



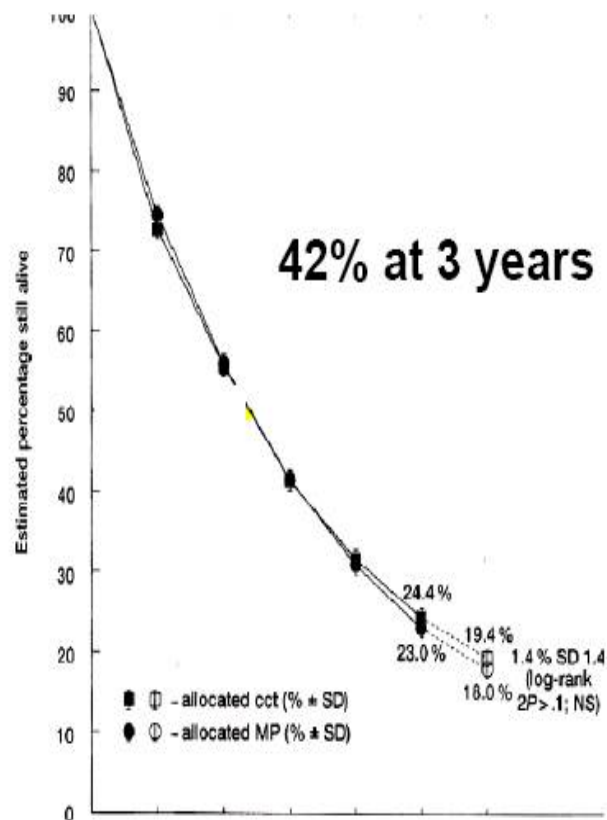
Nowości w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim – doniesienia po spotkaniu ASH w San Francisco

dr n. med. Artur Jurczyszyn

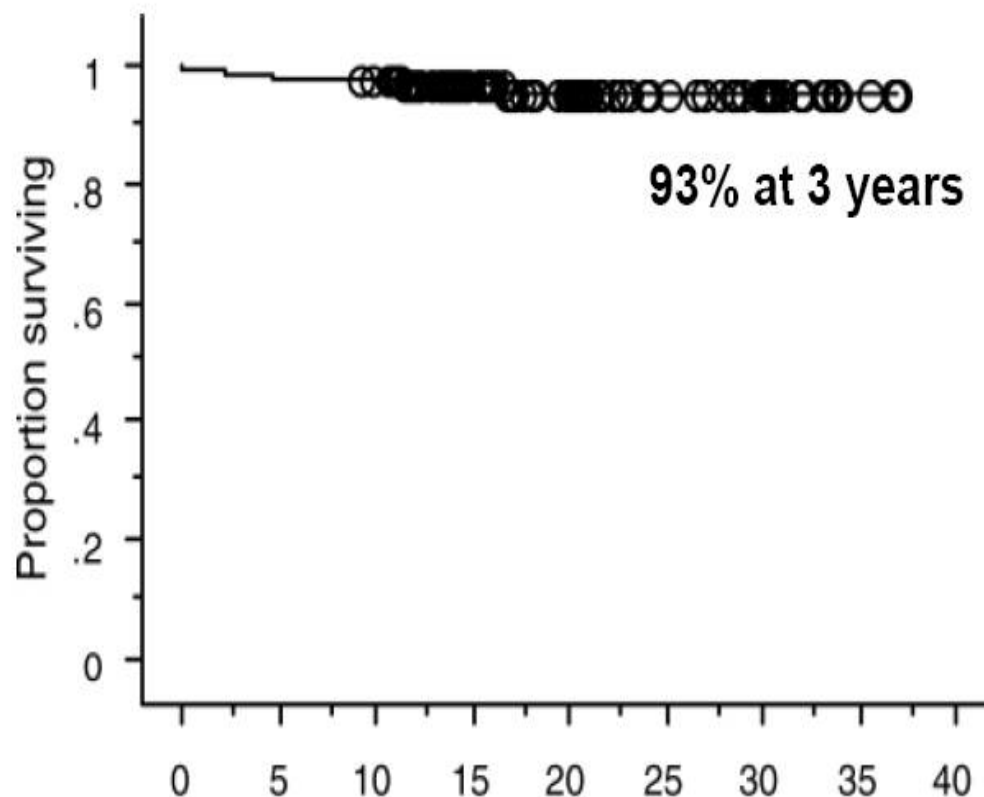
Klinika Hematologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie

26 stycznia 2009 roku

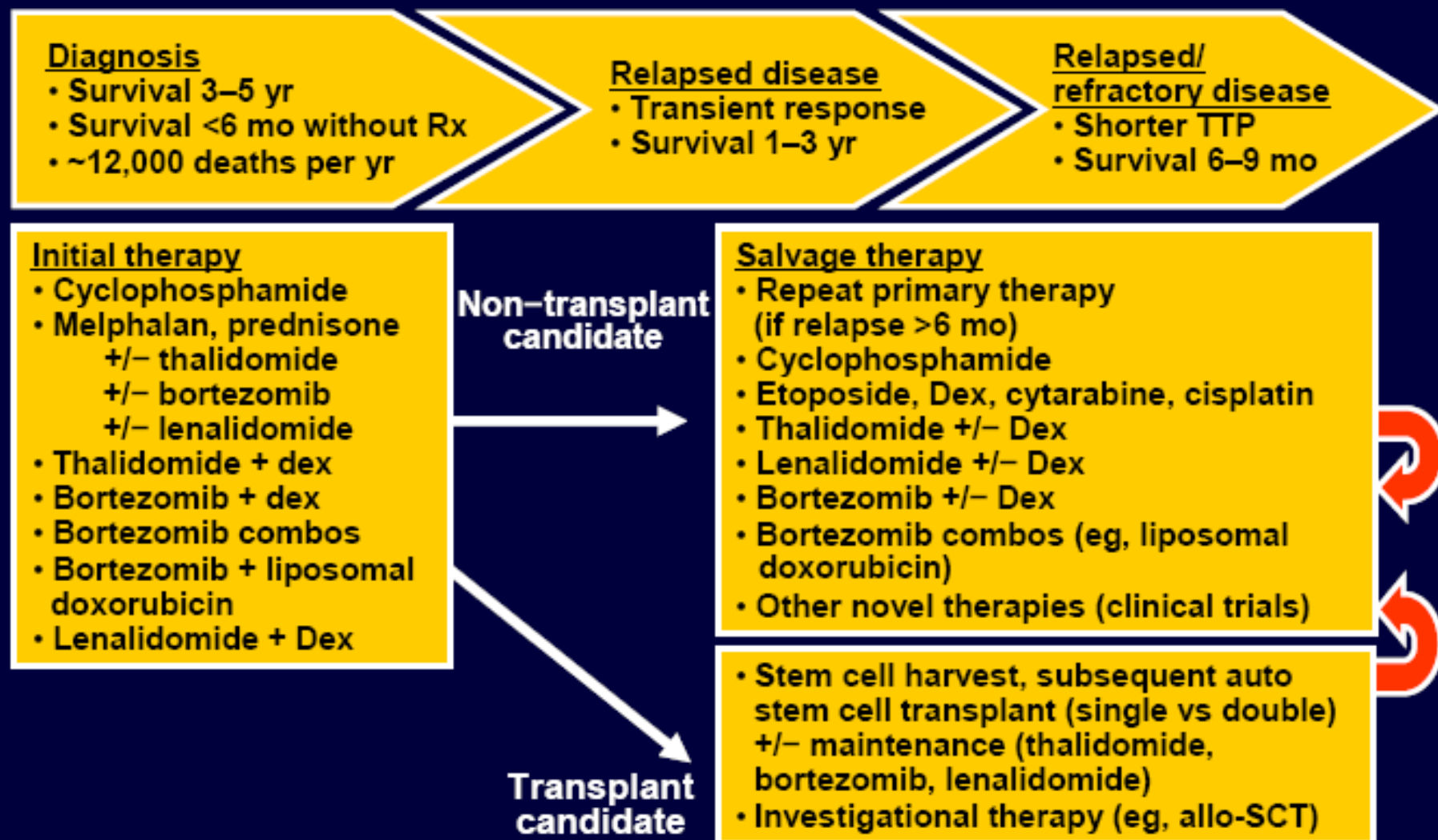
MP Era



2008



2008 NCCN Practice Guidelines in Multiple Myeloma



October 2008, Volume 83, Number 10 [[Table of Contents](#)]

[Create account](#)

COMMENTARY

Treatment of Myeloma: Cure vs Control

S. VINCENT RAJKUMAR, MD

Although not often openly acknowledged, “cure vs control” is the dominant philosophical difference behind many of the strategies, trials, and debates related to the management of myeloma. Should we treat patients with myeloma with multidrug, multitransplant combinations with the goal of potentially curing a subset of patients, recognizing that the risk of adverse events and effect on quality of life will be substantial? Or should we address myeloma as a chronic incurable condition with the goal of disease control, using the least toxic regimens, emphasizing a balance between efficacy and quality of life, and reserving more aggressive therapy for later?

when it was found to prolong survival compared with conventional chemotherapy.^{1,2} Subsequently, bisphosphonates were found to be effective in decreasing the incidence of bone lesions.^{3,4} In the past decade, thalidomide,⁵ bortezomib,¹¹⁻¹³ and lenalidomide^{14,15} emerged as effective agents for the treatment of myeloma, producing spectacular results in combination with other known agents in terms of response rate, CR rate, progression-free survival (PFS), and (more recently) overall survival. Numerous combinations have been developed, resulting in a veritable alphabet soup of clinical trials,¹⁶ and drug combinations are vying with each other for the highest response rate (and promi-

Bortezomib w szpiczaku mnogim

- 2000 Faza I: bezpieczny lek o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej
- 2000 Celem terapii jest apoptoza komórek nowotworowych, działanie na podścielisko szpiku kostnego
- 2001 Faza II badań u chorych opornych/nawrotowych
- 2003 lek zatwierdzony przez FDA: 35% odpowiedź kliniczna (CR), sukces kliniczny, długość odpowiedzi 12 miesięcy
- 2004 Faza III badań vs Dex u chorych opornych z MM
- 2005 FDA przyjmuje: wydłużenie TTP i OS
- 2006 Wysoka odpowiedź i CR przy leczeniu pierwszoliniowym
- 2006 powstają nowe inhibitory proteasomów
- 2007 Faza III badań u chorych z *de novo* MM
- 2008 FDA zatwierdza lek jako terapię pierwszoliniową



SPEED
LIMIT
30

PARADISE
CLEANERS

CHELSEA
PLACE

VELCADE[®]
(bortezomib) FOR INJECTION

TAXI

623



YELLOW
CAR COOPERATIVE

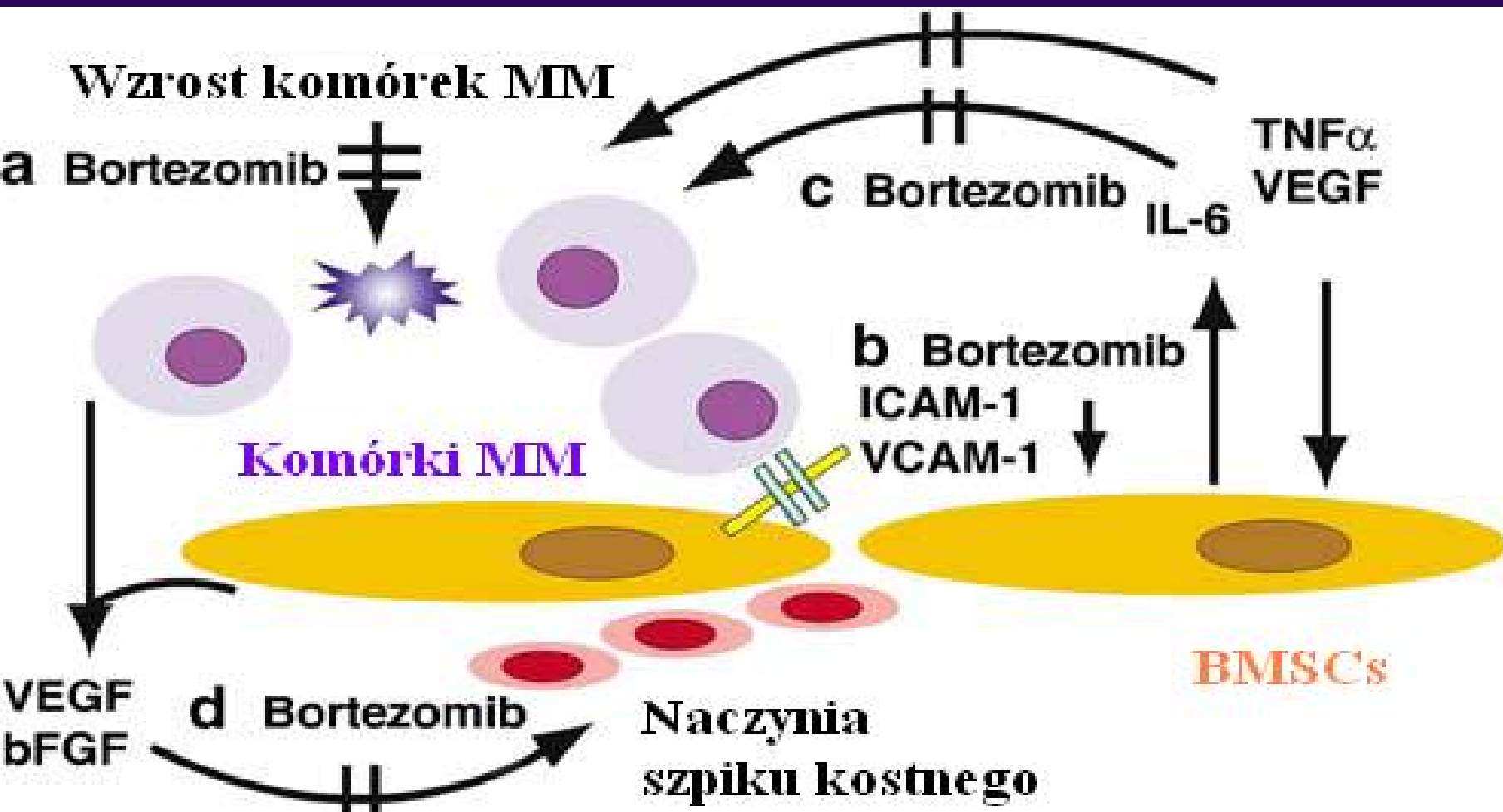
SAN FRANCISCO TAXICAB

333-3333

623



Bortezomib – mechanizm działania i zastosowanie w szpiczaku mnogim



1. Rajkumar, uaktualnione badanie ECOG E4A03 z ASCO: RD vs Rd

*Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dex. versus lenalidomide plus low-dose dex. in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by the ECOG:
Analysis of response, survival, and outcome with primary therapy and with SCT*

Median Follow-up 36 Months

3 Year OS = 75%

VGPR within 4 Cycles **42 vs 24% (Rd vs RD)**

Landmark analysis:

4 cycles only

3 year OS = 50%

4 cycles and SCT

3 year OS = 92%

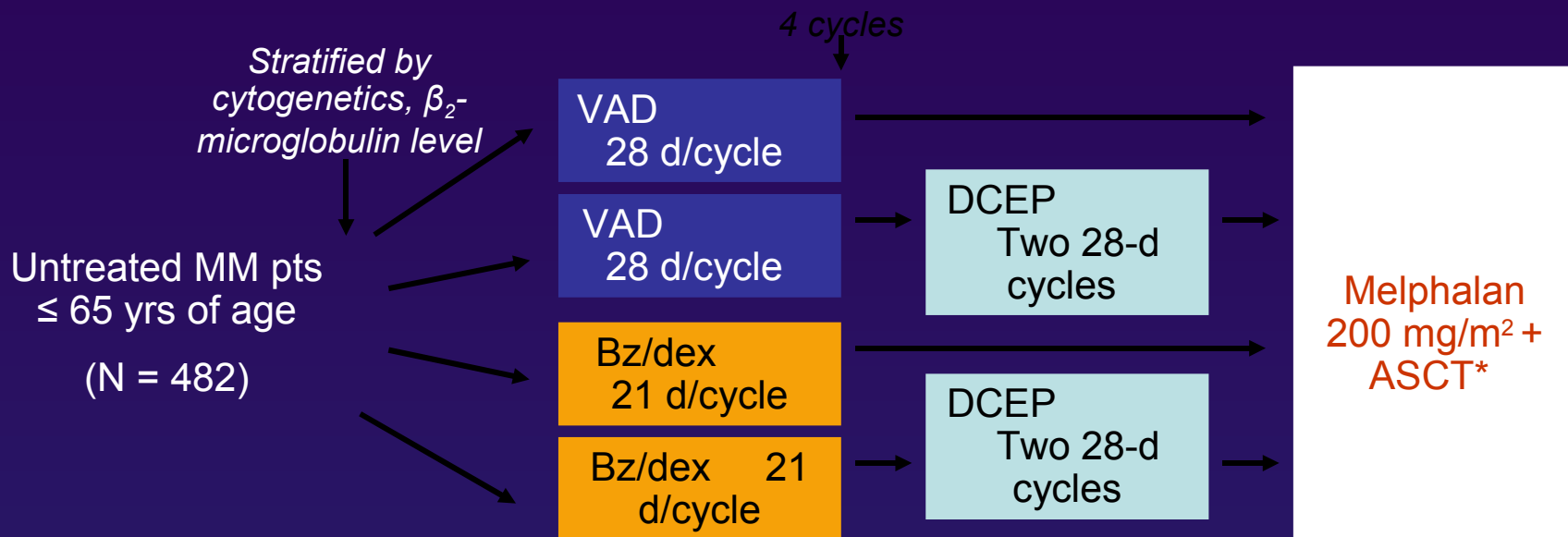
no SCT, cont. Rd/RD

3 year OS = 79%

(OR=91%, CR=22%, CR& VGPR = 57%)

Overall IIT Analysis shows TTP = 26 months, with SCT =>30 months

2. IFM2005/01 Trial: Bz + Dex vs VAD in Newly Diagnosed Patients



*Second ASCT or reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation if < VGPR.

- VAD: vincristine 0.4 mg/m² + doxorubicin 9 mg/m² d 1-4 continuous infusion; dex 40 mg d 1-4 (cycles 1-4) and d 9-12, 17-20 (cycles 1-2)
- Bz/dex: bz 1.3 mg/m² d 1, 4, 8, and 11; dex 40 mg d 1-4 (cycles 1-4) and d 9-12 (cycles 1-2)
- DCEP: dex 40 mg d 1-2; cyclophosphamide 15 mg/m², etoposide 400 mg/m², and cisplatin 10 mg/m² d 1-4 continuous infusion

IFM2005/01 Trial: Updated Results

- Preliminary results: higher CR + VGPR rates with bz/dex compared with VAD after induction and after ASCT^[1]
- Updated results confirmed by independent review response committee and include OS and PFS data^[2]
- Higher response rates with bz/dex compared with VAD post induction therapy^[2]
- Post induction response rates were significantly higher with bz/dex than with VAD across all prognostic subgroups^[2]

Response to Induction, %	VAD (± DCEP) (n = 242)	Bz/Dex (± DCEP) (n = 240)	p Value
≥ VGPR	16	39	< .0001
• CR	1	6	.0109
• CR + nCR	7	15	.0035
≥ PR	65	82	< .0001
MR + SD	28	13	--
PD	4	5	--
Death	3	0.5	--

1. Harousseau JL, et al. ASCO 2008. Abstract 8505.
2. Harousseau JL, et al. ASH 2008. Abstract.

IFM2005/01 Trial: Updated Results (cont'd)

Outcome	VAD (± DCEP)	Bz/Dex (± DCEP)	<i>P</i> Value
Best response, %			
• ≥ VGPR	47	68	< .0001
• CR + nCR	32	39	< .0001
2-yr PFS, %	60	69	.0115
Median PFS duration, mos	28	Not reached	--
2-yr OS, %	88	90	.4689

- Bz/dex treatment associated with higher rates of PFS but not OS
- Toxicities (including hematologic) during induction therapy were similar between treatment arms
- Higher incidence of PN in bz/dex treatment arms, but toxicity was manageable
 - Grade 2: 8% vs 18% ($P = .002$)
 - Grade 3/4: 2% vs 7% ($P = .008$)

3. Sonnefeld, abstract #653

PAD vs VAD induction (HOVON-65, GMMG-HD4)

First Analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Adriamycine, Dexamethasone (PAD) Vs VAD as Induction Treatment Prior to High Dose Mel (HDM) in Patients with nnMM

PAD/V_{main} vs VAD/T_{main} , n=300

Results

- Induction response: **≥VGPR 42 vs 15%, CR 5 vs 1%**
- Post SCT: **≥VGPR 80 vs 50%, CR 23 vs 9%**
- PN: 29 vs 23% (Gr2 13%vs17%, Gr3/4 =16% vs 6%)
- GI: 38 vs 30%
- Fatigue: 29 vs 26%
- SC collection 100% successful with PAD

4. Mateos, abstract # 651

VMP vs VTP

Bortezomib (Velcade)-Melphalan-Pred. (VMP) Versus Velcade-Thalidomide-Pred. (VTP) in Elderly Untreated MM Patients: Which Is the Best Partner for Velcade: An Alkylating or An Immunomodulator Agent?...

- VMP n = 130, VTP n=130
- **ORR 81 vs 81%,**
- CR IF-ve 22 vs 27%, prolonged trmt improved CR
- Cyto high risk: with VMP n.s., with VTP sign. worse CR IF-
- OS 2y 88 vs 93% n.s.
- With “light”* VMP only 5% $\geq$ Gr3 PNP vs 9% (but n.s. diff.)
- VMP higher infection rate, 7 vs 1% sign. -> antibiot. prophyl. needed
- discontin. 17 vs 8%

*Velcade light was the term used by presenters to describe the reduced schedule of bortezomib to 9 x 5 weekly cycles of 1.3mg/m² given on days 1,8,15 & 22. This was used in Mateos study #651 and Palumbo study #652 as a way of reducing Peripheral Neuropathy.

Porównanie odpowiedzi przy leczeniu pierwszo- liniowym w różnych próbach klinicznych

	MPT Palumbo	VMP VISTA	RD SWOG	RD ECOG	Rd ECOG	Rd Continuous RX ECOG
Median Age	72	71	65	66	65	66
ISS III		34% (Stage III)	30%	26%	25%	24%
D/S Stage II/III	96%					
ORR	76%	71%	75%	82%	71%	91%
CR	16%	30%	15%	17%	14%	22%
>VGPR	37%	41%	62%	51%	40%	57%
PR	39%	40%	14%			
PFS (Months)	33	18	77% (1 yr)	19 (4 Month Trial)	22 (4 Month Trial)	
TTP (Months)	27	21		22	23	
1 Yr	87%		93%	88%	96%	
2 yr	82%	83%		75%	87%	93%
3 yr		72%				79%
DOR		20 Months		>22 Months	> 25 Months	25 Months
MED OS (Months)	45					

Porównanie toksyczności przy leczeniu pierwszo-liniowym w różnych próbach klinicznych

	MPT	VMP	RD	RD	Rd	Rd Continuous RX
	Palumbo	VISTA	SWOG	ECOG	ECOG	ECOG
	EHA 2008	NEJM 2008 EHA 2008	ASCO 2008	ASH 2008	ASH 2008	ASH 2008
Median Age	72	71	65	66	65	66
ISS III		34% (Stage III)	30%	26%	25%	24%
D/S Stage II/III	96%					
Toxicity	Grade 3/4	Grade 3/4	Grade 3/4	Grade 3/4	Grade 3/4	Grade 3/4
Thrombocytopenia	3%	40%	4%	5%	6%	
Neutropenia	16%	37%	14%	12%	19%	
PN	8%	15%		2%	2%	
DVT/PE	12%	1%	25%	26%	12%	

Lenalidomide, Bortezomib oraz Dexamethasone u pacjentów z de novo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim: wysoka skuteczność leczenia w grupie wysokiego ryzyka – uaktualnienie danych z I/II fazy badań klinicznych

Paul Richardson,¹ Sagar Lonial,² Andrzej Jakubowiak,³ Sundar Jagannath,⁴ Noopur Raje,⁵ David Avigan,⁶ Irene Ghobrial,¹ Robert Schlossman,¹ Amitabha Mazumder,⁴ Nikhil Munshi,¹ David Vesole,⁴ Robin Joyce,⁶ Deborah Doss,¹ Diane Warren,¹ Stephen Hayes,¹ Sarah Kaster,⁵ Carol Delaney,⁶ Marisa Lauria,⁶ Constantine Mitsiades,¹ Teru Hideshima,¹ Robert Knight,⁷ Dixie-Lee Esseltine,⁸ and Kenneth Anderson¹

¹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ²Winship Cancer Institute, Atlanta, GA; ³University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Michigan, MI; ⁴St. Vincent's Comprehensive Cancer Center, New York, NY;

⁵Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁶Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA;

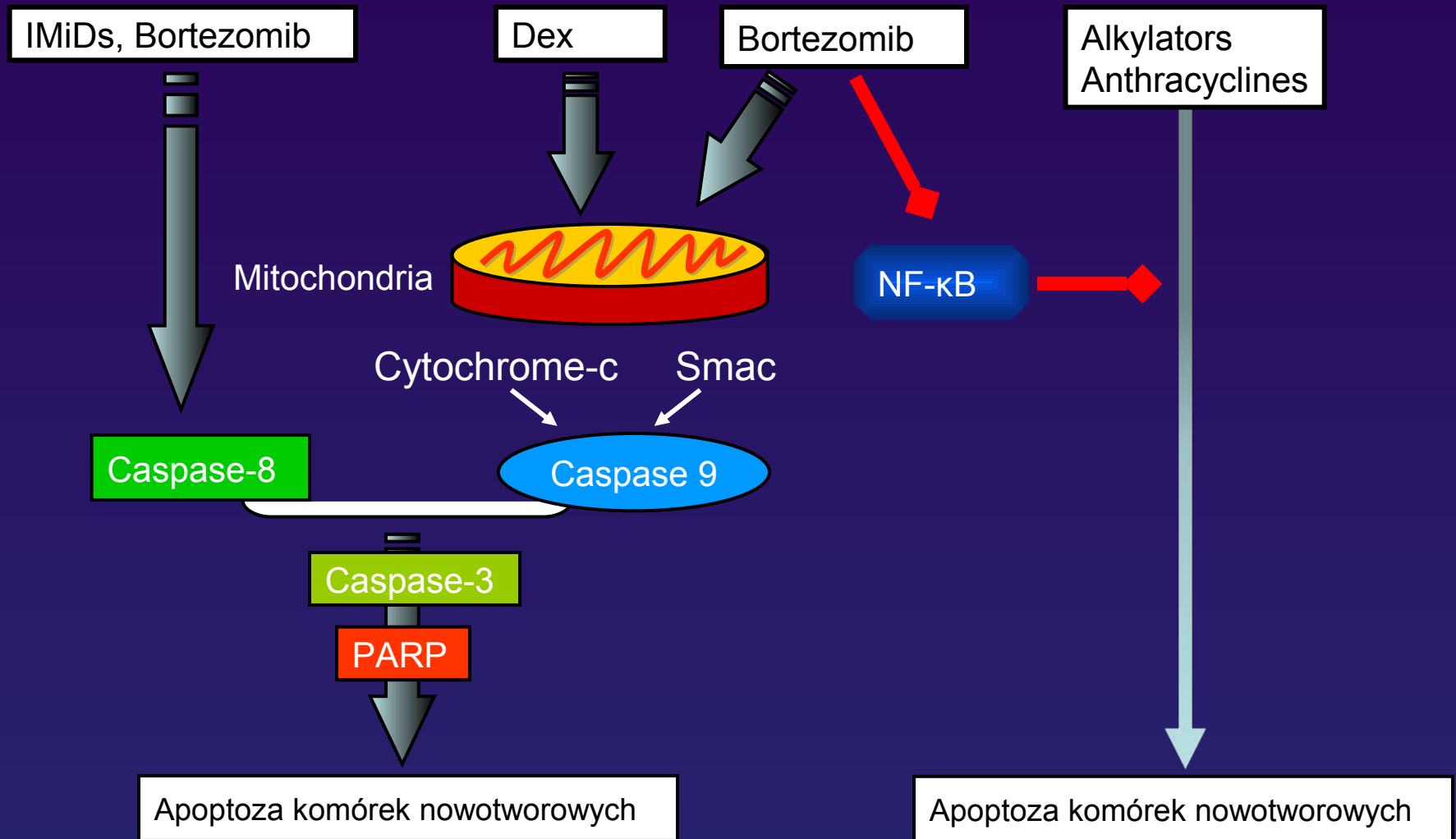
⁷Celgene, Inc., Summit, NJ and ⁸Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA.

- **Bortezomib (Bz) jako pojedynczy lek^{1,2} oraz lenalidomide (Len) z dexamethasonem (Dex)^{3,4} to aktualnie leczenie zatwierdzone dla pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim (MM), którzy otrzymali wcześniej ≥ 1 linię terapii**
 - **Randomizowane badania III fazy wykazały zdecydowaną wyższość Bz^{1,2} oraz Len/Dex^{3,4} versus wysokodozowany Dex**
- **Bz został w 2008 roku zatwierdzony do leczenia u chorych z de novo zdiagnozowanym MM⁵**
- **Bz/Dex⁶⁻⁸ i Len/Dex^{9,10} są wysoce aktywnymi połączeniami w leczeniu pierwszo-liniowym MM**

- Richardson, *et al.* N Engl J Med 2005;352:2487–98.
- Richardson, *et al.* Blood 2007;110:3557–60.
- Weber, *et al.* N Engl J Med 2007;357:2133–42.
- Dimopoulos, *et al.* N Engl J Med 2007;357:2123–2132.
- San Miguel, *et al.* N Engl J Med 2008;359:906–17.

- Jagannath, *et al.* Blood 2006;108:238–9a (abstract).
- Harousseau, *et al.* Haematologica 2006;91:1498–1505.
- Harousseau, *et al.* J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8505)
- Rajkumar, *et al.* J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8504)
- Lacy, *et al.* Mayo Clin Proc 2007;82:1179–84.

Połączenie leczenia i jego powód w szpiczaku mnogim



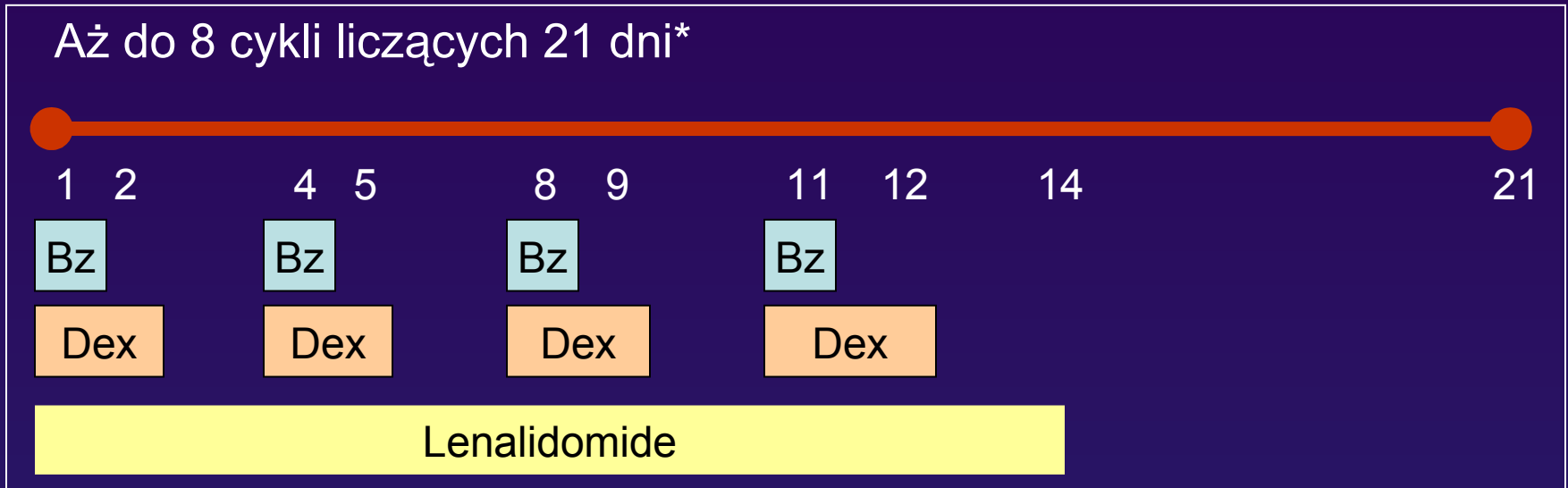
- **Badania przedkliniczne sugerują synergizm działania połączenia Len i Bz¹**
- **Faza II badania połączenia Len/Bz/Dex u chorych nawrotowych/opornych z MM pokazała:²**
 - **73% odpowiedzi (CR/nCR+PR+MR), włączając w to 55% CR/nCR+PR**
 - **Połączenie Len/Bz/Dex było dobrze tolerowane i jedynie u 1 pacjenta wystąpiła polineuropatia w stopniu G3 oraz u 2 chorych były powikłania zakrzepowe pod postacią DVT**
- **Faza I/II badania klinicznego pokazała wysoką skuteczność oraz możliwość ASCT przy połączeniu leczenia Len/Bz/Dex u de novo pacjentów z MM³ włączając w to chorych z tzw. wysokim ryzykiem**

- Mitsiades, *et al.* Blood 2002;99:452–530.
- Anderson, *et al.* J Clin Oncol 2008;26:Abstract 8545.
- Richardson, *et al.* J Clin Oncol 2008;26:Abstract 8520.

Cele

- **Główne i podstawowe:**
 - Zdefiniowania maksymalnie tolerowanej dawki leków (MTD) w połączeniu Len/Bz/Dex
 - Ocena odpowiedzi (CR+PR)
- **Wtórne:**
 - CR+PR po 4 i po 8 cyklach
 - CR+nCR odsetek odpowiedzi
 - TTP, DOR, PFS oraz OS
 - Ocena toksyczności i skutków ubocznych
 - Analiza cytogenetyczna, GEP
- **Pacjenci zakwalifikowani do procedury ASCT:**
 - Dane związane z mobilizacją materiału przeszczepowego (# CD34+, # ilość dni kolekcji, strategię harvestu)
 - Dana związane z wszczepieniem się materiału

Protokół badania



*Dex, 40 mg/dzień w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 oraz 12; 20 mg, w cyklach 5–8; zmniejszeni z 20 mg na 10 mg w cyklach 1–4/5–8 w zależności od toksyczności

- Pacjenci z odpowiedzią $\geq$ PR mogli przejść do procedury ASCT po $\geq$ 4 cyklach
- Po 8 cyklach terapia podtrzymująca u pacjentów odpowiadających na leczenie obejmowała podawanie raz w tygodniu Bz i Dex
- Leczenie przeciwzakrzepowe obejmowało aspirynę w dawce 81 lub 325 mg dziennie
- Obowiązkowe leczenie przeciwwirusowe przeciwko Herpes Zoster

Dawki leków w fazie I

Dose level*	Len	Bz	Dex**
1	15 mg/day	1.0 mg/m ²	40 mg
2	15 mg/day	1.3 mg/m ²	40 mg
3	20 mg/day	1.3 mg/m ²	40 mg
4	25 mg/day	1.3 mg/m ²	40 mg
4M	25 mg/day	1.3 mg/m ²	20 mg

*An additional dose level, 4M, was introduced based on safety data;
20 mg Dex, cycles 1–4, and 10 mg Dex, cycles 5–8

**40 mg, cycles 1–4; 20 mg, cycles 5–8

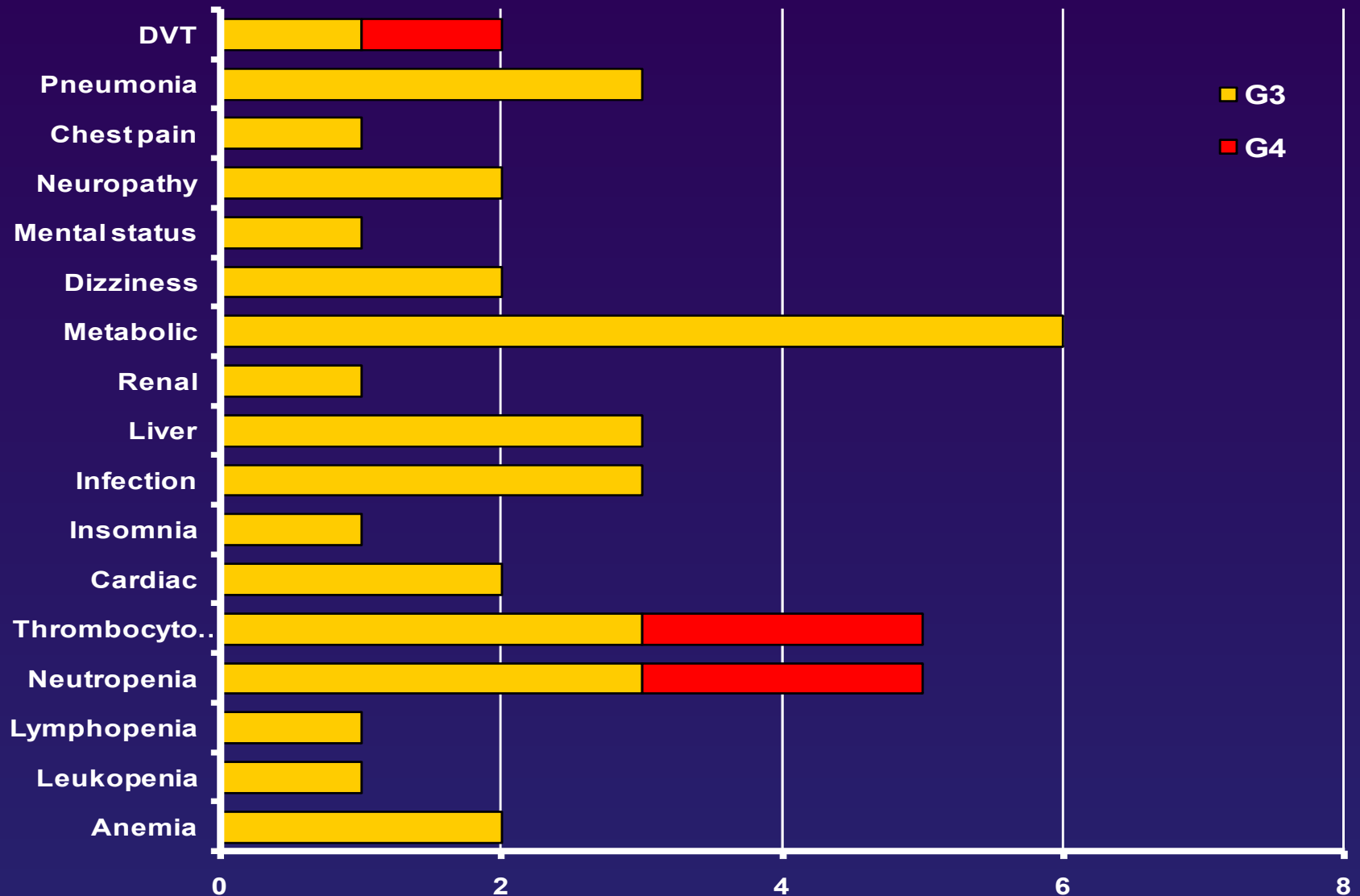
Podstawowa charakterystyka - faza I/II

Charakterystyka	N=66*
Średnia wieku, lata	58 (22–86)
Mężczyźni, n (%)	36 (55)
Typ choroby, n (%)	
IgG	44 (67)
IgA	14 (26)
łańcuch lekki κ	2 (4)
łańcuch lekki lambda λ	1 (2)
ISS stopień II/III w chwili diagnozy, n (%)	33 (50)
Durie-Salmon II/III przy diagnozie**, n (%)	41 (65)

* 68 pacjentów włączono; 2 chorych dane utracono

** Dane na podstawie analizy 63 spośród 66 pacjentów dostępnych danych

Toksyczność leczenia: G3/4



Całkowita odpowiedź (n=65)

- Najlepsza odpowiedź (EBMT/UC) u 65 analizowanych pacjentów*:
 - 17 CR (26%)
 - 12 nCR (18%)
 - 36 PR (55%)
 - 20 VGPR (30%)
- Całkowita odpowiedź, $\geq$ PR: 100%
- $\geq$ VGPR: 74%
- CR/nCR: 44%

*dane z listopada 2008

Najlepsza odpowiedź – kohorty pacjentów

	Pacjenci	CR	nCR	VGPR	PR	MR
Faza I	31	6 (19%)	7 (23%)	9 (29%)	9 (29%)	0 (0%)
1	3	1	1	1		
2	3	2		1		
3	3	1	2			
4	6		2	2	2	
4M	16	2	2	5	7	
Faza II	34	11 (33%)	5 (15%)	11 (32%)	7 (21%)	0 (0%)
CAŁOŚĆ	65	17 (26%)	12 (18%)	20 (30%)	16 (25%)	0 (0%)

- Czas odpowiedzi dla chorych; średnio 2.8 miesiąca (1.4–25.6)

**Odpowiedź była niezależna
od cytogenetyki oraz stadium ISS**

	Normal	Abnormal	No Del 13q	With Del 13q	No t(4;14)	With t(4;14)
n* (63)	39	24	52	7	49	10
≥PR	100%	96%	100%	86%	98%	100%
<i>P</i>	0.381		0.119		1.00	
≥VGPR	69%	79%	75%	57%	73%	70%
<i>P</i>	0.560		0.375		1.00	
	ISS I		ISS II		ISS III	
n* (64)	33		21		10	
≥PR	97%		100%		100%	
<i>P</i>	0.385					
≥VGPR	51%		57%		80%	
<i>P</i>	0.421					
*pts with available data						

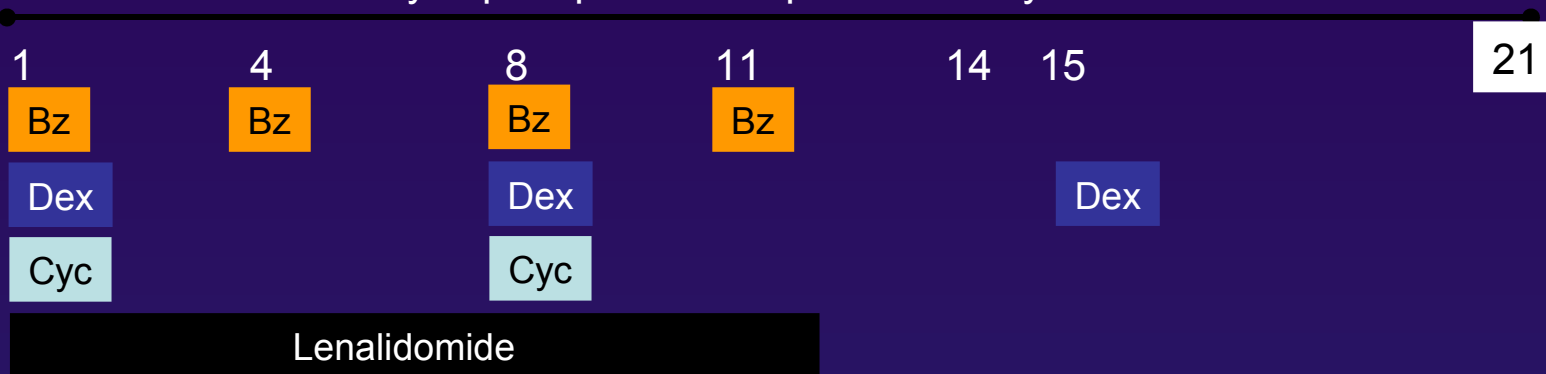
Wnioski

- Terapia Len/Bz/Dex jest związane z wysoką i trwałą odpowiedzią oraz jest dobrze tolerowane u pacjentów z de novo szpiczakiem, remisja jest niezależna od cytogenetyki oraz zaawansowania choroby wg ISS
 - **ORR 100%**
- Optymalne dawki leków to:
Len 25 mg, Bz 1.3 mg/m², Dex 20 mg
- Toksyczność terapii była niska – jedynie 2 osoby z polineuropatią w stopniu G3 (3%) oraz 3 osoby z powikłaniami zakrzepowymi DVT (4%)
- Mobilizacja komórek macierzystych do auto przeszczepienia była skuteczna u większości chorych (22 na 24 osoby)

Faza I/II – badanie EVOLUTION: VDCR u pacjentów de novo: wstępne wyniki

- Phase I trial design

Dose escalation of cyclophosphamide: up to 8 21-d cycles



Kumar S, et al. ASH 2008. Abstract 93.

- Prophylactic antibiotics, acyclovir, and anticoagulants permitted
- ASCT permitted in eligible patients after 4 cycles

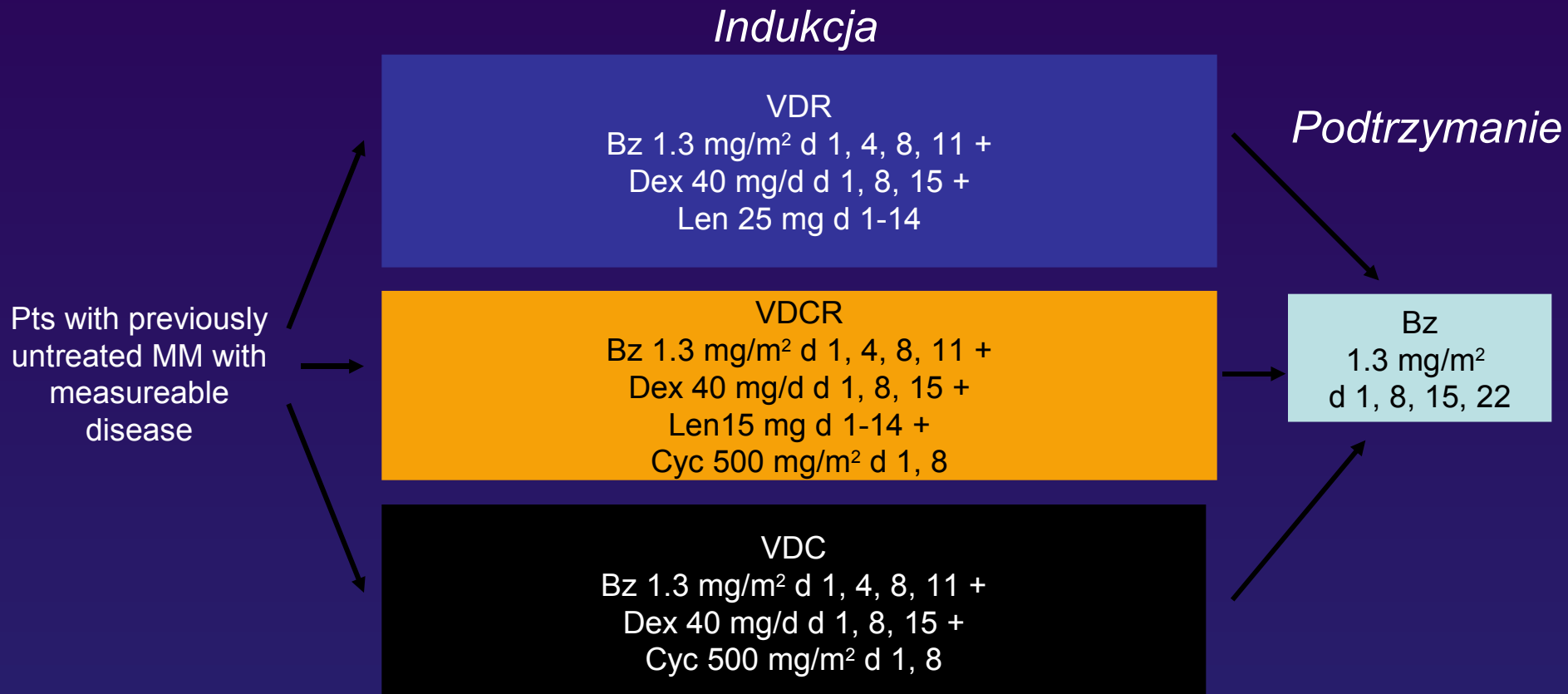
EVOLUTION: Faza I wyniki u 25 pacjentów

Odpowiedź, n (%)	Pacjenci (N = 25)
sCR	5 (20)
≥ CR	9 (36)
≥ VGPR	17 (68)
≥ PR	25 (100)

ORR 100%

- Median treatment duration: 6 cycles (range: 3-12)

EVOLUTION: Faza II badanie trwa



- Eligible patients may undergo ASCT after 4 cycles

Uaktualnione dane badania VISTA III fazy: Bortezomib plus melphalan–prednisone versus melphalan–prednisone u chorych nowo zdiagnozowanych ze szpiczakiem mnogim

**Jesús F. San Miguel,¹ Rudolf Schlag,² Nuriet K. Khuageva,³ Meletios A. Dimopoulos,⁴
Ofer Shpilberg,⁵ Martin Kropff,⁶ Ivan Spicka,⁷ Maria T. Petrucci,⁸ Antonio Palumbo,⁹
Olga S. Samoilova,¹⁰ Anna Dmoszynska,¹¹ Kudrat M. Abdulkadyrov,¹² Rik Schots,¹³ Bin
Jiang,¹⁴ Maria-Victoria Mateos,¹ Kenneth C. Anderson,¹⁵ Dixie L. Esseltine,¹⁶ Kevin
Liu,¹⁷ Andrew Cakana,¹⁸ Helgi van de Velde,¹⁸ Paul G. Richardson,¹⁵
for the VISTA-MMY-3002 trial investigators**

¹Hospital Universitario Salamanca, CIC, IBMCC (USAL-CSIC), Spain; ²Praxisklinik Dr. Schlag, Würzburg, Germany; ³SP Botkin Moscow City Clinical Hospital, Russian Federation; ⁴University of Athens School of Medicine, Greece; ⁵Rabin Medical Center, Petah-Tiqva, Israel; ⁶University of Münster, Germany; ⁷University Hospital, Prague, Czech Republic; ⁸University La Sapienza, Rome, Italy; ⁹Università di Torino, Italy; ¹⁰Nizhnii Novgorod Region Clinical Hospital, Russian Federation; ¹¹Medical University of Lublin, Poland; ¹²St Petersburg Clinical Research Institute of Hematology & Transfusiology, Russian Federation; ¹³Myeloma Study Group Belgian Hematological Society, Belgium; ¹⁴People's Hospital, Peking University, China; ¹⁵Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA; ¹⁶Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, USA; ¹⁷Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Raritan, USA; ¹⁸Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Beerse, Belgium

- Leczenie MP było do niedawna złotym standardem i obowiązywało przez wiele lat u chorych z MM nie kwalifikujących się do ASCT
 - CR przy leczeniu MP: <4%¹⁻⁴
 - Średnie OS przy MP to: 29–37 miesięcy¹⁻³
- **Bortezomib**: znacząca aktywność w monoterapii u chorych z opornym/nawrotowym MM^{5,6}
 - *In vitro* synergizm działania w połączeniu z lekami takimi jak melphalan⁷
- Badanie I/II fazy prowadzone przez grupę PETHEMA/GEM pokazało że połączenie bortezomibu z MP (VMP) skutkuje szybkimi i trwałymi odpowiedziami^{8,9}
 - 89% ≥PR z **32% CR**
 - **TTP wyniosło 27.2 miesięcy**⁸
 - OS było 85% (vs 38% dla historycznej grupy MP) w ciągu 38 miesięcy^{9,10}
 - Średnie OS nie zostało jeszcze osiągnięte reached⁸
 - **Leczenie VMP było dobrze tolerowane i trwało średnio 9 months**⁸

1. Palumbo et al. Lancet 2006;367:825-3.

2. Facon et al. Lancet 2007;370:1209-1218.

3. Myeloma Trialists' Collaborative Group JCO 1998;16:3832-42.

4. Waage et al. Blood 2007; 110: Abstract 78.

5. Richardson et al. N Engl J Med. 2003; 348:2609.

6. Richardson et al. N Engl J Med. 2005;352:2487.

7. Ma et al. Clin Cancer Res. 2003;9:1136.

8. Mateos et al. Blood 2006;108:2165-72.

9. Mateos et al. Haematologica 2008;93:560-5.

10. Hernandez et al. Br J Haematol 2004;127:159-64.

VISTA: VELCADE as Initial Standard Therapy in multiple myeloma: Assessment with melphalan and prednisone

- Randomizowane, międzynarodowe badanie III fazy (n=682), porównujące VMP vs MP u chorych wcześniej nie leczonych, którzy nie byli kandydatami do wysoko-dozowanej chemioterapii
- Badanie zakończono w dniu 15 czerwca 2007 roku; obserwacja trwa 16.3 miesiąca
- VMP wykazał zdecydowaną wyższość skuteczności nad MP
 - Wyniki zostały opublikowane (San Miguel et al, NEJM 2008¹)
- Na podstawie wyników tego badania, bortezomib został zatwierdzony:
 - W Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych z MM
 - W Unii Europejskiej i w Kanadzie do leczenia chorych nowo rozpoznanych z MM w połączeniu z MP

Protokół badania

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

VMP

Cycles 1–4

Bortezomib 1.3 mg/m² IV, d 1,4,8,11,22,25,29,32
Melphalan 9 mg/m² IV, and prednisone 60 mg/m² IV,
d 1–4

Cycles 5–9

Bortezomib 1.3 mg/m² IV, d 1,8,22,29
Melphalan 9 mg/m² IV and prednisone 60 mg/m² IV,
d 1–4

9 x 6-week cycles (54 weeks) in both arms

MP

Cycles 1–9

Melphalan 9 mg/m² IV and prednisone 60 mg/m² IV,
d 1–4

- ▶ Primary end point: TTP
- ▶ Secondary end points: CR rate, ORR, time to response, DOR, time to next therapy, OS, PFS, QoL (PRO)

- **Stratification:** β_2 -microglobulin, albumin, region

Charakterystyka demograficzna oraz dane dotyczące schorzenia

	VMP (N=344)	MP (N=338)
Male, %	51	49
White, %	88	87
Median age, years	71	71
Age ≥75 years, %	31	30
KPS ≤70%, %	35	33
ISS Stage I / II / III, %	19 / 47 / 35	19 / 47 / 34
Median β_2 M, mg/L	4.2	4.3
β_2 M <2.5 / 2.5–5.5 / >5.5 mg/L, %	12 / 55 / 33	12 / 55 / 33
Median albumin, g/dL	3.3	3.3
Albumin <3.5 g/dL, %	58	59
Region: Europe / N America / Other, %	78 / 9 / 12	78 / 9 / 13
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

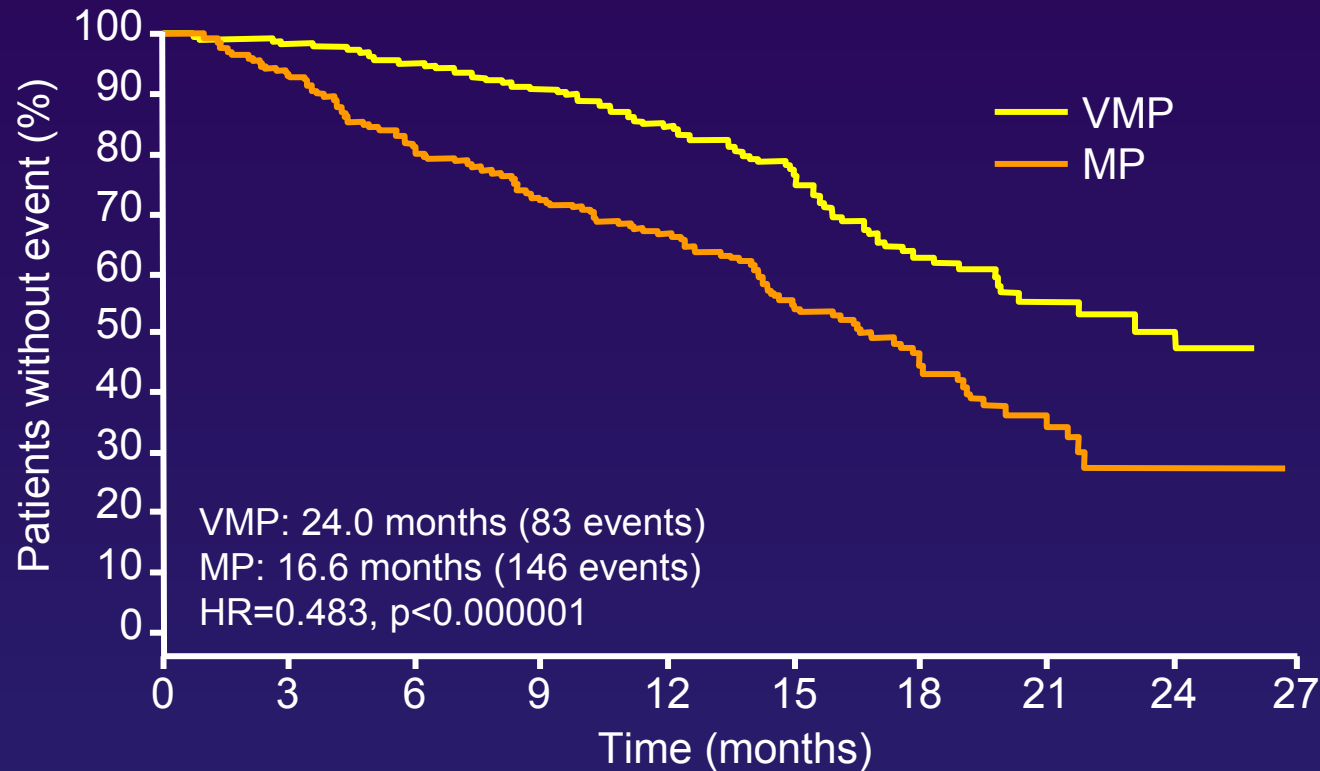
VISTA wstępna analiza: zdecydowanie lepsze odpowiedzi w ramieniu VMP vs MP

	VMP	MP	p-value
Best response by EBMT criteria			
Overall response rate (ORR), %	71	35	$<10^{-3}$
Complete response (CR)*	30	4	$<10^{-3}$
Median time to first response*, months	1.4	4.2	$<10^{-3}$
Median time to CR*	4.2	5.3	$<10^{-3}$
Median duration of response (DOR), months			
All responders	19.9	13.1	
Patients achieving CR	24.0	12.8	

*Medians shown for responding patients; p-values based on total study population; CR by International Uniform Response Criteria for VMP vs MP was 33% vs 4%, $p<10^{-3}$

TTP:

~52% redukcja ryzyka progresji w ramieniu VMP

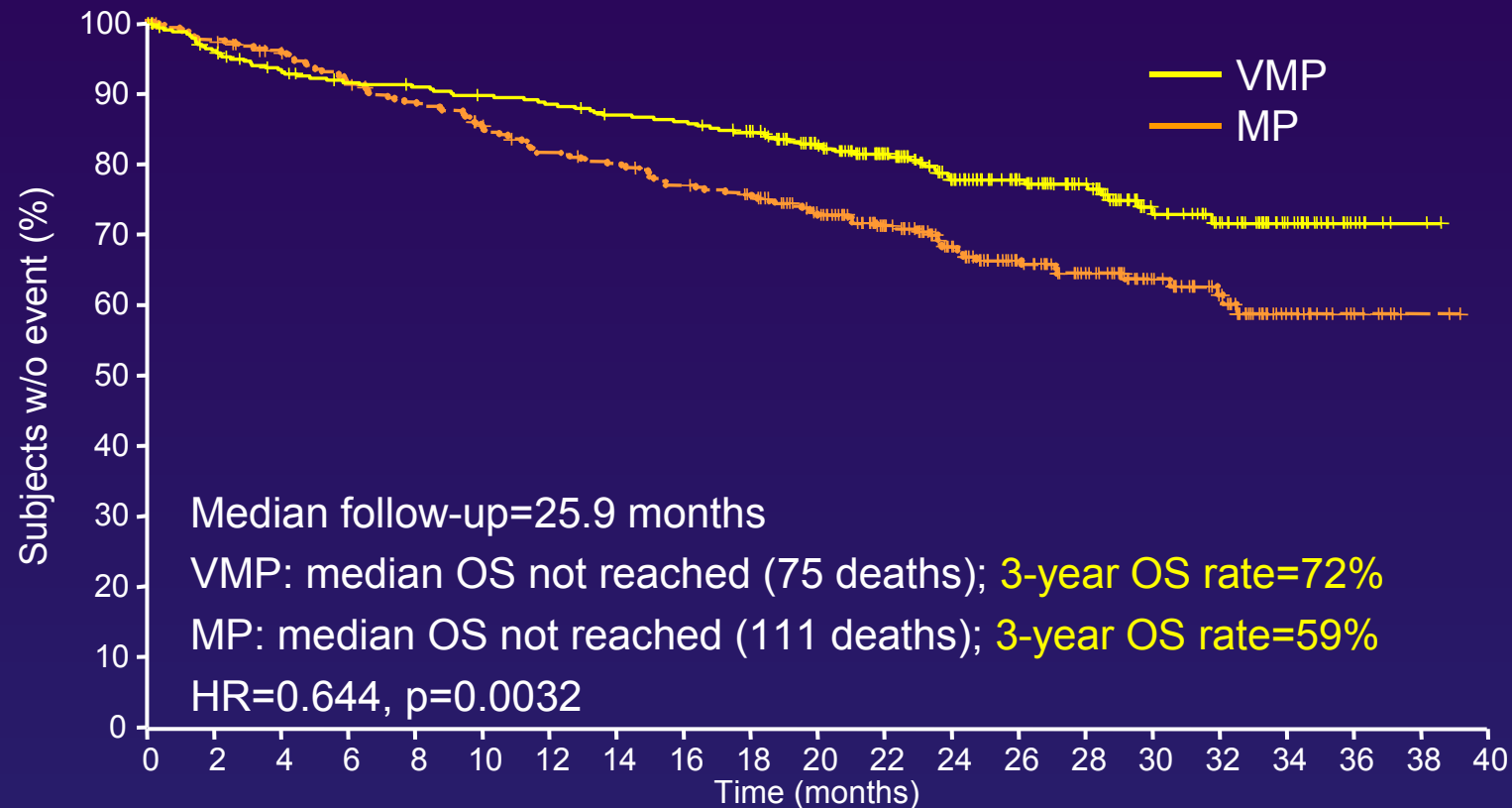


Number of patients at risk:

VMP:	344	295	272	245	185	111	65	31	17
MP:	338	296	241	206	152	86	53	22	5

OS: potwierdzona korzyść po terapii VMP

~36% redukcja ryzyka śmierci w ramieniu VMP

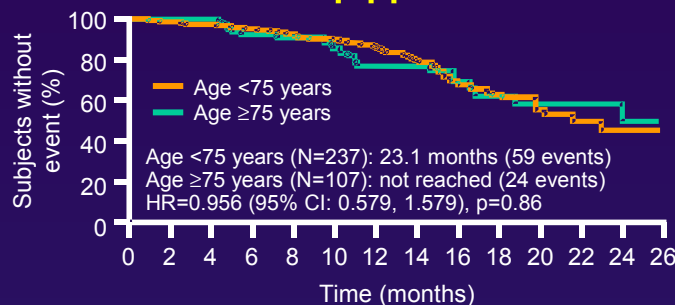


- ▶ 43% of MP patients who received subsequent therapy received bortezomib upon progression
- ▶ Patients received bortezomib >4 cycles:
OS at 1 & 2 years: 98.5% & 89%

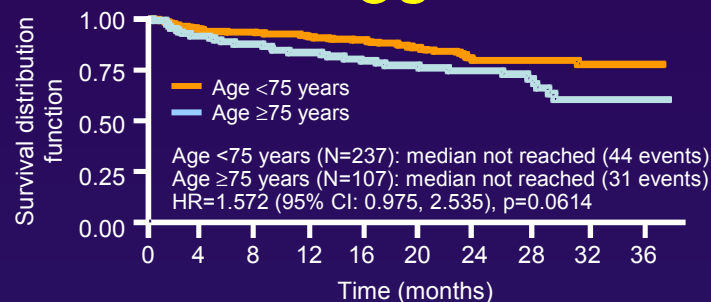
VMP: dobra skuteczność u pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi

TTP

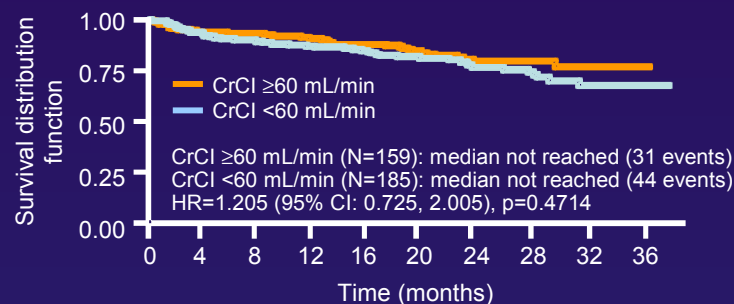
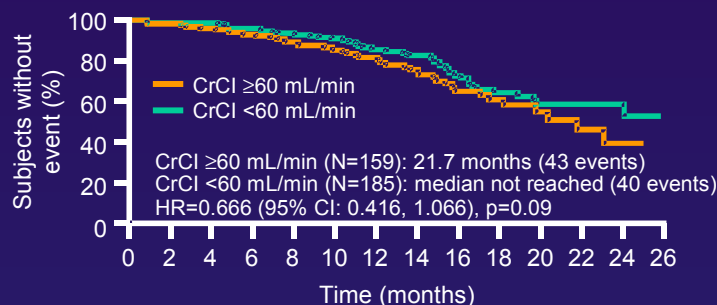
Age ≥ 75 vs
<75 years¹



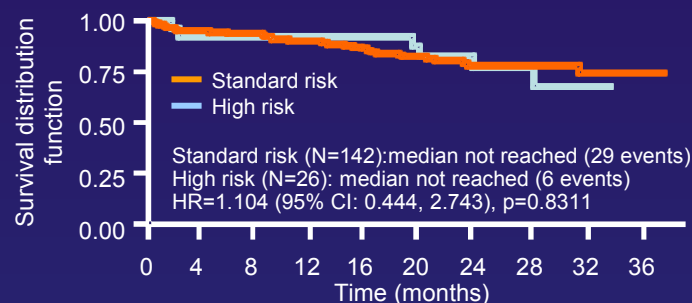
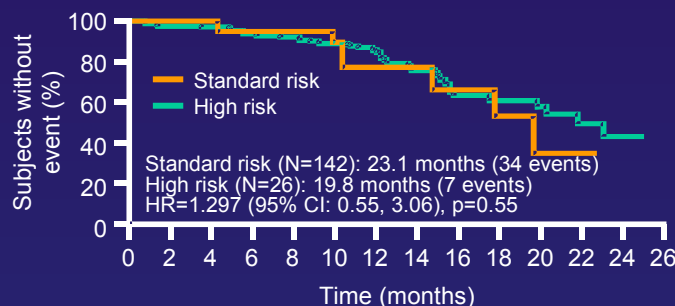
OS



CrCl <60 vs
 ≥ 60 mL/min²



High-risk
(t(4;14),
t(14;16), del 17p
vs standard-risk
cytogenetics by
FISH



1. Abstract submitted for presentation in full for IMW, 2009.

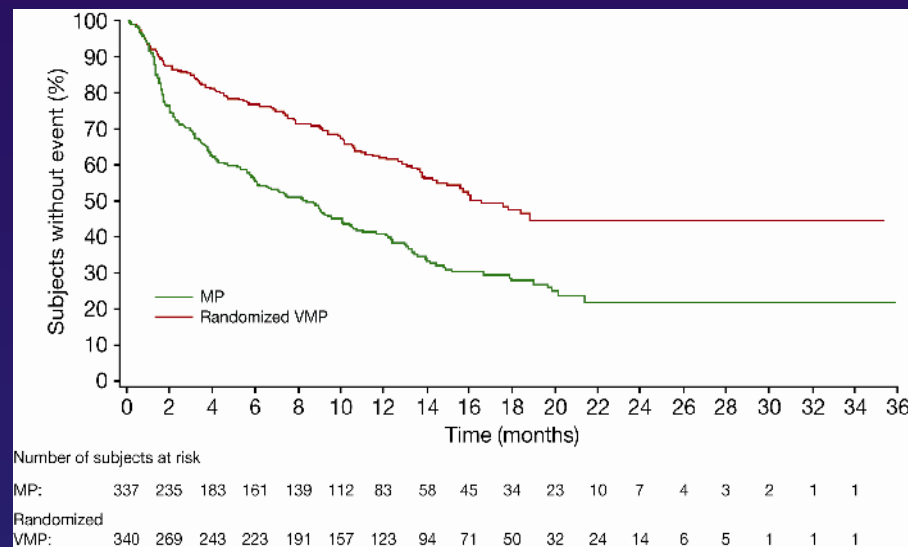
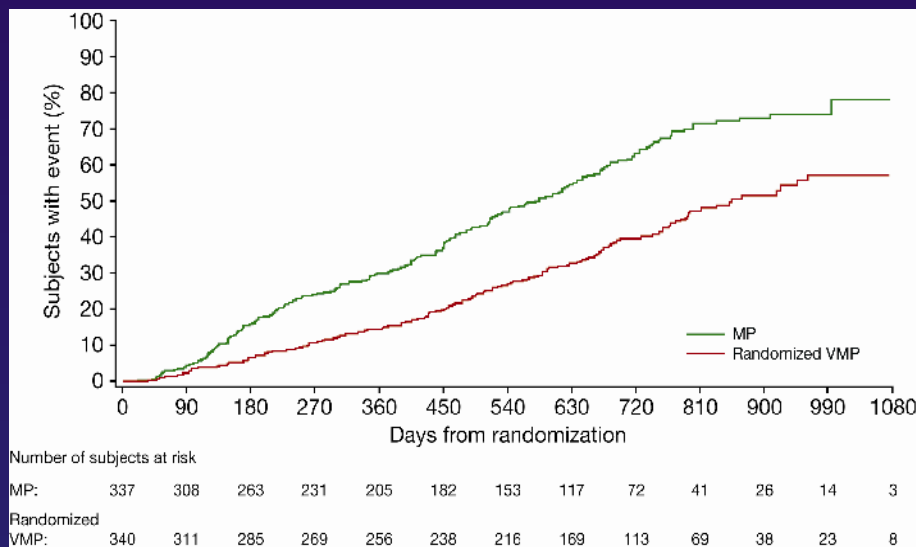
2. Poster presented at ASH 2008: Dimopoulos et al. Blood 2008;112:Abstract 1727.

Czas do następnej terapii (TTNT) i czas wolny od leczenia (TFI): zdecydowanie dłuższy w ramieniu VMP

- Median TTNT and TFI were significantly longer in the VMP versus MP arm:

TTNT 28.1 vs 19.2 months
(HR 0.53, $p < 0.000001$)

TFI 16.6 vs 8.4 months
(HR 0.54, $p < 0.000001$)



TTNT = Time to next therapy; TFI = Treatment-free interval

Działania niepożądane: uaktualnione dane

AE, %	VMP (N=340)		MP (N=337)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	29	11	23	15
Thrombocytopenia	20	18	16	15
Anemia	16	3	20	8
Gastrointestinal	19	1	5	0
Peripheral sensory neuropathy	13	<1	0	0
Fatigue	7	1	2	0
Asthenia	6	<1	3	0
Pneumonia	5	2	4	1
Herpes zoster	4	0	2	0

- Herpes zoster was more frequent with VMP (14% vs 4%)
 - Rate with VMP was only 3% among patients receiving antiviral prophylaxis
- Peripheral neuropathy was manageable and reversible
 - 79% of PN events improved (≥ 1 grade), median of 1.9 months
 - 60% of PN events completely resolved, median of 5.7 months
- Among patients who developed treatment-emergent PN while on VMP, 19% were treated with subsequent bortezomib, 48% subsequent thalidomide, and 33% subsequent lenalidomide

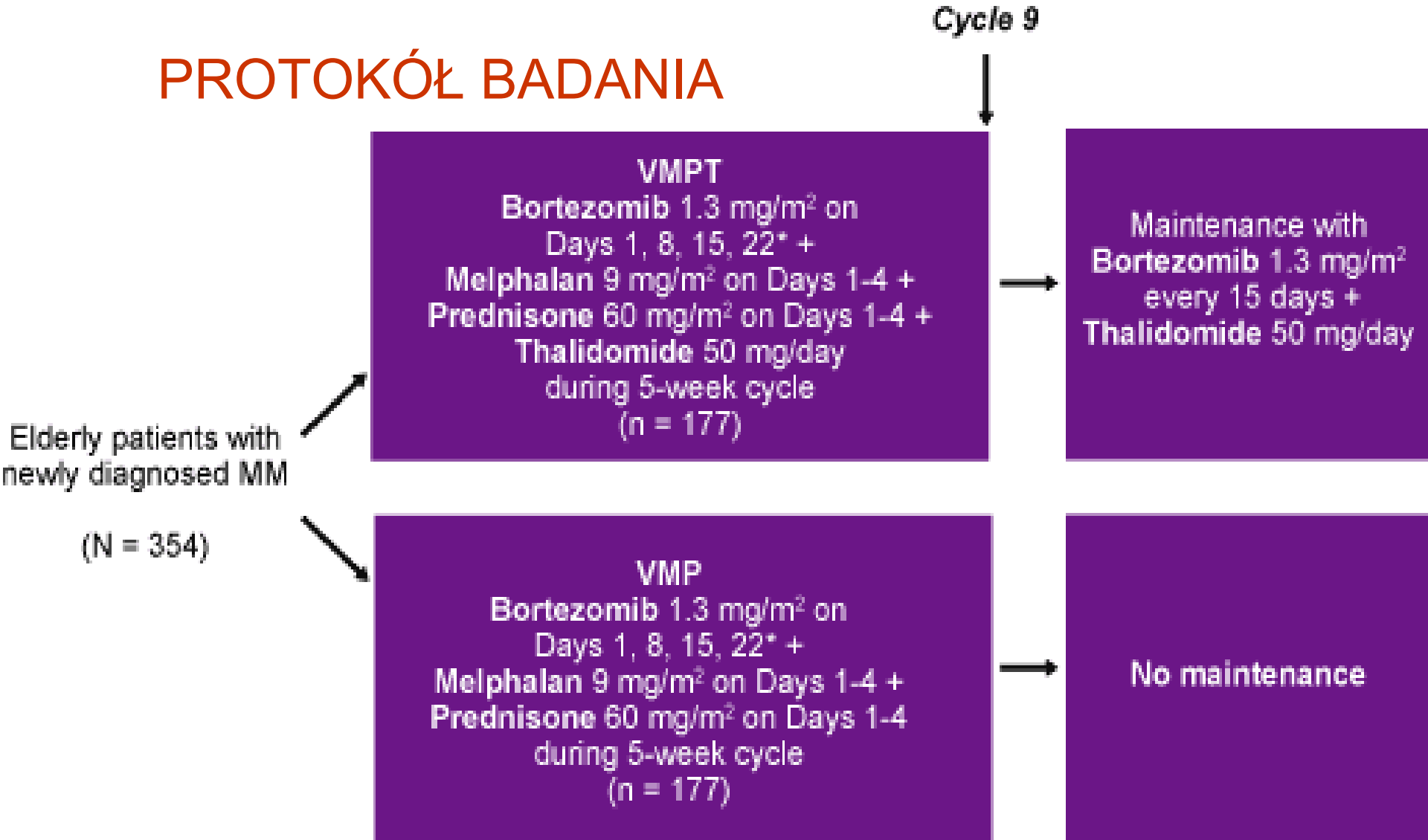
Wnioski

- Dłuższa obserwacja potwierdza, iż VMP znacząco wydłuża przeżycie w porównaniu do MP oraz wykazuje wyższą skuteczność w zakresie tzw. punktów końcowych badania:
 - Trwała kliniczna korzyść po terapii VMP, wyrażająca się w TTNT oraz TFI, u wszystkich pacjentów
 - Trwały kliniczny zysk po terapii VMP u starszych pacjentów oraz chorych z niewydolnością nerek
- Pacjenci mogą być skutecznie:
 - Leczeni dalej z wykorzystaniem leków immunomodulujących oraz
 - Ponownie poddani terapii bortezomibem
- VMP jest terapią dobrze tolerowaną:
 - Działania uboczne są możliwe do opanowania oraz zabezpieczenia
- Uaktualnione wyniki badania VISTA potwierdzają, iż VMP jest nowym standardem leczenia dla chorych z MM nie kwalifikujących się do terapii wysoko-dozowanej, na podstawie najwyższego poziomu wg EBM¹

Dodanie THALIDOMIDU do VMP zdecydowanie poprawia odpowiedź u starszych chorych z MM – badanie grupy włoskiej – A. Palumbo

- Leczenie pierwszo-liniowe bortezomibem, melfalanem, prednisonem i talidomidem (VMPT) wiąże się ze znacząco lepszymi odpowiedziami w porównaniu do terapii VMP
- Randomizowane badanie wieloośrodkowe III fazy
- Podanie bortezomibu 1x w tygodniu zdecydowanie poprawia powikłania związane z polineuropatią

PROTOKÓŁ BADANIA



*Protocol amended partway through study from twice-weekly bortezomib dosing (Days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) to once-weekly bortezomib dosing (Days 1, 8, 15, 22); 61 patients in VMP arm and 70 patients in VMPT arm received twice-weekly bortezomib dosing.

ODPOWIEDŹ

<i>Estimated Outcome at Year 3, %</i>	<i>VMPT (n = 177)</i>	<i>VMP (n = 177)</i>	<i>p Value</i>
PFS	74	70	.28
OS	88	87	.75
Time to next therapy	80	78	.56

<i>Response</i>	<i>VMPT (n = 177)</i>	<i>VMP (n = 177)</i>
ORR	87	82
•CR*	39	21
•Very good PR*	16	24
•PR	32	37
SD	6	16
PD	2	0

*p<.001

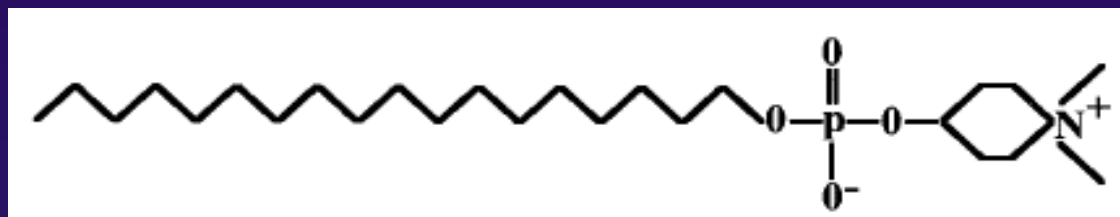
**Faza I/II badania oceniającego skuteczność oraz
bezpieczeństwo Perifosine + Bortezomib (+/-
Dexamethasone) u chorych z MM z
nawrotem i opornością, którzy wcześniej byli leczeni przy
użyciu bortezomibu**

Paul Richardson¹, Jeff Wolf², Andrzej Jakubowiak³, Jeff Zonder⁴, Sagar Lonial⁵, Dave Irwin⁶, John Densmore⁷, Amrita Krishnan⁸, Noopur Raje⁹, Michael Bar¹⁰, Robert Schlossman¹, Irene Ghobrial¹, Nikhil Munshi¹, Tom Martin², Jacob Laubach¹, Jeff Allerton¹¹, Kathy Colson¹, Sarah Dean¹, Deanna Tocco¹, Elizabeth Steinfield², Tara Kendall³, Kimberly O'Riley⁴, Teru Hideshima¹, Peter Sportelli¹², Lesa Gardner¹² and Kenneth Anderson¹

¹Dana-Farber Cancer Institute, MA; ²University of San Francisco Cancer Ctr., CA; ³University of Michigan Cancer Ctr., MI; ⁴Karmanos Cancer Ctr., MI; ⁵Winship Cancer Institute, GA; ⁶Alta Bates Cancer Ctr., CA; ⁷University of Virginia Cancer Ctr., VA; ⁸City of Hope Nat'l Medical Ctr., CA; ⁹Massachusetts General Hospital, MA; ¹⁰Stamford Hematology/Oncology, CT; ¹¹Guthrie Cancer Clinic, PA; ¹²Keryx Biopharmaceuticals Inc., NY.

Perifosine: nowy bloker AKT – inhibitor cytoplazmatycznego przekaźnika drugiego rzędu – działanie antyproliferacyjne i antyangiogenne

- Dostępny doustnie fosfolipid alkilowany



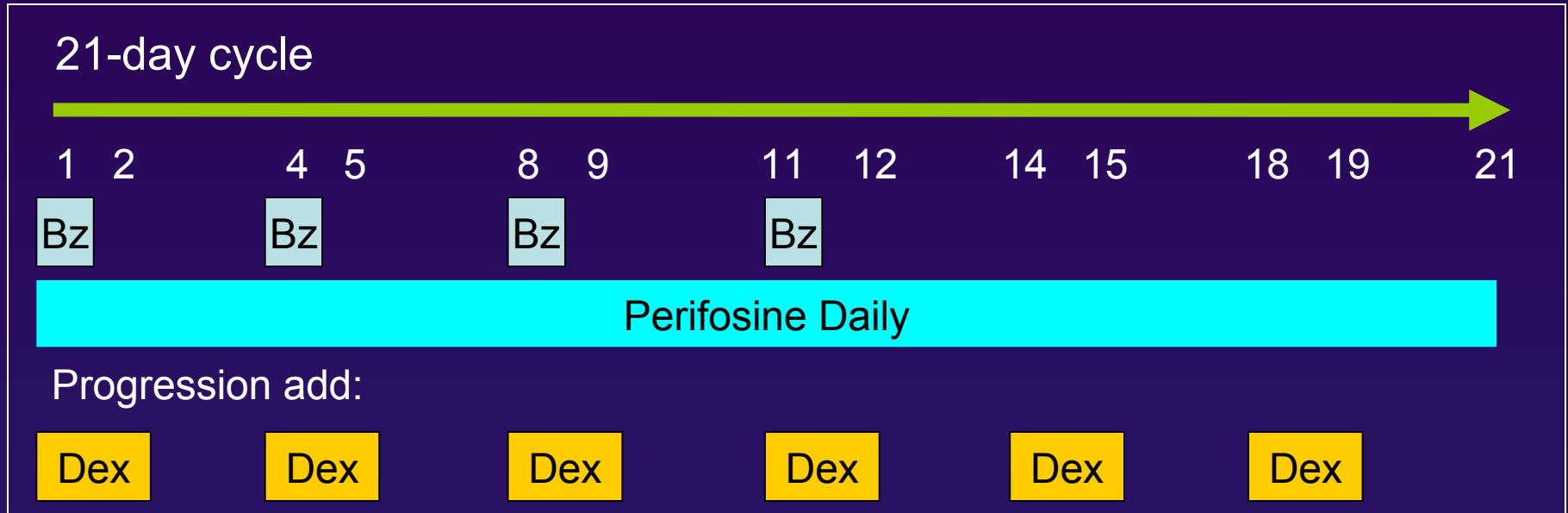
- **Badania przedkliniczne w MM ¹**
 - Activity in a number of cell lines including those resistant to anti-MM drugs (dex, mel, dox)
 - Correlation of activity with inhibition of Akt activation
 - Synergy with other approved anti-MM drugs, especially bortezomib

Badania kliniczne w MM

Badanie	Lead Center	Prior Rx	# Pts	Response ($\geq$ MR)
Relapsed/refractory (Ph II) Peri + low-dose (20 biw) dexamethasone	Dana Farber	4 (1 – 11) 66% Rel/Ref	67	35% ORR ¹
Relapsed or refractory (Ph I) Peri + Revlimid® + Dex	Michigan MMRC	2 (1 – 4) 33% Rel/Ref	30	70% ORR ²

- Richardson P *et al.* Blood 2007; 110: 1164 (abstract)
- Jakubowiak A *et al.* Blood 2008; 3691 (abstract)

Perifosine + Bortezomib: faza I/II badania



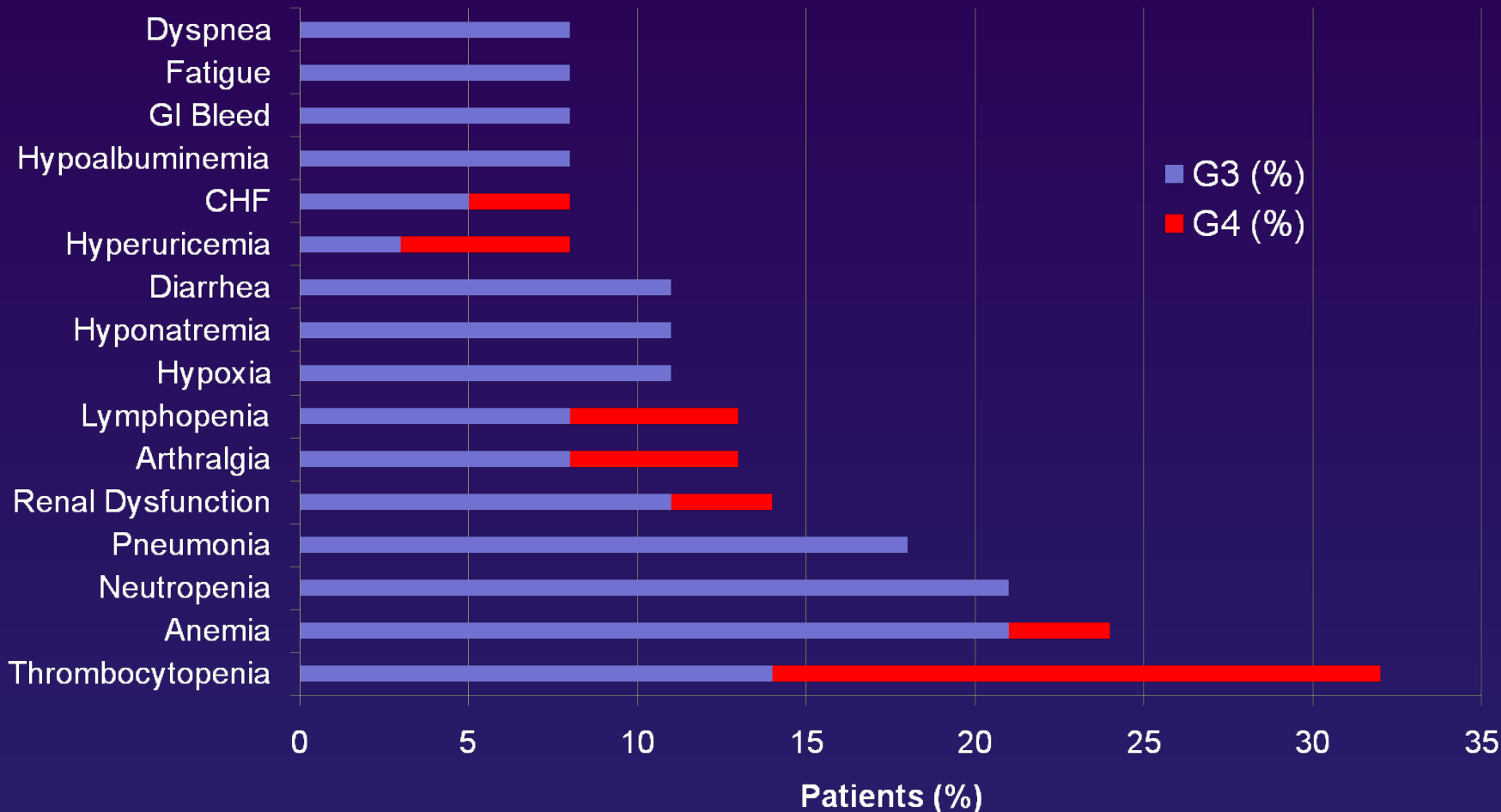
Bortezomib: 1.3 mg/m² (dose reductions permitted to 1.0 and to 0.7 mg/m²)

Perifosine: 50 mg or 100 mg daily (dose / schedule reductions permitted)

Dexamethasone: 20 mg 4x/wk (dose / schedule reductions permitted)

- **Pts to receive up to 8 cycles of perifosine + bortezomib (+/- dex). After 8 cycles, pts without progression may continue on treatment**
- **Maintenance therapy permitted in pts ≥ SD using wkly schedule of Bz (days 1 and 8)**

Najczęstsza toksyczność G3/4 ($\geq 5\%$)



- No unexpected toxicities, with 1G3, no G ≥ 4 PNY (overall PNY 16% G1-3)
- GI toxicity, Hyponatremia manageable
- Hyperglycemia (with dex): 13% G 1-2 ,1 G 3
- No treatment-related mortality

Dose Reductions

- Perifosine: 2 Ph I to 50mg/d
5 Ph II pts to qod
- Bz: 15 pts to 1.0 / 1 pt to .7 mg/m²

Skuteczność: najlepsza odpowiedź

- Best Response (EBMT/UC) in 72 evaluable* pts as of Nov 2008
 - 3 CR/nCR (4%)
 - 12 PR (17%)
 - 12 MR (17%)
 - 29 SD (40%)
 - 16 PD (22%)
- Overall response rate:
 - CR/nCR + PR + MR: 38%

* Evaluable Pts (≥ 2 cycles); 12 pts inevaluable as of Nov 2008: 8 due to toxicity, 2 withdrawal of consent, 2 too early to assess

Skuteczność terapii (n = 72)

Evaluable Pts: ≥ 2 cycles		CR/nCR		PR		MR		ORR		SD**	
Peri + Bortezomib	72	2	3%	10	14%	5	7%	17	24%	16	22%
With dex added*	35	1	1%	2	3%	7	10%	10	14%	13	18%
Best Response	n=72	3	4%	12	17%	12	17%	27	38%	29	40%
(* subset of the evaluable population)								** SD = ≥ 4 cycles			

- Median time to response: 5 cycles (2 - 8)
- 81% (58/72) of pts previously received Bz-Dex

Skuteczność: pacjenci oporni jedynie na bortezomib

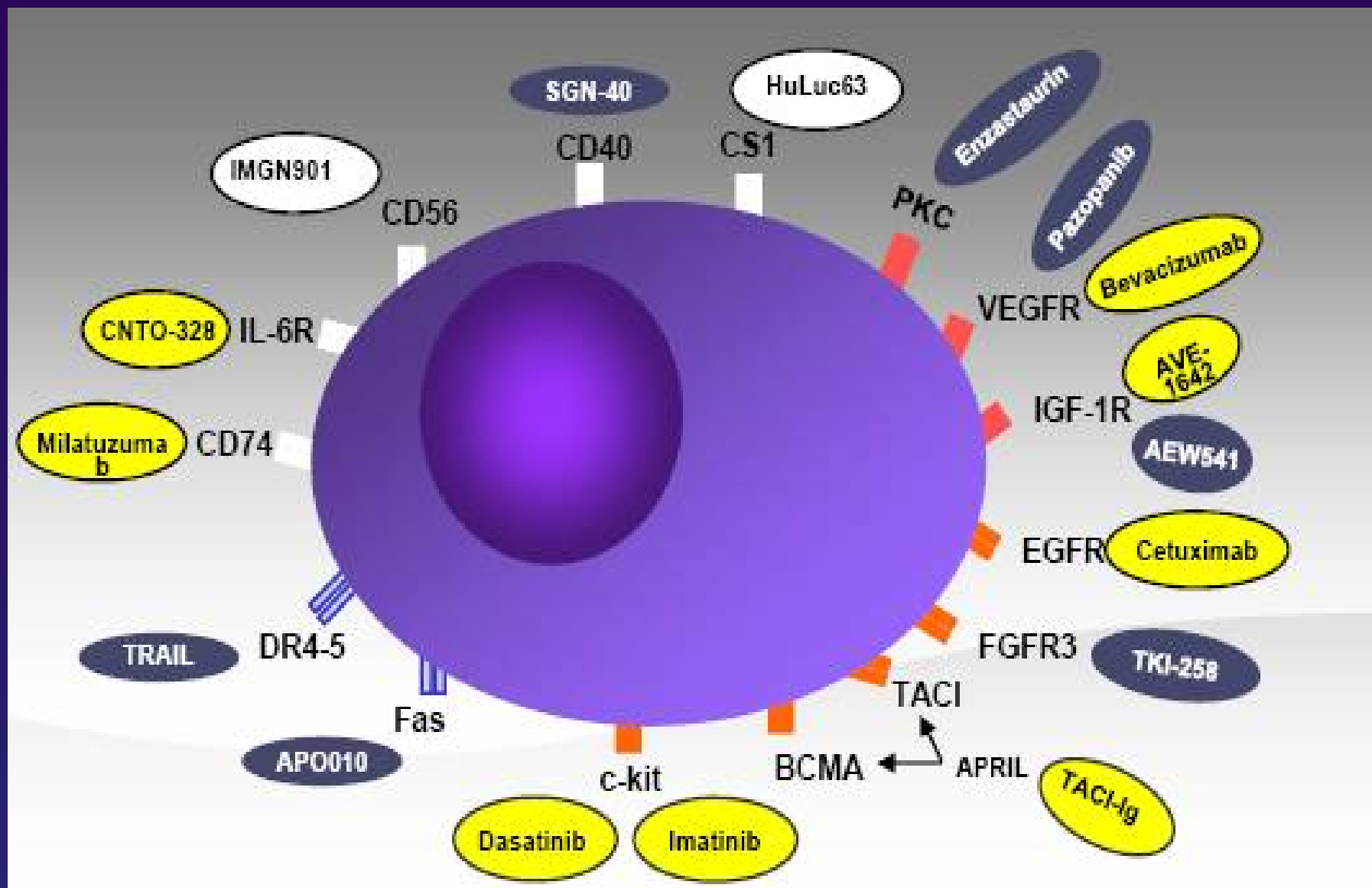
Evaluable Pts: ≥ 2 cycles		CR		PR		MR		ORR		SD**	
Peri + Bortezomib	52	1	2%	4	8%	3	6%	8	15%	12	23%
With dex added*	28	0	0%	2	4%	6	12%	8	15%	11	21%
Best Response	N=52	1	2%	6	12%	9	17%	16	31%	23	44%
(* subset of the evaluable population)								** SD = ≥ 4 cycles			

- Median time to response: 6 cycles (2 – 8)
- Median prior therapies in Bz refractory pts: 6
- 83% (43/52) of pts were Bz-Dex refractory

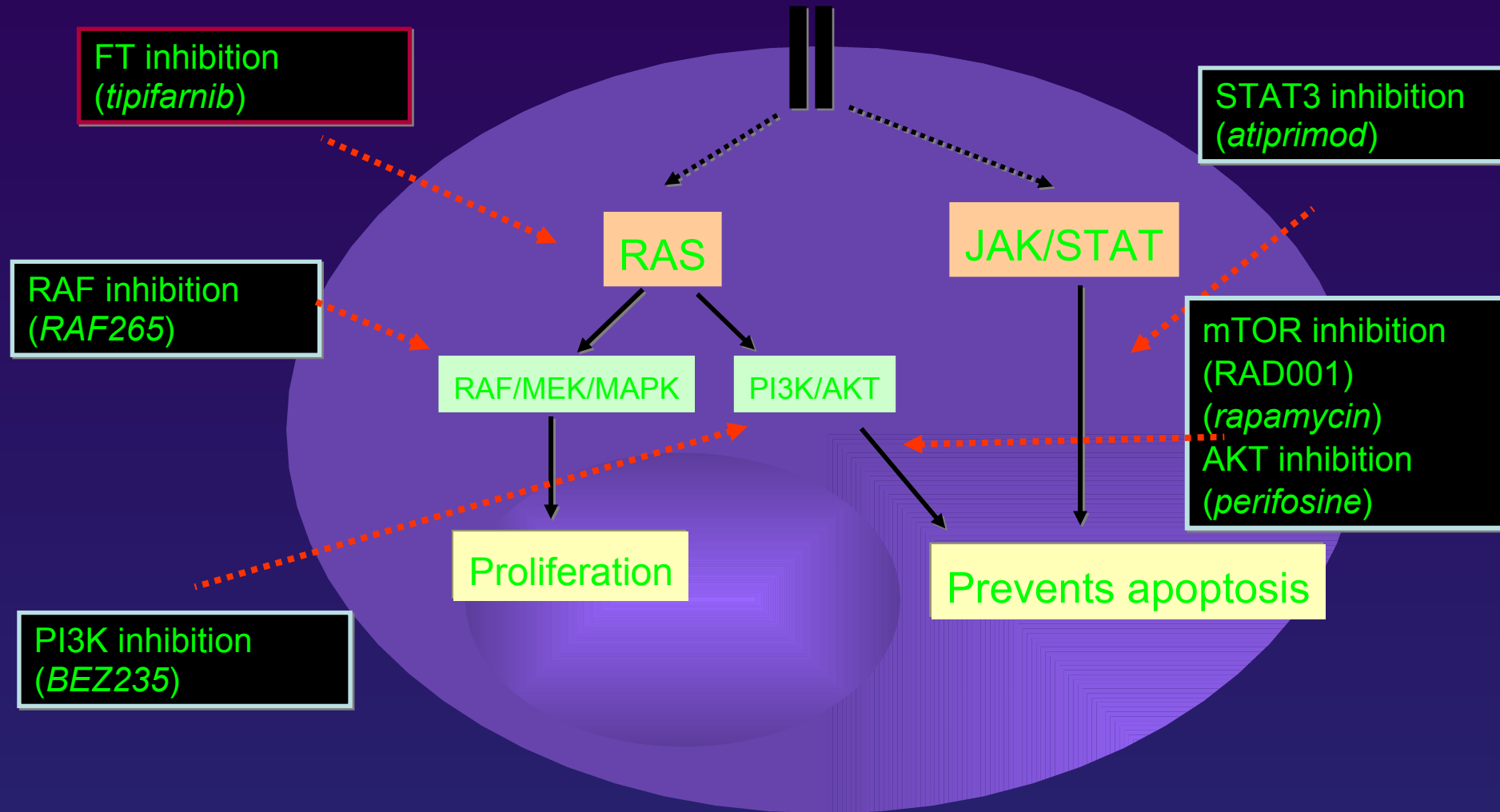
Wnioski

- **Peri + Bz + Dex jest połączeniem aktywnym i dobrze tolerowanym u wcześniej leczonych pacjentów z użyciem bortezomibu z zaawansowaną chorobą MM**
 - Średnio stosowano 5 linii leczenia
 - Średnio leczono # cyklami Bz: 2 (including prior Bz + Dex)
- **Dostępni pacjenci w badaniu (n = 72)**
 - ORR: 38%
 - TTP: 6.3 miesiąca Średnio TTP $\geq$ MR: 8.8 miesiąca
- **Pacjenci oporni na bortezomib (n = 52)**
 - ORR: 31%
 - TTP: 6.2 miesiąca Średnio TTP $\geq$ MR: 9.4 miesiąca
- **Działania uboczne były przejściowe, akceptowalne oraz ustępowały z wykorzystaniem terapii wspomagającej**

Receptory na komórce szpiczakowej i nowe leki w badaniach klinicznych



Kaskady sygnałowe w komórkach MM cele dla nowych terapii



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

Nowe leki działające na receptory obecne na komórce szpiczakowej

➤ **Anti-IL-6 MoAb (CNTO-328)**

Rossel, ASH 2008. Abstract 867

+ Bort ± Dex

Phase II

n=21 Bort naive

57% ≥ PR (14% CR, 10% VGPR, 33% PR)

Basis for a randomized trial of Bz ± CNTO-328

➤ **Anti-CD40 (SGN-40)**

Hussein, ASH 2008. Abstract 3576

Expressed in highly proliferative cells and APC

n=32 → 16% SD

➤ **Anti-CD56 MoAb conjugated with DM1 (Cytotoxic Maytansinoid)**

Chanan-Khan, ASH 2008. Abstract 3689

Phase I

n=18 CD56⁺ pts → 17% MR

➤ **Anti-CS1** surface glycoprotein. **Highly expressed in MM**

Zonder, ASH 2008. Abstract 2773

Phase I

n=23 → 26% SD

➤ **Anti-CD74** HLA-DR associated invariant chain. **Highly expressed in MM**

Kaufman, ASH 2008. Abstract 3697

Phase I

n=18 → 17% SD

(all of them at 4 mg/Kg, next cohort ongoing)

Leki działające przez receptory dla kinaz tyrozynowych – próby w szpiczaku

➤ c-kit

- **Imatinib** n=23 → No responses
- **Dasatinib** n=13 → 30% SD

Dispenzieri, Leuk Lymphoma 2006

Wildes, ASH 2007. Abstract 1982

Two ongoing trials with **Len** + Dex & with **Bort** ± Dex

➤ VEGF-R

- **Pazopanib** n=10 → No responses
- **Bevacizumab + Lenal + Dex** n=10 → 70% PR

Prince, IMMW 2007. Abstract 802

Raschko, ASH 2007. Abstract 1173

➤ IGF1 R

- **AVE-1642** n=14 → 7% MR
- **CP-751,871** n=47

Moureau, ASH 2007. Abstract 1188

Lacy, ASH 2007. Abstract 1171

Single agent → 7% MR
+ Dex → 4% CR, 8% PR

➤ EGF-R

Expressed in **MM PC** and in **BMSC**

- **Cetuximab + Dexamethasone**

Tresckow, ASH 2008. Abstract 3686

n=13 → ORR **23%** (8% PR, 15% MR & 23% SD)



* FGFR3 (AB1010). Single agent → No responses. + Dex (n=11) → 1 nCR, 1 PR, 2mR

Nowe leki w MM blokujące kaskady sygnałowe

➤ **Farnesyl-transferase inhibitor** (*Tipifarnib*)

Lonial, ASH 2008. Abstract 3706



• + Bort n=16 (12 previous Bort) → 12% MR + 31% SD

➤ **mTOR inhibitor** (*Temsirolimus* - CCI-779)

Ghobrial, ASH 2008. Abstract 3696



• + Bort n=20 (all previous Bort) → ORR 33%: 7% nCR, 27% MR

➤ **p38/MAPK inhibitor** (*SCIO-469*)

Stegel DS, ASH 2008. Abstract 3580

• + Bort (n=34) → ORR 32% (26% PR, 6% MR, 9% SD)

➤ **AKT inhibitor** (*Perifosine*)

Richardson, ASH 2007. Abstract 1184

• +/- Dex n=48 → ORR 38% (13% PR, 25% MR, 47% SD)

• + Bort ± Dex* n=76. In 35 Bort refrac. → ORR 37% (3% CR, 11% PR)



• + Len + Dex** n=30 → ORR 70% (7% nCR, 43% PR)



*Richardson, ASH 2008. Abstract 870*Jakubowiak, ASH 2008. Abstract 3691

➤ **Tanespimycin** (KOS-953 / 17-AAG)

- **Single agent** *Richardson, ASH 2005. Abstract 381*

Phase I trial n=22

ORR **15%** (10% PR, 5% MR, 30% SD)

- **+ Bortezomib** *Richardson, ASH 2006. Abstract 408*

Phase II trial n=63

ORR **35%** (5% CR, 9% nCR, 22% PR)*

(16% in Bz refr)

➤ **KW-2478**

Cavenagh, ASH 2006. Abstract 2777



Phase I trial

n=15 relapsed/refractory patients

No responses yet.

Median of three 14 days-cycles. **1 patient 19 cycles.**

Nowe inhibitory proteasomów

NPI-0052

Richardson, ASH 2008. Abstract 2770



- Inhibits the **three catalytic activities of the proteasome** (Trypsin-, Chymotrypsin and Caspase-like)
- Phase I n=10 → 2 pts SD for 6 & 12 months

Carfilzomib (PR-171)

- 2 Phase I → ≥MR 38% - 51%

Orlowski, ASH 2007. Abstract 409

Alaina, ASH 2007. Abstract 411

- 2 Phase II

PX-171-003* n=46 **refract. Brtz & IMiD** → ORR **26%** (13% PR, 13% MR)

PX-172-004** n=31 **Brtz treated** (16) → ORR **25%** (19% PR, 6% MR)

Brtz naive (13) → ORR **54%** (8% CR, 46% PR)



No exacerbation of neuropathy. Creatinine increase

Blokery deacylaz histonów – mechanizm działania oparty na obserwacji, iż deacetylacja białek histonowych prowadzi do zahamowania transkrypcji w wyniku kondensacji chromatyny

➤ **Vorinostat** (SAHA)

- **Single agent**. n=10 → 10% MR

Richardson, ASH 2007. Abstract 1170

- **+ Bort** 2 trials (n=57) →

ORR **43% & 47%** *Weber, ASH 2008. Abstract 871 & 3711* ★

n=13 **prev Bort** →

ORR **46%** (38% PR, 8% MR, 54% SD)

- **+ Len + Dex** n=7 →

ORR **28%** (14% PR, 14% MR) *Siegel, ASH 2008. Abstract 3705* ★

➤ **Panobinostat** (LBH589)

Wolf, ASH 2008. Abstract 2774

Siegel, ASH 2008. Abstract 2781 ★

- Novel **oral** Pan-Dac inhibitor

- **Single agent**

Phase II

n=38 pts **refrac. to Bort & IMiDs** → ORR **6%**

- **Bort ± Dex**
PR)

Phase Ib

n=14 → ORR **35%** (7% CR, 7% VGPR, 21%

➤ **Romidepsin** (Depsipeptide)

Harrison, ASH 2008. Abstract 3898 ★

- **+ Bort + Dex** (+ Rom as **maint.**)
PR)

n=25 → ORR **67%** (22% CR, 22% VGPR, 22%



Pomalidomide (CC-4047)

Lacy, ASH 2008. Abstract 888



- New immunomodulatory agent
- Orally bioavailable
- Phase II
 - n=37 pts (62% previous MM therapy)
 - 62% ≥ PR (24% VGPR, 38% PR) + 16% SD

Among 13 *Len refractory patients* → 4 (29%) responders



Aplidin

Mateos, ASH 2008. Abstract 3700



- Phase II n=52 Monotherapy n=45 → ORR 15% (4% PR, 11% MR, 40% SD)
 - + Dex n=15 → ORR 22% (11% PR, 11% MR, 50% SD)



GRN163L

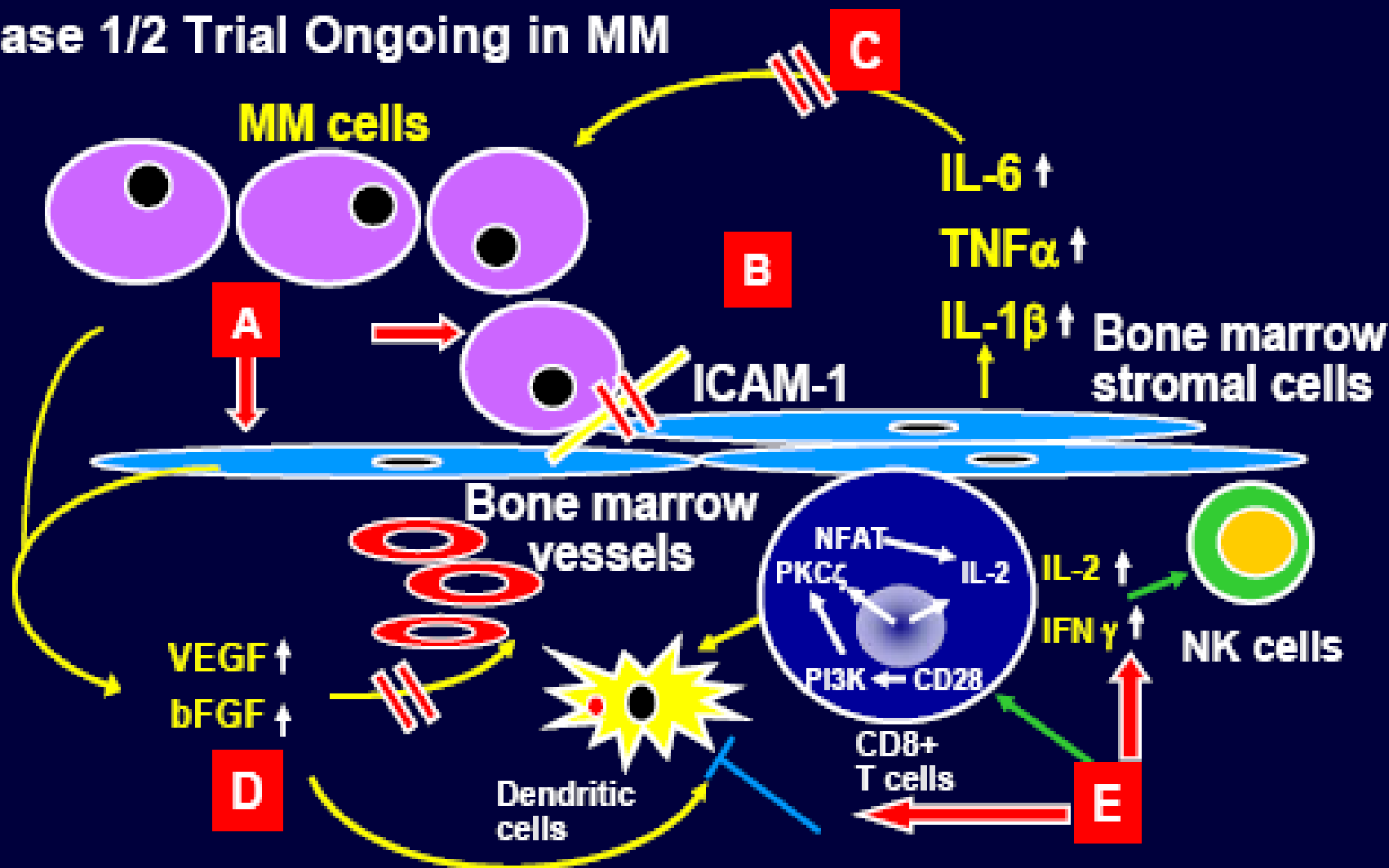
- Direct inhibitor of telomerase
- Phase I n=12 → No responses yet

Chanan-Khan, ASH 2008. Abstract 3688



POMALIDOMIDE W SZPICZAKU MNOGIM

Phase 1/2 Trial Ongoing in MM



Hideshima T et al. *Blood*. 2000;96:2943.
 Davies FE et al. *Blood*. 2001;98:210.
 Gupta D et al. *Leukemia*. 2001;15:1950.

Mitsiades CS et al. *Blood*. 2002;99:4525.
 Lentzsch S et al. *Cancer Res*. 2002;62:2300.
 LeBlanc R et al. *Blood*. 2004;103:1787.
 Hayashi T et al. *Br J Haematol*. 2005;28:192.

mSMART – Indywidualizacja terapii!!!

Wysokie ryzyko (25%)

FISH

- Del 17p-
- t(4;14)
- t(14;16)

del 13

Hypodiploidia

PCLI $\geq 3\%$

Standardowe ryzyko (75%)**

Wszystkie inne, włączając:

- Hyperdiploidia
- t(11;14)
- t(6;14)

**Niskie ryzyko gdy β -2 microglobulina > 5.5 (bez niewydolności nerek)
lub LDH > powyżej normy i może to być też wysokie ryzyko.

mSMART – Off-Study

Transplant Eligible

3-4 cycles of: Lenalidomide-low dose Dex OR
Bortezomib based regimens
(e.g. Cyclo-Bortezomib-Dex, Bortezomib - Dex)*

**Bortezomib containing
regimen preferred in
context of renal failure*

Collect Stem Cells

High Risk**

Add or continue bortezomib to maximal
response + 2 cycles (or intolerance)

Consider Lenalidomide-low dose Dex
until progression

Standard Risk †

Autologous stem cell
transplant (ASCT) ‡

Consider 2nd ASCT if
not in VGPR or better after 1st ASCT ‡

Observation ‡

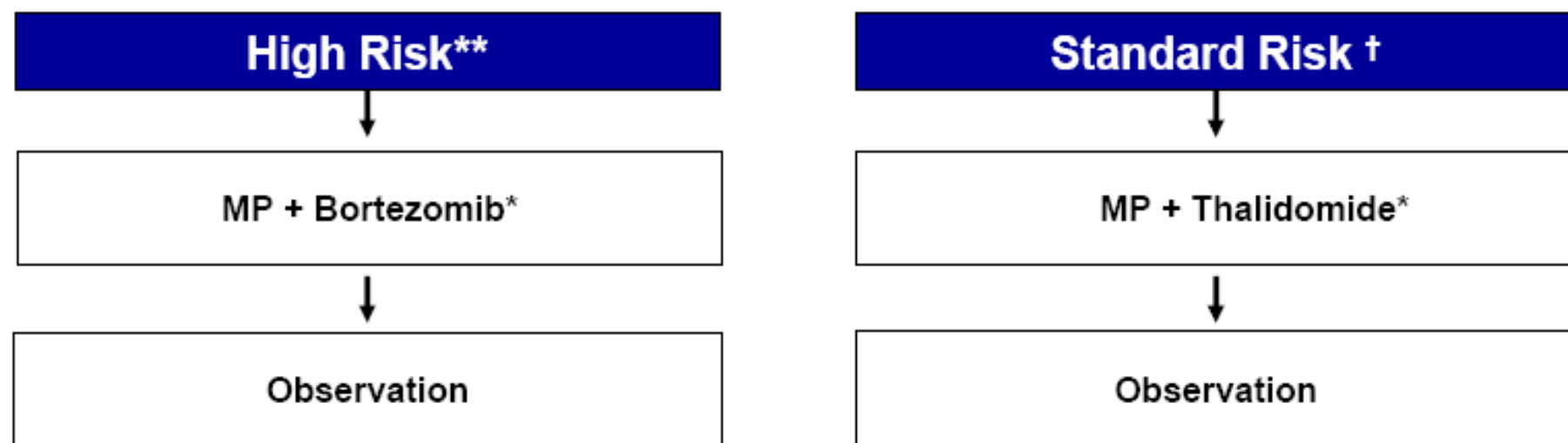
**** Consider clinical trials, including allogeneic
approaches in selected younger patients**

† If transplant deferred continue induction as tolerated

**‡ For patients not in VGPR or better after ASCT, consider
Thalidomide to maximum response as tolerated**

mSMART – Off-Study

Transplant Ineligible



** In patients in whom administration of thalidomide or bortezomib is of concern, consider MP or Rd*

First Relapse – Off-Study

Standard-Risk

Relapsed after Auto-transplant



Bortezomib or IMiD containing regimen
to maximum response or 1 year;
Repeating auto transplant is an option,
if transplant candidate

Relapsed after Chemotherapy



Auto transplant
OR
Repeat previous regimen to maximum
response or 1 year

First Relapse – Off-Study

High-Risk

Relapsed after Auto-Transplant



Bortezomib or IMiD
based Regimen;
prefer repeat of
pretransplant induction
regimen, if
previous good response*

Relapsed after IMiD-based Initial Therapy



Auto transplant; Post auto
either maintenance Thal
or in selected pts
allogeneic approaches.
If not transplant candidate,
bortezomib containing
regimen to maximum
response

Relapsed after bortezomib-based Initial Therapy

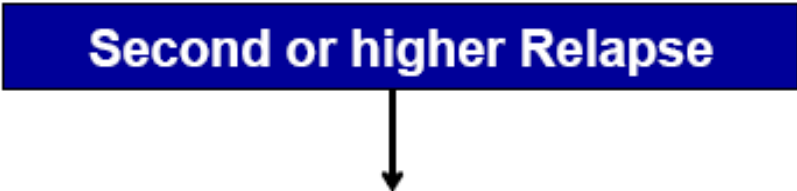


Auto transplant; Post auto
either maintenance Thal
or in selected pts
allogeneic approaches.
If not transplant candidate,
IMiD-based regimen
to maximum
response

*Consider auto followed by mini-allo or full-allo in selected patients

Relapsed Myeloma – Off-Study

Second or higher Relapse

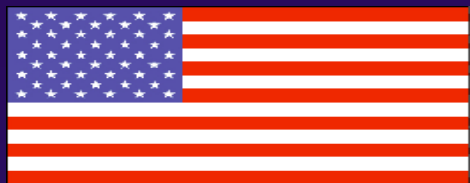


- Various combinations have been tested
- Selection should depend on prior therapy, current blood counts, pre-existing neuropathy, presence of renal failure, rapidity of relapse
- Incorporation of previous failed single agents into 2 or 3 drug combinations OK

Options include:

CTX Prednisone, Melphalan Dex, Thal-Dex, Rev-Dex, Velcade-Dex
Velcade-Thal-Dex, CTX-Thal-Dex, Velcade-Rev-Dex, Vel-Dox-Dex
Vel-Thal-Adr-Dex, Vel-Mel-Thal-Dex, Vel-MPT

*XII Międzynarodowe Warsztaty Szpiczakowe
odbędą się w Waszyngtonie w USA
od 26 lutego do 1 marca 2009*



PRZESZŁE SPOTKANIA W RAMACH DZIAŁALNOŚCI CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA

9.02. 2009	Szczepienia u chorych ze szpiczakiem po przeszczepieniu szpiku kostnego - aktualne wytyczne	dr med. Paweł Grzesiowski Narodowy Instytut Leków, Warszawa
23.03 2009	Zaburzenie białkowe u chorych ze szpiczakiem mnogim . Najnowsza diagnostyka i doświadczenia własne	dr hab. med. Ryszard Drożdż Zakład Diagnostyki Katedra Biochemii Klinicznej CM UJ
27.04 2009	Zastosowanie antracyklin a uszkodzenie mięśnia sercowego	Prof. Krzysztof J. Filipiak I Katedra i Klinika Kardiologii WUM Warszawa, ul. Banacha 1a
11.05. 2009	Zabiegi neurochirurgiczne i ortopedyczne u chorych ze szpiczakiem mnogim - doświadczenia własne	dr hab. med. Ryszard Czepko Podhalański Szpital Specjalistyczny w Nowym Targu
	Problemy kostne u chorych ze szpiczakiem mnogim - doświadczenia własne	dr med. Piotr Wojciechowski Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu ŚAM
15.06. 2009	Problemy pacjentów z przewlekłą chorobą nowotworową	mgr Halina Lebedowicz Klinika Hematologii CM dr Mariola Kosowicz - Centrum Onkologii Warszawa



**WYGRAJ Z CHOROBA
- POKONAJ SZPICZAKA!**

W Szpiczaku w Krakowie działa Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka. Jej misją jest przede wszystkim opieka nad chorymi dotkniętymi tym rzadkim chorobą, w szczególności poprzez zapewnienie im pełnej opieki medycznej i humanitarnej. Fundacja jest organizacją non-profit.

W ramach Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka ma być organizowana działalność społeczna, która będzie miała na celu przede wszystkim edukację społeczną, zbieranie pieniędzy na leczenie i badania nad chorobą, a także na cele społeczne i kulturalne. Fundacja ma również planować, w szczególności, realizację projektu budowy szpitala, który będzie służył jako miejsce leczenia i opieki nad chorymi dotkniętymi tą rzadką chorobą.

FUNDACJA CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA
ul. Tatarska 14/15, 31-114 Kraków, tel. +48 71 633 07 77, fax +48 71 633 07 78, e-mail: fundacja@szpiczak.org.pl, www.szpiczak.org.pl

Skontaktuj się z nami:
Telefon: +48 71 633 07 77, Fax: +48 71 633 07 78, E-mail: fundacja@szpiczak.org.pl, www.szpiczak.org.pl

WWW.SZPICZAK.ORG

PACJENCI ZE SZPICZAKIEM

Inhibitory AKT

APLIDIN

POMALIDOMIDE

Inhibitory HSP-90

CARFILZOMIB

VORINOSTAT

RESVERATROL

CNTO-328

LENALIDOMIDE

BORTEZOMIB

THALIDOMIDE

Melfalan Sterydy