

blood

2007 110:3557-3560

Предварительно опубликовано он-лайн
9 августа 2007 года;

doi:10.1182/blood-2006-08-036947

Продолженное наблюдение клинического исследования 3 фазы рецидивирующей множественной миеломы: окончательные результаты исследования APeX

Пол Дж. Ричардсон, Питер Соневелд, Майкл Шустер, Дэвид Ирвин, Эдвард Штадтмауэр, Тьерри Фэкон, Жан-Люк Харуссо, Дина Бен-Иегуда, Сегер Лониэл, Хартмут Голдшмидт,⁰ Донна Рис,¹ Джесус Сан Мигуэль, Джоан Блейд, Марио Боккадоро, Джейми Кевена, Мелисса Элсина, С. Винсент Раджжумар, Марта Лейси, Анджей Якубовьяк, Уильям Дэлтон, Энтони Борэл, Дикси-Ли Эсселтайн, Дэвид Шенкейн и Кеннет К. Андерсон

Обновленную информацию и дополнительные услуги можно найти на:

<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/110/10/3557>

Статьи подобной тематики могут находиться в следующих сборниках журнала *Blood* («Кровь»):

Краткие статьи (1007 статей)

Клинические испытания и наблюдения (2298 статей)

Неоплазия (3880 статей)

Информацию по воспроизведению этой статьи частично или полностью можно найти он-лайн на:

http://bloodjournal.hematologylibrary.org/misc/rights.dtl#repub_requests

Информацию по заказу репринтов можно найти он-лайн на:

<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/misc/rights.dtl#reprints>

Информацию по подписке и членству в Американском обществе гематологии можно найти он-лайн на: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/subscriptions/index.dtl>

Журнал Blood (издание ISSN 0006-4971, он-лайн ISSN 1528-0020), публикуется два раза в месяц Американским обществом гематологии, 1900 M St, NW, офис 200, Вашингтон, округ Колумбия 20036. Копирайт 2007 Американское общество гематологии; все права защищены



КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

Краткая статья

Продолженное наблюдение клинического исследования 3 фазы рецидивирующей множественной миеломы: окончательные результаты исследования APeX

Пол Дж. Ричардсон,¹ Питер Соневелд,² Майкл Шустер,³ Дэвид Ирвин,⁴ Эдвард Штадтмауэр,⁵ Тьерри Фэкон,⁶ Жан-Люк Харуссо,⁷ Дина Бен-Иегуда,⁸ Сегер Лониэл,⁹ Хартмут Голдшмидт,¹⁰ Донна Рис,¹¹ Джесус Сан Мигуэль,¹² Джоан Блейд,¹³ Марио Боккадоро,¹⁴ Джейми Кевена,¹⁵ Мелисса Элсина,¹⁶ С. Винсент Раджкumar,¹⁷ Марта Лейси,¹⁷ Анджей Якубовьяк,¹⁸ Уильям Дэлтон,¹⁶ Энтони Борэл,¹⁹ Дикси-Ли Эсселтайн,¹⁹ Дэвид Шенкейн²⁰ и Кеннет К. Андерсон¹

¹Институт рака Дана-Фарбера, Бостон, Массачусетс; ²Университетская больница Роттердама, Роттердам, Нидерланды; ³Нью Йоркская Пресвитерианская больница, Нью Йорк; ⁴Раковый центр Алты Бейтса, Беркли, Калифорния; ⁵Раковый центр Пенсильванского университета, Филадельфия; ⁶Больница Клода Хуриеза, Лилль, Франция; ⁷Больница Отель Дье, Нант, Франция; ⁸Больница Университета Хадасса, Иерусалим; ⁹Университет Эмори, Атланта, Джорджия; ¹⁰Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Германия; ¹¹Больница принцессы Маргарет, Торонто, Онтарио; ¹²Больница Саламанкского университета, Саламанка, Испания; ¹³Барселонский университет, Барселона, Испания; ¹⁴Туринский университет, Турин, Италия; ¹⁵Больница Св. Бартоломею, Лондон, Великобритания; ¹⁶Раковый центр Х. Ли Моффитта, Тампа, Флорида; ¹⁷Клиника Мэйо, Миннесота; ¹⁸Многопрофильный раковый центр Мичиганского университета, Анн Арбор; ¹⁹«Милленниум Фармасьютиклс», Кембридж, Массачусетс и ²⁰«Дженентек», Сан-Франциско, Калифорния

Первоначальный анализ данных клинического исследования APeX (Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions) для пациентов с рецидивирующей множественной миеломой продемонстрировал значительно большее время до прогрессирования заболевания, более высокую частоту ответов и более длительную выживаемость при терапии бортезомибом в монотерапии по сравнению с высокодозным дексаметазоном. В настоящем уточненном анализе (среднее время наблюдения 22 месяца) выживаемость была оценена для обеих групп, и для группы бортезомиба получена уточненная эффективность. Средняя выживаемость составила 29,8 месяца для бортезомиба в сравнении с 23,7 месяцами для дексаметазона, что обеспечивает преимущество терапии бортезомибом в 6 месяцев. Частота общего ответа и полного ответа для бортезомиба и дексаметазона были, соответственно, 43 и 9%; среди ответивших на лечение пациентов

Представлено 2 августа 2006 года; принято 20 июня 2007 года Предварительно опубликовано он-лайн как статья 1-го издания Blood, 9 августа 2007 года; DOI 10.1182/blood-2006-08-036947.

Электронная версия этой статьи содержит дополнительные данные

Издержки на публикацию этой статьи были частично покрыты путём постраничной оплаты. По этой причине и только для того, чтобы указать на этот факт, эта статья настоящим помечена как «реклама» в соответствии с Законом 18 США, раздел 1734

© 2007 год Американское общество гематологии

У 56% пациентов наблюдалось улучшение ответа при продлении терапии после первоначального ответа. Большой продолжительности ответа сопутствовало его более высокое качество (снижение М-белка на 100%); продолжительность ответа не была связана со временем до ответа. Эти данные подтверждают эффективность бортезомиба и основание для продолжения терапии больных рецидивирующей множественной миеломой. Это исследование зарегистрировано на сайте <http://clinicaltrials.gov> (Код исследования NCT00048230). (Blood. 2007;110: 3557-3560).

© 2007 год Американское общество гематологии

Введение

Международное, рандомизированное клиническое исследование 3 фазы привело в 2005 году к ускоренной регистрации применения бортезомиба для больных множественной миеломой, которые получили по крайней мере одну предшествующую линию терапии. В первом отчете исследования APEX бортезомиб в монотерапии продемонстрировал эффективность, превосходящую высокодозный дексаметазон в отношении значительно более продолжительного среднего времени до прогрессирования [Time to Progression – TTP) (6,2 месяца по сравнению с 3,5 месяцами, $P < 0,001$), более высокой частоты ответа (38% по сравнению с 18%, $P < 0,001$) и повышенной выживаемости (частота годичной выживаемости: 80% в сравнении с 66%, $P = 0,003$; относительный риск для общей выживаемости [overall survival – OS]: 0,57; $P = 0,001$).¹

В результате, исследование было преждевременно остановлено после промежуточного анализа согласно рекомендациям независимого комитета по мониторингу данных. Бортезомиб был рекомендован пациентам, получающим до этого дексаметазон.

В настоящем уточненном анализе мы приводим данные о том, что бортезомиб продолжает обеспечивать ещё большую выживаемость по сравнению с высокодозным дексаметазоном. Приводятся также другие параметры эффективности по группе бортезомиба. Соотношение между продолжительностью ответа (Duration of Response - DOR) и качеством ответа, измеренным по снижению М-белка, было проанализировано как соотношение между продолжительностью ответа DOR и временем до первого ответа [Time to First Response – TTR]. Кроме того, мы приводим результаты предварительного анализа по сравнению пациентов, которые получали бортезомиб с самого начала испытания APEX, с пациентами, которые сначала получали высокодозный дексаметазон и перешли на получение бортезомиба в сопутствующем исследовании.

Методы

На проведение испытания было получено одобрение от учрежденных наблюдательных советов всех организаций-участников (документ S1, доступен на сайте журнала *Blood*; см. отсылку Supplemental Materials [Дополнительные материалы] наверху онлайн-статьи). В соответствии с Хельсинкской декларацией было получено информированное согласие. Подробности исследования APEX были опубликованы.¹ Пациенты с множественной миеломой, получившие от одной до трех предшествующих терапий, были рандомизированы по получению

бортезомиба (компаний «Миллениум Фармасьютикалз» [Кембридж, Массачусетс] и «Джонсон энд Джонсон Фармасьютикалз Рисерч энд Девелопмент» [Раритан, Нью Джерси]), 1,3 мг/кв.м в дни 1-й, 4-й, 8-й и 11-й в течение восьми 3-недельных циклов, затем в дни 1-й, 8-й, 15-й и 22-й в течение трех 5-недельных поддерживающих циклов, или дексаметазона 40 мг в дни с 1-го по 4-й, с 9-го по 12-й и с 17-го по 20-й в течение четырех 5-недельных циклов, затем в дни с 1-го по 4-й в течение пяти 4-недельных циклов. Пациенты оценивались по состоянию заболевания и выживаемости каждые три недели в течение 39 недель. Оценка проводилась каждые 6 недель на показатели прогрессирования заболевания, затем каждые 3 месяца на выживаемость. Пациенты в последующем перекрестном исследовании получали бортезомиб в качестве единственного препарата в соответствии с дозировкой и графиком группы лечения бортезомибом исследования APEx.

Были проведены уточненные анализы по выживаемости пациентов, первоначально рандомизированных по бортезомибу и дексаметазону. Уточненные анализы эффективности были произведены для всех 333 пациентов в группе бортезомиба, после завершения лечения 85 пациентов, еще получавших бортезомиб при первоначальном анализе (испытания в группе дексаметазона были остановлены; дополнительный анализ был невозможен). Эти анализы в качестве показателей качества ответа включали частоту ответов (по критериям Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга [European Blood and Bone Marrow Transplant Group [EBMT]),² время до прогрессирования заболевания TTP, время до первого ответа TTR, продолжительность ответа DOR и наилучшее снижение М-белка (ключевой компонент критериев EBMT). Ответ и выживаемость для бортезомиба в качестве единственного препарата сравнивались между пациентами, которые перешли на бортезомиб после прогрессирования заболевания PD на дексаметазоне, и пациентами, изначально рандомизированными по бортезомибу. Пациенты в этом анализе подбирались по возрасту (< 65 лет или 65 лет), предшествующей терапии талидомидом, содержанию альбумина в исходном состоянии (< 35 г/л [3,5 г/децилитр] или 35 г/л [3,5 г/децилитр]) и количеству терапий, предшествующих рекрутированию в исследование APEx.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики были описаны ранее.¹ Средняя продолжительность терапии бортезомибом в этом уточненном анализе, как и при первоначальном анализе, составила 6 циклов; 39% пациентов завершили запланированные 8 циклов по сравнению с 29% по данным первоначального анализа.

Средняя продолжительность наблюдения составила 22 месяца для выживших пациентов (44% пациентов скончались), что на 14 месяцев больше по сравнению с данными первоначального анализа. Средняя общая выживаемость OS составила 29,8 месяцев (95% доверительный интервал [ДИ]: 23,2 – оценка невозможна) в группе бортезомиба в сравнении с 23,7 месяцами (95% CI: 18,7 – 29,1) в группе дексаметазона. Относительный риск = 0,77, $P = 0,027$), несмотря на то, что 62% пациентов из группы дексаметазона перешли на получение бортезомиба (рисунок 1А). Частоты годичной выживаемости составили, соответственно, 80% и 67% ($P = 0,001$). Эти результаты показывают, что при продленном наблюдении, несмотря на переход значительного количества пациентов из группы высокодозного дексаметазона в группу получающих бортезомиб, бортезомиб продолжал демонстрировать большую выживаемость по сравнению с дексаметазоном. На

рисунке 1А также показана выживаемость для подгруппы пациентов, получавших дексаметазон, которые перешли на бортезомиб после прогрессирования заболевания PD в пределах 6 месяцев. Поскольку в этом случае исходные характеристики не были уравнены с пациентами, получавшими бортезомиб, был проведен предварительный анализ, чтобы сравнить ранее полученные данные по бортезомибу с последующими.

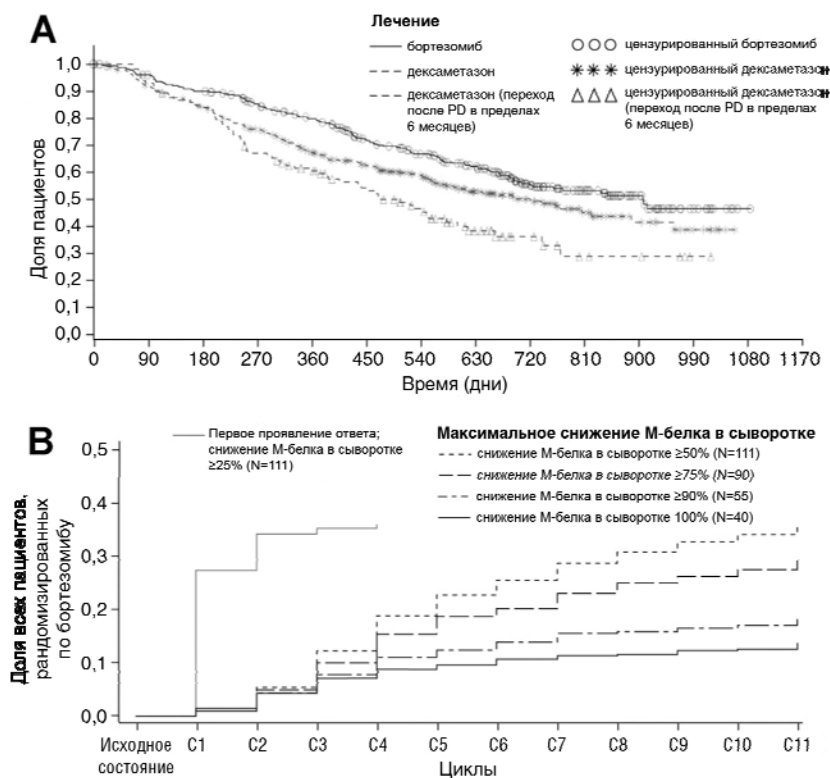


Рисунок 1. Бортезомиб продолжает демонстрировать более длительную выживаемость по сравнению с высокодозным дексаметазоном, а общее качество ответа продолжает улучшаться с продлением лечения бортезомибом после первоначального ответа. (А) Уточненная общая выживаемость в группах бортезомиба (n=333) и высокодозного дексаметазона (n=336) и общая выживаемость в подгруппе пациентов, лечившихся дексаметазоном, которые перешли на получение бортезомиба после прогрессирования заболевания (PD) в пределах 6 месяцев с начала исследования (n=113); исходные характеристики этих пациентов с более неблагоприятным прогнозом не приведены в соответствие с характеристиками пациентов в группе бортезомиба. (В) Время до максимального снижения содержания М-белка в сыворотке и время до первого проявления этого ответа (снижение содержания М-белка в сыворотке $\geq 25\%$) у пациентов, реагирующих на бортезомиб, для которых имелись данные по исходному содержанию М-белка в сыворотке (n=111 из 135 реагирующих пациентов) в доле от всех пациентов, рандомизированных по бортезомибу.

Частота общего ответа (полный ответ - ПО + частичный ответ - ЧО) в группе бортезомиба повысилась с 38% по данным первоначального анализа до 43%; частота

ПО повысилась с 6% до 9%; средние значения времени до прогрессирования ТТР, времени до ответа ТТР и продолжительности ответа DOR остались неизменными (таблица 1). Средняя величина DOR была больше у пациентов, достигших снижения М-белка на 100% (n = 40, 11,5 месяца), по сравнению с пациентами, достигших снижения М-белка в пределах более 50%, но менее 100% (n = 71, 7,6 месяца). При этом величины DOR и ТТР не были взаимосвязаны; быстрое достижение первого ответа не прогнозировало более продолжительный ответ (r = 0,03), что предполагает сравнимое клиническое преимущество вне зависимости от времени, требуемого на ответ.

Таблица 1. Среднее время до прогрессирования заболевания, частота ответа, среднее время до первого ответа и средняя продолжительность ответа у пациентов из группы бортезомиба согласно настоящему уточненному анализу в сравнении с первоначальным анализом бортезомиба и высокодозного дексаметазона.

	Бортезомиб Уточненные данные	Бортезомиб Первоначальные данные	Высокодозный дексаметазон Первоначальные данные
Количество	333	333	336
Среднее ТТР, месяцы*	6,2	6,2	3,5
Частота ответа ПО+ЧО, %(n/N)	43 (135/315)	38 (121/315)	18 (56/312)
ПО	9 (27/315)	6 (20/315)	<1 (2/312)
ЧО [†]	34 (108/315)	32 (101/315)	17 (54/312)
пПО	7 (21/315)	7 (21/315)	<1 (3/312)
Среднее ТТР, месяцы [†]	1,4	1,4	1,4
ПО	0,8	0,8	0,8
ЧО [†]	1,4	1,4	1,4
пПО	0,8	0,8	0,8
Средняя DOR, месяцы [†]	7,8	8,0	5,6
снижение М-белка на 100%, ПО/пПО; n=40 [‡]	11,5	NE	NE
снижение М-белка на 50% или больше, но менее 100%, ЧО; n=71 [‡]	7,6	NE	NE

ТТР – время до прогрессирования заболевания; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; пПО – почти полный ответ; ТТР – время до ответа; DOR – продолжительность ответа; NE – параметр не оценивался.

* Средняя продолжительность терапии бортезомибом составляла 6 циклов, в то время как реагирующие на препарат пациенты получали в среднем 10 циклов (установленная протоколом продолжительность в 8 циклов плюс 2 дополнительных поддерживающих цикла).

[†] Исходя из количества пациентов каждой группы, реагирующих на лечение.

[‡] Исходя из количества пациентов с измеряемым исходным содержанием М-белка в сыворотке (n=111)

Среди 135 пациентов, ответивших на терапию бортезомибом, 73 (54%) достигли первого ответа (ПО, ЧО или незначительный ответ (НО)) после цикла 2 лечения. У

39 (29%) пациентов первый ответ был достигнут во время или после цикла 4, у 10 пациентов (7%) – после 6 цикла. В общей сложности, у 76 пациентов (56%) после первого ответа наступило улучшение; состояние 20 пациентов (15%) улучшилось от НО или ЧО до ПО, 56 пациентов (41%) – от НО до ЧО. Наилучший ответ был достигнут в циклах 1 или 2 у 47 (35%) пациентов. Наилучшим ответом был полный ответ, в основном он был получен во время или после цикла 8 у 22% пациентов. Аналогичным образом, приблизительно 20% пациентов, которые ответили на лечение, достигли максимального снижения М-белка в течение 8 цикла лечения или позже (рисунок 1В). Таким образом, продленная терапия после первоначальных быстрых ответов приводила к продолжающемуся повышению общего качества ответа. Этот факт, совместно с выводом о том, что более высокое качество ответа было связано с его большей продолжительностью, подтверждает целесообразность продления лечения бортезомибом после первоначального ответа для пациентов, которые переносят такую терапию.

При возникновении неблагоприятных явлений наблюдались лишь незначительные различия в частоте наиболее часто зарегистрированных явлений между уточненным и первоначальным анализами.¹ Оптимальная продолжительность терапии определяется соотношением «риск – ожидаемая польза» при продолжении лечения. В настоящем уточненном анализе не выявлено никаких новых факторов опасности по сравнению с первоначальным отчетом¹ или фазой 2 двух испытаний бортезомиба при рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломе.³⁻⁵ Кроме того, данные продленного исследования⁶ в фазе 2 клинических испытаний^{3,4} указывают на то, что пролонгированная терапия связана с контролируемым профилем безопасности, и нет фактов новой, кумулятивной токсичности.⁶

При дополнительном субанализе по сравнению 118 подобранных пар пациентов, принимавших бортезомиб раньше (в исследовании APEx) и позже (в сопутствующем исследовании после прогрессирования заболевания при приеме высокодозного дексаметазона) средняя общая выживаемость (ОВ) составила 23,2 месяца (95% ДИ: 20,1 – оценка невозможна) в сравнении с 16,3 месяца (95% ДИ: 14,5 – оценка невозможна; относительный риск = 0,67, $P = 0,047$), соответственно; вероятность годичной выживаемости составила 75% в сравнении с 65% ($P = 0,095$). Частота ответа (ПО + ЧО) составила 44% в сравнении с 34% ($P = 0,153$). Более длительная выживаемость, наблюдаемая у пациентов, принимавших бортезомиб ранее, совместно с данными дополнительных оценок по исследованию APEx, демонстрирующими более высокую эффективность бортезомиба при первом рецидиве в сравнении с более поздним применением^{1,7,8}, указывает на то, что более раннее применение бортезомиба при рецидивирующей множественной миеломе дает большую пользу в лечении. Исследуются также комбинации на основе бортезомиба с целью улучшения исходов с обнадёживающими до настоящего времени результатами.⁹⁻²⁴

В заключение следует отметить, что бортезомиб продолжает демонстрировать более высокие показатели выживаемости, чем высокодозный дексаметазон, у больных с рецидивирующей множественной миеломой, получивших от одного до трех линий терапии, что подтверждает значительную эффективность бортезомиба в качестве единственного препарата терапии и дает дополнительные основания для его исследования как на ранних стадиях заболевания, так и в комбинированных схемах лечения.

Благодарность

Эта работа была частично поддержана компаниями «Миллениум Фармасьютикалз» и «Джонсон энд Джонсон Фармасьютикалз Рисерч энд Девелопмент».

Авторы исследования благодарят пациентов за их участие в этом испытании, а также младший медицинский персонал и научных сотрудников за их важный вклад в проведение исследования. Полный список исследователей, участвовавших в клиническом испытании APEx, можно найти в Документе S2.

Авторство

Э. Борэл, Дж. Блейд, К.К. Андерсон, Д. Шенкейн, Дж. Сан Мигуэль, П. Дж. Ричардсон, С.В. Раджкumar, Д.-Л. Эсселтайн, К.К. Андерсон и У. Дэлтон принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования; Дж. Кевена, Э. Борэл, Д. Бен-Иегуда, М. Элсина, Х. Голдшмидт, П. Дж. Ричардсон, Д. Рис, М. Боккадоро, А. Якубовьяк, Ж.-Л. Харуссо, Д. Ирвин, Э. Штаттмауэр, К.К. Андерсон, С. Лониэл, Т. Фэкон и М. Шустер проводили исследование; Дж. Кевена, Дж. Блейд, М. Элсина, Х. Голдшмидт, Дж. Сан Мигуэль, П. Дж. Ричардсон, Д. Рис, М. Лейси, А. Якубовьяк, Д. Ирвин, К.К. Андерсон и М. Шустер собирали данные; Э. Борэл, П. Соневелд, Д. Шенкейн, П. Дж. Ричардсон, Д.-Л. Эсселтайн, К.К. Андерсон, У. Дэлтон и М. Шустер участвовали в анализе данных; П. Дж. Ричардсон, Д.-Л. Эсселтайн и К.К. Андерсон участвовали в написании этой статьи; Дж. Кевена, Дж. Блейд, Д. Бен-Иегуда, П. Соневелд, Дж. Сан Мигуэль, П. Дж. Ричардсон, Д. Рис, С.В. Раджкumar, Ж.-Л. Харуссо, Д.-Л. Эсселтайн, Д. Ирвин, Э. Штаттмауэр, К.К. Андерсон, С. Лониэл, М. Боккадоро и М. Шустер просмотрели и дали одобрение окончательному тексту этой статьи.

Сведения о конфликте интересов: Э. Борэл и Д. Шенкейн заявили о наличии своих финансовых интересов в компании «Миллениум Фармасьютикалз», продукция которой была исследована в настоящей работе. Э. Борэл, Д. Шенкейн и Д.-Л. Эсселтайн являются сотрудниками компании «Миллениум Фармасьютикалз», продукция которой была исследована в настоящей работе. Д. Рис С.В. Раджкumar, Ж.-Л. Харуссо, М. Шустер и К.К. Андерсон получили финансирование на проведение исследований от компании «Миллениум Фармасьютикалз». Э. Штаттмауэр получил финансирование на проведение исследований от компании «Селджен».

Адрес для корреспонденция: Пол Дж. Ричардсон, Институт рака Дана-Фарбера, 44 Бинни стрит, Дана 1B12, Бостон, МА 02115; электронная почта paul_richardson@dfci.harvard.edu.

Литература

1. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2487-2498.
2. Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation: Myeloma Subcommittee of the EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*. 1998;102:1115-1123.
3. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2609-2617.
4. Jagannath S, Barlogie S, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*. 2004;127:165-172.
5. Lonial S, Waller EK, Richardson PG, et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood*. 2005; 106:3777-3784.
6. Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, et al. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2005;104:2141-2148.
7. Sonneveld P, Richardson PG, Schuster MW, et al. Bortezomib at first relapse is superior to high-dose dexamethasone and more effective than when given later in relapsed multiple myeloma [abstract]. *Haematologica*. 2005; 90: 146-147. Abstract P140.721.
8. Vogl DT, Stadtmauer EA, Richardson PG, et al. Impact of prior autologous stem cell transplant (ASCT) in patients receiving bortezomib or dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma in the APEX trial [abstract], *J Clin Oncol*. 2006;23:433s. Abstract 7546.
9. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*. 2006;91:929-934.
10. Kropff MH, Bisping G, Wenning D, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Leuk Res*. 2005;29:587-590.
11. Kropff M, Bisping G, Liebisch P, et al. Bortezomib in combination with high-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma [abstract]. *Blood*. 2005;106:716a. Abstract 2549.
12. Reece DE, Piza GR, Trudel S, et al. A phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone for relapsed/refractory multiple myeloma [abstract]. *Blood*. 2006;108:1009a. Abstract 3536.
13. Zangari M, Barlogie B, Burns MJ, et al. Velcade (V)-thalidomide (T)-dexamethasone (D) for advanced and refractory multiple myeloma (MM): long-term follow-up of phase I-II trial UARK 2001-37: superior outcome in patients with normal cytogenetics and no prior T [abstract]. *Blood*. 2005;106:717a. Abstract 2552.
14. Teoh G, Tan D, Hwang W, et al. Addition of bortezomib to thalidomide, dexamethasone and zoledronic acid (VTD-Z regimen) significantly improves complete remission rates in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24:683s. Abstract 17537.
15. Richardson PG, Jagannath S, Avigan DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-Vel) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial [abstract]. *Blood*. 2006;108:124a. Abstract 405.
16. Orłowski RZ, Voorhees PM, Garcia RA, et al. Phase 1 trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood*. 2005;105:3058-3065.
17. Hollrignig K, Stover J, Talamo G, et al. Bortezomib (Velcade™) + adriamycin™ + thalidomide + dexamethasone (VATD) as an effective regimen in patients with refractory or relapsed multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood*. 2004; 104:659a. Abstract 2399.
18. Chanan-Khan AA, Padmanabhan S, Miller KC, et al. Final results of a phase II study of bortezomib (Velcade) in combination with liposomal doxorubicin (Doxil) and thalidomide (VDT) demonstrate a sustained high response rates in patients (pts) with relapsed (rel) or refractory (ref) multiple myeloma [abstract]. *Blood*. 2006;108:1010a. Abstract 3539.
19. Friedman J, Al-Zoubi A, Kaminski M, Kendail T, Jakubowiak A. A new model predicting at least a very good partial response in patients with multiple myeloma after 2 cycles of Velcade-based therapy [abstract]. *Haematologica*. 2006;91:273. Abstract P. 0741.
20. Berenson JR, Yang HH, Sadler K, et al. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2006;24:937-944.

21. Popat R, Williams C, Cook M, et al. A phase I/II trial of bortezomib, low dose intravenous melphalan and dexamethasone for patients with relapsed multiple myeloma [abstract]. *Blood*. 2006; 108:1011a. Abstract 3542.
22. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2007;109:2767-2772.
23. Terpos E, Anagnostopoulos A, Heath D, et al. The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide (VMDT) is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and reduces serum levels of Dickkopf-1, RANKL, MIP-1 α and angiogenic cytokines [abstract]. *Blood*. 2006;108:1010a-1011a. Abstract 3541.
24. Richardson P, Chanan-Khan AA, Lonial S, et al. A multicenter phase 1 clinical trial of tanespimycin (KOS-953) + bortezomib (BZ): encouraging activity and manageable toxicity in heavily preheated patients with relapsed refractory multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood*. 2006;108:124a-125a. Abstract 406.