

Zastosowanie bortezomibu (Velcade) w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego

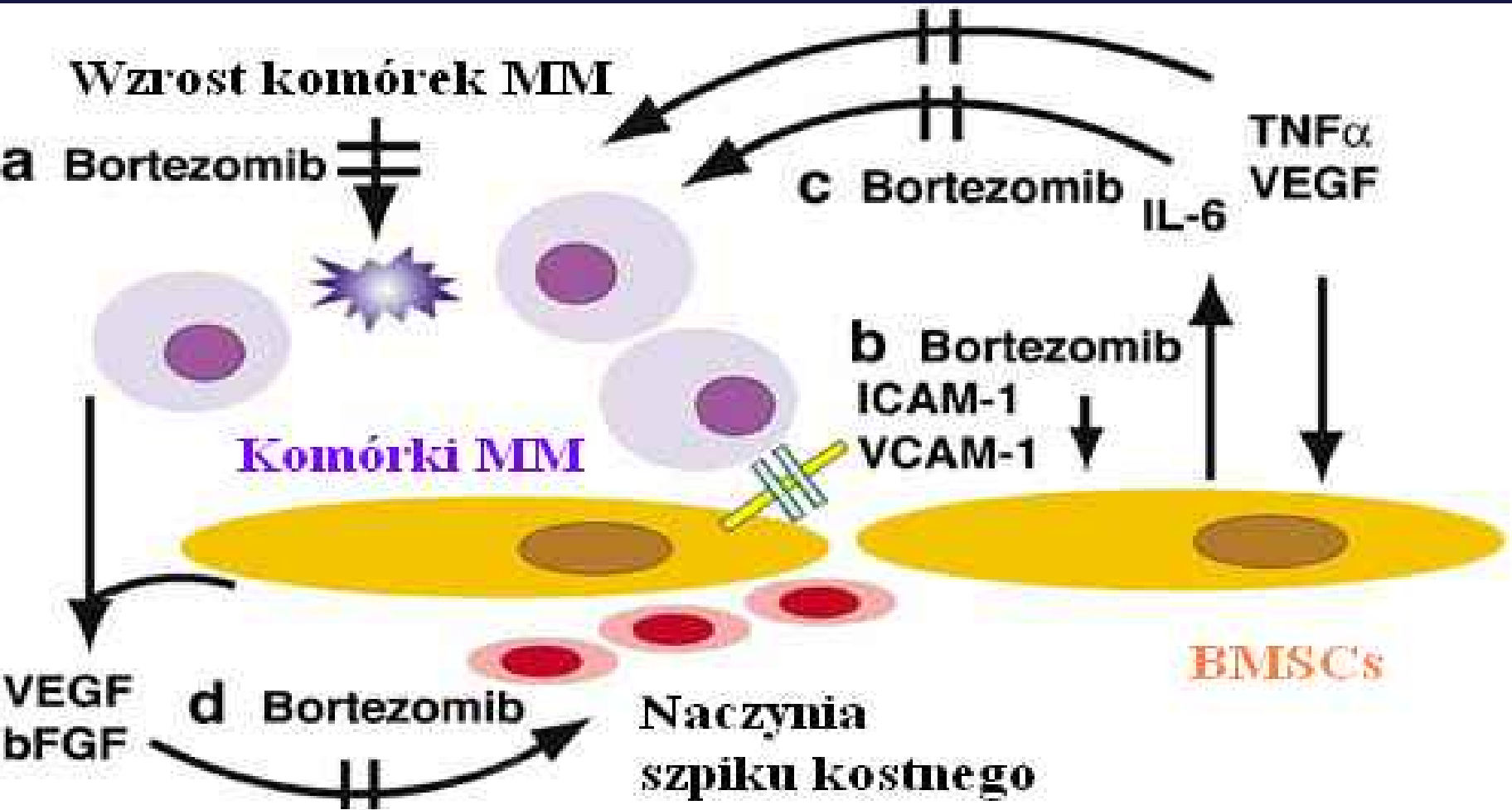
dr n. med. **Artur Jurczyszyn**

Klinika Hematologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka w Krakowie

www.szpiczak.org

Bortezomib – mechanizm działania i zastosowanie w szpiczaku mnogim

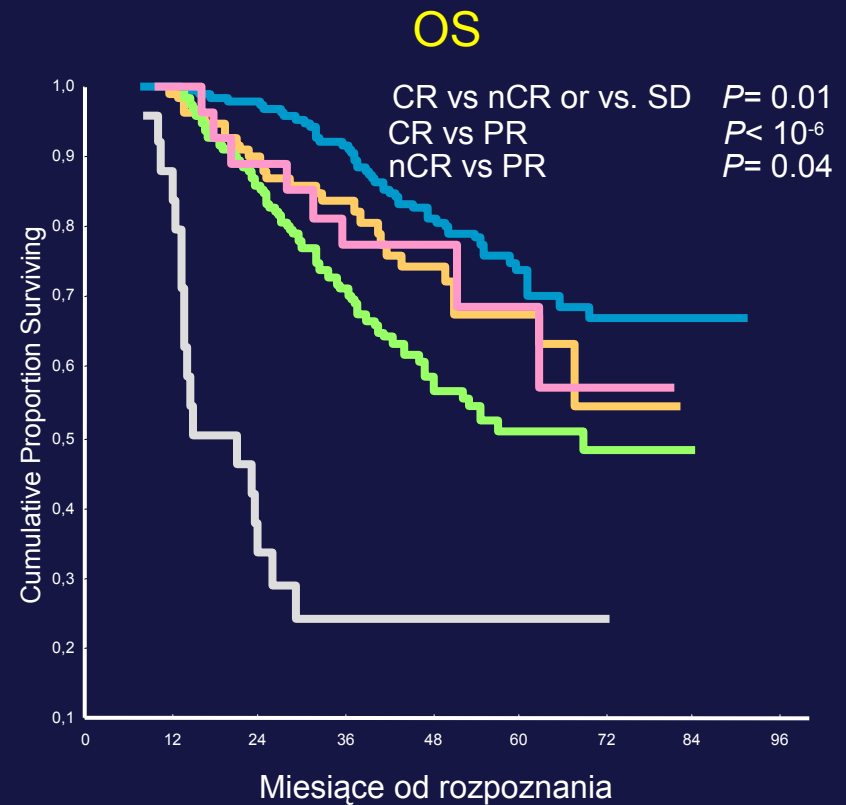
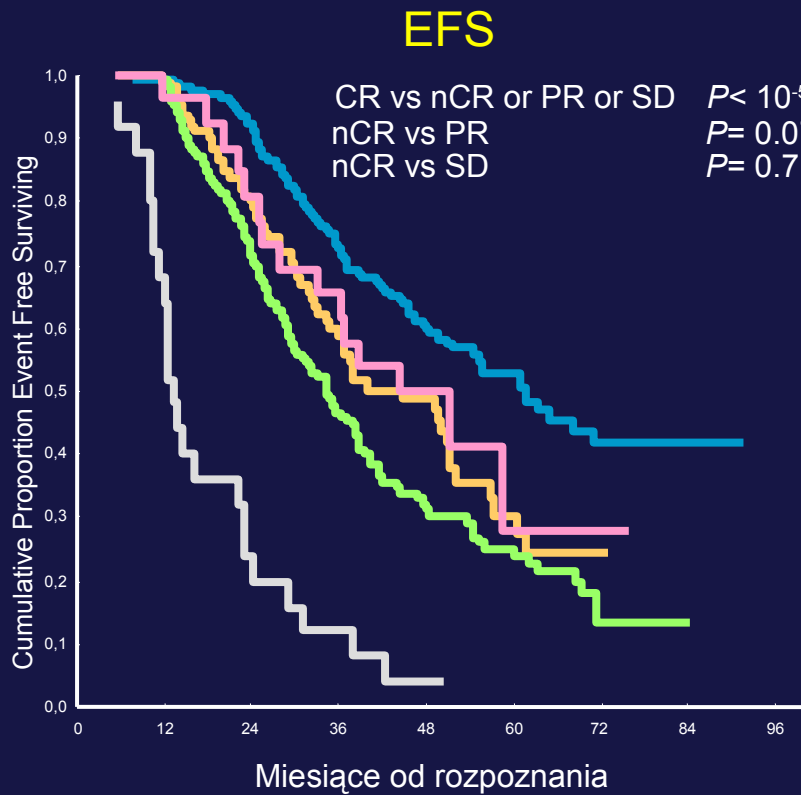


Bardzo ważne jest osiągnięcie całkowitej remisji: aktualny cel zastosowania tzw. „nowych leków”

Szczegóły badania (n=632)

- VBCMP/VBAD indukcja, auto-PBSCT, podtrzymanie interferon + prednisonem

Wyniki po auto-PBSCT



— CR, n= 278 — nCR, n=124 — PR, n=280 — SD, n=30 — PD, n=25

Część 1

**Nowo-rozpoznani pacjenci z MM,
u których planujemy przeszczepienie
komórek macierzystych szpiku**

Leczenie z wykorzystaniem auto-PBSCT

- VAD był leczeniem indukcyjnym przez wiele lat przed auto-PBSCT
 - ale:** - CR jest na poziomie 5–10%¹
 - Śmiertelność związana z leczeniem (2–5%) u chorych z wysokim ryzykiem: 30–35% u pacjentów nie leczonych przeszczepieniem w związku z progresją i infekcjami⁵
- CR + VGPR po auto-PBSCT jest związana z wydłużeniem EFS i OS²
- Cel: należy zwiększyć odsetek CR u pacjentów przed i po przeszczepieniu z wykorzystaniem nowych leków jako część terapii indukcyjnej^{2,3}
- Zwiększenie odpowiedzi CR + VGPR przekłada się na wydłużenie EFS oraz OS^{2,4}

1. Reece. *Hematology* 2005;353–359

2. Harousseau. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl. 4):49–54

3. Attal *et al.* *Hematology* 2007;311–316

4. Jagannath. *Haematologica* 2007;92(Suppl. 2) (Abstract S5.3)

5. Moreau *et al.* *Blood* 2006

Leczenie indukcyjne z wykorzystaniem Thalidomidu

	Macro¹ ThalDex vs VAD (n=100 vs 104)	Morgan² CTD vs CVAD (n=124 vs 127)	Lokhorst³ TAD vs VAD (n=201 vs 201)
# ilość cykli	4	4-6	3
Wyniki po indukcji			
CR + nCR	—	19% vs 9%*	4% vs 2%*
≥VGPR	35% vs 13%	39% vs 27%	33% vs 15%
CR + PR	—	87% vs 75%	77% vs 54%
Wyniki po auto-PBSCT			
CR + nCR	—	51% vs 40%*	30% vs 21%*
≥VGPR	44% vs 42%	67% vs 53%	65% vs 54%
CR + PR	—	88% vs 87%	87% vs 79%

*CR tylko

• TAD vs VAD

(ASH 2008, IMW 2009)⁴

- Zdecydowanie lepsza ORR, EFS i PFS po terapii TAD; ale nie OS
- EFS: 33 vs 22 miesiące, $p < 0.001$
- PFS: 33 vs 25 miesiące, $p < 0.001$
- OS: 59 vs 62 miesiące, $p = 0.96$

1. Macro et al. ASH 2006 (Abstract 57)

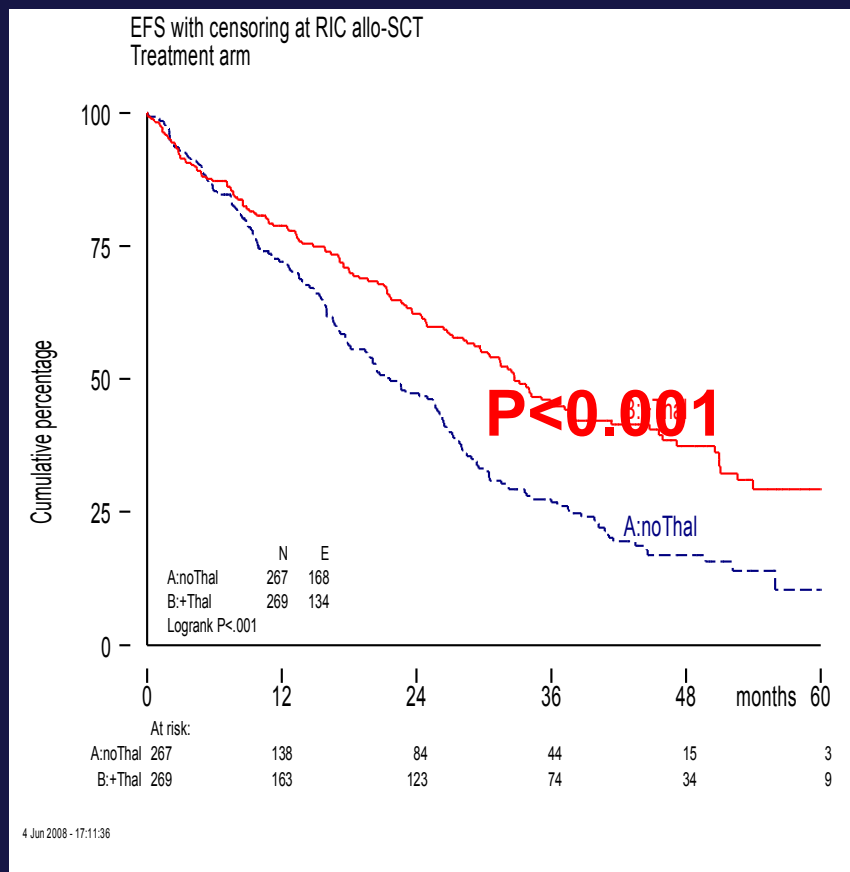
2. Morgan et al. ASH 2007 (Abstract 3593); IMW 2009 (Abstract 546)

3. Lokhorst et al. *Haematologica* 2008;93:124-127

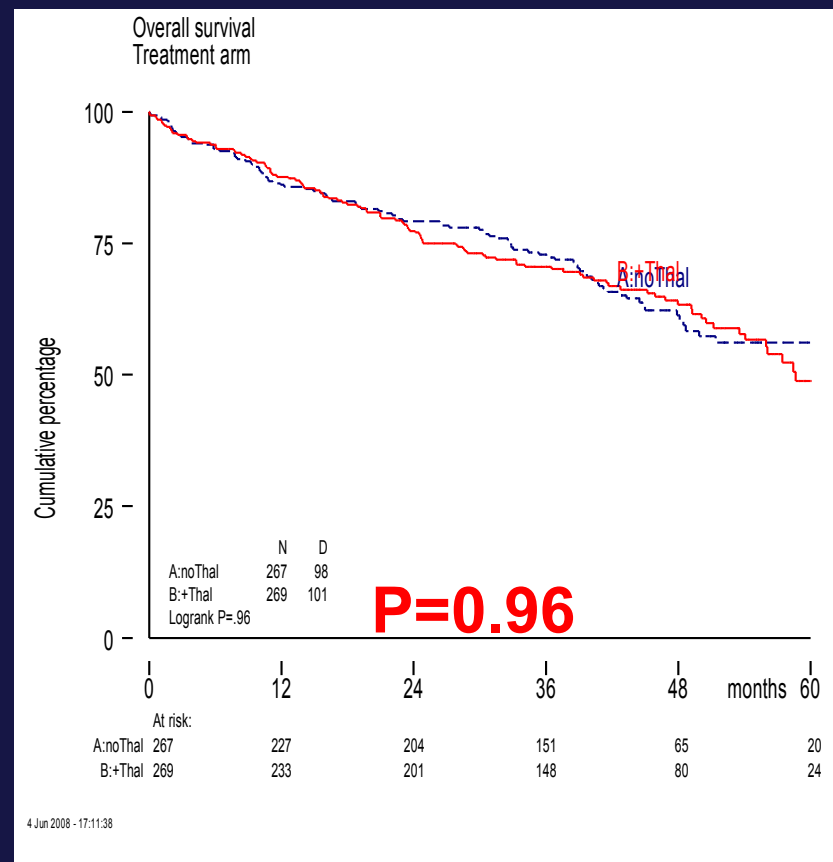
4. Lokhorst et al. ASH 2008 (Abstract 157); IMW 2009 (Abstract 46)

Czas do nawrotu oraz przeżycie całkowite w badaniu Hovon 50

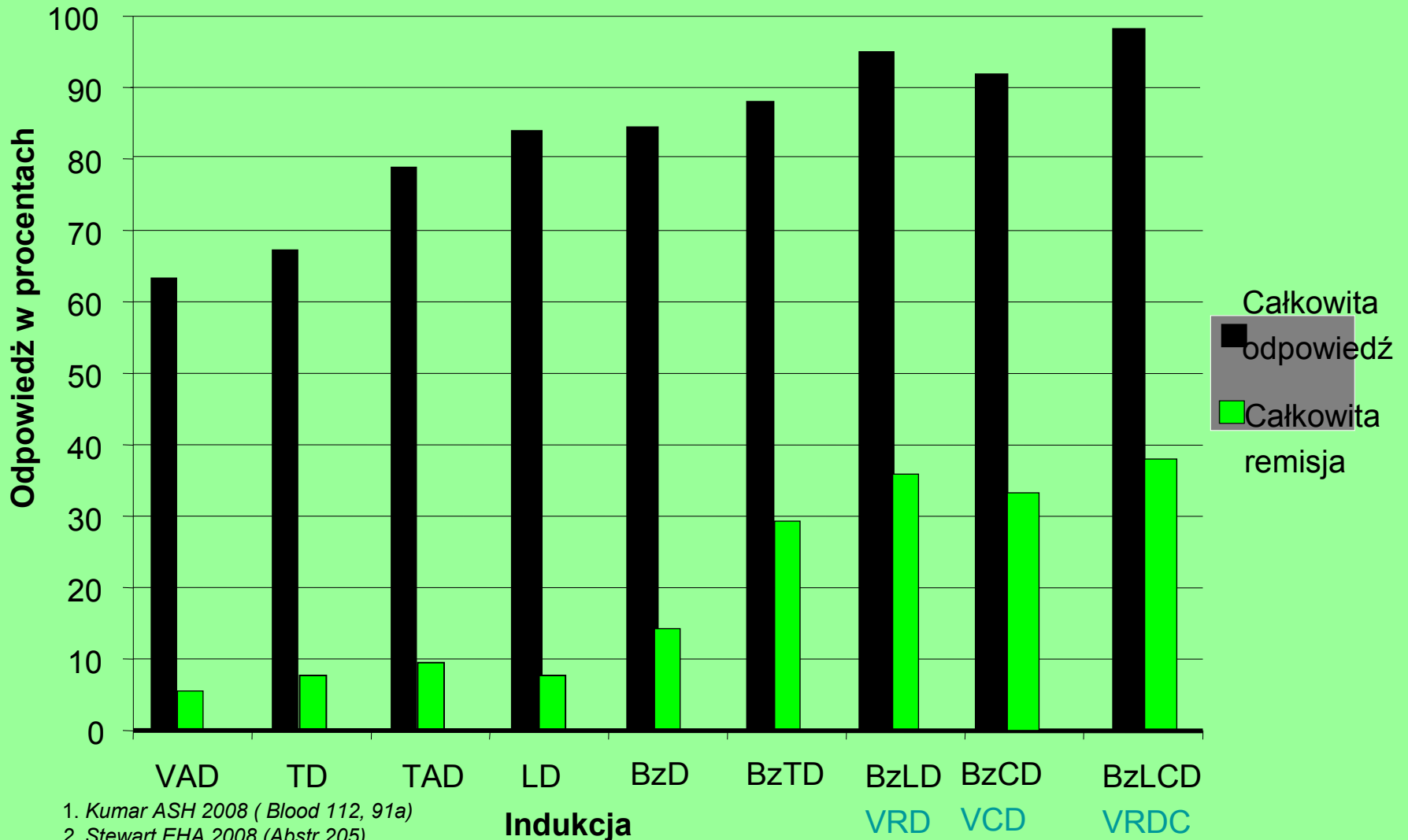
EFS



OS



Odpowiedzi po leczeniu nowymi lekami w leczeniu indukcyjnym



1. Kumar ASH 2008 (Blood 112, 91a)
2. Stewart EHA 2008 (Abstr 205)
3. Richardson ASCO 2008 (Abstr 8520)
4. Kumar ASH 2008 (Blood 112, 93a).

Indukcja

VRD VCD VRDC

- Kumar ASH 2009 (Abst 127): VRD, VCD, VRCD
- Einsele ASH 2009(Abst 131): VCD x 3 cycles
- Jakubowiak ASH 2009 (Abst 132): VRDoxD

Podsumowanie III fazy badań klinicznych z wykorzystaniem **bortezomibu** w pierwszej linii leczenia

	IFM 2005/01	GIMEMA	HOVON-GMMG	PETHEMA/GEM
	Harousseau VD vs VAD (n=214 vs 210) (ASH 2008, joint ASH/ASCO symposium)	Cavo VTD vs TD (n=226 vs 234) (IMW 2009; Abstract 451)	Sonneveld PAD vs VAD (n=150 vs 150) (IMW 2009; Abstract 152)	Rosinol VTD vs VBCMP/VBAD+V vs TD (n=61 vs 58 vs 61) (IMW 2009; Abstract 160)
Wyniki po leczeniu indukcyjnym				
CR	6% vs 1%*	21% vs 6%*	n/a	30% vs 20% vs 6%*
CR + nCR	15% vs 7%*	32% vs 12%*	7% vs 2%*	n/a
≥VGPR	39% vs 16%*	62% vs 29%*	45% vs 17%*	n/a
CR + PR	82% vs 65%*	94% vs 79%*	79% vs n/a%*	77% vs 70% vs 62%

*istotność statystyczna

**Indukcja chemioterapii z wykorzystaniem bortezomibu
pokazuje wyższe odsetki CR/nCR po leczeniu**

Podsumowanie III fazy badań klinicznych z wykorzystaniem bortezomibu w pierwszej linii leczenia – wyniki po przeszczepie

	IFM 2005/01	GIMEMA	HOVON-GMMG	PETHEMA/GEM
	Harousseau VD vs VAD (n=212 vs 213) (ASH 2008, joint ASH/ASCO symposium)	Cavo VTD vs TD (n=226 vs 234) (IMW 2009; Abstract 451)	Sonneveld PAD vs VAD (n=150 vs 150) (IMW 2009; Abstract 152)	Rosinol VTD vs VBCMP/VBAD+V vs TD (n=61 vs 58 vs 61) (IMW 2009; Abstract 160)

Wyniki po auto-PBSCT

CR	17% vs 9%*	43% vs 23%*	brak danych	48% vs 43% vs 23%
CR + nCR	37% vs 19%*	55% vs 32%*	26% vs 14%*	brak danych
≥VGPR	57% vs 38%*	76% vs 58%*	71% vs 44%*	brak danych
CR + PR	84% vs 79%	brak danych	91% vs 79%*	brak danych

* istotność statystyczna

Leczenie indukcyjne z wykorzystaniem bortezomibu cechuje się wysokim odsetkiem CR/nCR oraz VGPR po leczeniu za pomocą przeszczepienia komórek macierzystych szpiku kostnego

Badanie IFM 2005/01: Bortezomib-Dex vs VAD

Analiza pierwotna: odpowiedź po indukcji VAD vs Bortezomib-Dex
Randomizacja

w związku ze stężeniem β_2 -microglobuliny ($>3\text{mg/L}$ vs $\leq 3\text{mg/L}$) i obecnością aberracji cytogenetycznych związanych z chromosomem 13 (analiza FISH)



Tandem ASCT lub RIC allo jeśli $< \text{VGPR}$

Odpowiedzi

	VAD	Bortezomib-dex	<i>p</i>
Po indukcji			
	n=210	n=214	
CR + nCR	7%	15%	0.0035
≥VGPR	16%	39%	<0.0001
≥PR	65%	82%	<0.0001
Po pierwszym auto-PBSCT			
	n=213	n=212	
CR + nCR	19%	37%	0.0001
≥VGPR	38%	57%	0.0003
≥PR	79%	84%	ns

- Terapia z wykorzystaniem bortezomibu cechuje się statystycznie wyższym odsetkiem CR/nCR i VGPR w porównaniu z terapią VAD
- Odpowiedzi jeszcze rosną po auto-PBSCT

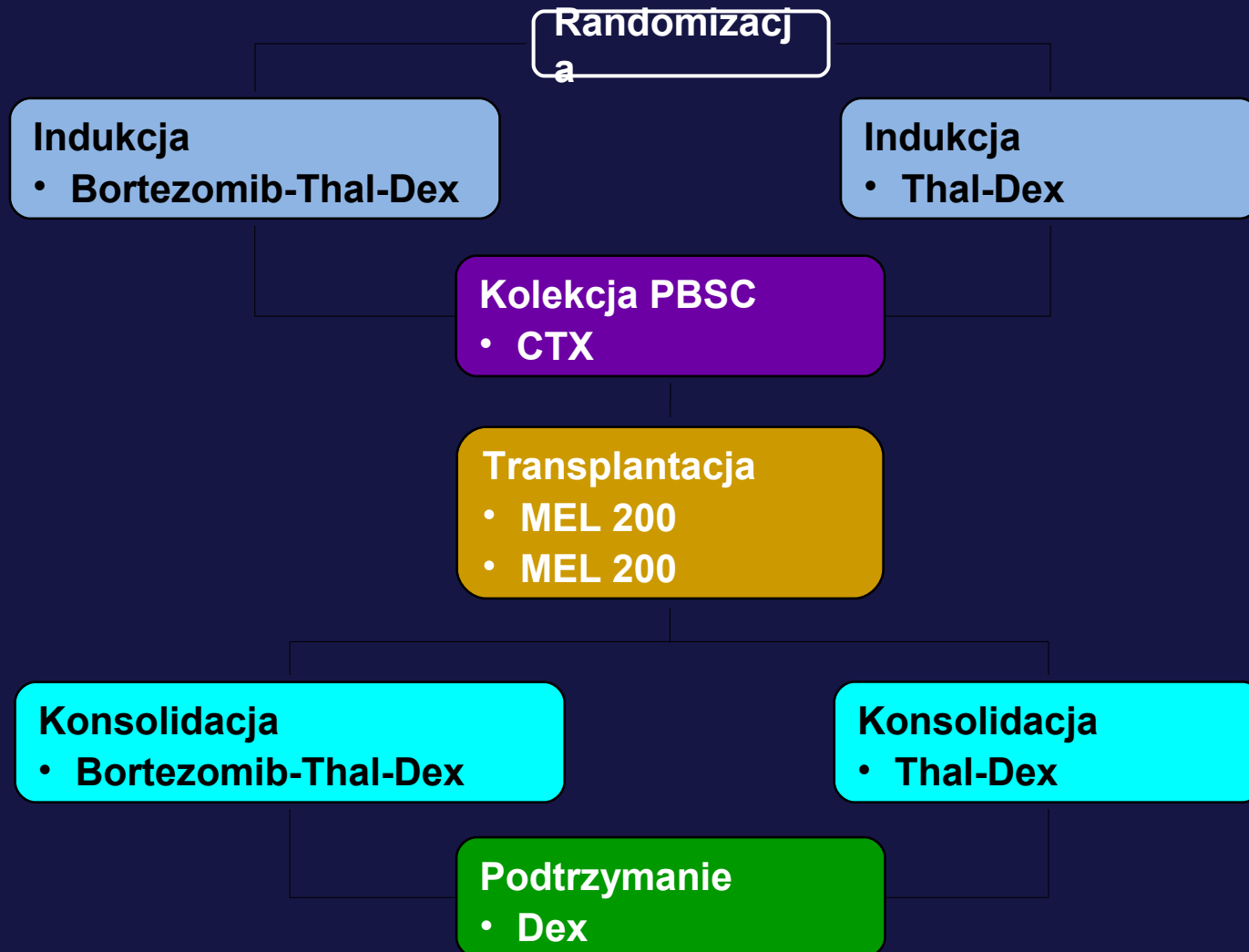
Znaczenie wartości $\beta 2M$ i del(13) na wyniki po indukcji ($\geq VGPR$)

	Bortezomib-Dex	VAD	P
Chr 13 (by FISH)			
Delecja	n=101 47%	n=103 15%	<0.0001
Prawidłowy	n=139 30%	n=139 15%	0.003
$\beta 2M \leq 3 / \Delta 13$	n=63 43%	n=65 15%	0.0006
t(4;14) i/lub $\Delta(17p)$			
Delecja	n=40 40%	n=29 17%	0.04
Prawidłowy	n=200 37%	n=213 15%	<0.0001

Efekty uboczne

	VAD (n=239)	Bortezomib-dex (n=238)
Anemia (stopień 3/4)	9%	4%
Neutropenia (stopień 3/4)	10%	5%
Małopłytkowość (stopień 3/4)	1%	3%
Infekcje (stopień 3/4)	12%	9%
Herpes zoster (wszystkie stopnie)	2%	9%
Zakrzepica (wszystkie stopnie)	12%	5%
Zmęczenie (wszystkie stopnie)	21%	28%
Wysypka (wszystkie stopnie)	9%	12%
Objawy żołądkowo-jelitowe (wszystkie stopnie)	31%	27%
Polineuropatia obwodowa		
Stopień 2	8%	18%
Stopień 3/4	2%	7%

Bortezomib-Thalidomide-Dex (VTD) vs Thalidomide-Dex (TD) (badanie GIMEMA)



VTD vs TD: Odpowiedzi

	VTD (%) n=226	TD (%) n=234	<i>P</i>
Odpowiedzi po indukcji			
CR	21	6	<0.001
CR/nCR	32	12	< 0.001
≥ VGPR	62	29	< 0.001
≥ PR	94	79	<0.001
Progression	0	4.7	0.001
Odpowiedzi po auto-PBSCT			
CR	43	23	<0.001
CR/nCR	55	32	< 0.001
≥ VGPR	76	58	< 0.001

Wyższość terapii VTD nad TD jest widoczna wśród różnych podgrup włączając w to podział w zależności od: stężenia β 2-m, albuminy, stopnia zaawansowania (ISS), Hb, PLT, naciek szpiku kostnego przez plazmocyty, typ białka M, aktywności LDH, CRP

Odpowiedzi w zależności od aberracji cytogenetycznych

CR + nCRs po leczeniu w różnych badanych ramionach w zależności od aberracji cytogenetycznych (analiza FISH)

	VTD (%)	TD (%)	<i>P</i>
del(13)	39%	12%	<0.001
t(4;14)	40%	8.5%	<0.001
del(17p)	27%	0	0.03

Wyższość leczenia VTD nad TD została zaobserwowana zarówno u chorych z niskim oraz wysokim ryzykiem cytogenetycznym, włączając chorych z del(13), t(4,14) i del(17p)

Działania uboczne po leczeniu stopnia 3-4 (terapia indukcyjna)

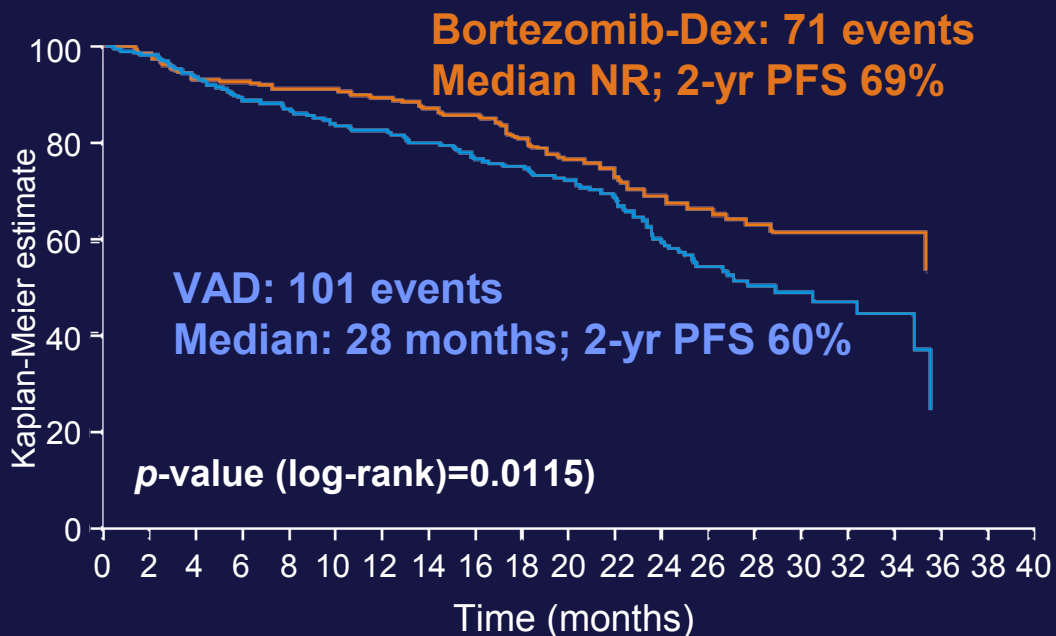
Działania uboczne	VTD (n=226)	TD (n=234)	P
SAEs	15%	12%	NS
Polineuropatia	9.1%	2.1%	<0.001
Skin Rash	7.9%	1.2%	<0.001
DVT	3.9%	5.5%	NS
Infekcje (za wyjątkiem Herpes zoster)	2.6%	4.2%	NS
Zaparcia	2.6%	2.5%	NS
Uszkodzenie wątroby	1.7%	2.5%	NS
Infekcja Herpes Zoster	1%	0	NS

NS: Nie istotne statystycznie

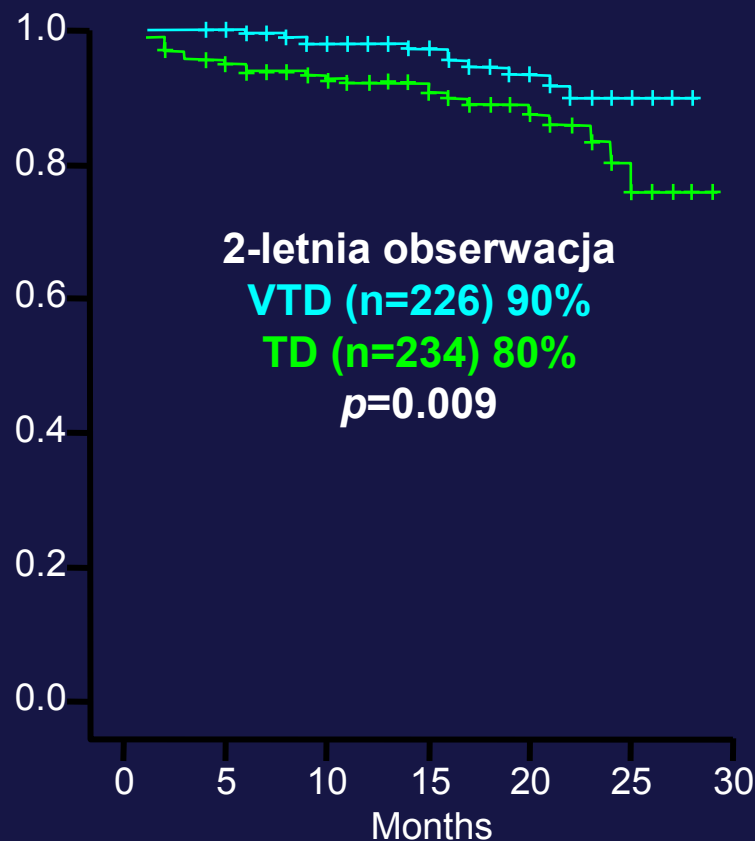
Czas do progresji (PFS) - indukcja z wykorzystaniem bortezomibu

PFS – III faza badań klinicznych

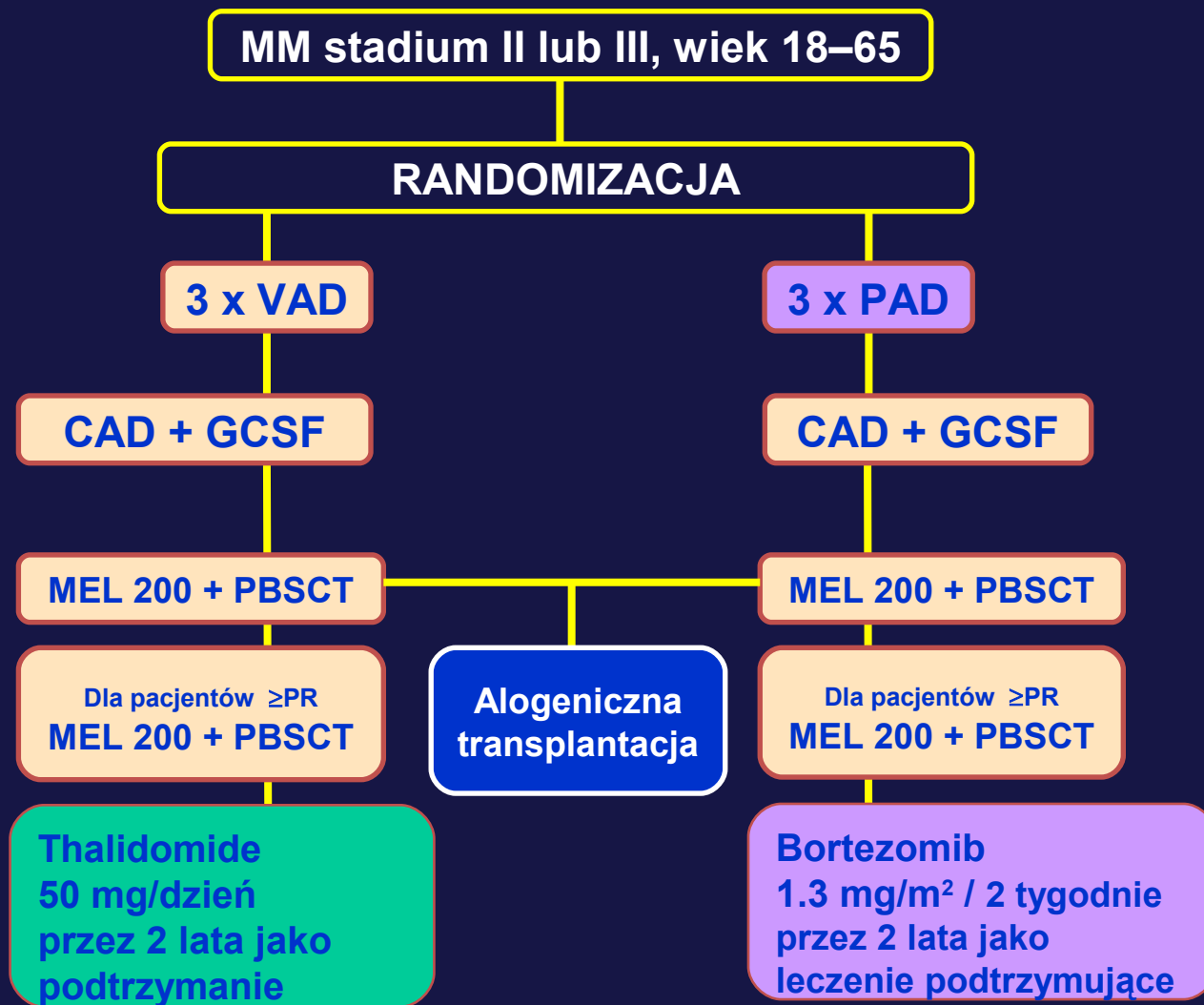
IFM 2005/01: Bortezomib/dex vs VAD



GIMEMA: VTD vs TD



Faza III: PAD vs VAD w leczeniu indukcyjnym badanie HOVON 65 MM / GMMG-HD4



ODPOWIEDZI

Analiza 300 chorych wykonana na dzień 26 luty 2009

	VAD (n=150)	PAD (n=150)	P
Odpowiedzi po indukcji			
CR/nCR	2%	7%	*
≥VGPR	17%	45%	*
≥PR	na	79%	*
Odpowiedzi po pierwszym ASCT			
CR/nCR	14%	26%	*
≥VGPR	44%	71%	*
≥PR	79%	91%	*

* Różnica istotna statystycznie pomiędzy dwoma ramionami

Schemat PAD w znaczący sposób zwiększa odp. CR+nCR oraz ≥VGPR przed i po ASCT w porównaniu do cyklu VAD

ODPOWIEDZI

Wzrost odsetka CR w trakcie leczenia

		Indukcja	HDM	Podtrzymanie (6 miesięcy)
CR/nCR	VAD	2%	14%	27%
	PAD	7%	26%	43%

Wpływ del(13) i t(4;14) na wyniki terapii

		VAD ≥VGPR	PAD ≥VGPR
del(13) n=146	tak / nie	66% / 56% (ns)	81% / 66% (ns)
t(4;14) n=132	tak / nie	93% / 57% *	85% / 73% (ns)

ns = brak różnicy istotnej statystycznie

* Różnica istotna statystycznie

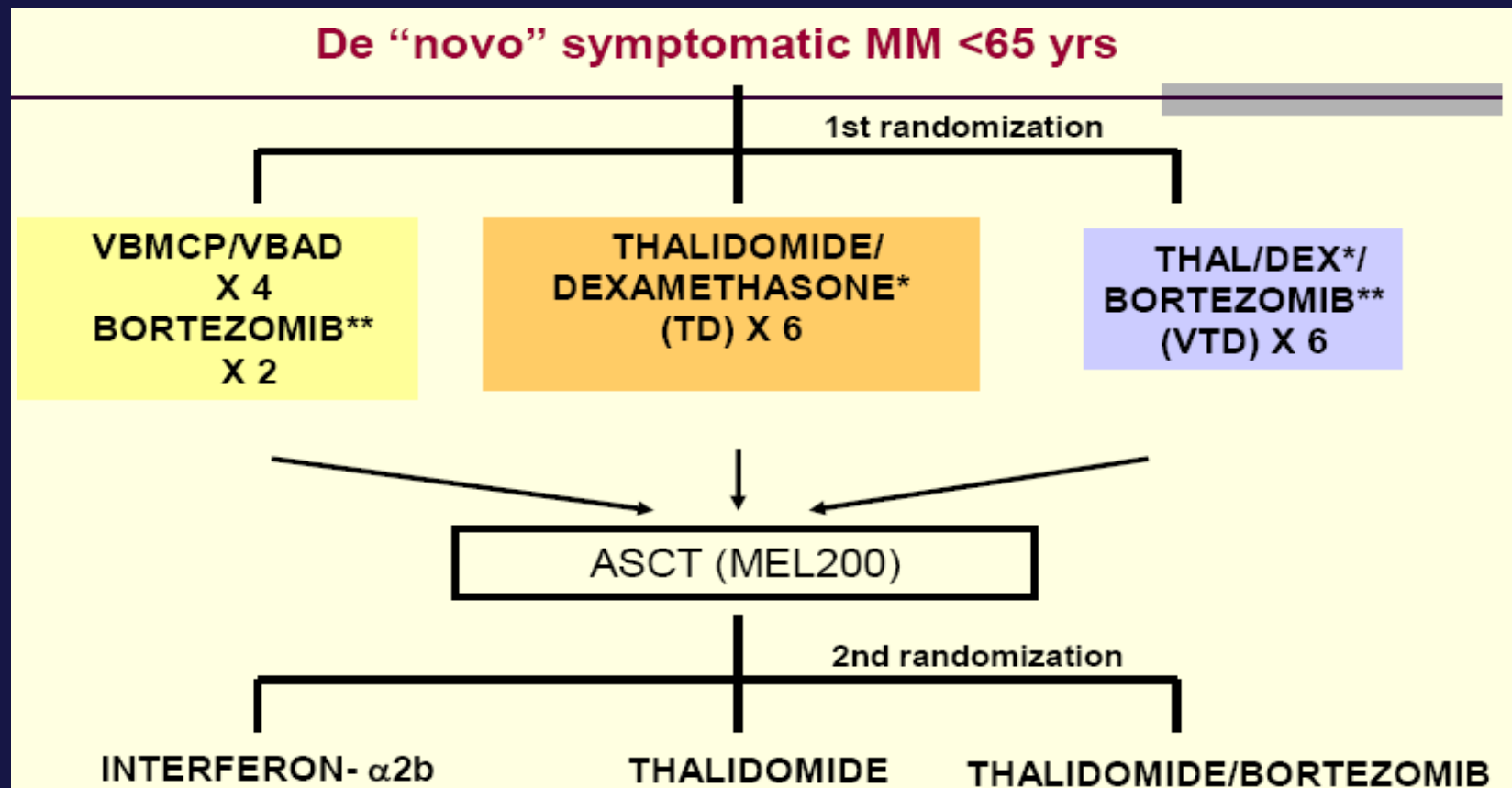
EFEKTY UBOCZNE

Efekty uboczne (AEs)	VAD (n=150)	PAD (n=150)
Różne AEs	82%	87%
AEs stopień 3/4	53%	59%
AEs prowadzące do zaprzerstania terapii	3%	6%
Infekcje stopnia 2-4	42%	54%
Herpes zoster	2%	15% (bez profilaktyki) 9% (z profilaktyką)
Zmęczenie	26%	29%
Wysypka (zaczerwienienie)	11%	13%
Polineuropatia stopnia 3/4	6%	16%

Faza III: VTD vs VBMCP/VBAD + V vs TD jako indukcja

Hiszpańska Grupa Szpiczakowa (PETHEMA/GEM)

Protokół badania



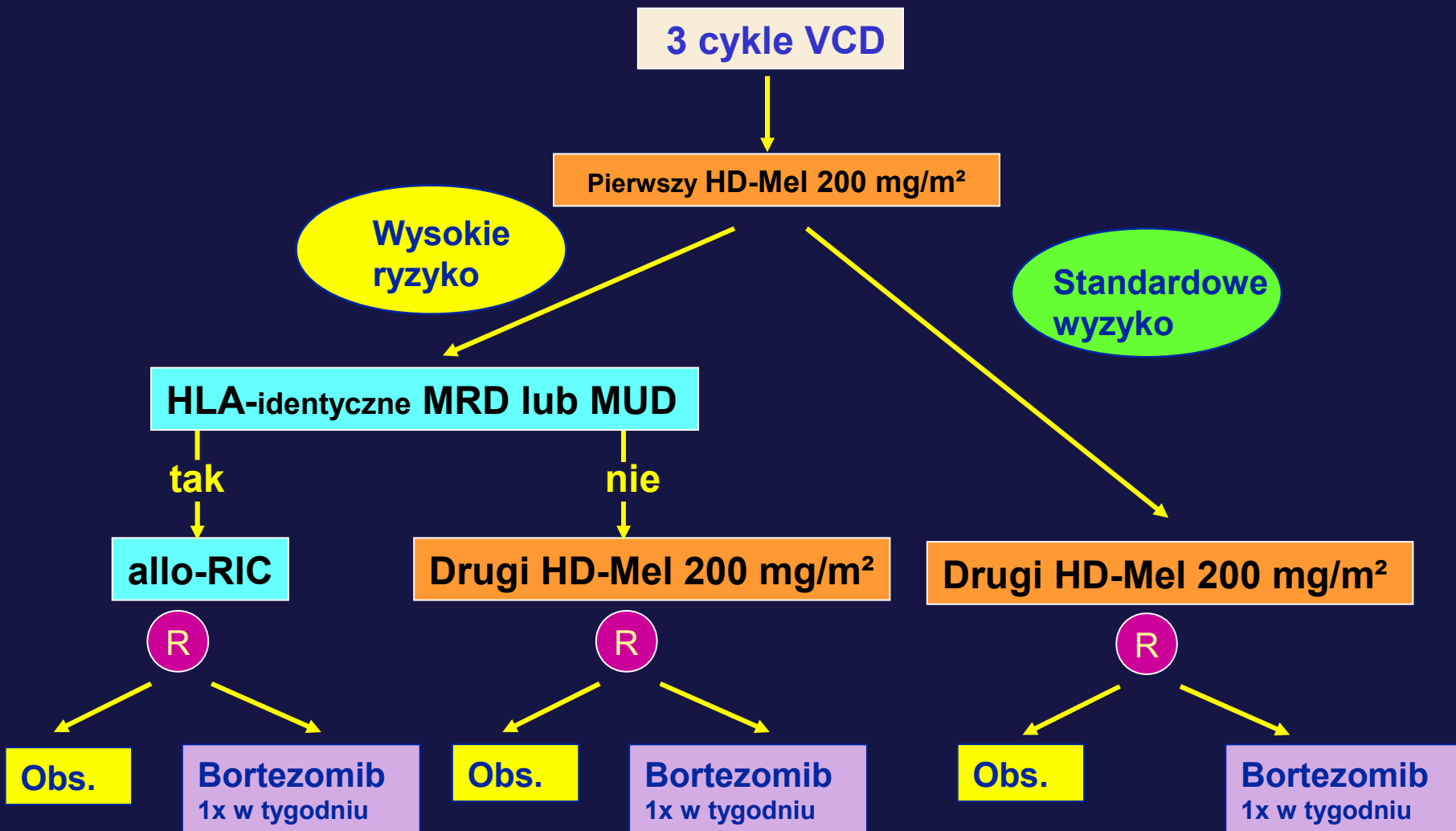
Wyniki

	VTD (n=61)	VBCMP/VBAD + V (n=58)	TD (n=61)	P
Odpowiedź po indukcji				
CR	30%	20%	6%	<0.01
≥ PR	77%	70%	62%	NS
Odpowiedź po ASCT				
CR	48%	43%	23%	NS

	VTD	VBCMP/VBAD + V	TD
Stopień 3/4 AEs	54%	50%	38%
Szczególne zdarzenia stopnia ≥ 3	16% PN		13% powikłania zakrzepowe

- Po leczeniu VTD i VBCMP/VBAD + V osiągnięto więcej CR w porównaniu do TD przed i po-ASCT
- Efekty uboczne były porównywalne w trzech ramionach

Badanie DSMM XI: VCD jako indukcja (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone)



ODPOWIEDZI

Wstępna analiza:
Odpowiedzi na dzień 63
(n = 200)

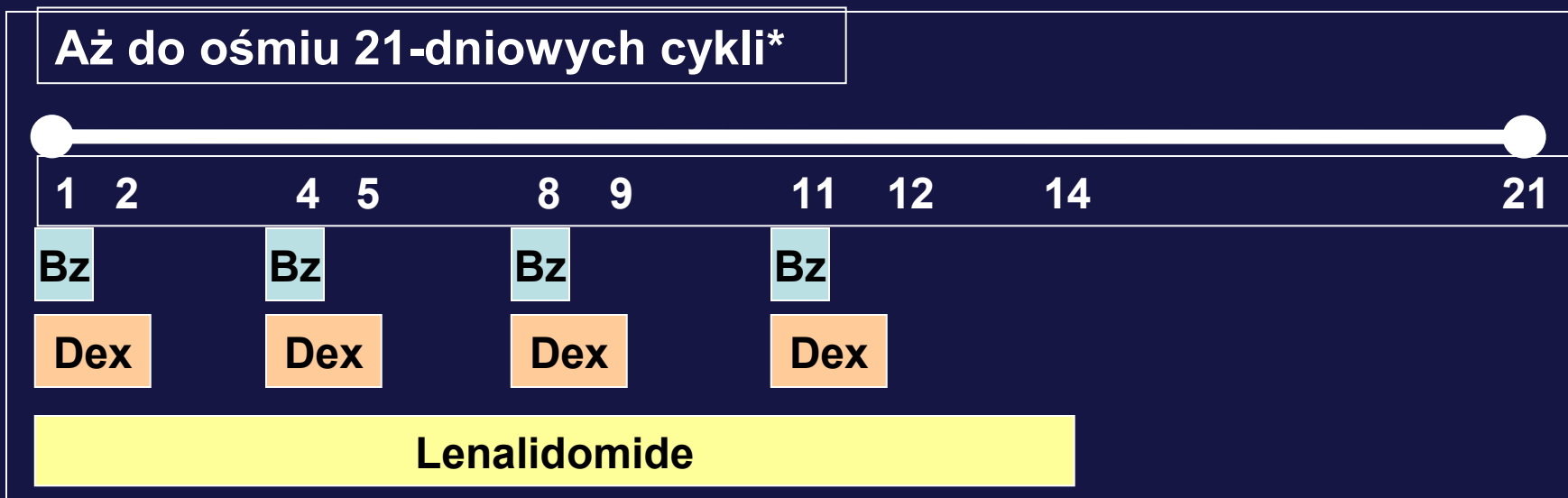
	n (%)
ORR	168 (84.0)
CR	25 (12.5)
PR	143 (71.5)
MR	11 (5.5)
SD	17 (8.5)
PD	4 (2.0)

Odpowiedzi w zależności od badania cytogenetycznego

Odpowiedzi (CR + PR) w badaniu w dniu 63

Analiza cytogenetyczna / FISH	CR + PR (%)	< PR (%)
Prawidłowa, n=51	86.3	13.7
Zaburzenia, n=91	82.4	17.6
13q-, n=55	81.8	18.2
t(4;14), n=16	93.8	6.3
17p-, n=20	70	30
Inne, n=48	87.5	12.5
Całość, n=200	84	16

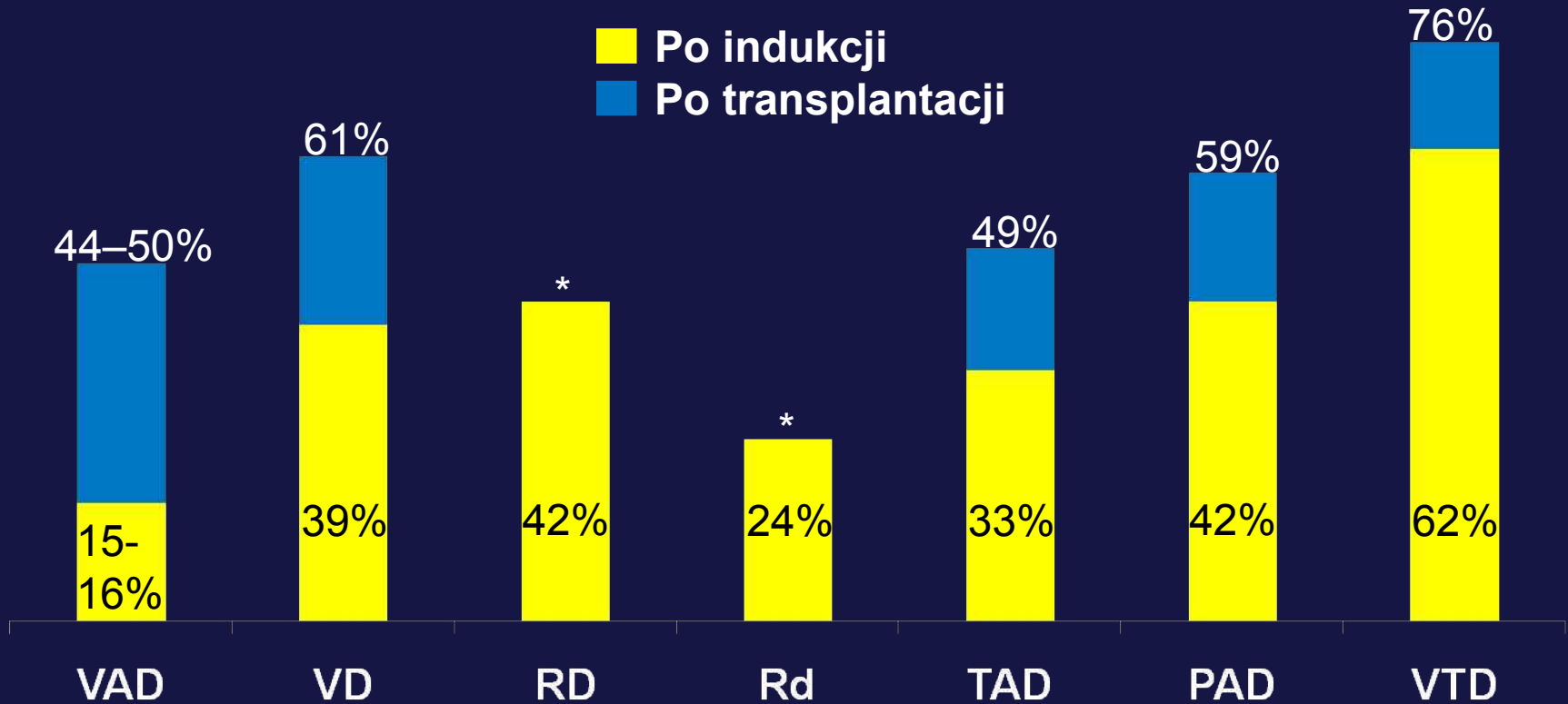
Faza I/II u de novo chorych – leczenie RVD



*Dex, 40 mg/dzień w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12; 20 mg, cykle 5–8;

- Pacjenci \geq PR mogą być kwalifikowani do ASCT po \geq 4 cyklach
- Leczenie podtrzymujące obejmowało chorych \geq SD – stosowano co tydzień (dni 1 i 8) podawanie Bz i Dex w dniach 1, 2, 8 i 9
- Leczenie przeciwzakrzepowe obejmowało aspirynę (81 lub 325 mg)
- Profilaktyka przeciwwirusowa przeciwko Herpes Zoster

Podsumowanie zastosowania nowych leków w leczeniu indukcyjnym \geq VGPR odpowiedzi po indukcji i po transplantacji



*Po transplantacji dane nie są dostępne

Część 2

**Nowo-zdiagnozowani pacjenci
nie kwalifikujący się do auto-PBSCT**

Badanie włoskiej grupy GIMEMA

PAD-MEL100-LP-L



PAD = Bortezomib+Pegylated Doxorubicin+Dexamethasone; MEL100 = Melphalan 100 mg/m²;
LP = Lenalidomide + Prednisone; L = Lenalidomide

PAD

21-day cycle



B = Bortezomib 1.3 mg/sqm; PLD = Pegylated Doxorubicin 30 mg/m²; DEX = Dexamethasone 40 mg/dzień *DEX dni 1-4, 8-11, 15-18 w 1 cyklu

Schemat leczenia

Len-Pred: KONSOLIDACJA

28-dniowy cykl



LENALIDOMIDE 25 mg/dzień

PREDNISON 50 mg/co drugi dzień

Len: PODTRZYMANIE

28-dniowy cykl



LENALIDOMIDE 10 mg/dzień

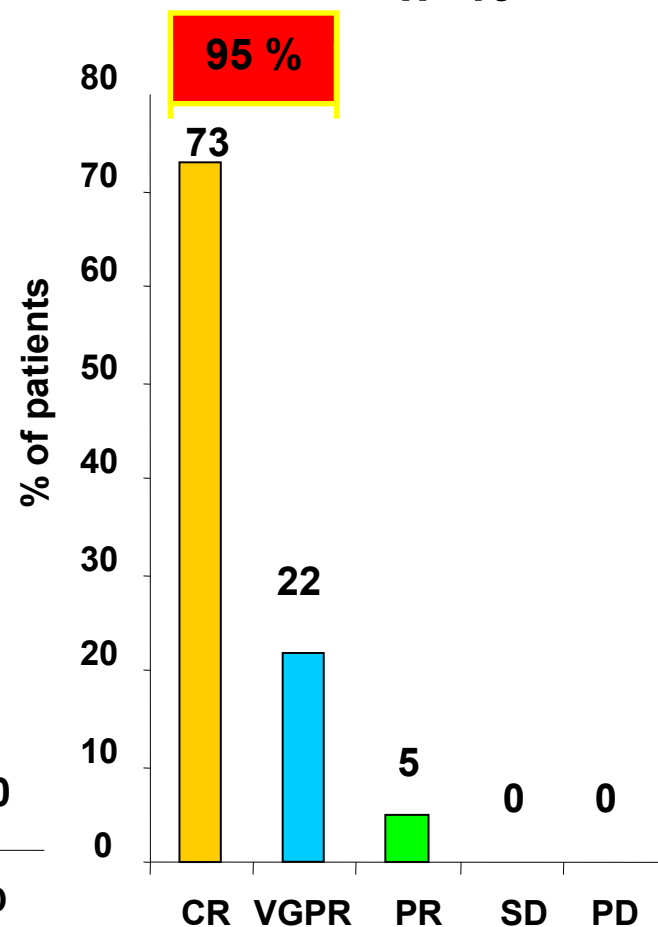
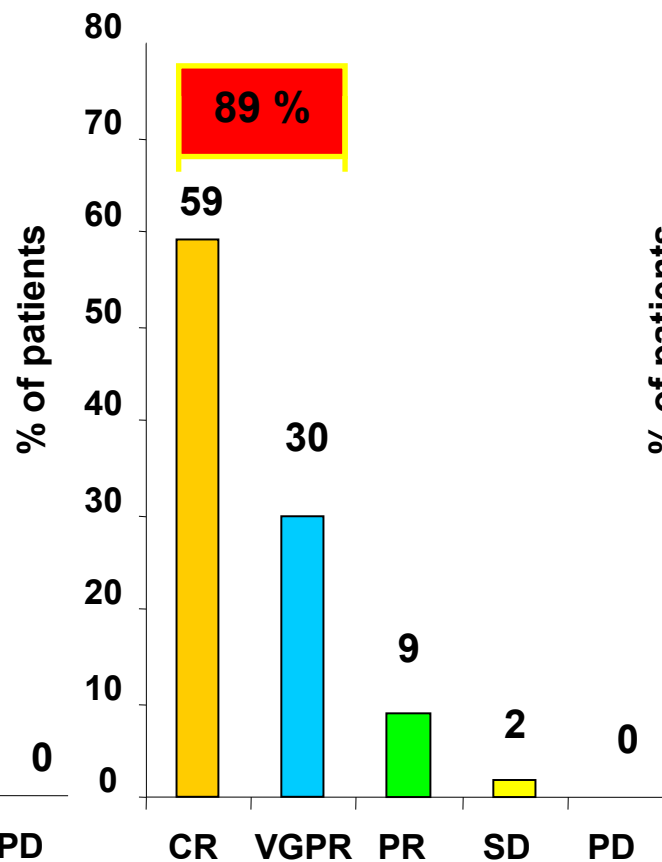
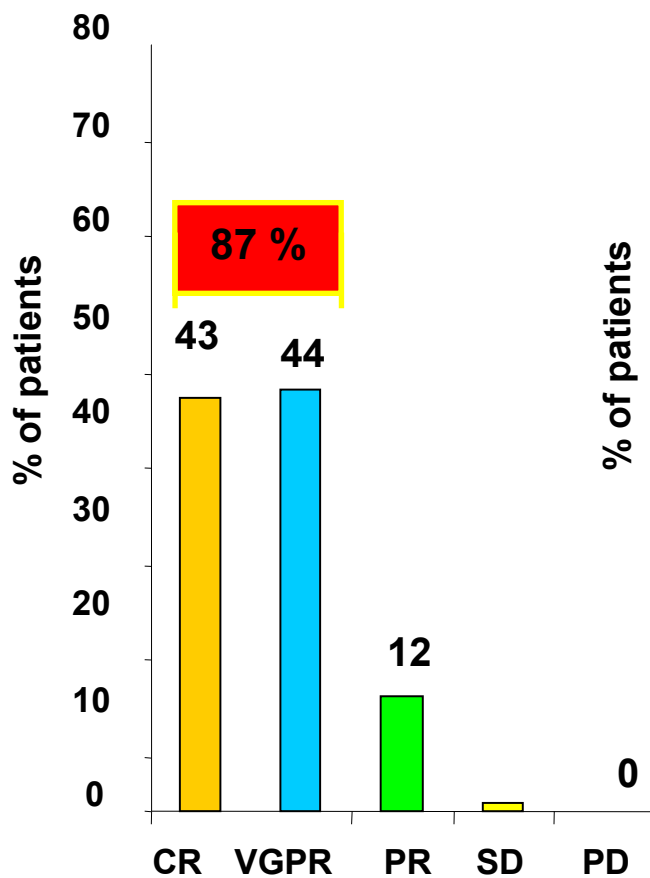
ODPOWIEDZI

PAD-MEL100 vs MEL100-LP vs MEL100-LP-L

**PAD-
MEL100***
n=77

**MEL100-
LP***
n=56

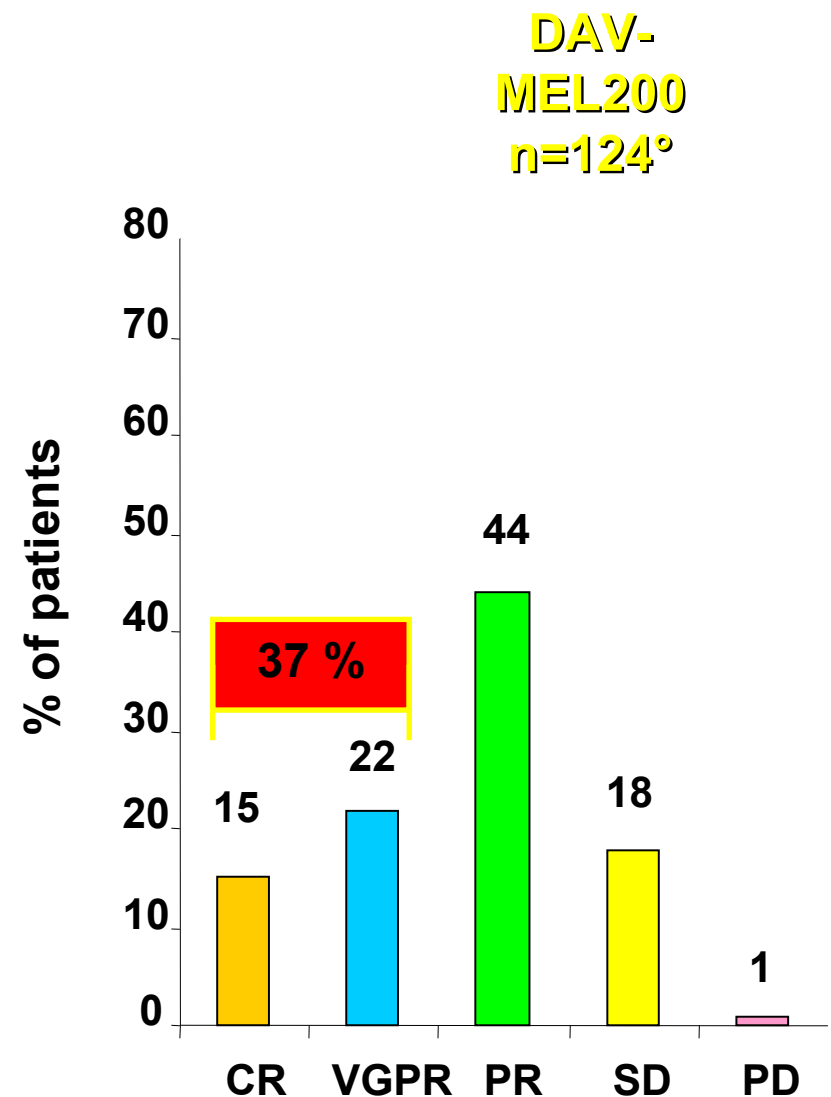
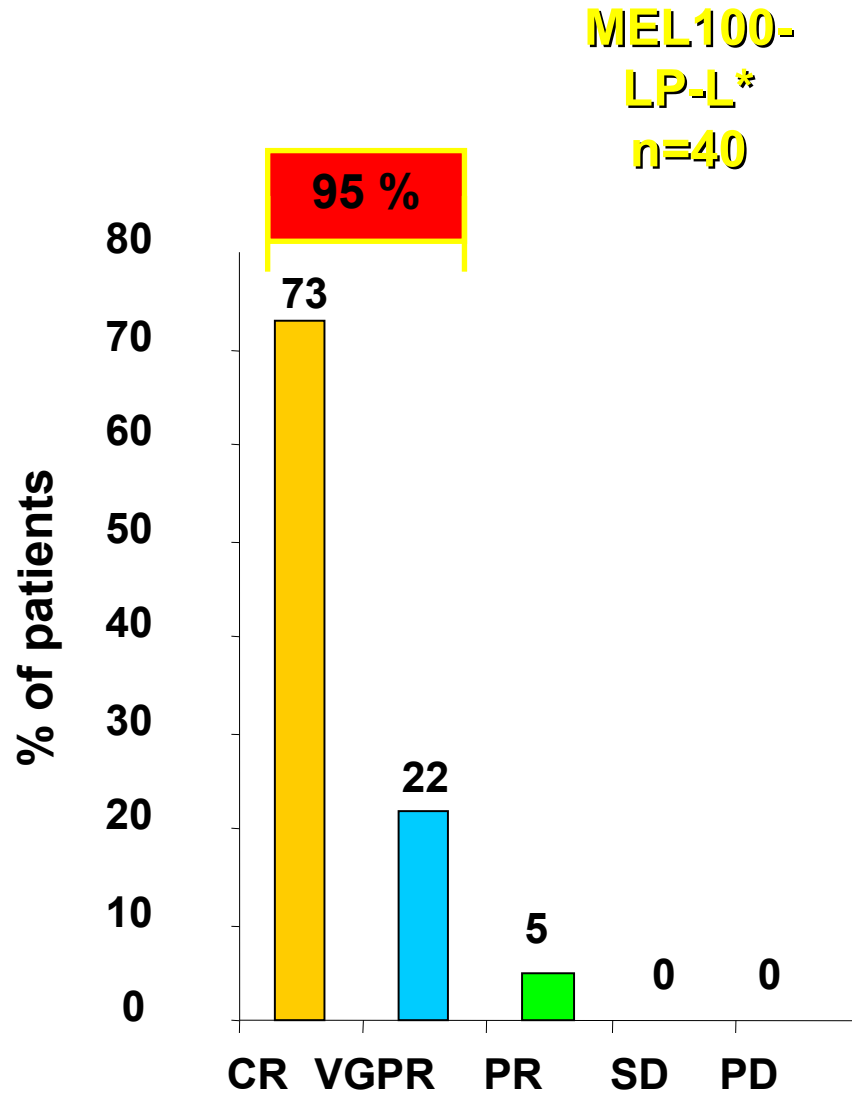
**MEL100-
LP-L***
n=40



*Per protocol

PORÓWNANIE ODPOWIEDZI

PAD-MEL100 vs VAD-MEL200



*Per protocol

°Historical control – Palumbo et al. Blood 2007;108 [abs727]

Badanie VISTA III fazy: Bortezomib plus MP versus MP u chorych de novo 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; ⁹Universita 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.

Protokół badania

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
C
J
A

VMP

Cykle 1–4

Bortezomib 1.3 mg/m² IV, dni 1,4,8,11,22,25,29,32

Melphalan 9 mg/m² IV i prednisone 60 mg/m² IV, dni 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, dni 1–4

9 x 6-tygodniowe cykle (54 tygodnie)
w obu ramionach badawczych

MP

Cycles 1–9

Melphalan 9 mg/m² IV i prednisone 60 mg/m² IV, dni 1–4

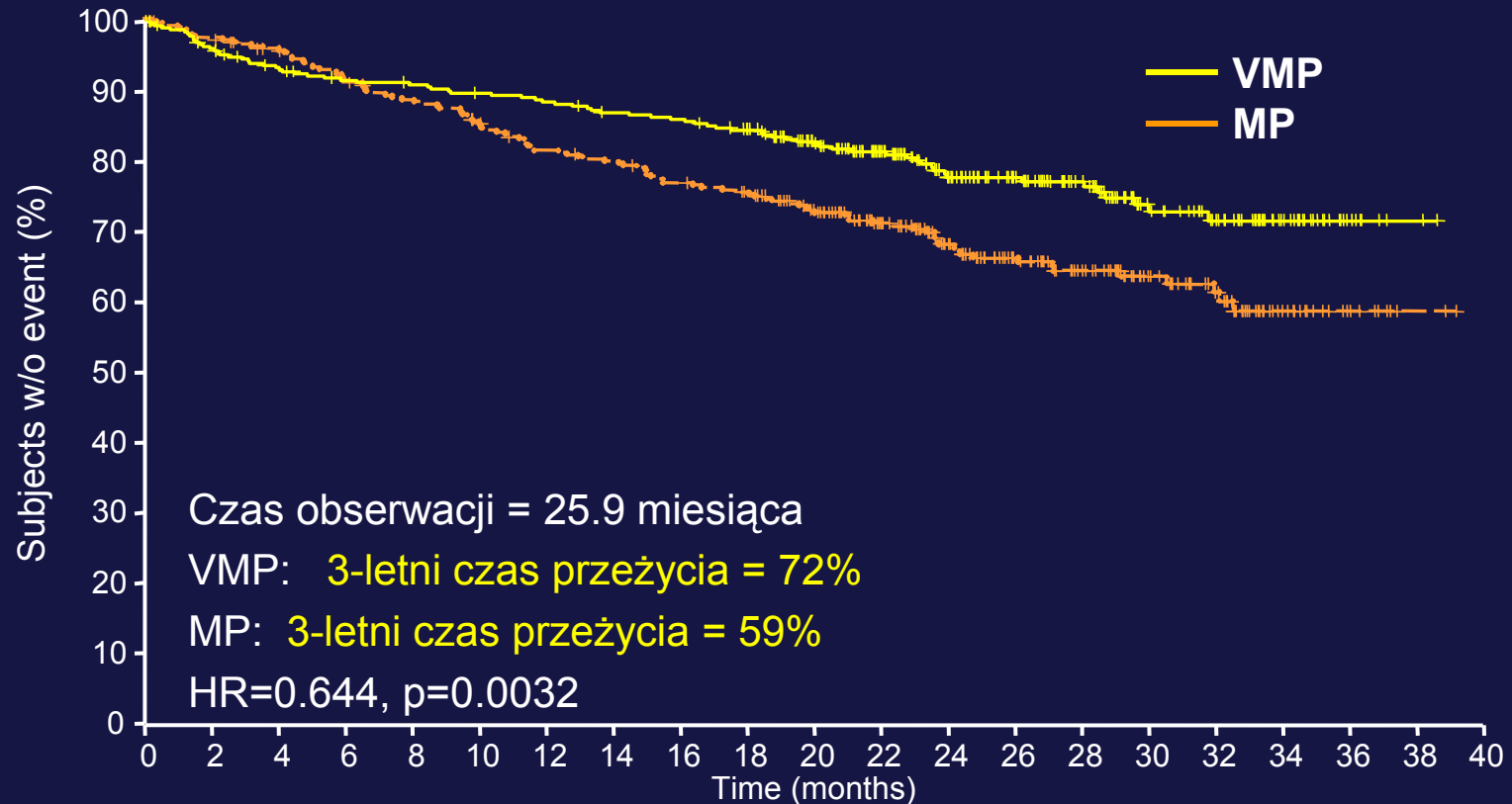
- Stratyfikacja w zależności od: β_2 -microglobuliny, albumin

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

	VMP	MP	p-value
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EBMT			
Całkowita odpowiedź (ORR), %	71	35	<10 ⁻³
Całkowita remisja (CR)	30	4	<10 ⁻³
Mediana do odpowiedzi, miesiące	1.4	4.2	<10 ⁻³
Czas do CR	4.2	5.3	<10 ⁻³
Średni czas trwania odpowiedzi (DOR), mmiesiące			
Odpowiedź u wszystkich	19.9	13.1	
Pacjenci, którzy osiągnęli CR	24.0	12.8	

OS: potwierdzona korzyść po terapii VMP

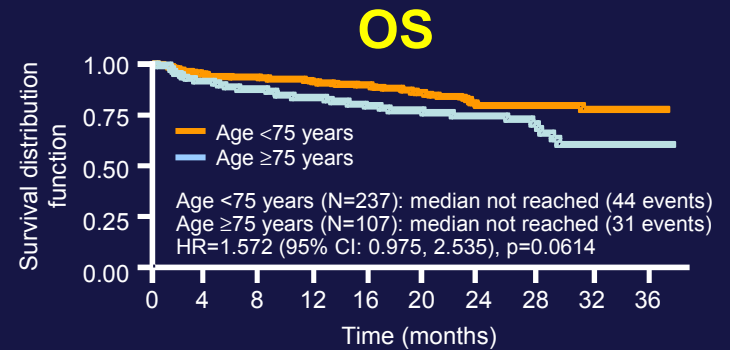
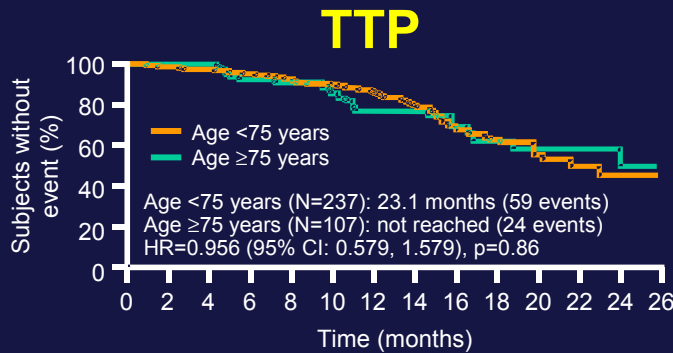
~36% redukcja ryzyka śmierci w ramieniu VMP



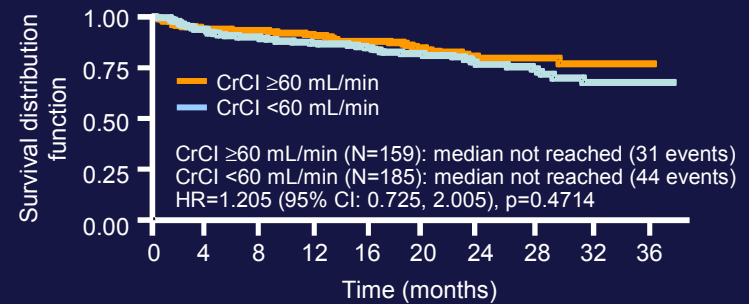
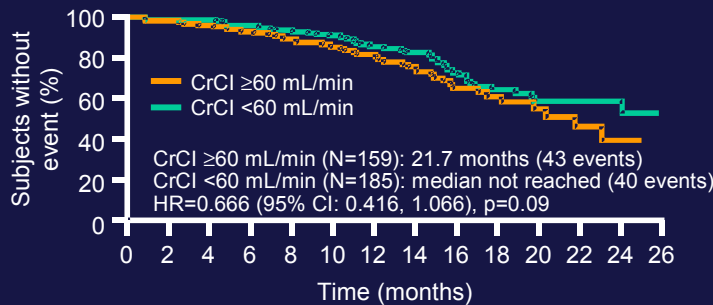
- ▶ 43% chorych w ramieniu MP otrzymało dalej bortezomib aż do czasu do progresji
- ▶ Pacjenci otrzymali > 4 cykle z bortezomibem:
OS w 1 & 2 roku: 98.5% & 89%

VMP: dobra skuteczność u pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi

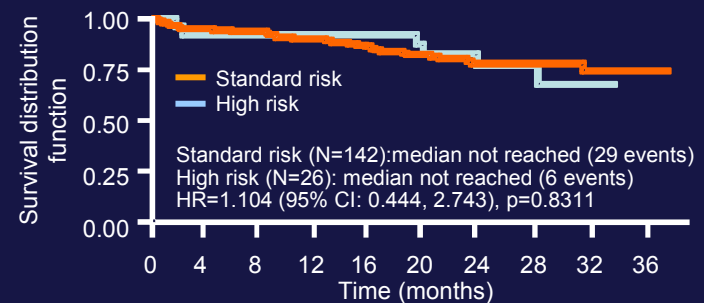
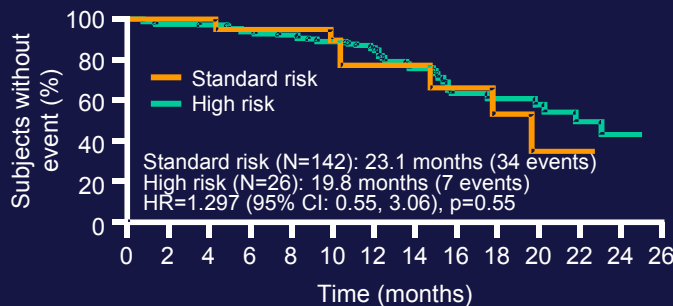
Wiek ≥ 75 vs < 75 lat¹



CrCl < 60 vs ≥ 60 mL/min²



Wysokie ryzyko (t(4;14), t(14;16), del 17p vs standardowe ryzyko ocenione metodą FISH



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

VISTA – wpływ niewydolności nerek na wyniki terapii

- VMP jest zdecydowanie lepszy od MP u pacjentów z niewydolnością nerek

	VMP	MP
ORR	70%	43%
CR	28%	4%
Czas do odpowiedzi (średnia)	1.4 miesiąca	3.5 miesiąca
Czas trwania odpowiedzi (średnia)	19.9 miesiąca	13.1 mies.
TTP Any renal impairment Severe renal impairment (CrCl \leq 30 mL/min)	median not reached 19.8 months	16.1 months 14.5 months
Reversal or renal impairment (improvement in CrCl from $<$ 50 mL/min at baseline to $>$ 60 mL/min on treatment)	44%	34%

- Średni czas do powrotu czynności nerek był zdecydowanie krótszy w ramieniu VMP vs MP ($P=0.03$)
- Bezpieczeństwo podawania leków było porównywalne u chorych z CrCl 31–60 i $>$ 60 mL/min zarówno w ramieniu VMP i MP

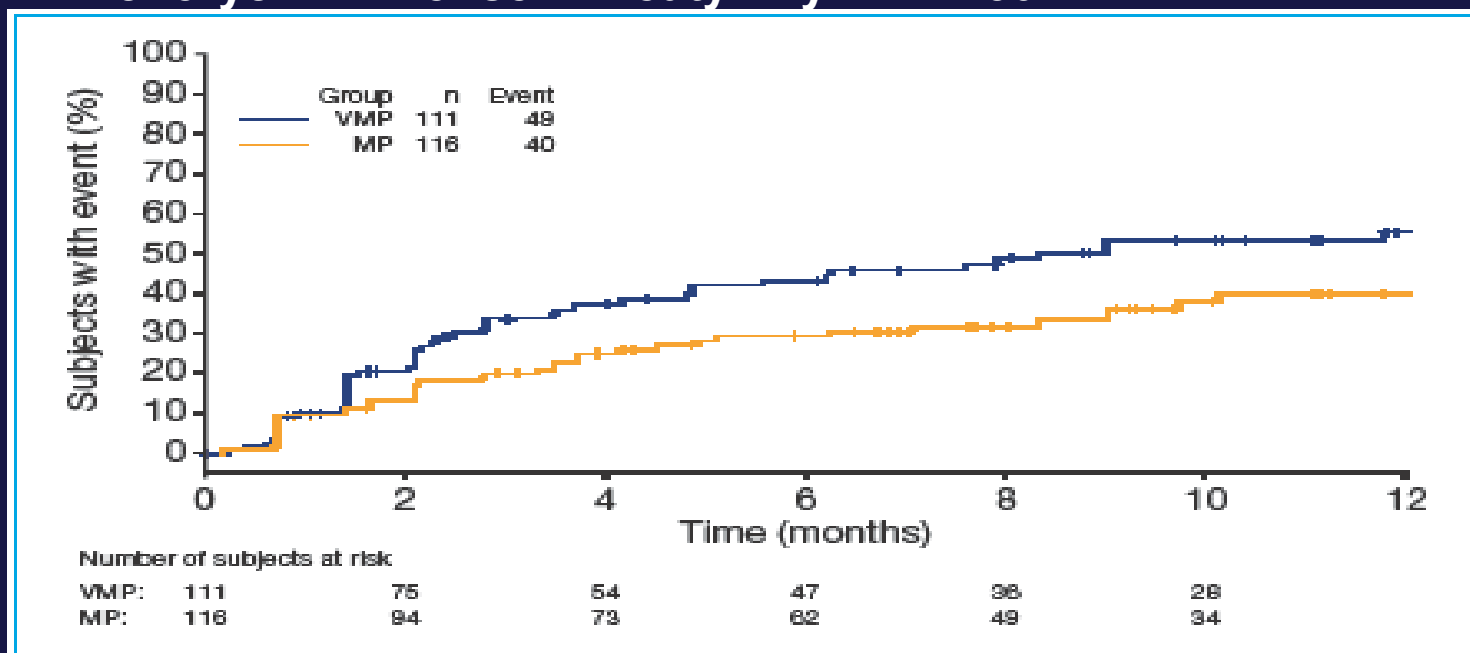
Odwrócenie cech niewydolności i uszkodzenia nerek

- ▶ Stopień odwrócenia cech uszkodzenia i niewydolności nerek był zdecydowanie bardziej widoczny w ramieniu VMP

	VMP	MP
Rate of reversal of renal failure (Baseline CrCl <50 improving to ≥ 60mL/min on treatment)		
Chorzy z CrCl <50mL/min	44%	34%
CrCl 30 - <50mL/min	46%	39%
CrCL <30mL/min	37%	7%
Wzrost CrCl ≥20mL/min	86%	63%
Odpowiedź tzw. nerkowa		
CR ^{renal}	44%	34%
PR ^{renal}	-	50%
MR ^{renal}	42%	67%

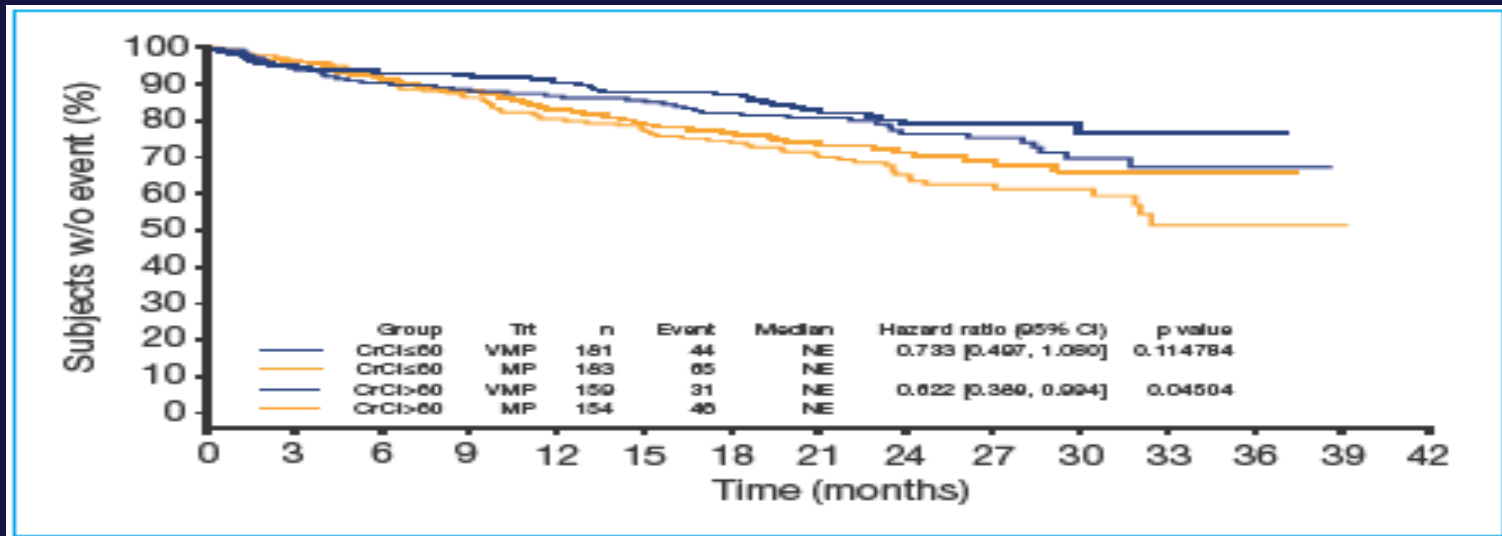
Czas do odwrócenia się cech uszkodzenia i niewydolności nerek

- ▶ Średni czas do odwrócenia się cech uszkodzenia i niewydolności nerek u chorych z klirensiem kreatyniny CrCl <50 mL/min był zdecydowanie krótszy w ramieniu VMP vs MP
 - 9.0 miesiąca (VMP) vs 13.6 miesiący (MP) dla wszystkich chorych z klirensiem kreatyniny CrCl <50 mL/min



Całkowite przeżycie

- ▶ OS było dłuższe w ramieniu VMP vs. MP u chorych z:
 - Niewydolnością nerek (3-letnie OS: 67.4% vs 51.5%, $P=0.1148$)
 - Prawidłową funkcją nerek (3-letnie OS: 76.8% vs 66.2%, $P=0.045$)
- ▶ OS było dłuższe w ramieniu VMP vs. MP w małej grupie chorych z ciężką niewydolnością nerek ($\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$):
 - Mediana OS 28.7 vs 24.7 months, $P=0.4687$
- ▶ OS było podobne u chorych z niewydolnością nerek oraz u tych z prawidłową funkcją nerek w ramionach VMP i MP



POLINEUROPATIA (PN)

	Całość	Stopnie ≥3	Zakończenie VMP	Zakończenie jedynie podawania bortezomibu*	Redukcja dawki
PN NEC**	47%	13%	3%	11%	22%
Neuropathy Peripheral	3%	0	0	<1%	1%
Motoryczna PN	6%	2%	0	1%	2%
Czuciowa PN	44%	13%	3%	11%	21%

* Continued to receive melphalan plus prednisone but discontinued bortezomib;

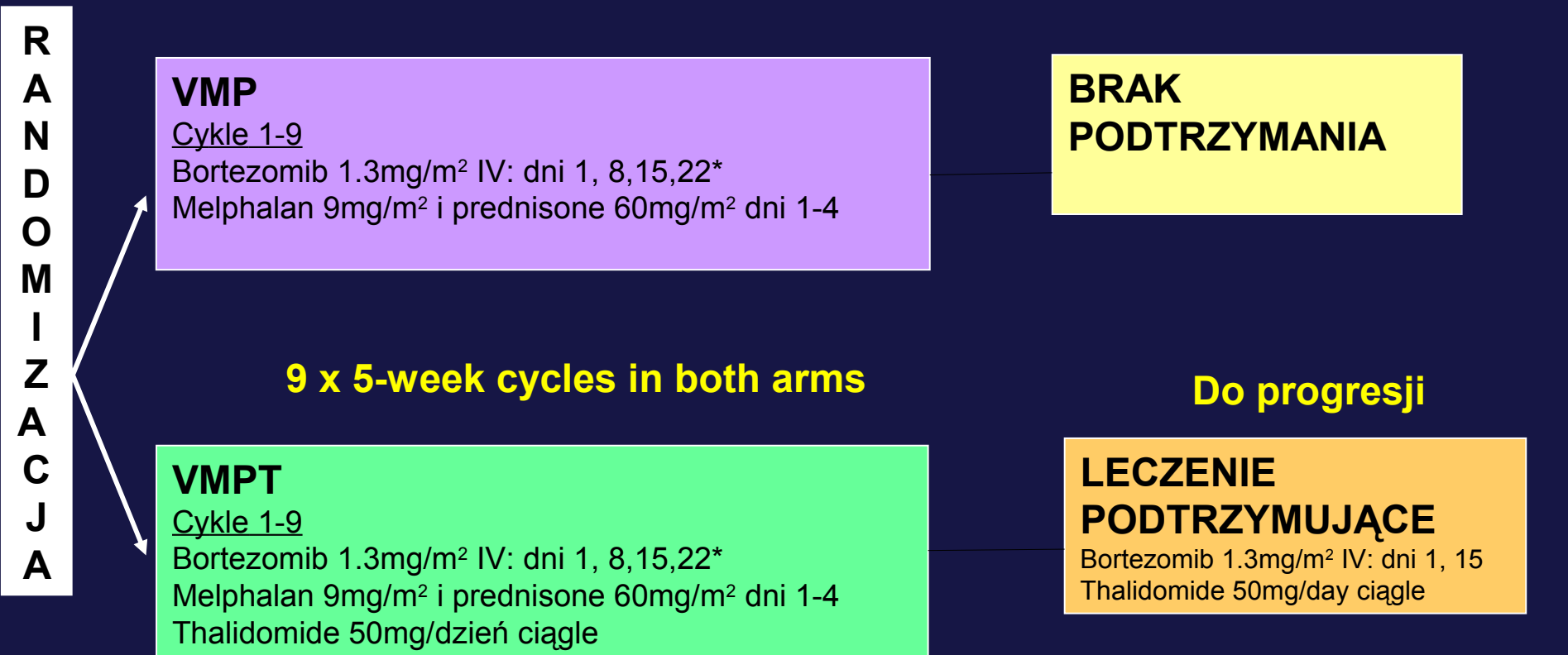
** PN NEC – MedDRA higher level term, including the three preferred terms shown; some patients reported events in more than one of the preferred terms

NEC – Not elsewhere classified

- **Mediana do pojawienia się PN 3.3 miesiąca (średnio 0.6–12.4)**

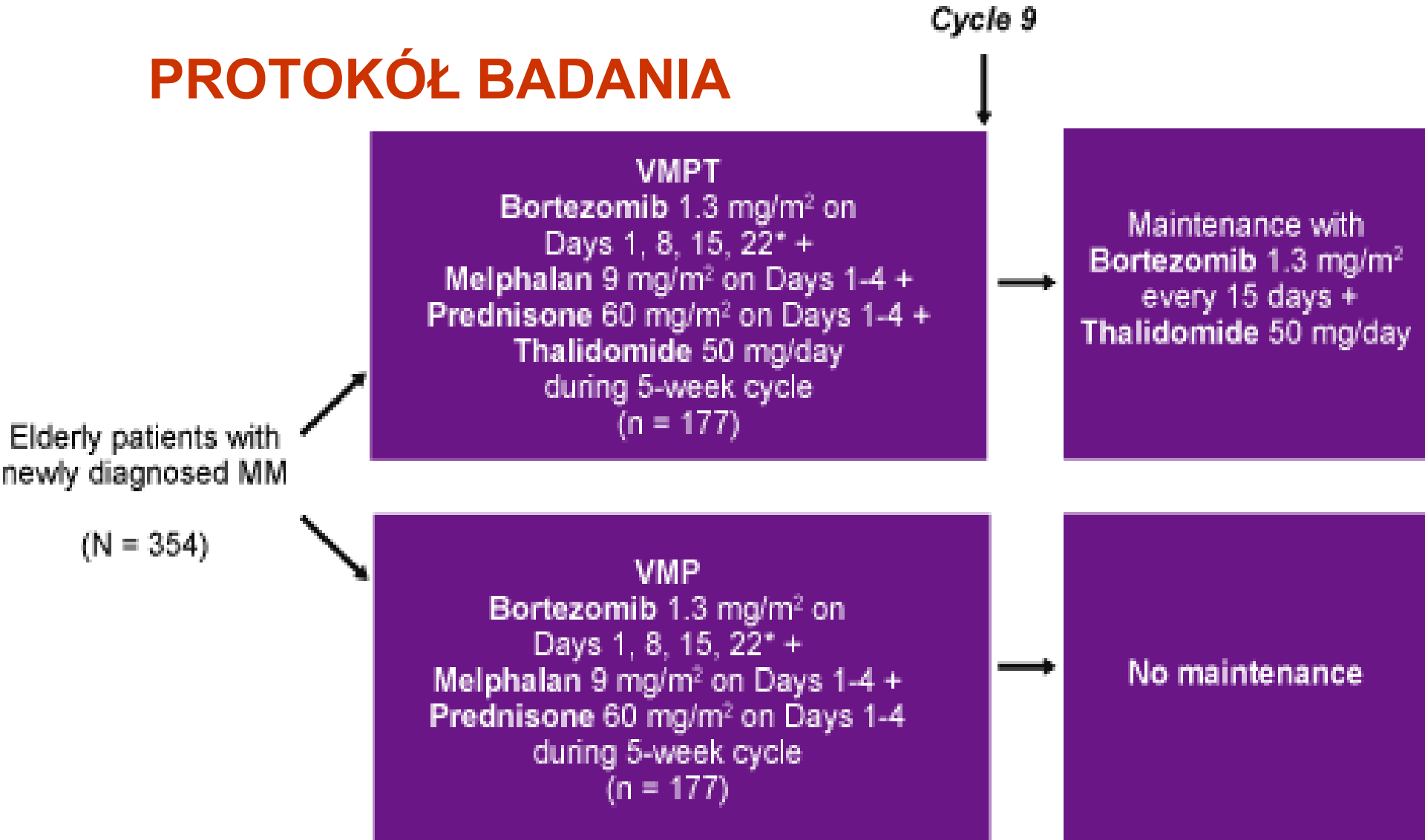
Badanie włoskiej grupy GIMEMA

- **511** pacjentów (≥ 65 lat) randomizowanych w 58 włoskich szpitalach
- Protokół został zmieniony z dawkowania bortezomibu 2x w tygodniu na 1x w tygodniu



* 64 pacjentów leczonych VMP i 71 leczonych VMPT otrzymało bortezomib 2x w tygodniu

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

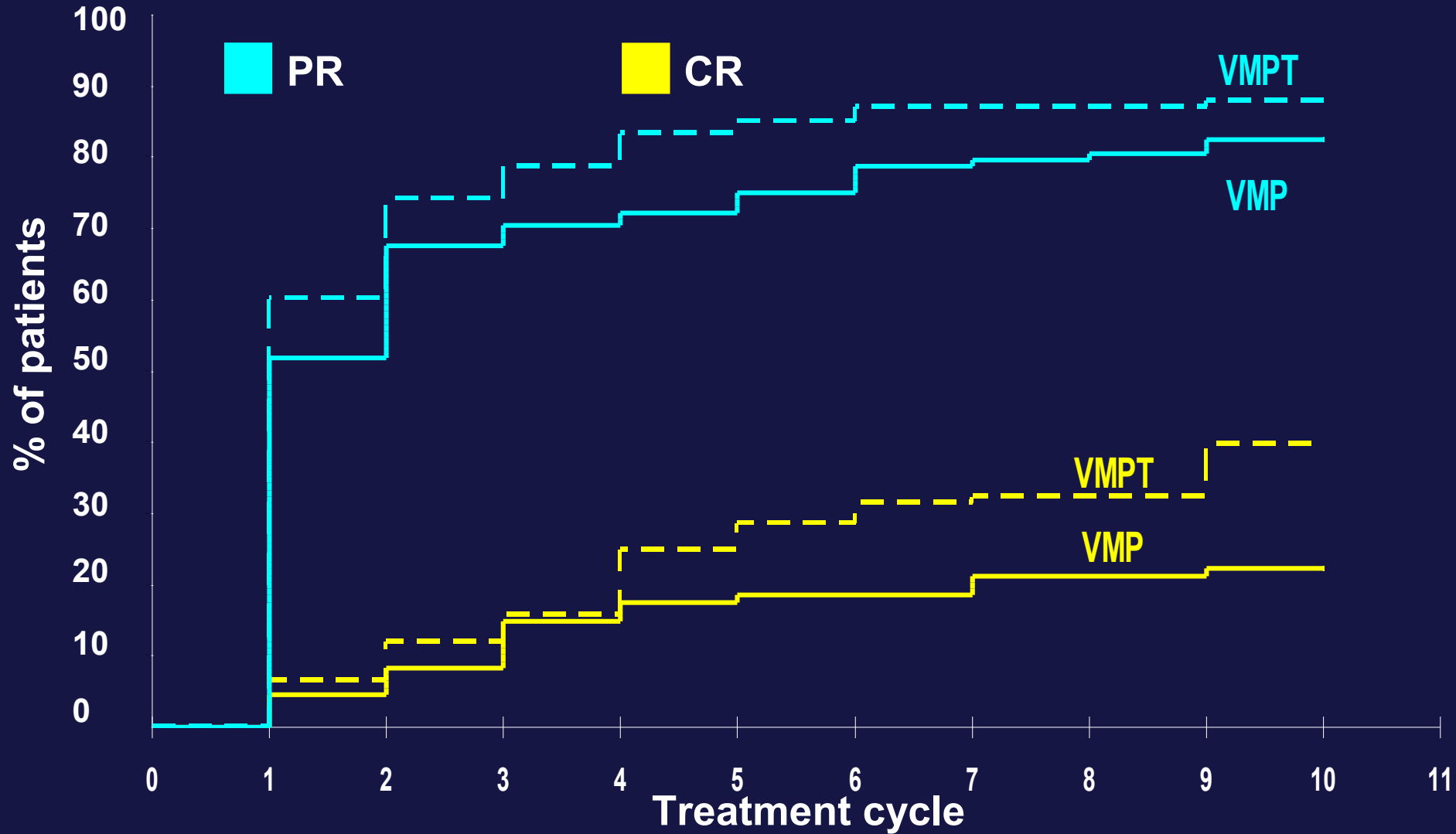
- Średni liczba cykli w leczeniu w każdym z ramion: 5

	VMPT group (n=221)	VMP group (n=229)	P
ORR	84%	78%	-
CR	35%	21%	< 0.0001
VGPR	16%	21%	-
≥ VGPR	51%	42%	0.06
PR	33%	36%	-
SD	9%	18%	-
PD	1%	1%	-

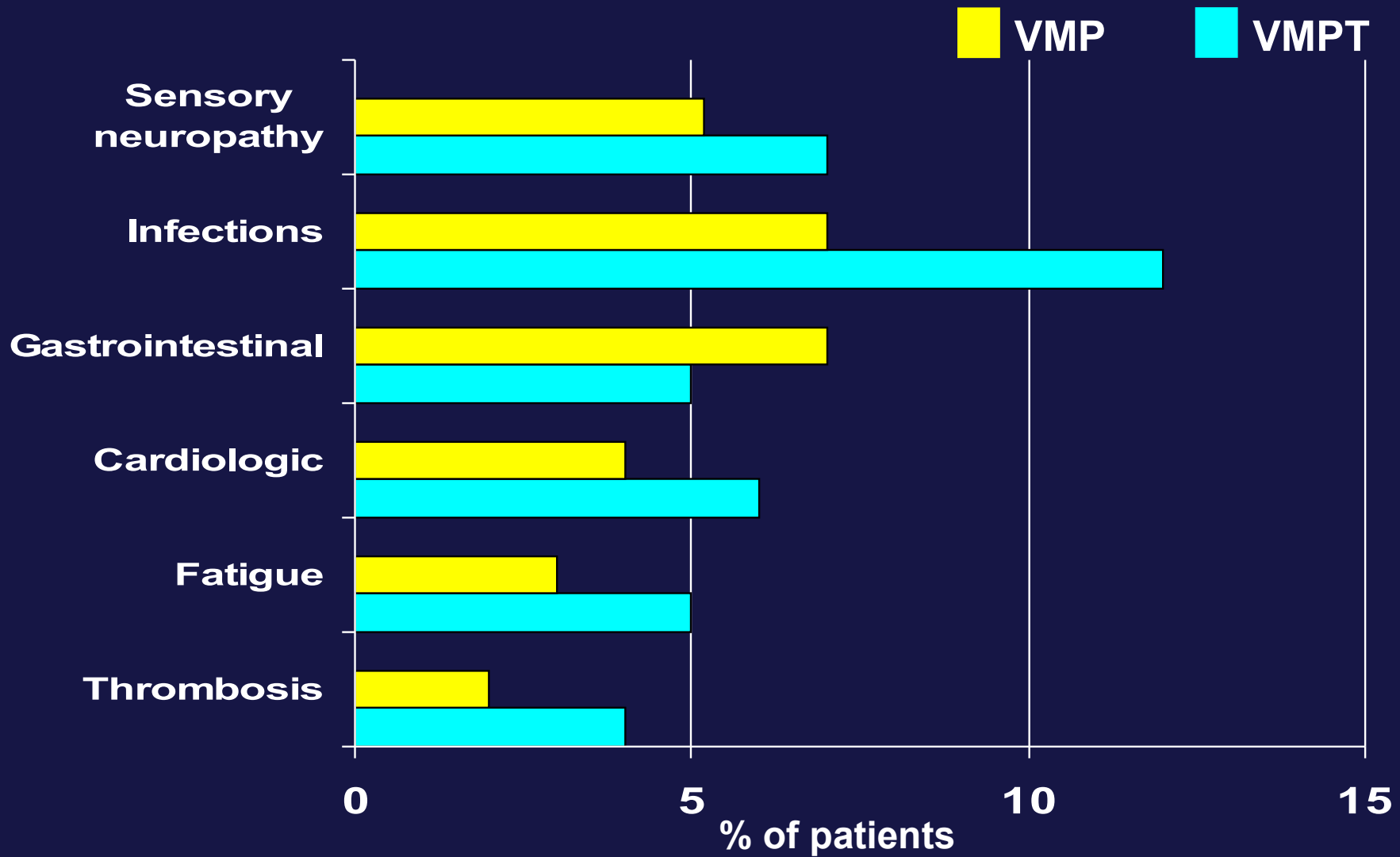
Dodanie THALIDOMIDU do VMP zdecydowanie poprawia odpowiedź u starszych chorych z MM – badanie grupy włoskiej – A. Palumbo

- 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

Czas do odpowiedzi



Działania uboczne 3-4 stopnia



Skuteczność i toksyczność

Bortezomib 2x w tygodniu versus
bortezomib 1x w tygodniu w dożylniej infuzji

	VMPT		VMP	
	2x w tygodniu (n=71)	1x w tygodniu (n=150)	2x w tygodniu (n=64)	1x w tygodniu (n=165)
CR	38%	32%	27%	20%
POLINEUROPATIA 3-4 stopnia wg WHO	18%	2%	14%	2%
Redukcja dawki*	42%	11%	35%	13%
Zakończenie leczenia*	10%	3%	15%	4%

*w związku z obwodową polineuropatią

25 VMPT i 19 VMP pacjentów otrzymało zarówno 2x jak i 1x w tygodniu bortezomib

Część 3

LECZENIE CHORYCH W PODESZŁYM WIEKU

Leczenie chorych w podeszłym wieku > 75 - 80 roku życia

- 30% pacjentów w badaniu VISTA było ≥ 75 lat
 - VMP był leczeniem bardzo skutecznym w tej grupie chorych
 - Profil bezpieczeństwa był porównywalny w grupie MP i VMP
- W badaniach włoskich i hiszpańskich zdecydowano się na podawanie bortezomibu 1x w tygodniu
 - Podawanie leku w takim schemacie w znaczący sposób zredukowało efekty uboczne i toksyczność bortezomibu: przede wszystkim chodzi o polineuropatię obwodową
- WYZWANIE: dobrać lek i jego dawkę aby była wysoka skuteczność oraz mała toksyczność balancing efficacy and toxicity
 - Należy modyfikować leczenie celem uzyskania optymalnych wyników terapii



REKOMENDACJE wg prof. Antonio Palumbo

Autologiczna transplantacja	Chemioterapia w pełnych dawkach	Chemioterapia w zredukowanych dawkach
<65 lat	65-75 lat	>75 lat
<p>W dobrej formie klinicznej z <u>prawidłową</u> pracą:</p> <ul style="list-style-type: none"> •serca •płuc •wątroby •nerek 	<p>W dobrej formie klinicznej z <u>prawidłową</u> pracą:</p> <ul style="list-style-type: none"> •serca •płuc •wątroby •nerek 	<p>W dobrej formie klinicznej z <u>prawidłową</u> pracą:</p> <ul style="list-style-type: none"> •serca •płuc •wątroby •nerek
	<65 lat	65-75 lat
	<p>Z <u>nieprawidłową</u> pracą:</p> <ul style="list-style-type: none"> •serca •płuc •wątroby •nerek 	<p>Z <u>nieprawidłową</u> pracą:</p> <ul style="list-style-type: none"> •serca •płuc •wątroby •nerek

DAWKA BORTEZOMIBU

- Zależy od wieku i schorzeń towarzyszących (serce, płuca, nerki, wątroba)

	<65 lat	65–75 lat	>75 lat
Bortezomib	1.3 mg/m ² Dwa razy w tygodniu	1.3 mg/m ² Pierwszy cykl dwa razy w tygodniu i dalej jeden raz w tygodniu	1.3 mg/m ² Jeden raz w tygodniu

- Podawanie leku jeden raz w tygodniu jest równie skuteczne i ostatecznie chory otrzyma łączną dawkę podobnie jak w Programie VISTA ale będzie to z dużo mniejszą toksycznością

Jeśli dojdzie do powikłań 3 lub/i 4 stopnia wg WHO należy:

1. Przerwać leczenie
2. Poczekać aż objawy uboczne cofną się do 1 stopnia wg WHO
3. Ponowić leczenie w mniejszych dawkach leku

WNIOSKI

- MP + nowe leki to terapia skuteczniejsza od MP „solo”
 - MPT: 2/5 pokazały wyższość OS w porównaniu do MP
 - VMP: zdecydowanie wyższość w porównaniu do MP
- VMP jest nowym **złotym standardem** terapeutycznym, co jest związane z dużą korzyścią dla pacjenta (czas bez leczenia)
- Inne połączenia lekowe (VMPT) są także możliwe i skuteczne
- Dawka leku powinna być dostosowana do pacjenta (wiek i schorzenia towarzyszące)
 - Bortezomib podawany 1x w tygodniu w dawce 1,3 mg/m² jest równie skuteczny a przede wszystkim dobrze tolerowany

Jaka jest przyszłość leczenia w szpiczaku mnogim?

180 leków zarejestrowana
w badaniach przedklinicznych

~ 30 - 40 w badaniach klinicznych

3 leki aktualnie z bardzo znaczącą
aktywnością terapeutyczną:
**pomalidomide, carflizomibe,
bendamustine**

PRZEKAŻ 1% PODATKU
NA RZECZ FUNDACJI LECZENIA SZPICZAKA

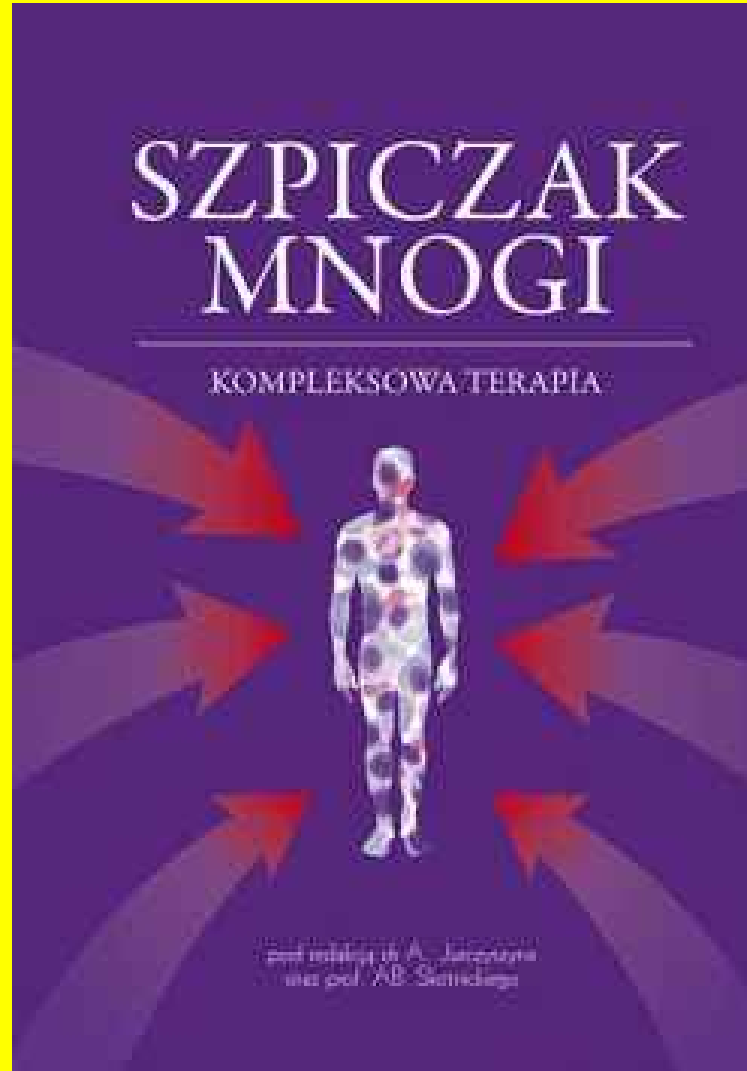


FUNDACJA POSIADA STATUS
ORGANIZACJI POŻYTKU PUBLICZNEGO
KRS: 0000317005

WWW.SZPICZAK.ORG

TERMIN WYDANIA KSIĄZKI – MAJ 2010 ROK

Z OKAZJI JUBILEUSZU 60-lecia KRAKOWSKIEGO OŚRODKA
HEMATOLOGICZNEGO założonego przez PROFESORA
JULIANA ALEKSANDROWICZA





zapraszają do sali bibliotecznej w Klinice Hematologii SU ul. Kopernika 17

w dniu **19 kwietnia 2010 roku** (poniedziałek) o godzinie 16.00

na wykłady, które wygłoszą:

dr hab. med. **Jan Maciej Zaucha**

Zakład Propedeutyki Onkologii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdyńskie Centrum Onkologii Szpital Morski w Gdyni

„Czy warto wykonywać badania cytogenetyczne
i molekularne w szpiczaku mnogim ?”

dr hab. med. **Barbara Pieńkowska-Grela**

Samodzielna Pracownia Cytogenetyki Centrum Onkologii Warszawa

„Czy łatwo i gdzie wykonywać badanie cytogenetyczne
i molekularne w szpiczaku mnogim?”

dr med. **Krzysztof Suchnicki**

Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych we Wrocławiu

„Zmiany immunologiczne
oraz zaburzenia odporności w szpiczaku mnogim”

PROWADZENIE: prof. A.B. SKOTNICKI

Za uczestnictwo w wykładach przysługują 3 punkty edukacyjne*

PO ZAKOŃCZENIU SPOTKANIA ZAPRASZAMY NA POCZĘSTUNEK