

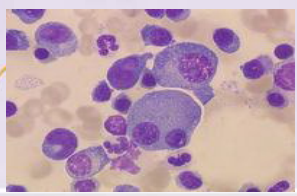
# **Mnohočetný myelom**

## **Nové přístupy v léčbě první linie**

**J. Bačovský, V. Ščudla**

**III. Interní klinika, LF UP a FN Olomouc**

**Karlova Studánka 21. 11. 2009**

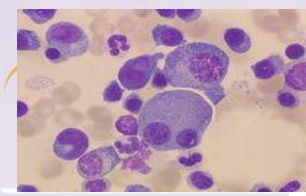


# 1844

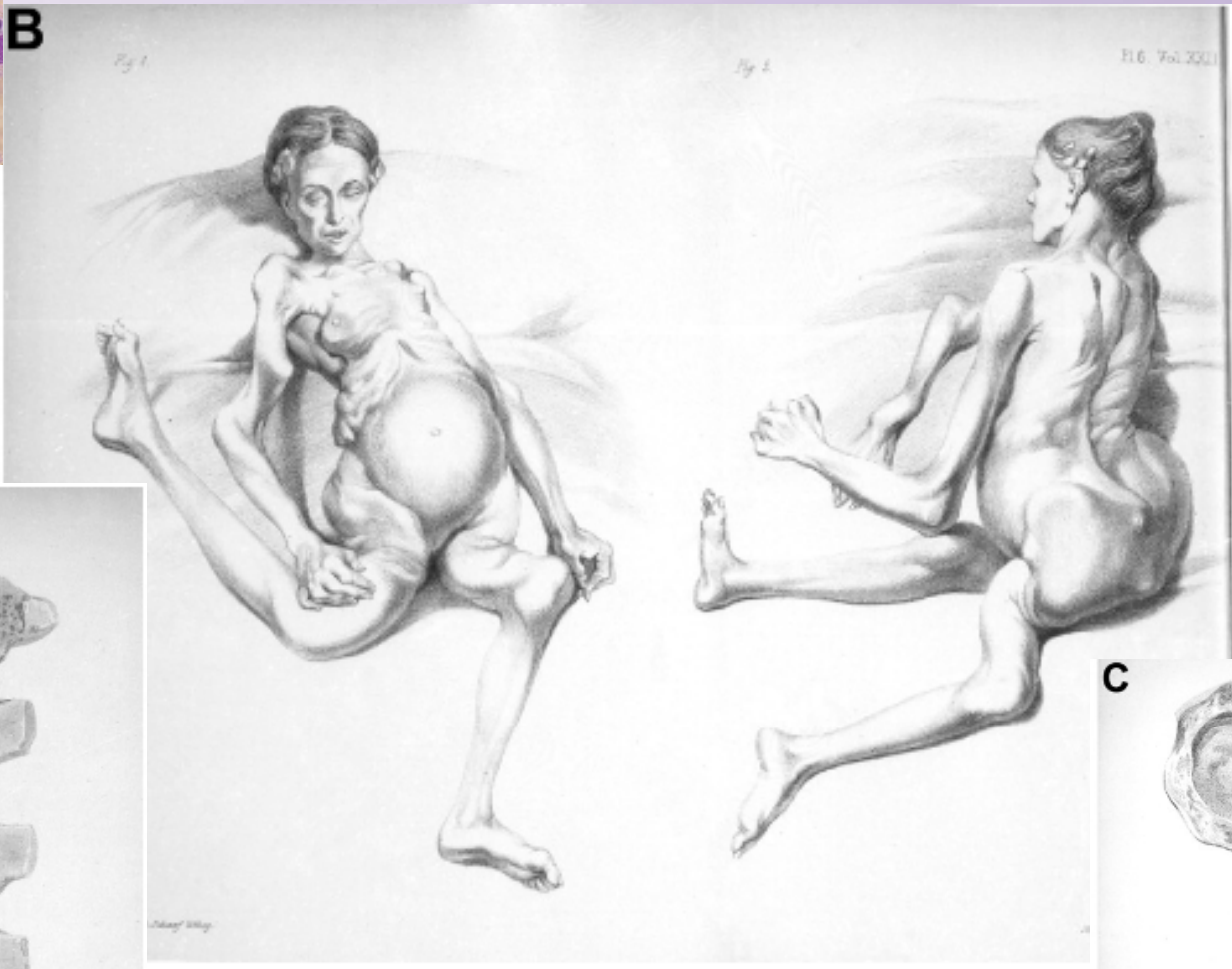
- ▼ **Solly, S.:** Remarks on the pathology of mollities ossium with cases. (London, 1844)

Pacientka:

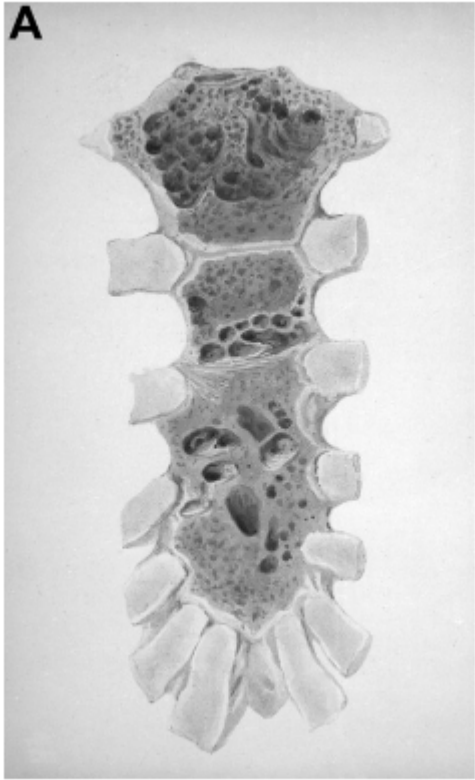
- ▼ **Sarah Newbury** – 39 letá žena
- ▼ Únava, mnohočetné fraktury
- ▼ Léčba: Rebarbora, pomeranč



**B**



**A**

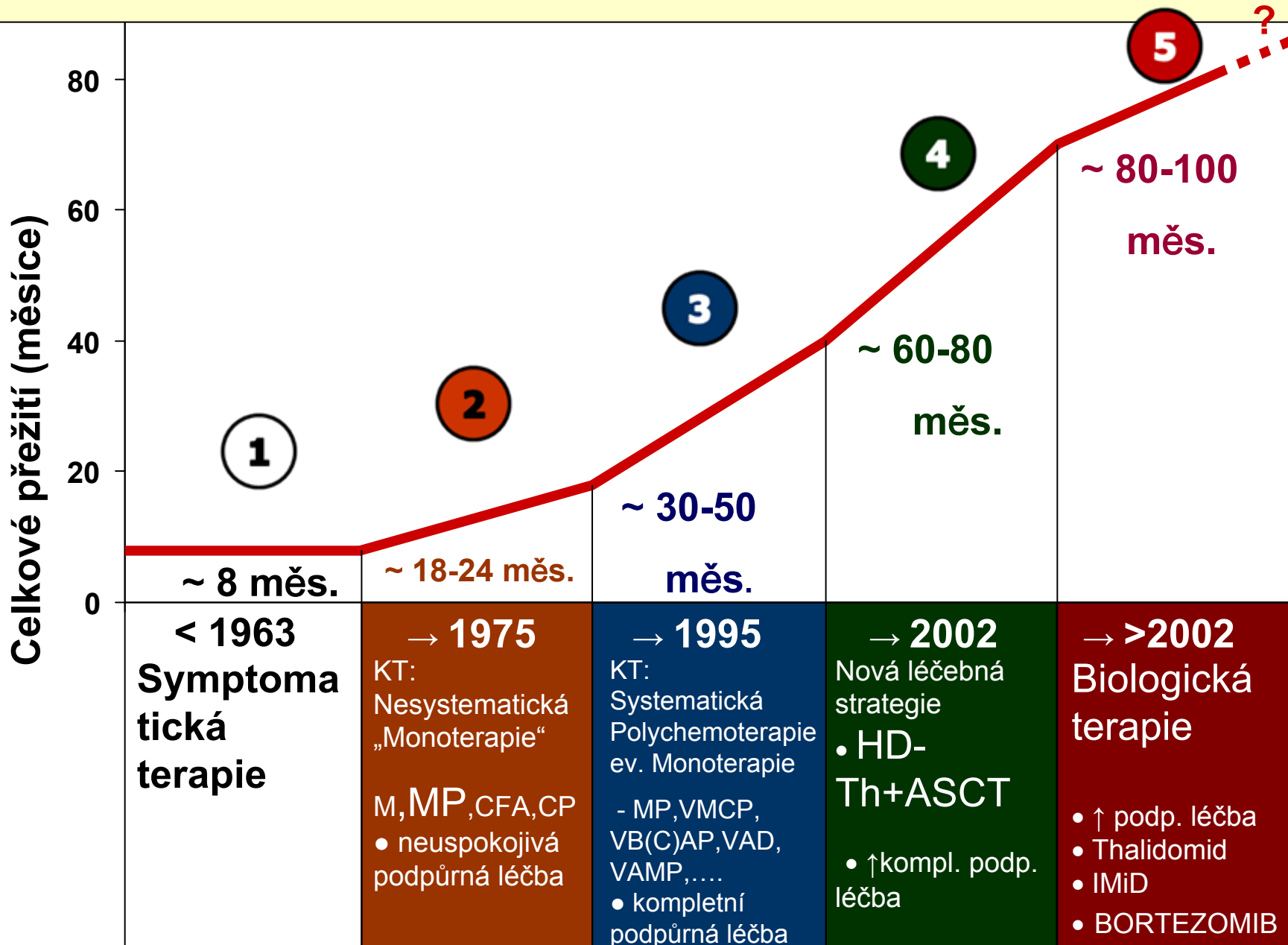


**C**

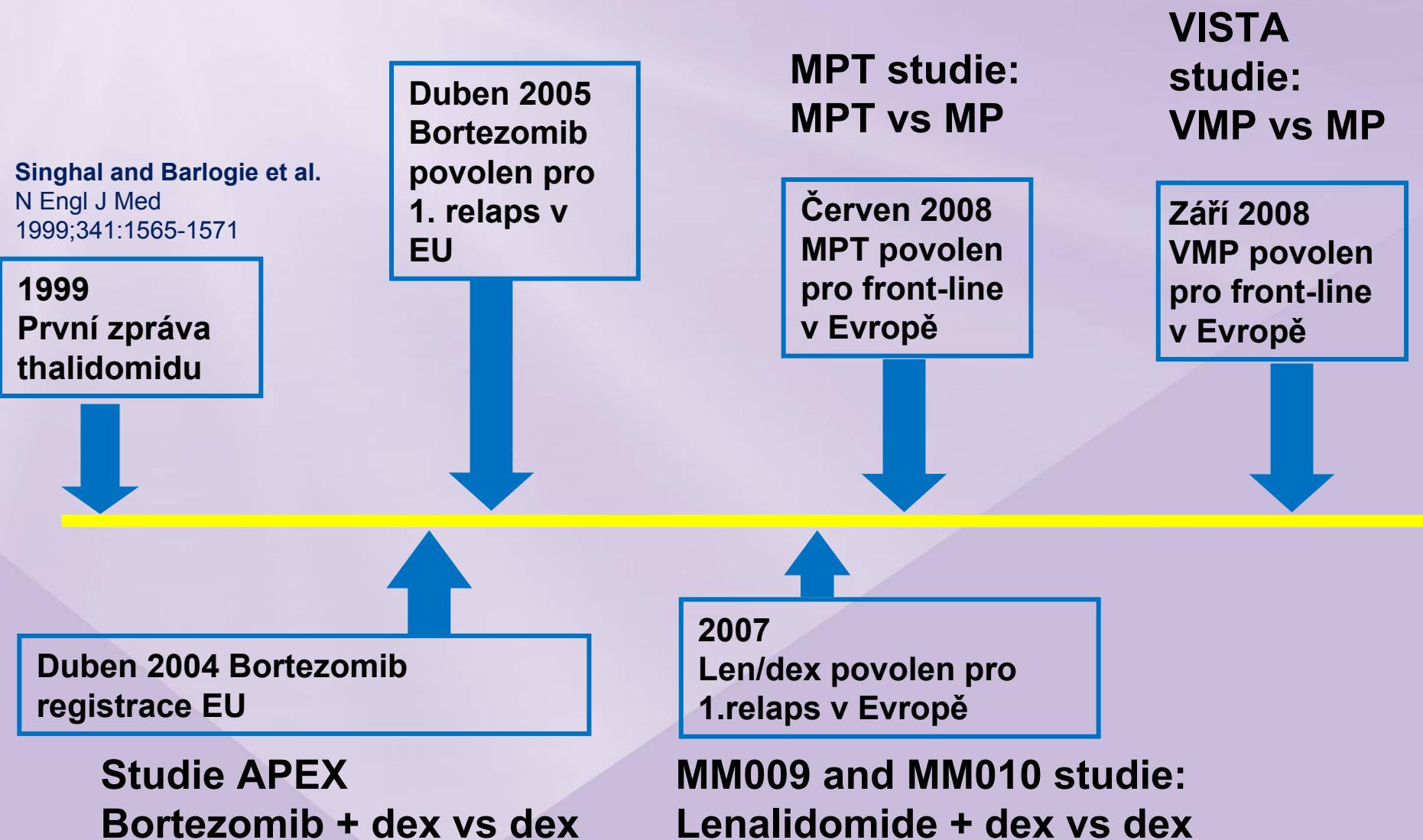


# Sarah Newbury (1805-1848)

# MM – LÉČEBNÉ ETAPY

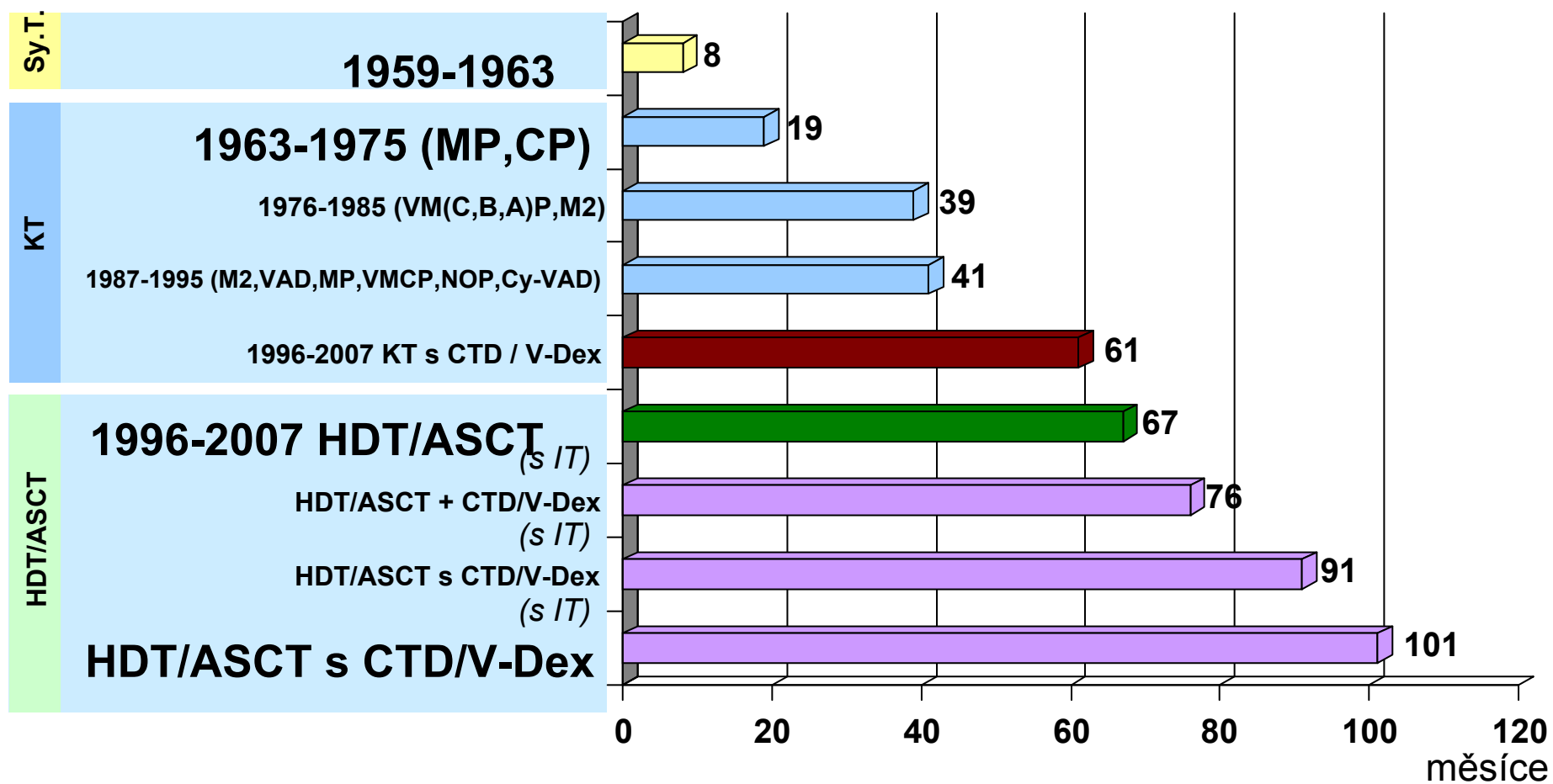


# MM – POKROKY V LÉČBĚ



# Výsledky terapie (OS/od Dg.), Olomouc (1959-2007)

(n-753)



# MM – CÍLE LÉČBY

## □ MNOHOČETNÝ MYELOM

- **STÁLE LÉPE LÉČITELNÉ ONEMOCNĚNÍ ⇒ OBROVSKÝ POKROK**

## □ CÍLE LÉČBY

- **Dosažení úplné léčebné odezvy (KR),**  
*- resp. co nejnižší „zbytkové nemoci“*
- **Potlačení všech projevů nemoci**  
*- „bezpříznakový“ stav*
- **Co nejlepší kvalita života**  
*- event. návrat do vhodného zaměstnání*
- **Dlouhá délka života**  
*- v blízké budoucnosti event. „vyléčení“ (?)*

# MM – CÍLE LÉČBY

- **INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP – „léčba šitá na míru“**
  - **Dle závažnosti**, tj. stupně pokročilosti a agresivity nemoci
  - **Dle komplikací** (↓ funkce ledvin, infekce, zlomeniny ...)
  - **Dle věku** a celkové klinické kondice
  - ❖ **PF – stádium, laboratorní ukazatele ...**

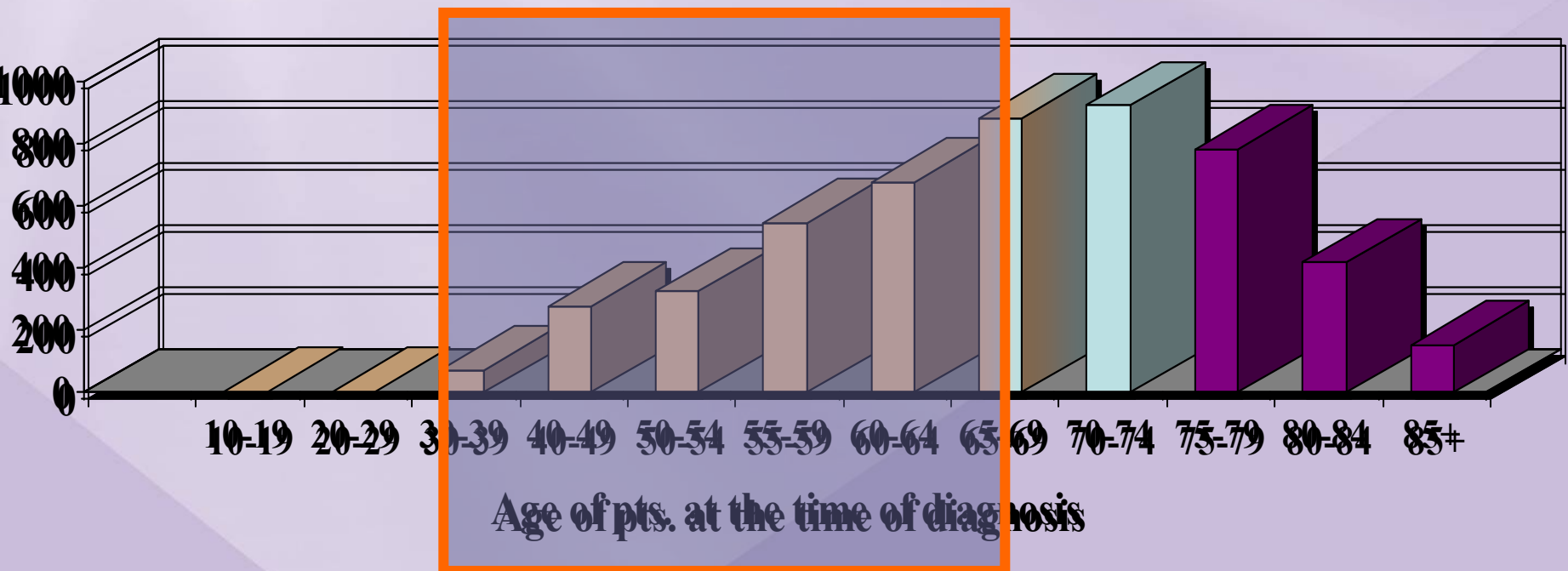


# MM – VÝBĚR LÉČBY 1. linie

- **MGNV – nikdy se neléčí**
- **BEZPŘÍZNAKOVÁ FÁZE MM (st. I dle D-S)**
  - často i několikaletá bezpříznaková stabilita
  - předčasné zahájení chemoterapie nezlepšuje kvalitu i délku života
- **Trvalé sledování hematologem (à-3 měsíce)**
  - **nepromeškat** vhodný okamžik zahájení léčby
  - pacient musí **ohlásit jakoukoliv změnu svého subjektivního stavu** – *nehledat prozaické vysvětlení*
  - **předejít** vývinu těžko ovlivnitelných komplikací

# MM – SOUČASNÁ LÉČEBNÁ STRATEGIE

Věk	0 - 67 roků	68 - 74 roků	75+
part from total No.	48 %	28%	27%



# MM – SOUČASNÁ LÉČEBNÁ STRATEGIE

Věk	0 - 67 roků	68 - 74 roků	75+
part from total No.	48 %	28%	27%



# Standardní léčba pro juniory

□ **AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ  
VŽDY KDYŽ JE TO MOŽNÉ**

➤ **Indukční léčba před:**

➤ **CTD**

➤ **VD**

➤ **RD**

➤ **Jiná**

# Standardní léčba pro seniory

- **Thalidomid (Myrin)**
- **Bortezomib (Velcade)**
- **Lenalidomid (Revlimid) – běží studie**

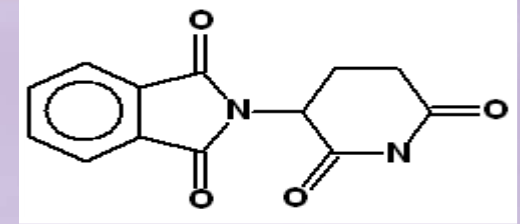
# Přínos nových léků

- **Rychlý nástup účinku**
  - vhodné léky pro indukční léčbu (nepoškozují KB)
  - nenahraditelné v léčbě rezistentních onemocnění
- Zlepšení OR, prodloužení TTP i OS !
  - často překonávají negativní PF
- Starší nemocní je tolerují
- Frekventní výskyt NÚ x většina je reverzibilní



**znalost a minimalizace = max. efekt !**

# Thalidomid

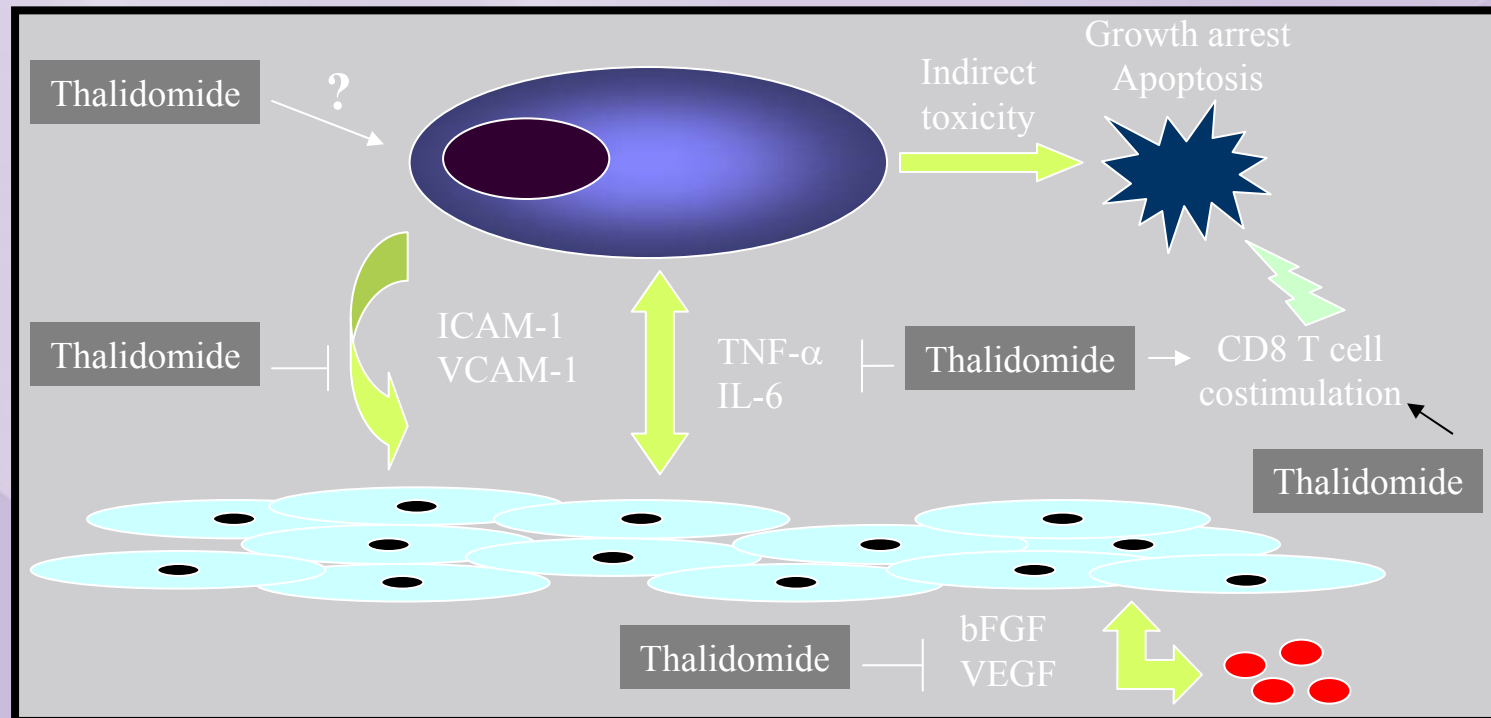


## ▼ Mechanisms of action

### – Anti-angiogenic

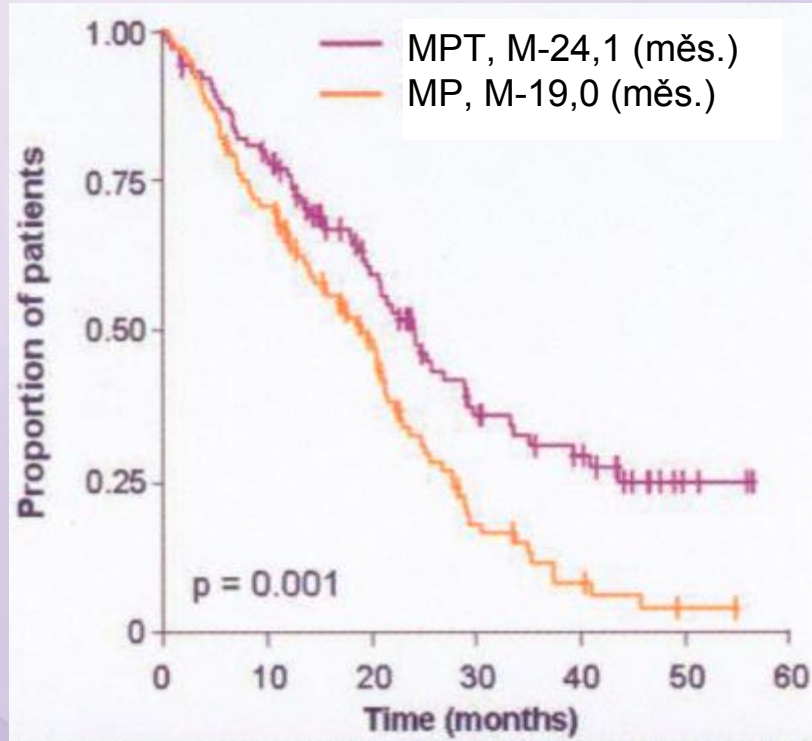
- Weak correlation between bone marrow angiogenesis and clinical/biological response

### – Other mechanisms of action reported

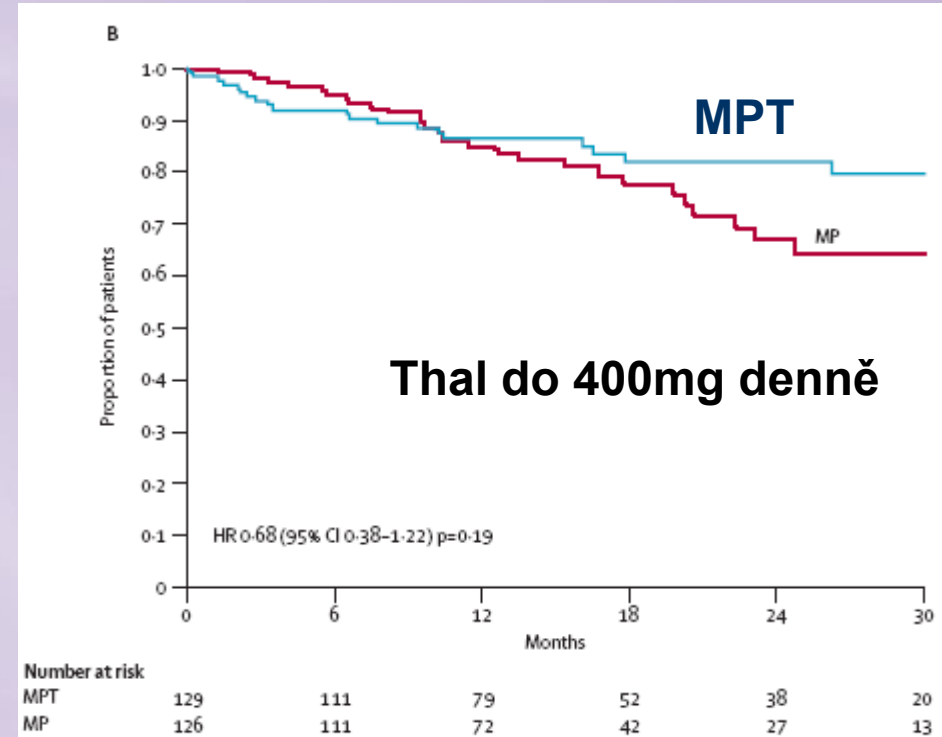


# MM – výsledky léčby režimem MP-T vs MP

## Doba do progrese nemoci



## Celková délka života



Palumbo, Lancet 2006; 367: 825-831

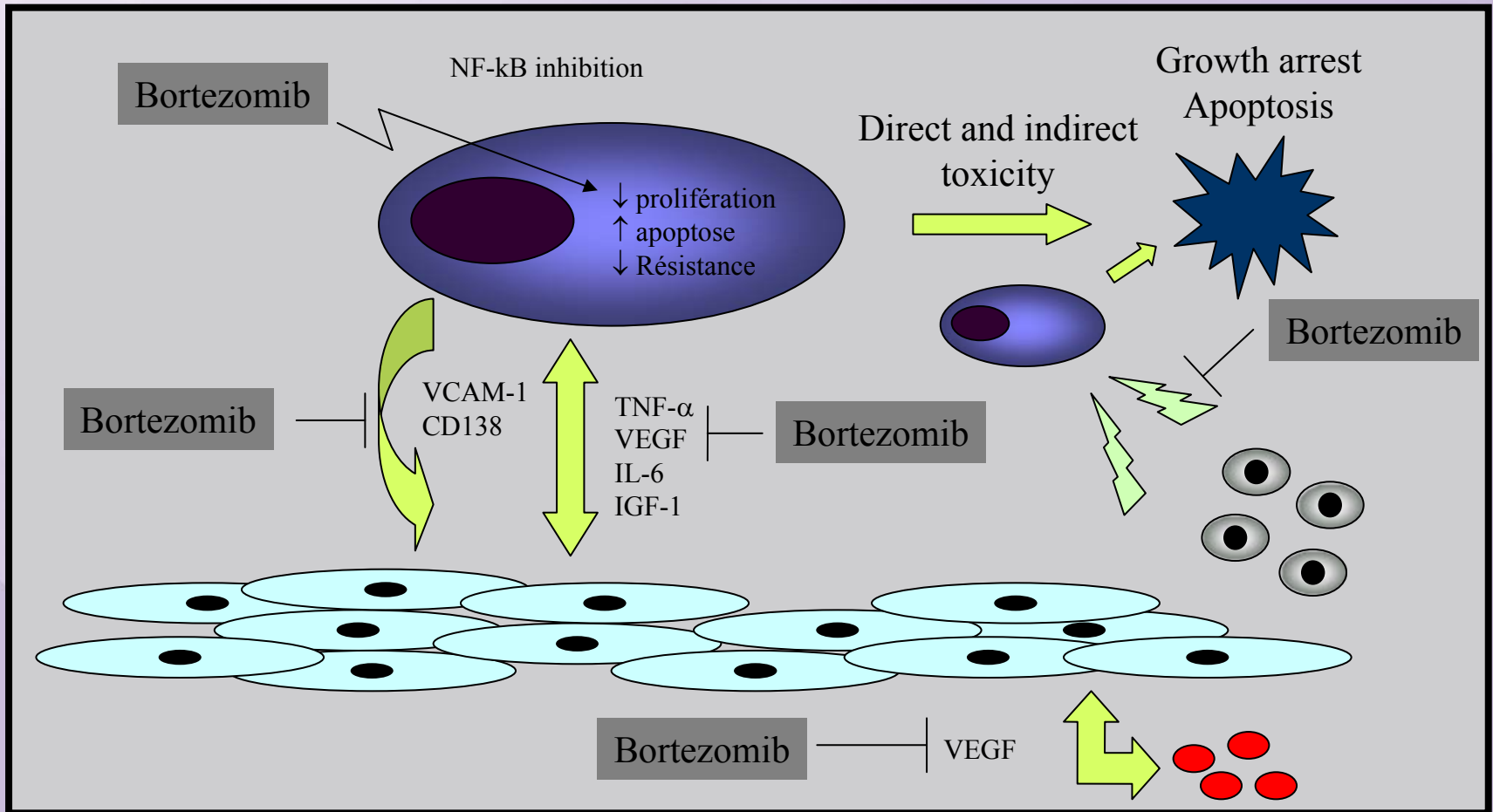


# Současná role thalidomidu u MM

<b>A)</b> Relaps/ refrakterní MM	1) Thal monoterapie 2) Thal+Dex 3) kombinace
<b>B)</b> Indukce před ASCT	4) TD účinnější než VAD
<b>C)</b> Udržovací terapie	5) Thal prodlužuje EFS
<b>D)</b> Primoléčba u seniorů	6) MPT- nový zlatý standard

*Volně dle Harousseau, Future Oncol 2006, 2(5): 577-589*

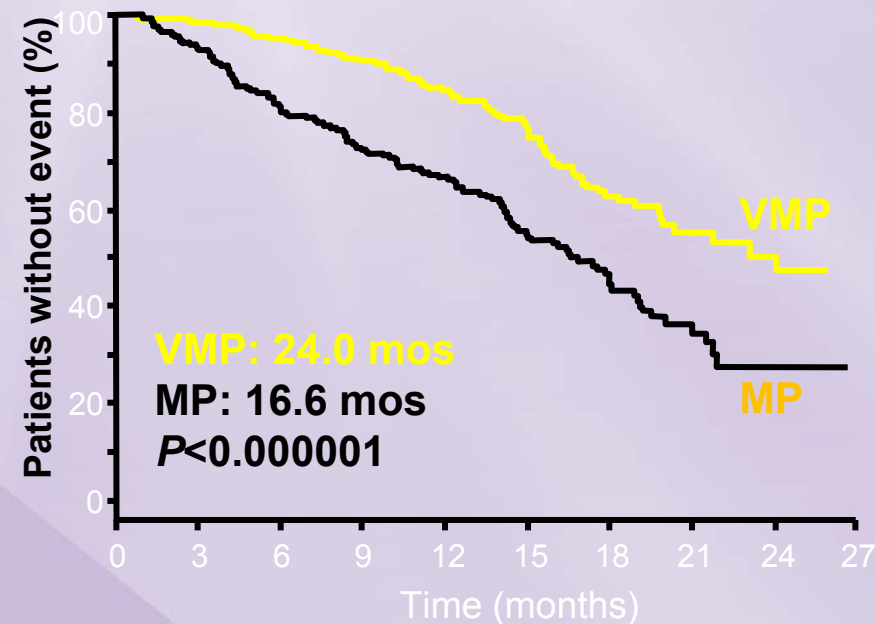
# Bortezomib



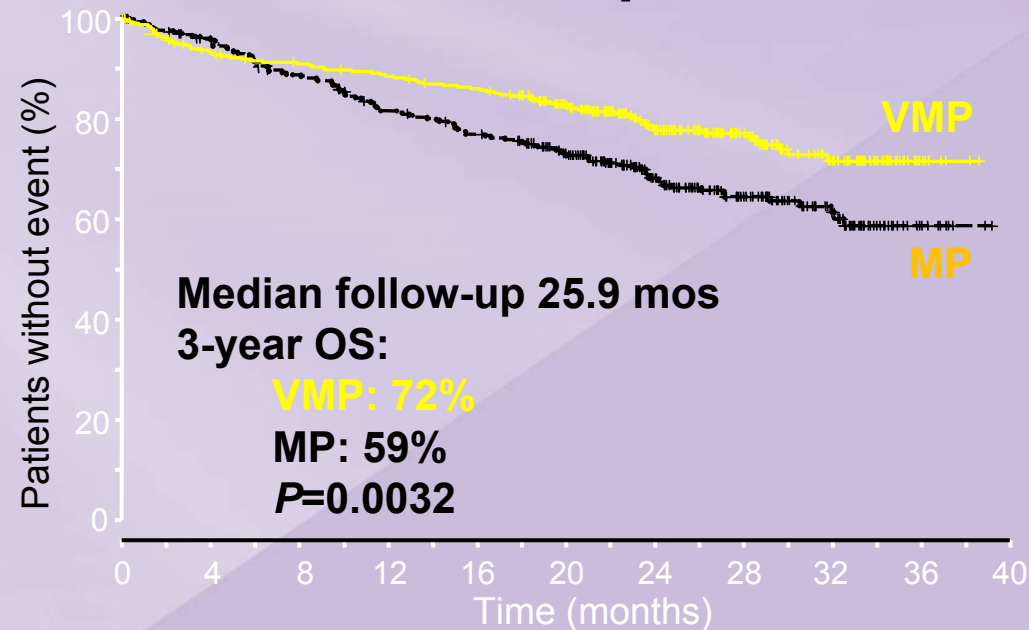
# MM – výsledky léčby režimem V-MP vs MP

**ORR: VMP 71%, MP 35%, CR: VMP 30%, MP 4%**

## Doba do relapsu



## Celkové přežití



**43% of MP patients received bortezomib upon progression**

# MM – Bortezomib v kombinační léčbě

**Účinnost bortezomibu v rámci kombinací dále stoupá !**

- ▼ **Bortezomib je možné kombinovat s řadou léků pro jejich synergickou nebo aditivní léčebnou aktivitu**
  - **Steroidy: Dex<sup>1</sup>**
  - **Anthracykliny: DOXIL, adriamycin<sup>2,3</sup>**
  - **Alkylační látky: cyklofosfamid, melphalan<sup>4,5</sup>**
  - **IMiDs: thalidomid, lenalidomid<sup>6,7</sup>**

1. Mikhael *et al.* ASH 2006 (Abstract 3530)

2. Harousseau *et al.* JCO 2007;25(18S): Abstract 8002

3. Palumbo *et al.* Ann Oncol 2008;19:1160–1165

4. Kropff *et al.* Br J Haematol 2007;138:330–337

5. Popat *et al.* Haematologica 2008;93: Abstract 918

6. Terpos *et al.* Leukemia 2008 [Epub]

7. Anderson *et al.* ASCO 2008: Abstract 8545

# MM – Bortezomib - optimalizace kombinační léčby

Regimen	n	CR + PR (%)	CR (%)	PFS/EFS/TTP	OS	PN (Grade 3/4)	Early discontinuation
VISTA <sup>1</sup> VMP vs MP	337 331	71 35	30 4	24 m 16.6 m	3-year: 72% 59% <i>P</i> =0.0032	14%	34%
PETHEMA/ GEM <sup>3</sup> <b>VMP vs VTP</b>	130 130	81 81	22 27	2-year: 72% 65%	2-year: 88% 93%	5%	8%

**Kombinace thalidomidu s Velcade není lepší než použití jednoho z léků**

**Použití jedné týdenní dávka Velcade snižuje neurotoxitu a zvyšuje toleranci Velcade**

<sup>1</sup>San Miguel *et al.* *N Engl J Med* 2008;359:906–917

<sup>2</sup>Palumbo ASH 2008 (Abstract 652), IMW 2009 (Abstract 117)

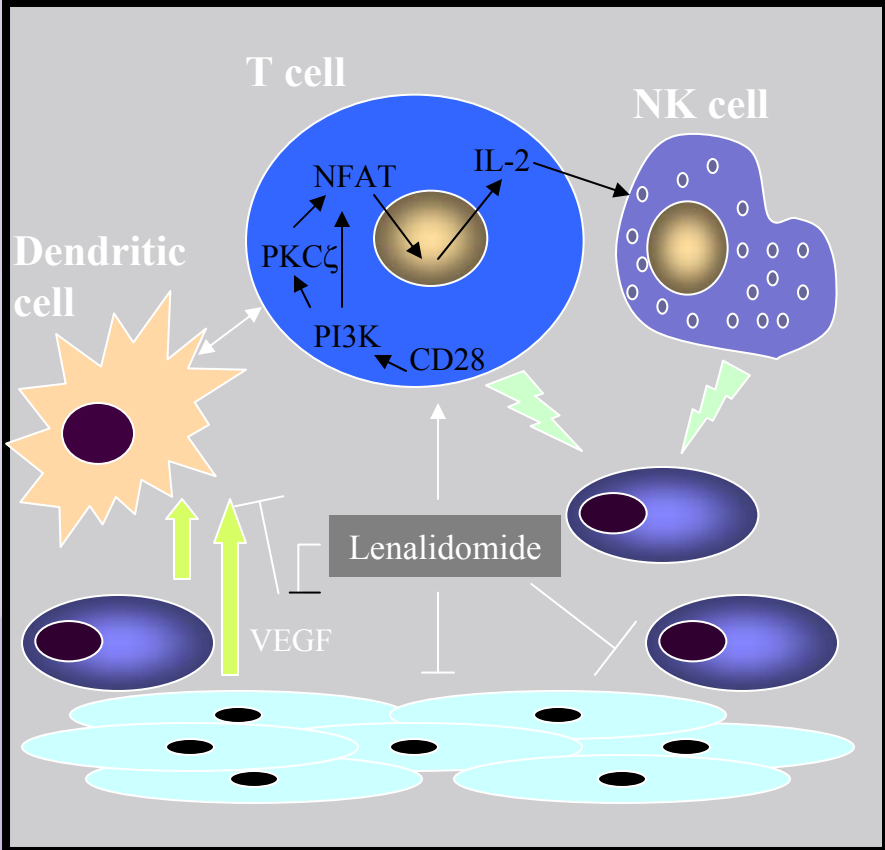
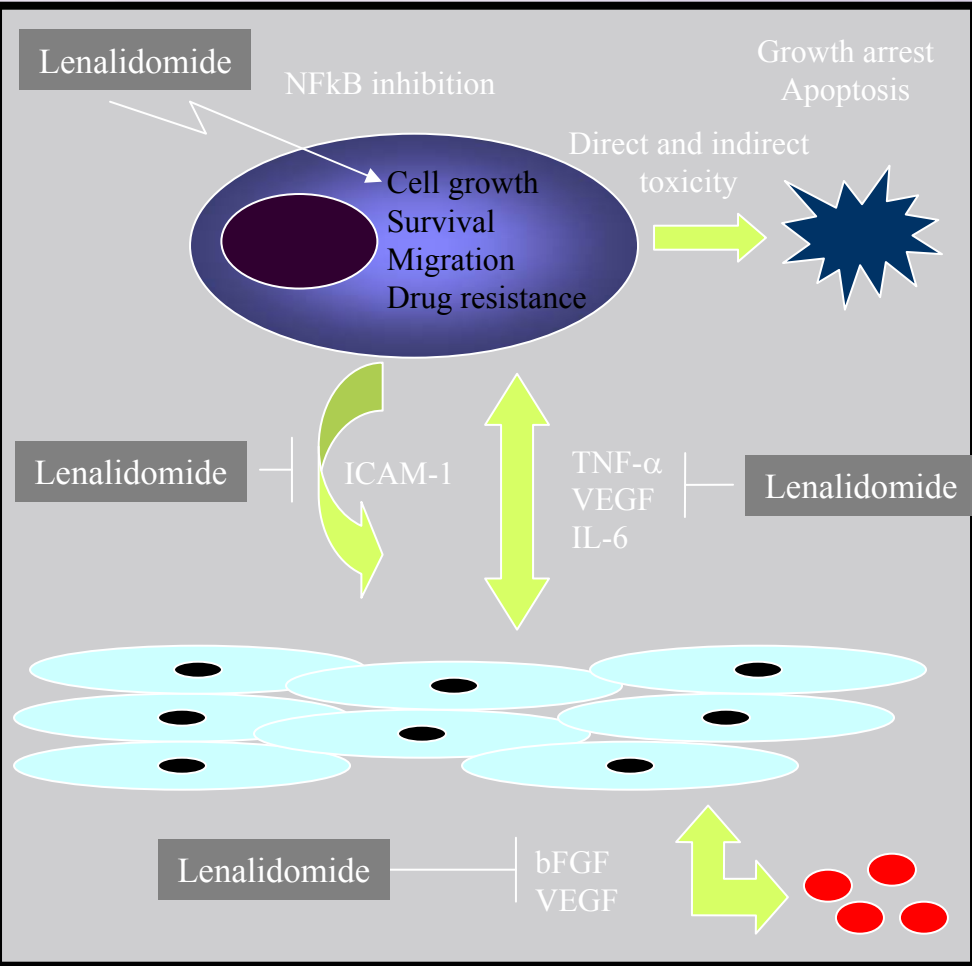
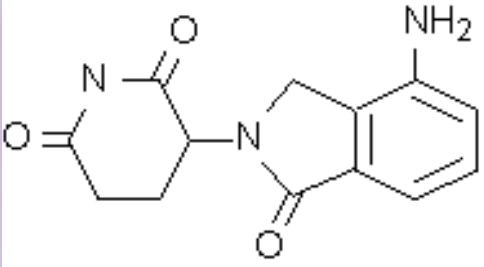
<sup>3</sup>Mateos ASH 2008 (Abstract 651), IMW (Abstract 154)

# Současná role bortezomibu u MM

<b>A)</b> Relaps/ refrakterní MM	1) Kombinovaný režim 2) Velcade- Dex
<b>B)</b> Indukce před ASCT	4) VD účinnější než VAD
<b>C)</b> Udržovací terapie	5) výzkum
<b>D)</b> Primoléčba u seniorů	6) VMP- nový zlatý standard

Volně dle Harousseau, *Future Oncol* 2006, 2(5): 577-589

# Lenalidomid



# Účinnost lenalidomidu v kombinacích

## Výsledky studií prezentovaných v rámci ASH 2008

Lenalidomide	Phase	n	CR + PR	CR + nCR	Abstract
+ melphalan + prednisone + thalidomide (MPTR)	2	44	<b>75.8%</b>	<b>30 %</b> (VGPR)	Palumbo <i>et al.</i> (abstract 868)
+ bortezomib + dexamethasone (VRD)	2	64	<b>67 %</b>	<b>24 %</b>	Richardson <i>et al.</i> (abstract 1742)
+ cyclophosphamide + prednisone (RCP)	1/2	15	<b>87 %</b> (including MR)	<b>NA</b>	Reece <i>et al.</i> (abstract 1723)
+ adriamycine + dex (RAD)	1/2	69	<b>73 %</b>	<b>15 %</b> (CR only)	Gerecke <i>et al.</i> (abstract 2782)



# Současná role lenalidomidu u MM

<b>A)</b> Relaps/ refrakterní MM	1) Revlimid+Dex 2) Kombinace
<b>B)</b> Indukce před ASCT	4) Klinické studie
<b>C)</b> Udržovací terapie	5) Klinické studie
<b>D)</b> Primoléčba u seniorů	<b>6) Čekáme na výsledek studie RMP vs MP</b>

Volně dle Harousseau, *Future Oncol* 2006, 2(5): 577-589

# Jaké máme možnosti pro seniory - shrnutí

## Režim na bázi

### Thalidomidu

- MPT
- TD
- CTDa

### Bortezomibu

- VMP
- VD
- VTD
- RVD

### Lenalidomidu

- MPR
- RD
- RVD

**Jen v klinických studiích**

\*Richardson P.BJH 2007;137:429-435

\*\*Dimopoulos. Leukemia 2009;pub

# Jaké máme možnosti pro seniory - shrnutí

## Režim na bázi

### Thalidomidu

- MPT
- TD
- CTDa



**ORR 40–80%**

### Bortezomibu

- VMP
- VD
- VTD
- RVD



**ORR 70–100%**

### Lenalidomidu

- MPR
- RD
- RVD

Jen v klinických studiích



**ORR 70–100%**

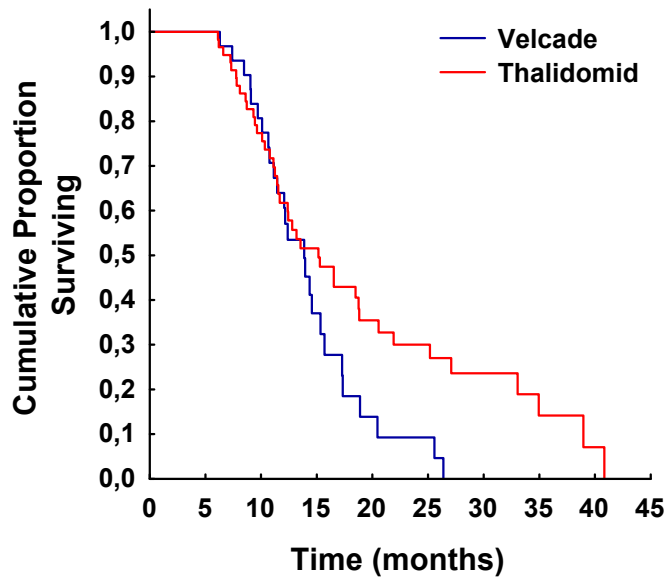
**Podobné léčebné odpovědi jako  
po autologní transplantaci**

\*Richardson P. BJH 2007;137:429-435

\*\*Dimopoulos. Leukemia 2009; epub

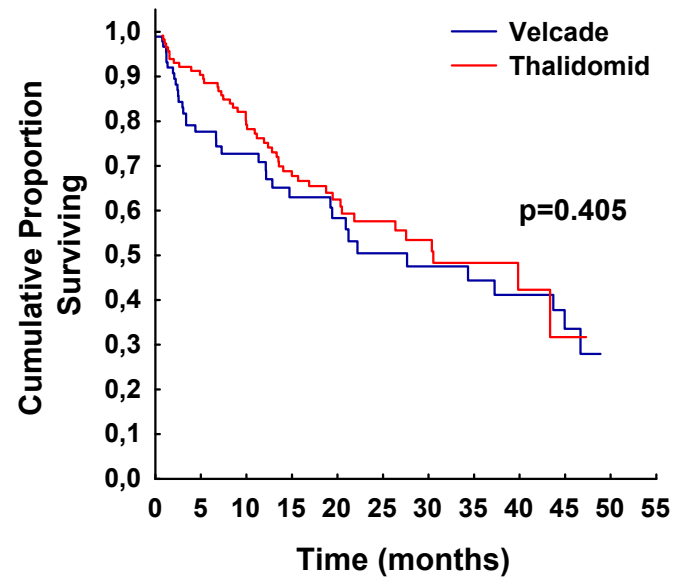
# Srovnání dlouhodobých výsledků v ČR thalidomid vs. bortezomib v prvním relapsu

## Doba do relapsu



	Velcade	Thalidomid
N	31	58
medián přežití	13.6 měsíce	14.8 měsíce

## Celkové přežití



	Velcade	Thalidomid
N	93	115
medián přežití	23.1 měsíce	30.4 měsíce

# Jaké máme možnosti pro seniory - shrnutí

## Režim na bázi

### Thalidomidu

- MPT
- TD
- CTDa

### Bortezomibu

- VMP
- VD
- VTD
- RVD

### Lenalidomidu

- MPR
- RD
- RVD

Jen v klinických studiích

**Perspektivně  
nový IMiD:**

**Pomalidomid**

**Perspektivně  
nový inhibitor  
proteosomu  
Carfilzomib**

**Nejméně 5  
dalších léků ve  
vývoji**

\*Richardson P.BJH 2007;137:429-435

\*\*Dimopoulos. Leukemia 2009; epub

# Jaké máme možnosti pro seniory - shrnutí

**K dispozici jsou nejméně dva velmi účinné léky pro primoléčbu (bortezomib a thalidomid), které používáme v kombinovaných režimech**

**V poslední fázi klinického výzkumu v primoléčbě je Revlimid a lze předpokládat jeho indikaci u primoléčby v roce 2011.**

**Nová biologická léčba dále zlepšuje dlouhodobé výsledky léčby. Učíme se ji společně používat**

**BONEFOS®**

**MNOHOČETNÝ  
MYELOM**

INFORMACE  
pro pacienty a jejich blízké

Doc. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.  
Iveta Mareschová

II. INTERNÍ KLÍNKA  
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity  
FNaP Olmo - Bohuslava

**Mnohočetný  
myelom**  
(Morbus Kahler, plazmocytom)

Stručný průvodce  
pro pacienty a jejich blízké


Jan Straub a kolektiv

Česká myelomová skupina

**CMG**  
ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA

ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA  
**CMG**  
NADAČNÍ FOND

JANSSEN-CILAG  
a Johnson & Johnson společnosti



**Léčba Velcade**  
Základní informace pro nemocné

ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA

ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA  
**CMG**  
NADAČNÍ FOND



**Léčba thalidomidem**  
Základní informace pro nemocné

ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA

***Děkuji za  
pozornost.***