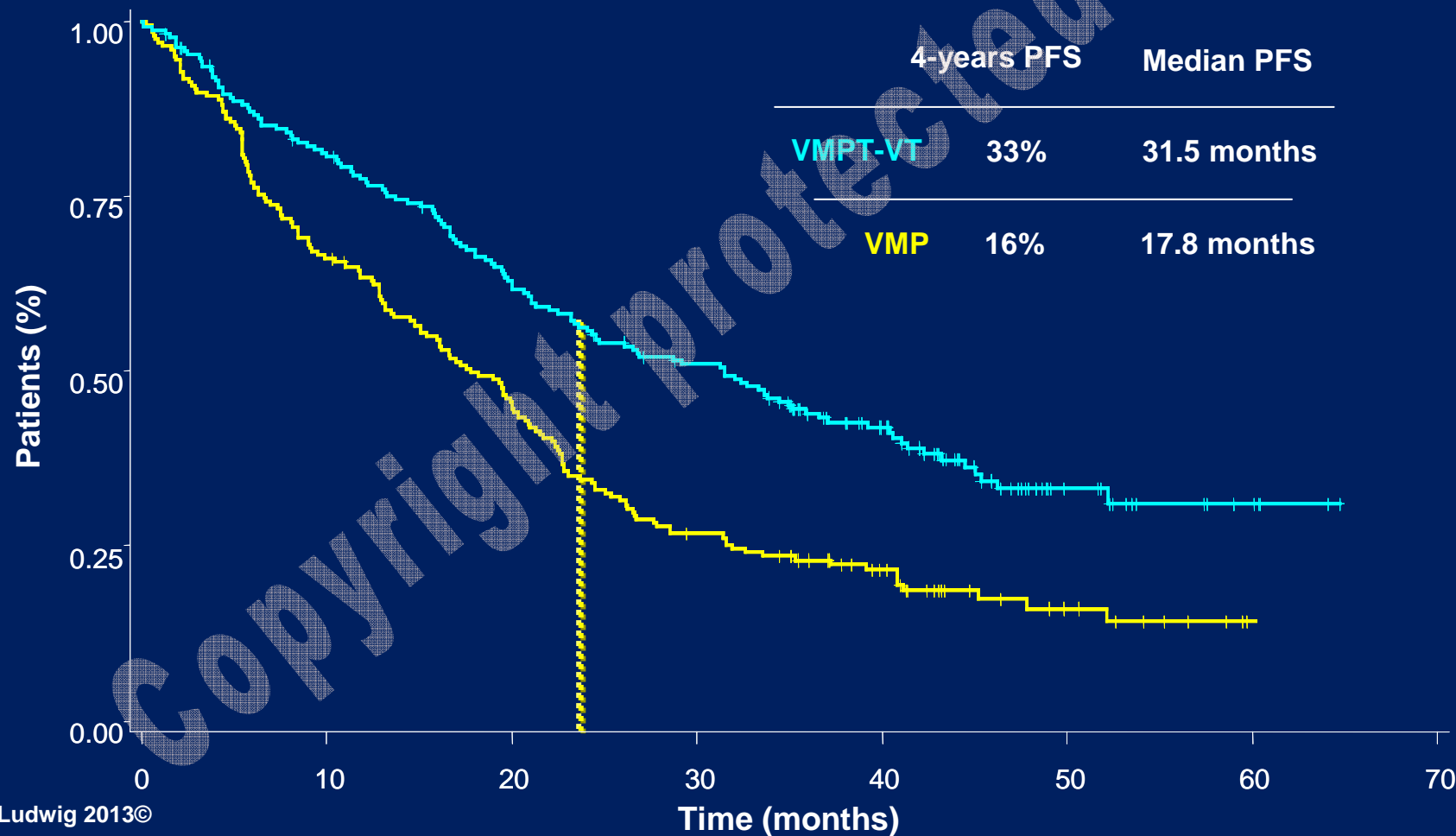
\* 66 VMP patients and 73 VMPT patients were treated with twice weekly infusions of Bortezomib

# Progression-free survival Landmark analysis

**VMPT**

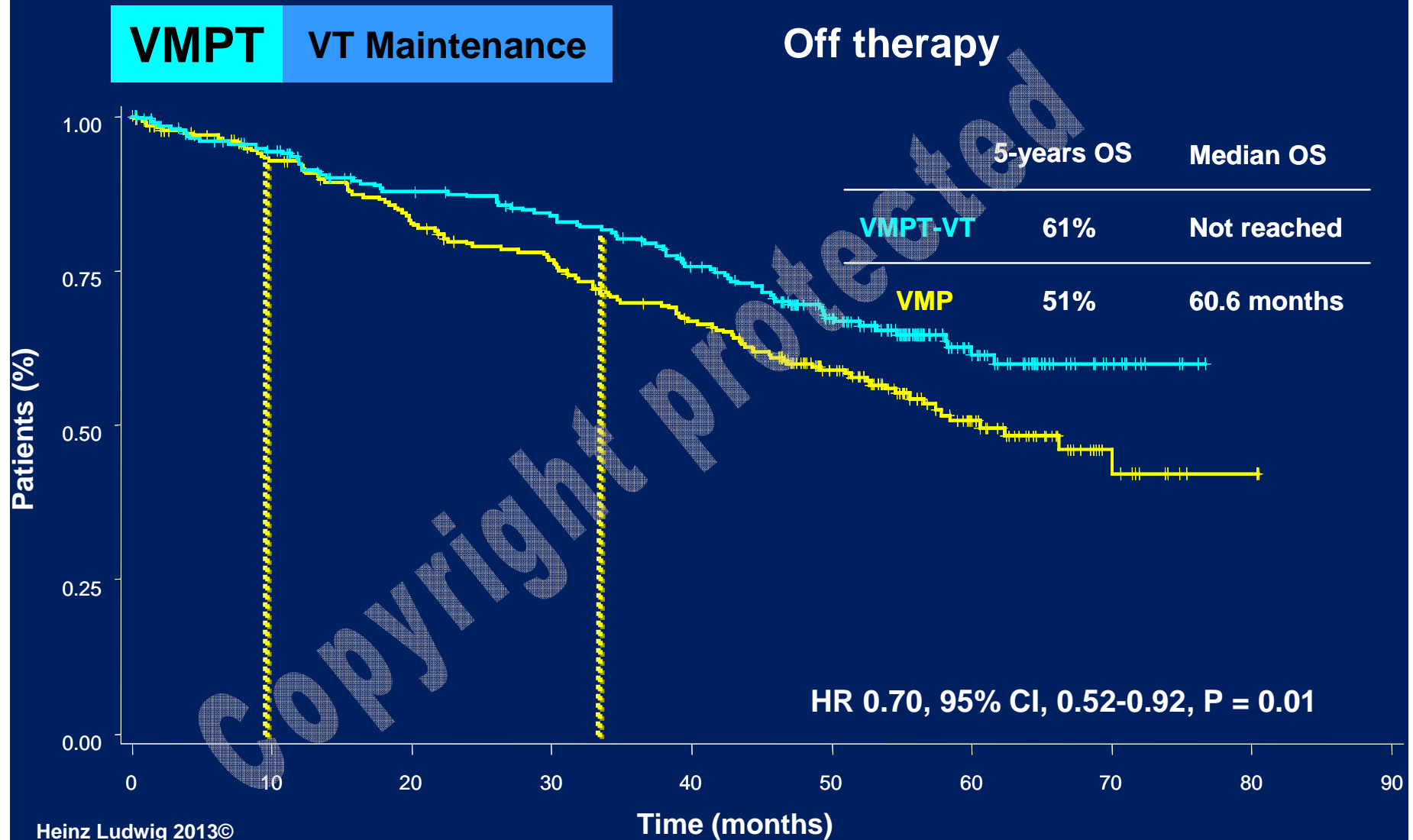
**VT Maintenance**

**Off therapy**



# Overall Survival (OS)

## 30% Reduced Risk of Death



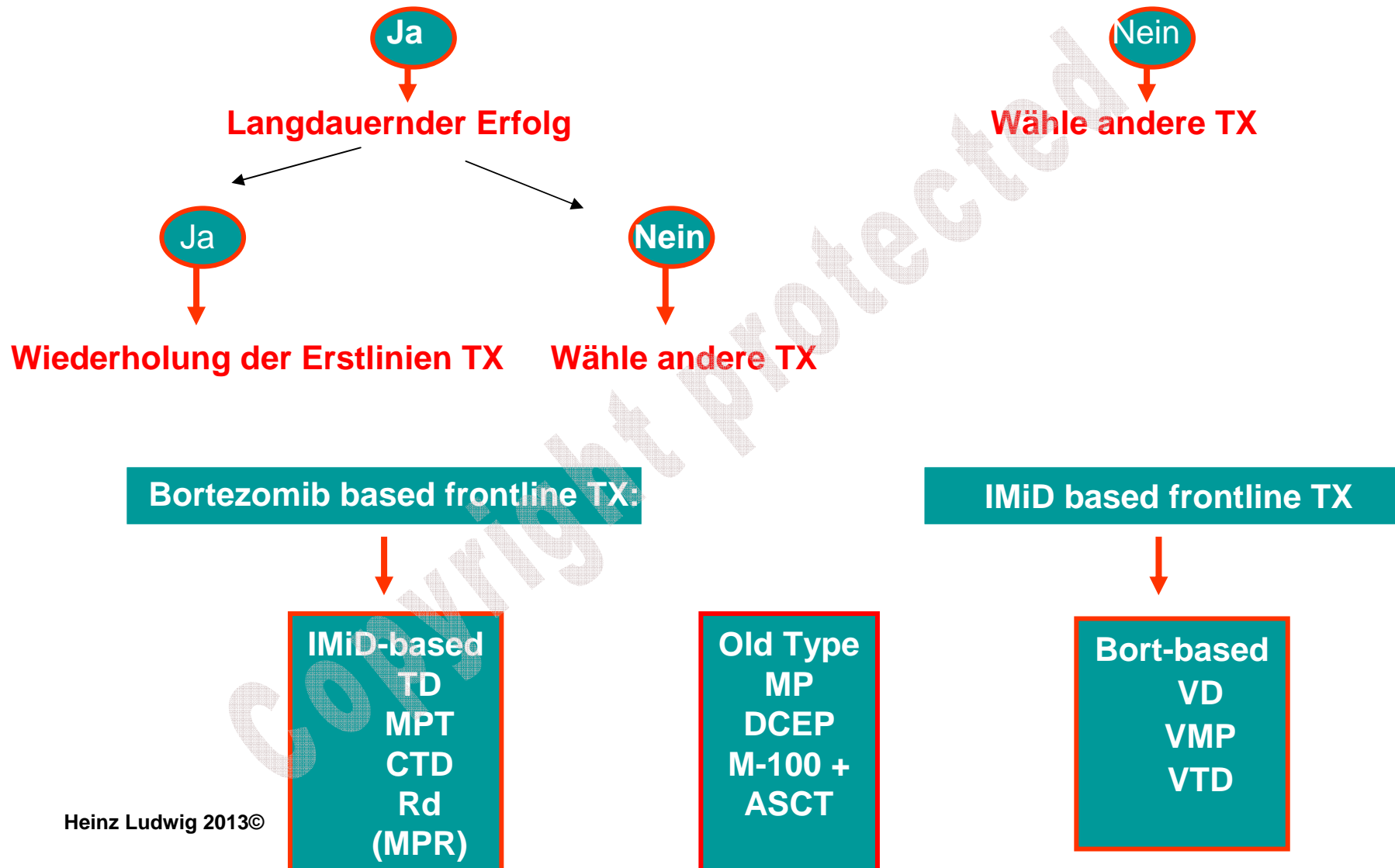


# Zusammenfassung

- **MPT: schlechtere Verträglichkeit bei älteren Patienten**
- **VMP: wirksam bei allen Risikogruppen, PNP kann durch wöchentliche und subkutane Applikation reduziert werden**
- **Lenalidomid-Dexamethason: derzeit nicht für Erstlinienbehandlung zugelassen**
- **Thalidomide-Dexamethason: schlechtere Verträglichkeit bei älteren Patienten**
- **Erhaltungstherapie mit  
Thalidomide: derzeit nicht Standard  
Lenalidomide: derzeit nicht Standard**

# Behandlung beim Rezidiv

Erstlinientherapie erfolgreich



# Generelle Überlegungen bei der Behandlung relapsierender Patienten

## Initialtherapie

- Alkylierende Substanz
- Dexamethason
- IMiD-based
- Bortezomib

## Wirksamkeit der Initialtherapie

- Qualität des Ansprechens
- Zeit bis zum Rezidiv

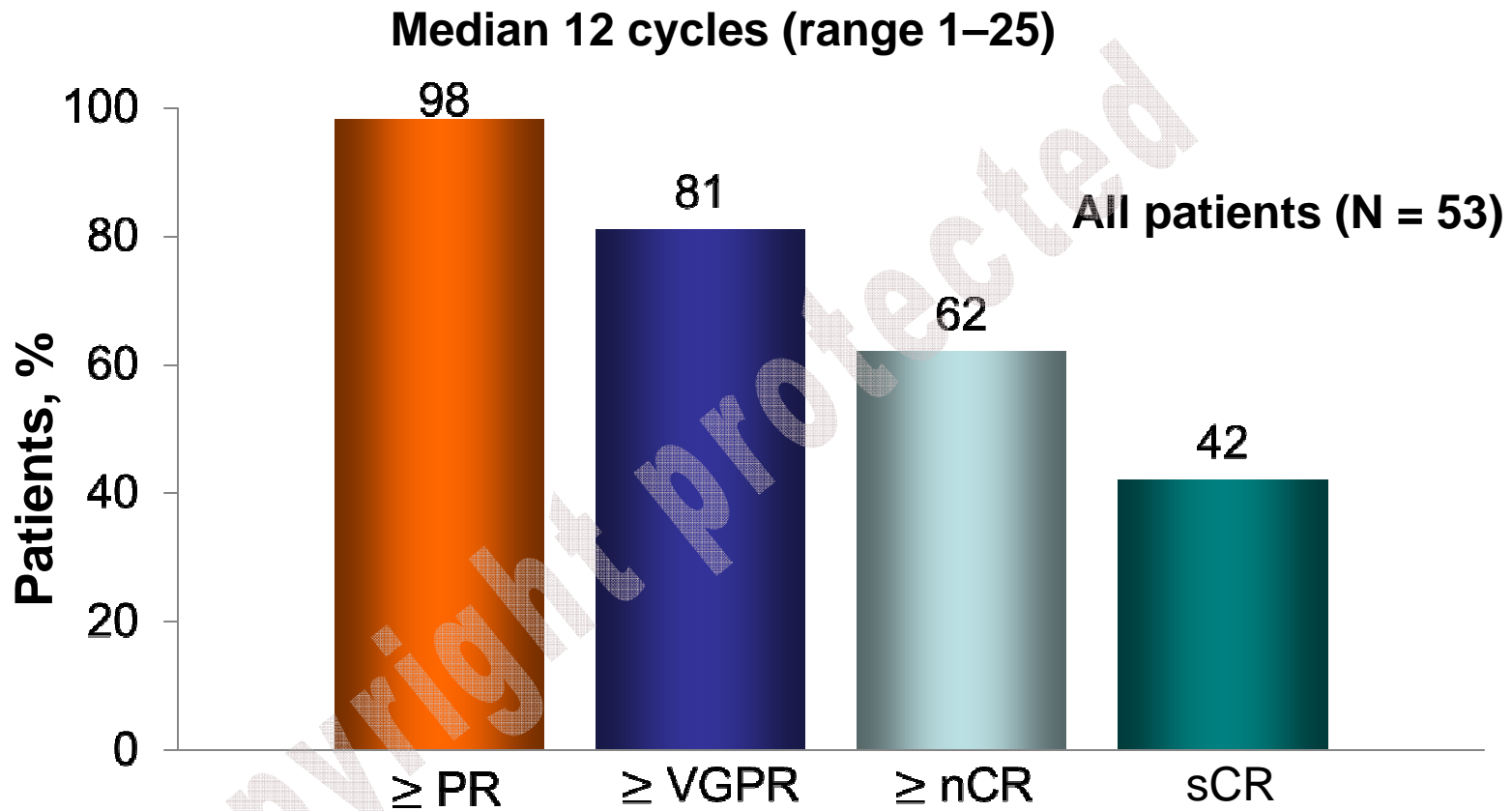
## Situation des Patienten und Typ des Rezidivs

- Alter, Allgemeinzustand
- Polymorbidität
- Aggressives vs nicht-aggressives Rezidiv
- Knochenmarkreserve
- Nierenfunktionseinschränkung
- Bestehende Neuropathie
- Orale vs. iv Therapie

# Neue Medikamente: Carfilzomib und MLN 9708

<b>Velcade Nachfolgepräparate</b>	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<b>Carfilzomib</b>	<b>Hoch wirksam Keine Neurotoxizität</b>	<b>Gegenwärtig Notwendigkeit häufiger Klinikbesuche</b>
<b>MLN 9708</b>	<b>Oral Wirksam</b>	<b>Toxizität: Knochenmark Neuropathie</b>

# Carfilzomib+Revlimid+Dexamethason bei nicht vorbehandelten Patienten (Ansprechraten)



- 12-month PFS rate of 97%
- 24-month PFS rate of 92%

# Neue Medikamente: Pomalidomid

**Thalidomid,  
Lenalidomid  
Nachfolgepräparat**

**Vorteile**

**Nachteile**

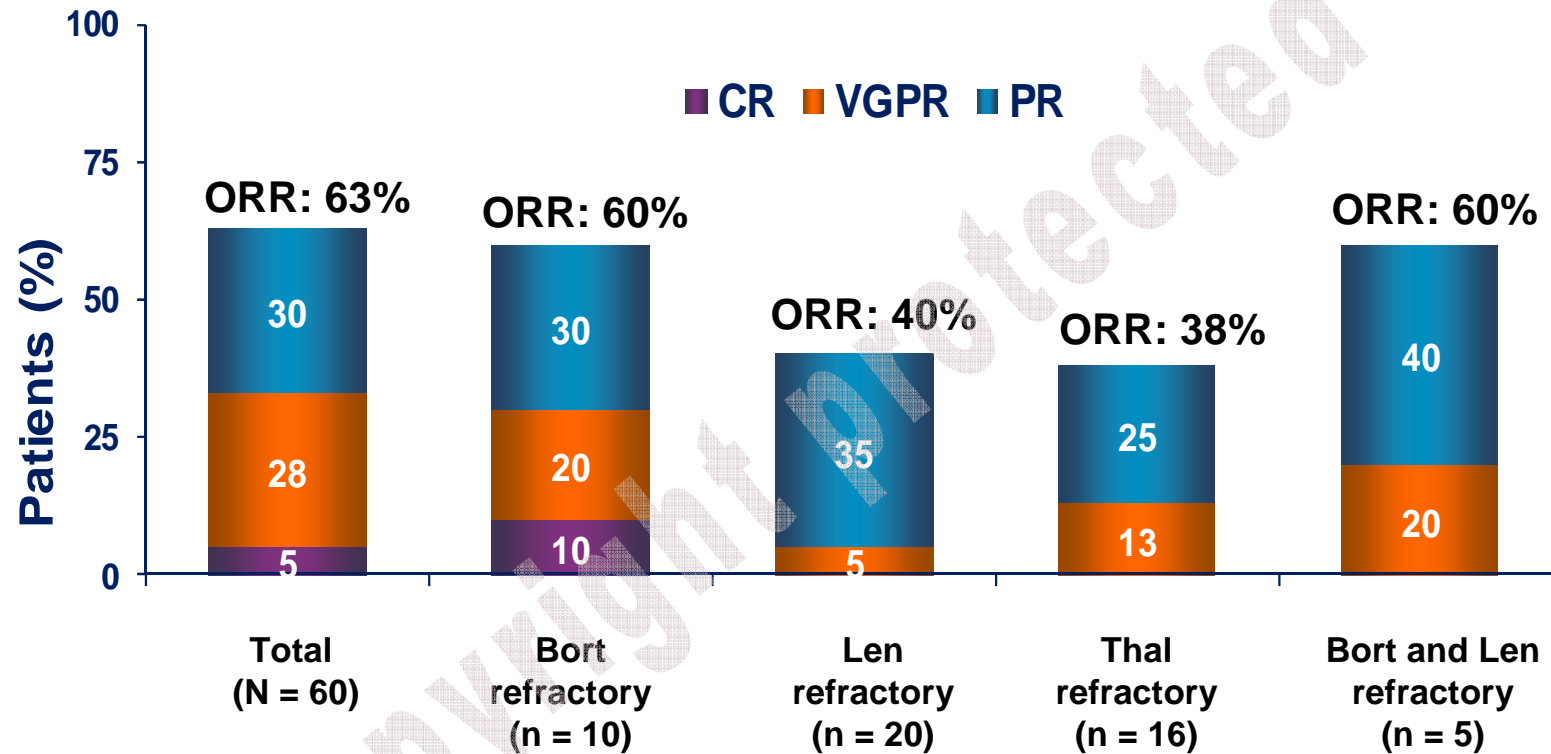
**Pomalidomid**

**Oral  
Wirksam  
Keine Neurotoxizität**

**Knochenmarktoxizität**

# Pomalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason bei relapsierten Patienten

Response rates for 1–3 prior therapies



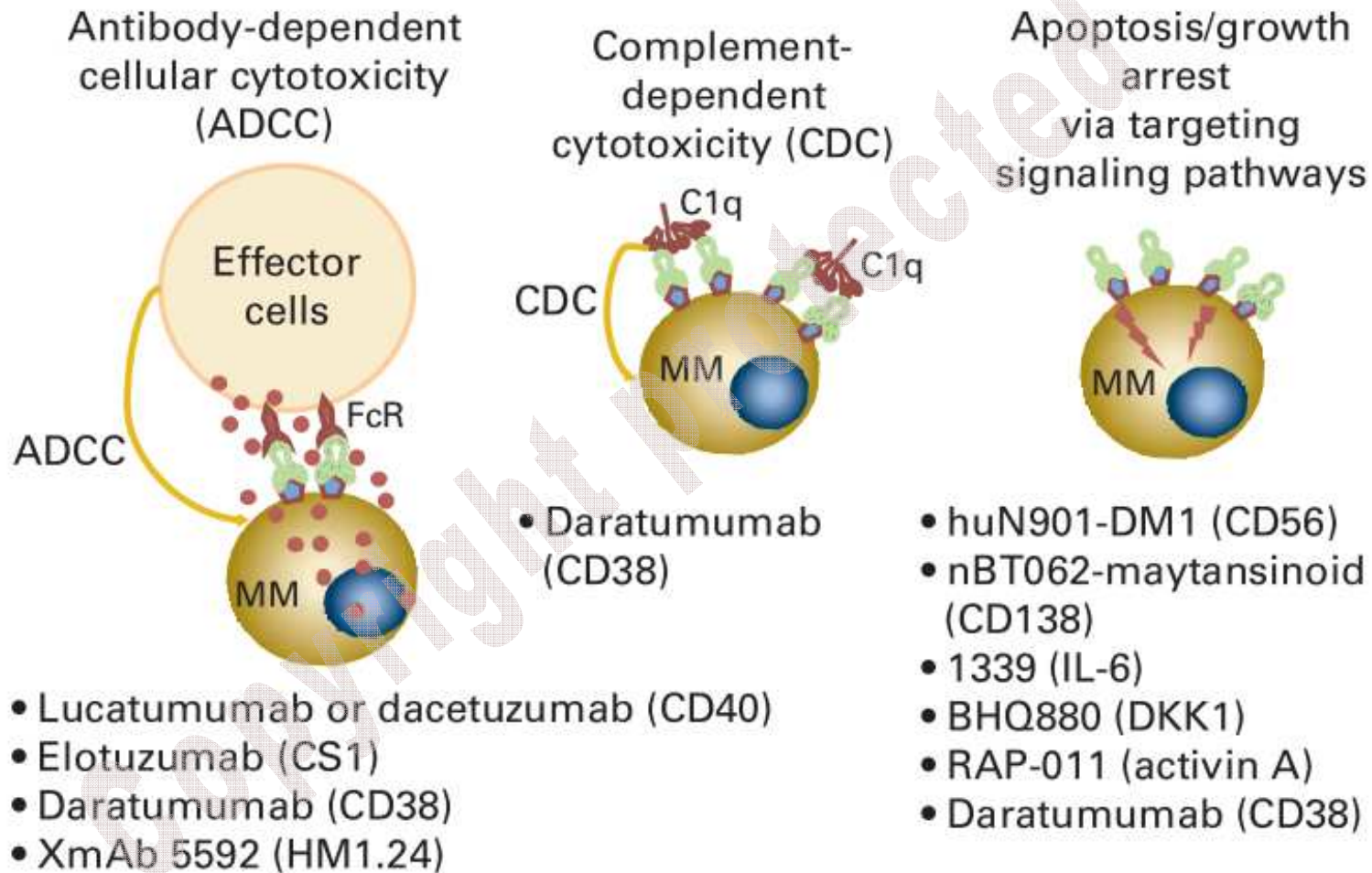
- Median DOR: not achieved
- 97% of the responders maintained response for at least 6 months

# Neue Medikamente: Antikörper

Antikörper	Vorteile	Nachteile
Elotuzumab	Keine Chemotherapie Verstärkt Wirkung der Chemotherapie	Nur in Kombination wirksam
Daratumumab	Führt als Monotherapie zum Behandlungserfolg	Noch nicht klar



# Elotuzumab: mechanisms of action



# Phase 1 study: elotuzumab + Lenalidomide + low-dose Dex – efficacy

Best response (safety population, n = 28)

Parameters	Total patients, N, (%)	Patients lenalidomide-naive n, (%)
Total treated population	28	22
ORR ( $\geq$ PR)	23 (82%)	21 (95%)
CR	1 (4%)	1 (5%)
VGPR	8 (29%)	7 (32%)
PR	14 (50%)	13 (59%)
SD	3 (11%)	1 (5%)
PD	2 (7%)	0

# Weitere neue Medikamente in Entwicklung

Substanz	Wirkungsweise	Entwicklungsphase
MLN9708	Proteasome inhibitor	Phase 1/2
Oprozomib		Phase 1b
Panobinostat	HDAC inhibitor	Phase 2/3
Elotuzumab	Monoclonal antibody against CS1	Phase 2/3
Daratumumab	Monoclonal antibody against CD38	Phase 1/2
Dinaciclib	Cyclin dependent kinase inhibitor	Phase 1/2
BHQ880	Monoclonal antibody against DKK1	Phase 2
BT062	Monoclonal antibody against CD138	Phase 1
Tabalumab	Monoclonal antibody against B cell activating factor (BAFF)	Phase 1
MLN8237	Aurora kinase inhibitor	Phase 1
ARRY-520	Kinesin spindle protein (KSP) inhibitor	Phase 2

Im Wilhelminenspital immer 'Herzlich Willkommen'



**Danke für Ihre Aufmerksamkeit**