



# Neue Substanzen beim Multiplen Myelom

A. Weltermann

Abteilung für Innere Medizin I  
Zentrum für Hämatologie und Stammzelltransplantation,  
Hämostaseologie und medizinische Onkologie  
Krankenhaus der Elisabethinen Linz

# Multiples Myelom

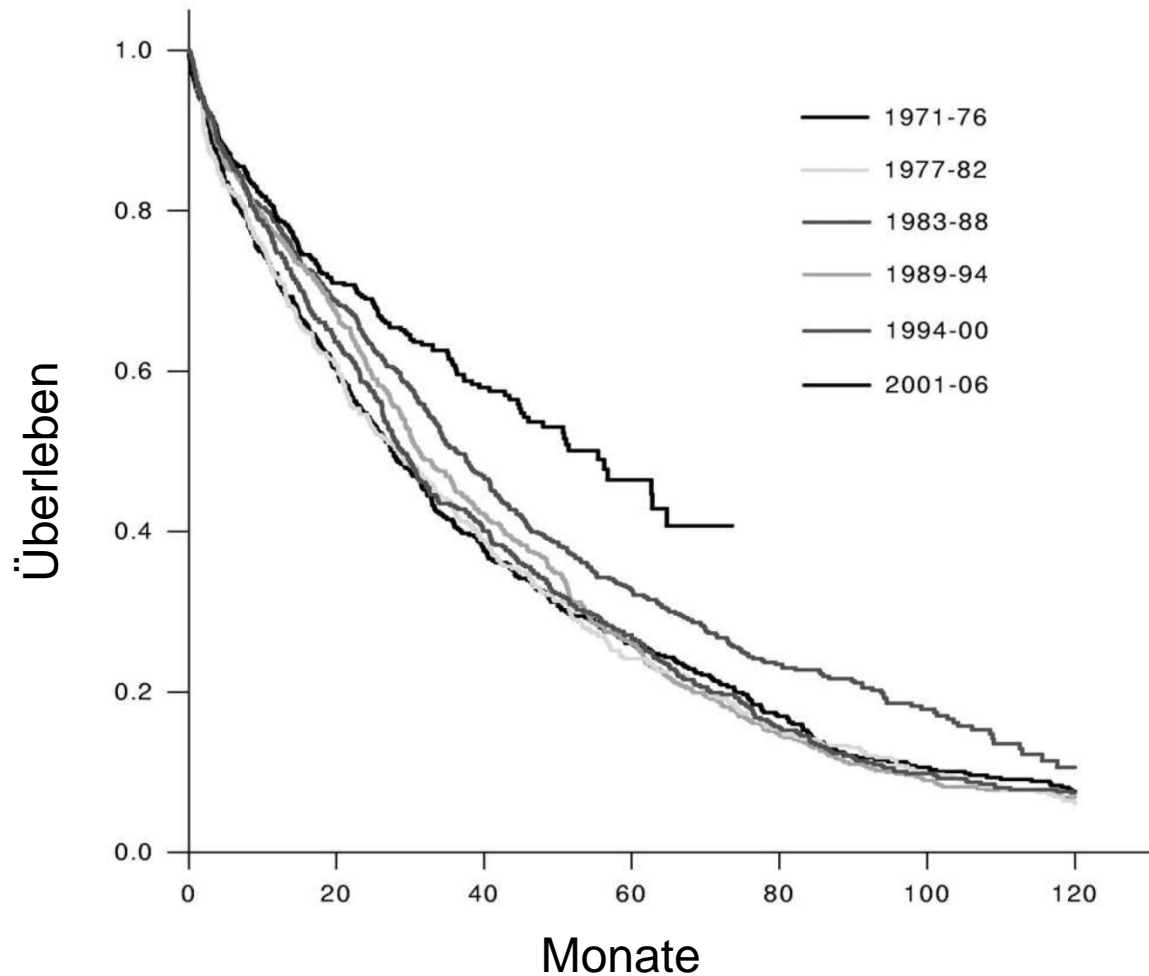
---

- (1) Geschichte
- (2) Pathogenese
- (3) Neue Substanzen
  - a) heute
  - b) morgen

# Chronologie des Fortschrittes

1844	rhubarb and orange peel infusion strengthening plaster, leeches and blisters
1845	therapeutic bleeding, cupping, steel and quinine camphor, warm baths, Dover's powder
1947	urethane
1958, 1962, 1967	sarcolysin/ melphalan (M)/ L- phenylalanine mustard (L-PAM)
1962, 1967	single agent prednisone (P)
1969	melphalan-prednisone (MP)
1972-1977	VBMCP, VMCP/ VBAP, BCNU, ABCM, VCAP, VAD
1982-1987	allogeneic SCT
1983-1987	autologous SCT using different HDT protocols
1995	biphosphonates
1999	thalidomide (T)
2006	T/ Dex - newly diagnosed MM
2006-2007	MPT
2003-2004	FDA: bortezomib (V) - relapsed and refractory MM (SUMMIT)
2006	FDA: lenalidomide (Len)/ Dex - relapsed MM
2007	FDA: V/ Doxil
2008	FDA: MPV - progressive MM (VISTA)

# Chronologie des Fortschrittes



# Multiples Myelom

---

(1) Geschichte

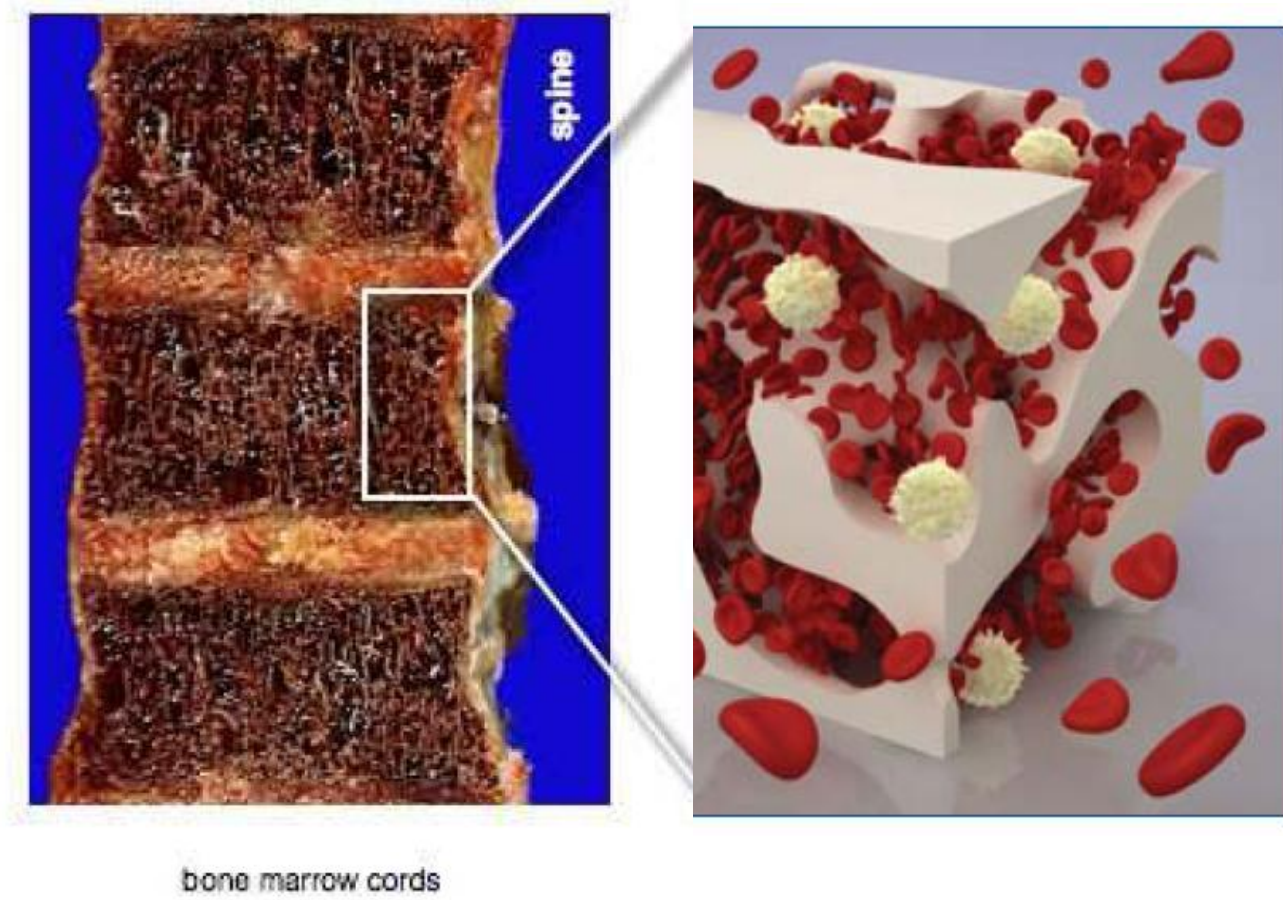
(2) Pathogenese

(3) Neue Substanzen

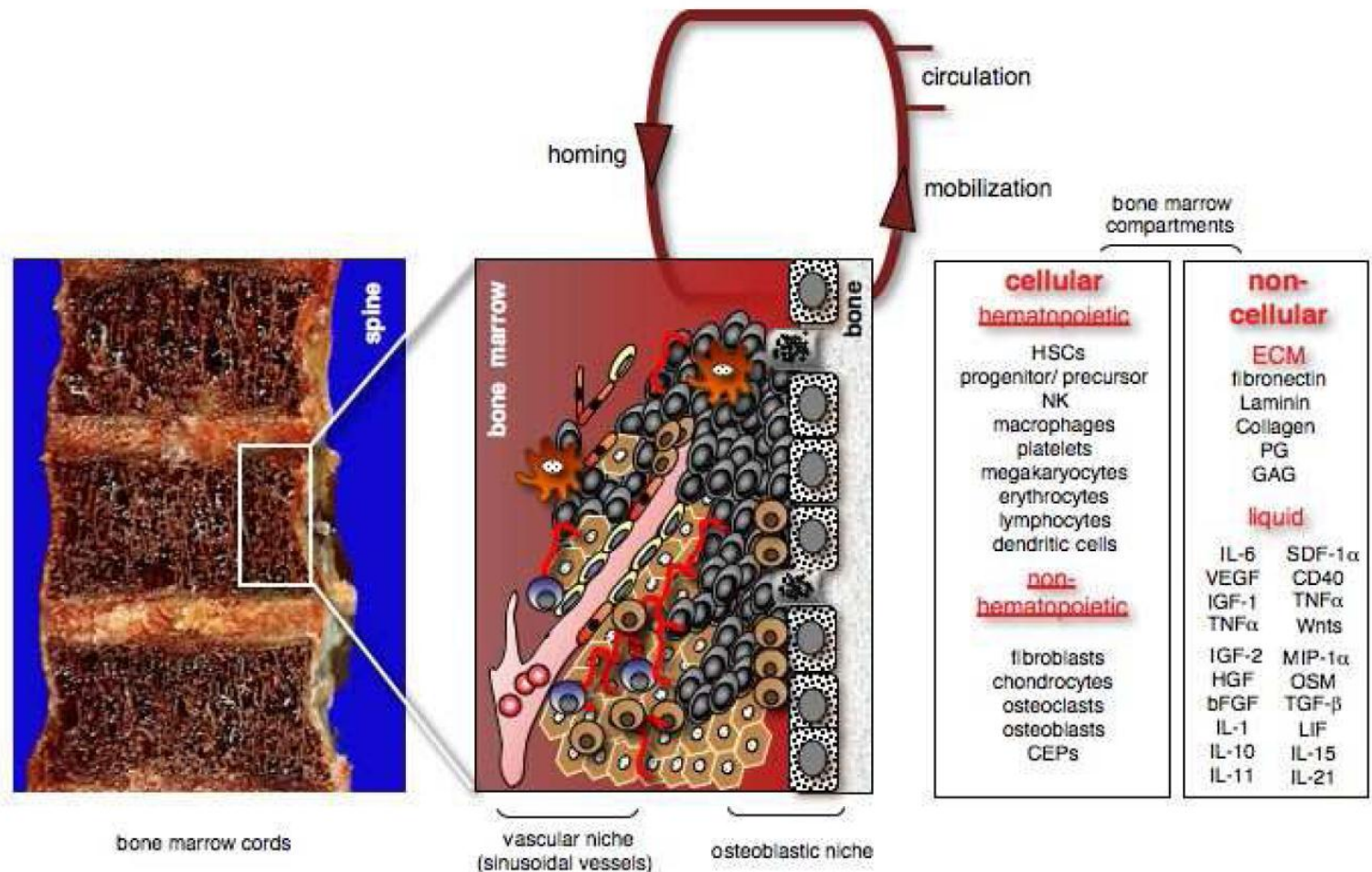
a) heute

b) morgen

# Entwicklung des Myeloms im Knochenmark

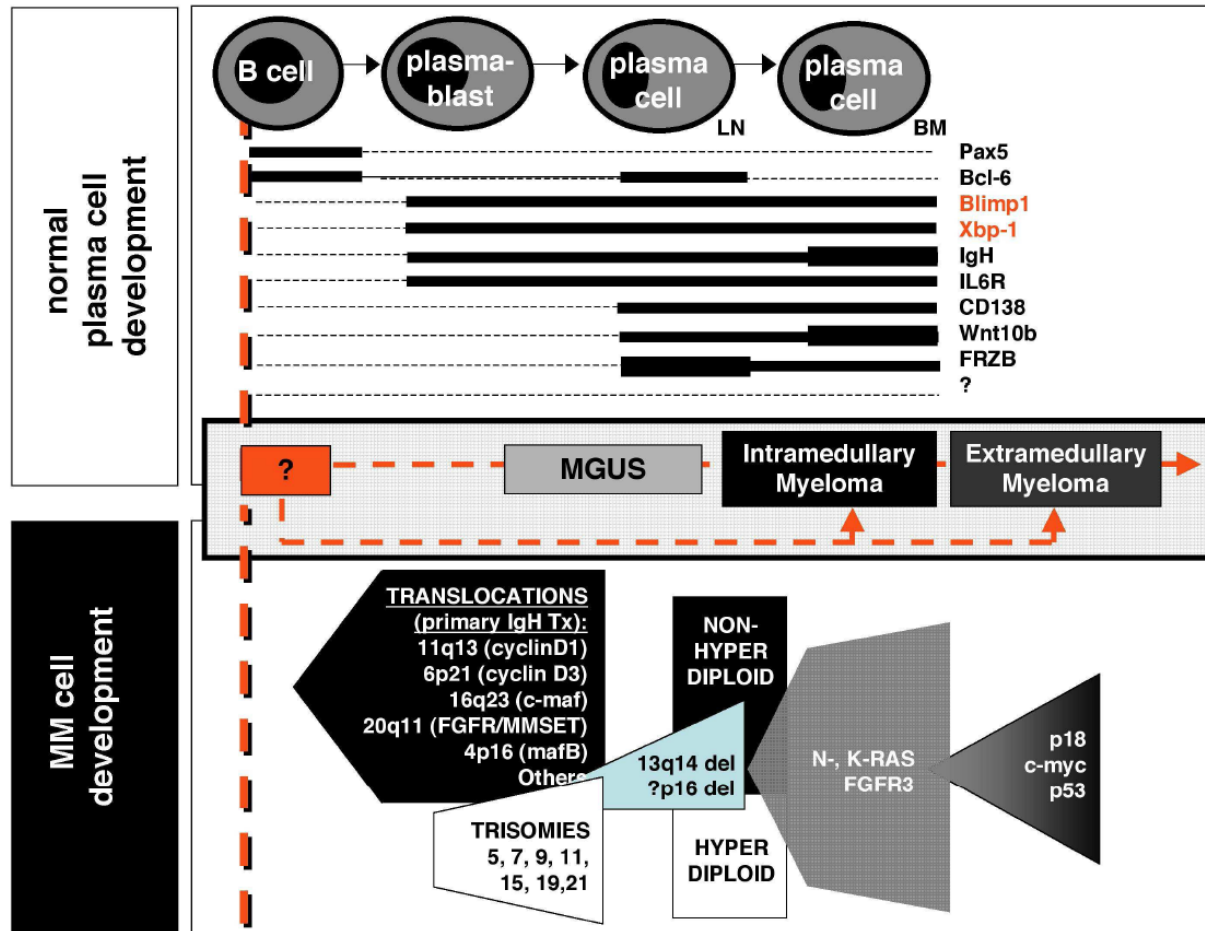


# Entwicklung des Myeloms im Knochenmark





# Entwicklung des Myeloms im Knochenmark





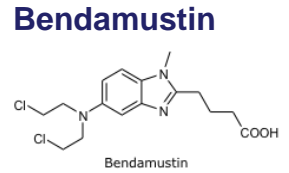
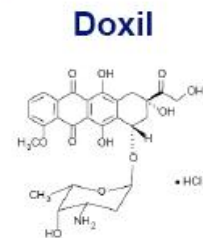
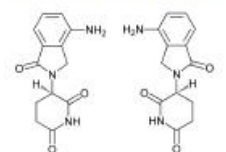
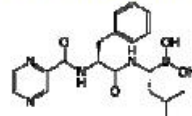
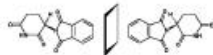
# Angriffsmöglichkeiten neuer Medikamente

- (1) Signalwege des Myelomzellwachstum
- (2) Zellmembran
- (3) Zytokine, Wachstumsfaktoren & deren Rezeptoren
- (4) Myelomzelle und Knochenmarksstroma T, L, V
- (5) Knochenmarksstroma
- (6) Downstream-Signalwege
- (7) Apoptose der Myelomzelle
- (8) Knochenstoffwechsel V

# Multiples Myelom

- (1) Geschichte
- (2) Pathogenese
- (3) Neue Substanzen

a) heute:



# Multiples Myelom

- (1) Geschichte
- (2) Pathogenese
- (3) Neue Substanzen

a) Morgen:

Raab & Podar et al, Lancet 2009

target	agent	company	admi.	ref.
<b>Targeting signaling events in tumor cell development</b>				
FGFR3	SU5402	Sugen Inc.		Peterson, 2004
	SU10991	Sugen Inc.		Grand, 2004
	PD173074	Pfizer		Trudel, 2004
HDAC	CHR-258	Novartis/ Chiron	p.o.	Trudel, 2005
	PRO-001 (hu-anti-FGFR3 Fab)	ProChon Biotech Ltd.		Trudel, 2006
	SAHA	Merck	i.v.	Mitsiades, 2003
	NVP-LAQ824	Novartis	i.v.	Calley, 2003
	LBH 589	Novartis	p.o.	Calley, 2006; Bados, 2007 (ASCO); Weber, 2007 (ASCO)
	romidepsin (depsipeptide, FK228)	Gloucester Pharm		Khan, 2004
	ITF2357	Italfarmaco	p.o.	Golay, 2007
	PXD101/ belinostat	CuraGen	i.v.	Feng, 2007; Gimsing, 2008
	MS-275/ SNDX-275	Bayer Schering, Syndax	p.o.	Miller, 2007
	tubacin	Broad Institute		Hideshima, 2005
HDACs telomerase	GRN163	Geron Corp.	i.v.	Akiyama, 2003; Wang, 2004
	TMPyP4			Sharmas, 2003
CDKs	telamcinastat			Sharmas, 2004
	flavopiridol/ alvocidb	NCI	i.v.	Semerov, 2002
microtubules	PD 0332991	Pfizer	p.o.	Baughn, 2006; Menu, 2008
	CYC202/ seliciclib/ R- roscovtine	Cyclical Ltd	p.o.	MacCallum, 2005; Raja, 2005
	Epothione D (KOS-862)	Novartis	i.v.	Lin, 2005
<b>Targeting the cell membrane</b>				
HMG-CoA	statins	Merck	p.o.	
	lovastatin			Holmberg, 1994, van de Donk, 2002
CD56	ruvastatin			Baulich-Brown, 2007
	simvastatin			Otsuki, 2004; Scherndorfer, 2004
	CD-56-DM	immunogen	i.v.	Tassone, 2004
CD138	CD138-DM	Biotest	i.v.	Tassone, 2004
CS-1	HuLuc63	POL	i.v.	Tai, 2007; Hs, 2008
<b>Targeting cytokines, growth factors and their receptors</b>				
IL-6	CNT328	Centocor	i.v.	Levy, 1991; Sporeno, 1996; Vilinger, 1996
	Sant7	Sigma- Tau	i.v.	Tassone 2004&2002, Voorhees, 2007; Zaki, 2004; Trikha, 2003
VEGF	PTK787/ ZC22584 (valastamb)	Novartis	p.o.	Lin, 2002; Thomas, 2003
	paciparib (GW786034B)	Gilead/SmithKline	p.o.	Podar, 2006
	Sorafenib (BAY43-9006/ Nexavar)	Bayer & Onyx	p.o.	Rini, 2005
	Avastin	Genentech	i.v.	Ferrara, 2004; Yang, 2003
	ZD6474	Astra Zeneca	p.o.	Bates, 2003; Kovacs, 2006
	Su-1148/ Sugen	Sugen, Inc.	i.v.	Sakamito, 2004
	Sunitinib (SU011248)	Pfizer	p.o.	Ikeozoe, 2006
FGF, VEGF	PI-88	Progen	s.c.	Ferro, 2007
	BIBF100	Boehringer Ingelheim	p.o.	Bisping, 2006
SDF-1	AMD3100/ pertaxor/ JM3100	Genzyme	i.v.	Hideshima, 2002; Alysaidy, 2007; Menu, 2006
CD40	SGN-40	Seattle Genetics	i.v.	Tai, 2004
TRAIL-R1	Chir12.12	Chiron	i.v.	Tai, 2005
	HGS-ETR1	Human Genoma	s.c.	Menoret, 2006
TACI-Ig	Atacicept (TACI-Ig)	ZymoGenetics	i.v.	Zycooby, 2008
IGF-1	NVP-ADW742	Novartis	p.o.	Mitsiades, 2004
	CP-571871	Pfizer	i.v.	Lacy, 2006
	JB-1	Chiron	p.o.	
<b>Targeting MM cells and the MM BM microenvironment</b>				
IMiD proteasome	thalidomide	Celgene	p.o.	Singhal, 1999; Sam-Miquet, 2008; Vallet, 2008
	lenalidomide	Celgene	p.o.	Thomas, 2007
	PS-341/ bortezomib/ Velcade	Millenium	i.v.	Hideshima, 2001; Richardson, 2008
	NPI-0052	Nereus	i.v.	Chauhan, 2005 & 2008
	PR-171	Proteolix	i.v.	Demo, 2007
	CEP-18770	Cephalon	i.v.	Piva, 2008
<b>Targeting MM BM microenvironment</b>				
IKK	PS-1145	Millenium	p.o.	Hideshima, 2002
	Bay 11-7082	Bayer		Annunziata, 2007
p38	AS602868			Jordan, 2007; Romagnoli, 2007
	MLN1208	Millenium		Jordan, 2007; Romagnoli, 2007
TGFbeta	VX745	Vertex Pharmaceuticals		Hideshima, 2003
	SCIO-469	SCIOS Inc./ J&J		Hideshima, 2004
	SD-208	SCIOS Inc./ J&J		Hayashi, 2004
<b>Targeting downstream signaling pathways</b>				
FT	R115777 (Tiplarib/ Zamestra)	J&J	p.o.	Beaupre, 2004; Ahsina, 2004; Armand, 1993
	SCH66336 (Lonafarib)	Schering- Plough	p.o.	David, 2005
Raf-1	Sorafenib (BAY43-9006/ Nexavar)	Bayer	p.o.	Burton, 2006
MEK1/2	AZD6244 (ARRY-14886)	Astra Zeneca	p.o.	Tai, 2007
	Perifosine (KRX-0401)	Keryx	p.o.	Hideshima, 2005 & 2007; Gajate, 2007
Akt	rapamycin, PF7096	Genentech	p.o.	Raja, 2004
	CCI-779 (tamoxifen)	Wyeth	i.v.	Hamasaki, 2005
mTOR	RAD001 (Everolimus)	Novartis	p.o.	Bharti, 2003
	AP23573 (Deforolimus)	Ariad	i.v.	De Vos, 2000
JAK/ Stat	atiprimod	Callisto Pharm.	p.o.	Pedranzi, 2006
SAPK/ JNK	aplidin (giltidepsin)	PharmMar	i.v.	Ami- Vazana, 2005
p38	SCIO-469	SCIOS Inc./ J&J	p.o.	Hideshima, 2004
	NFKB, Ikk	PS-1145	Millenium	p.o.
Wnt	Bay11-7082	Biomed		Dai, 2004
	RTA 402 (CDDO-Me)	Reata	p.o.	Ikeida, 2004; Chauhan, 2004
PKC	AS602868	Merck	p.o.	Jordan, 2007; Romagnoli, 2007
	MLN1208	Millenium		Jordan, 2007; Romagnoli, 2007
HSP90	ACHP	Bayer		Sanda, 2005
	PKF115-584	Novartis		Sukhedo, 2007
Enzastaurin	Enzastaurin	Eli Lilly	p.o.	Podar, 2007 & 2007
	Midostaurin (PKC412)	Novartis	p.o.	Sharky, 2007
Geldanamycin (17-AAG)	Tanespimycin (KOS-953)	Kosan Biosciences/ BMS	p.o.	Anderson, 2007
	Geldanamycin (17-AAG)	Kosan Biosciences/ BMS	i.v.	Mitsiades, 2007
<b>Inducing MM cell apoptosis</b>				
Smas agonists	LDN242	Novartis		Chauhan, 2007
SOD	2ME2	EntreMed	p.o.	Chauhan, 2002
Bcl2	B3139 (Genasense) oblimersen	Genta Incorp.	i.v.	van de Donk, 2003
<b>Treating MM bone disease</b>				
RANKL, Fc	RANKL, Fc	J&J	p.o.	Parce, 2001
OPG, Fc	OPG, Fc	Schering- Plough	p.o.	Croucher, 2001
OPG	AMGN-0007	Bayer	p.o.	Body, 2003
HDAC	PXD101	Astra Zeneca	p.o.	Feng, 2007
MEK	AZD6244/ARRY- 142886	Keryx	p.o.	Tai, 2007; Breitkreutz, 2007
CCR1	Resveratrol	Genentech	p.o.	Bolissy, 2005
	MLN3897	Wyeth	i.v.	Vallet, 2007
COX	SDX-308	Novartis	p.o.	Feng, 2007
IMiDs	IMiDs: CC-4047, lenalidomide	Callisto Pharm.	i.v.	von Metzler, 2007; Heider, 2006; Terpos, 2007; Breitkreutz, 2008
	proteasome	bortezomib	PharmMar	i.v.
DKK-1				Tian, 2003

# Neue Substanzen in der Myelomtherapie

## Immunmodulatoren

- Thalidomid
- Lenalidomid
- Pomalidomid

## Proteasomeninhibitoren

- Bortezomib
- Carfilzomib

## Weitere

Perifosin , Vorinostat, ...

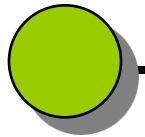
# Pomalidomid (CC4047)

- IMiD
- Struktur ähnlich wie Thalidomid & Lenalidomid, aber Wirkmechanismus teilweise unterschiedlich
  - Antiangiogenic activity
  - Antiinflammatory activity (monocytes)
  - Costimulation of T cells/NK cells
  - Inhibition of T regulatory cells
  - Antibody-dependent cellular toxicity
- in vitro gute Wirksamkeit

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 (CC4047) & Dexamethason



Pomalidomid 2 mg po Tag 1-28 (kontinuierlich)  
Dexamethason 40 mg po Tag 1, 8, 15, 22  
Aspirin 325 mg po/d

60 Patienten mit Relaps oder therapierefraktär

Phase II Studie

Primärer Endpunkt: Gesamtansprechen (CR + VGPR + PR)



# Pomalidomid (CC4047) & Dexamethason

## Ansprechen

- CR or VGPR or PR 63% (38 von 60)
  - CR & VGPR 33%
  - PR 30%
- Lenalidomid refraktäre Patienten: 40%
- Bortezomib refraktäre Patienten: 60%

## Nebenwirkungen

Myelosuppression (32% Neutropenie Grad 3-4)  
Thrombosen (1,6%)



# Carfilzomib

- Proteasomeninhibitor (Epoxyketone class)
- Wirkmechanismus teilweise unterschiedlich zu Velcade
- in vitro Wirksamkeit auch Velcade-resistenten Zelllinien



# Carfilzomib - Studien


Patienten mit Relaps oder therapierefraktär, die nicht mehr als 3 vorangehende Therapien erhalten haben

## 3 Gruppen

- Keine Velcade-Vortherapie
- Ansprechen auf Velcade für mehr als 6 Monate
- Ansprechen auf Velcade für weniger als 6 Monate

# Carfilzomib - Studien

bis zu 12 Zyklen



Carfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> iv Tag 1,2,8,9,15 und 16 (alle 4 Wochen)  
Dex 4 mg po vor jeder Dosis im 1. Zyklus

Primärer Endpunkt: Gesamtansprechen (CR + VGPR + PR)

# Carfilzomib - Studien

<u>Ansprechen (CR + PR/VGPR + MR)</u>	38%
• Keine Velcade-Vortherapie	57%
• Velcade Vorbehandlung:	18%

## Nebenwirkungen

Müdigkeit (65%), Übelkeit (37%), Diarrhea (33%)

Anämie (65%), Thrombopenie (46%), Neutropenie (20%)

Anstieg des Kreatinins (16%), Tumorlysesyndrom



# Perifosin

- neuer oraler AKT Inhibitor
- verstärkt die Wirkung (Zytotoxizität) von Bortezomib in Myelomzellen\*

\*Hideshima T, Blood. 2006;107:4053-4062.



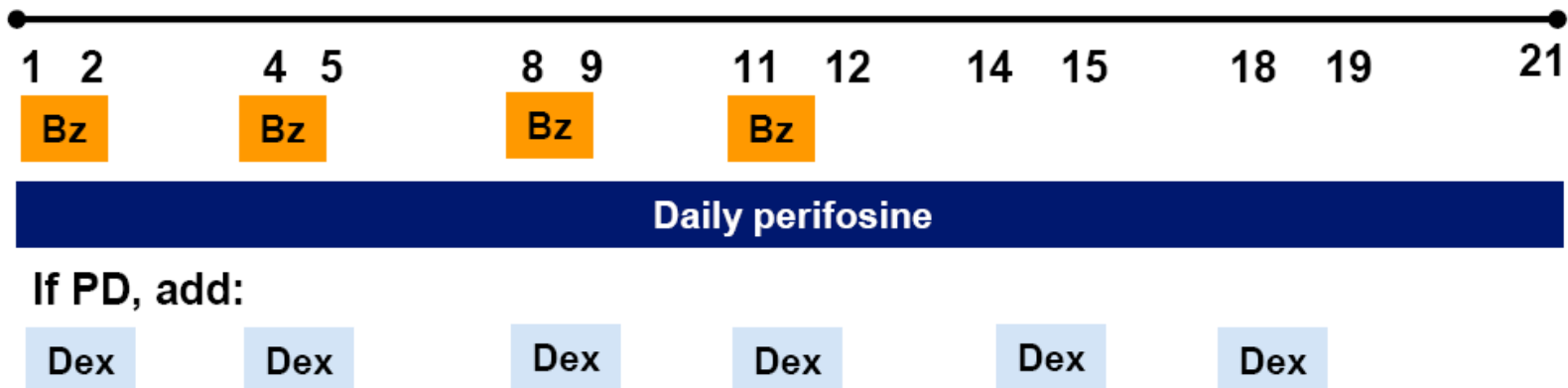
# Perifosin

Patienten mit Relaps oder therapierefraktär auf Bortezomib  
Dex 40 mg po an Tagen 1,8,15,22 falls kein Ansprechen

Primärer Endpunkt

- Phase I: definieren der maximal tolerierten Dosis (MTD)
- Phase II: Ansprechen (CR + PR + MR)

Study design: 21-d cycle



# Perifosin

ORR (CR/nCR + PR + MR)		
Evaluable Pts,* n (%)	All Evaluable Pts (N = 72)	Bz-Refractory Pts (n = 52)
Perifosine + bort	17 (24)	8 (15)
With dex added†	10 (14)	8 (15)
Best response	27 (38)	16 (31)

\*≥ 2 cycles.

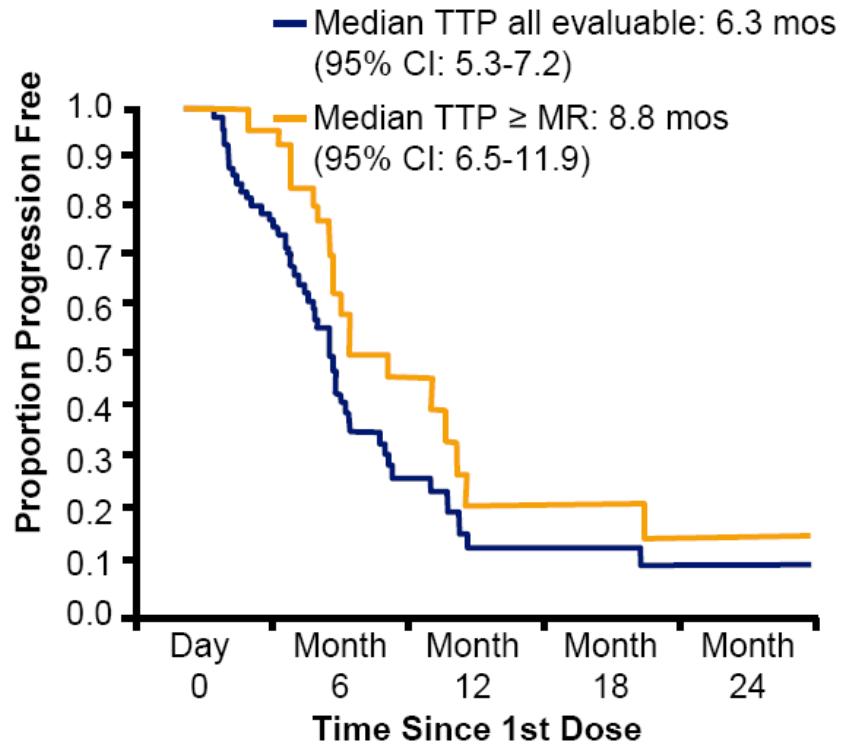
†Subset of the evaluable population.

- 83% der Patienten waren Bortezomib-refraktär
- MTD: Perifosin 50 mg po/d + Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup>
- wenig Nebenwirkungen; Grade 3/4 Toxizität v.a. hämatologisch

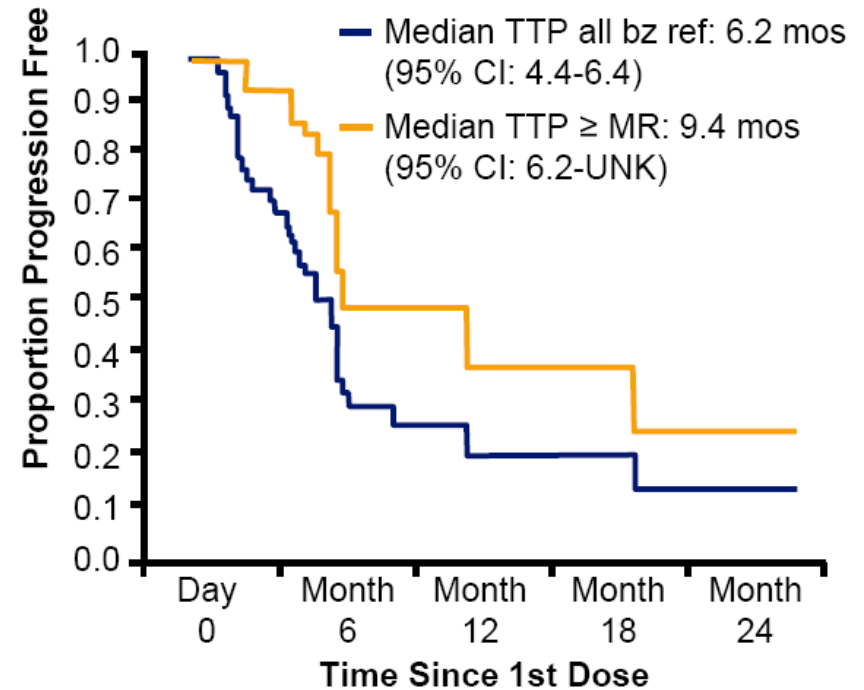


# Perifosin

- All evaluable pts (N = 72)



- Bz-refractory pts (n = 52)



# Vorinostat (Zolinza)

- Histone deacetylase enzyme inhibitor (zugelassen in den USA zur Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome der Haut)
- verstärkt Apoptose von Bortezomib in Myelomzellen [1]
- Vorbehandlung verstärkt Sensitivität einer Proteasom-Hemmung [2]

1. Pei XY, Clin Cancer Res 2004

2. Mitsiades CS, Proc Natl Acad Sci U S A 2004



# Vorinostat (Zolinza)

Vorinostat + Bortezomib in relapsiertem/refraktärem MM  
 Primärer Endpunkt der Phase I Studien:  
 definieren der maximal tolerierten Dosis (MTD)

Trial 1 (N = 34) <sup>[4]</sup>		
Cohort	Vorinostat, mg (d 1-14)	Bz mg/m <sup>2</sup>
1	200 BID	0.7 (d 4, 8, 11, 15)
2	200 BID	0.9 (d 4, 8, 11, 15)
3	400 QD	0.9 (d 1, 4, 8, 11)
4	400 QD	1.1 (d 1, 4, 8, 11)
5	400 QD	1.3 (d 1, 4, 8, 11)

21-d cycle for ≤ 8 cycles; dex 20 mg/d on d 1-4, 9-12  
 allowed for PD at cycle 2

Trial 2 (N = 23) <sup>[4]</sup>		
Cohort	Vorinostat, mg (d 4-11)	Bz mg/m <sup>2</sup>
1a	100 BID	1.0 (d 1, 4, 8, 11)
1	200 BID	1.3 (d 1, 4, 8, 11)
2	200 QD	1.3 (d 1, 4, 8, 11)
3	400 QD	1.3 (d 1, 4, 8, 11)
4	500 QD	1.3 (d 1, 4, 8, 11)

21-d cycle for ≤ 8 cycles; dex 20 mg/d on d 4-8, 9-12  
 allowed for < PR after cycle 2

# Vorinostat (Zolinza)

Vorinostat + Bortezomib in relapsiertem/refraktärem MM  
NW: wenig; Müdigkeit, Diarrhoe, Thrombozytopenie

Summary of Efficacy		
Response, %	Trial 1 (n = 33)*	Trial 2 (n = 21)*
ORR	38	43
MR	17	0
SD	39	47
PD	6	10

Response in Bz-Refractory Patients		
Response, %	Trial 1 (n = 7)	Trial 2 (n = 8)
CR	0	0
VGPR	0	0
PR	29	38
MR	29	0
SD	42	50
PD	0	12

# Neue Substanzen in der Myelomtherapie

## Immunmodulatoren

- Thalidomid
- Lenalidomid
- Pomalidomid

## Proteasomeninhibitoren

- Bortezomib
- Carfilzomib

## Weitere

Perifosin , Vorinostat, ...

# Neue Substanzen in der Myelomtherapie

---

- Zahlreiche neue und vielversprechende Substanzen
- Größere Studien vor Marktzulassung notwendig
- Rolle in der Transplantation als Erhaltungstherapie?

