



Neue Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms

Dr. med. Marc-Steffen Raab

**Sektion Multiples Myelom
UniversitätsKlinikum Heidelberg**

**Klinische Kooperationseinheit
Molekulare Haematologie u. Onkologie
Deutsches Krebsforschungszentrum**

Neue Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms

Immunmodulatoren

Thalidomid

Lenalidomid
(Revlimid)

Pomalidomid

Proteasomen- Inhibitoren

Bortezomib
(Velcade)

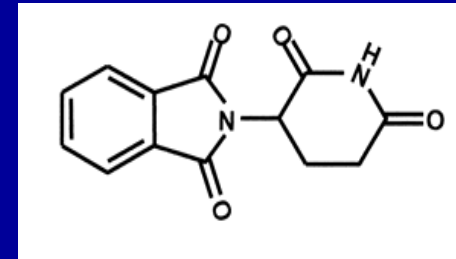
Carfilzomib

Weitere:

Vorinostat, Tanespimycin, Ponabinostat,



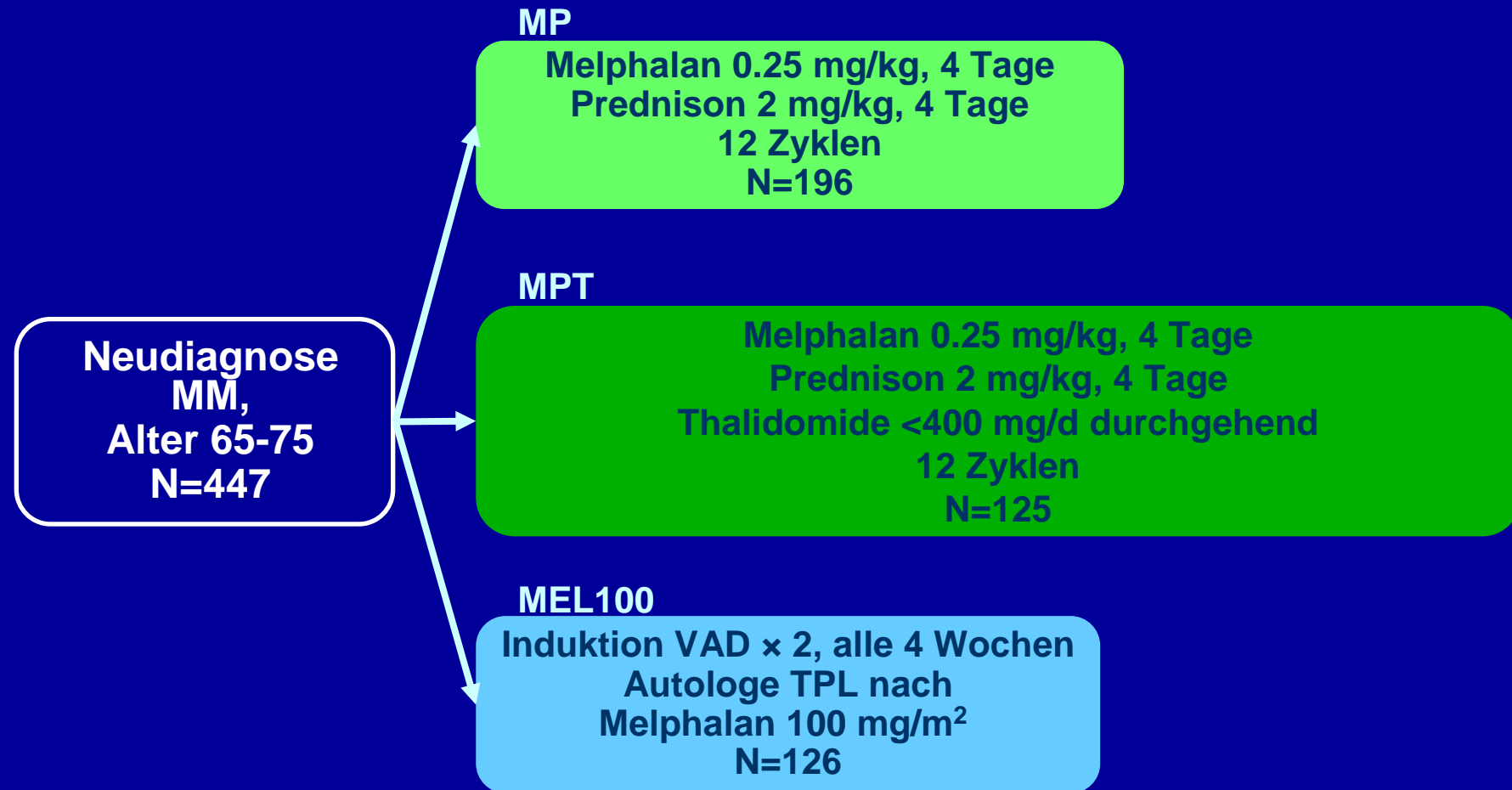
Thalidomid bei Myelom



- **Schlafmittel, gegen Übelkeit bei Schwangerschaft (Contergan)**
- **Neuropathie, Obstipation, Missbildungen von Neugeborenen**
- **Hemmung der Blutgefäß-Neubildung => MM (1998)**
- **Hohe Ansprechraten in Kombination (Kortison/Chemotherapie)**
- **Zugelassen zur Behandlung des MM bei Neudiagnose (2006)**
- **Verbessert Ansprechen in der Vorbereitung zur autologen TPL**
- **Vielversprechende neue Ergebnisse bei älteren MM-Patienten**



IFM 99-06 Studie: MP vs MPT vs MEL100



HSCT=hematopoietic stem cell transplantation; MEL100=melphalan 100 mg/m².

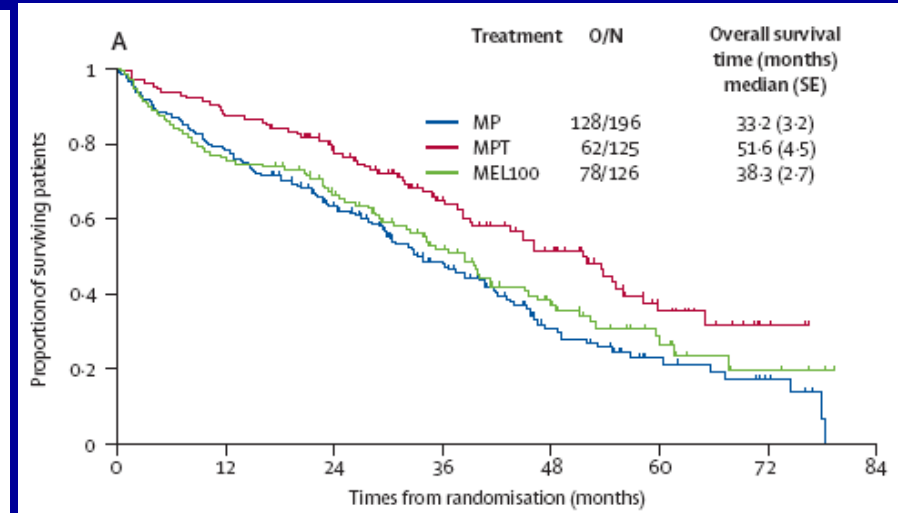
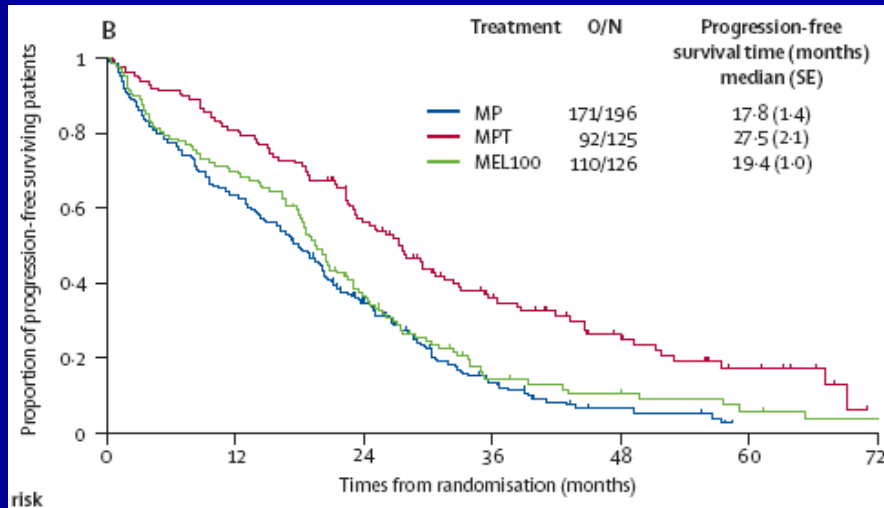
Facon. *Lancet*. 2007;370:1209.



IFM 99-06: Ergebnisse

PFS

OS



Ansprechen	MP N=165	MPT N=75	MEL100 N=91	P Value MP vs MPT	P Value MP vs MEL100
≥PR	35%	76%	65%	<0.0001	<0.0001
≥VGPR	7%	47%	43%	<0.0001	<0.0001
CR	2%	13%	18%	0.0008	<0.0001

MPT vs MEL100: $P=NS$



Melphalan-Prednison-Thalidomid (MP-T) zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil bei älteren Patienten > 75 Jahre im Vergleich zu Melphalan-Prednison (MP) in einer randomisierten, doppel-verblindeten Studie, IFM 01/01.

C. Hulin, T. Facon, P. Rodon, B. Pegourie, L. Benboubker,
C. Doyen, M. Dib, G. Guillermin, L. Voillat, C. Mathiot,
P. Casassus, O. Decaux, M. Flesch, L. Garderet, P. Moreau.
on behalf the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM)





IFM 01/01 Studien Protokoll: In neudiagnostozierten Pat >75 mit MM

12 Zyklen MP

alle 6 Wochen

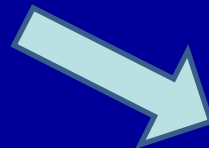
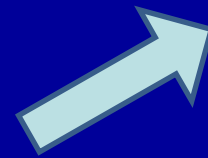
Melphalan

0.2 mg/kg/d Tag 1-4

Prednison

2 mg/kg/d Tag 1-4

+



Placebo

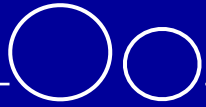
2 Tbl 50 mg/d

18 Monate

Thalidomid

2 Tbl 50 mg/d

18 Monate



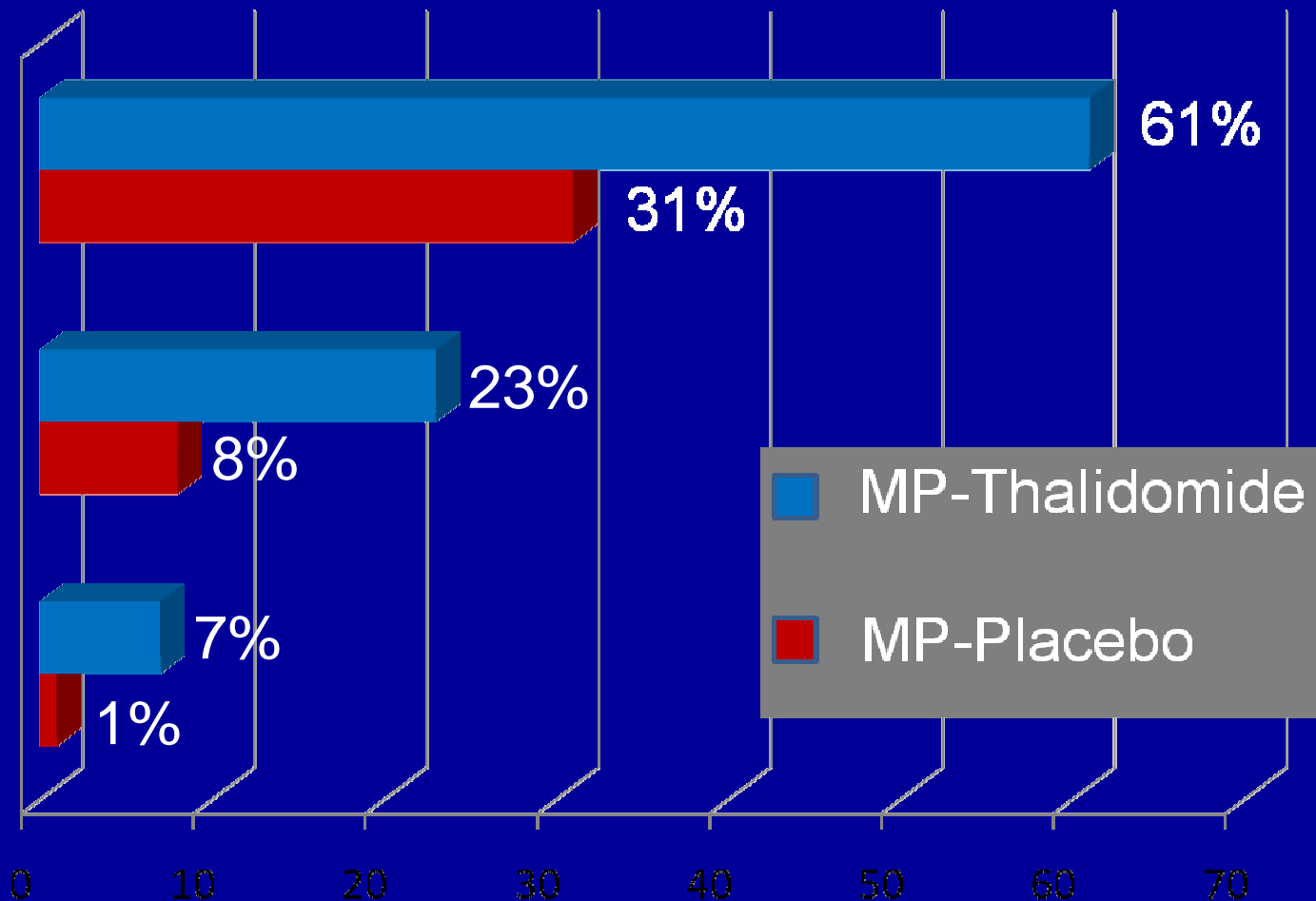
Ansprechen auf Behandlung nach 12 Monaten

At least
PR (50%)

At least
VGPR (90%)

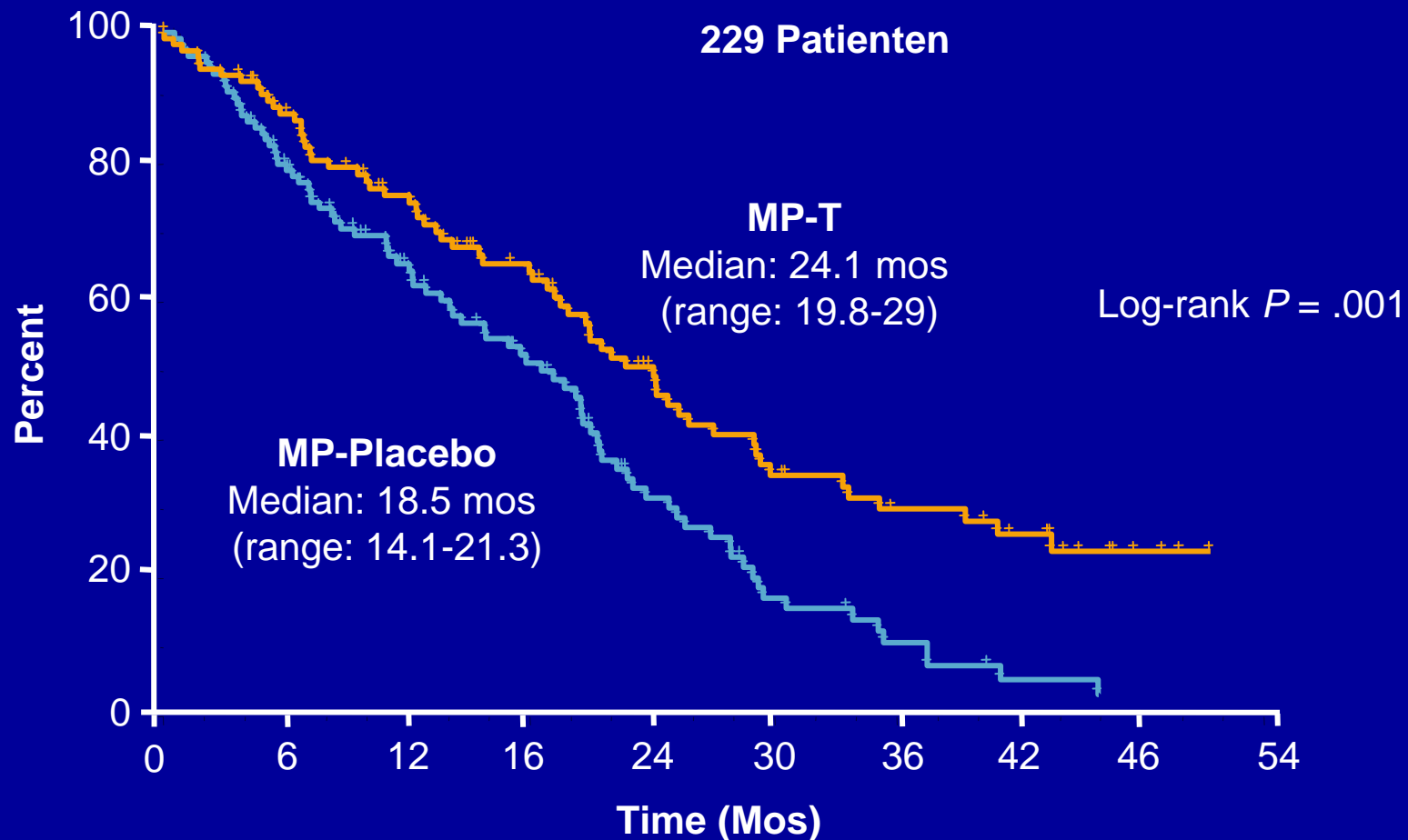
Complete
Remission

$p = 0.0001$



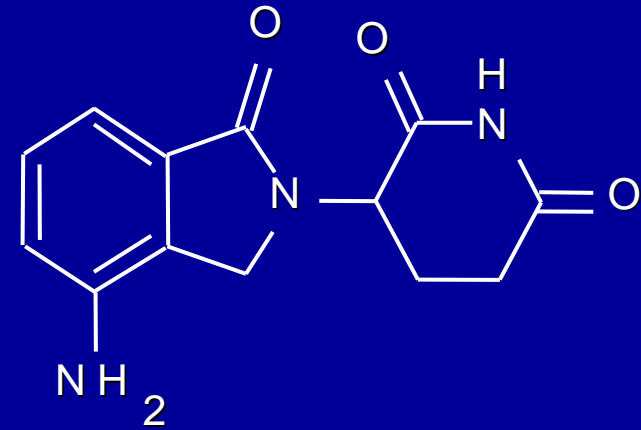


Progressionsfreies Überleben





Lenalidomid bei Myelom



- **Wesentlich potenter als Thalidomid**
- **Günstigeres Nebenwirkungsprofil (Blutwerte beachten)**
- **Schädigung des Neugeborenen nicht endgültig geklärt**
- **Sehr gute Ergebnisse bei rezidierten Patienten**
- **Zunehmend eingesetzt bei Neudiagnose/vor autologer TPL**



Phase 3 Studien mit Lenalidomid

- Zwei randomisierte, doppel-verblindete Studien mit rezidivierten MM Pat.
- 705 Patienten eingeschlossen
- 97 Zentren international
 - MM-009—US, Kanada¹
 - MM-010—Europa, Israel, Australien²
- Patienten wurden randomisiert zwischen

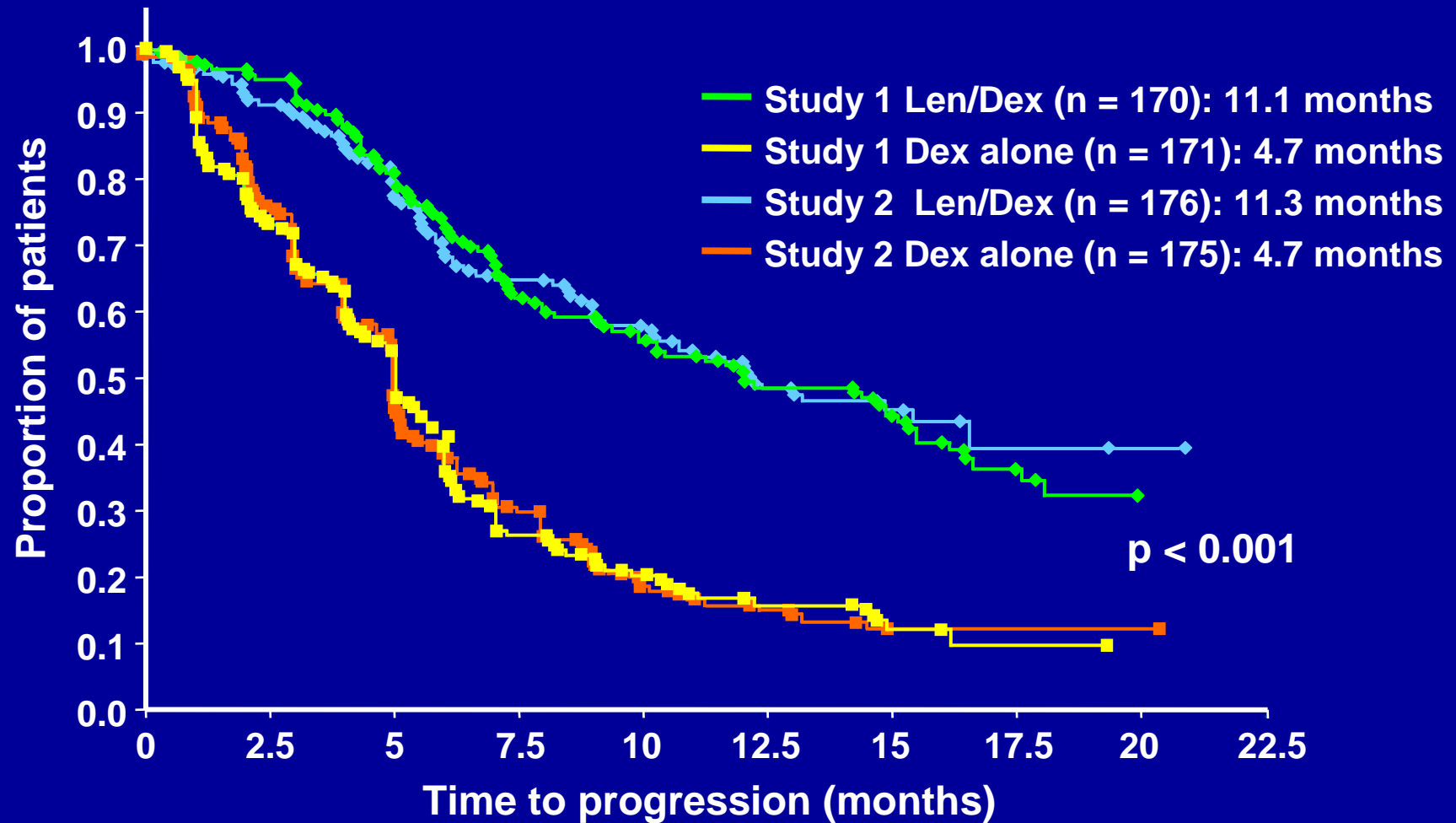
Lenalidomid 25 mg + Dexamethason

VS

Placebo + Dexamethason



Zeit bis Krankheitsprogress





Pomalidomid

- **Pomalidomid (CC-4047): Immunmodulatorische Substanz (IMiD) mit “single-agent” Aktivität in Phase I Studien^[1,2]**
- **Ähnlichkeit mit Thalidomid und Lenalidomid bzgl. der Molekülstruktur, jedoch unterschiedliche Wirkmechanismen**
- **Attraktives Wirkprofil *in vitro*^[3]**
 - **Antiangiogen**
 - **Antiinflammatorisch (Monozyten)**
 - **Kostimulation von T/NK Zellen**
 - **Inhibition von T-reg. Zellen**
 - **verstärkt Antikörpervermittelte Zytotoxizität**

1. Schey SA, et al. J Clin Oncol. 2004;22:3269-3276. 2. Streetly M, et al. Br J Haematol. 2008;141:41-51.
3. Teo ST, et al. Drug Discov Today. 2005;10:107-114.



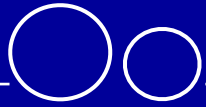
Pomalidomid + Low-Dose Dex in rezidiviertem MM: Phase II Studie

- **Pt mit rezidiviertem MM erhielten:**
 - Pomalidomid 2 mg p.o. tgl. d 1-28
 - Dex 40 mg p.o. d 1, 8, 15, 22
 - Aspirin 325 mg p.o. d 1-28
- **38/60 Pt (63%) mit objektivem Ansprechen (CR+PR)**
 - VGPR: 17 Pt (28%)
 - PR: 18 Pt (30%)
 - CR: 3 Pt (5%)
- **Ansprechen in 40% Lenalidomid-refraktären Pt**
- **Ansprechen in 38% Thalidomid-refraktären Pt**
- **Ansprechen in 60% Bortezomib-refraktären Pt**
- **vertretbare Myelosuppression (32% Grade 3/4 Neutropenie)**
- **Nur 1/60 Pt mit Thrombose**



Bortezomib im Myelom

- **Erster Proteasom-Inhibitor im klinischen Einsatz**
- **NW: Nerven, Blutplättchen, Darm**
- **Derzeit aktivste Substanz als Monotherapie bei Rezidiv**
- **Auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**
- **Zunehmend bei Neudiagnose/vor autologer TPL**



Velcade, Melphalan, Prednison vs. Melphalan, Prednison: Die Phase III VISTA Studie

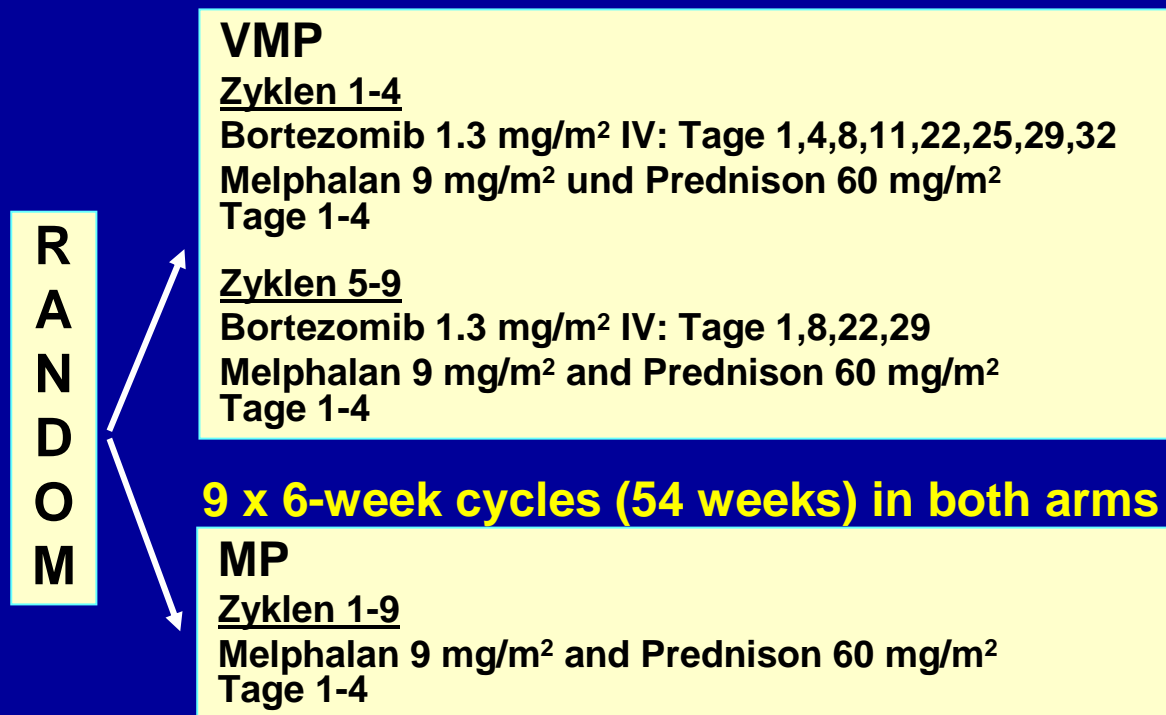
JF San Miguel,¹ R Schlag,² N Khuageva,³ O Shpilberg,⁴ M Dimopoulos,⁵ M Kropff,⁶
I Spicka,⁷ M Petrucci,⁸ O Samoilova,⁹ A Dmoszynska,¹⁰ K Abdulkadyrov,¹¹
R Schots,¹² B Jiang,¹³ A Palumbo,¹⁴ M Mateos,¹ K Liu,¹⁵ A Cakana,¹⁶
H van de Velde,¹⁶ PG Richardson¹⁷

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



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

- Randomisierte, internationale, Phase III Studie mit VMP vs MP bei nicht vorbehandelten MM Patienten, nicht geeignet für autologe TPL



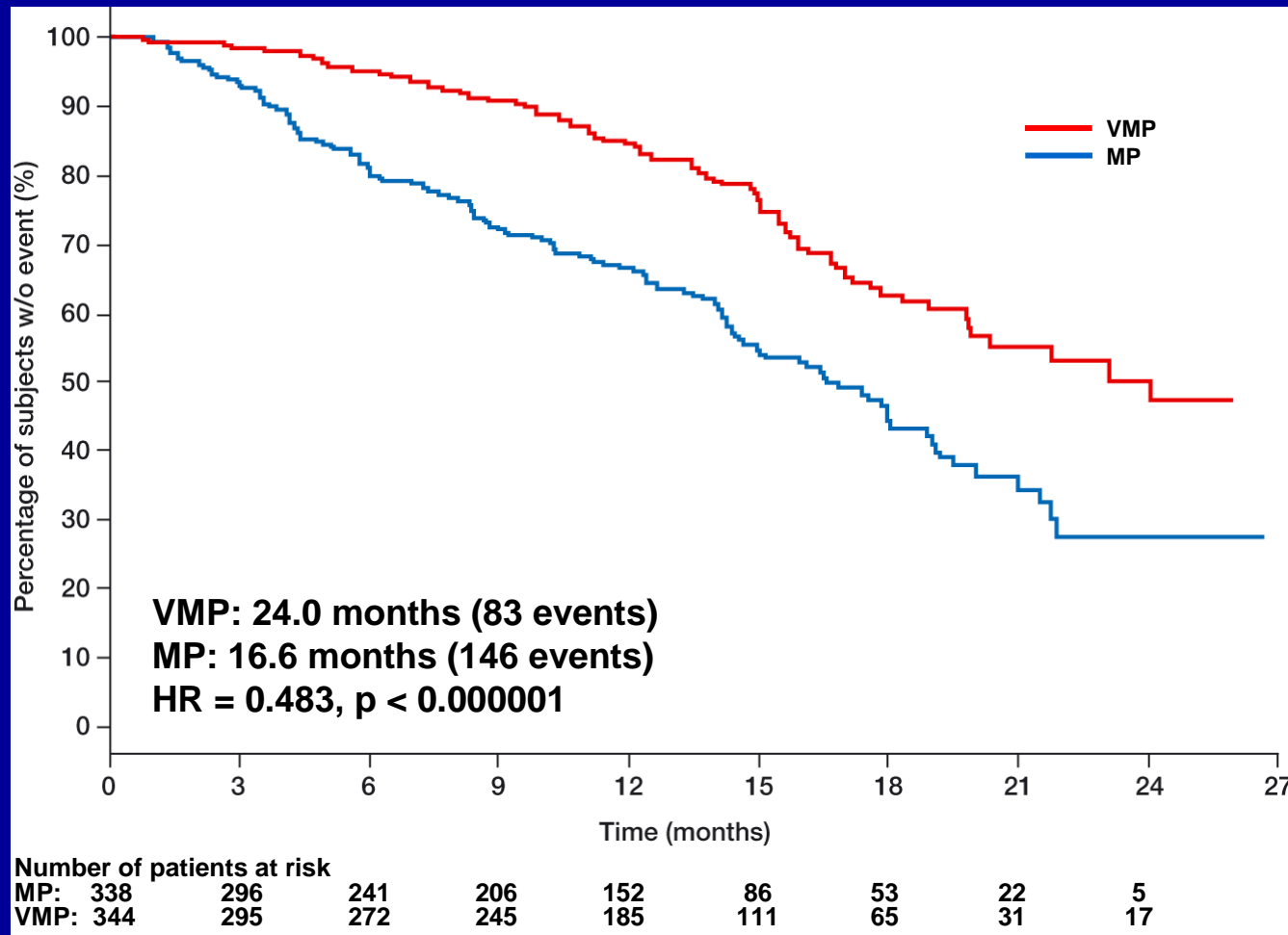


Ansprechen auf Therapie

	VMP, N=336	MP, N=331	p-value
	M-protein*	M-protein	
ORR (CR+PR)	82%	50%	<0.000001
CR (IF-)	35%	5%	<0.000001
PR	46%	45%	
VGPR	10%	5%	



Zeit bis Krankheitsprogress



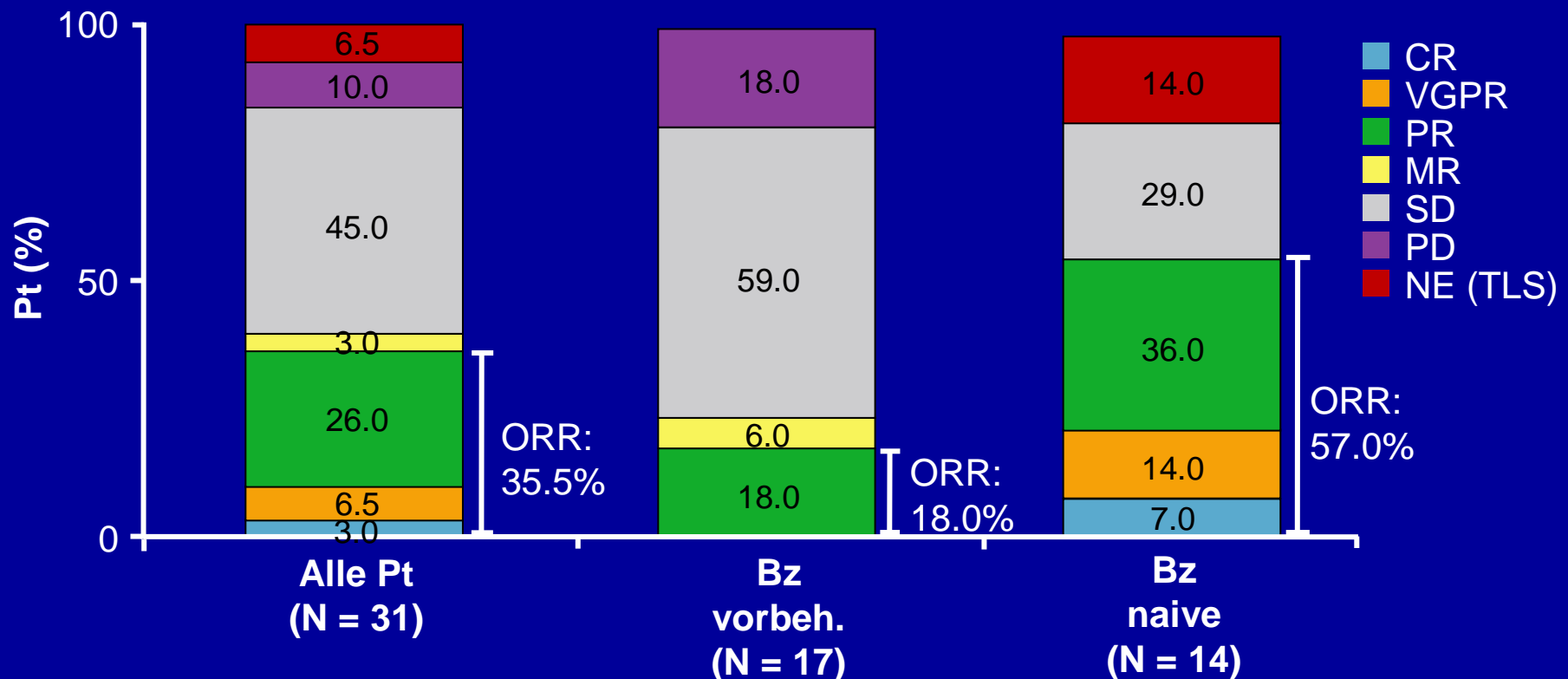


Ph II Studie mit Carfilzomib bei rezidiviertem MM

- Neuer Proteasomen Inhibitor (Epoxyketon Gruppe)
- Pt mit rezidiviertem MM mit maximal 3 Vortherapien, in 3 Kohorten stratifiziert:
 - Bz naive
 - Bz sensitive (Ansprechen > 6-Mo)
 - Bz resistent (Ansprechen < 6-mo)
- Alle Pt erhielten Carfilzomib 20 mg/m² i.v. an d 1, 2, 8, 9, 15, und 16 alle 28 d, 12 Zyklen maximal
 - Dex 4 mg p.o. vor jeder Gabe in Zyklus 1
- Primärer Endpunkt: ORR (CR + VGPR + PR)



Carfilzomib: Remissionsraten



- 90% der Remissionen waren bis Ende des 2. Zyklus erreicht
- Niedrige Inzidenz von PNP (Grad 1 in 1 Pt, keine \geq grade 2)



Vorinostat + Bortezomib bei rezidiviertem/ refraktärem MM

Effektivität		
Remission, %	Studie 1 (n = 34)*	Studie 2 (n = 21)*
ORR	26	43
MR	21	0
SD	53	47
PD	0	10

*Evaluierbare Pt.

- Relativ gut verträglich; AEs überwiegend Nausea (62%), GI Symptome (59%), Thrombozytopenie (50%)

Remission bei Bz-refr. Patienten		
Remission, %	Studie1 (n = 13)	Studie 2 (n = 8)
CR	0	0
VGPR	0	0
PR	38	38
MR	8	0
SD	54	50
PD	0	12

Zusammenfassung

- **Neue Substanzen verbessern Ansprechen und Überlebenszeit**
- **Thalidomid hoch wirksam mit Melphalan/Prednison (ältere Pat.)**
- **Lenalidomid/ Dexamethason sehr erfolgreich im Rezidiv**
- **Bortezomib hoch aktiv in Kombination mit Melphalan/Prednison**
- **Bortezomib derzeit in der Induktion vor autologer TPL untersucht (finale Ergebnisse stehen aus)**
- **Neue Einzelsubstanzen (Pomalidomid, Carfilzomib) in klinischer Testung**
- **Neue Substanzen in Kombination mit Lenalidomid oder Bortezomib in Zulassungsstudien (Vorinostat, Tanespimycin)**

Substanzen in klinischen Studien beim Multiplen Myelom

target	agent	company	admi.
Targeting signaling events in tumor cell developmen			
FGFR3	SU5402	Sugen Inc.	
	SU10991	Sugen Inc.	
	PD173074	Pfizer	
	CHIR-258	Novartis/ Chiron	p.o.
	PRO-001 (hu-anti-FGFR3 Fab)	ProChon Biotech Ltd.	
HDAC	SAHA	Merck	i.v.
	NVP-LAQ824	Novartis	p.o.
	LBH 589	Novartis	
	romidepsin (depsipeptide, FK228)	Gloucester Pharm.	i.v.
	ITF2357	Italfarmaco	p.o.
HDAC6 telomerase	PXD101/ belinostat	CuraGen	i.v.
	MS-275/ SNDX-275	Bayer Schering, Synda	p.o.
	tubacin	Broad Institute	
	GRN163	Geron Corp.	i.v.
	TMPyP4		
CDKs	telomestatin		
	flavopiridol/ alvocidib	NCI	i.v.
	PD 0332991	Pfizer	p.o.
microtubules	CYC202/ seliciclib/ R- roscovitine	Cyclacel Ltd	p.o.
	Epothilone D (KOS-862)	Novartis	i.v.
Targeting the cell membrane			
HMG-CoA	statins:	Merck	p.o.
	lovastatin		
	fluvastatin		
CD56	simvastatin		
	CD-56-DM	Immunogen	i.v.
	CD138-DM	Biotest	i.v.
CS-1	HuLuc63	POL	i.v.
Targeting cytokines, growth factors and their receptors			
IL-6	CNT328	Centocor	i.v.
	Sant7	Sigma- Tau	i.v.
VEGF	PTK787/ ZK222584 (Vatalanib)	Novartis	p.o.
	pazopanib (GW786034B)	GlaxoSmithKline	p.o.
	Sorafenib (BAY43-9006/ Nexavar)	Bayer & Onyx	p.o.
	Avastin	Genentech	i.v.
	ZD6474	Astra Zeneca	p.o.
	Su-11248 Sugem	Sugen, Inc.	i.v.
	Sunitinib (SU011248)	Pfizer	p.o.
	PI-88	Progen	s.c.
	XL999	Exelixis	i.v.
	FGF, VEGF	BIBF100	Boehringer Ingelheim
defibrotide		Gentium	i.v.
SDF-1	AMD3100/ perixafor/ JM3100	Genzyme	i.v.
	CD40	SGN-40	Seattle Genetics
TRAIL-R1	Chir12.12	Chiron	i.v.
	HGS-ETR1	Human Genoma	s.c.
TACI-Ig	Atacicept (TACI-Ig)	ZymoGenetics	i.v.
	NVP-ADW742	Novartis	p.o.
IGF-1	CP-571871	Pfizer	i.v.
	JB-1	Chiron	i.v.

Targeting MM cells and the MM BM microenvironment				
IMiD proteasome	thalidomide	Celgene	i.v.	
	lenalidomide	Celgene	i.v.	
	PS-341/ bortezomib/ Velcade	Millenium	i.v.	
	NPI-0052	Nereus	i.v.	
	PR-171	Proteolix	i.v.	
	CEP-18770	Cephalon	i.v.	
Targeting MM BM microenvironment				
IKK	PS-1145	Millenium	p.o.	
	Bay 11-7082	Bayer		
	AS602868			
p38	MLN120B	Millenium		
	VX-745	Vertex Pharmaceuticals		
TGFbeta	SCIO-469	SCIOS Inc./ J&J		
	SD-208	SCIOS Inc./ J&J		
Targeting downstream signaling pathways				
FT	R115777 (Tipifarnib/ Zarnestra)	J&J	p.o.	
	SCH66336 (Lonafarnib)	Schering- Plough	p.o.	
Raf-1	Sorafenib (BAY43-9006/ Nexavar)	Bayer	p.o.	
MEK1/2	AZD6244 (ARRY-14886)	Astra Zeneca	p.o.	
	Akt	Perifosine (KRX-0401)	Keryx	p.o.
mTOR	rapamycin, P70S6	Genentech	p.o.	
	CCI-779 (temsirolimus)	Wyeth	i.v.	
JAK/ Stat	RAD001 (Everolimus)	Novartis	p.o.	
	AP23573 (Deforolimus)	Ariad	i.v.	
	atiprimod	Callisto Pharm.	p.o.	
	SAPK/ JNK	aplidin (plitidepsin)	PharmaMar	i.v.
	p38	SCIO-469	SCIOS Inc./ J&J	p.o.
	NFkB, Ikk	PS-1145	Millenium	p.o.
		BAY11-7082	Biomol	
		RTA 402 (CDDO-Me)	Reata	p.o.
		AS602868	Merck	p.o.
	Wnt	MLN120B	Millenium	
ACHP		Bayer		
PKC	PKF115-584	Novartis		
	Enzastaurin	Eli Lilly	p.o.	
HSP90	Midostaurin (PKC412)	Novartis	p.o.	
	Tanespimycin (KOS-953)	Kosan Biosciences/ BM	p.o.	
	Geldanamycin (17-AAG)	Kosan Biosciences/ BM	i.v.	
Inducing MM cell apoptosis				
Smac agonists	LBW242	Novartis		
	SOD	EntreMed	p.o.	
	Bcl2	B3139 (Genasense)/ oblimersen	Genta Incorp.	i.v.
Treating MM bone disease				
RANKL: Fc	RANKL: Fc	J&J	p.o.	
	OPG: Fc	Schering- Plough	p.o.	
OPG	AMGN-0007	Bayer	p.o.	
	HDAC	PXD101	Astra Zeneca	p.o.
MEK	AZD6244/ARRY- 142886	Keryx	p.o.	
	-	Resveratrol	Genentech	p.o.
CCR1	MLN3897	Wyeth	i.v.	
COX	SDX-308	Novartis	p.o.	

Ausblick

- **Kombinationen von Thal/Len/Bort mit konventioneller Chemotherapie und/oder neuen Wirkstoffen verbessern Ansprechraten und Überleben von Patienten in allen Krankheitsphasen**
- **Lenalidomid u. Bortezomib bilden das Rückgrat für neue Therapieformen**
- **Die Rolle dieser neuen Substanzen im Kontext der autologen TPL wird derzeit intensiv untersucht**
- **Die Teilnahme an klinischen Studien ist essentiell um das Multiple Myelom eines Tages heilen zu können**