

Πολλαπλό μυέλωμα και Ανοσοτροποποιητικά
φάρμακα (IMiDS) : από την βιολογική δράση στην
κλινική εφαρμογή

Ελένη Καψάλη
Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας



DISCLOSURES

Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από
ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ ΑΕ



Ορισμός και επιδημιολογία

WHO 2008

Νεόπλασμα των πλασματοκυττάρων από τον Μυελό των Οστών με παραγωγή μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης (M protein) στον ορό/ και στα ούρα .

1% των νεοπλασμάτων

10% των αιματολογικών νεοπλασμάτων

Μέση ηλικία στην διάγνωση 65-70 έτη

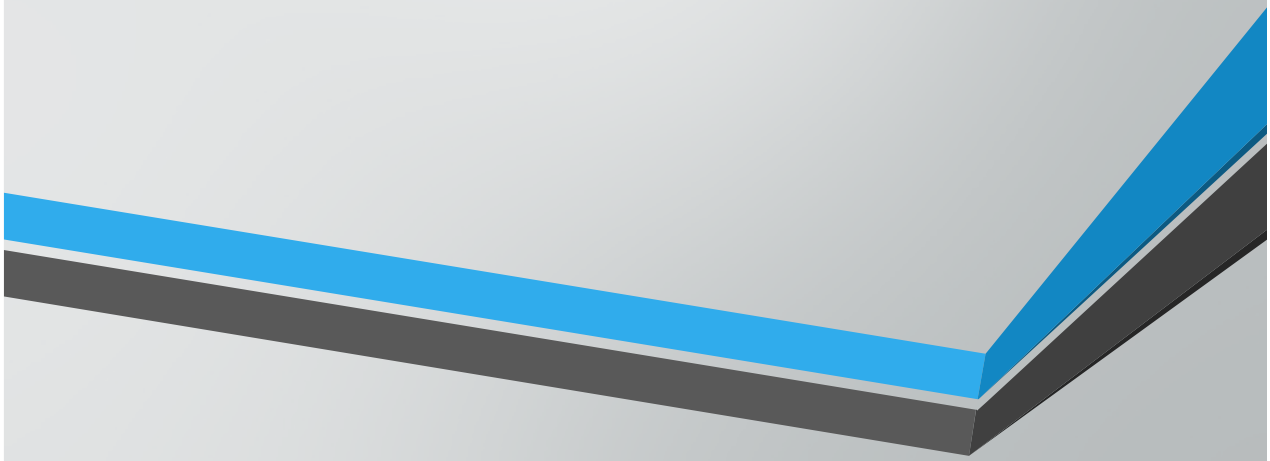
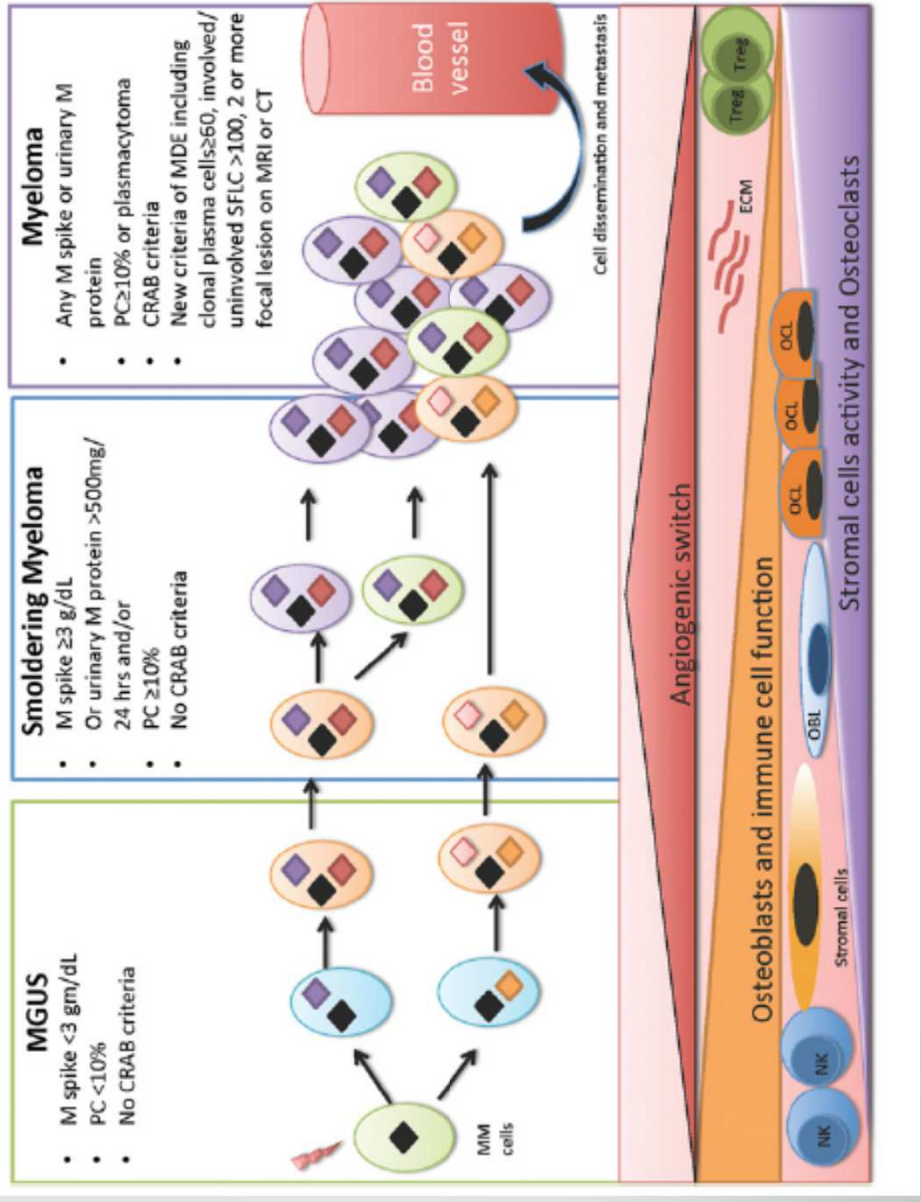


Table 1. Definition of MGUS, SMM, and symptomatic MM

International Myeloma Working Group criteria, 2010 version ⁴⁵	
MM classification	
MGUS	Serum M protein <3 g/dL Light-chain restricted bone marrow plasma cells <10% No end-organ damage
SMM	Serum M protein >3 g/dL Ad/or light-chain restricted bone marrow plasma cells >10% Or urinary monoclonal protein >500 mg per 24 hr No end-organ damage
MM	Clonal bone marrow plasma cells \geq 10% and/or biopsy-proven plasmacytoma Presence of serum and/or urinary monoclonal protein at any level Evidence of end-organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder (CRAB criteria): hypercalcemia, serum calcium >0.25 mmol/L above upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>1 mg/dL above upper limit of normal); renal insufficiency, serum creatinine >173 μ mol/L (>2 mg/dL); anemia, normochromic, normocytic with a hemoglobin value of >2 g/dL below the lower limit of normal or a hemoglobin value <10 g/dL; bone lesions, lytic lesions or osteoporosis with compression fractures
New definition of MM requiring therapy	Clonal bone marrow plasma cells \geq 10% or biopsy proven plasmacytoma and Any CRAB criteria as described above Or any myeloma defining events (MDE) as follows: clonal bone marrow plasma cell percentage* \geq 60% ⁴⁷ ; an abnormal FLC ratio \geq 100 (involved κ) or <0.01 (involved λ) ⁴⁸ ; and \geq 2 focal lesions on MRI or PET-CT studies ^{46,49}



Παθοφυσιολογία

Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma

Giada Bianchi¹ and Nikhil C. Munshi^{1,2}

¹Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA; and ²Veterans Affairs Boston Healthcare System, West Roxbury, MA

BLOOD, 14 MAY 2015 • VOLUME 125, NUMBER 20

Παθοφυσιολογία πολλαπλού μυελώματος

- Πρώτο ογκογενετικό συμβάν λαμβάνει χώρα στο βλαστικό κέντρο (όπου γίνεται isotype class switsing και somatic hypermutation)
- Τελικά ογκογενετικά γεγονότα εμφανίζονται στο μυελό των οστών όπου ο καρκινικός κλώνος έχει διαφοροποιηθεί σε μακρόβιο πλασματοκύτταρο

Τι προηγείται του πολλαπλού μυελώματος

- MGUS : 3% στον γενικό πληθυσμό σε άτομα 70 ετών
1% ανά έτος μετάπτωση σε πολλαπλό μύελωμα
- SMM : 10% ανά έτος μετάπτωση σε MM
υποκατηγορία που αντιστοιχεί σε ενεργό νόσημα

Παθογένεια

- Γενετικές διαταραχές
 1. Υπερδιπλοειδία (57%, τρισωμίες 3,5,7,9,11,15,19,21),
 2. Αντιμεταθέσεις (43%) που περιλαμβάνουν το γονίδιο 14q32 (IgH) και ογκοκατασταλτικά γονίδια
- Επιγενετικές διαταραχές (υπερμεθυλίωση)
- Διαταραχές mi Rs
- Αυξημένη γενετική αστάθεια (αντιμεταθέσεις, απώλεια ή προσθήκη γενετικού υλικού)

Μικροπεριβάλλον μυελού και παθογένεια MM

- Διαφέρει από το φυσιολογικό
- Κύτταρα που συμμετέχουν (κύτταρα του στρώματος (BMSC), μεσεγχυματικά stem cells, οστεοβλαστική νησίδα, λιποκύτταρα, ινοβλάστες)
- Νεοαγγειογένεση

Ανοσολογική απάντηση

- Τα κύτταρα του μυελώματος μπορούν να διαφύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης προάγοντας ανοσολογική ανοχή και ανενεργότητα T λεμφοκυττάρων- έμμεση απόδειξη το graft –versus myeloma effect
- ↑ Th 17 , καταστέλλουν την ανοσολογική απάντηση εκφράζοντας IL-17, IL -10
- ↑T regs , ανοσοκατασταλτική δράση στα κυτταροτοξικά T
- Κυτταροτοξικά T, ↑ έκφραση του υποδοχέα PD-1 , που οδηγεί σε ανοσολογική ανοχή
- NK , διαταραχή λειτουργίας

Ανοσολογική απάντηση

- NK-T cells, μειωμένα στο MM, συσχέτιση με πρόοδο νόσου και υποτροπή
- Μακροφάγα → tumor associated macrophages (TAMs)
 1. Παραγωγή IL-6, TNF α , IL -1 β ,
 2. Παραγωγή IL-10 → καταστολή T cells → ανοσολογική ανοχή
 3. Αγγειογένεση με παραγωγή VEGF και νιτρικού οξειδίου

Παθογένεια

- Ρόλος της υποξίας στον μυελό των οστών
- Διαλυτοί παράγοντες (IL-6)
- Μεταφορά γενετικού υλικού μεταξύ κυττάρων του μικροπεριβάλλοντος και των καρκινικών κυττάρων
- Εξωκυττάρια ουσίες (syndecan-1 (CD138), η διαλυτή μορφή επάγει την αύξηση των μυελωματικών κυττάρων).

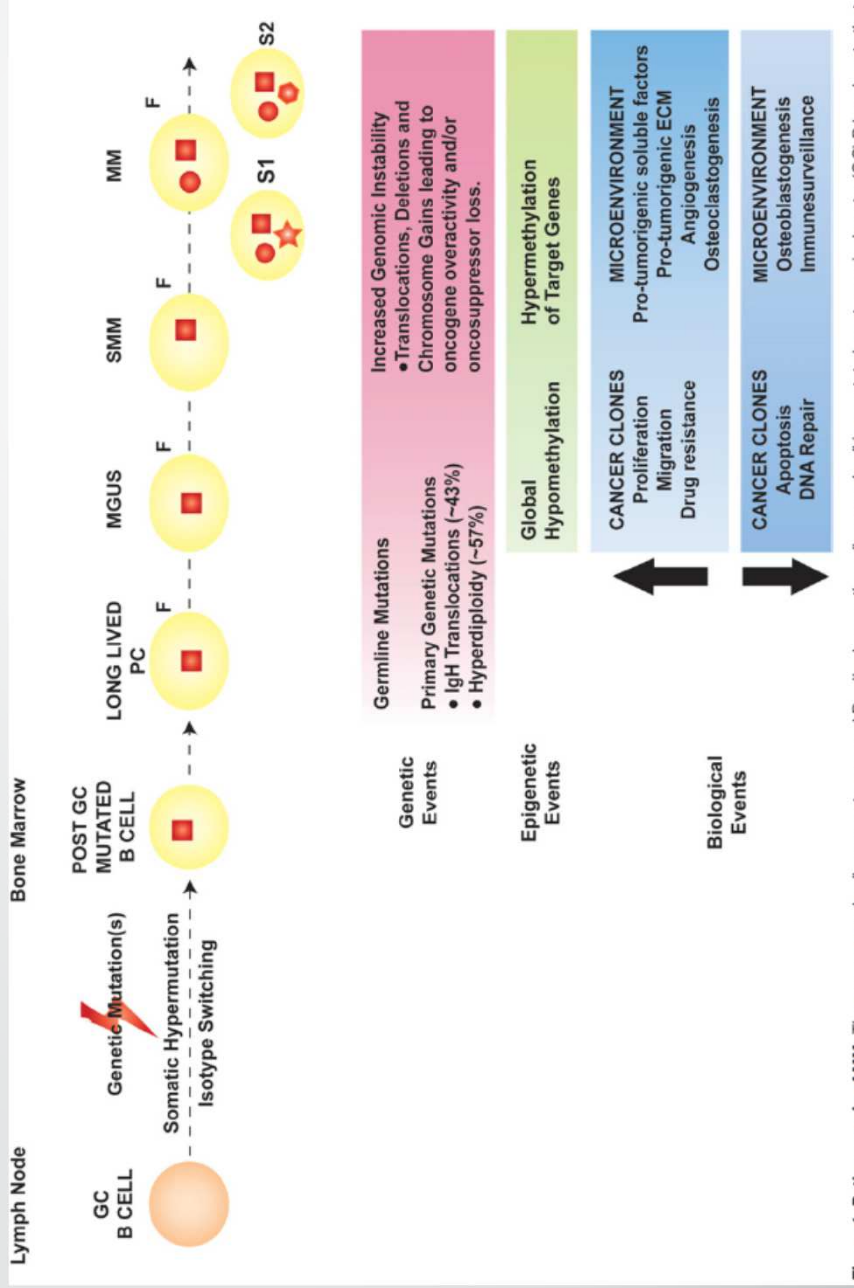
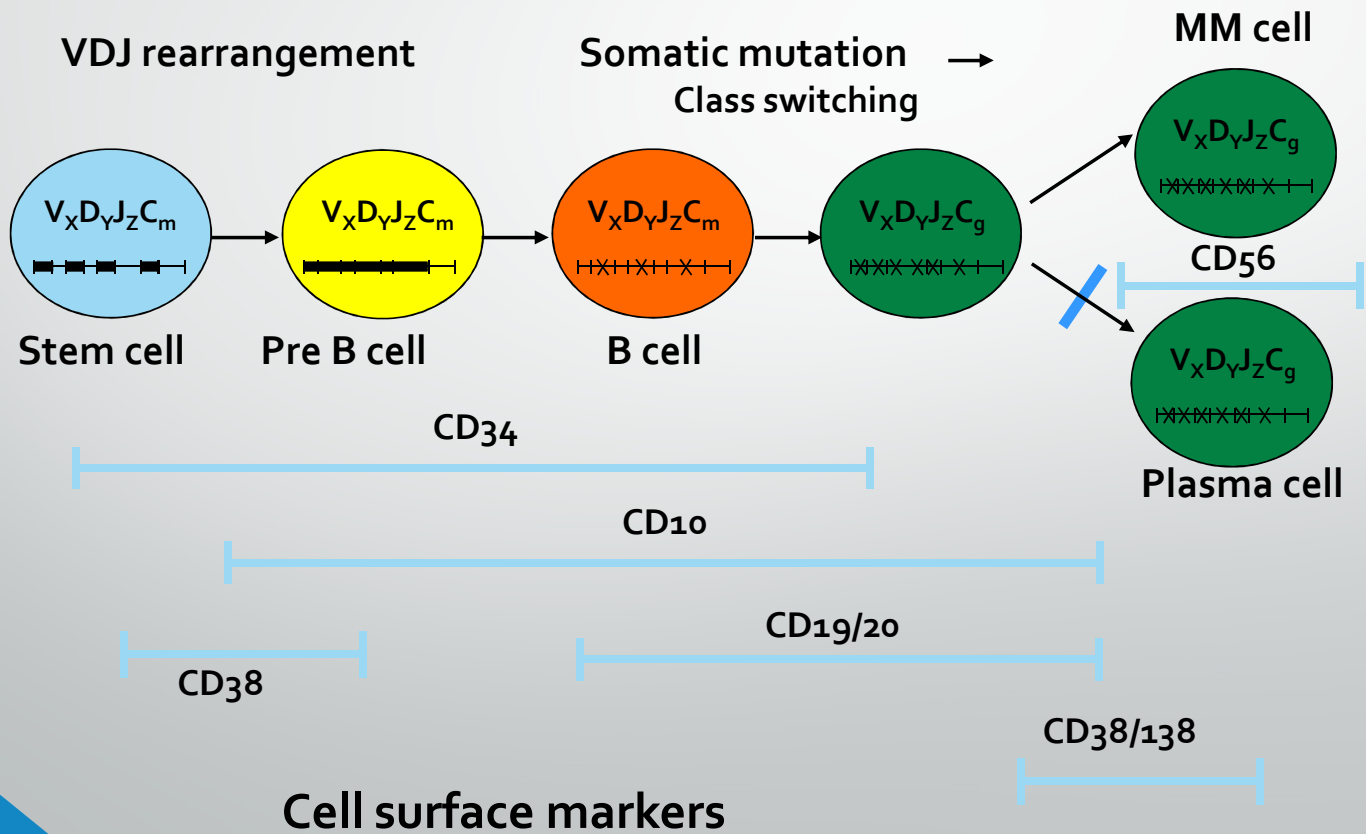


Figure 1. Pathogenesis of MM. The orange round cell represents a normal B cell, whereas the yellow round cell is a mutated and abnormal one. (C) D. Lombardi et al.

Ανάπτυξη πλασματοκυττάρων / κυττάρων πολλαπλού μυελώματος



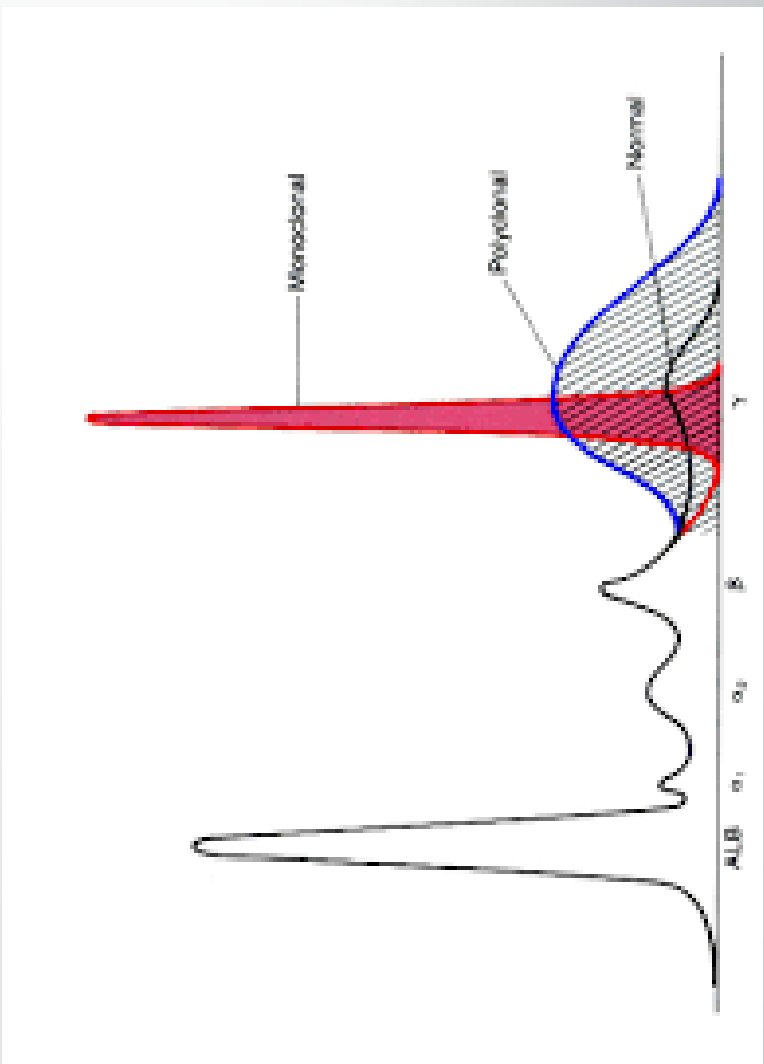


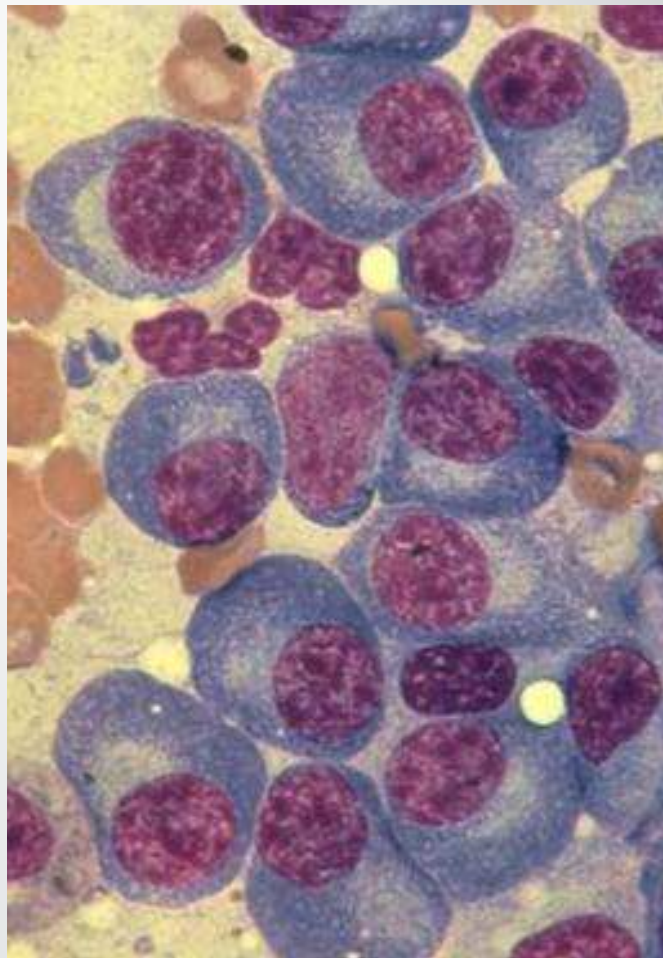
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

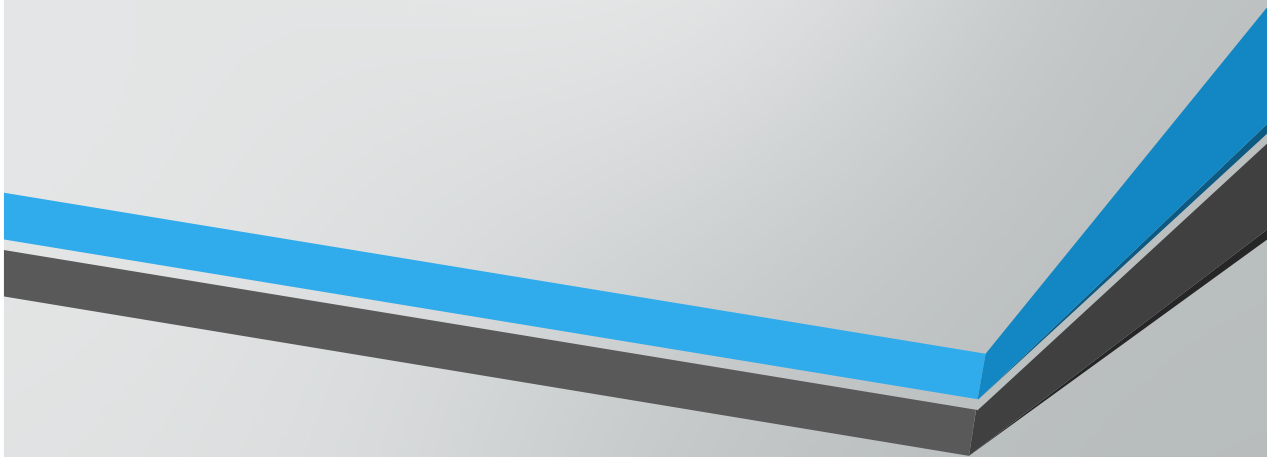
Κλινική εικόνα

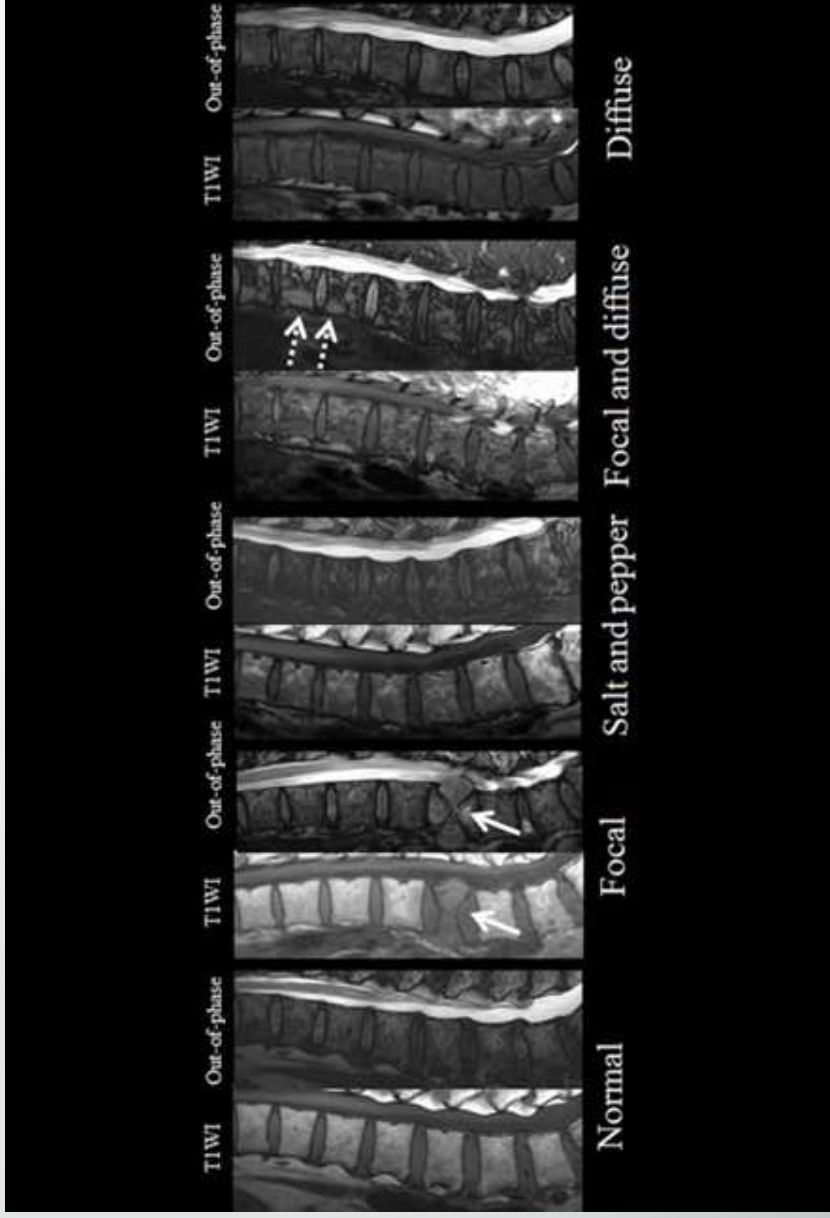
- Ασυμπτωματικό
- Συμπτώματα αναιμίας
- Οστικά άλγη- οσφυαλγία – κατάγματα
- Συμπτώματα υπερασβεστιαϊμίας
- Λοιμώξεις

- **Peripheral blood counts + ESR**
- **Blood chemistry**
Creatinine, urea, uric acid, TPr, Alb, β 2M, Ca⁺⁺
- **Serum Quantitative immunoglobulins (+free light chains)**
- **SPEP, SIFE**
- **24h urine collection for TPr, Alb, Cr, Ca, UPEP, UIEP**
- **Hepatitis B, C and HIV**
- **Bone marrow aspirate & Biopsy**
- **Cytogenetics**
- **Skeletal survey**
 - In <65 years FISH for
 - del 17p13
 - t(4;14)



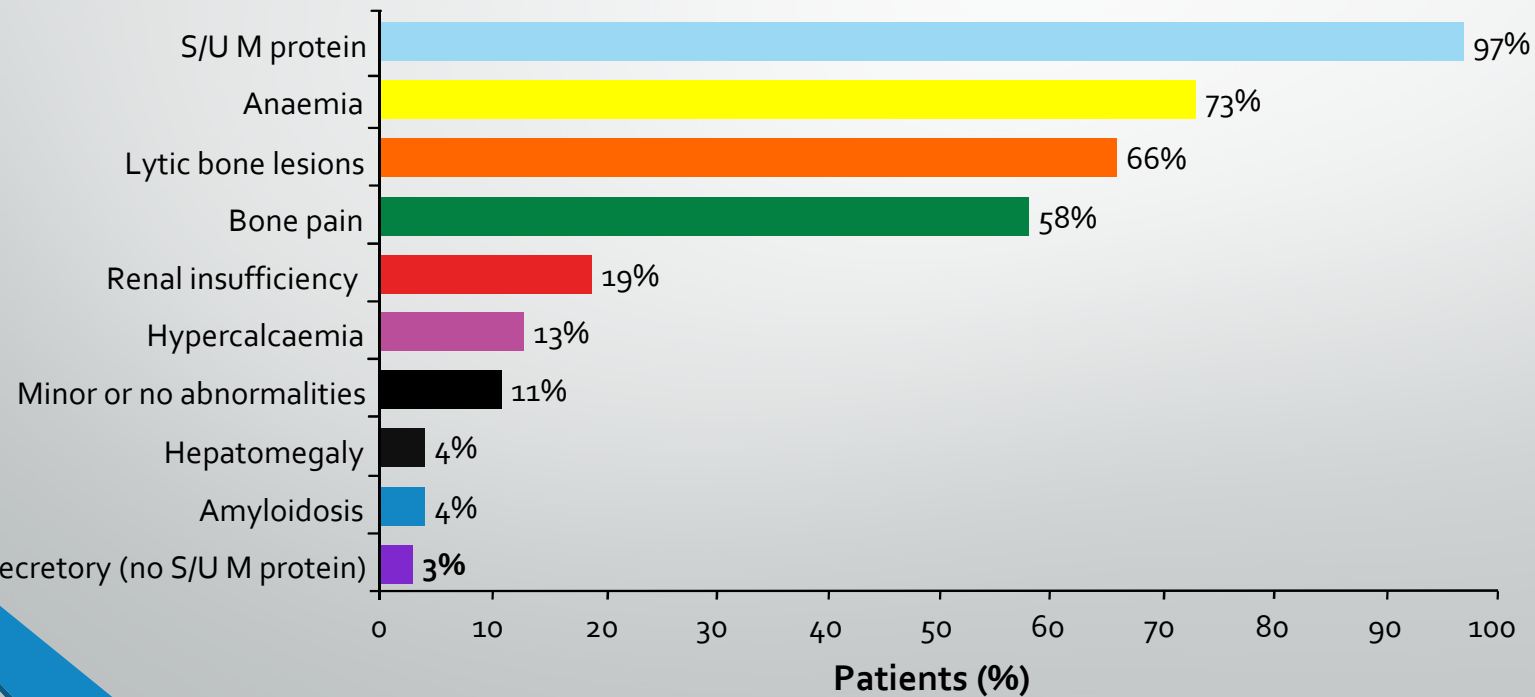






Συχνότητα κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων

Kyle , 2003





ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Durie-Salmon Staging System for MM

STAGE	CRITERIA	MYELOMA CELL MASS ($\times 10^{12}/m^2$)
I	Hemoglobin > 10 g/dL Serum hemoglobin \leq 12 mg/dL (normal) Normal bone or solitary plasmacytoma on x-ray Low production rates of M component IgG < 5 g/dL IgA < 3 g/dL Urine light chain M component < 4 g/24 hr	<0.6 (low)
II	Not fitting stage I or III	0.6-1.20 (intermediate)
III	Hemoglobin < 8.5 g/dL Serum calcium > 12 mg/dL Multiple lytic bone lesions on x-ray High production rates of M component IgG < 7 g/dL IgA < 5 g/dL Urine light chain M component < 12 g/24 hr	
SUBCLASSIFICATION		CRITERION
A		Normal renal function (serum creatinine level < 2.0 mg/dL)
B		Abnormal renal function (serum creatinine level \geq 2.0 mg/dL)

Ig, immunoglobulin.

From Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36:842-854.

International staging system (ISS)

	SURVIVAL
STAGE 1	62 MONTHS
STAGE 2	44 MONTHS
STAGE 3	29 MONTHS

β 2M = Serum β 2 microglobulin in mg/L
ALB = Serum albumin in g/dL

ECOG Performance Status

ECOG	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry on selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Karnofsky Performance Status

Karnofsky Performance Status Scale		
Able to carry on normal activity and to work; no special care needed.	100	Normal with no complaints; no evidence of disease.
	90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
	80	Normal activity with effort; some signs and symptoms of disease.
Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amount of assistance needed.	70	Cares for self; unable to carry on normal activity or do active work.
	60	Requires occasional assistance, but able to care for most of his/her personal needs.
	50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly.	40	Disabled; requires special care and assistance.
	30	Severely disabled; hospital admission is indicated although death is not imminent.
	20	Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary.
	10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
	0	Dead

Figure 2. The Karnofsky Scale, introduced in 1948, was among the first scales developed to assess a patient's performance on a regular basis.

Συνοσηρότητες

Table 1. Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm) Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis) Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (exclude if >5 y from diagnosis) Leukemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS (not just HIV positive)

NOTE. For each decade > 40 years of age, a score of 1 is added to the above score.

Abbreviations: ECG, electrocardiogram; CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με μειωμένη επιβίωση

Θνησιμότητα εντός των πρώτων 60 ημερών από την διάγνωση 4-12%-
παράγοντες που σχετίζονται

- Ηλικία
- Συνοσηρότητα
- Τοξικότητα από θεραπεία
- Performance status
- Επίπεδα β2 μικροσφαιρίνης
- Κυτταρογενετικές βλάβες υψηλού κινδύνου

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για μειωμένη ολική επιβίωση (αναδρομική μελέτη)

- B2 μικροσφαιρίνη > 3.5 mg/L
- PLT < 130.000/ml
- Ηλικία > 65 ετών
- Αλβουμίνη ορού < 2.5mg/dl
- Συγκεκριμένες χρωμοσωμικές διαταραχές

1. Augustson BM, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:9219-9226.

2. Stewart AK, et al. *Leukemia.* 2007;21:529-534.

3. Greipp PR, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412-3420.



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΚΑΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

Eligibility for autologous stem-cell transplantation (ASCT)

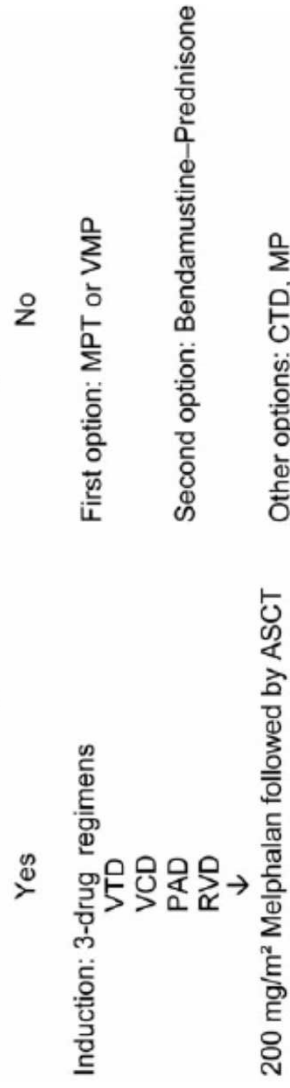
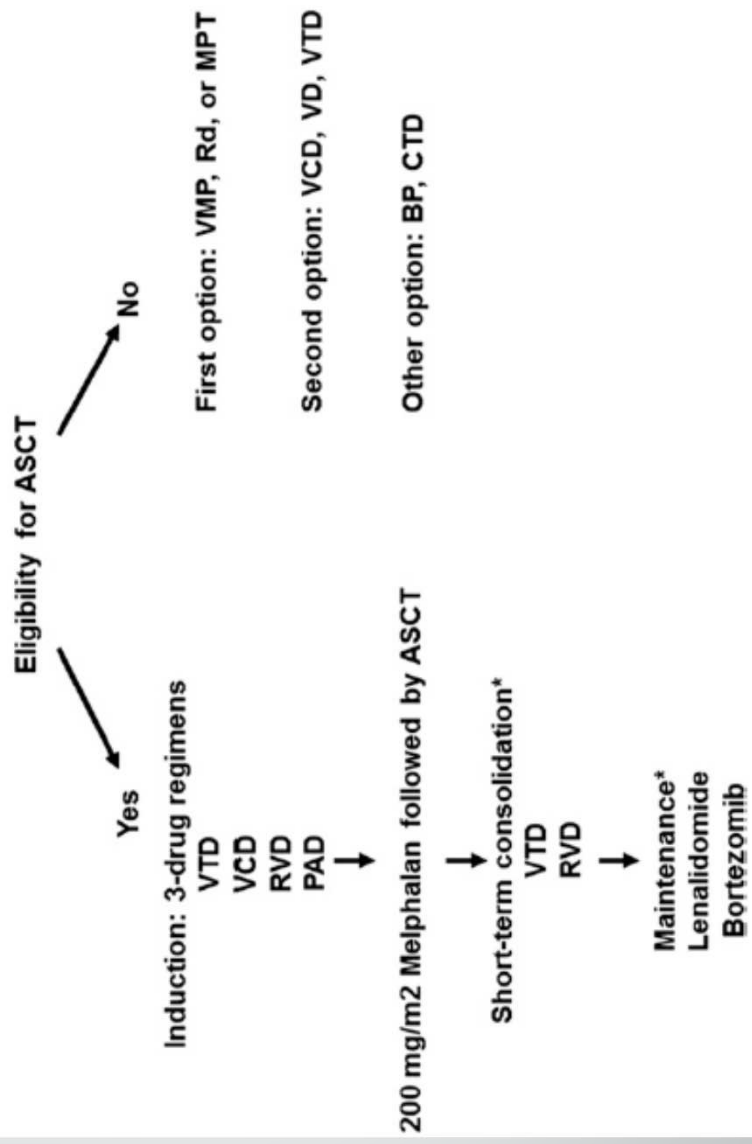


Figure 1. Front-line treatment of symptomatic multiple myeloma outside clinical trials. MPT, melphalan, prednisone, thalidomide; VMP, bortezomib, melphalan, prednisone; CTD, cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone; MP, melphalan, prednisone; VTD, bortezomib, thalidomide, dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; PAD, bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; RVD, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone.



IMWG International uniform response criteria for multiple myeloma

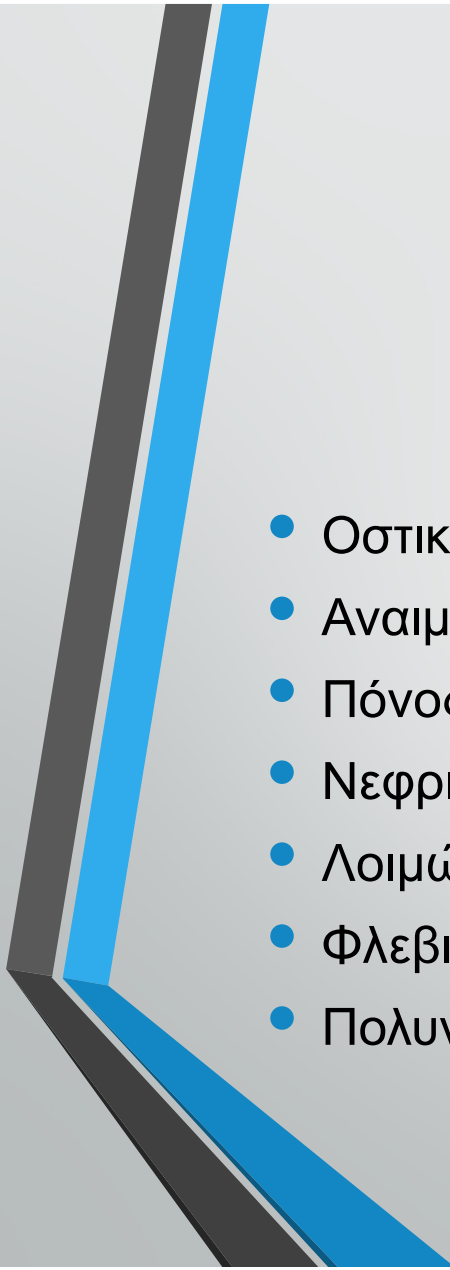
Response subcategory	Response criteria
sCR (stringent CR)	CR as defined below plus normal FLC (free light chain) ratio and absence of clonal cells in bone marrow by immunohistochemistry or immunofluorescence
CR	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and \leq 5% plasma cells in bone marrow
VGPR	Serum and urine M-component detectable by immunofixation but not on electrophoresis or 90% or greater reduction in serum M-component plus urine M-component < 100 mg per 24 h
PR	<ul style="list-style-type: none"> • 50% reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urinary M-protein by 90% or to < 200 mg per 24 h • If the serum and urine M-protein are unmeasurable a 50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria • If the serum and urine M-protein are unmeasurable a 50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria • If serum and urine M-protein are unmeasurable and serum free light assay is also unmeasurable, 50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma cell percentage was 30%
	<ul style="list-style-type: none"> • In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a 50% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required
	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR or progressive disease
SD	

Ορισμοί υποτροπής και ανθεκτικού μυελώματος

- Υποτροπιάζων μυέλωμα : κλινικά ενεργή νόσος μετά από μια ή περισσότερες θεραπείες αλλά όχι στην τελευταία
- Ανθεκτικό μυέλωμα : ασθενείς που δεν έχουν επιτύχει ποτέ minor απάντηση (χωρίς απάντηση και χωρίς πρόοδο νόσου)
- Υποτροπιάζων και ανθεκτικό: υποτροπή σε ασθενή με ελάχιστη απάντηση ή πρόοδος κατά την χορήγηση της θεραπείας ή εντός δύο μηνών από την χορήγηση της θεραπείας



ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- 
- Οστική νόσος (διφωσφονικά, τοπική ακτινοθεραπεία, χειρουργείο)
 - Αναιμία (EPO, μεταγγίσεις)
 - Πόνος
 - Νεφρική ανεπάρκεια
 - Λοιμώξεις
 - Φλεβική θρόμβωση
 - Πολυνευροπάθεια



IMMUNOMODULATORY DRUGS IN MM

REVIEW

Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma

H Quach^{1,2,3}, D Ritchie^{1,2,3}, AK Stewart⁴, P Neeson³, S Harrison^{1,3}, MJ Smyth⁵ and HM Prince^{1,2,3}

¹Department of Haematology and Medical Oncology, Peter MacCallum Cancer Centre, Victoria, Australia; ²Department of Medicine, University of Melbourne, Victoria, Australia; ³Haematology Immunology Translational Research Laboratory, Peter MacCallum Cancer Centre, Victoria, Australia; ⁴Division of Hematology-Oncology, Mayo Clinic, Arizona, USA and ⁵Cancer Immunology Research, Peter MacCallum Cancer Centre, Victoria, Australia

ΘΑΛΙΔΟΜΙΔΗ

- Συνθετικό ανάλογο του γλουταμινικού οξέος
- Εντιμετικό στην κύηση, διαταραχές ανάπτυξης
- Δερματική λέπτρα
- Δράση
 - 1.Αναστολή έκκρισης TNF α από ενεργοποιημένα μακροφάγα
 - 2.Αντιαγγειογεννητική δράση
 - 3.Ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες (ενεργοποίηση T και NK)
- Χρήση στην αντικαρκινική θεραπεία όταν διαπιστώθηκε ο ρόλος της αγγειογένεσης και της αλληλεπίδρασης των καρκινικών κυττάρων με το μικροπεριβάλλον



Malformations due to maternal ingestion of thalidomide (Schardein 1982 and Moore 1993).

Ανάλογα θαλιδομίδης

- Λεναλιδομίδη , πομαλιδομίδη
- Αυξημένη δράση και λιγότερη τοξικότητα
- Πιο ισχυρή ανοσοτροποποιητική δράση από την θαλιδομίδη
- Διαταράσσουν την αλληλεπίδραση του μικροπεριβάλλοντος με τον όγκο

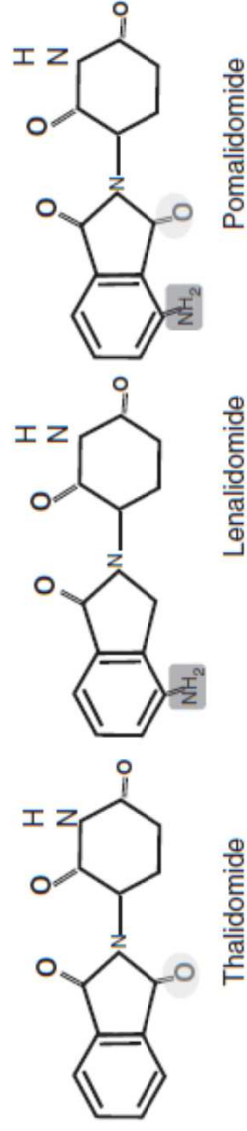


Figure 1 Chemical structure of thalidomide and its analogues, lenalidomide (CC-5013) and pomalidomide (CC-4047). The two first-in-class immunomodulatory drugs were lenalidomide and pomalidomide. Both are derived by adding an amino group to the fourth carbon of the phthaloyl ring of thalidomide. Pomalidomide essentially has a combined chemical structure of thalidomide and lenalidomide.

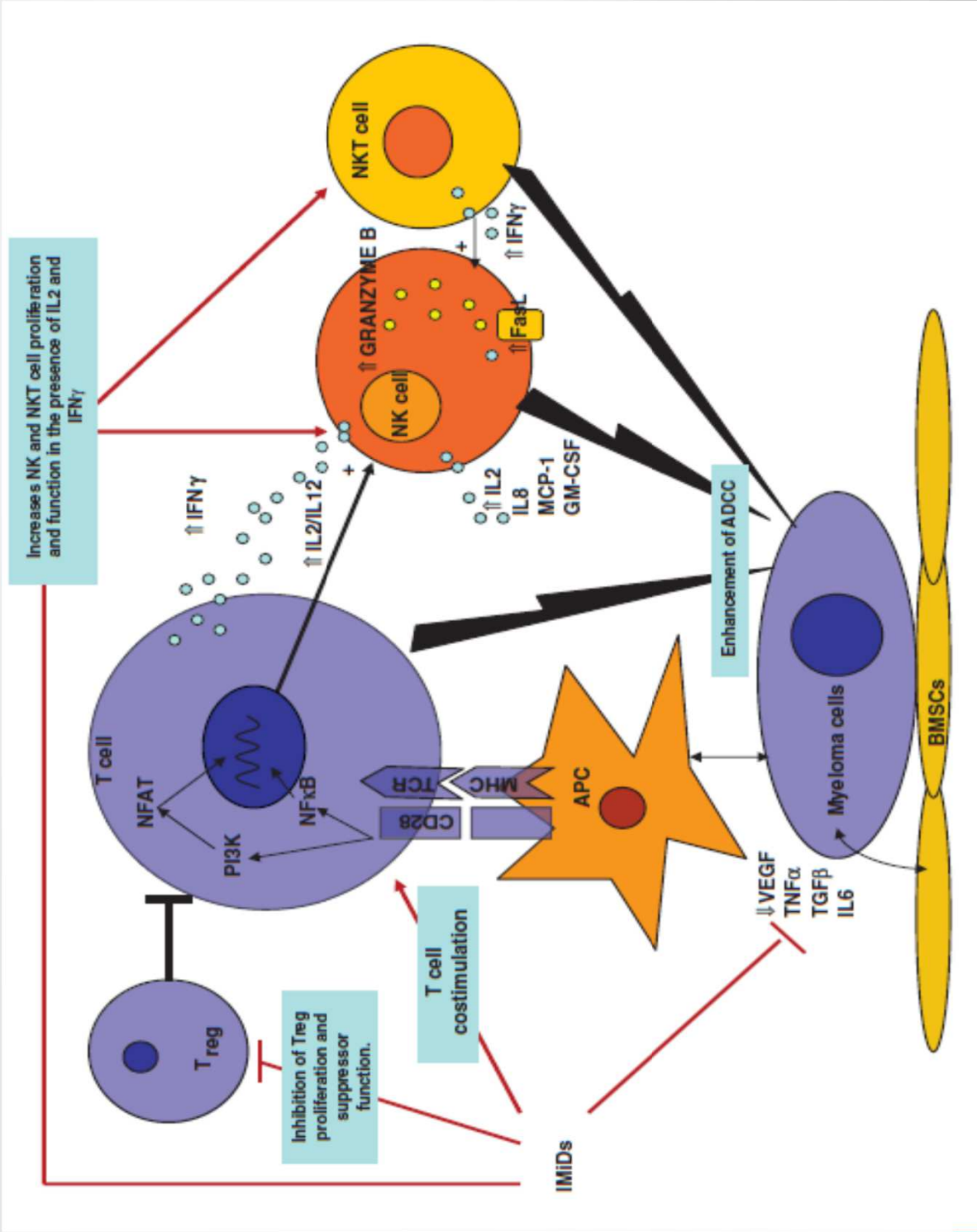
Table 1 Summary of the major mechanisms of action of ImiDs

Effect	Mechanism	Relative potency+ = potency factor of 10		
		Thalidomide	Lenalidomide	Pomalidomide
Immune modulation CD4+ and CD8+ T-cell co-stimulation	<ul style="list-style-type: none"> - T-cell co-stimulation is associated with: <ul style="list-style-type: none"> - Increased tyrosine phosphorylation of CD28 on T cells and activation of PI3-K-signalling pathway. - Enhanced transcriptional activity of activated protein (AP)-1, a key driver for IL-2 production. 	+	++++	+++++
Tregs suppression	<ul style="list-style-type: none"> - Lenalidomide and pomalidomide inhibits Treg expansion and FOXP3 expression on Treg but do not affect Treg survival and apoptosis. - No effects are seen on Tregs' expression of IL-10 and TGFβ. 	-	+	+
Th1 cytokine production	<ul style="list-style-type: none"> - The co-stimulation effect of IMiDs on T cells and NKT cells result in an increased production of Th1-type cytokines, IL-2 and IFNγ. 	+	++++	+++++
NK and NKT cell activation	<ul style="list-style-type: none"> - IMiDs enhances the degree of DC-induced NKT cell expansion, and NKT cell secretion of IFNγ. - ImiDs-induced NK cell activation is mediated via an increase in IL-2 (from T-cell co-stimulation). 	+	++++	+++++
Antibody-dependent cellular cyto toxicity (ADCC)	<ul style="list-style-type: none"> - Enhanced NK cell ADCC in the presence of lenalidomide and pomalidomide corresponds to increased NK cell FasL and granzyme B, but not perforin expression. 	-	++++	++++

Table 1 Summary of the major mechanisms of action of ImiDs

Effect	Mechanism	Relative potency+ = potency factor of 10		
		Thalidomide	Lenalidomide	Pomalidomide
<p><i>Interference with tumour micro-environment interactions</i></p> <p>Anti-angiogenesis</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMiDs inhibits endothelial sprout formation and vessel migration <i>in vitro</i> models. - Anti-angiogenesis occurs via modulation of chemotactic factors involved in endothelial cell migration including TNFα, VEGF and βFGF secreted by BMSC, rather than direct inhibition of endothelial cell proliferation. 		+++	+++	+++
<p>Anti-inflammatory properties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thalidomide, lenalidomide and pomalidomide downregulate TNFα from LPS-stimulated monocytes, shorten the half life of COX-2 mRNA in a dose-dependent fashion, which resulted in net reduction in PGE₂. - The exact ligand-mediator or signalling pathway involved with this is uncertain. 		+	++++	+++++
<p>Downregulation of adhesion molecules</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMiDs downregulate expression of surface adhesion molecules on both plasma cells and PBMC, partially via the downregulation of TNFα. 				
<p>Anti-osteoclastogenic properties</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMiDs downregulate osteoclastogenic mediators production from BMSC, including IL-6, TNFα, MIP-1-a and RANKL. - IMiDs directly inhibit osteoclast maturation. - IMiDs inhibit Wnt/β-catenin signalling pathway, which is associated with osteoblastogenesis, via the activation of DKK1, a negative regulator of Wnt signalling. 				

Effect	Mechanism	Relative potency+ = potency factor of 10		
		Thalidomide	Lenalidomide	Pomalidomide
Direct anti-tumour effects Anti-proliferative activity	<ul style="list-style-type: none"> - IMiDs induce cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors: p21, p27 and p15, which result in inhibition of CKD activity causing cell cycle arrest in the G0/G1 phase of the cell cycle. - IMiDs induce changes in expression of early growth response genes (Erg)-1, 2 and SPARC (Secreted protein acidic and rich in cysteine). - IMiDs downregulate NFκB with subsequent reduction in expression of anti-apoptotic proteins including cIAP2 and FLIP. - IMiDs variably inhibit caspase 3, 8 and 9. 	+	+++	+++



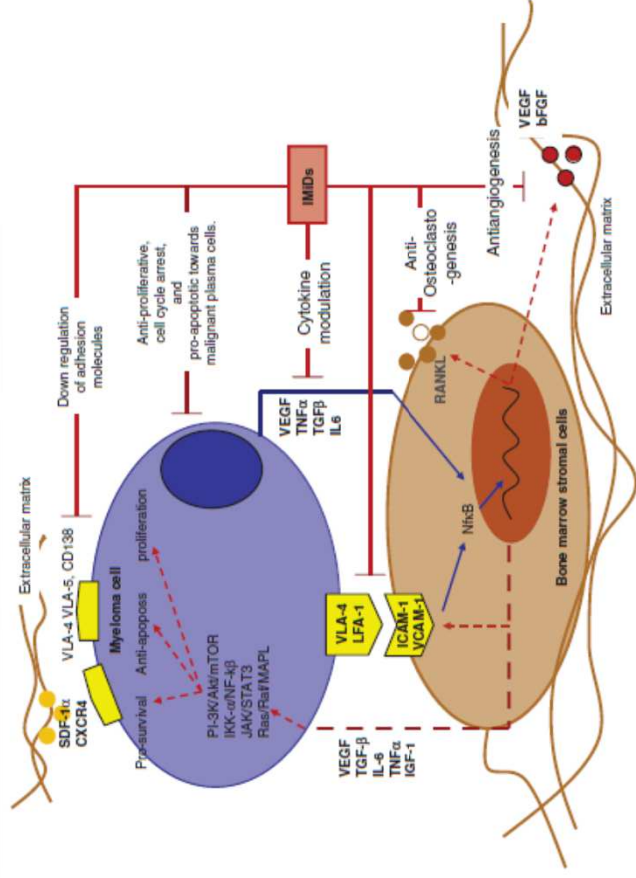


Figure 4 Disruption of plasma cell-microenvironment interactions by immunomodulatory drugs. Anti-myeloma activity is mediated via downregulation of adhesion molecules, cytokine modulation, anti-angiogenesis, anti-osteoclastogenesis, as well as having direct anti-proliferative effects on malignant plasma cells.

ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ

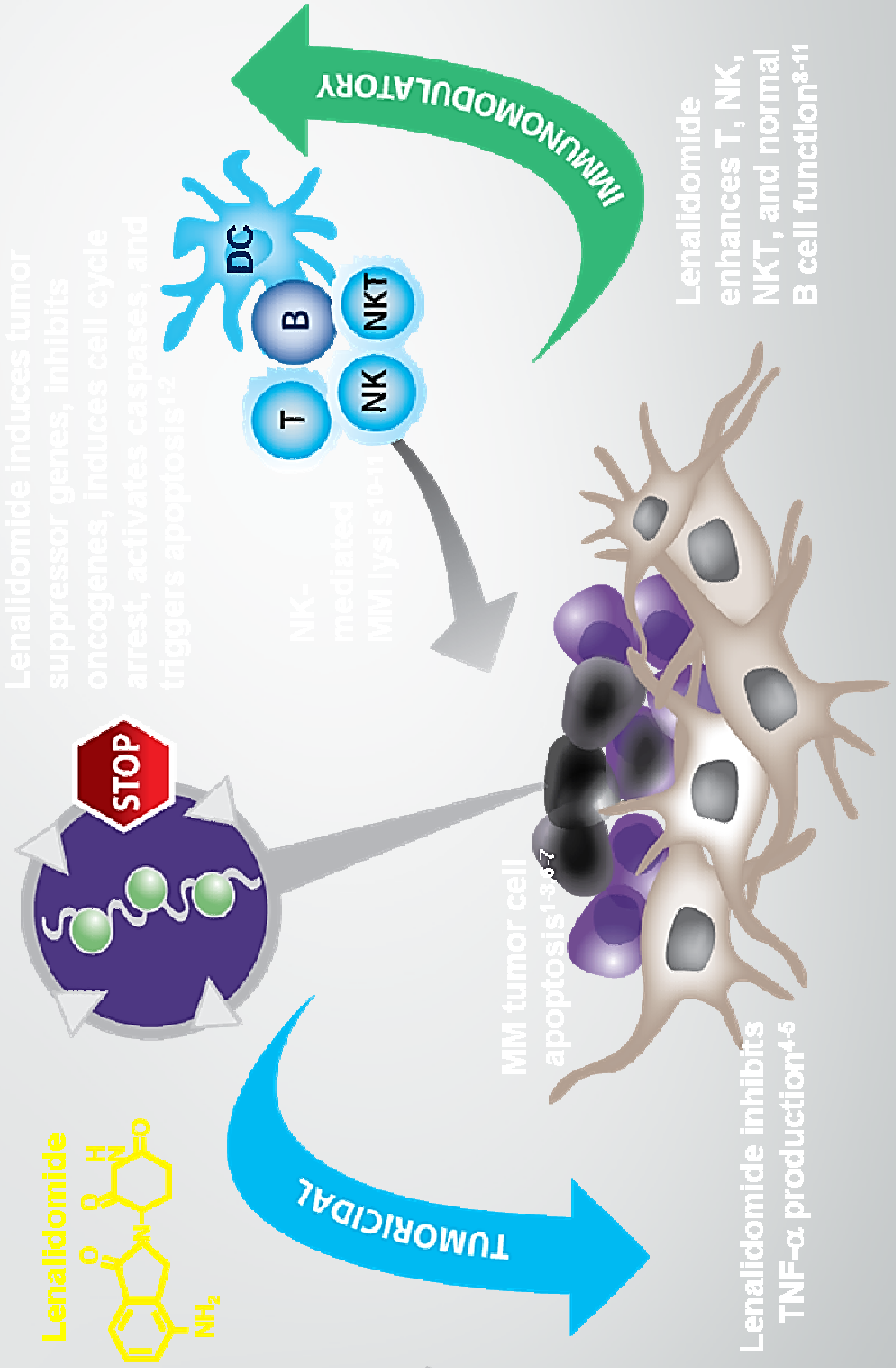
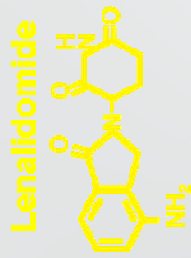
- Ανοσοτροποποιητικό φάρμακα (IMiDs)

- Μηχανισμός δράσης

Κατά του όγκου

Ανοσοτροποποιητική δράση , →ενίσχυση ανοσολογικής απάντησης→ ύφεση νοσήματος

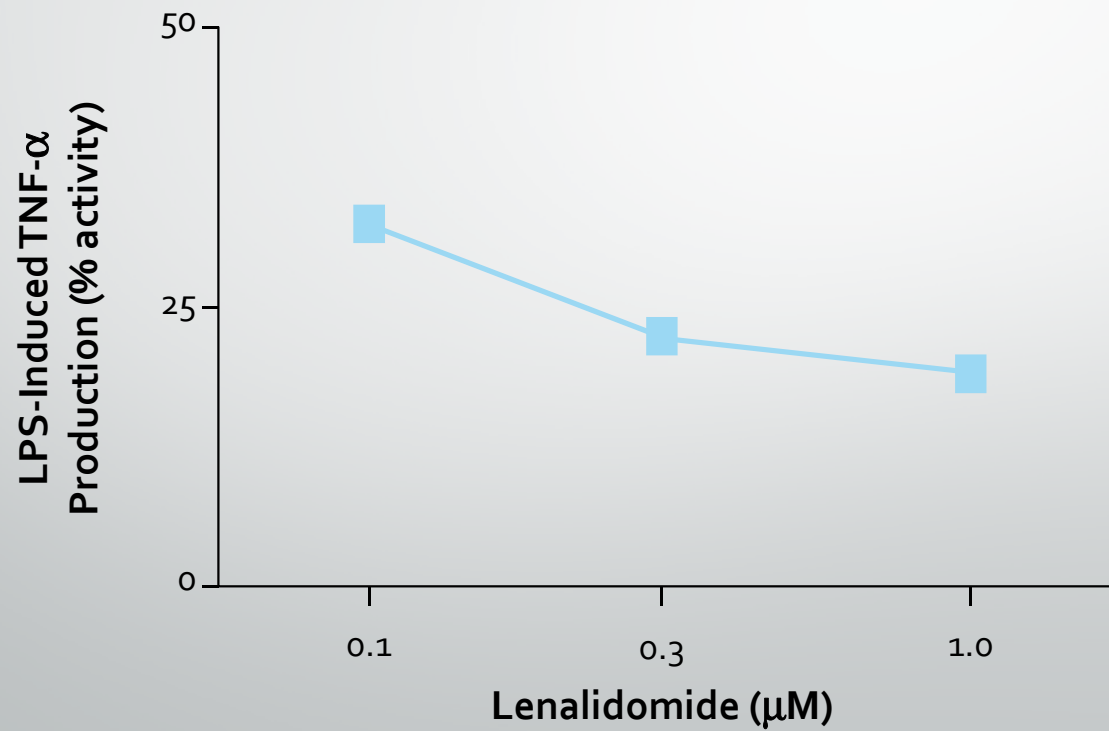
- Σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για θεραπεία ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον μια θεραπεία



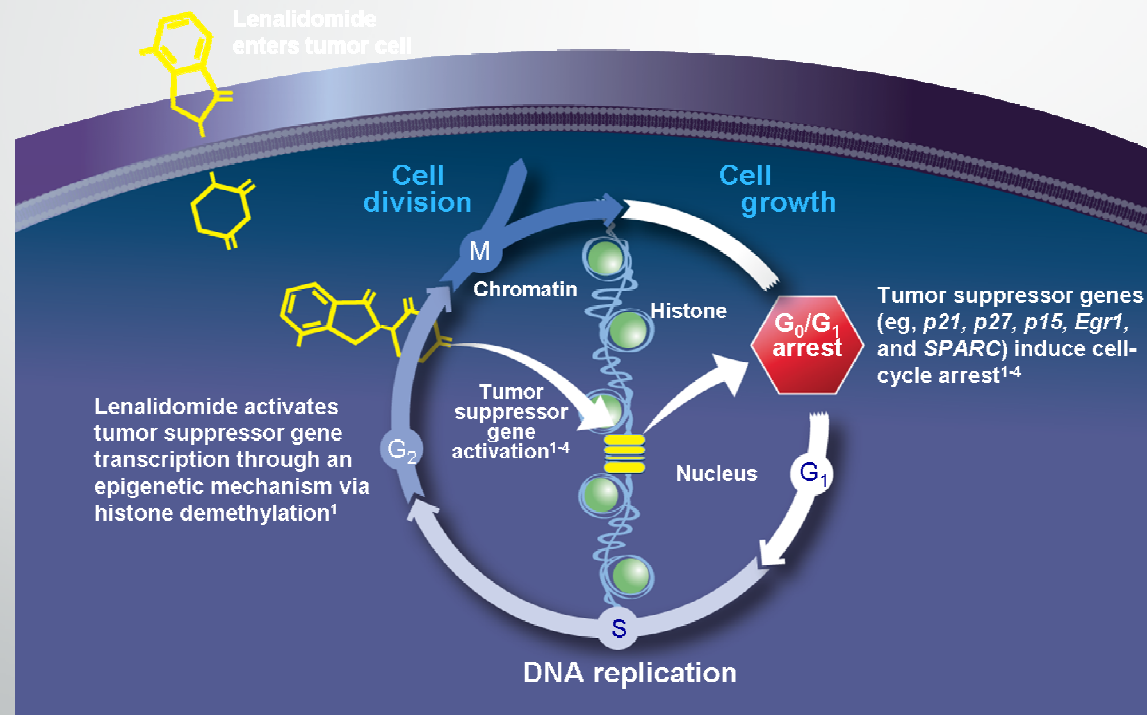
Α.Δράση λεναλιδομίδης έναντι καρκινικών κυττάρων

- Διαταράσσει την υποστήριξη των πλασματοκυττάρων από τα κύτταρα του στρώματος- αναστέλλοντας την παραγωγή αυξητικών παραγόντων, όπως TNF-α
- Ενεργοποιεί ογκοκατασταλτικά γονίδια
- Σε συνδυασμό με την δεξαμεθαζόνη ενεργοποιεί τον καταρράκτη των κασπασών και οδηγεί σε απόπτωση τα κύτταρα του μυελώματος

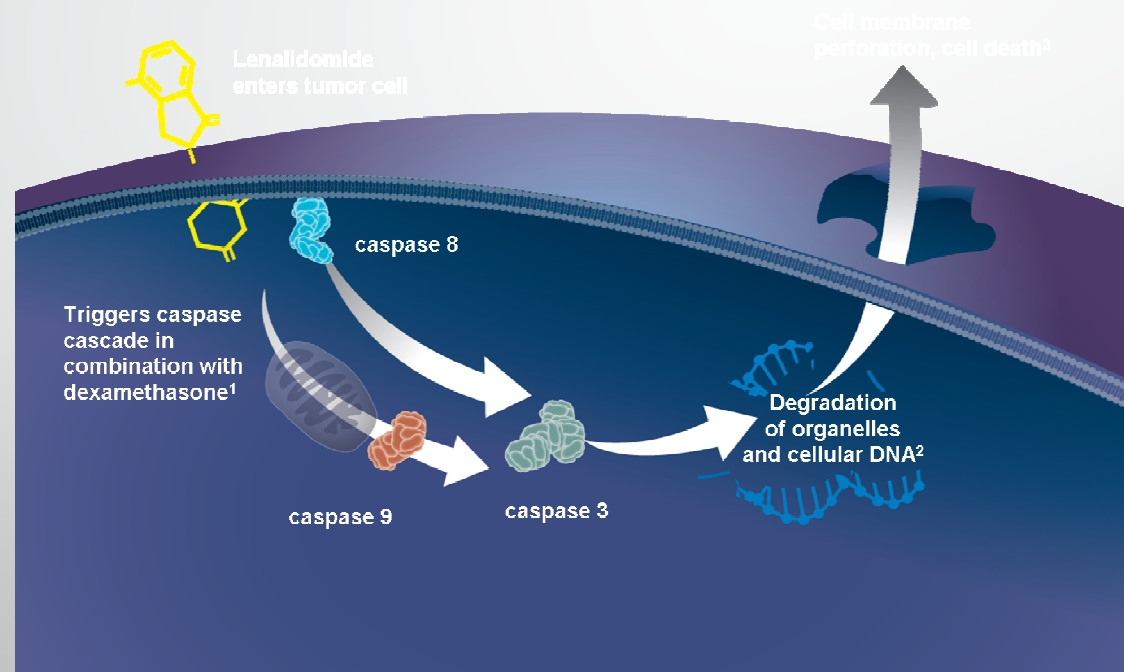
Μείωση επιπέδων TNF-α από Λεναλιδομίδη



Λεναλιδομίδη : αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης



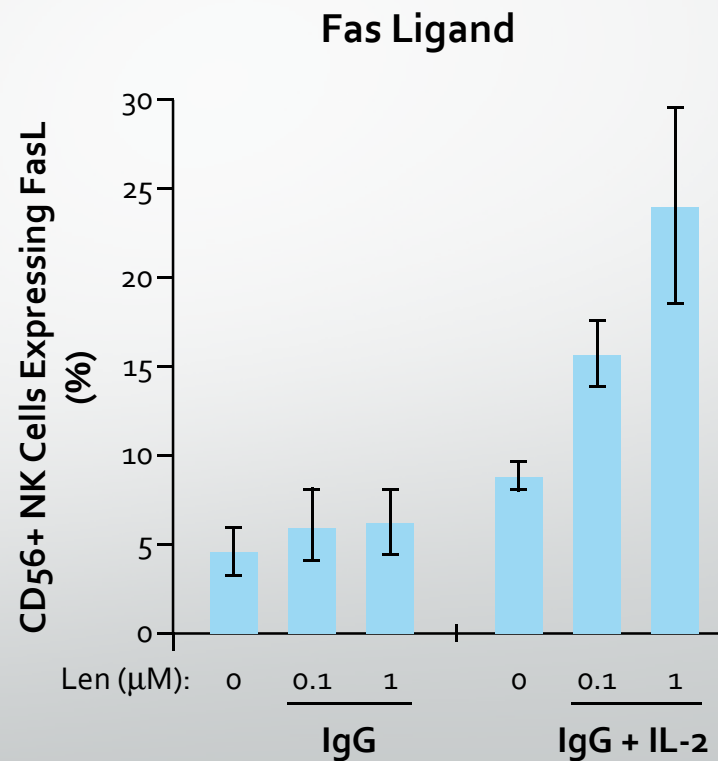
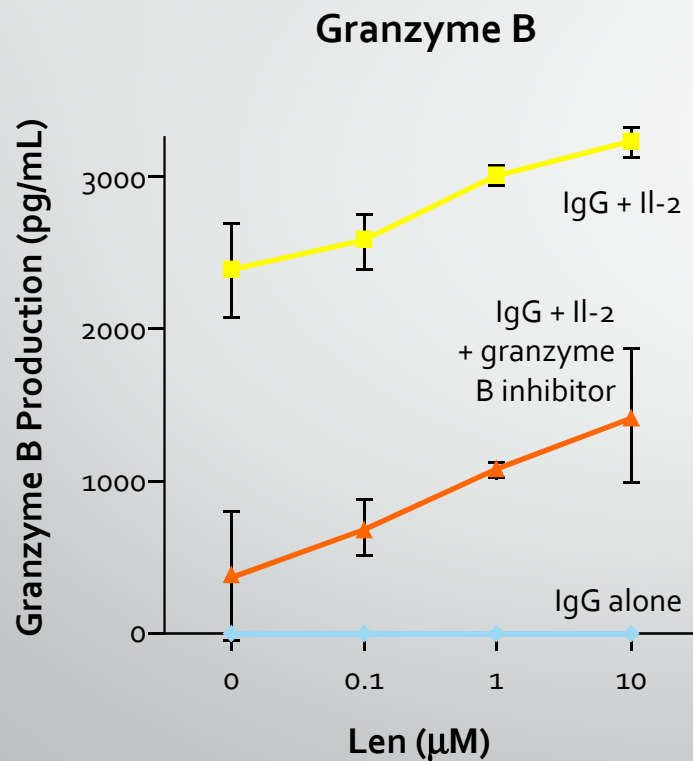
Ενεργοποίηση κασπασών, απόπτωση καρκινικών κυττάρων



B. Ανοσοτροποποιητική δράση λεναλιδομίδης

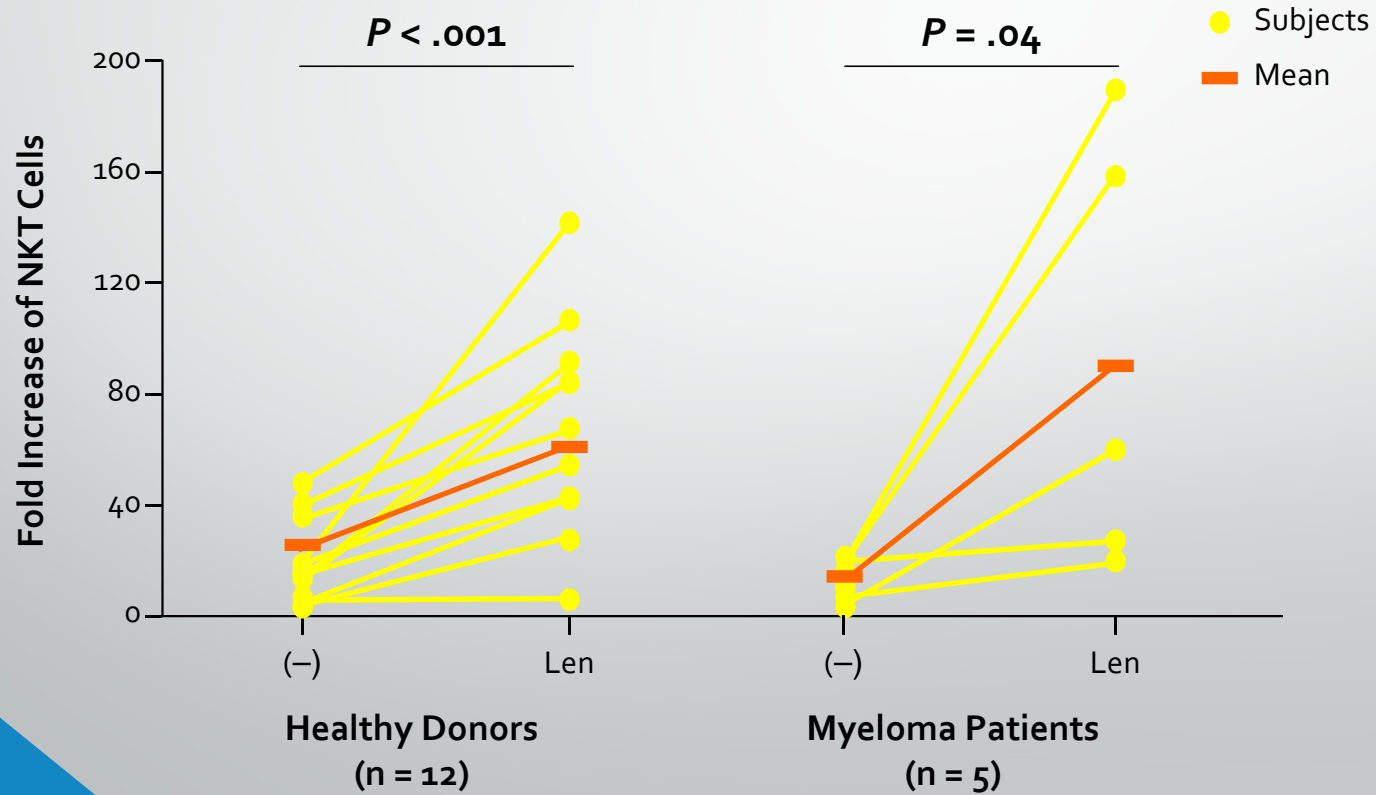
- Αυξάνει την κυτταροτοξική δράση των CD 8 T λεμφοκυττάρων
- Αυξάνει την παραγωγή granzyme B από τα κύτταρα NK καθώς και την έκφραση του Fas-L
- Αυξάνει τον αριθμό των NK-T κυττάρων
- Βελτιώνει την ανοσολογική απάντηση και τη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων
- Αυξάνει τα ενεργοποιημένα T και NK κύτταρα
- Αυξάνει την απάντηση σε εμβολιασμό των ασθενών με MM

Αύξηση παραγωγής granzyme B από NK και Fas-I

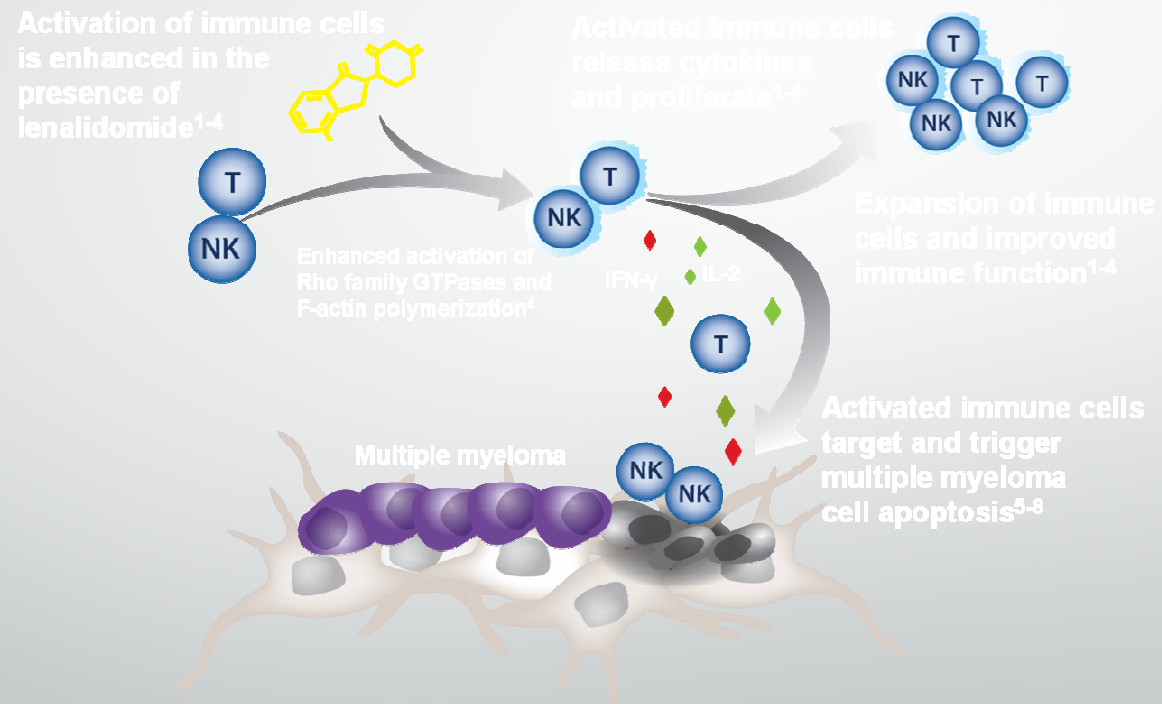


Η λεναλιδομίδα προωθεί την αύξηση των NKT κυττάρων σε ασθενείς με μυέλωμα

NKT Cell Expansion



Βελτίωση ανοσολογικής απάντησης



Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma

Lotfi Benboubker, M.D., Meletios A. Dimopoulos, M.D., Angela Dispenzieri, M.D.,

John Catalano, M.D., Andrew R. Belch, M.D., Michele Cavo, M.D.,

Antonello Pinto, M.D., Katja Weisel, M.D., Heinz Ludwig, M.D., Nizar Bahlis, M.D.,

Anne Banos, M.D., Mourad Tiab, M.D., Michel Delforge, M.D., Jamie Cavenagh, M.D.,

Catarina Geraldes, M.D., Je-Jung Lee, M.D., Christine Chen, M.D., Albert Oriol, M.D.,

Javier de la Rubia, M.D., Lugui Qiu, M.D., Darrell J. White, M.D., Daniel Binder, M.D.,

Kenneth Anderson, M.D., Jean-Paul Fermand, M.D., Philippe Moreau, M.D.,

Michel Attal, M.D., Robert Knight, M.D., Guang Chen, Ph.D., Jason Van Oostendorp, M.Sc.,

Christian Jacques, M.D., Annette Ervin-Haynes, D.O., Hervé Avet-Loiseau, M.D.,

Cyrille Hulin, M.D., and Thierry Facon, M.D., for the FIRST Trial Team*

Current Treatment Approach to Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)

- Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT) & Velcade-Melphalan-Prednisone (VMP) demonstrated superiority compared to Melphalan-Prednisone (MP) in patients with NDMM not eligible for stem cell transplantation (SCT)^{1,2,3}
 - Progression-free survival (PFS) of 20.3 mos with MPT⁴ & 18.3 mos with VMP⁵
- MPT and VMP are preferred regimens recommended by IMWG⁶ and EMN⁷ guidelines, for pts with NDMM ineligible for SCT
- Treatment has been based on fixed duration due to toxicities associated with long term therapy

Μελέτη FIRST , κριτήρια ένταξης

- Ασθενείς με συμπτωματικό πολλαπλό μυέλωμα που δεν έχουν λάβει θεραπεία
- Ηλικία > 65 ετών, ή αν <65 μη κατάλληλοι για μεταμόσχευση
- ECOG performance status 0-2
- Νεφρική ανεπάρκεια αποδεκτή ,όχι όμως και αιμοκάθαρση

FIRST Trial - Study Endpoints

- Primary Endpoint
 - Progression-free Survival (PFS)^a
- Secondary Endpoints
 - Overall survival (OS)
 - Overall response rate (\geq PR)^a
 - Duration of response (DOR)
 - Time to response (TTR)
 - Time to treatment failure (TTF)
 - Time to 2nd line anti-MM treatment (2nd AMT)
 - Safety
 - Health-related quality of life (HRQoL)
- Exploratory Endpoint
 - Time to progression (TTP)
 - PFS₂

Σχεδιασμός μελέτης

- Μελέτη φάσης III
- Χορήγηση lenalidomide+ dex ως πρόοδο νόσου
- Χορήγηση len+dex για 72 εβδομάδες (18 κύκλοι)
- Χορήγηση melphalan+ prednisone+ thalidomide για 72 εβδομάδες (12 κύκλοι)

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.^a

Characteristic	Continuous Lenalidomide-Dexamethasone (N = 535)	Lenalidomide-Dexamethasone for 18 Cycles (N = 541)	MPT (N = 547)
Age			
Median — yr	73	73	73
Range — yr	44–91	40–89	51–92
≥65 yr — no. (%)	504 (94)	507 (94)	520 (95)
>75 yr — no. (%)	186 (35)	193 (36)	188 (34)
Sex — no. (%)			
Male	294 (55)	273 (50)	287 (52)
Female	241 (45)	268 (50)	260 (48)
Race or ethnic group — no. (%)[†]			
White	474 (89)	480 (89)	491 (90)
Asian	40 (7)	43 (8)	44 (8)
Black	9 (2)	6 (1)	5 (1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (<1)	0	1 (<1)
Other	6 (1)	11 (2)	3 (1)
Undisclosed	5 (1)	1 (<1)	3 (1)
ECOG performance-status score — no. (%)[‡]			
0	155 (29)	163 (30)	156 (29)
1	257 (48)	263 (49)	275 (50)
2	119 (22)	113 (21)	111 (20)
3	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Data not available	2 (<1)	0	3 (1)
International Staging System stage — no. (%)[§]			
I or II	319 (60)	322 (60)	323 (59)
III	216 (40)	219 (40)	224 (41)
Myeloma subtype — no. (%)			
IgA	138 (26)	142 (26)	123 (22)
IgD	4 (1)	7 (1)	4 (1)
IgG	334 (62)	331 (61)	350 (64)
IgM	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
IgA and IgG	7 (1)	6 (1)	8 (1)
IgA and IgM	0	0	1 (<1)
Light-chain only	46 (9)	54 (10)	57 (10)
Data not available	3 (1)	0	3 (1)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Continuous Lenalidomide- Dexamethasone (N = 535)	Lenalidomide- Dexamethasone for 18 Cycles (N = 541)	MPT (N = 547)
Lactate dehydrogenase — no. (%)			
<200 U/liter	448 (84)	442 (82)	434 (79)
≥200 U/liter	86 (16)	99 (18)	112 (20)
Missing data	1 (<1)	0	1 (<1)
Creatinine clearance — no. (%)			
<30 ml/min	45 (8)	47 (9)	55 (10)
<60 ml/min	267 (50)	254 (47)	258 (47)
≥60 ml/min	268 (50)	287 (53)	289 (53)
History of bone lesions — no. (%)			
Present	380 (71)	382 (71)	394 (72)
Absent	154 (29)	158 (29)	153 (28)
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	0
High-risk cytogenetic profile — no./total no. (%)¶	43/248 (17)	52/261 (20)	47/253 (19)


* There were no significant between-group differences at baseline. MPT denotes melphalan-prednisone-thalidomide.

† Race and ethnic group were self-reported.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher numbers indicating greater disability.¹⁶ Six patients across the three study groups had worsening of their ECOG performance-status score from 2 to 3 during the screening period.

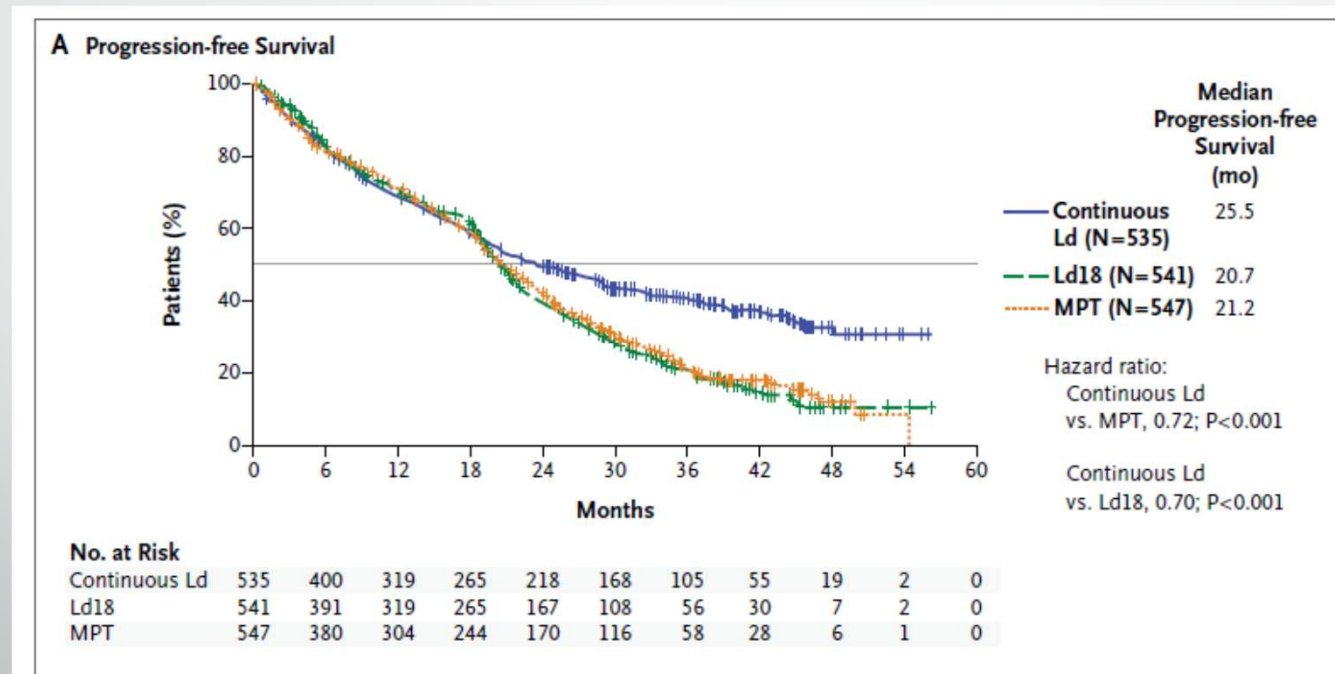
§ Higher stages indicate more severe disease.

¶ A high-risk cytogenetic profile was defined as translocations (4;14) or (14;16) or deletion 17p.

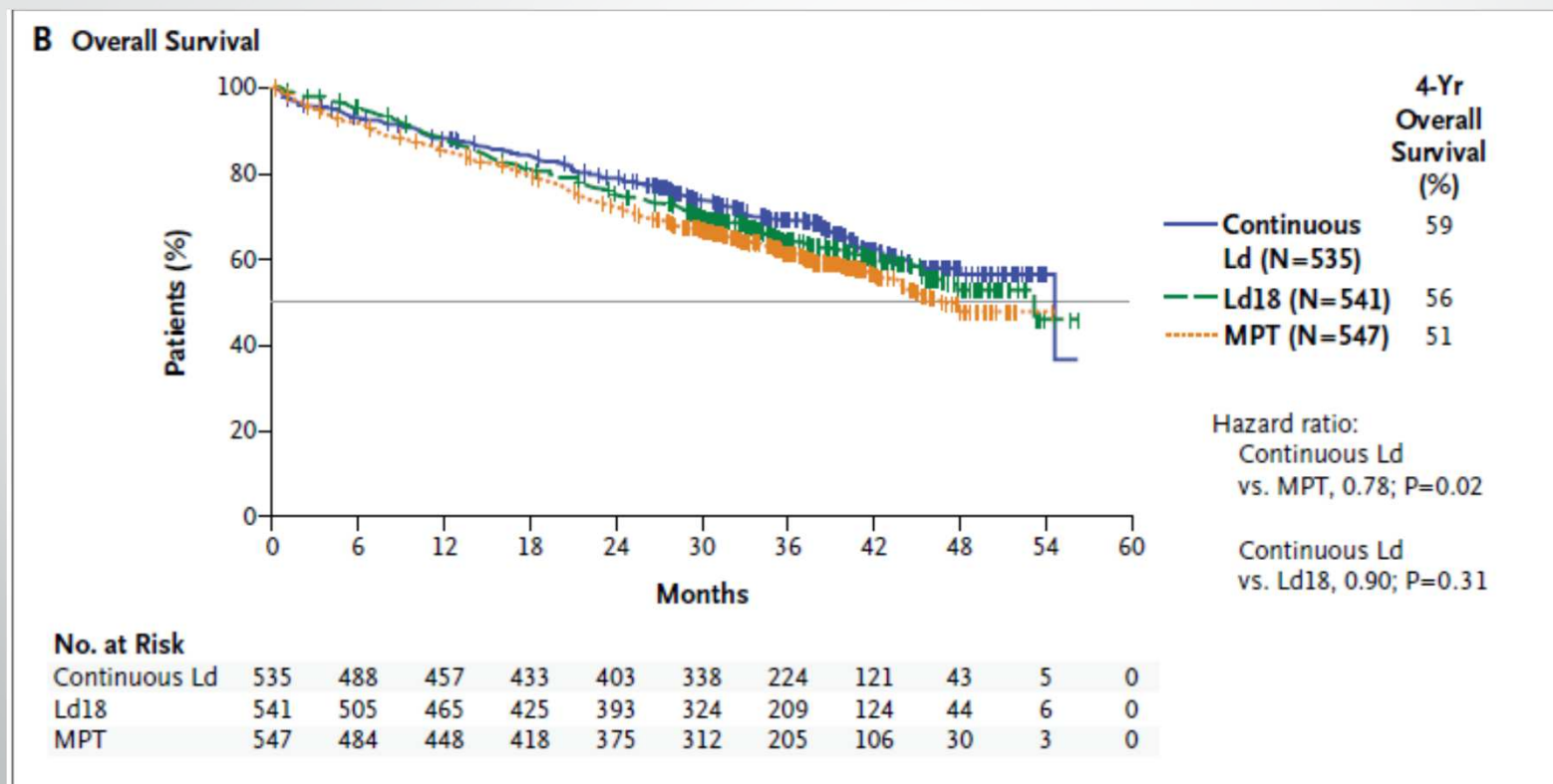


Αποτελέσματα

Βελτίωση του PFS στο σκέλος της συνεχούς χορήγησης len/dex σε σχέση με το σκέλος MPT



OS (Ολική επιβίωση)



Duration of response

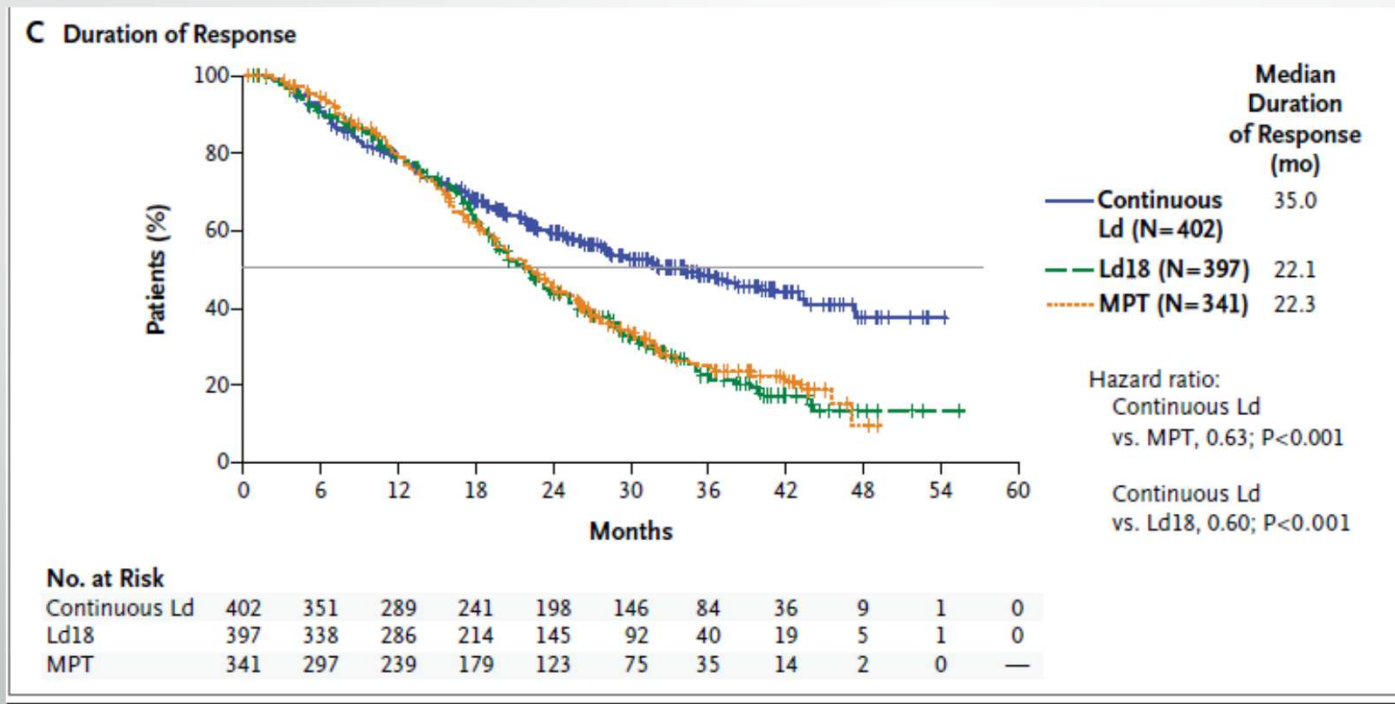


Table 2. Response Rates and Time to Response.

Variable	Continuous Lenalidomide–Dexamethasone (N = 535)	Lenalidomide–Dexamethasone for 18 Cycles (N = 541)	MPT (N = 547)
Overall response — no. (%)	402 (75)*	397 (73)*	341 (62)
Complete response	81 (15)	77 (14)	51 (9)
Very good partial response	152 (28)	154 (28)	103 (19)
Partial response	169 (32)	166 (31)	187 (34)
Stable disease — no. (%)	101 (19)	111 (21)	145 (27)
Progressive disease — no. (%)	7 (1)	12 (2)	19 (3)
Response could not be evaluated — no. (%)	25 (5)	21 (4)	42 (8)
Median time to response — mo†	1.8‡	1.8‡	2.8

* $P < 0.001$ by Fisher's exact test for the comparison with the MPT group.

† The median time to response was assessed in patients who had a partial response or better.

‡ $P < 0.001$ by the Wilcoxon rank-sum test for the comparison with the MPT group.

Ασφάλεια

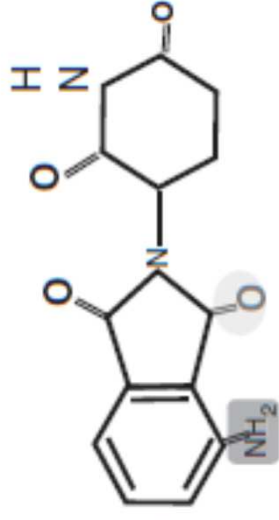
- The proportion of patients with ≥ 1 Gr 3-4 AE was 85%, 80%, and 89% among pts treated with continuous Rd, Rd18, and MPT, respectively
- Incidence of Gr 3-4 neutropenia was lower with Rd (28%) and Rd18 (26%) vs. MPT (45%)
- Febrile neutropenia occurred in 1% (Rd), 3% (Rd18), and 3% (MPT)
- Gr 3-4 infection occurred in 29% (Rd), 22% (Rd18), and 17% (MPT)
 - Most infections in Rd occurred in the absence of neutropenia (80%)
- DVT/PE occurred in 8% (Rd), 6% (Rd18), and 5% (MPT)
- Peripheral sensory neuropathy: $\leq 1\%$ (Rd/Rd18) and 9% (MPT)
- Hematologic SPM* were more frequent in MPT vs. Rd or Rd18 pts (2.2% vs. 0.4% vs. 0.4%)
 - Solid tumors were observed in 2.8%, 2.8%, and 5.4% of pts, respectively

Table 3. Grade 3 or 4 Adverse Events.

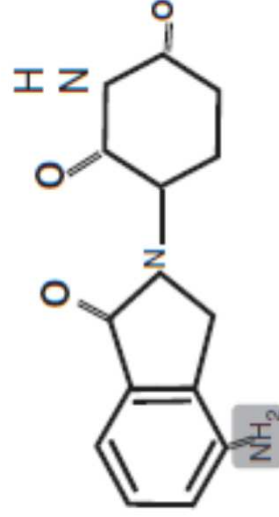
Event	Continuous Lenalidomide–Dexamethasone (N = 532)	Lenalidomide–Dexamethasone for 18 Cycles (N = 540)	MPT (N = 541)
Any grade 3 or 4 event*	453 (85)	433 (80)	480 (89)
Hematologic adverse event		<i>number of patients with event (percent)</i>	
Neutropenia	148 (28)	143 (26)	243 (45)
Anemia	97 (18)	85 (16)	102 (19)
Thrombocytopenia	44 (8)	43 (8)	60 (11)
Lymphopenia	30 (6)	18 (3)	37 (7)
Leukopenia	24 (5)	30 (6)	53 (10)
Nonhematologic adverse event†			
Infection	154 (29)	118 (22)	93 (17)
Cardiac disorder	63 (12)	39 (7)	46 (9)
Pneumonia	43 (8)	45 (8)	31 (6)
Deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, or both	42 (8)	30 (6)	29 (5)
Asthenia	41 (8)	33 (6)	32 (6)
Fatigue	39 (7)	46 (9)	31 (6)
Back pain	37 (7)	34 (6)	28 (5)
Hypokalemia	35 (7)	20 (4)	11 (2)
Hyperglycemia	28 (5)	23 (4)	9 (2)
Rash	33 (6)	28 (5)	28 (5)
Cataracts	31 (6)	14 (3)	3 (1)
Dyspnea	30 (6)	22 (4)	18 (3)
Constipation	12 (2)	10 (2)	29 (5)
Peripheral sensory neuropathy	6 (1)	2 (<1)	51 (9)



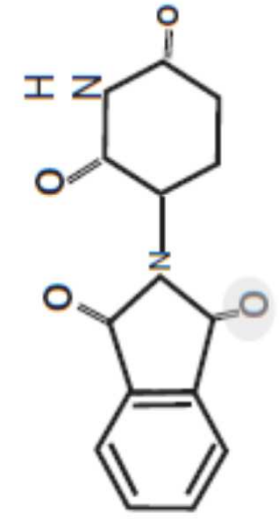
Πομαλιδομίδα



Pomalidomide



Lenalidomide



Thalidomide

Θεραπευτικές ενδείξεις

- Η πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη χορηγείται σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της λенаμιδομίδης και της βορτεζομίμπης και έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά την τελευταία θεραπεία

Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma

Jesus F. San Miguel,¹ Katja C. Weisel,² Kevin W. Song,³ Michel Delforge,⁴ Lionel Karlin,⁵ Hartmut Goldschmidt,⁶ Philippe Moreau,⁷ Anne Banos,⁸ Albert Oriol,⁹ Laurent Garderet,¹⁰ Michele Cavo,¹¹ Valentina Ivanova,¹² Adrian Alegre,¹³ Joaquin Martinez-Lopez,¹⁴ Christine Chen,¹⁵ Christoph Renner,¹⁶ Nizar Jacques Bahlis,¹⁷ Xin Yu,¹⁸ Terri Teasdale,¹⁸ Lars Sternas,¹⁸ Christian Jacques,¹⁸ Mohamed H. Zaki,¹⁸ and Meletios A. Dimopoulos¹⁹

Επίκαιρα ζητήματα στο πολλαπλό μυέλωμα

- Οι περισσότεροι ασθενείς παρά τις υπάρχουσες θεραπείες τελικά θα υποτροπιάσουν και θα γίνουν ανθεκτικοί σε προηγούμενες θεραπείες
- Μετά από αποτυχία bortezomib , IMiDs → η χορήγηση άλλης θεραπείας οδηγεί σε μερική ύφεση 24%, με OS 9 μήνες (χωρίς θεραπεία 3 μήνες)

Ανθεκτικό / υποτροπιάζων πολλαπλό μυέλωμα (RRMM) ερωτήματα

- Ποια θεραπεία?
- Αλλαγή φαρμάκου → πχ από IMiDs σε proteasome inhibitors ή το αντίθετο
- Ποιος είναι πλέον ο στόχος της θεραπείας ?
- Νέα διάγνωση και υποτροπή → very good partial response
- Υπολοίποι ασθενείς → ακόμη και minimal response

Πομαλιδομίδη

- Άμεση αντιμυελωματική δράση
- Αναστολή υποτήριξης στρώματος μυελού οστών στο μυέλωμα
- Ανοσοτροποποιητική δράση
- Μελέτη φάσης II : αποτελεσματικότητα και ασφάλεια POM + Low Dex σε ασθενείς με RRMM

MM-003

- Σύγκριση POM+Low Dex/High Dex σε ασθενείς με RRMM μετά από αποτυχία LEN, BORT
- Μελέτη φάσης III σε 93 κέντρα σε Ευρώπη, Ρωσία, Αυστραλία, Καναδά , ΗΠΑ

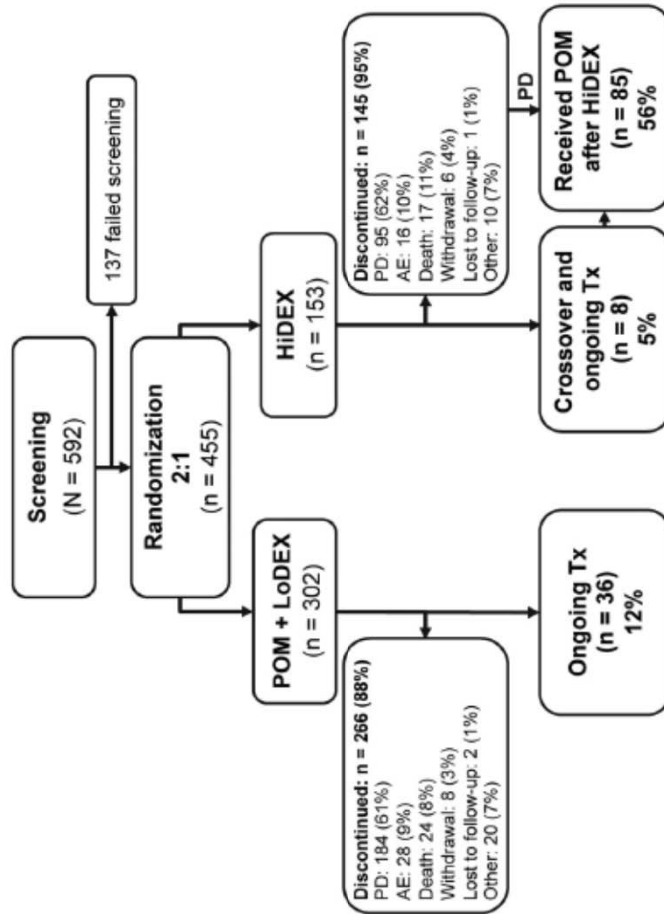



Figure 1. Disposition of MM-003 trial participants as of September 1, 2013. AE: adverse event; HiDEX: high-dose dexamethasone; LoDEX: low-dose dexamethasone; PD: progressive disease; POM: pomalidomide; Tx: treatment.

Στόχος της Μέλετης

- PFS (primary endpoint)
- Secondary endpoints : OS, Overall response rate (PR and better), Time to progression (TTP), safety, quality of life.

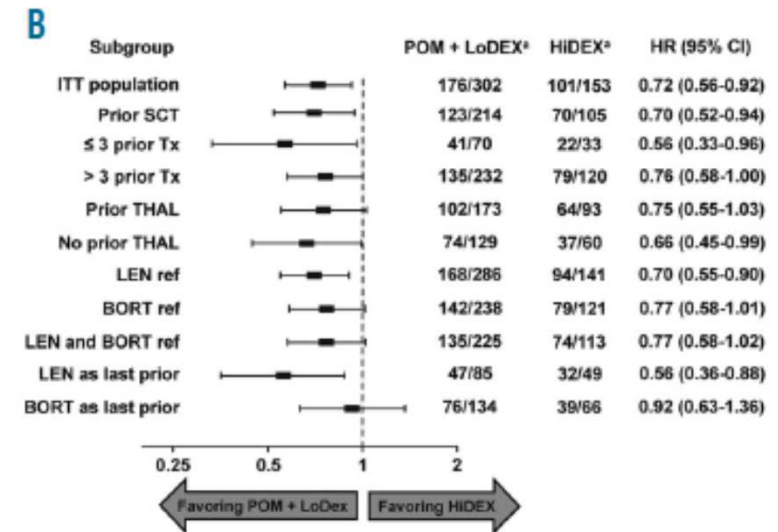
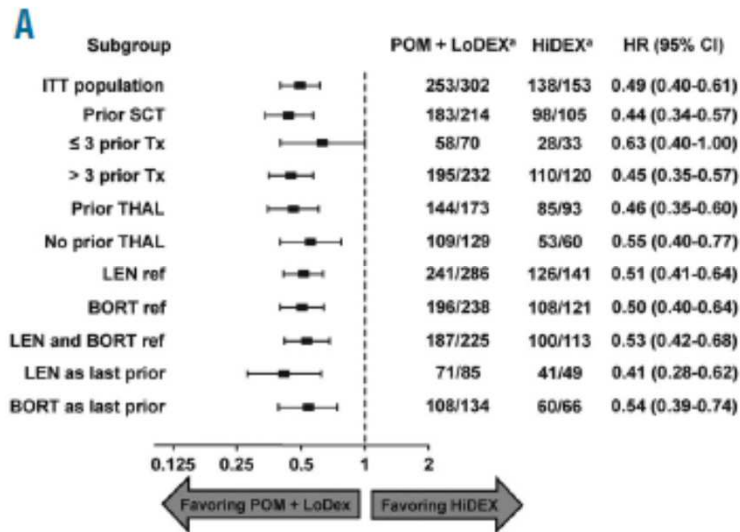


Αποτελέσματα

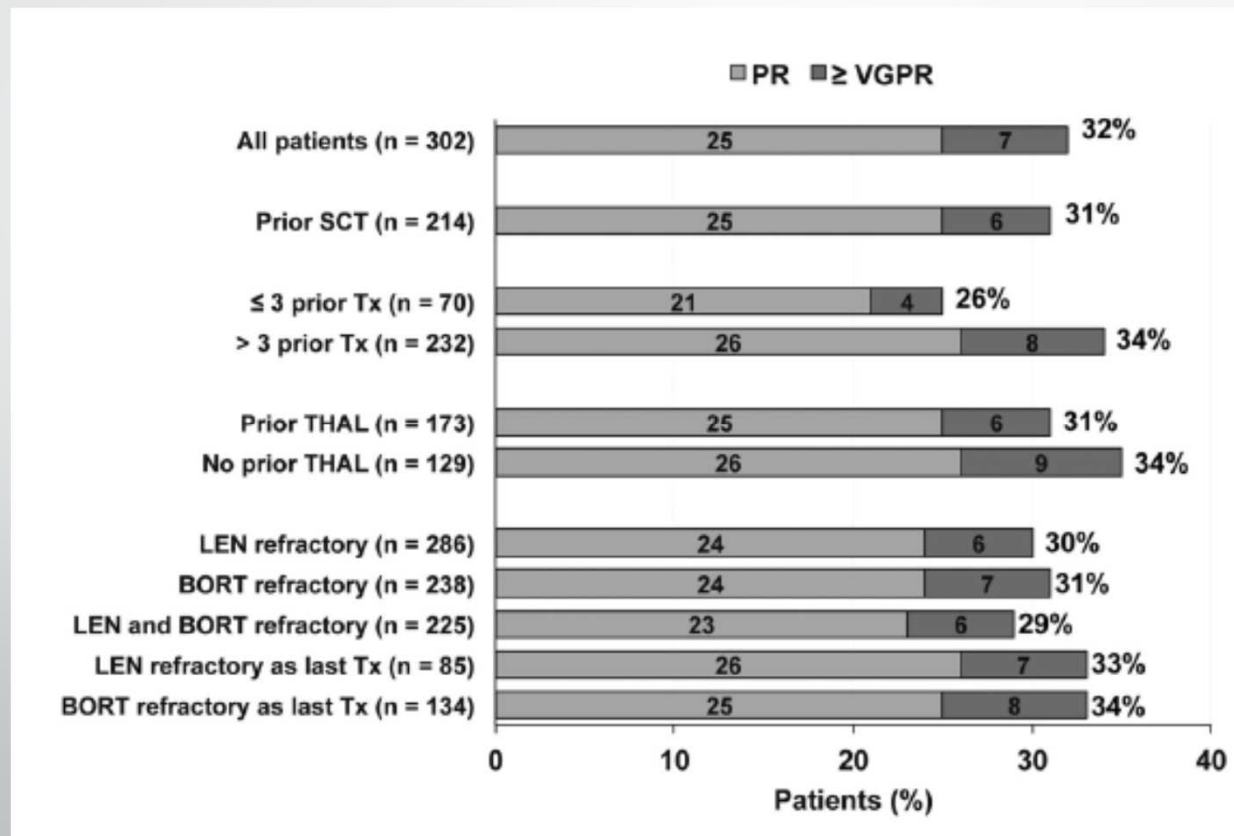
Επιβίωση και ανταπόκριση

- Median PFS significantly longer with POM+Lo DEX vs HiDEX (4.0 vs 1.9 months; hazard ratio (HR) 0.5: $p < 0.001$)
- Median OS significantly longer with POM+LoDex vs HiDEX (13.1 vs 8.1 months , HR 0.72, $p = 0.009$)

PFS , OS καλύτερα στο σκέλος POM+HiDEX, ανεξάρτητα από τον τύπο ή τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών



RR σε POM+LoDEX παρόμοιες ανεξάρτητα από τον αριθμό ή τον τύπο των θεραπειών



Επιβίωση με βάση το βάθος της απάντησης

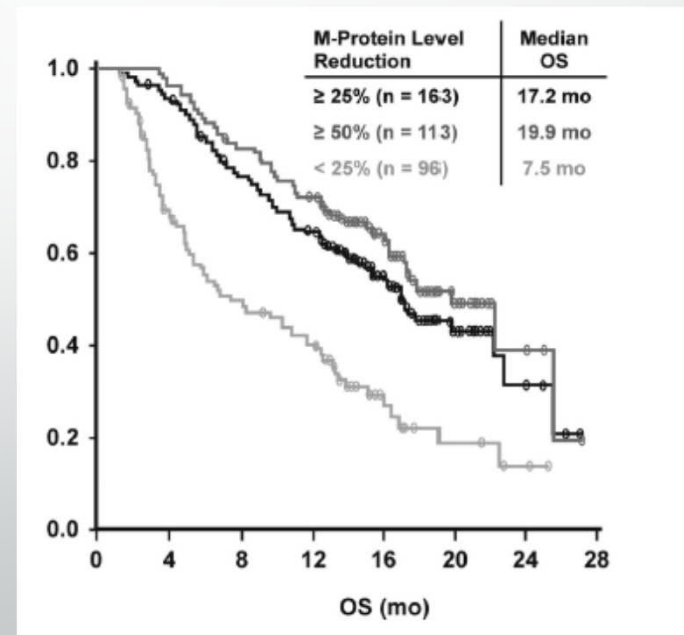
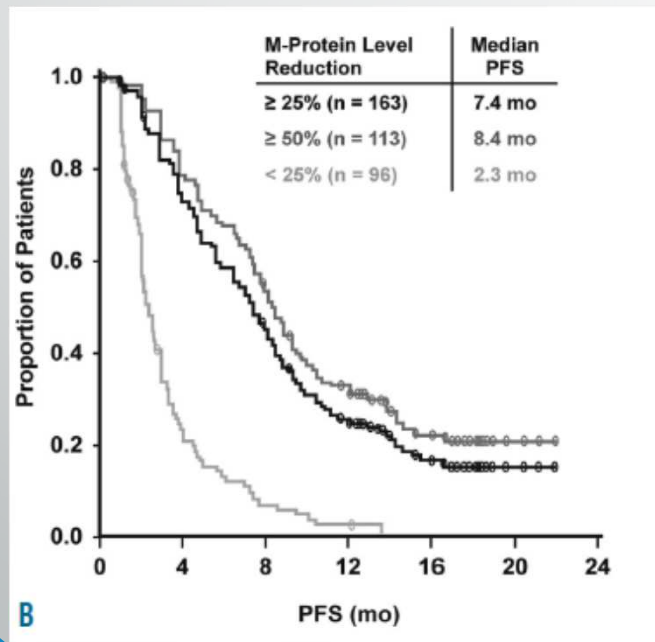


Table 3. Survival by depth of response in very elderly (> 75 years) and cytogenetic risk groups.

Patients	n	POM + LoDEX	
		Median PFS, mo	Median OS, mo
Age > 75 years			
M-protein level reduction \geq 50%	10	11.5	NE
M-protein level reduction \geq 25%	13	11.5	22.9
M-protein level reduction < 25%	11	1.6	9.8
High-risk cytogenetics^a			
M-protein level reduction \geq 50%	23	5.5	16.4
M-protein level reduction \geq 25%	35	5.6	15.5
M-protein level reduction < 25%	29	2.8	6.0
Standard-risk cytogenetics^b			
M-protein level reduction \geq 50%	57	8.4	22.4
M-protein level reduction \geq 25%	85	7.4	17.3
M-protein level reduction < 25%	46	2.4	10.5

LoDEX: low-dose dexamethasone; NE: not evaluable; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; POM: pomalidomide. ^aHigh-risk cytogenetics are defined as the presence of del(17p) and/or t(4;14). ^bStandard-risk cytogenetics are defined as the absence of both del(17p) and t(4;14).

Συμπεράσματα

- Μεγαλύτερο PFS/OS για τους ασθενείς που έλαβαν POM+Lo Dex
- Η απάντηση δεν επηρεάζεται από τον αριθμό και το είδος των προηγούμενων θεραπειών
- 1/3 ασθενών που έχουν λάβει ήδη περισσότερες από τρεις θεραπείες θα απαντήσει στο POM+Lo DEX
- Δεν διαπιστώθηκε διασταυρούμενη αντίσταση σε φάρμακο της ίδιας κατηγορίας (ORR 33% σε όσους είχαν τελευταία θεραπεία LEN
- > 25% μείωση της M πρωτεΐνης σχετίστηκε με πλεονέκτημα στην επιβίωση ακόμη και σε ηλικίες >75 ετών και σε όσους είχαν κυτταρογενετικές βλάβες υψηλού κινδύνου

- 
- POM+Lo Dex : θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με RRMM



Συμπεράσματα



Ιστορία του Πολλαπλού Μυελώματος



Figure 2. Sarah Newbury, the first reported patient with multiple myeloma. (A) Bone destruction in the femur. (B) Bone destruction in the sternum. (C) Bone destruction involving the femur, fractured femurs and right humerus. Adapted from Solly⁷ with permission.

Although multiple myeloma has most likely been present for thousands of years, the first well-documented case was the second patient described by Solly in 1844.⁷ This 39-year-old woman, Sarah Newbury, developed fatigue and bone pain from multiple fractures (Figure 2). At autopsy, 4 years after the onset of

Thomas Watson, his physician, prescribed steel and quinine, which resulted in rapid improvement. That summer, he traveled to Scotland where he bounded over hills as “nimble as any of his companions.”⁸ That fall, his pain recurred, and despite a variety of therapies, he died on January 1, 1846. On autopsy, soft, brittle,

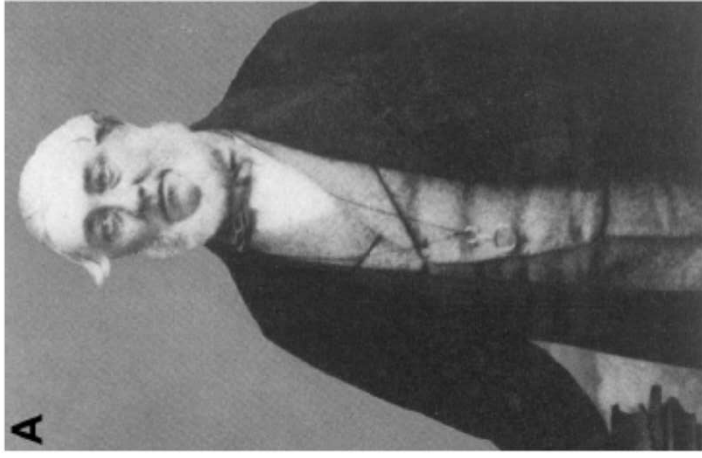
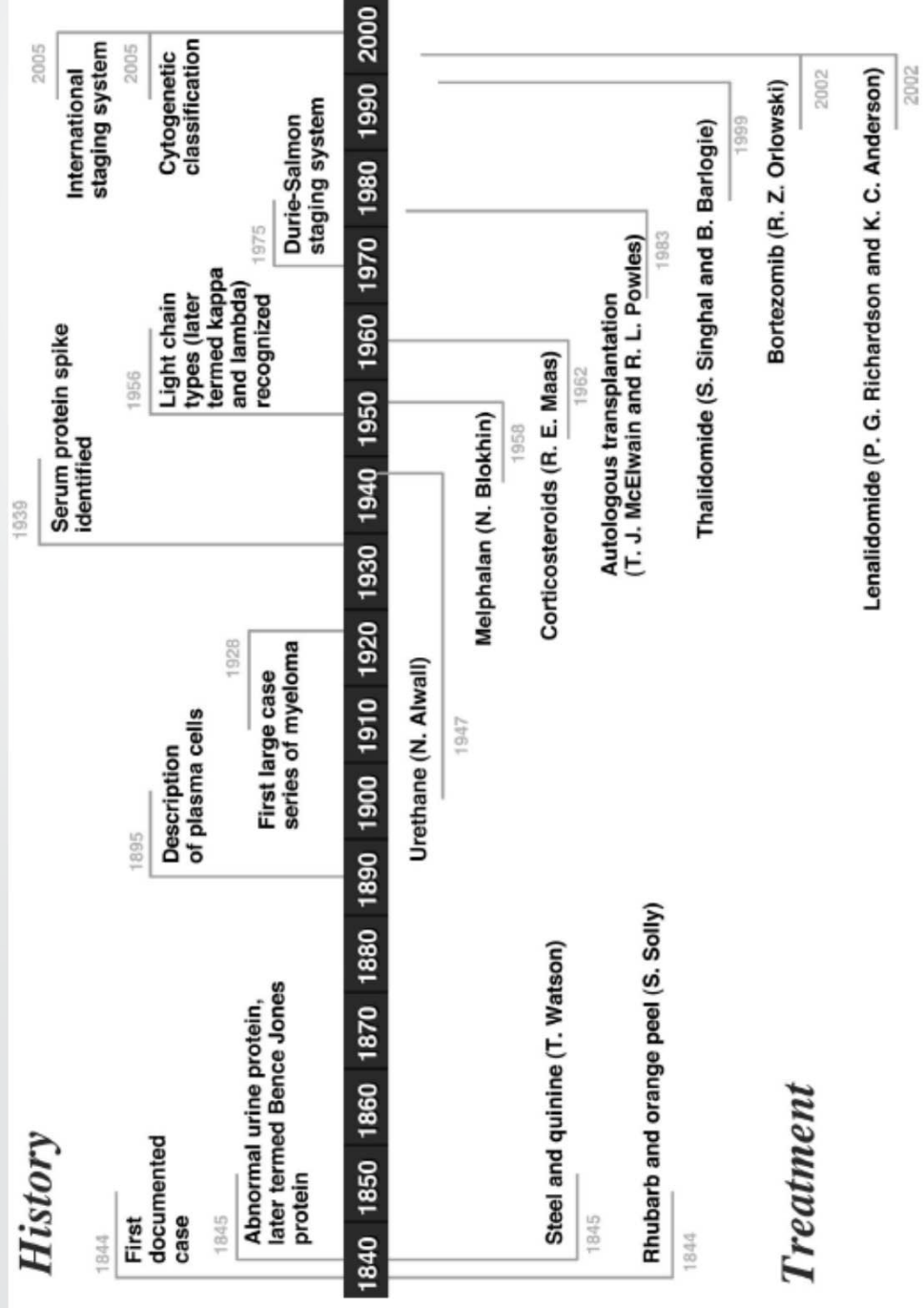


Figure 3. (A) Henry Bence Jones. (B) Otto Kahler (courtesy of Dr Heinz Ludwig, Vienna). (C) Jan Waldenström (courtesy of Giampaolo Merfini, Pavia, Italy).

History



Treatment

Figure 1. Timeline depicting the history and treatment of multiple myeloma from 1844 to the present.

