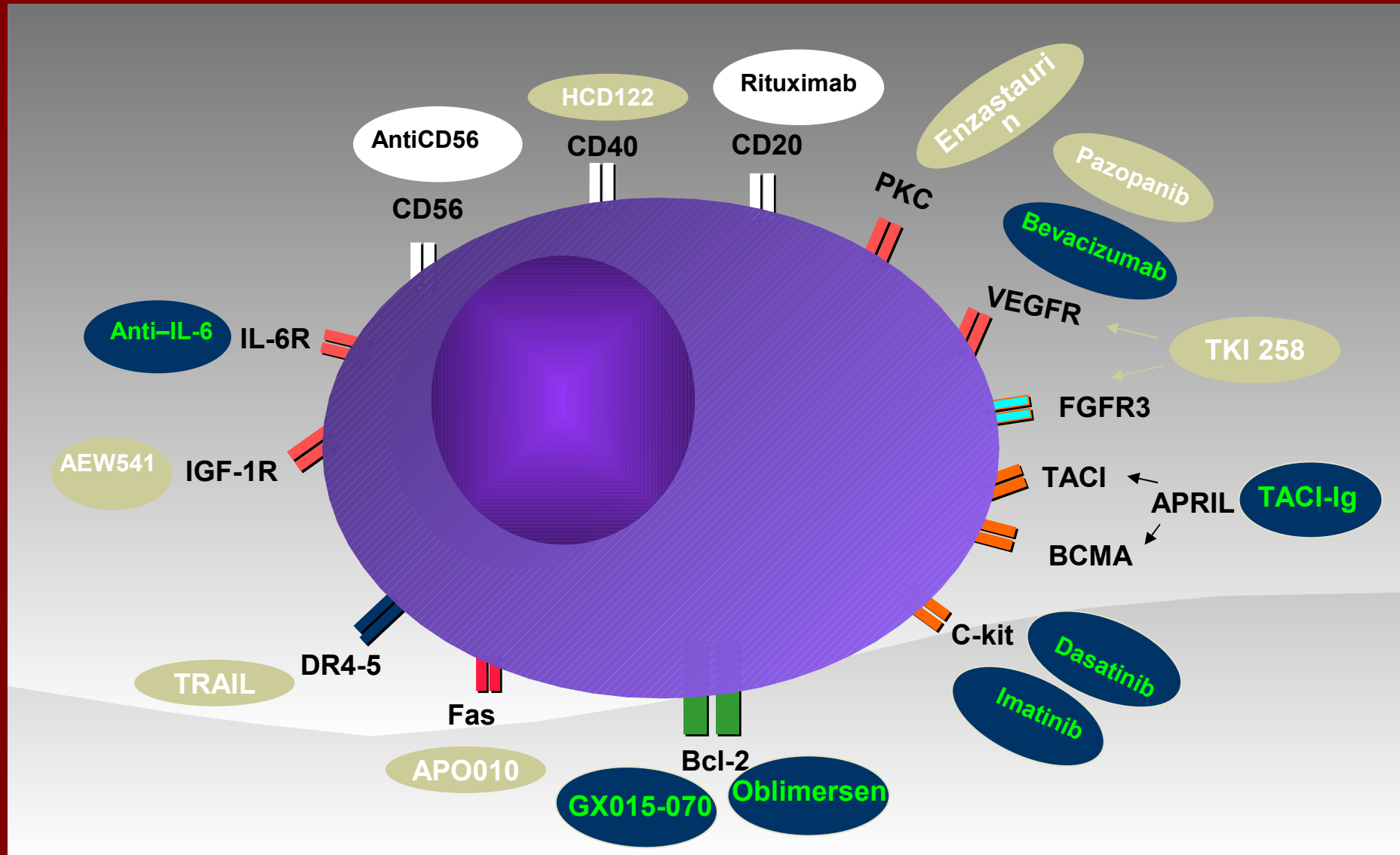




NOWOŚCI w terapii szpiczaka mnogiego: „post-ASH” 2007

- ***Pierwszo-liniowa terapia choroby***
- ***Terapia opornego/nawrotowego nowotworu***
- ***„Szpiczakowa choroba” kostna i znaczenie nowych leków***
- ***Terapia wspomagająca – postępowanie w neutropenii***

Nowe leki – receptory na komórce MM



Wyniki terapii eksperymentalnej (1)

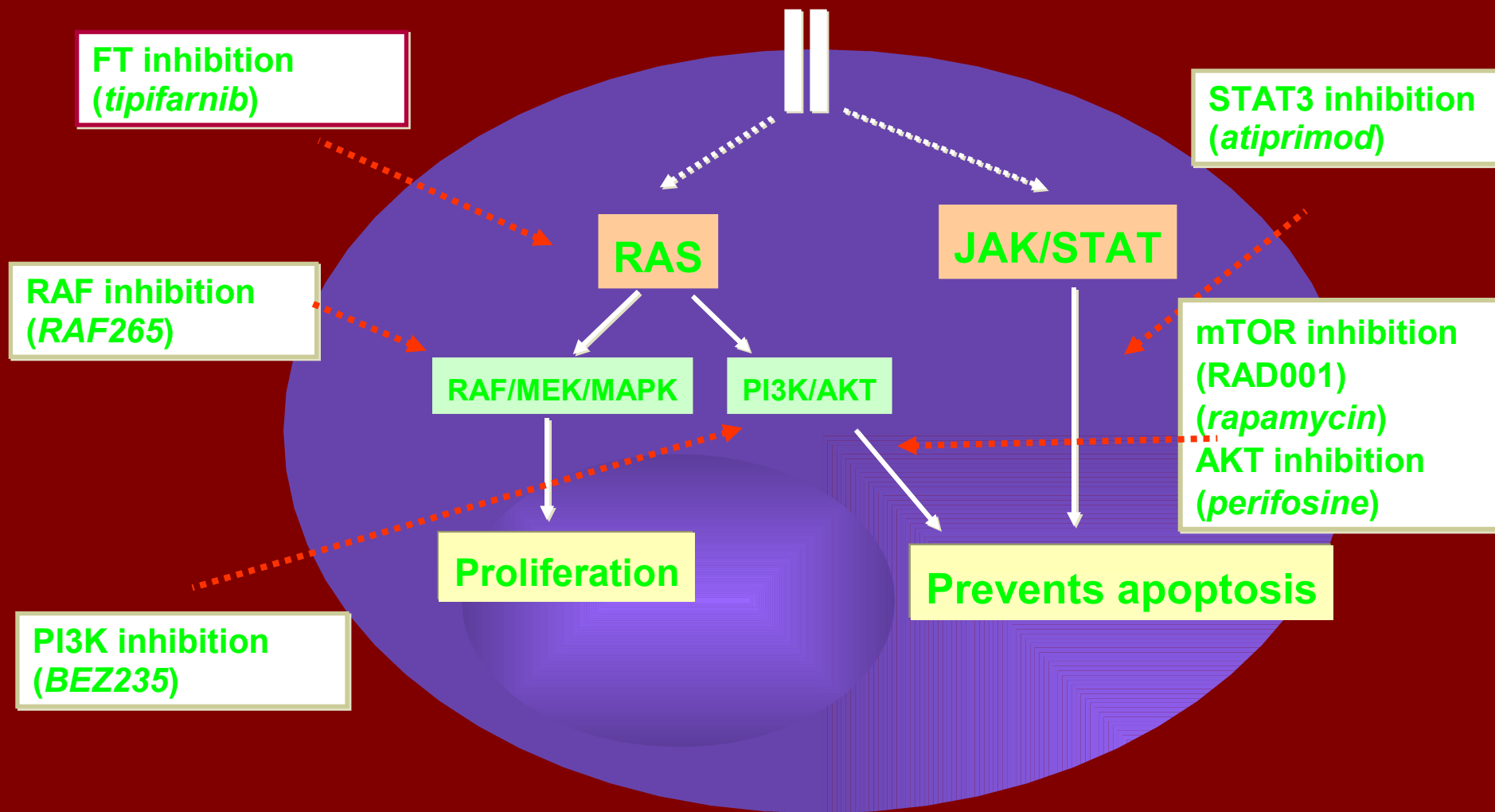
- **Anti CD40** (*Advani ASH 2006*) – Phase I (96 pts)
 - 7 MM pts..... SD
- **Hu N901-DM1 (Anti-CD56)** (*Chanan-Khan, ASH 2007. abstr 1174*)
 - 12 pts..... 1 mR
- **HuLuc 63 (Anti-CS1)** (*Bensingher ASH 2007. abstr 1180*)*
 - 7 pts..... No clinical responses
- **CNTO 328 (Anti-IL6)** (*Manges ASH 2007.abstr 1182*) + **Bz**
 - 6 pts..... 3 confirmed PR / 3 unconfirmed PR

* Gp at high levels in PC, CD8+ and NK cells

Wyniki terapii eksperymentalnej (2)

- **AVE 1642 (anti IGF-1R M.Ab)** (*Moreau ASH 2007, Abstr 1166*)
- 14 pts..... 1 mR
- **CP-751 (anti IGF-1R M.Ab)** (*Lacy ASH 2007, Abstr 1171*) + **Dex or RAPA**
if SD or PD.
- 47 pts..... 4% CR + 8% PR
- **Bevacizumab (VEGF-R Inhib)** (*Raschko, ASH 2007. abstr 1173*) + **LEN- Dex**
- 17pts..... 70% PR
- **AB 1010 (FGFR3 TK inhib)** (*Arnulf ASH 2007, Abstr 413*) + **Dex if PD (all)**
- 11 MM pts (t4 ; 14)..... 1 nCR, 1 PR, 1mR

Kaskady sygnałowe w komórkach MM cele dla nowych terapii



Src-family kinase inhibitors (AP23464); P38 MAP inhibitor (SCIO-469).

Wyniki terapii eksperymentalnej (3)

➤ **Dasatinib** (*Vildes ASH 2007. abstr 1182*)

13 pts..... 4 SD

➤ **FT inhibitor** (*Alsina, Blood 2004*)

43 pts..... 10% mR + 54% SD

➤ **Perifosine (AKT phosph. inhib)** (*Richardson ASH 2007 Abstr 1164,1169 &79*)

(+Dx) 48 pts 13% PR + 25% mR + 47% SD

(+Bz ± Dex) 15 pts.... 33% (2 PR + 3 mR)

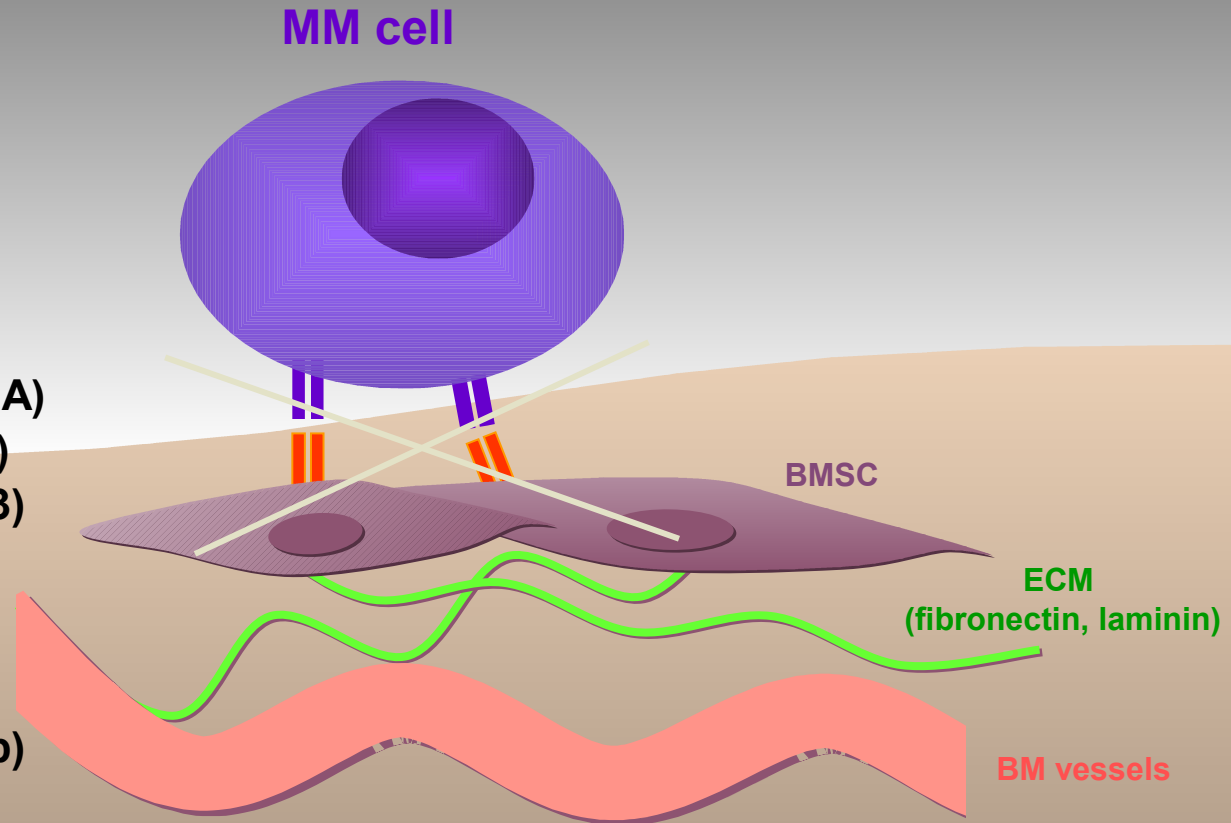
(+Len-Dx) 9 pts..... 66% (1nCR + 4PR + 1 mR)

Leki, których celem jest zaburzenie interakcji pomiędzy komórkami MM oraz podścieliskiem szpiku kostnego

- Bortezomib*
- Thalidomide
- Lenalidomide

- HDAC inh (LBH589, SAHA)
- Hsp90 inh (17AGG, KOS)
- Telomerase inh (GRN163)
- Aplidin

- Statins
- Anti-VEGF (bevacizumab)



* Doustny inhibitor proteasomów: *Carfilzomib (PR-117) & NPI 0052*

Wyniki terapii eksperymentalnej (4)

➤ **Tanespymicin (HSP90 inhib)** (*Richardson ASH 2007, Abstr 1165*) + **Bz**
63 pts..... 5% CR + 9% nCR + 22% PR

➤ HDAC inh alone

- **SAHA alone** (*Richardson ASH 2007, Abstr 1179*): 10 pts: 1mR
- **ITF2357** (*Galli ASH 2007, Abstr1175*): 15 pt: 1PR

➤ HDAC inh + Bz

- **Depsipeptide+Dex** (*Prince ASH 2007, Abst 11679*) 7 pts..... 1CR+ 3PR+ 1mR
- **SAHA** (*Badros ASH 2007, abstr. 1168*) 16 pts..... 50% PR
- **SAHA** (*Weber ASH 2007, abst 11729*) 17 pts..... 35% (4PR+ 2mR)

Wyniki terapii eksperymentalnej (5)

➤ **Carfilzomib (Proteas. Inhib)^a Phase I**

- **6 MM pts** (5d/14d)..... **1PR, 2mR** (*Orlowsky ASH 2007 Abstr 409*)

- **13 MM pts** (2d/wx3w)..... **4 PR, 1mR(durables)** (*Alsina ASH 2007. Abstr 411*)

➤ **Aplidin** (*Ocio ASH 2007, abstr 1514*)



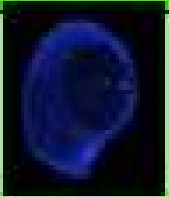

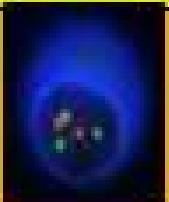
41 pts..... **7% PR + 14% mR + 31% SD**

^a Inhibitor of the Chymotrypsin-like activity, but not other catalytic sites.

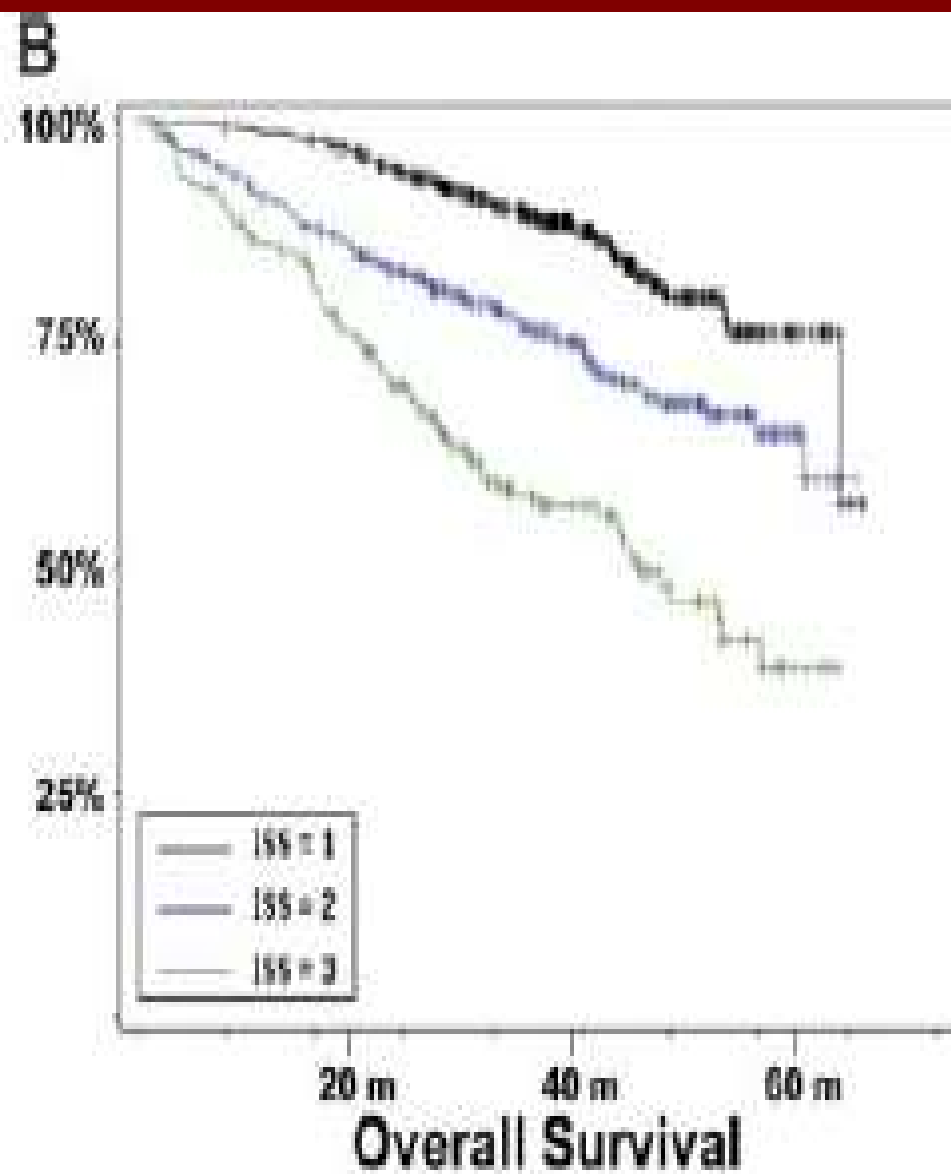
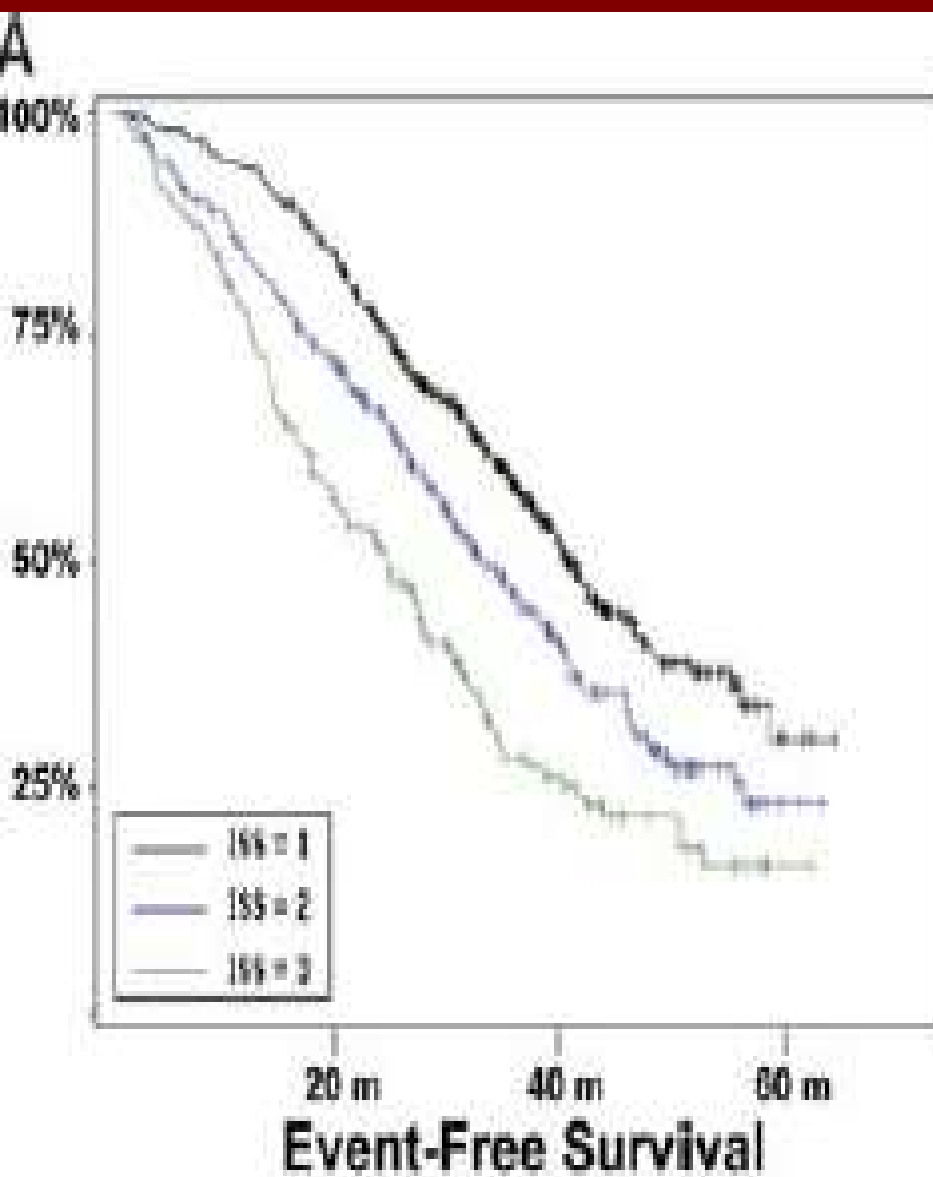
No painful PN

**Terapia
pierwszo-liniowa
szpiczaka mnogiego (MM)**

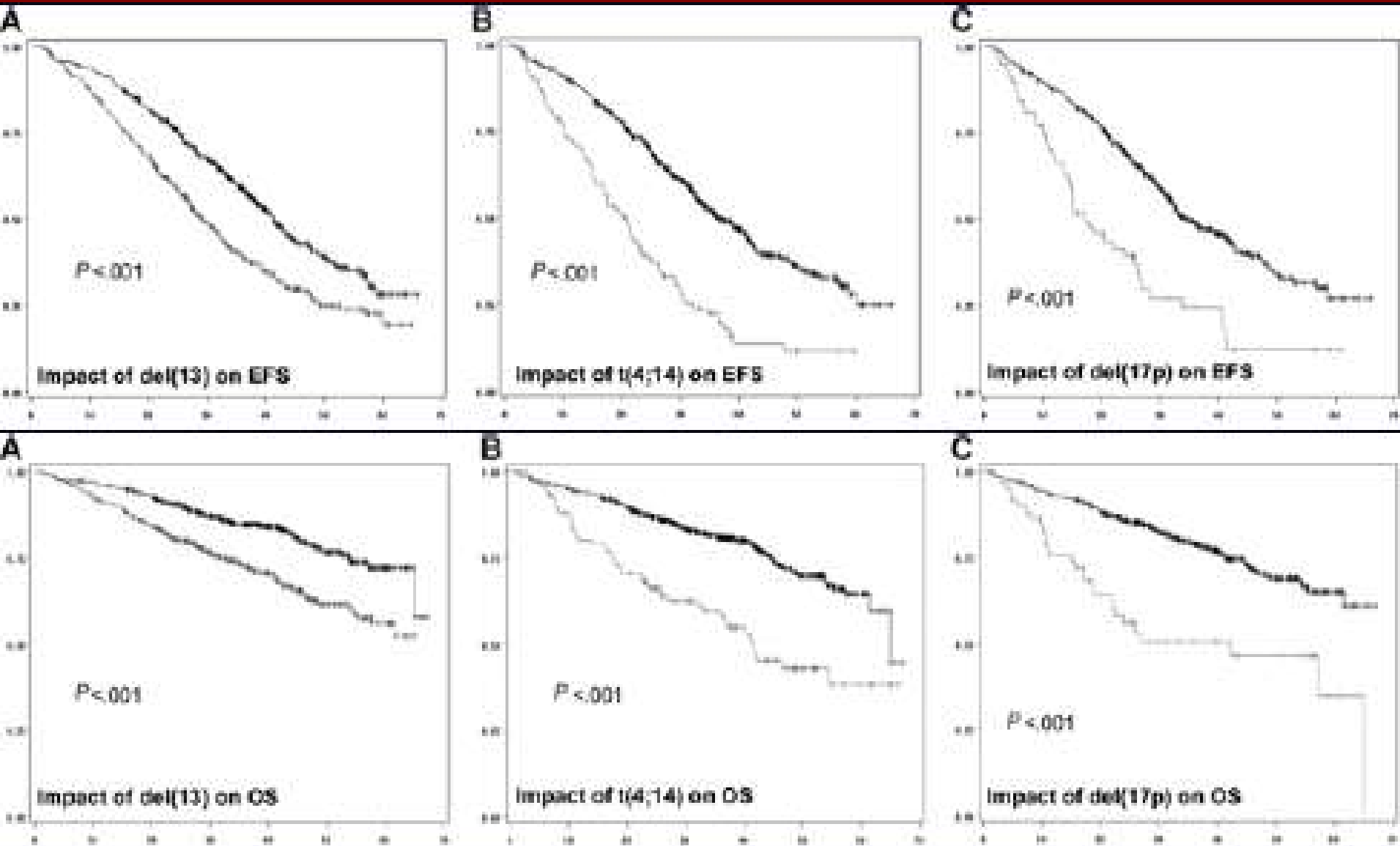
Klasyfikacja MM wg R. Fonseca (ASH 2007)

	Ploidy	Prognosis	H	κ/λ	Morph	CD20	ras	-13	Bone DKK1	CCND
t(11;14) (CCND3)	NH	Good	G	κ		+++	++	-/+	++	D1 D3
t(14;16) (other MAF)	NH	Poor	A	λ		-	-	++	+/-	D2
t(4;14)	NH/h	Poor	A	λ		-	-	+++	+/-	D2
Other IgH	H/NH	Poor	?	?		-	-/+	?	+	?
Hyper	H	Good	G	κ		-	++	+/-	++	D1>D2

Klasyfikacja ISS



Cytogenetyka

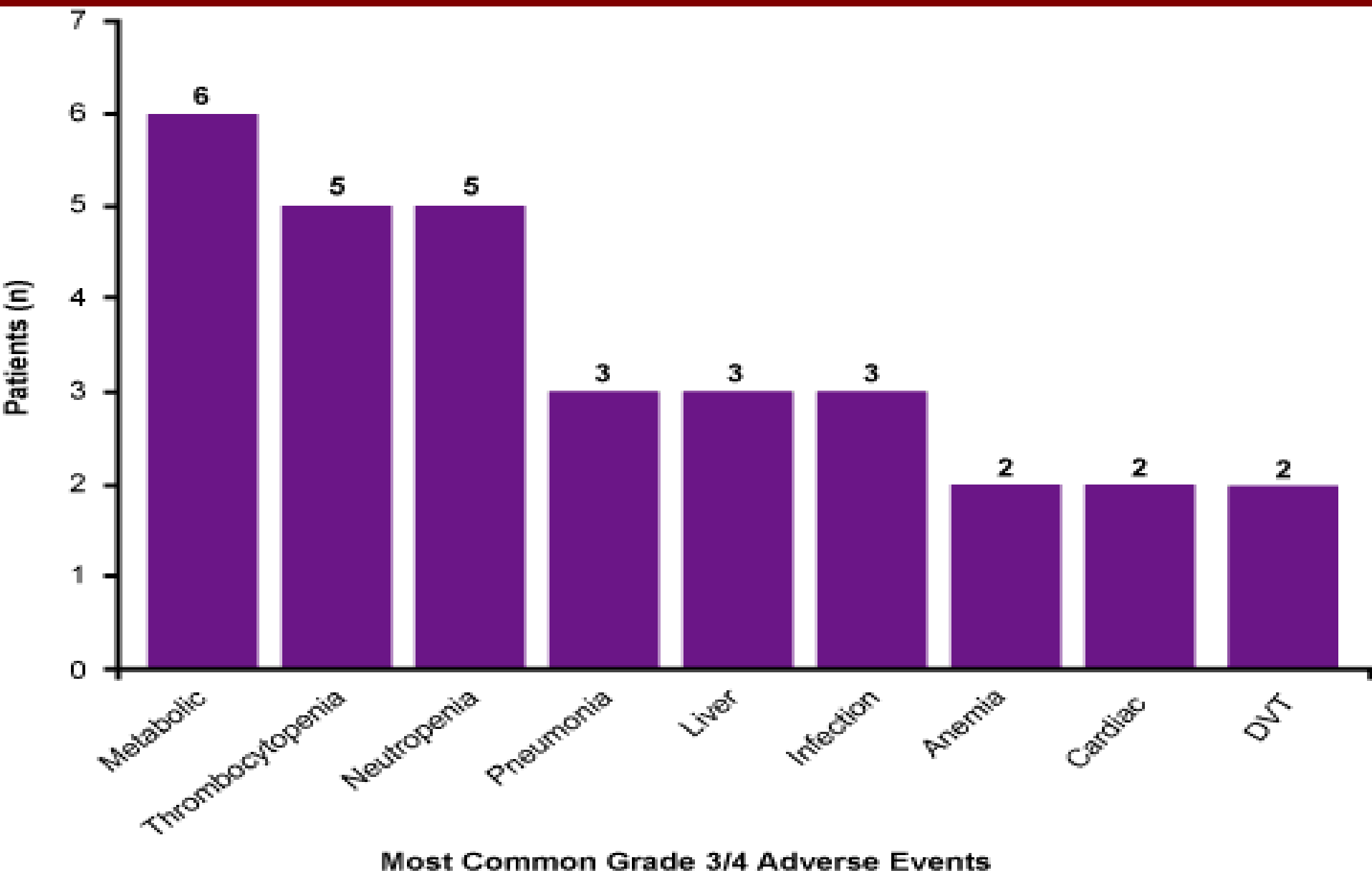


Bardzo wysoka odpowiedź lecznicza (ORR)
u nowo zdiagnozowanych pacjentów
ze szpiczakiem po leczeniu schematem:
Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone

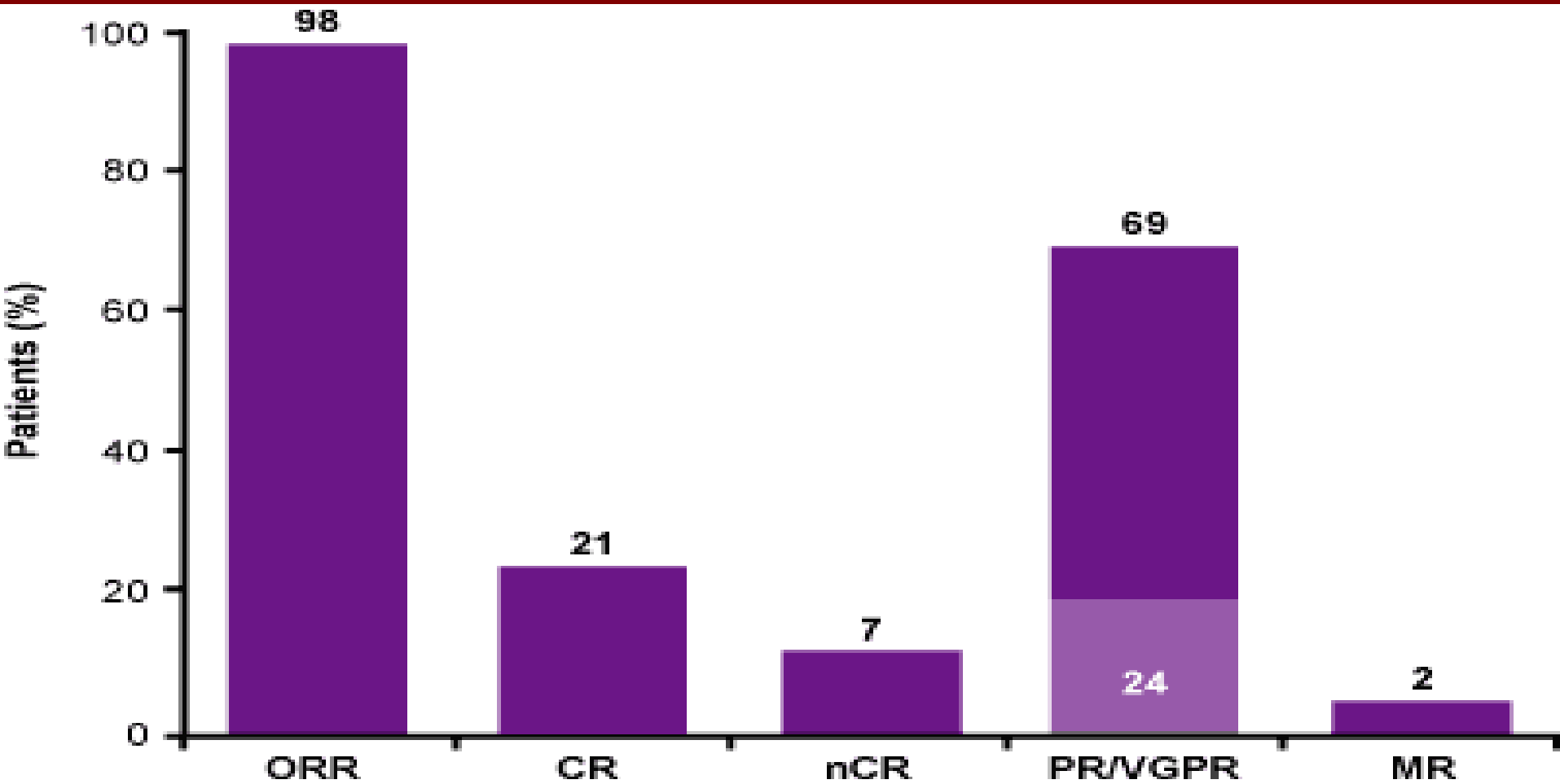
Richardson P, Jagannath S, Raje N, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rev/Vel/Dex) as front-line therapy for patients with multiple myeloma (MM): preliminary results of a phase 1/2 study. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 8-11, 2007; Atlanta, Georgia. Abstract 187.

- I faza – do badania włączono 33 pacjentów
- II faza – do badania włączono 20 chorych
- W programie było maksymalnie 8 cykli, każdy liczył 21 dni
- Lenalidomide 15-25 mg: w dniach 1-14
- Bortezomib 1.0-1.3 mg/m²: Days 1, 4, 8, 11
- Dexamethasone 40 mg/dzień: dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12;
20 mg/dzień w cyklach 5-8
- Pacjenci, którzy osiągnęli przynajmniej częściową remisję po 4 cyklach byli leczeni z wykorzystaniem autoprzeszczepu

Działania uboczne zastosowanego leczenia



Wyniki



MR, minor response; nCR, near CR; VGPR, very good partial response.
N = 52

Leczenie programem Bortezomib/Melphalan/Prednisone wykazuje wyższość nad terapią Melphalan/Prednisone u chorych z de novo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (1,2)

Program VISTA

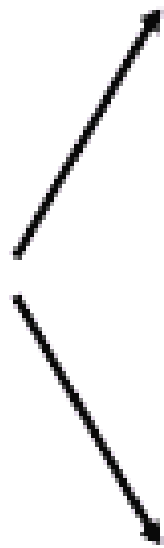
1. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N, et al. MMY-3002: a phase 3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Dec. 8-11, 2007; Atlanta, Georgia. Abstract 76.
2. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood*. 2006;108:2165-2172.

54 weeks



Patients
with untreated
multiple myeloma

(N = 682)



VMP
Bortezomib IV 1.3 mg/m² on Days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 for four 6-wk cycles, then on Days 1, 8, 22, 29 for five 6-wk cycles + Melphalan PO 9 mg/m² once daily on Days 1-4 each cycle + Prednisone 60 mg/m² once daily on Days 1-4 each cycle
(n = 344)

MP
Melphalan PO 9 mg/m² once daily on Days 1-4 each cycle + Prednisone 60 mg/m² once daily on Days 1-4 each cycle for nine 6-wk cycles
(n = 338)

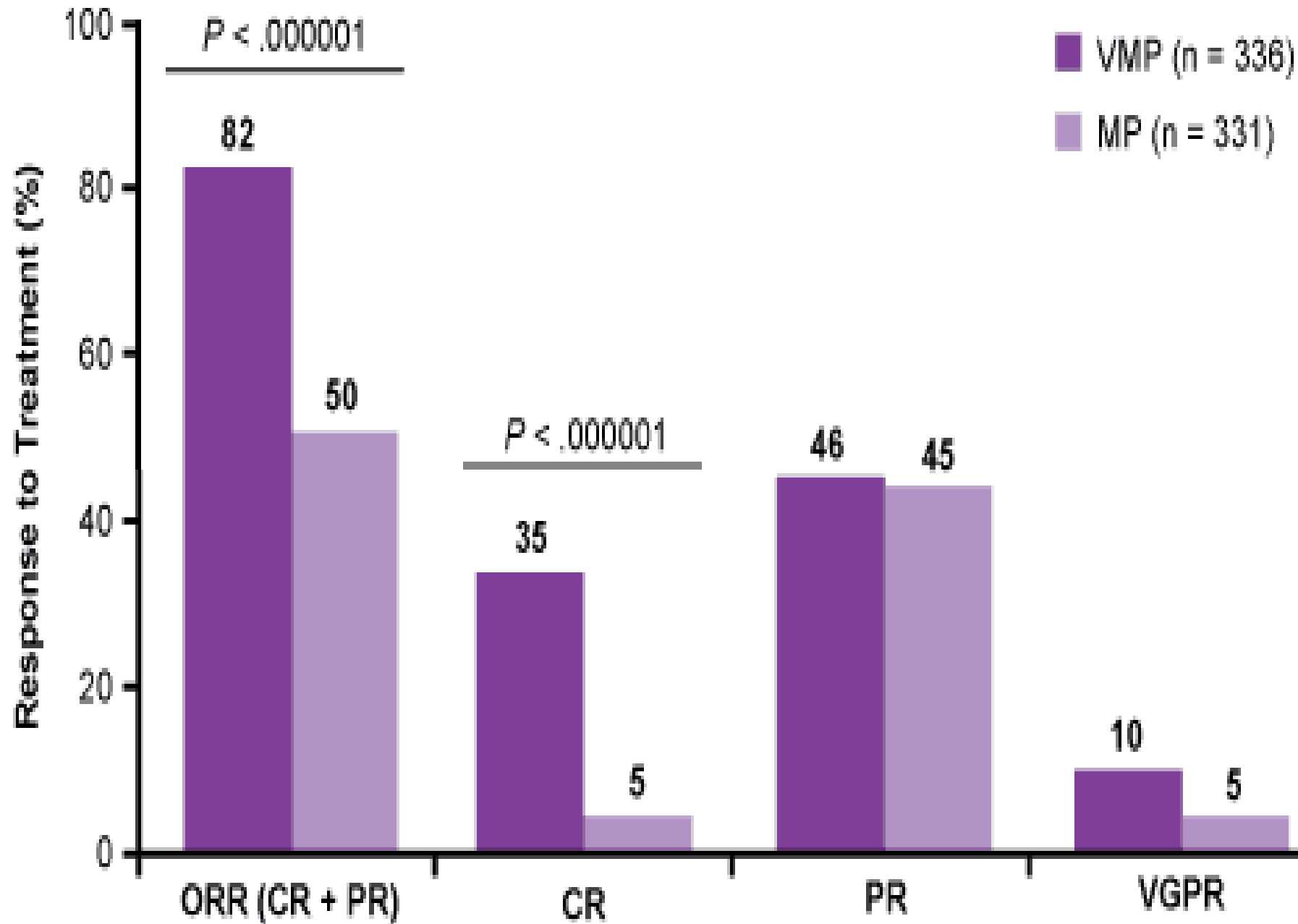
PO, orally.

Charakterystyka demograficzna

	VMP, N=344	MP, N=338
Male, %	51	49
Median age, years	71	71
Aged ≥75 years, %	31	30
KPS ≤70%, %	35	33
ISS Stage I / II / III, %	19 / 47 / 35	19 / 47 / 34
β₂M <2.5 / 2.5-5.5 / >5.5 mg/L, % (median β₂M, mg/L)	12 / 55 / 33 (4.2)	12 / 55 / 33 (4.3)
Albumin <3.5 g/dL, % (median albumin, g/dL)	58 (3.3)	59 (3.3)
IgG / IgA / Light chain, %	64 / 24 / 8	62 / 26 / 8
Serum creatinine, median (mg/dL)	1.1	1.1
CrCl ≤30 / >30-60 / >60 ml/min, %	6 / 48 / 46	5 / 50 / 46
History of neurological conditions, %	18	20

Program VISTA: włączanie chorych trwało od XII 2004 r. do IX 2006 r. – brało udział 151 Ośrodków na całym świecie

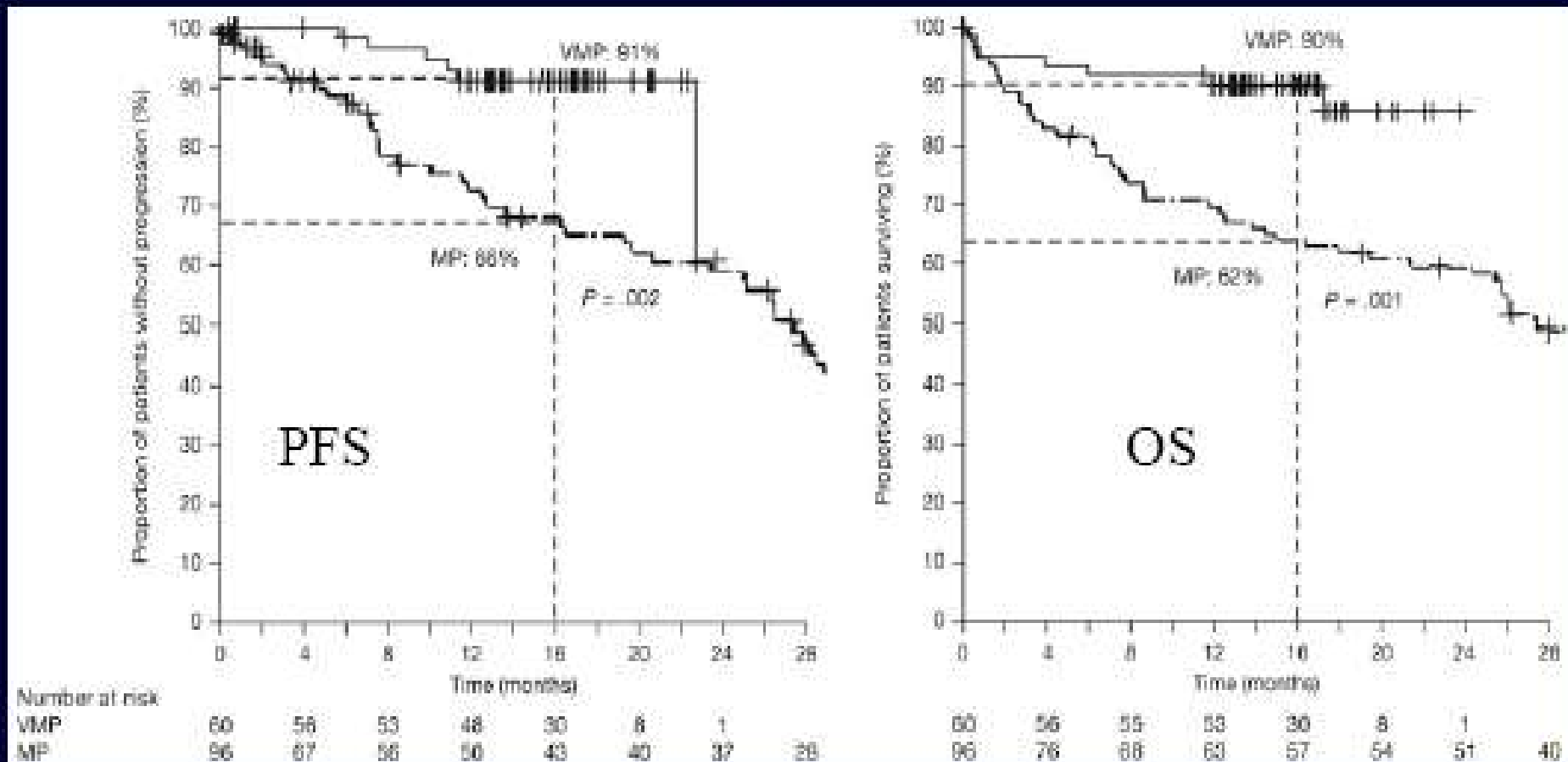
<i>3-4 stopień wg WHO działania uboczne</i>	<i>VMP (n = 340)</i>	<i>MP (n = 337)</i>
Neutropenia	40	38
Małopłytkowość	37	30
Anemia	19	28
Problemy żołądkowe	20	5-6
Polineuropatia	13-14	0
Zmęczenie	8	2
Astenia	6-7	3
Zapalenie płuc	7	5
Herpes zoster	3	2



VGPR, very good partial response.

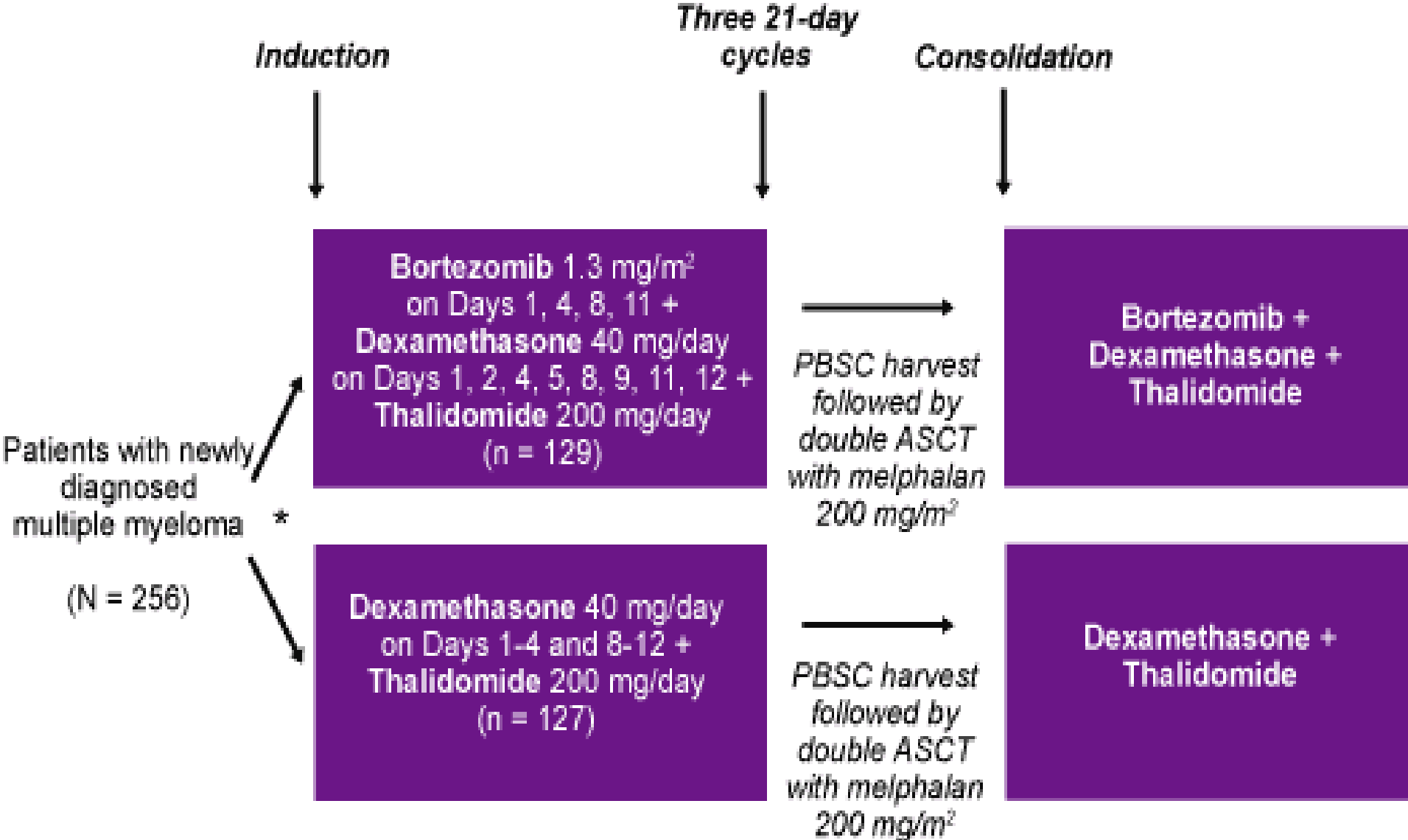
Wyniki PFS i OS w programie VISTA w czasie analizy w 2006 roku

- PFS 91% and OS 90% at 16 mo**



Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone stanowi wyższość nad terapią Thalidomide/Dexamethasone u chorych z de novo szpiczakiem mnogim jako terapia indukcyjna (1,2,3)

1. Cavo M, Patriarco F, Tacchetti P, et al. Bortezomib (*Velcade*)-thalidomide-dexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). ASH, 2007; Abstract 73.
2. Rajkumar SV, Blood E, Vesole DH, Shepard R, Greipp PR. Thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (EIA00): results of a phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. ASH, 2004; Abstract 205.
3. Wang M, Giral S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology*. 2007;12:235-239.



PBSC, peripheral blood stem cell.

*Patients also randomized to DVT prophylaxis with enoxaparin 40 mg/day, aspirin 100 mg/day, or warfarin 1.25 mg/day.

Zastosowanie Bortezomibu/Thalidomidu/Dexametazonu było znacząco lepszym rozwiązaniem od Thalidomidu/Dexametazonu dla chorych z aberracjami cytogenetycznymi

<i>Genetic Abnormality</i>	<i>CR + nCR, %</i>		
	<i>Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone</i>	<i>Thalidomide/Dexamethasone</i>	<i>P Value</i>
Δ13 positive	43	4	< .001
t(4;14) positive	47	8	.002

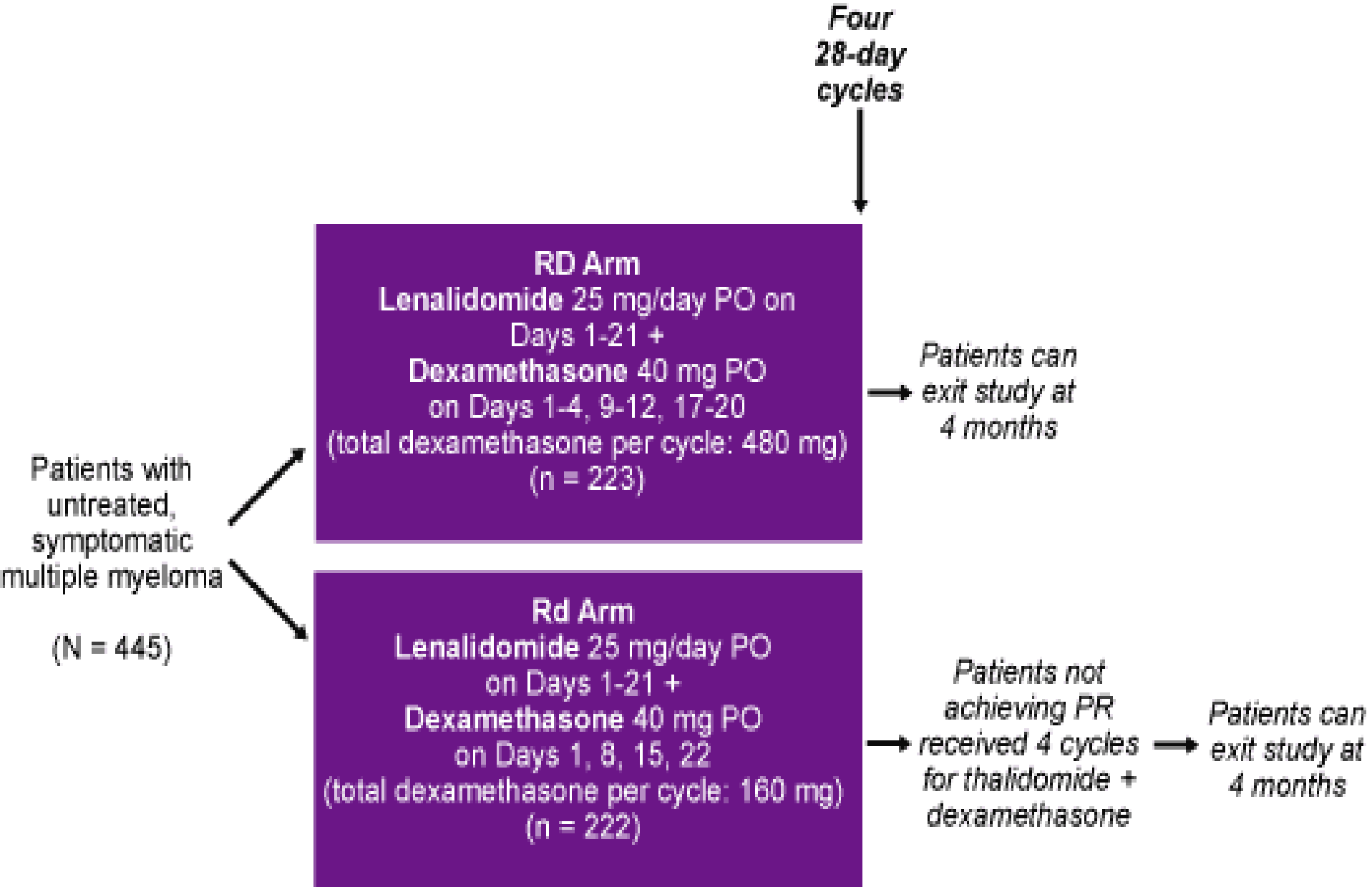
Jeśli chodzi o mobilizację do procedury auto-PBSCT to w obu ramionach było podobnie z równie dobrą efektywnością, bez znaczących różnic

Przed procedurą ASCT był widoczny istotnie statystycznie większy odsetek odpowiedzi klinicznych w ramieniu bortezomib/thalidomide/dexamethasone w porównaniu do thalidomide/dexamethasone

<i>Odpowiedź %</i>	<i>Bortezomib/ Thalidomide /Dex(n = 74)</i>	<i>Thalidomide /Dex(n = 79)</i>	<i>p</i>
CR + nCR	57	28	< .001
CR	45	19	< .001
≥ VGPR	77	54	.003

Znacząco dłuższe przeżycie chorych z *de novo* szpiczakiem mnogim otrzymujących Lenalidomide z niskimi dawkami dexametazonu versus Lenalidomide i wysokie dawki dexametazonu (1,2)

1. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) vs lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. ASH, 2007; Abstr. 74.
2. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood. 2005;106:4050-4053



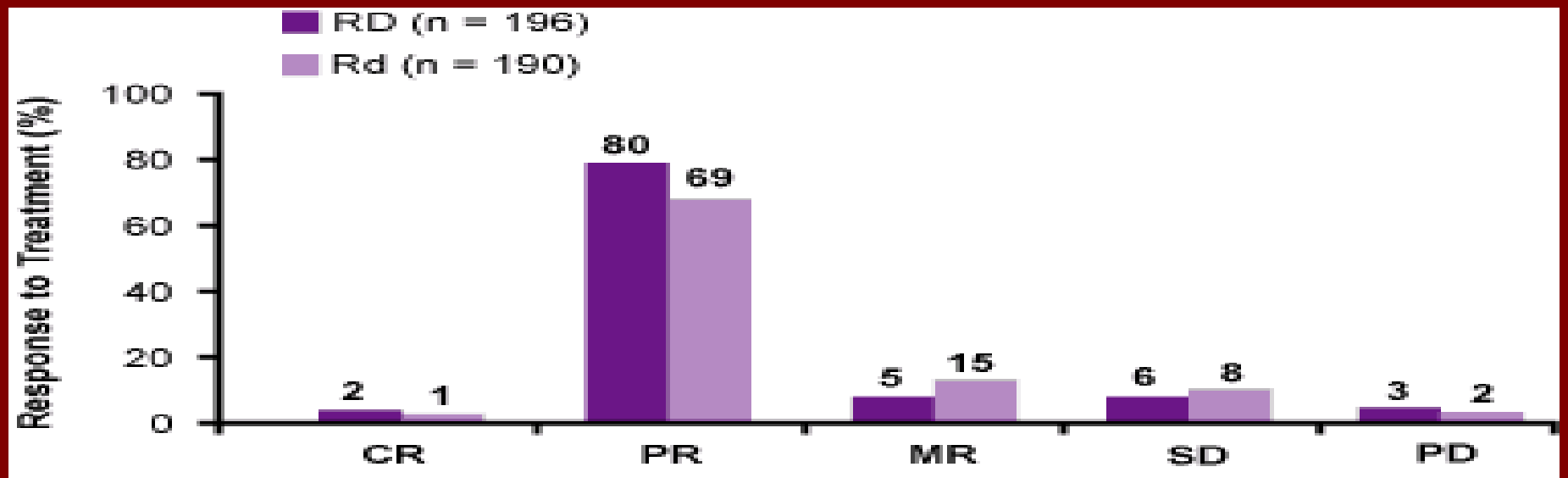
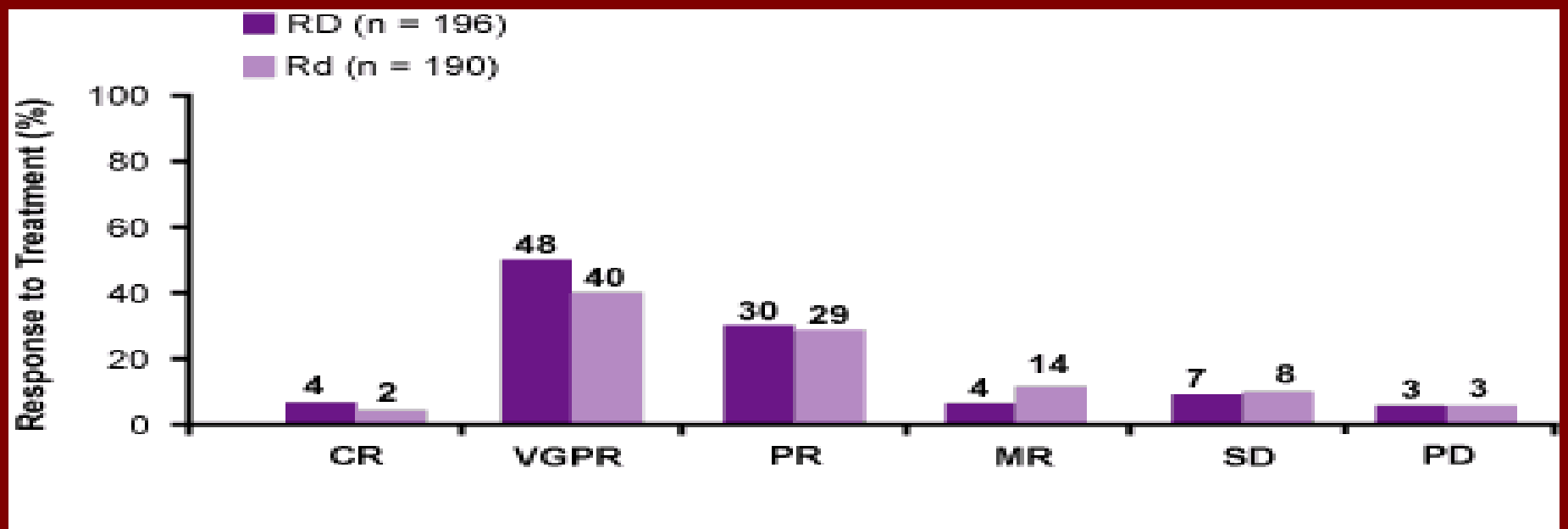
PO, orally.

Poważne hematologiczne efekty uboczne po zastosowanym leczeniu

Toxicity (N=433 Ever Reported)	LD (N=217)	Ld (N=216)	P value
Hemoglobin	7.8%	6.0%	0.12
Neutrophils	9.7%	19%	0.002
Platelets	4.1%	5.1%	0.16

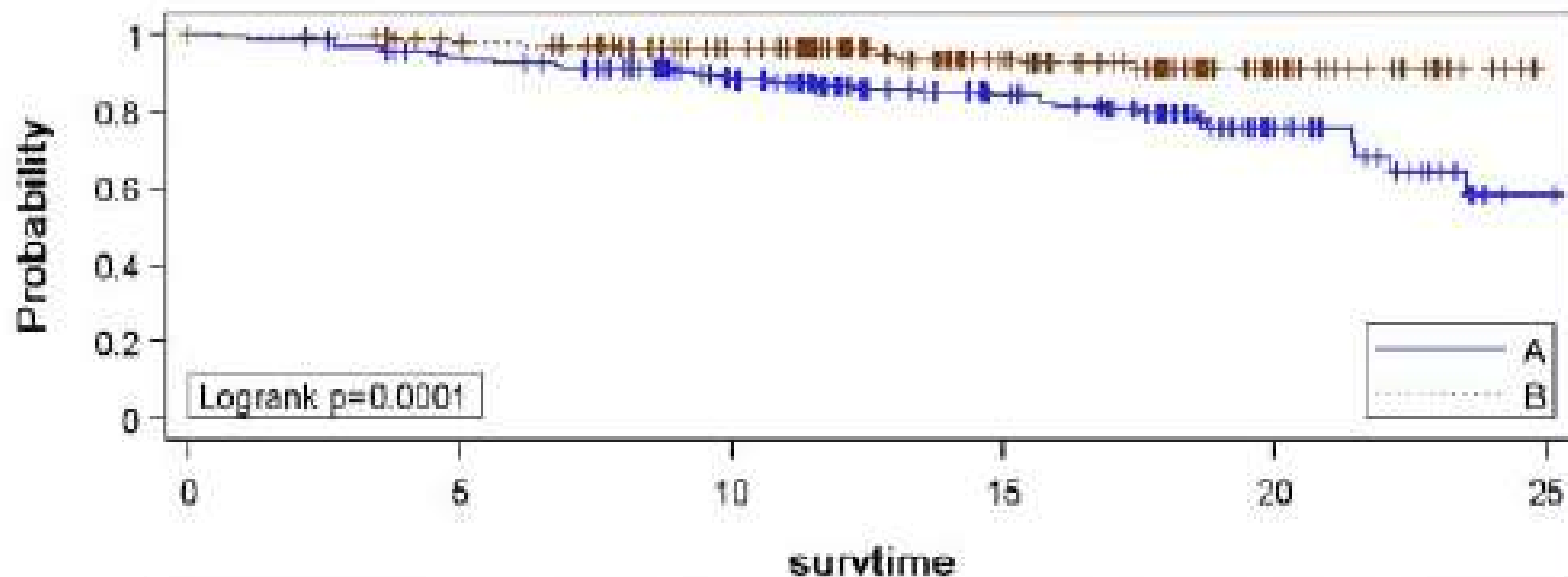
Poważne nie hematologiczne efekty uboczne po zastosowanym leczeniu

Toxicity (N=433 Ever Reported)	LD (N=217)	Ld (N=216)	P value
Any non hem toxicity (≥Grade 3)	52.1%	34.3%	<0.001
Toxicity of any type (≥Grade 4)	28.6%	18.1%	0.003
Early deaths (<4 months)	4.5%	1.4%	0.034
DVT/PE (AdEERS*)	23.8%	9.1%	<0.001
Infection/Pneumonia	14.7%	5.1%	<0.001
Hyperglycemia	9.7%	6%	0.05
Cardiac ischemia	2.8%	0.5%	0.05
Atrial fibrillation/flutter	2.3%	0.5%	0.09
Neuropathy	1.4%	0.9%	0.31



MR, minimal response.

Całkowite przeżycie



Rajkumar SV et al. *J Clin Oncol.* 2007;25: Abstract LBA8025.

WNIOSKI

- Program Ld jest związany z ze znacząco dłuższym przeżyciem oraz mniejszą toksycznością w porównaniu do programu LD
- Odnotowano bardzo wysoki 1-roczy okres całkowitego przeżycia w ramieniu Ld
- Zakrzepicę żył głębokich odnotowano u 5-8% w ramieniu Ld przy zastosowaniu profilaktyki złożonej z małych dawek aspiryny
- Całkowitą odpowiedź, TTP, EFS wciąż obserwujemy i oczekujemy na ostateczne wyniki
- Aktualnie w przygotowaniu do autoPBSCT w USA rekomendowany jest schemat Ld z uwagi na wysoką efektywność i niewielką toksyczność

Bortezomib u chorych z del13

- In SUMMIT and APEX, ORR not significantly different between patients with and without del13¹

	ORR (%)		
	del13	No del13	P
SUMMIT	24	38	0.36
APEX	25	35	NS
ORR (%)	45	55	0.66
DOR (months)	12.3	9.3	0.25

- Response rates and duration of response independent of del13⁽²⁾
 - OS: no significant difference in patients with and without deletion

1. Jagannath S et al. *Leukemia*. 2007;21:151.

2. Sagaster V et al. *Leukemia*. 2007;21:164.

Bortezomib + Dex: bardzo wysoka odpowiedź CR + PR oraz CR + nCR (leczenie w pierwszej linii)

Regimen	n	CR + PR	CR + nCR	Abstract
Bortezomib + Dex (IFM, phase 2)	48	Pre-SCT: 75% Post: 92%	Pre-SCT: 31%* Post: 52%*	Harousseau et al <i>Haematologica</i> 2006;9:1498
Bortezomib ± Dex (phase 2)	49	88%	18%	Jagannath et al ASH 2006 Abstract 796
Bortezomib + Dex (IFM, phase 3)	79	82%	43%*	Harousseau et al ASH 2006 Abstract 56
Alternate bortezomib & Dex (phase 2)	40	62%	15%	Rosinol et al ASH 2006 Abstract 3086

* CR + VGPR

Indukcja leczenia z użyciem bortezomibu charakteryzuje się wysoką odp.

Kombinacje lekowe z wykorzystaniem bortezomibu: wysoka odp CR i nCR

Regimen	Phase	n	CR + PR	CR + nCR	Reference
Bortezomib (1.3 mg/m ²) + AD (PAD)	2	21	Pre-SCT 95%	Pre-SCT 29% Post 57%	Oakervee <i>Br J Haem</i> 2005;129:755
Bortezomib (1.0 mg/m ²) + AD (reduced-dose PAD)	2	19	Pre-SCT 89%	Pre-SCT 16% Post 54%	Popat <i>ASH</i> 2005
Bortezomib + doxil	2	63	Pre-SCT 58%	Pre-SCT 16%	Orlowski <i>ASH</i> 2006
Bortezomib + doxil + D	2	30	Pre-SCT 89%	Pre-SCT 32% Post 54%	Jakubowiak <i>ASH</i> 2006

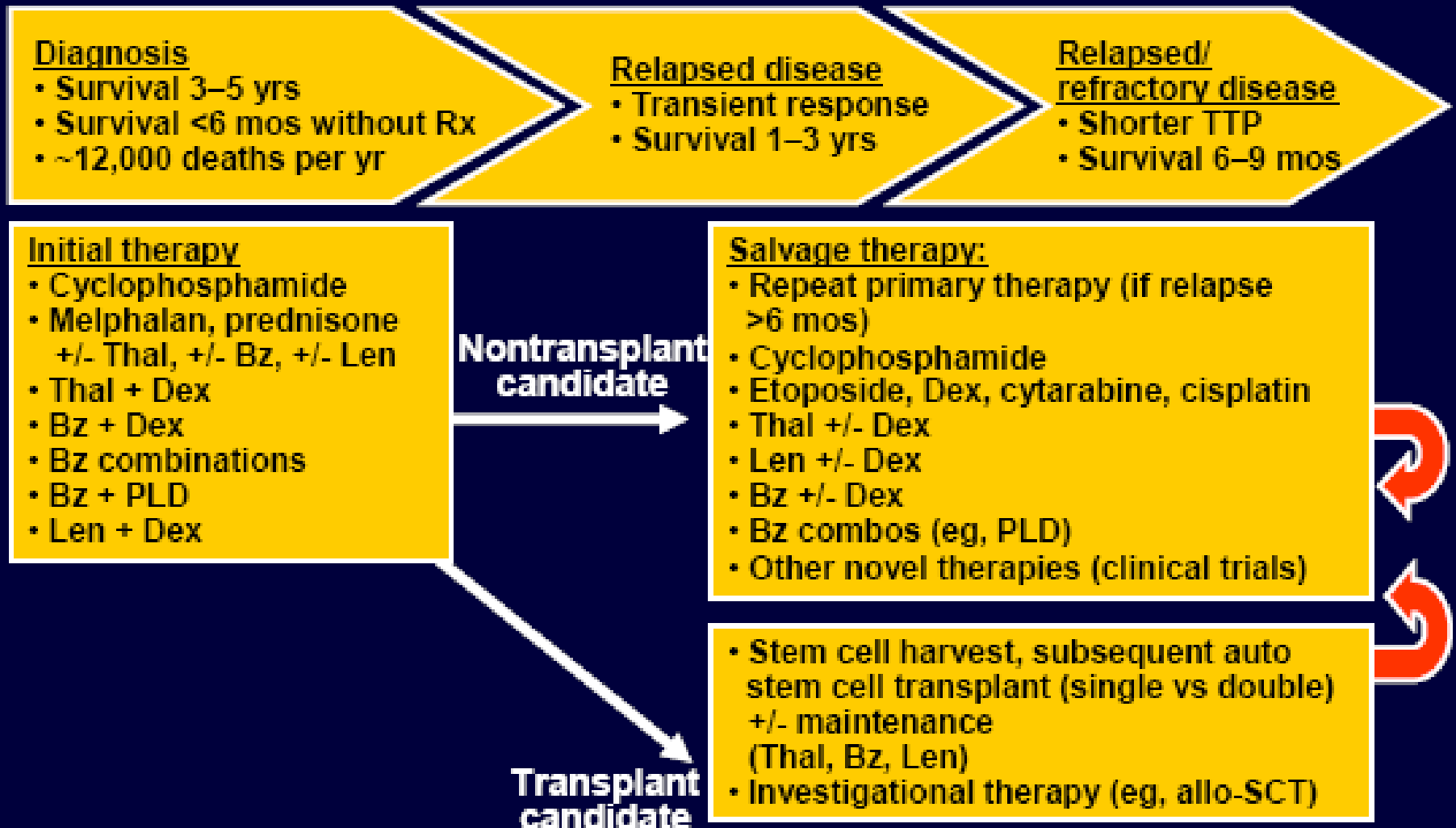
Response rates are increased following transplantation.

Terapia

**opornego/nawrotowego
szpiczaka mnogiego (MM)**

Multiple Myeloma: Current Treatment (USA)

Adapted from NCCN Practice Guidelines (2007)



WSTĘP

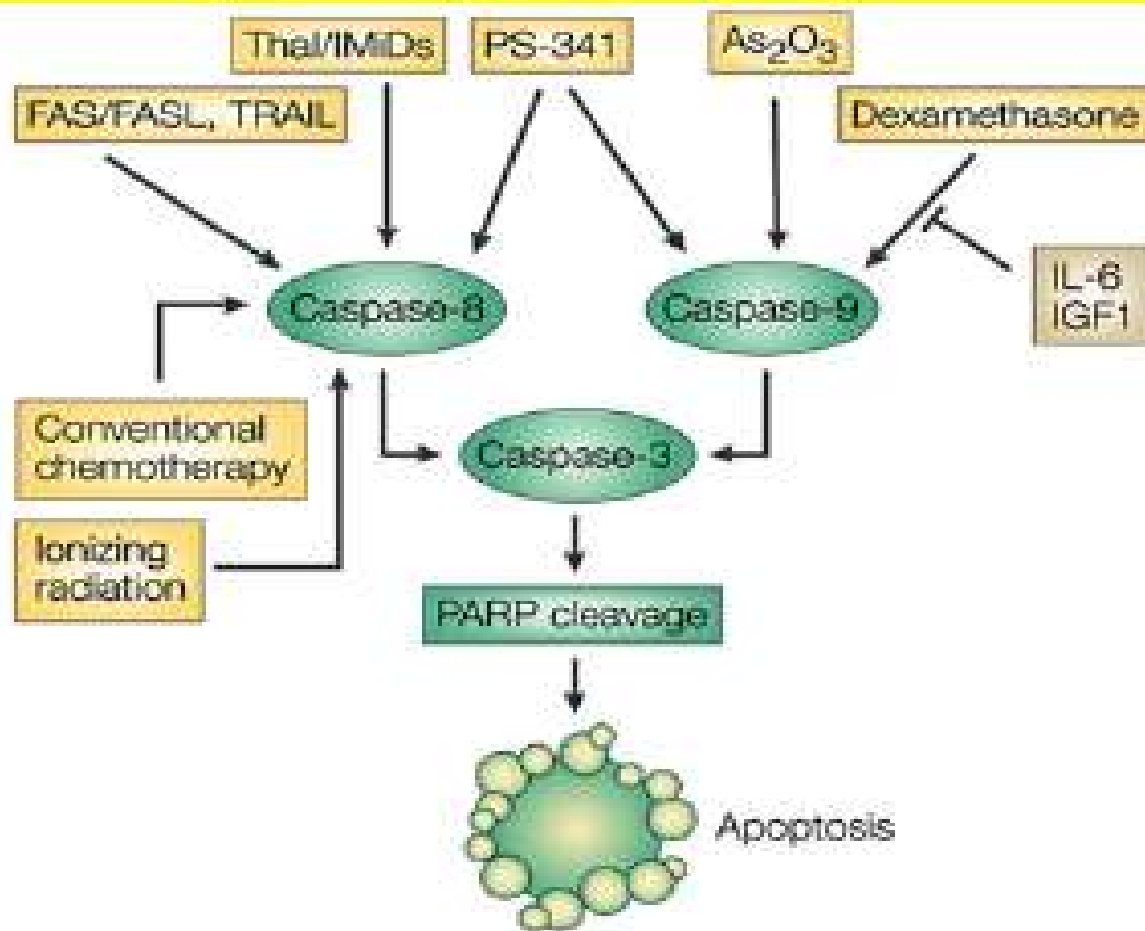
- Aktualnie są powszechnie dostępne nowe leki celem optymalnej terapii nawrotowej/opornej formy szpiczaka mnogiego
 - lenalidomide + dexametazone
 - bortezomib + dexametazone
 - inne nowe kombinacje lekowe
- Można wykorzystywać wiele linii terapeutycznych i leki mogą być łączone na wiele sposobów
- Specyficzne cechy nawrotowej/opornej formy choroby powodują celny wybór metody leczenia

Osoby z nawrotową/oporną formą MM: czynniki związane ze złym rokowaniem

- **Oporność na wstępną terapię przeciwnowotworową**
- **Wiek > 65 rż: większość pacjentów z MM jest starsza (średnia wieku przy rozpoznaniu to około 70 lat)**
- **Podwyższona wartość β_2 mikroglobuliny, obniżone stężenie albumin, obniżona liczba płytek krwi**
- **Aberracje cytogenetyczne [np. del13, t(4;14)]**
- **Uszkodzenie nerek, które występuje u ponad 50% pacjentów, zaś około 20-30% chorych ma niewydolność nerek**
- **Intensywne zajęcie kości (ciężka osteoliza); pozaszpikowe formy choroby**

**OGROMNE POTRZEBY ABY ZNALEŹĆ SKUTECZNĄ
TERAPIĘ DLA POWYŻSZYCH CHORYCH**

Sygnały apoptotyczne związane z konwencjonalnymi i nowymi lekami



Nature Reviews | Cancer

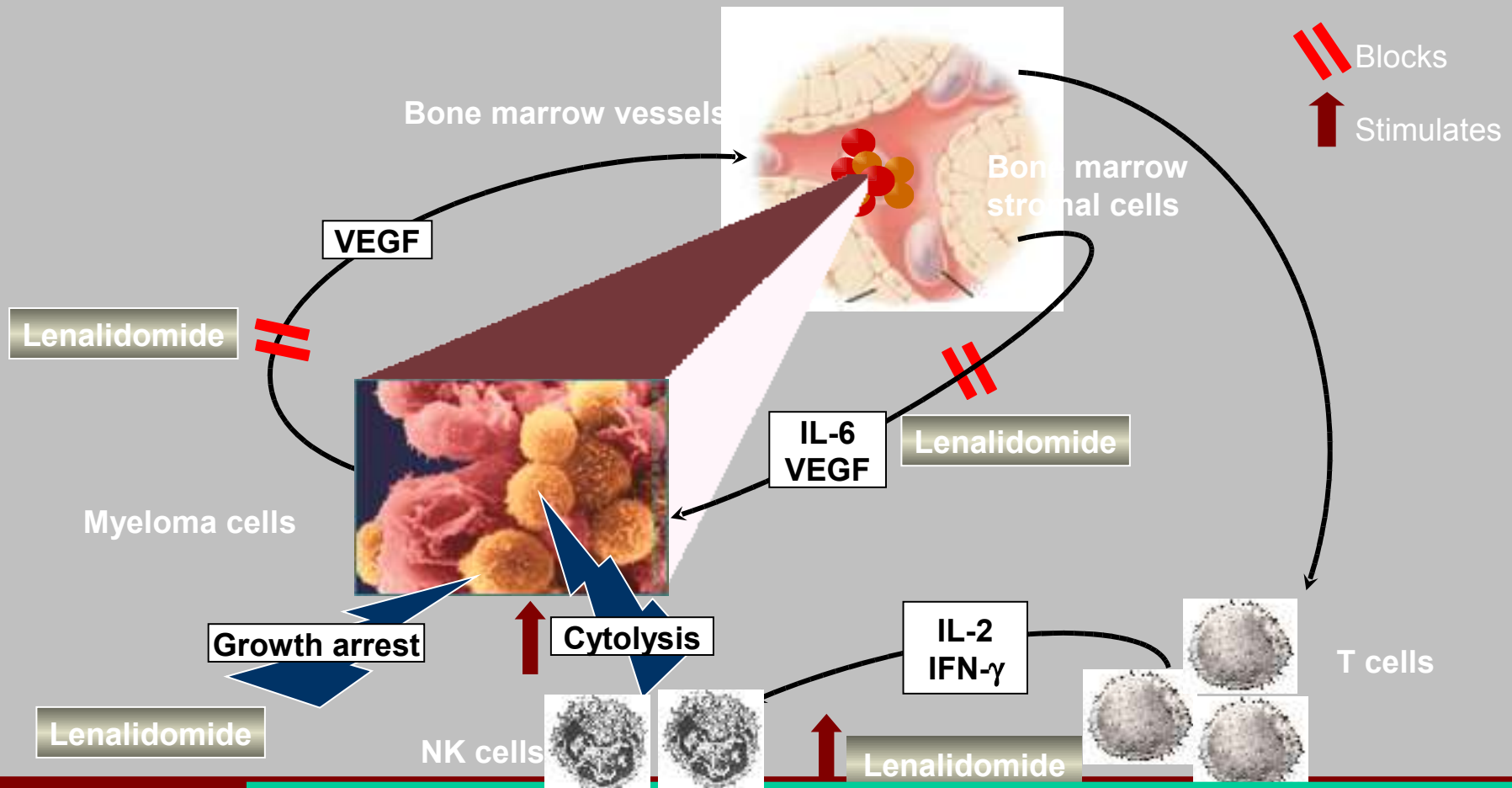
Hideshima T, Anderson KC. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:927.

Podsumowanie dotychczasowych osiągnięć związanych z wykorzystaniem Lenalidomidu u chorych z nawrotową/oporną formą MM

- 2000-2002: badania przedkliniczne na zwierzętach i pierwsza faza badań klinicznych u ludzi
- 2005: druga faza badań klinicznych
- 2006: trzecia faza badań klinicznych- MM-009 i MM-010 (łącznie 692 chorych)
- 2006 – rejestracja leku w USA
- 2007 – rejestracja leku w Europie

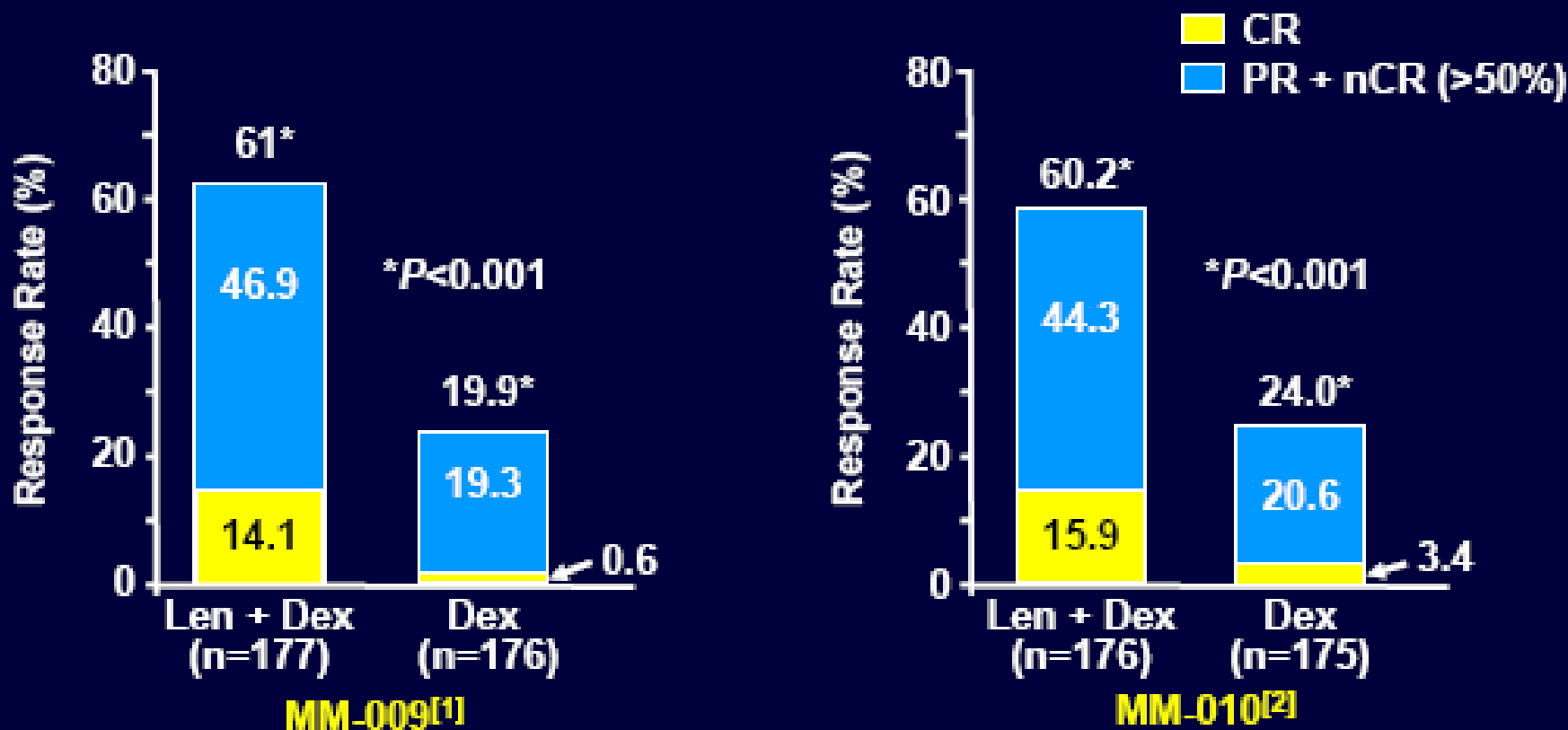
Lenalidomide i szpiczak mnogi

Lenalidomide targets MM cells in the bone marrow microenvironment



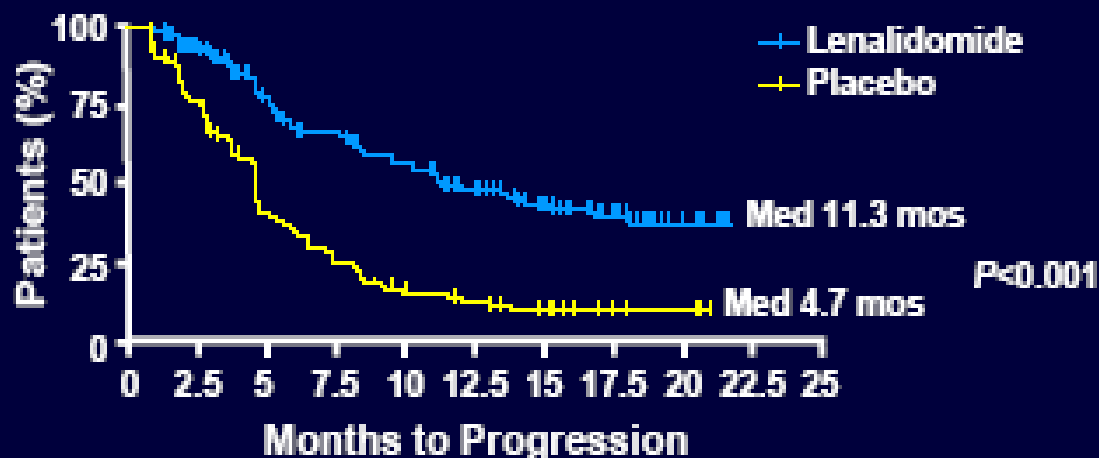
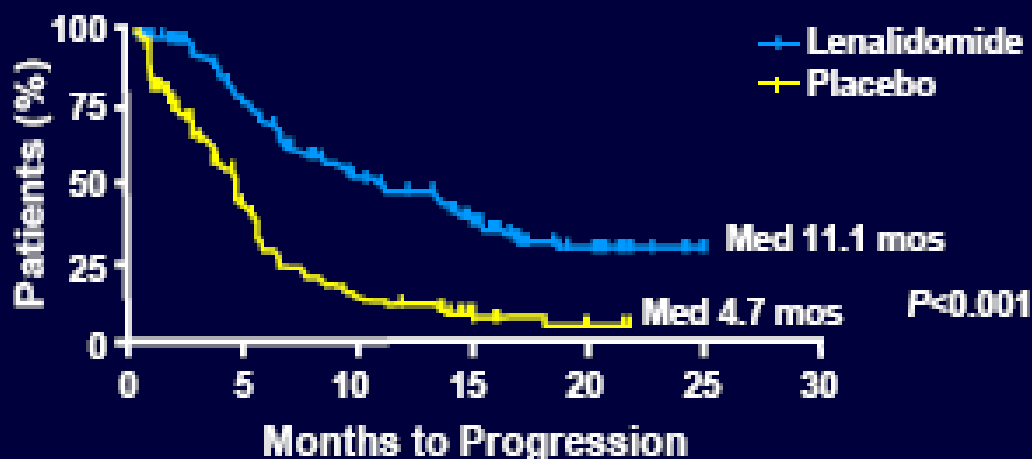
Davies FE, et al. Blood 2001;98:210-6. Gupta D, et al. Leukemia. 2001;15:1950-61. Hideshima T, et al. Blood. 2000;96:2943-50. Richardson PG, et al. Blood. 2002;100:3063-7

Trzecia faza badań klinicznych z użyciem Lenalidomidu + Dexametazonu u pacjentów z oporną/nawrotową postacią MM: uzyskana odpowiedź kliniczna



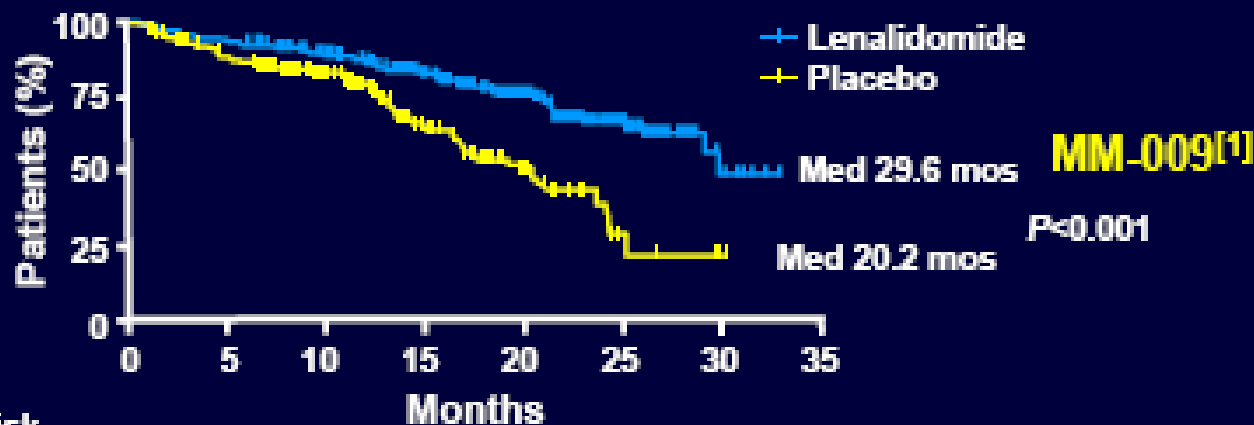
1. Weber DM et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2133.
2. Dimopoulos M et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2123.

MM-009 i MM-010: średni czas do progresji

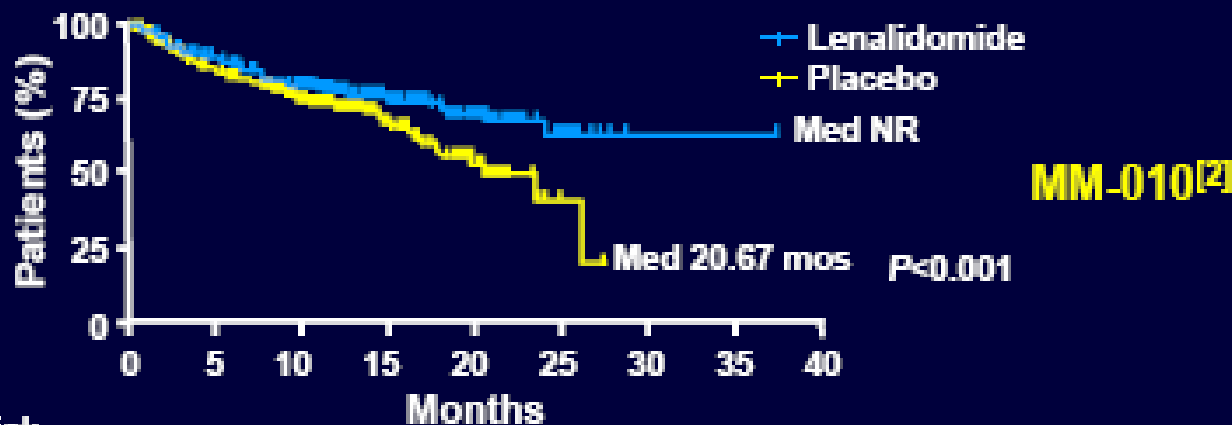


1. Weber DM et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2133.
2. Dimopoulos M et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2123.

MM-009 i MM-010: całkowite przeżycie



No. at Risk		Months						
Lenalidomide	177	164	144	109	74	34	7	
Placebo	175	144	115	51	26	5	1	



No. at Risk		Months							
Lenalidomide	176	142	116	82	44	14	2	2	
Placebo	175	140	104	50	20	3	1	1	

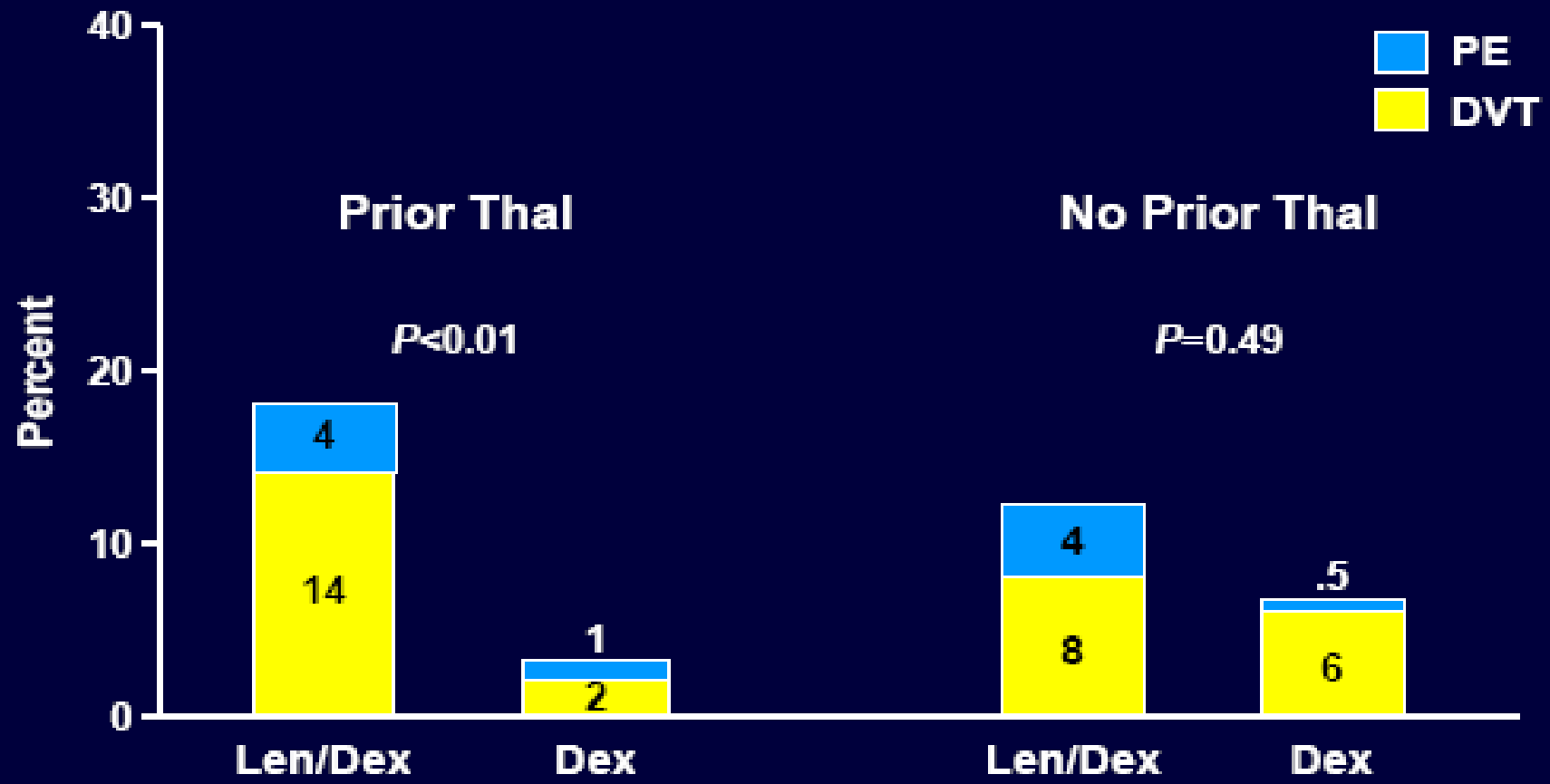
1. Weber DM et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2133.
2. Dimopoulos M et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2123.

Dawki Lenalidomidu u chorych w zależności od wydolności nerek

Renal function (CL_{Cr})	Multiple myeloma
Mild (CL_{Cr} ≥ 50 ml/min)	25 mg q.d. (full dose)
Moderate (30 ≤ CL_{Cr} < 50 ml/min)	10 mg q.d.*
Severe (CL_{Cr} < 30 ml/min, <i>not</i> requiring dialysis)	15 mg q 48 hr
ESRD (CL_{Cr} < 30 ml/min, requiring dialysis)	15 mg 3× a week following each dialysis

*Dose may be escalated to 15 mg q.d. after 2 cycles if patient is not responding to treatment.

Chorzy otrzymujący Len/Dex mają wyższą częstość DVT



Podsumowanie dotychczasowych osiągnięć związanych z wykorzystaniem Bortezomibu u chorych z nawrotową/oporną formą MM

- 2000: badania przedkliniczne na zwierzętach i pierwsza faza badań klinicznych u ludzi
- 2001: druga faza badań klinicznych (256 pacjentów)
- Badanie SUMMIT: 35% CR + PR + MR – w tym 10% CR/nCR wg kryteriów EBMT
- 2002-2003: badanie APEX – trzecia faza badań klinicznych (669 pacjentów)
- 2003 – „szybka ścieżka” w USA – lek został wstępnie zarejestrowany przez FDA
- 2004 – rejestracja leku w Europie
- 2005 – ostateczna rejestracja leku w USA
- 2007/2008 – program lekowy w POLSCE

Uaktualniona analiza przeżycia chorych w badaniu CREST

Obserwacja średnio ponad > 5 lat; n=54

LECZENIE

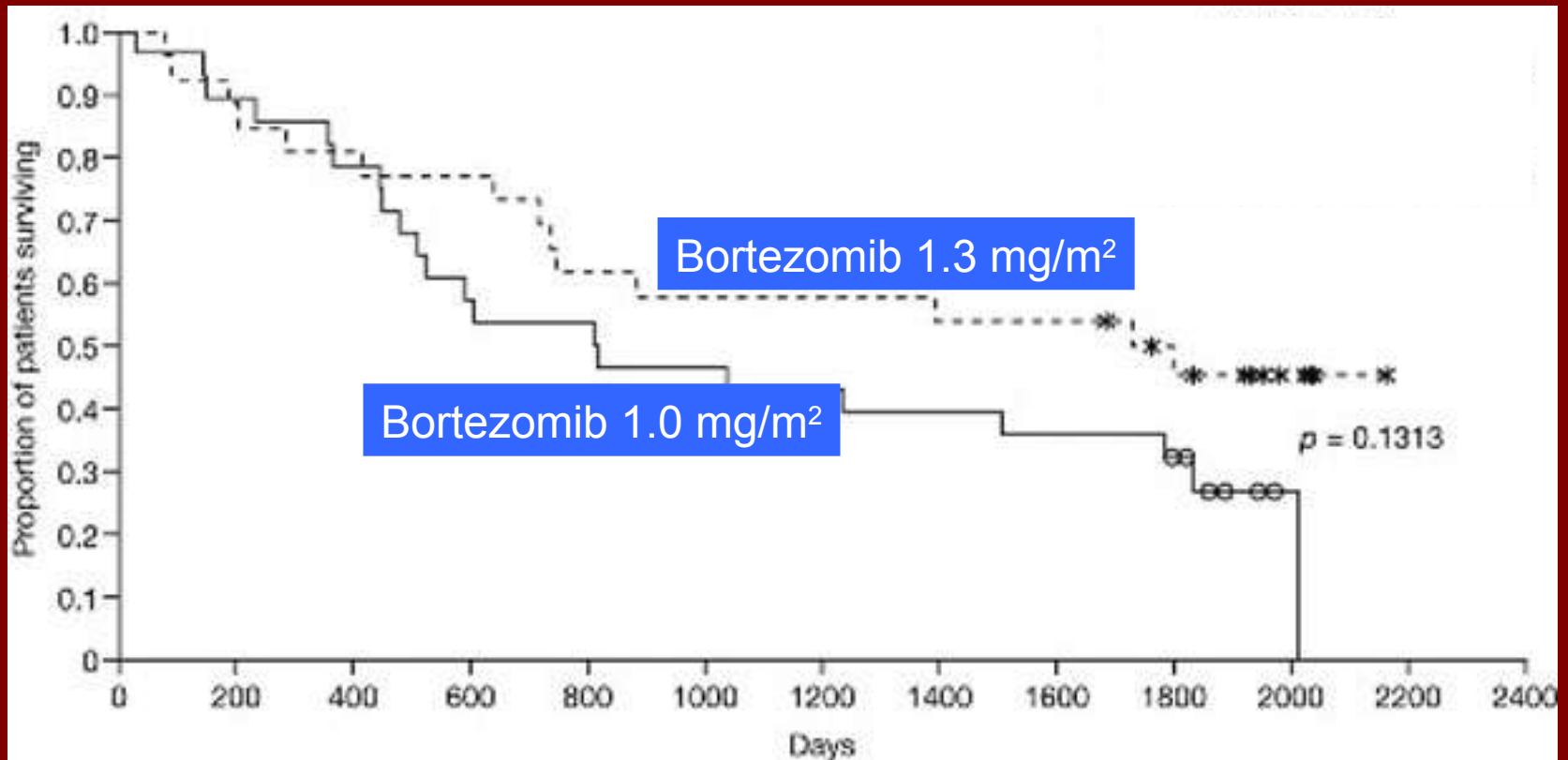
- 1.0 mg/m² (n= 28) lub 1.3 mg/m² (n=26), dni 1,4,8,11 w 21-dniowym cyklu aż do 8 cykli
- Dex 20 mg przed i po dni podawania bortezomibu u 16 i 12 chorych odpowiednio

WYNIKI

	Bortezomib 1.0 mg/m ²	Bortezomib 1.3 mg/m ²
CR+PR (bortezomib alone)	30%	38%
CR + PR (bortezomib + dex)	37%	50%
Median OS	26.8 months (median follow up 61 months)	60 months (median follow up 65 months)
1-year OS	82%	81%
2-year OS	54%	69%

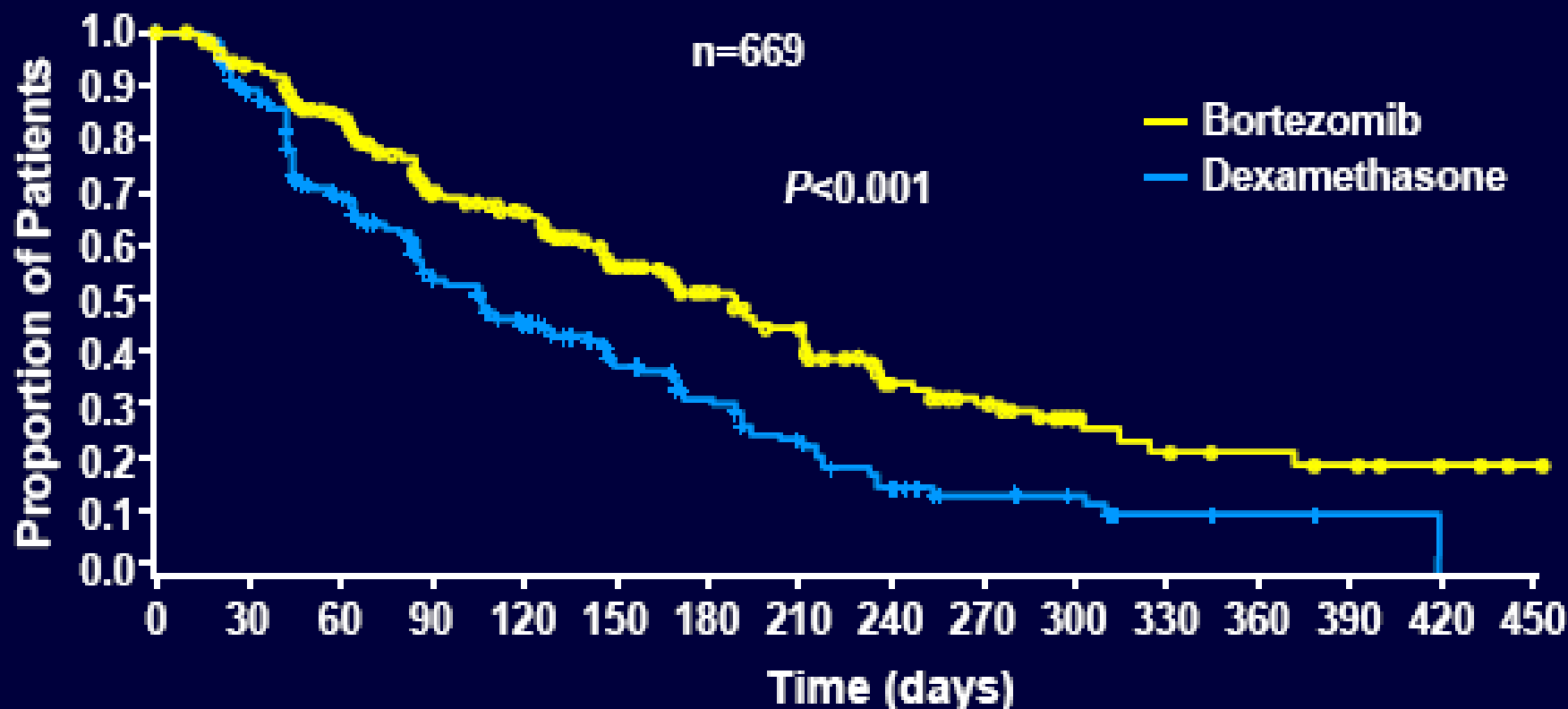
Uaktualniona analiza przeżycia chorych w badaniu CREST

Całkowite przeżycie



Badanie APEX – średni czas do progresji

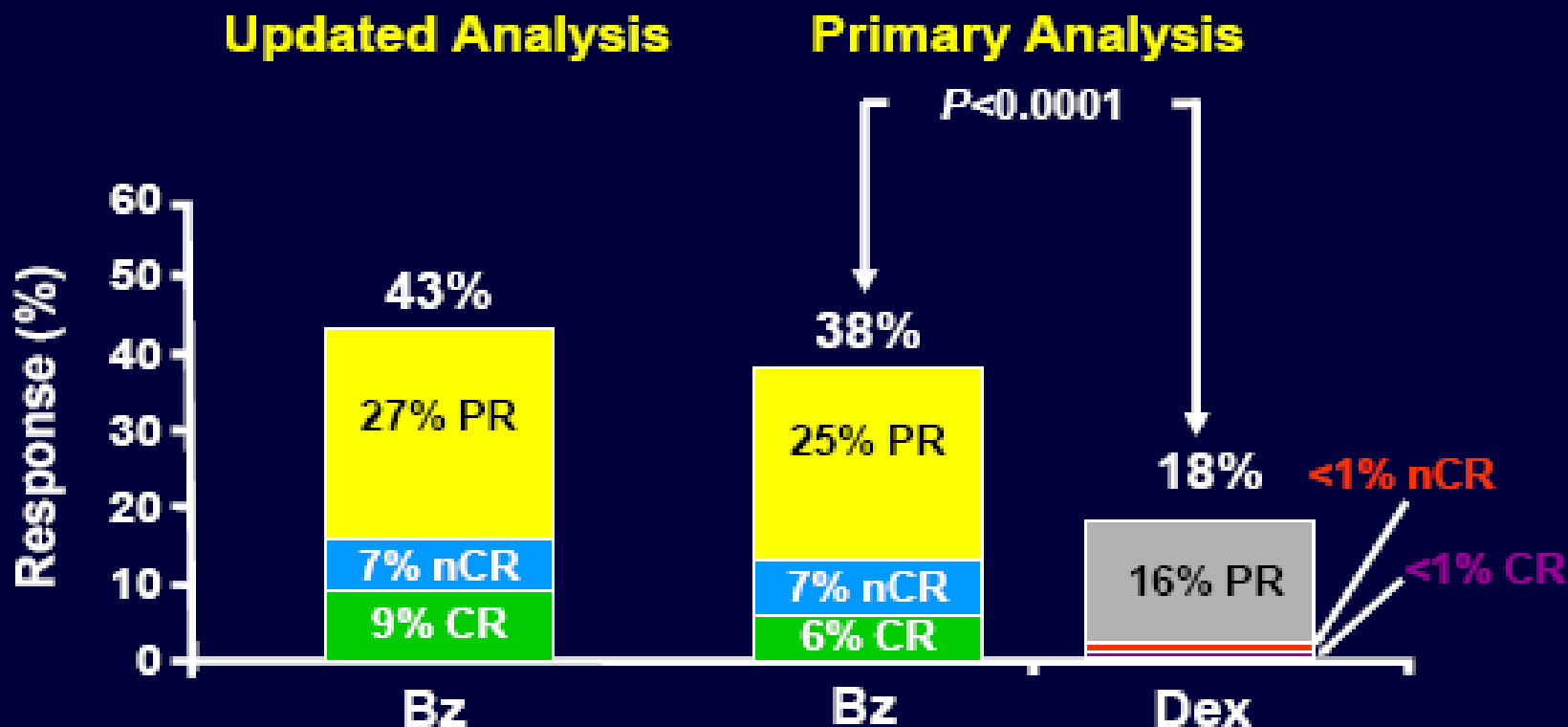
78% improvement in median TTP with Bz



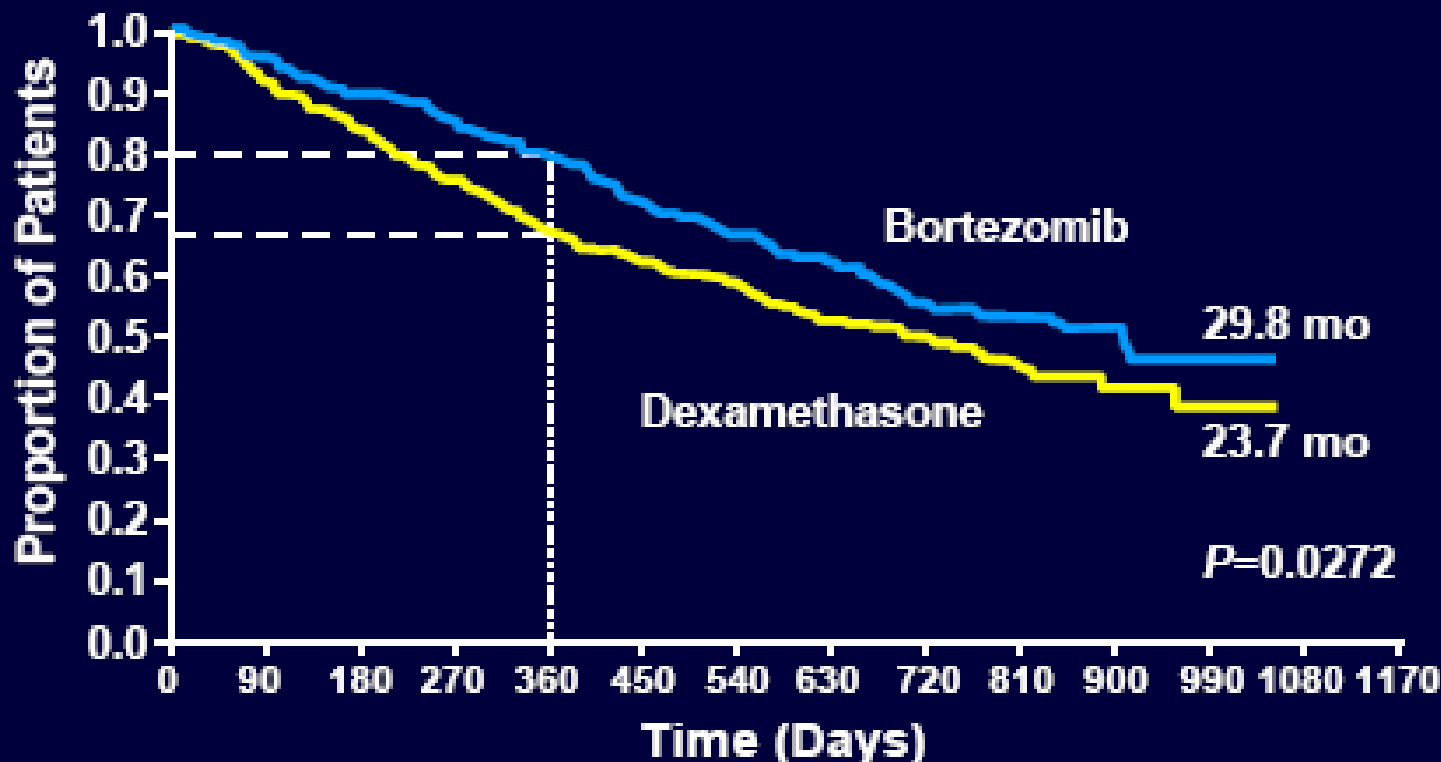
Median TTP: Bz, 6.2 mo
Dex, 3.5 mo

Uaktualnione dane badania APEX odpowieź na leczenie

ORR with Bz improved from 38% to 43%



Uaktualnione dane badania APEX odpowieź na leczenie



- Superior survival despite >62% of HD Dex patients crossing over to Bz
 - 1-yr survival rate: 80% vs 67%; $P=0.0002$

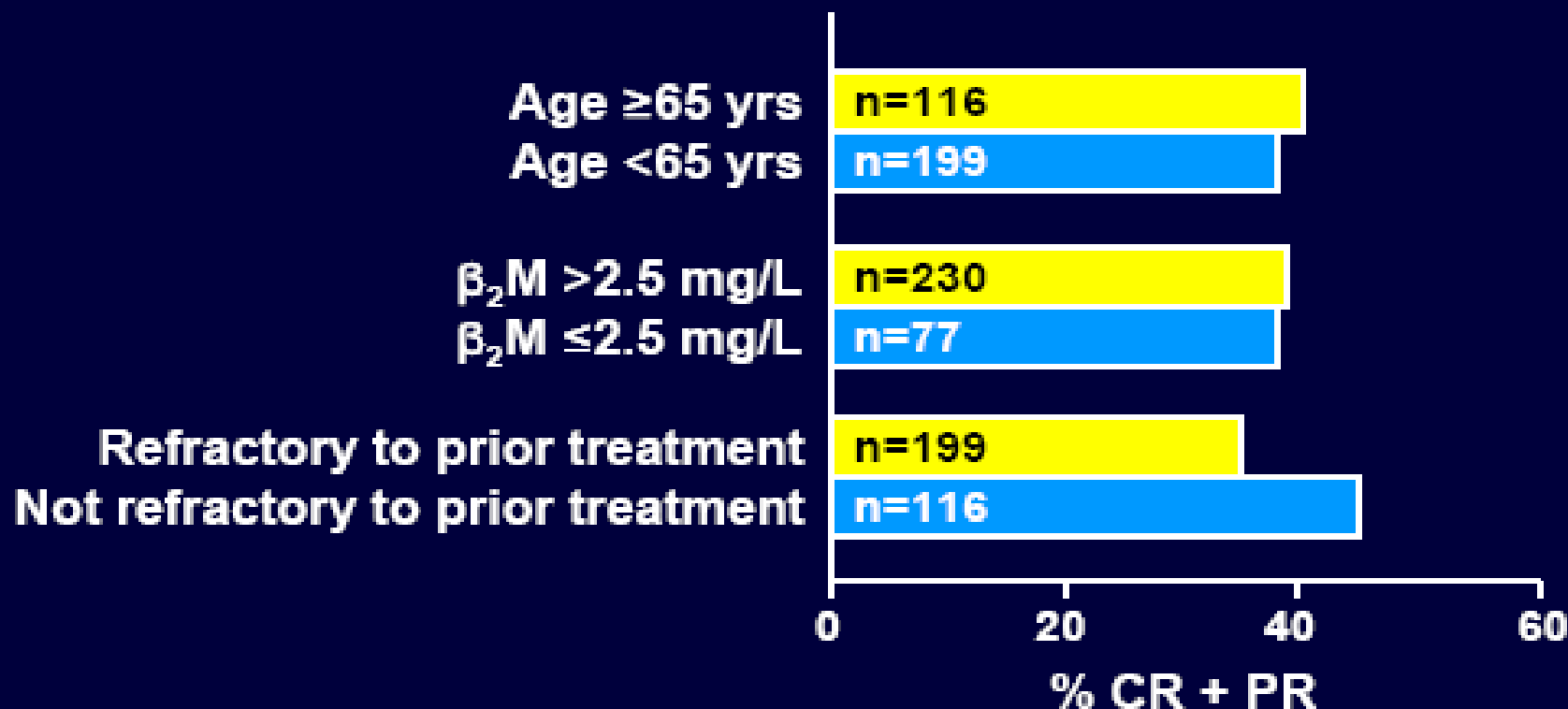
Badanie SUMMIT: czynniki prognostyczne związane z odpowiedzią na leczenie

- Brak istotnie statystycznych różnic w odpowiedzi na leczenie jeśli chodzi o:
 - ilość lub rodzaj wcześniejszych terapii
 - ocenę stanu zdrowia wg Karnofskiego
 - poziom β 2-mikroglobuliny
 - obecność lub brak del13
- Niższa odpowiedź na leczenie (analiza wieloczynnikowa)
 - naciek szpiku $>50\%$
 - wiek > 65 lat (lecz wiek nie jest czynnikiem jeśli chodzi o czas do progresji i całkowite przeżycie)

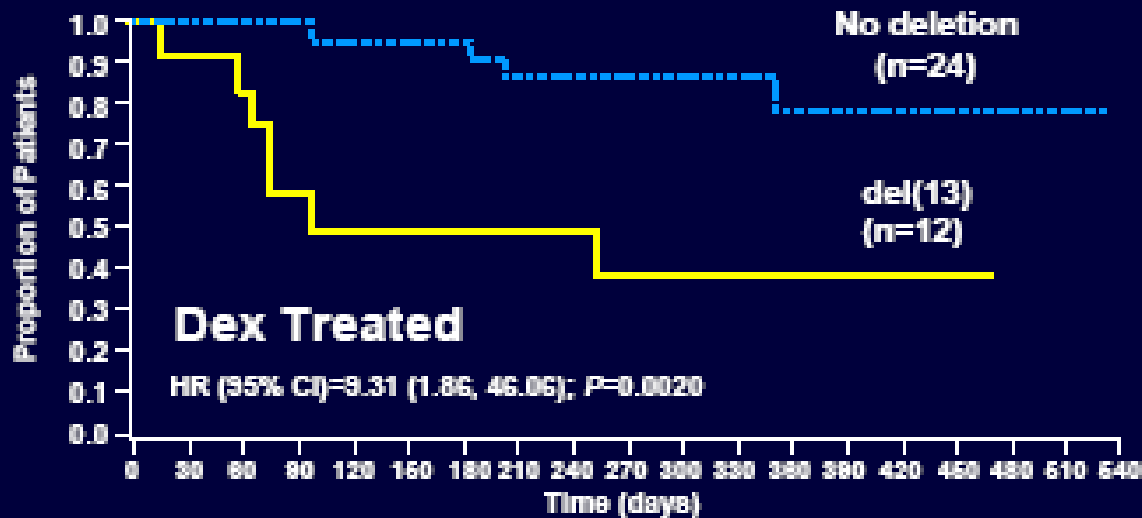
Richardson PG et al. *Blood*. 2005;106:2977.

Bortezomib jest aktywny u chorych z odmianą choroby o wysokim ryzyku

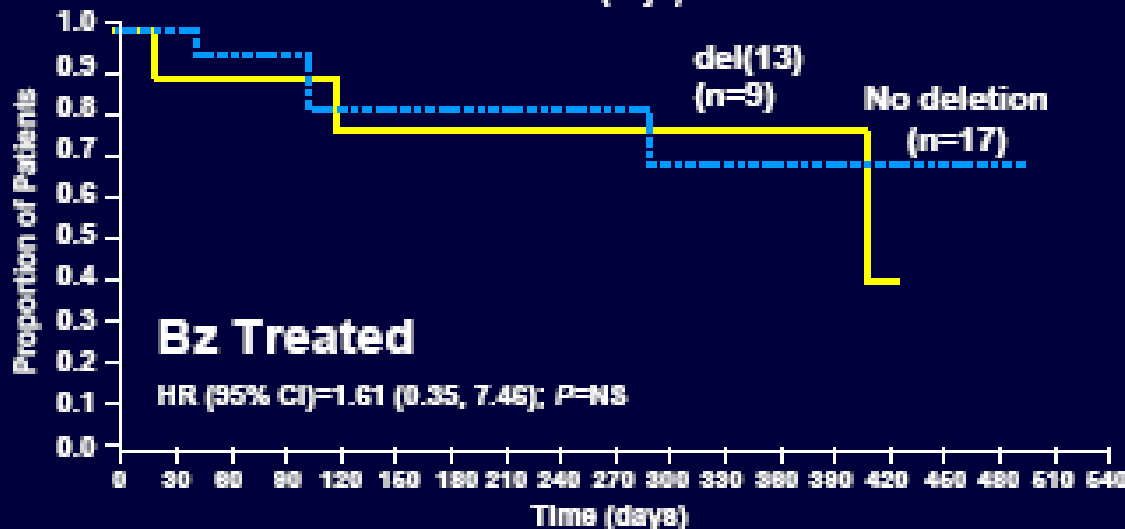
Response to bortezomib by prognostic factor



Badanie APEX - porównanie grup pacjentów leczonych Bortezomibem i Dexametazonem w zależności od obecności lub braku del13



Del(13) associated with poor survival in Dex-treated patients



Del(13) has no impact on survival in bortezomib-treated patients

Skuteczność i tolerancja Bortezomibu u chorych z niewydolnością nerek: analiza badania SUMMIT i CREST

- Profil toksyczności leku był podobny u chorych z prawidłową i patologiczną funkcją nerek
- Średni poziom kreatyniny był stabilny i Bortezomib nie miał na niego wpływu
- Podobne odpowiedzi u pacjentów z wyrównaną funkcją nerek

Creatinine clearance (mL/min)	n	ORR (%)
>80	105	45
51–80	99	33
≤50	52	25
<30	10	30

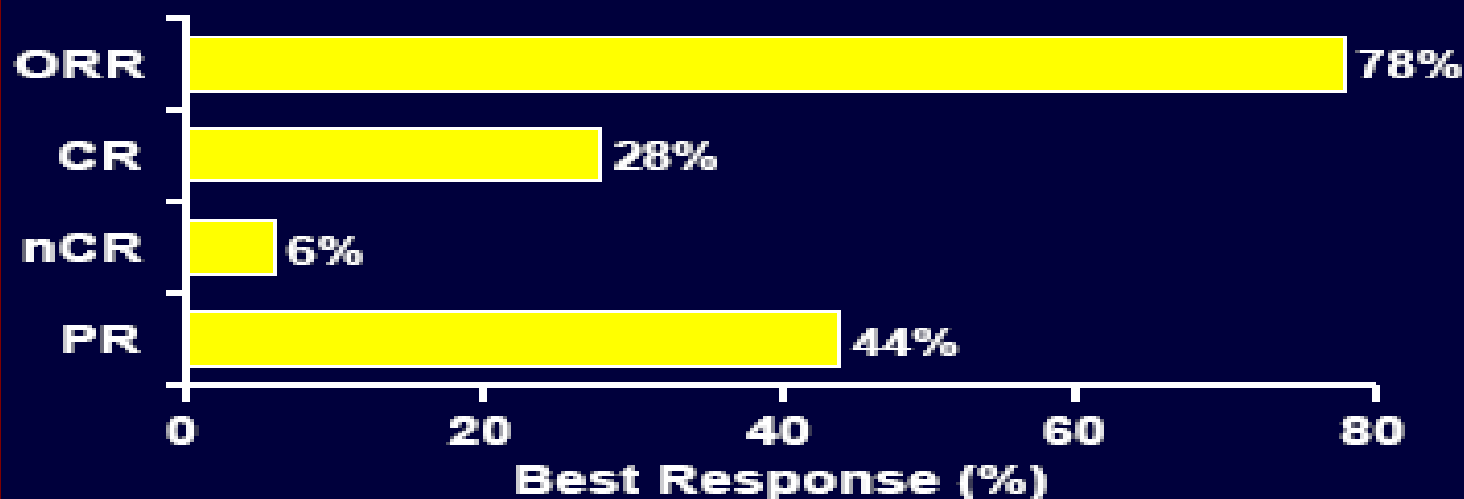
Zastosowanie Bortezomibu u chorych z niewydolnością nerek wymagających dializ

- Retrospektywna analiza 24 chorych leczonych:

- Bortezomibem „solo”

- Bortezomibem w kombinacjach (+Dex +Thal/Dex + Thal/doxorubicin)

- Ilość wcześniejszych terapii przed Bortezomibem: średnio 2 (od 0 do 6); jeden chory był zdiagnozowany „de novo”



Badanie M-016: Lenalidomide + dexametazone wspólnie przełamują oporność u chorych z del(13) oraz t(4;14)

- Całkowite 9-miesięczne przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) wynosiło 61%
- 9-miesięczne EFS i uzyskane odpowiedzi były podobne
 - u chorych z lub brakiem del13
 - u chorych z lub brakiem t(4;14)
 - u chorych z lub brakiem użycia wcześniej thalidomidu
- 9-miesięczne przeżycie jest większe u chorych bez wcześniejszej terapii Bortezomibem versus u tych, którzy ją otrzymali (79% versus 50%; p=0,04)

Celem wzmocnienia efektu przeciwnowotworowego Bortezomibu można go łączyć w różne kombinacje

- **Combination regimens based on oncogenomics, cell signaling and proteomic studies:**

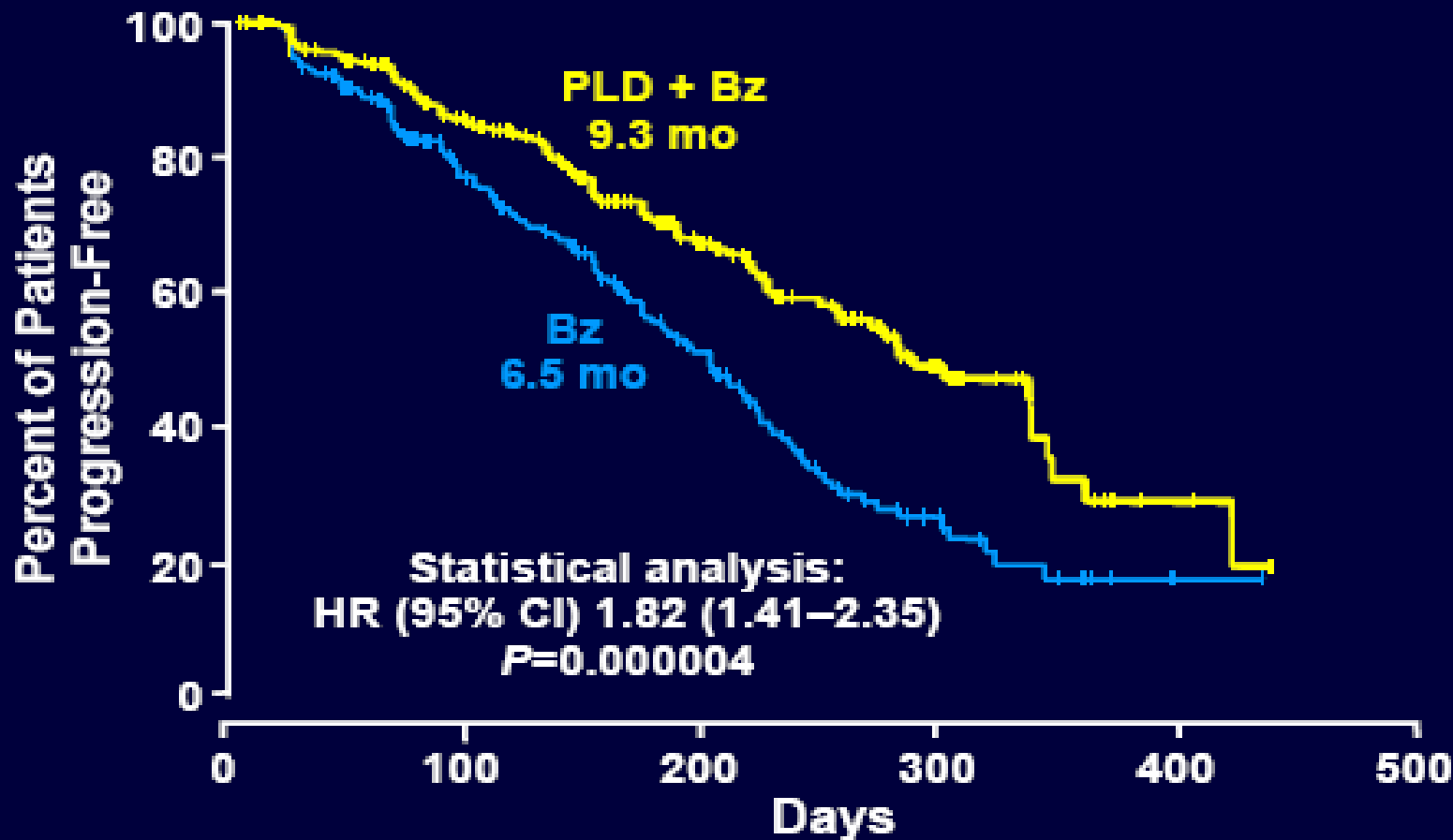
- Bortezomib + Pegylated liposomal doxorubicin (PLD)
- Bortezomib + Melphalan
- Bortezomib + Thalidomide ± Dex
- Bortezomib + PLD + Thalidomide
- Bortezomib + Doxorubicin + Thalidomide + Dex
- Bortezomib + Lenalidomide

**CR + PR
50%–73%**

- Bortezomib + Hsp90 inhibitors
- Bortezomib + p38 MAPK inhibitors
- Bortezomib + Akt inhibitors
- Bortezomib + HDAC inhibitors

Orlowski RZ et al. *Blood*. 2005;105:3058.
Berenson JR et al. *J Clin Oncol*. 2006;24:937.
Zangari M et al. *Blood*. 2005;106. Abstract 2552.
Chanan-Khan A et al. *Blood*. 2006;108. Abstract 3539.
Hollmig K et al. *Blood*. 2004;104. Abstract 2399.
Richardson PG et al. *Blood*. 2006;108. Abstract 405.

Badanie trzeciej fazy: DOXIL-MMY-3001 czas do progresji



Badanie trzeciej fazy: DOXIL-MMY-3001

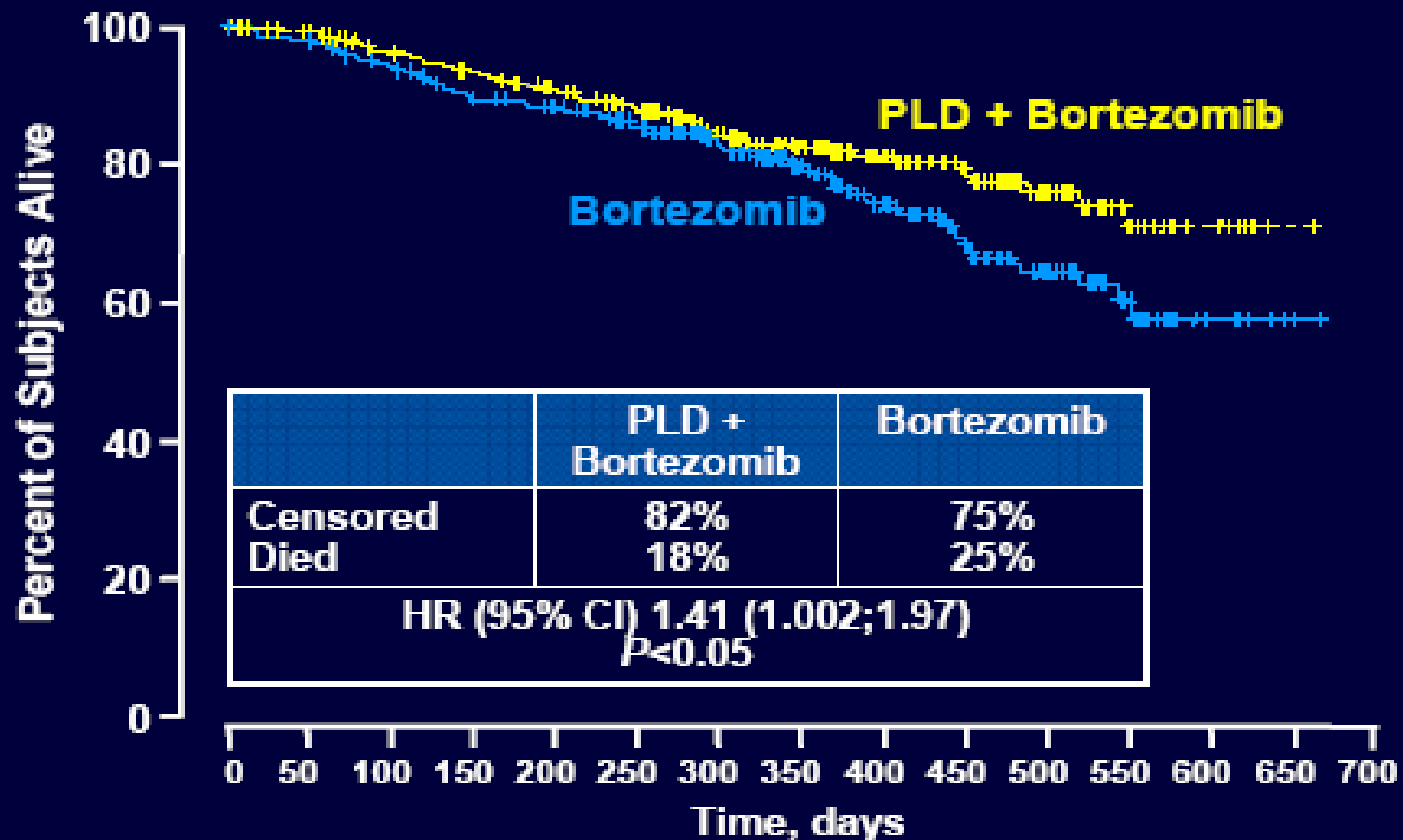
uaktualnione dane dotyczące uzyskanych odpowiedzi na leczenie

	Bz (n=310)	PLD + Bz (n=303)	P Value
Total (CR + nCR + PR)*	44%	52%	0.050
CR + nCR*	13%	17%	
PR	31%	35%	
CR + VGPR†	20%	30%	0.007

*Modified EBMT Criteria

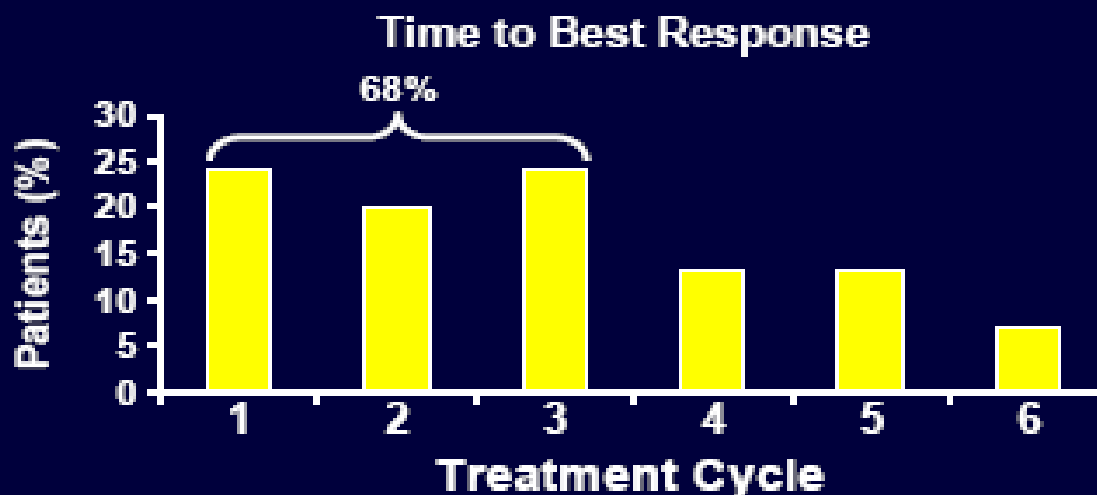
†IMWG 2006 Criteria

Badanie trzeciej fazy: DOXIL-MMY-3001 całkowity czas przeżycia chorych



Badanie VMPT – najlepsza odpowiedź

Response	All Patients (n=30)	VMPT 2nd-Line (n=14)	VMPT 3rd-Line (n=16)
CR or VGPR, n (%)	13 (43)	8 (57)	5 (31)
PR, n (%)	7 (23)	3 (21)	4 (25)
SD, n (%)	8 (27)	3 (21)	5 (31)
PD, n (%)	2 (7)	0	2 (13)

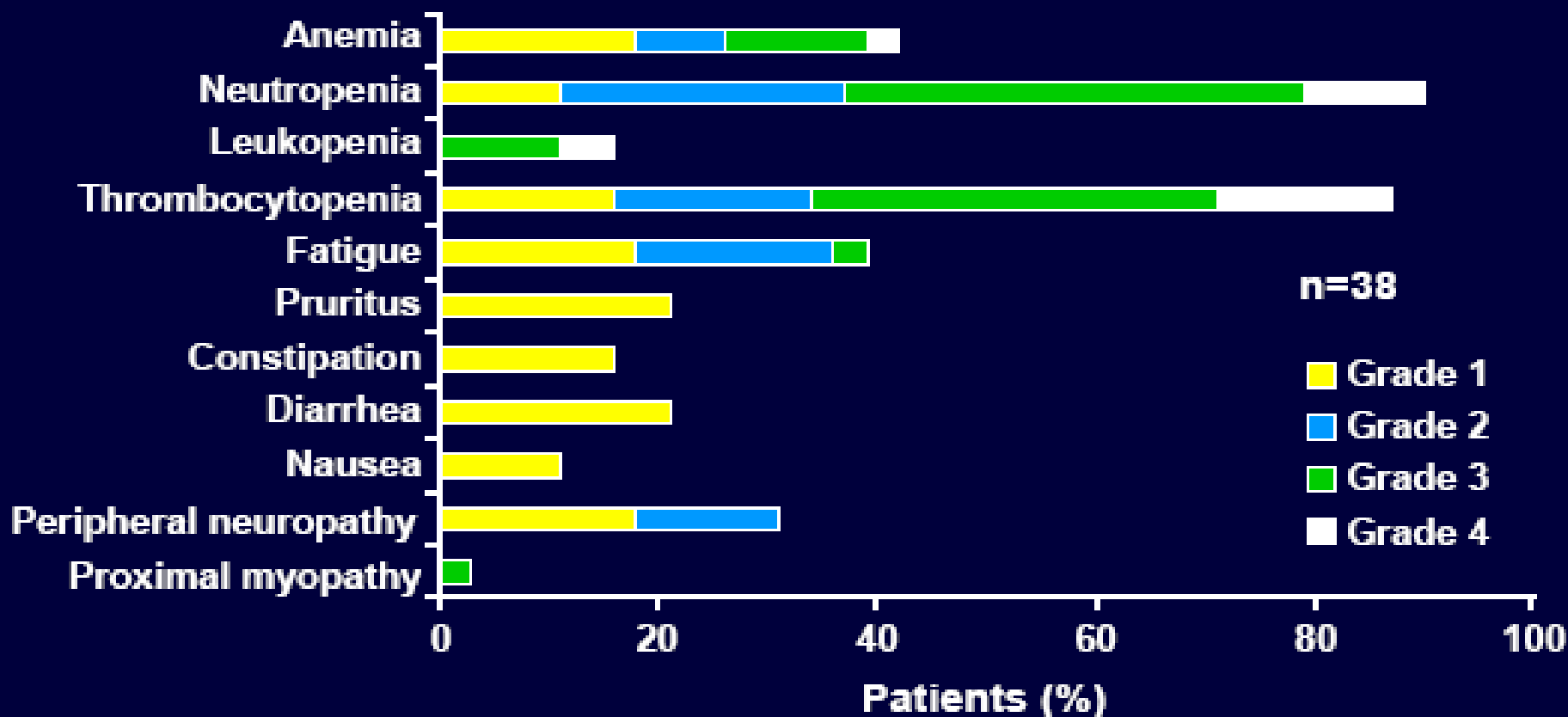


Faza pierwsza badania Revlimid + Bortezomib: wstępne wyniki

Cohort	Lenalidomide dose (mg)	Bortezomib dose (mg/m ²)	EBMT response (n=36)					
			CR	nCR	PR	MR	SD	PD
1	5	1.0			2	1		
2	5	1.3	1		2			
3	10	1.0		1	2			
4	10	1.3			2	2	1	1
5	15	1.0			2	4	7	1
6	15	1.3			2		5	

- Overall response rate (CR/nCR + PR + MR): 58% (90% CI: 46%, 75%)
 - CR/nCR: 6%
 - PR: 30%
- Response duration: median 10 cycles (~8 months), range 1–39 cycles (~1–29 months)
- Median treatment duration: 6 cycles (range 4–17)
- 11 patients remain on therapy beyond 1 year

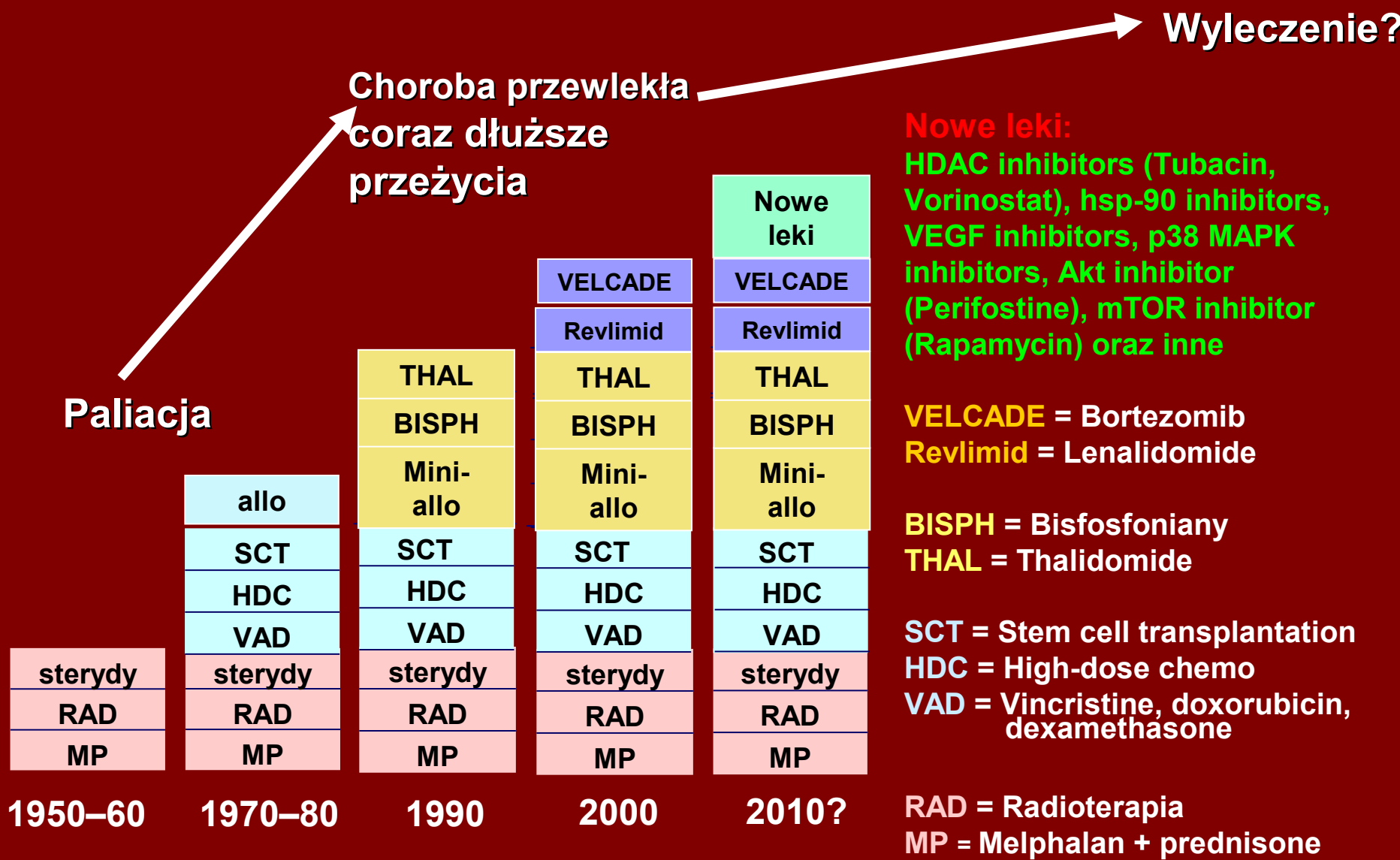
Faza pierwsza badania Revlimid + Bortezomib: efekty uboczne



Wnioski

- **Terapia z użyciem bortezomibu oferuje**
 - **Wysokie odpowiedzi przy leczeniu pierwszo-liniowym**
 - **Wysoki odsetek CR**
 - **Nową alternatywę dla przeprowadzania transplantacji**
 - **Zadowalające i lecznicze odpowiedzi**
 - **Aktywność u chorych z bardzo wysokim ryzykiem MM**

Zmieniające się opcje terapeutyczne



Bortezomib w tzw. „szpiczakowej chorobie kostnej”

- **In vitro studies**

- Bortezomib and Lenalidomide inhibited osteoclast activity and development¹
- Bortezomib pre-treatment protected osteoblasts against detrimental effects of prednisolone²

- **Clinical studies**

- Prospective single-agent study³
 - Bortezomib demonstrated significant and potent anabolic effect on bone in pts with MM
- Combination study: Bortezomib + Doxorubicin + Dex⁴
 - Reduction in bone resorption

1. Breitkreutz *et al.* (abstract 1184)

2. Soe *et al.* (abstract 3523)

3. Zangari *et al.* (abstract 2719)

4. Terpos *et al.* (abstract 3596)

Wpływ bortezomibu i sterydów na komórki szpiczakowe, osteoklasty i osteoblasty

Study

- Myeloma cells, osteoclasts and osteoblasts treated with clinically relevant doses of bortezomib and prednisolone

Results

- **Effect on myeloma cells**
 - Bortezomib single-agent or in combination with prednisolone effective at killing myeloma cells
- **Effect on osteoclasts**
 - Bortezomib inhibited osteoclast activity
 - In combination with prednisolone, osteoclasts were killed
- **Effect on osteoblasts**
 - Bortezomib did not influence osteoblast survival
 - Prednisolone reduced osteoblast survival

Anaboliczny wpływ bortezomibu – badanie prospektywne

Pacjenci: n=20, 11 chorych zakończyło badanie

Leczenie

- Bortezomib 1.3mg/m² (n=10) lub 1.0mg/m² (n=10), w dniach 1, 4, 8 i 11 (3 x 21-dniowych cyklach)
- Bez bisfosfonianów lub sterydów podczas okresu terapii w badaniu

Wyniki

	Baseline	After 3 cycles of bortezomib	P value
Bone volume/total volume (n=7)	13–80%	mean increase 37% (in 6 patients)	<0.034
Trabecular thickness (n=7)	20–456%	Increased in 5 patients	
Histological bone histomorphometry	lack of osteoid formation and osteoblast activity	marked increase in osteoid and osteoblast numbers	
Tetracycline incorporation	18%	63%	<0.03
Osteocalcin (n=11)	Low in 10/11 patients: 11–50 ng/mL	increased in 9 patients by 403%	<0.037
BALP (n=10)	4.5–48.4 ug/L	increased in 6/10 patients	

PAD u *de novo* chorych: wpływ na resorpcję kostną oraz angiogenezę

Objective: Evaluate PAD in high-risk, newly diagnosed MM; effect on bone remodelling and angiogenesis

Patients (n=23)

Treatment

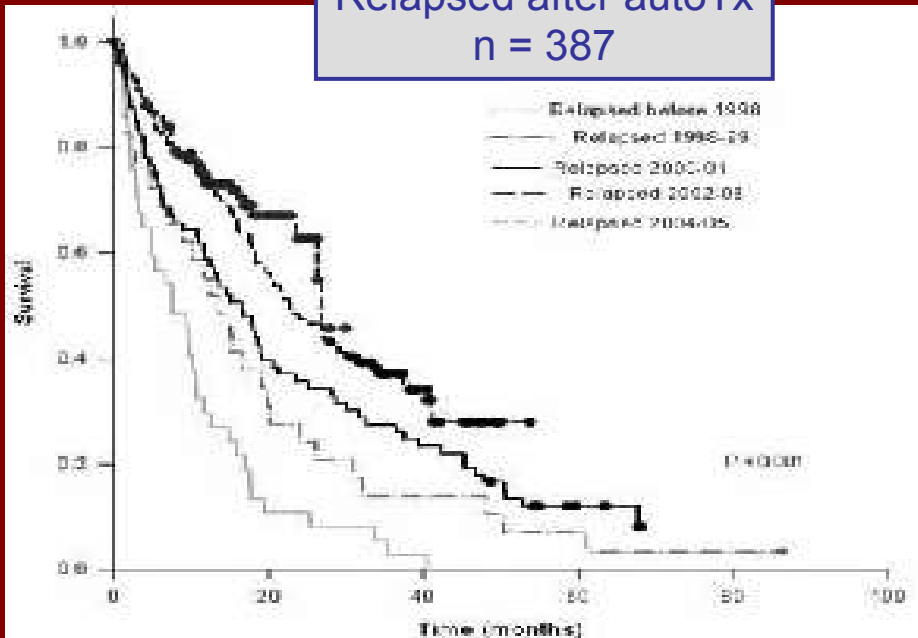
- Bortezomib 1.3 mg/m² days 1,4,8,11, dex 40 mg days 1-4, 8-11, doxorubicin 9 mg/m² days 1-4

Results

- CR+PR 95%, CR 26%, VGPR 13%
- At baseline:
 - increased levels of CTX, TRACP-5b, OPG, angiogenin and Ang-2 compared with controls (p>0.01)
 - Reduce ratio of Ang-1/Ang-2
- Following PAD
 - reduction in bone resorption markers (p<0.01)
 - Increase in bALP (p=0.09)
 - Significant increase in Ang-1/Ang-2 ratio (p=0.006)
 - No patient developed skeletal related event Terpos *et al.* (abstract 3596)

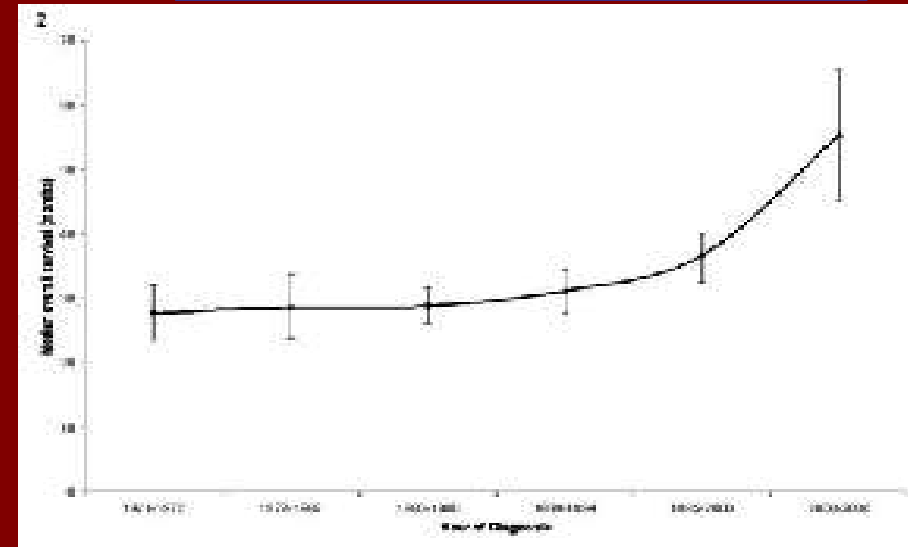
Szpiczak mnogi w erze nowych leków

Relapsed after autoTx
n = 387



Overall survival > 2000
→ + 12 mths

Newly diagnosed MM (1971-2006)
n = 2981



Overall survival > 1996
→ from 30 to 45 mths

Nowe leki (thalidomide, bortezomib i lenalidomide) znacząco wydłużają przeżycie u chorych ze szpiczakiem mnogim

*XII International Myeloma Workshop
odbędzie się w New Delhi w Indiach
od 26 lutego do 1 marca 2009*

