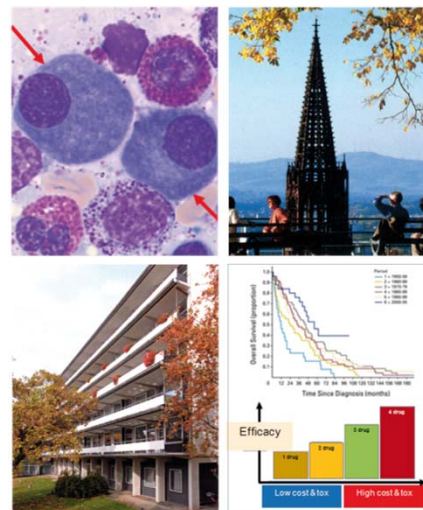




Common guidelines for diagnosis, management and treatment of multiple myeloma (MM)



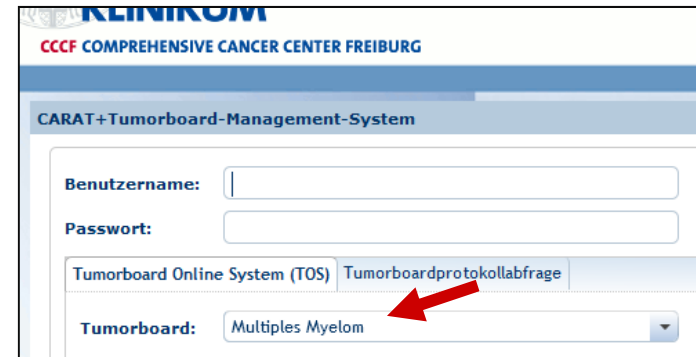
Allgemeine Hinweise

- Eine Therapie im Rahmen von klinischen Studien ist vorrangig zu erwägen, bitte dazu die Details/Auflistung der aktuellen Studien beim Multiplen Myelom im Intranet beachten ([Verlinkung Klin. Studien MM und
http://10.213.1.12/QuickQueck/](#))
- Jeder neue MM Patient sollte in der Multiplen Myelom Konferenz (siehe TOS-Leitfaden) vorgestellt werden:
[Montags 16.00-17.00, Kl. Hörsaal Innere Medizin](#)
- Myelom-Datenbank: jeder Patient sollte eine Einverständniserklärung (KMP+Tumordatenbank) erhalten und unterschreiben

Für die Inhalte, die richtige Wiedergabe der Beträge und die Richtigkeit der sonstigen Angaben sowie die Aktualität übernimmt das Universitätsklinik Freiburg, Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation keine Gewähr. Die Nutzung erfolgt in eigener Verantwortung.

TOS-Anmeldung MM-Tumorboard (TB) Leitfaden

- 1 Anmeldung über Intranet".
Eingabe TOS in Smartlink
Maske (re.Bildrand), nur
in Firefox.
- 2 Login in separatem Fenster mit
LDAP-Daten, "Multiples Myelom"
auswählen.
- 3 Korrektes Datum anwählen,
über Feld "Neu" Patienten mit
PIZ anmelden.



Zeitpunkt	Status	Veranstaltung
05.10.2015 von 16:00 Uhr - 16:30 Uhr	geplant / in Bearbeitung	Kleiner Hörseminar
28.09.2015 von 16:00 Uhr - 16:30 Uhr	geplant / in Bearbeitung	Kleiner Hörseminar
21.09.2015 von 16:00 Uhr - 16:30 Uhr	geplant / in Bearbeitung	Kleiner Hörseminar
14.09.2015 von 16:00 Uhr - 16:30 Uhr	geplant / in Bearbeitung	Kleiner Hörseminar

Nr.	Patient (Name, Geburtsdatum, PIZ)	Anmeldediagnose
-----	-----------------------------------	-----------------

Besondere TOS Tipps MM-TB

- ④ Unter "Detaillierte Patientenanmeldung" relevante Angaben, insbs. zu
- 'Verlauf' (Ø copy & paste aus Arztbriefen -> Ø übersichtlich),
 - 'demonstrierende Befunde' und
 - 'konkrete Fragestellung' angeben.

- ⑤ Für radiologische Beurteilung zwingend entsprechende Markierung  setzen.

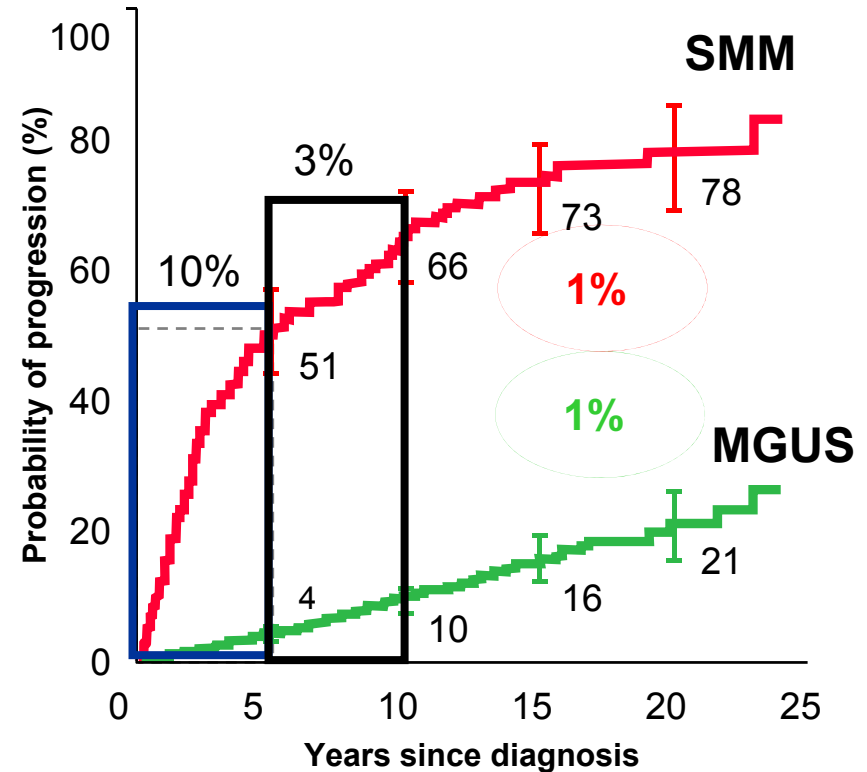
Nr.	Patient (Name, Geburtsdatum, PIZ)	Anmeldediagnose	Fragestellung	Anmelder	Prä.
1		Lambda LK MM ED07/2015	VCD, Tx?		
2		Multiples Myelom IgG Kappa-Leichtketten ED 10/2013	Zeitpunkt Versorgung BWK8? Konservativ (Strahlentherapie, Sp		
3		IgG kappa ED 03/14 aus MGUS 06/12, 3 Zyklen VCD, Rx II OS Au	weiteres Prozedere? RD vs VDR	Chrissoula Kiote-Schmidt	
4		IgM kappa, 05-07/13 VCD, 08/13 auto Tx, aktuell steigendes IgG und LK	2. Auto Tx (Len/Dex auto Tx, VCD auto Tx?)	Chrissoula Kiote-Schmidt	

Allgemeine Tipps:

- Anmeldung bis Freitag der Vorwoche, Cave: andere angemeldete Patienten werden anonymisiert dargestellt. Anmeldung mit PIZ + Namen immer erforderlich.
- Vorstellung nach Einspielen externer Bildaufnahmen. Vorstellung ggf. 1 Wo verschieben + markieren ()
- Persönliche Vorstellung durch behandelnden Arzt des jeweiligen MM-Patienten obligat (siehe*) in MM-Tumorkonferenz: Mo 16h, KI. Hörsaal Innere Medizin.
- Alle Patienten mit ED/Erstvorstellung oder Rezidiv sind vorzustellen. Patienten, die nicht persönlich vorgestellt werden, können nicht berücksichtigt werden (siehe*)
- MM-TB-Beschlüsse sind 2-3 Tage nach Vorstellung über Medoc einsehbar.

MGUS and SMM: risk of progression

Risk factors	MGUS	SMM
Amount of M-protein	>1.5 g/dl	>3 g/dl
Type of M-protein	Non-IgG	-
FLC	abnormal	abnormal
BMPC	> 5%	> 10%
aPC /BMPC	≥ 95%	≥ 95%
Immunoparesis	-	+
Abnormal MRI	-	+

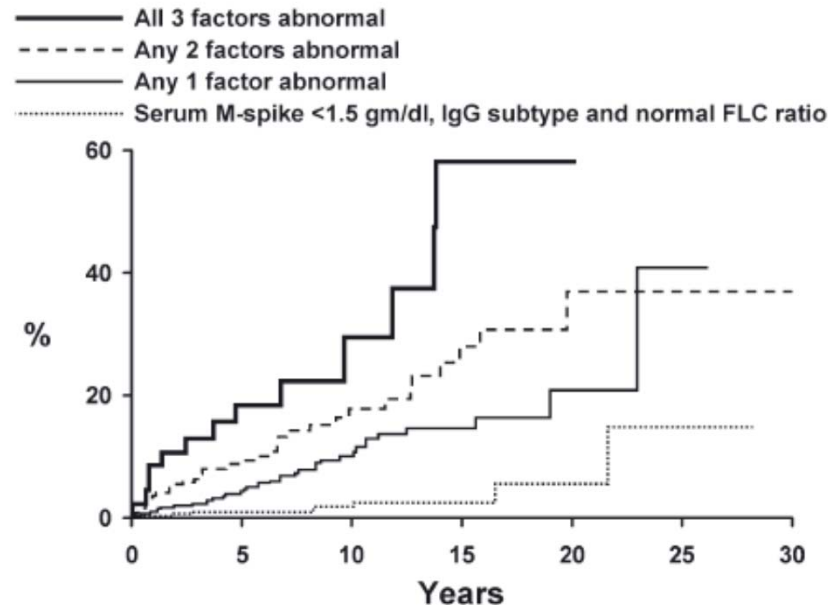


Kyle RA, et al. N Engl J Med. 2007
 Perez-Persona E, et al. Blood. 2007
 Dispenzieri A, et al. Blood. 2008
 Rosiñol L, et al. Br J Haematol. 2003
 Dimopoulos MA, et al. Blood. 2000
 Hillengass J, et al. J Clin Oncol. 2010

Risk stratification model for MGUS

Predictors of progression of MGUS to myeloma or related disorders:

- **Size of serum M-protein:**
Initial Serum M-protein >15g/l
- **Abnormal Kappa/Lambda free-light chain (FLC) ratio**
- **Type of M-protein:**
IgG vs. IgA or IgM MGUS



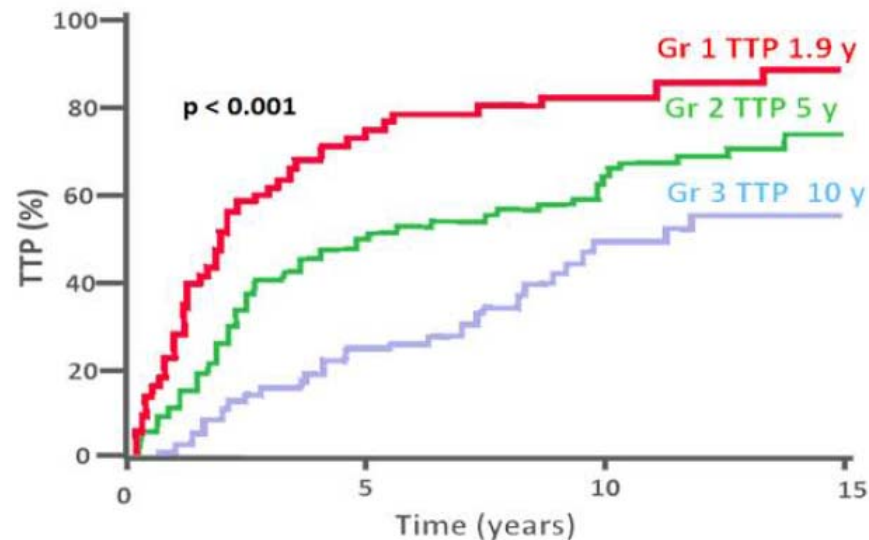
Risk factors	Risk group	Risk of MGUS progression at 20 years	Follow-up
0	Low-risk (Serum M-protein <15g/l; IgG-Type; Normal FLC ratio)	5%	Every 2-3 years (general practitioner)
1	Low-intermediate-risk (1 risk factor abnormal)	21%	Every 12 months (hematologist)
2	High-intermediate-risk (2 risk factors abnormal)	37%	
3	High-risk (all 3 risk factors abnormal)	58%	Every 6 months (hematologist)

MGUS-Diagnose + Verlaufskontrollen

Low-Risk MGUS (~ 40%)	Intermediate- and High-Risk MGUS
Definition: M-Protein vom IgG-Typ <15 g/l und normale FLC-Ratio (0.26-1.65) Initiale Diagnostik: -Labor mit SFLC und 24h-SU - KMP - radiologische Diagnostik nicht routinemäßig, falls MGUS gesichert	Definition: Alle anderen MGUS Patienten, die Low-Risk-Kriterien nicht erfüllen Initiale Diagnostik: - Labor mit FLC und 24h-SU - KMP: Zytologie, Histologie - Ganzkörper-CT/(-MRT)
Verlaufsuntersuchung: Bildgebung und KMP nur bei Zeichen des Progresses (Labor, Klinik)	

Risk stratification model for SMM (Mayo clinic)

Mayo Clinic study group		
# of risk factors ■ BMPCs $\geq 10\%$ ■ M-protein $\geq 3\text{g/dL}$ ■ FLC-ratio <0.125 or >8	# of pts (%)	5 year progression (%)
1	76 (28)	25
2	115 (42)	51
3	82 (30)	76
Total	273 (100)	51



Besonderheiten SMM

Initiale Diagnostik

Labor mit FLC und 24 Stunden Sammelurin

Ganzkörper-CT od. -NMR

KM-Diagnostik mit Zytologie, Histologie und Zytogenetik

Risikofaktoren

- Hohe Tumorlast: a) PC im KM >60%, b) „High involved/uninvolved FLC-ratio >100“, c) >1 fokaler Myelomherd im Ganzkörper-MRT

Bei KM-Infiltration >60%, iFLC/uFLC>100 oder >1 fokaler Osteolyse/Destruktion in sensibler Radiologie-US: consider SMM als AMM=aktives MM und therapiebedürftig

Prognose

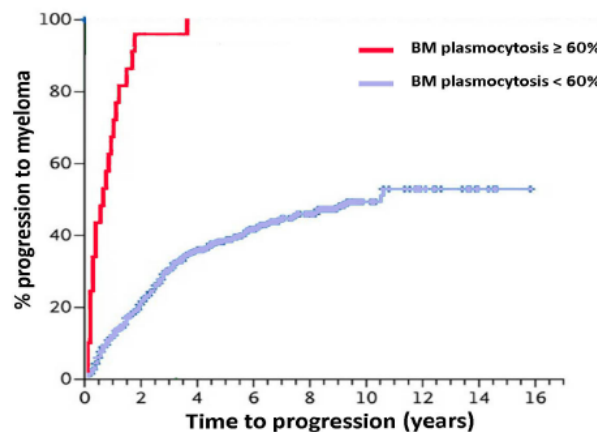
In ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung: PD-Risiko: ca. 10% jährlich (nach 10 Jahren: 3%, nach 20 Jahren: 1%)

Verlaufsuntersuchungen

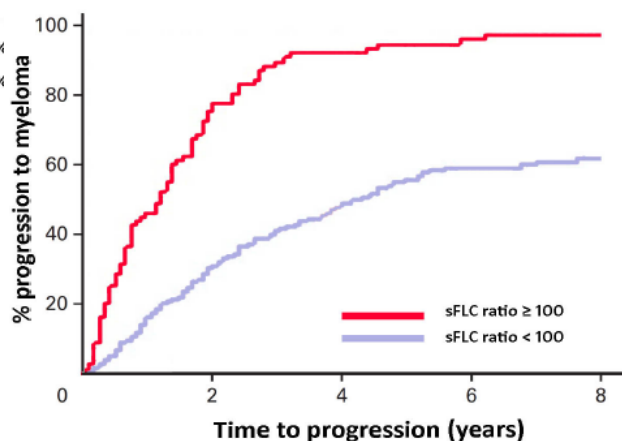
alle 3-6 Monate (klinische Entscheidung)

IMWG criteria of active MM

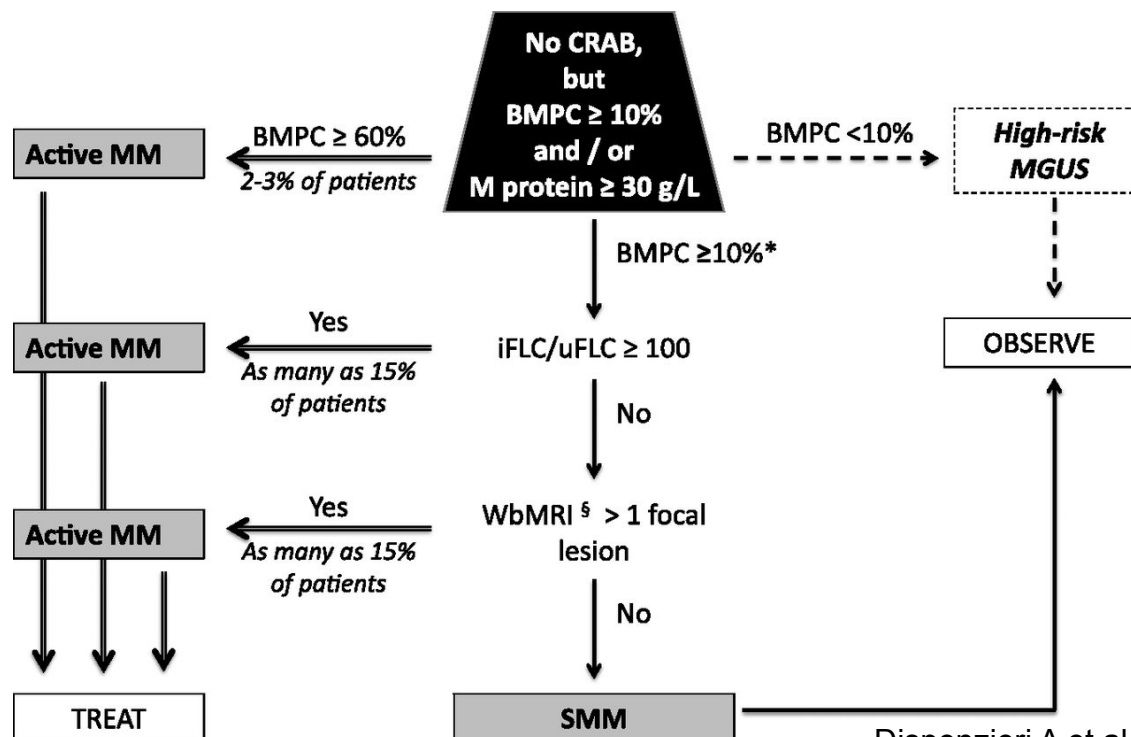
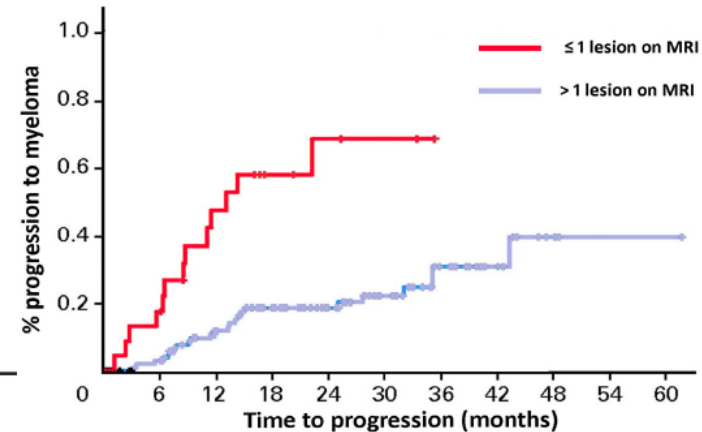
A Bone marrow plasmacytosis



B Serum Free Light Chain ratio



C Sensitive radiologic abnormalities



Dispenzieri A et al. Blood 2013;122:4172-4181
Rajkumar V. Lancet Oncol 2014
Caers J,....Engelhardt M. The Oncologist 2016

Diagnosis criteria

International Myeloma Working Group

1. Detection of **monoclonal immunoglobuline/paraprotein**
in serum: IgG, IgA, IgD, IgE and/or
in urine: immunoglobulin light chains (Bence-Jones-proteinuria)

2. **>10 % plasma cells** within BM

3. **End organ damage** (1 criterion sufficient)

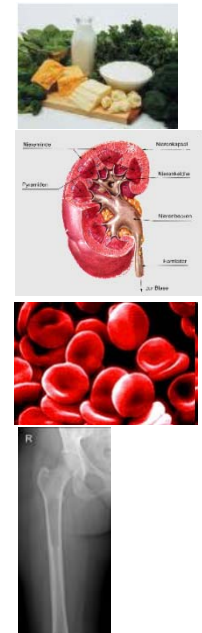
[C]	Hypercalcemia <i>or</i>
[R]	Renal insufficiency (crea >1,4 mg/dl) <i>or</i>
[A]	Anemia (Hb <10 g/dl or 2 g/dl < Norm) <i>or</i>
[B]	Osteolytic lesion(s) or severe osteoporosis

- Or** 4. **Revised IMWG criteria** (1 criterion sufficient)

[I]	Clonal BM PCs >60%
[II]	Invol/uninv. SFLC ratio >100
[III]	>1 focal lesion on MRI

5. **Potential future biomarkers for diagnosis of active MM** (2-y probability of progression)

- Unexplained decrease in creatinine clearance by $\geq 25\%$ plus rise in urinary M protein or serum free light chain levels (tbd)
- High BM PC proliferation rate by S-phase assessment on multiparametric flow cytometry (80%)
- Abnormal PC immunophenotype $\geq 95\%$ plus immunoparesis (50%)
- Cytogenetic subtypes: t(4;14) or del17p (50%)
- High-levels of circulating PCs (80%)
- Evolving type of SMM (65%)



Initial investigation/diagnostics in MM

Screening tests	Tests to establish diagnosis	Tests to estimate tumor burden and prognosis/staging	Tests to assess myeloma-related organ impairment (ROTI)	Special tests indicated in some pts
• Individual and family history and physical examination • Complete blood count (differential; peripheral blood smear) • Serum or plasma electrolytes, urea, creatinine, calcium, albumin and uric acid • Electrophoresis of serum and concentrated urine • Quantification of non-isotypic immunoglobulins by nephelometry and densitometry	• Unilateral bone marrow aspirate, trephine biopsy + FISH (e.g. for 17p13, 13q14, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q + 1p abnormalities) • Immunofixation of serum and urine • Electrophoresis of serum and concentrated urine • Plasma viscosity • Whole body (WB)-CT and/or WB-MRI	• Bone marrow cytogenetics: FISH for 17p13, 13q14, t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q+1p abnormalities • Quantification of monoclonal protein in serum and urine • Serum free light chain assay (non- or oligo-secretory and smoldering MM) • Calcium • Albumin • β2-microglobulin • LDH	• FBC (anemia) • Serum or plasma urea and creatinine • (e)GFR (measured or calculated) • Calcium • Albumin • Lactate dehydrogenase (LDH) • C-reactive protein • Quantification of non-isotypic immunoglobulins • Skeletal survey; more sensitive: WB-CT • Other organ impairment, e.g. heart: ECHO, proBNP; neurology/PNP	• Bone marrow immunohistology or flow cytometry • Vitamin B₁₂ and folate assays • WB-CT • Magnetic resonance imaging (MRI) • (PET-CT)

FBC: full blood count

FISH: fluorescence in situ hybridization

* The highest number of plasma cells obtained by either procedure is recorded
grey color: optional, e.g. with clinical symptoms.

von de Donk. Haematologica 99:984-96, 2014
Engelhardt M. Haematologica 99:232-42, 2014
NCCN guidelines 2.2014
Ludwig H. et al. Leukemia 28: 981-992, 2014

Serum Immunfixation (IF) - MM-Diagnostik: Wissenswertes und sinnvolle Bestimmung

Hauptindikationen und Wissenswertes:

- Weitere Abklärung scharfe Bande oder „Peak“ in Serum Elektrophorese (SPEP).
- Bei normaler SPEP und vorhandenem V.a. MM, Morbus Waldenström (WM), primäre Amyloidose (AL), solitäres oder extramedulläres Plasmozytom.
- Essentiell, um monoklonale von polyklonaler Immunglobulin-Erhöhung zu unterscheiden.
- Deutlich sensitiver als SPEP (10-50x), Sensitivität SPEP: 1-2 g/L, IFE: 0,1-0,2 g/L)
- Zur Bestimmung Schwerketten- und Leichtketten-Typ eines monoklonalen Proteins.
- Bestimmt nicht - anders als die SPEP - die Serum Konzentration des M-Proteins (->ZL).

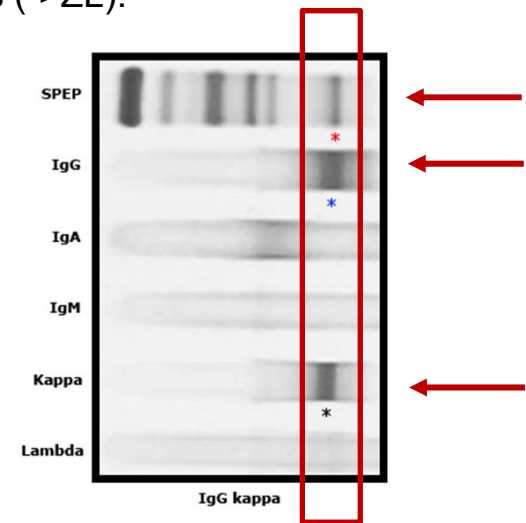
Weitere Indikationen und seltene Konstellationen:

- Bei Patienten mit MM oder Makroglobulinämie, wenn nach Therapie Bande in SPEP nicht mehr detektierbar ist, z.B. Festlegung CR
- Bestimmung und Unterscheidung von biklonalen (2 M-Proteine) und triklonalen (3 M-Proteine) Gammopathien, die in SPEP als einzige Bande oder „Peak“ erscheinen können.
- Kann monoklonale κ/λ Bande nicht IgG, IgA oder IgM oder freien κ/λ LK zugeordnet werden, muss IF mit anti-IgE + -IgD Antiserum durchgeführt werden.

Frequenz / sinnvolle Wiederholung:

- Beim Nachweis eines monoklonalen Proteins und Bestimmung des M-Protein Typs mittels IF ist routinemäßige Wiederholung (z.B. alle 1-3 Mon.) der IF nicht notwendig
- Insbes. notwendig zur Dokumentation komplette Remission (CR)

• **Günstig: genaue Fragestellung, klin. Angaben + ggf. Rü mit Immunologie/Rheumatologie (Dr. Salzer)**



Monoklonale Gammopathie vom Typ IgG κ
(exemplarische SPEP und IF)

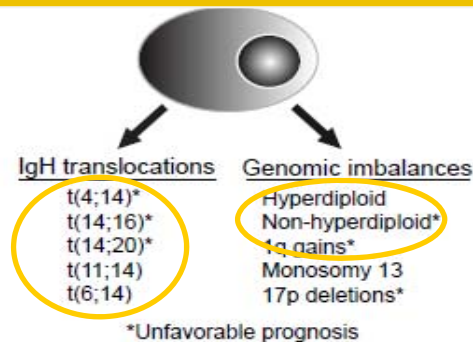
Risk stratification via cytogenetics - review of the literature

1 Boyle E. Genes,Chr.&Cancer;54:91-98,2015



Standard	High Risk
Trisomy	del 17p
t(11;14)	t(4;14), t(14;16), t(14;20)
all others	del 13
	Hypodiploidy
	1q gain, c-myc

2 Bergsagel L. Blood;121:884-892,2013



Favorable	Unfavorable
t(11;14)	t(4;14)
t(6;14)	t(14;16)
Monosomy 13	t(14;20)
Hyperdiploid	non-hyperdiploid
	1q gains
	17p del

3 Rajkumar V. Am. J. Hematol,2012
Mikhael JR. Mayo Clinic 2013



Standard	Intermediate	High Risk
Trisomy	t(4;14)	del 17p
t(11;14)	Del 13	t(14;16)
all others	Hypodiploidy	t(14;20)

4 Boyd KD. Leukemia,2012
Gain 1q21, del(17p13), t(4;14), t(14;16), t(14;20)



Standard	Intermediate	High Risk
none of these 5	1	>1

5 Avet-Loiseau H. JCO,2012



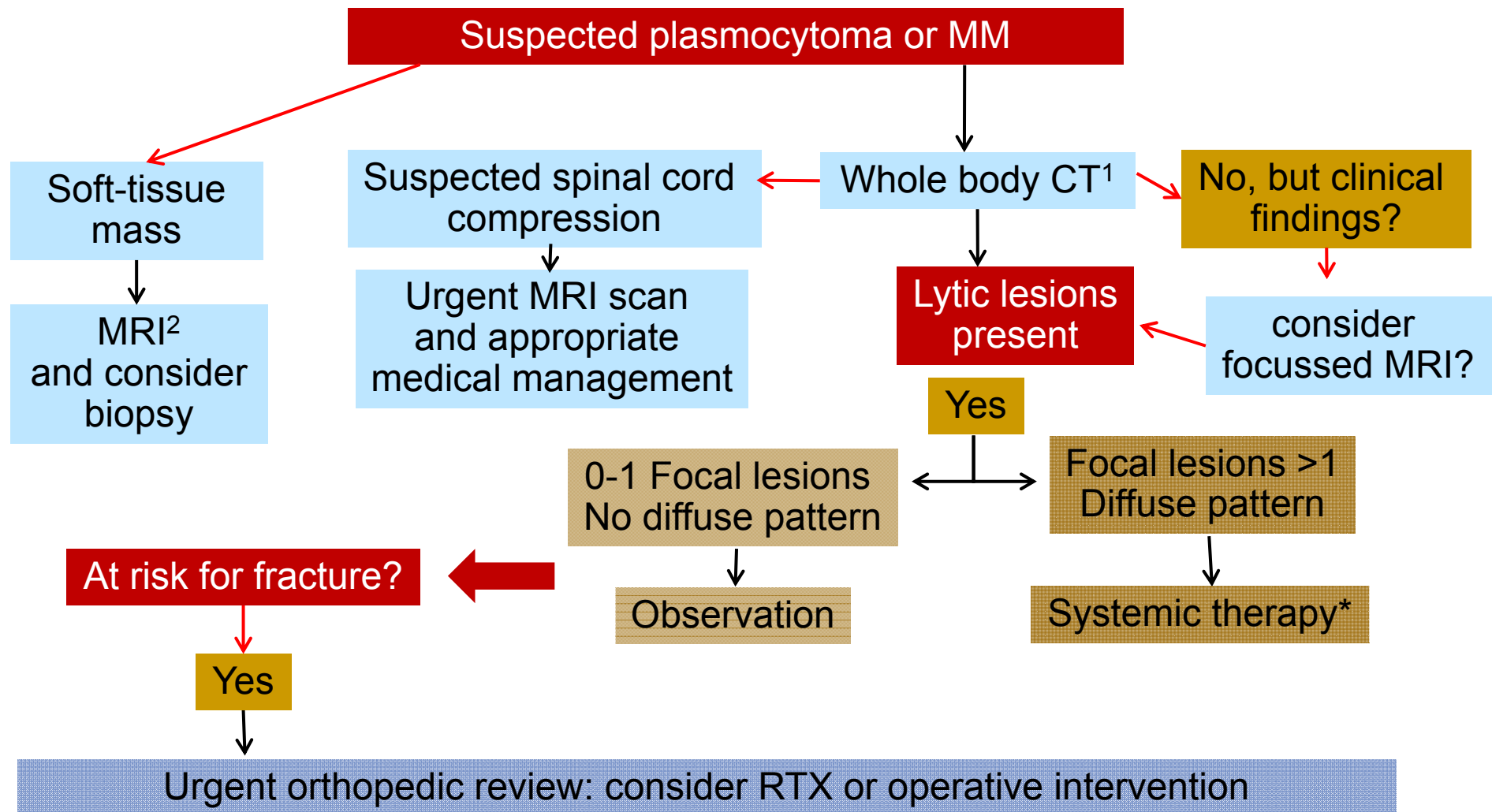
High Risk
Age>55, β 2-MG $\geq$ 5.5mg/l; t(4;14), del(17p), 1q gain

5 Palumbo A. JCO,2015



High Risk
ISS, HR-CG: del17p, t(4;14) or t(14;16), LDH

Algorithm for imaging+bone disease management



¹ WB-CT should include humeri/femura (alternatively X-rays in 2 planes). Consider CT of cervical spine in standard-dose (Orthopädie UKF).

² MRI (Orthopädie, UKF)

Terpos E. et al. Haematologica. 100(10):1254-66, 2015

Rajkumar V. et al. Lancet Oncol 15:e528, 2014

^{1,2} Personal communication: PD Dr. Herget, Orthopädie, Dr. Z. Zadeh, Prof. Dr. E. Kotter, Radiologie, UKF

MM und MGUS: Bildgebende Diagnostik-UKF

Allgemein:

- Schnittbildverfahren (CT/MRT/PET) sind "Pariser Schema" überlegen, letzteres wird bei weltweit durchgeführten Studien z.T. noch gefordert -> muß i.R. des Studienprotokolls dann erfolgen
- Beurteilung Osteodestruktion (Ausmaß/Anzahl Osteolysen) u./od. Stabilität: Ganzkörper-CT (GK-CT)
- MRT zur Detektion extramedullärer Herde und Weichteilinfiltration GK-CT überlegen
- PET/CT im Einzelfall und Studien erwägen

ED: Nicht-Low-Risk-MGUS, SMM + symptomatisches MM:

- Bei symptomatischem MM mit V.a. Knochenläsionen: **in der Regel GK-CT** (unter Einschluss Humeri und Femura (alternativ Röntgen in 2 Ebenen), ggf. ergänzendes Nativ-Röntgen symptomatischer Regionen
- Bei V.a. extramedulläres MM: zielgerichtetes MRT

SMM, solitäres Plasmozytom und High(er)-risk-MGUS (RF nach Mayo 2+3)

- GK-CT (nach IMWG: MRT¹) bei klinischer Indikation, ggf. ergänzend *Röntgen nativ

Low-risk MGUS (Mayo-Risikofaktoren: 0-1)

- Radiologische Diagnostik nicht routinemäßig, symptomorientiert
- GK-CT und/oder MRT bei klinischer Indikation, ggf. *Röntgen nativ lange Röhrenknochen/WS

¹ Rajkumar V. et al. Lancet Oncol 2014

AL-Amyloidose-Diagnostik

Bei welchen Patienten?

- Prinzipiell kann bei jedem MGUS AL-Amyloidose bestehen; bevorzugt bei:
 - Paraprotein vom Typ Lambda
 - Zytogenetik t(11;14)
 - Erhöhten freie Leichtketten im Serum

Klinische Symptome?

- Makroglossie, periorbitale Einblutungen, Synkopen, Durchfälle, Herzinsuffizienz, Ödeme, Polyneuropathie

Welche Diagnostik ist geeignet?

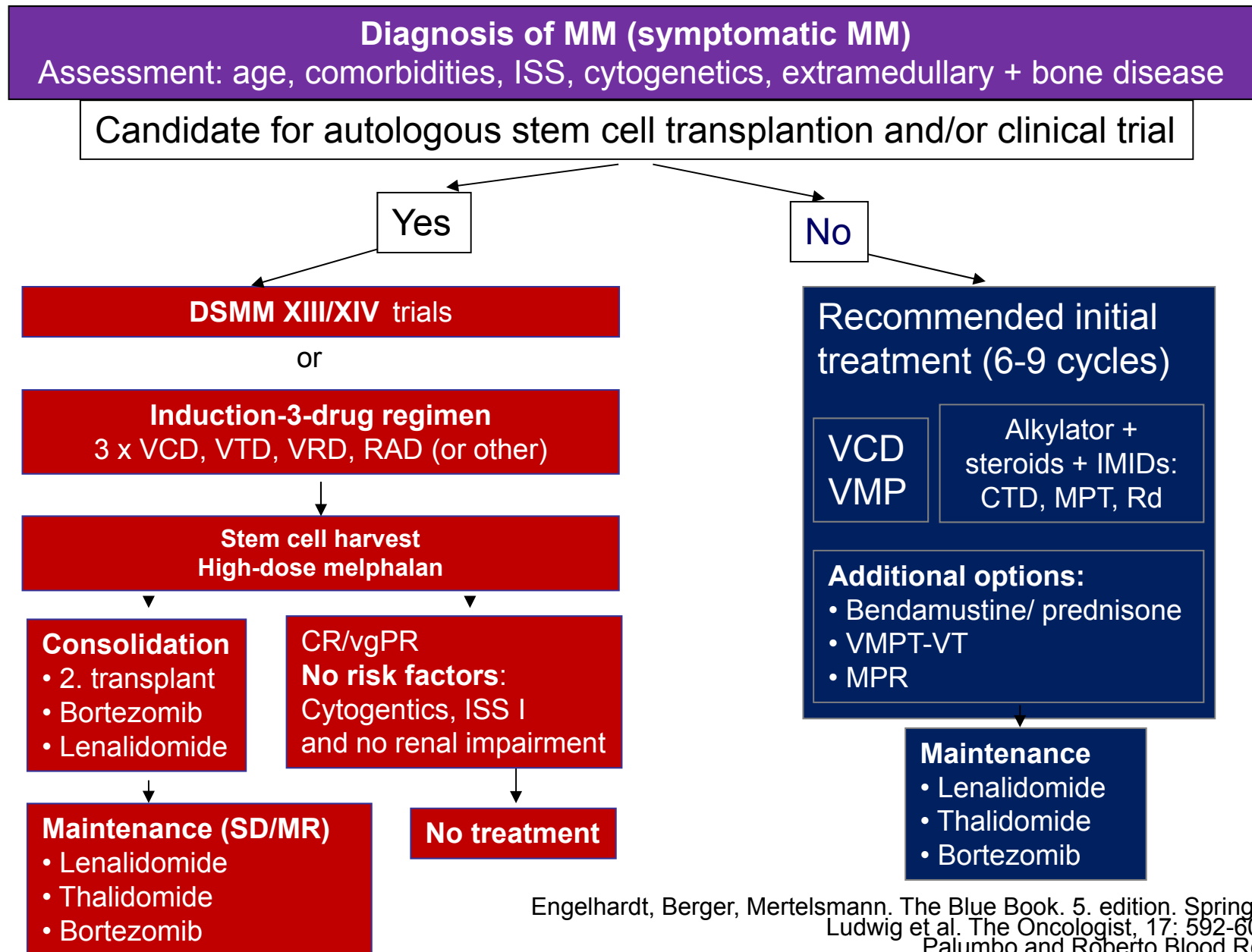
- EKG, NT-Pro-BNP, TropT, Albuminurie, S-FLC
- Echokardiografie, Neurologische Untersuchung, Oberbauch-Sonographie/ Gamma-GT

Diagnostik zum Amyloidosenachweis:

- Fad pad*, KMP*, Rekto-/Gastroskopie (tiefe+serielle Biopsie, wenn möglich), * fad pad + KMP erlauben in 85% der Pat. Amyloidose nachzuweisen; Niere + Herz (letzte erfolgt aufgrund Risiko selten, stattdessen typischer Herzechobefund maßgebend)
- Histopatholog. Nachweis AL-Amyloidose (vs. z.B. ATTR od. senile Amyloidose); Nachweis, dass Amyloid v. Ig-/Paraprotein abstammt obligat; zudem: Serum-/Urin-Paraproteinnachweis vor anti-MM/AL-Amyloidosetherapie

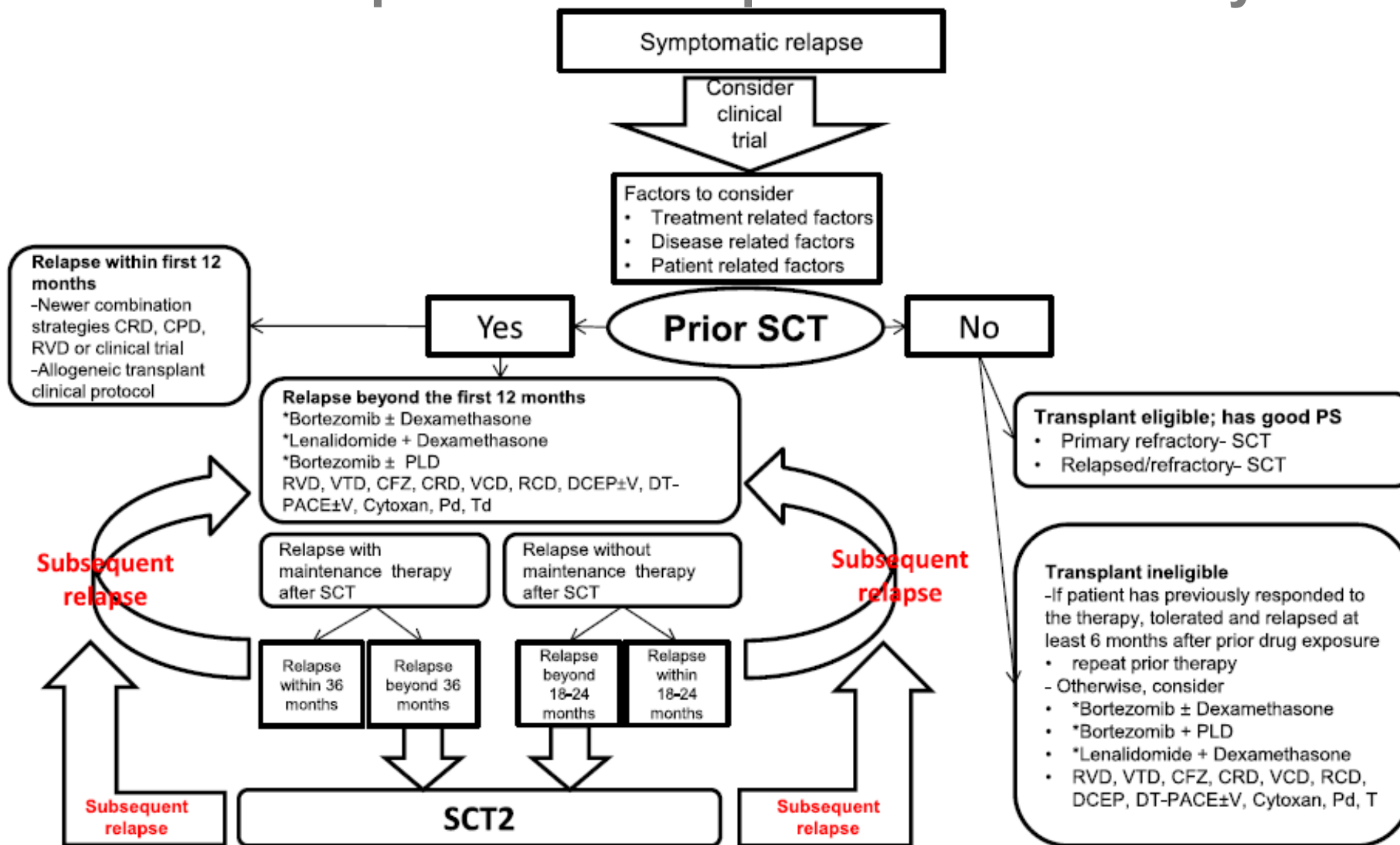
Stadien	Durie & Salmon	International Staging System (ISS)	R-ISS ¹
Stadium I	Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein - Hb > 10 g/dl - Serumkalzium normal (≤ 12 mg/dl = $\leq 2,75$ mmol/l) - Skelett-Röntgen: maximal eine solitäre Läsion - IgG < 5g/dl; IgA < 3 g/dl - Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24h	$\beta 2$ -MG < 3,5mg/ml, Albumin $\geq 3,5$ g/dl	ISS I, Nicht-HR-ZG, wie del17, t(4;14), t(14;16), normale LDH
Stadium II	- Befunde weder den in Stadium I noch III entsprechend	Nicht ISS I und III	Nicht R-ISS I und III
Stadium III	Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein - Hb $\leq 8,5$ g/dl - Serumkalzium erhöht (>12mg/dl = $>2,75$ mmol/l) - Skelett-Rö: ≥ 2 Osteolysen - IgG >7 g/dl; IgA > 5 g/dl - Bence-Jones-Proteinurie >12 g/24h	$\beta 2$ -MG > 5,5mg/ml	ISS III, HR-ZG oder/und erhöhte LDH
	Subklassifikation A Serumkreatinin < 2 mg/dl B Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl		

UKF-pathway: Newly diagnosed MM



Engelhardt, Berger, Mertelsmann. The Blue Book. 5. edition. Springer, 2014
Ludwig et al. The Oncologist, 17: 592-606, 2012
Palumbo and Roberto, Blood Rev, 2013
Palumbo et al. Haematol., 2012
Engelhardt M et al. Haematologica 2014+15

Treatment options for relapsed and refractory MM



New, other options:

- Carfilzomib or Ixazomib-combos, e.g.: -Rd or -VD or ICyclo-Pred/Dex
- Elotuzumab-Rd/-Pom-Dex or -VD
- Daratumumab-Rd/-Pom-Dex oder -VD

Blaue Buch-Therapieprotokolle MM/Amyloidose

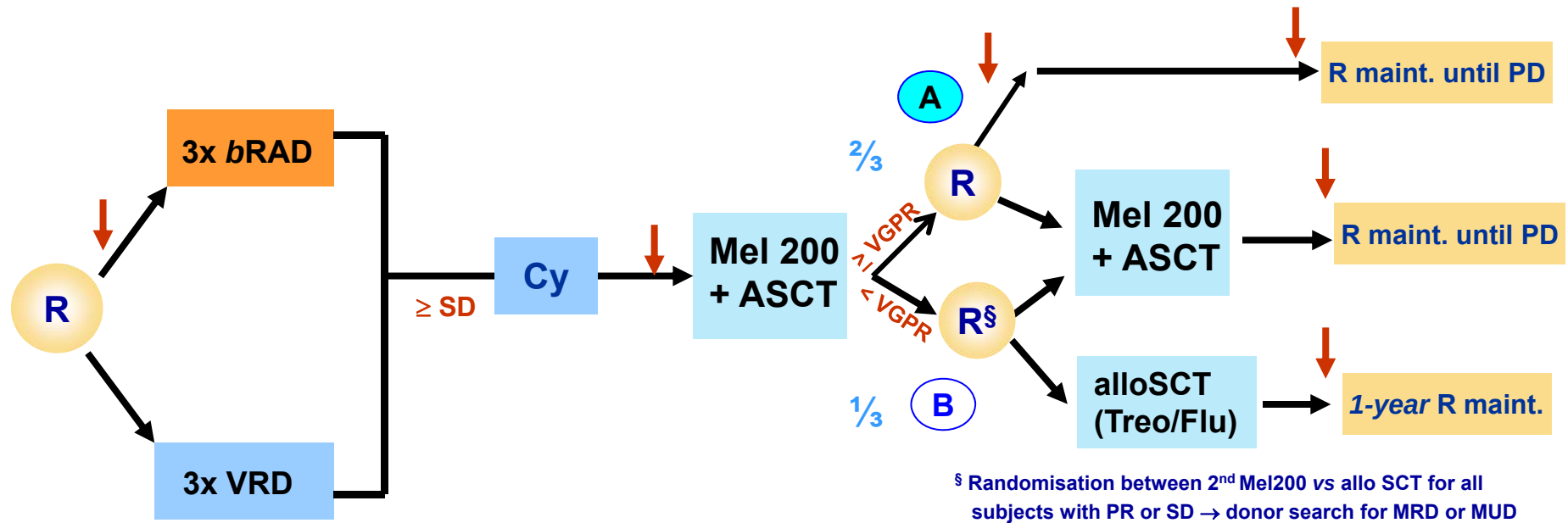
Standard	Integration novel drugs	Mobilisation	ASCT and allo-SCT	Amyloidosis	Study protocols
Alexanian Mel i.v. HD-Dex Benda-mustin	MP-T MP-V MP-R Thal/Pred od. Dex CTD VCD Benda-Thal-Pred Len/Dex (RD)+Rd Len-Cyclo-D (RCD) Pom/Dex Pom/Cyclo/Dex Pom/Bort/Dex Benda-B-Pred ($\pm$ Thal) Bortezomib (s.c., Erhaltung) Bort/Dex Bort/Dex/Len (VRd) BDD Carfilzomib/Dex Carf/Len/Dex Carf/Cyclo/Dex Ixazomib-Rd Elotuzumab-Rd, -Vd Daratumumab-Rd, -Vd Panobinostat-Vd	Cyclo 2g/m ² (1-4g/m ²) CE standard/ reduziert (nur in DSMM- Studien)	Mel 200 Mel 140 BEAM BeEAM TEAM BM Bu/Cy Bu-Mel Bu mono Bort/Mel 200	all MM protocols + Dex/IFN Palladini VCD	DSMM XIII DSMM XIV PD1-Rd Morphosys CD38-Ak (Ph I/IIa) EMN09 (Phase II) PD1-Pom- Dex (Ph II) Pom-Vd vs. Vd (Ph III) BRF117019: Dabrafenib + Trametinib (Phase II)
4	27	3	10	3	8 total: 55

MM - clinical trials UKF

Indi-cation	Title	Description/content of clinical trial	# pts
1 st line	DSMM XIV	Ph II, ≤65 J, R1: VRD vs. RAD -> R2: arm A-D	36
	DSMM XIII	Ph III, 60-75 J, Rd -> PD vs. RD+2xTx → R-maint	17
	PD-1 - Rd	Elderly, non-SCT eligible pts	Q4/15
Re-lapse	CD38 Ab MOR03087	Ph I/IIa-dose escalation: ab+dex (8c), ab+Rd (7e) + ab-Pom/Dex (7d) open. ≥2 prior therapies, Ø R/P-refractory, Ø post- allo, Ø prior CD38 ab, PLT >80.000, no transfusions required	3
	EMN09-Study	Ph II, dose escalation, 8x Cfz - Benda - Dex maintenance >2 prior lines: , Hb>7, PLT>70.000, no transfusions required	5
	PD-1 - Pom-dex	Ph II, >2 prior therapies (including V+ Len), Ø prior Pom, Ø post-allo, Ø ASCT within last 3 months	Q4/15
	Pom-Vd vs. Vd	Ph III, cycle 1-8, cycle 9-∞ (maintenance), 1-4 prior regimens, prior Len required, Ø Vd-refractory, PLT>75.000, Hb>8	1
	BRF117019	Ph II Dabrafenib (BID) +Trametinib (daily) continuously >2 prior therapies, currently progressing, Ø post- allo	pre/screen: 6 UKF _{pathol} : 10
Re-gister	Assessment MM-TB	Pt./referring physicians/participants-questionnaire + -satisfaction	100 / 30 / 55
	rFCI	Prognostic factors, prevention of toxicity, treatment planning	>800
	Latencies to diagnosis	Retro- & prospective analysis + pts survey	108 / 200
	Cond. Survival	Analysis of prognostic factors	816

MM-center physicians: Profs. Drs. Engelhardt, Wäsch, Waldschmidt, Kiote-Schmidt, Zober, Miething, Sigler, Schönheimer-physicians
Study nurses: D. Jakobs, C. Messner, I. Surlan **Lymphoma/MM-center staff:** Bürk, Büsch, Tel. 0761 270 71580 od. -71520

DSMM XIV(<65y): bRAD vs VRD Induction



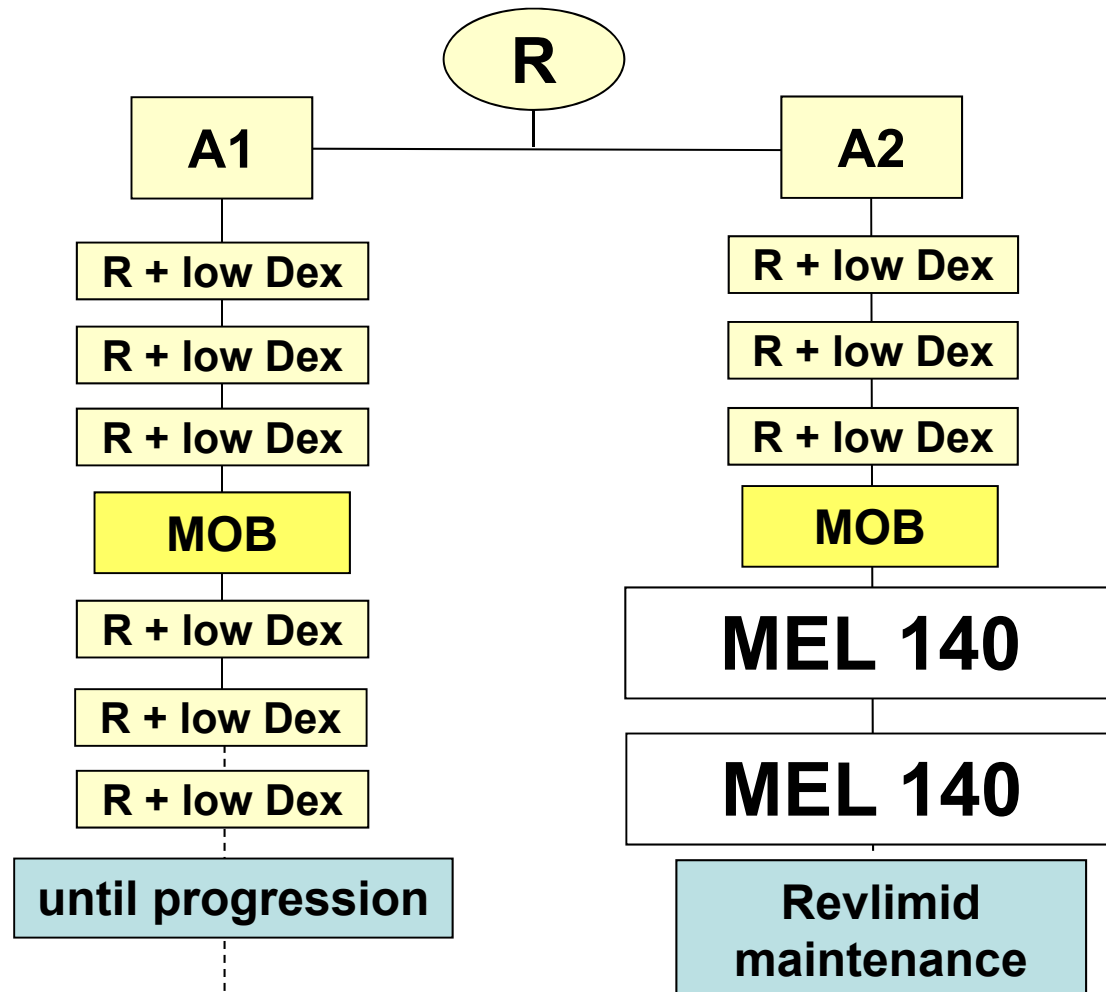
**Assumption for induction: bRAD 10% CR, VRD 15% CR;
Testing on non-inferiority for bRAD, i.e. < 15% „real“ difference**

**A $\geq$ VGPR post HD-Mel: second Mel200 (Tandem-Mel)
to increase PFS↑ from 25 → 34 Mo.**

**B $<$ VGPR post HD-Mel : allo-SCT to prolong
PFS from 31 to 62 Mo.**

↓ Analysis of molecular response
by immunophenotyping/PCR

DSMM XIII study (60-75y)



Dosisreduktion bei eGFR<50

*DR Lenalidomid/Revlimid® (s.auch Dosisreduktion**) nur bei Beginn eines NEUEN ZYKLUS:	
Nierenfunktion(Krea.-Cl)	Dosisanpassung
30 ≤ Krea.-Cl < 50 ml/min	10mg/d,
Krea.-Cl < 30 ml/min, Serumkreatinin ≤ 2,5mg/dl	15mg jeden 2.d,
Krea.-Cl < 30 ml/min, Serumkreatinin > 2,5mg/dl	Verschiebung v. Start des nächsten Zyklus bis zur Verbesserung der Nierenfunktion
Berechnung der Krea.-Cl über MDRD -Formel	
ACHTUNG:	
* einmal reduzierte Dosen können NICHT wieder erhöht werden	

Promising investigational agents in advanced clinical development

Drug class	Drug name	Property	Phase
PI	Izazomib	Rev. boronate PI	3
	Marizomib	Irrev.β-lactone PI	1
	Oprozomib	Irrev.epoxyketone PI	1/2
HDACi	Ricolinostatostat	HDAC-6 inhibitor	1/2
mAb	Elotuzumab	anti-SLAMF7 hum mAb	3
	Daratumumab	anti-CD38 hum mAb	3
	Sar650984	anti-CD38 humanized IgG1mAb	1
	Indatuximab ravtansine	chimeric anti-CD138	1/2
	J6MO-mcMMAF	anti-BCMA	1
Immune therapies	Pembrolizumab	anti-PD-1 mAb	1/2
	Pidilizumab	anti-PD-1 mAb	1/2
	Nivolumab	IgG4 anti-PD-1 mAb	1
	Anti-BCMA CAR-T cells	~ -> anti-MM T-cell response	1
BM-targeting therapies	NOX-A12	CXCL12 inhib.	2
	TH-302	Hypoxia-activated DNA alkylator	1/2
Molecularly targeted therapies	Filanesib	KSP inhibitor	2
	Selinesor	CRM-1 inhibitor	1/2
	GSK2141795	Akt inhibitors	2
	Dinaciclib	CDK1,2,5+9 inhibitor	2
	GSK525762	BET small molecule inhibitor	1

Supportives + monitoring on induction or salvage therapy

	Type
Infection prophylaxis	Fluconazol (if on corticosteroids) Trimethoprim-sulfamethazole (if on steroids) Acyclovir (all pts irrespective of whether on therapy or not (J.M.,S.S.))
Vaccination	Seasonal influenza Vaccination against Streptococcus pneumoniae + Haemophilus influenzae may be considered, but response may be suboptimal Currently available zoster vaccine contraindicated
Ulcer/gastritis prophylaxis	If on steroids, PPI or H2-blocker
DVT	ASS, if no history of prior TE phenomena Warfarin, if history of prior VTE or risk of thrombosis LMW heparin (safer alternative than warfarin, particularly in RI)
Regular blood counts + chemistry	At the time of every infusion of B on B-based regimens Initially, every 2 weeks on Len-containing regimens Every 2-4 weeks on Dex- or Thal-containing regimens
Regular clinical evaluation	Every 1-4 weeks to start with based upon regimen Blood pressure and blood sugar monitoring + SPM*

Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. Blood 116: 2215-23, 2010

Engelhardt. Haematologica 2014

Schnerch,....Engelhardt. IF Onkologie 2014

Engelhardt M. et al. Onkologie 3:217-28, 2014

*Engelhardt, Wäsch, Landgren, Kleber. CLML 14:98-101, 2014

König,....Engelhardt M. Ann hematol 93:479-84, 2014

König,....Engelhardt CLML 13:671-80; 2013

MM-Bisphosphonat-Therapie

Wer sollte Bisphosphonate erhalten?

- Symptomatisches MM oder solitärem Plasmozytom, nicht MGUS oder AMM

Welches Bisphosphonat?

- Zoledronsäure 4mg als KI (15 min) alle 4 Wochen oder Pamidronsäure 60-90mg als Infusion über 3-4 Stunden alle 4 Wochen (mit normaler Nierenfunktion)

Bisphosphonattherapie bei Niereninsuffizienz (Creatinin-Cl <30ml/min)?

- Ø Pamidronat und Zoledronat, ggf. bei Osteolysen + NI: Pamidronat 30mg/3h
- od. Empfehlung für Clodronat: 50-80CrCL (75% DR), 12-50CrCL (50-75% DR), <12 (50% oder Unterbrechung)

Applikationsdauer der Bisphosphonate?

- Jahr 1 + 2: alle 4 Wochen, ab 3. Jahr gemäß individuellem Remissionsstatus: bei CR 1x jährlich, sonst 1x alle 3 Monate; bei Progress erneut: 1x monatlich

Prophylaxe von Kieferosteonekrosen?

- Vor Beginn und im Verlauf einer BP-Therapie alle 6 Monate: Kontrolluntersuchung beim Zahnarzt.
- Vor Beginn eines zahnärztlichen Eingriffs (Zahn-Extraktion, Wurzelbehandlung, Kiefer-OP): Unterbrechung BP-Therapie 90d vor + nach Eingriff; prophylaktische Antibiotika-Therapie (z.B. Clindamycin 4 x 300 mg oder Amoxicillin 3x1g über 10 Tage mit Beginn 2 Tage vor dem Eingriff)

Verlaufsdagnostik nach MM-Therapie (außerhalb von Studien)

- **Anamnese:** Karnofsky-Index, Infektionen und Begleiterkrankungen
- **Körperlicher Untersuchungsbefund inklusive Größe und Gewicht:** Polyneuropathien?, Infektionen? und Schmerzlokalisation?
- **Laboruntersuchungen (Blut):** Blutbild mit Differentialblutbild, Gesamtprotein, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Calcium, Kalium, GOT, GPT, g-GT, Bilirubin, LDH, AP, Harnsäure, CRP, β 2-MG, Serum-Elektrophorese mit Immunfixation, freier Leichtkettentest (SFLC), eGFR (MDRD), quantitative Immunglobulin-Bestimmung, Immunfixation
- **Knochenmark-Diagnostik:** bei initialer KMP, keine direkte Verlaufskontrolle nach Therapie (außerhalb von Studien) bei Bestimmbarkeit Paraprotein + damit Remissionsstand → wichtig aber zur Remissionsfestlegung vor auto- (+ allo-) SZT
- **Bildgebung:** im Verlauf bei klinischer Indikation

Response criteria

EBMT/IBMTR/ABMTR*

Response category	Response criteria
Complete response	No M-protein detected in serum or urine by immunofixation for a minimum of 6 weeks and fewer than 5% plasma cells in bone marrow
Partial response	>50% reduction in serum M-protein level and/or 90% reduction in urine free light chain excretion or reduction to <200mg/24h for 6 weeks‡
Minimal response	25-49% reduction in serum M-protein level and/or 50-89% reduction in urine free light chain excretion which still exceeds 200mg/24h for 6 weeks
No change Plateau	Not meeting the criteria of either minimal response or progressive disease No evidence of continuing myeloma-related organ or tissue damage <25% change M-protein levels and light chain excretion for 3 months
Progressive disease	Myeloma-related organ or tissue damage continuing despite therapy or its re-appearance in plateau phase >25% increase in serum M-protein level (>5%g/l) and/or >25% increase in urine M-protein level (>200mg/24h and/or >25% increase in bone marrow plasma cells (at least 10% in absolute terms)†
Relapse	Reappearance of disease in patients previously in CR, including detection of paraprotein by immunofixation

* EBMT: European Group for Blood and Marrow transplantation; IBMTR: International Bone Marrow Transplant Registry; ABMTR: Autologous Blood and Marrow Transplant Registry.

† For patients with non-secretory myeloma only, reduction of plasma cells in the bone marrow by >50% of initial number (partly response) or 25-49% of initial number (minimal response) is required.

‡ In non-secretory myeloma, bone marrow plasma cells should increase by >25% and at least 10% in absolute terms; MRI examination may be helpful in selected patients

Rajkumar SV. et al. Blood 117: 4696-4700, 2011
Lonial S & Anderson KC. Leukemia 28:258-68, 2014

Response criteria

International myeloma working group (IMWG)

Response category	Response criteria
Stringent CR (sCR)	CR as defined below plus: Normal FLC-ratio, no clonal BM PCs by immunohistochemistry or Flow cytometry
CR	Serum/urine IF-, $\leq 5\%$ BM PCs, no soft tissue plasmacytomas
VGPR	Serum/urine IF+, not via electrophoresis or $\geq 90\%$ serum M-protein reduction plus urine M-protein level $< 100\text{mg}/24\text{h}$
PR	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24h urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to $< 200\text{mg}/24\text{h}$ If serum and urine M-protein are unmeasurable, $\geq 50\%$ decrease in difference between involved and uninvolved FLC levels required If serum and urine M-protein are unmeasurable, and SFLC assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in PCs required, provided baseline BM PCs were $\geq 30\%$ If present at baseline, $\geq 50\%$ reduction in soft tissue plasmacytomas
SD	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR or PD
PD	Increase of $\geq 25\%$ from baseline in: • Serum M-component and/or • Urine M-component and/or • only in pts w/o measurable serum and urine M-protein: difference between involved and uninvolved FLC levels: absolute increase $\geq 10\text{mg}/\text{dl}$ • BM PCs $\geq 10\%$ • New bone lesions or soft tissue plasmacytomas or increase of existing bone lesions or soft tissue plasmacytomas • hypercalcemia (corrected serum calcium $> 11.5\text{mg}/\text{dl}$), attributed solely to MM