

Post-ASH 2013

Mieloma múltiple: Tratamiento de las recaídas

Laura Rosiñol

Hospital Clínic de Barcelona

Madrid, 26 de enero de 2013

ASCT

Bortezomib

Lenalidomida

Pomalidomida

Carfilzomib

Oprozomib

Panobinostat

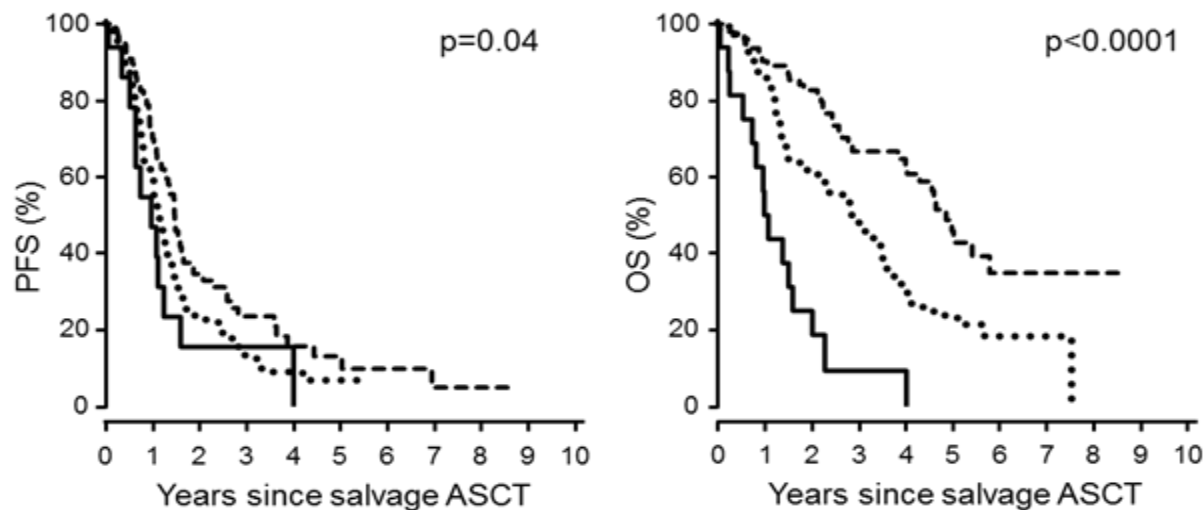
Ac monoclonales

Papel del trasplante en MM recaído/refractario

Segundo trasplante para pacientes con MM en recaída

- N=200 (pacientes en recaída post-TASP)
- Análisis retrospectivo (15 años)
- Resultados
 - Seguimiento mediano: 57,1 meses
 - SLP mediana 15.2 meses
 - SG 42,3 meses
- Factores asociados a SLP y SG prolongadas
 - Duración remisión >18 meses tras el primer TASP
 - Reinducción con esquemas de bortezomib o lenalidomida
 - Respuesta a la reinducción
 - ISS 1 previo al TASP de rescate
 - Año del TASP de rescate (2005 o posterior)

Segundo trasplante para pacientes con MM en recaída



	ISS	Duración remisión 1º TASP	SLP	SG
Riesgo bajo	I	>18 m	17,6m	58,5m
Riesgo intermedio	I	≤ 18 m	13,8m	33,9m
	II/III	>18 m		
Riesgo alto	II / III	≤ 18 m	11.7m	13,5m

Retratamiento

Bortezomib

The diagram consists of a blue rectangular box at the top containing the word 'Retratamiento'. Two blue lines extend downwards from the bottom edge of this box, one to the left and one to the right. Each line points to a blue oval. The left oval contains the text 'Bortezomib' and the right oval contains the text 'Lenalidomida'.

Lenalidomida



Bortezomib

Meta-análisis de retratamiento con bortezomib

Estudios que incluyen pacientes refractarios a bortezomib

Authors	Retreatment regimen	Study design	Patients (response-evaluable)	Bortezomib-refractory, %
Alsina et al.	BTZ + dex + panobinostat	Phase 2	52	100
Berenson et al.	BTZ + dex	Phase 2	63	≥10
Conner et al.	BTZ ± other agents	Chart review	82	41
Ghobrial et al.	BTZ + temsirolimus	Phase 1/2	45	63
Jakubowiak et al.	BTZ + elotuzumab	Phase 1	11	27
Mazumder et al.	BTZ + vorinostat	Case series	6	100
Richardson et al.	BTZ + dex + perifosine	Phase 1/2	73	≥73
Richardson et al.	BTZ + tanespimycin	Phase 1/2	39	50
Richardson et al.	BTZ + tanespimycin	Phase 2	22	18
Siegel et al.	BTZ + vorinostat	Phase 2b	142	100
Wolf et al.	BTZ ± other agents	Chart review	22	32

BTZ = bortezomib

Meta-análisis de retratamiento con bortezomib

Estudios excluyen pacientes refractarios a bortezomib

Authors	Retreatment regimen	Study design	Patients (response-evaluable)	Bortezomib- refractory, %
Ciulli et al.	BTZ + dex ± thalidomide	Trial	10	0*
Hrusovsky et al.	BTZ + dex	Chart review	60	0†
Musto et al.	BTZ ± other agents	Trial	5	0†
Petrucci et al.	BTZ ± dex	Phase 2	126	0†
Sood et al.	BTZ + dex + thalidomide + doxorubicin	Trial	30	0†
Taverna et al.	BTZ ± other agents	Chart review	42	0†
Berenson et al.	BTZ + dex + PLD + lenalidomide	Phase 2	33	NA
Canovas et al.	BTZ + dex or doxorubicin or melphalan	Chart review	13	NA
Lee et al.	BTZ ± dex	Retrospective	37	NA
Ludwig et al.	BTZ + dex + bendamustine	Phase 2	21	NA
Rubio-Martinez et al.	BTZ + dex ± melphalan or prednisone	Trial	15	NA
Skvortsova et al.	BTZ ± other agents	Chart review	26	NA

BTZ = bortezomib; NA, not available; PLD, pegylated liposomal doxorubicin. *Patients required a response of stable disease or better to their first bortezomib treatment. †Patients required a partial response or better to their first bortezomib treatment.

Re-tratamiento con bortezomib

- 23 estudios (enero 2005/mayo 2012)
- 1051 pacientes
- Bortezomib ev en todos los casos
- Resultados
 - ORR: 39%
 - TTP: 7,5 meses
 - SLP: 5,8 meses
 - SG: 16,6 meses

Re-tratamiento con bortezomib

Variable	Respuestas	TTP	SG
Refractarios bortezomib			
– No	57%	8,5	19,7
– Si	23%	-	11,2
Lineas previas			
– \leq 4	43%	8,2	13,3
– $>$ 4	29%	7,1	20,0

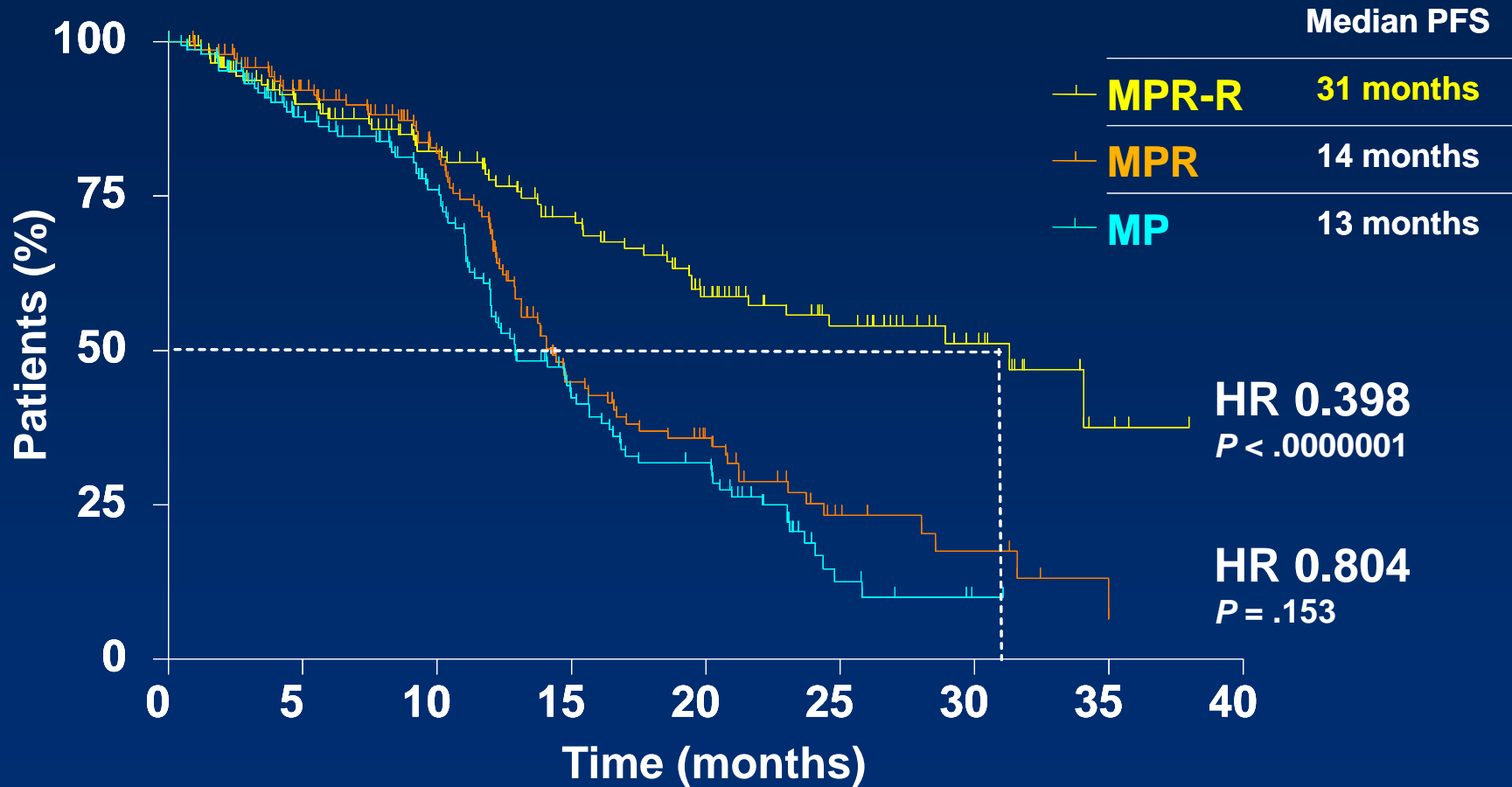


Lenalidomida

MM-015: análisis del retratamiento con lenalidomida tras la primera recaída

- Estudio MM-015.
- 3 ramas de tratamiento
 - M/P
 - MPR
 - MPR+R

MM-015: PFS



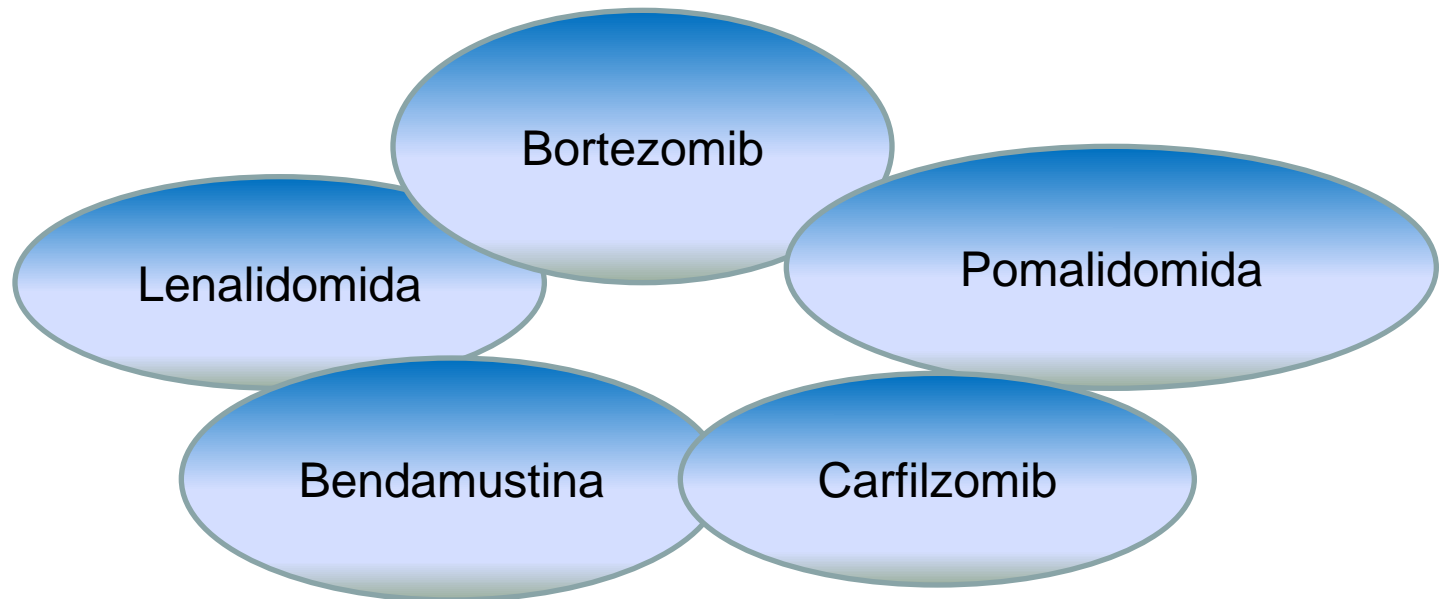
Median follow-up 25 months

Analysis of second-line Lenalidomide following initial relapse: MM-015 Trial

	MPR-R (n=152)	MPR (n=153)	MP (n=154)
TTP following first-line therapy	29 mos	15 mos	14 mos
Progression following first-line therapy	54%	77%	83%
No. of pts receiving second-line therapy	81 (54%)	117 (77%)	127 (83%)
Len-based	24 (30%)	68 (58%)	92 (72%)
Bortezomib-based	40 (49%)	33 (28%)	26 (20%)
TTP following second-line therapy	20 mos	14 mos	14 mos
Median time from second- to third-line therapy	14 mos	16 mos	15 mos
following Len-based therapy	18 mos	23 mos	18 mos
following bortezomib-based therapy	14 mos	16 mos	12 mos

- Len-based Tx active in second line, with comparable efficacy regardless of first-line therapy
- Len maintenance does not appear to induce resistant relapses

Tratamientos en combinación



Dosis escaladas de bortezomib semanal + lena+dexa (eVRD) seguido de mantenimiento con lena en primera recaída (Ensayo Fase 2 HOVON 86)

- N=81
- Fase I:
 - B 1,3 mg/m², L 10 mg (nivel 1)
 - B 1,6 mg/m², L 10 mg (nivel 2)
 - B 1,6 mg/m², L 15 mg (nivel 3)
 - B 1,6 mg/m², L 20 mg (nivel 4)
- DMT: nivel 3
- Fase 2:
 - B 1,6 mg/m², semanal x 3 sem, L 20 mg d1-21, dexa 20 mg d1-2, 8-9, 15-16
 - 8 ciclos de 28 días
 - Mantenimiento con lena 10 mg d 1-21 cada 28 días

+ dexa 20 mg d 1-2, 8-9, 15-16

Dosis escaladas de bortezomib semanal + lena+dexa (eVRD) seguido de mantenimiento con lena en primera recaída (Ensayo Fase 2 HOVON 86)

- Fase 2 (n=42)
 - ORR 92%, \geq VGPR 64%, CR/nCR 30%
 - Tiempo mediano hasta respuesta 1,1 meses
 - Seguimiento mediano 13,6 meses
 - PFS a 18 meses: 52%; OS 76%
 - PN grado 3-4 19%; toxicidad hematológica g 3-4: 29%
 - Una neoplasia secundaria

Pomalidomida + dexametasona (Pd)

MM recaído/refractario

Nº pac	ORR	PFS	OS	Ppal toxicidad (g 3-4)	Comentarios
345 ¹	21-65%	3-13 m	9-33	Neutropenia (31%)	ORR y toxicidad similar entre 2 y 4mg Activo en citogenetica alto riesgo
113 ²	45%	4,6m	16,5 m	Neutropenia (41%) Anemia (22%) Neumonía (22%) Trombopenia (19%)	

¹Lacy et al, ASH 2012 (abstract 201) c. oral

²Jagannath et al, ASH 2012 (abstract 450) c. oral

Pomalidomida + dexametasona dosis bajas (Pd) vs Dexametasona. Ensayo fase III aleatorizado (NIMBUS)

- N=455, 72% refractarios lena y bortezomib
- Tratamiento
 - Rama A: poma 4 mg d1-21+Dexa 40 mg semanal (20 mg si > 75 años)
 - Rama B: dexa 40 mg d 1-4, 9-12, 17-20 (20 mg en >75 años)
- Median follow-up: 18 sem

	Pd	Dexa
PFS	15.7 sem	8 sem
OS	No alcan.	34 sem
EA g 3-4		
•Neutropenia	42%	15%
•Trombopenia	21%	24%
Infecciones	24%	23%
Muertes (PD e infecc)	25%	38%

Pomalidomida en combinación (I)

Esquema	Fase	ORR	PFS	SG	Toxicidad G 3-4
P+CFM+PDN ¹ (n=52)	Rec/ref lena	75% (6% RC)	52% (1 a)	78% (1 a)	Neutropenia 13% Trombopenia (6%) Rash (6%)
P+Carf+dexa ² (n=32)	Fase I/II Ref lena	56%	-	-	Fatiga (42%) Anemia (33%) Neumonía (33%)

¹Palumbo et al, ASH 2012 (abstract 446), c. oral

²Shah et al, ASH 2012 (abstract 74), c. oral

Pomalidomida en combinación (II)

Esquema	Fase	ORR	PFS	Toxicidad G 3-4
P+Claritro+dexa ¹ (n=100)	Fase II Ref lena y/o bortz	53% (4% sCR)	8m	Neutropenia (40%) Anemia (25%) TVP (4%)
P+Bz+dexa ² (n=15)	Fase I Ref lena	73%	-	No toxicidad limitante de dosis

¹Mark et al, ASH 2012 (abstract 77), c. oral

²Richardson et al, ASH 2012 (abstract 727), c. oral

Bendamustina-bortezomib-dexametasona (BBD)

MM recaído/refractario

Nº	Tasa respuestas	PFS	OS	Toxicidad	Comentarios
74 ¹	65% (21% CR/nCR) 54% si citog alto riesgo	9,7 m	21m	Hematológica g4 < 5% Neuropatía periférica g3-4 20%	Tto previo lena → Peor PFS/OS
73 ²	49%	67% a los 6m	80% a 6m	Grado 3-4: Neutropenia 22% Infecciones 19% Neuropatía perif 3%	IMiDs previo y 17p → peor respuesta

¹Ludwig et al, ASH 2012 (abstract 943), c. oral
²Rodon et al, ASH 2012 (abstract 4044), poster

Bendamustina-lenalidomida-dexametasona

MM recaído/refractario

N	Fase	MTD	Tasa respuestas	Toxicidad
72 ¹	I/II	B 75 mg/M2 d 1-2 Lena 25 mg d 1-21 Dexa 40 mg/sem c/28d	57%	Neutropenia Trombopenia Infecciones
15 ²	I/II	B 40 mg/m2 d 1-2 Lena 10 mg d 1-21 Dexa 40 mg/sem c/28d	40%	Neutropenia Trombopenia Anemia

¹Kumar et al, ASH 2012 (abstract 2965), poster

²Sacchi et al, ASH 2010 (abstract 1851), poster

Carfilzomib

MM recaído/refractario

- N=34
- Fase II
- Lineas tto previas: 5 (1-11)
- 21% aloTPH previo
- 78% refractarios a bortezomib
- Dosis: 56 mg/m² iv d 1,2,8,9,15,16 cada 28 días.
- Dexametasona si progresión o no respuesta al ciclo 4
- Tasa global respuestas: 58% (1 RC, 7 VGPR, 6 RP)
- Tasa global respuestas en pacientes refractarios a bortezomib: 57%
- PFS: 4,6 meses
- No toxicidad neurológica significativa

Fármacos en investigación

Nuevos fármacos

Fármaco	Mecanismo de acción	Fase
MLN9708	Inhibidor del proteasoma	1/2
Oprozomib		1b
Panobinostat	Inhibidor HDAC	2/3
Elotuzumab	Ac monoclonal anti CS1	2/3
Daratumumab	Ac monoclonal anti CD38	1/2
BHQ880	Ac monoclonal anti DKK1	2
BT062	Ac monoclonal anti CD138	1
Tabalumab	Ac monoclonal contra factor activador células B (BAFF)	1
Dinaciclib	Inhibidor de ciclina kinasa dependiente	1/2
MLN8237	Inhibidor aurora kinasa	1
ARRY-520	Inhibidor Kinesin spindle protein (KSP)	2

Oprozomib

- Fase 1b (escalada de dosis)
- N=9 (LLC y MM)
- Análogo estructural del carfilzomib (inhibidor irreversible del proteasoma)
- Oral
- MTD no alcanzada a dosis de 180 mg/d (90 mg/12h)
- Actividad en todos los niveles de dosis (1 RP LLC, 1 RP y 1 RM en MM)
- Toxicidad:
 - Gastrointestinal (grado 1/2)
 - Trombopenia grado 3-4: 3 pacientes

PANORAMA 2: Panobinostat + Bortezomib + Dexa en MM recaído/refractario

- N=55
- Refractarios a bortezomib.
- Mecanismo de acción: inhibidor de la histona deacetilasa
- N° líneas previas: 4 (2-11). Todos han recibido BZ, dexa y al menos 1 IMiD (lena 98%, talidomida 69%)
- 64% TASP previo
- ORR: 35% (1 nCR, 7 VGPR)
- Toxicidad: trombopenia (64%), Fatiga (20%), diarrea (20%), neutropenia (15%)

Daratumumab (anti-CD38)

- Fase 1/2 (escalada de dosis)
- N=32
- MM recaída/refractario
- Mecanismo de acción: citotoxicidad celular mediada por anticuerpos
- Monoterapia
- Tasa global respuestas:46% (4 RP, 6 RM, 5 EE)
- Toxicidad:
 - Reacciones infusionales
 - Broncoespasmo

Elotuzumab (anti-CS1)

- Fase 2
- MM recaído/refractario
- Mec. acción: citotoxicidad NK mediada por anticuerpos
- Elotuzumab + Lena + dexta dosis bajas

	10 mg/Kg N=36	20 mg/kg N=37	Total N=73
ORR	92%	76%	84%
PFS	26,9 m	18,6 m	25m

- Toxicidad:
 - Reacciones infusionales
 - Grado ≥ 3 : linfopenia (19%), neutropenia (18%), trombopenia (16%), anemia (12%)
 - 4 casos de segundas neoplasias

BHQ880 (anti-DKK1)

- Fase 2
- N=25
- Mieloma quiescente de alto riesgo de progresión a mieloma sintomático
- Mec. acción: inhibe DKK1, antagonista de la vía de Wnt implicado en la diferenciación osteoblástica
- Esquema: BHQ880 10 mg/Kg ev c/28g x 12 ciclos
- Resultados
 - No actividad antimieloma significativa
 - Actividad osteoblástica (aumenta densidad ósea)
- Toxicidad: artralgias (16%), fatiga, dolor óseo, fiebre

Tabalumab (anti-BAFF)

- Fase 1 (escalada de dosis)
- N=48
- MM recaída, no refractario a bortezomib
- Mec. de acción: neutraliza el factor activador soluble de los linfocitos B → efecto antimieloma e inhibición osteoclastogénesis
- Tratamiento: Tabalumab + Bortezomib
- Respuestas: ORR 46% (2 RC, 4 VGPR, 16 RP)
- TTP 4,9 m
- Toxicidad: neuropatía periférica, neumonía, toxicidad hematológica, dolor osteomuscular

ARRY-520 (Inhibidor KSP)

- Fase 2
- N=50
- MM refractario a bortezomib y lenalidomida
- Mec. de acción: inhibición de la proteína kinasa spidle (KSP) ⇒ detiene la mitosis e induce apoptosis por la degradación de la proteína MCL-1

	Cohorte 1 ARRY-520 + G-CSF	Cohorte 2 ARRY-520 + G-CSF+dexa
Respuestas	16% RP, 19% ≥ RM Refractarios a bortezomib y lena: ≥ 15% RM	22% ≥RP 28% ≥RM
Toxicidad	Neutropenia 38% Trombopenia 44% Anemia 28% Neumonía 3%	Neutropenia 33% Trombopenia 44% Anemia 50% Neumonía 17%