

# Terapie starších pacientů s relabovaným refrakterním mnohočetným myelomem – volba optimálního přístupu

Luděk Pour

IHOK FN Brno



# Starší nemocní s mnohočetným myelomem

- **ÚVOD**
- ÚČINNOST NOVÝCH LÉKŮ
- DOSAŽENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI
- TOXICITA
- ZÁVĚR

# Léčba relapsu?

- Kdy léčit relaps není na rozdíl od primoléčby jasně definováno
- Na rozdíl od primoléčby studie u relapsu MM nerozdělují pacienty podle věku ( 65 let)
- S použitím nových léků vzrůstá počet léčebných možností
- Můžeme být úspěšní i v 3 relapsu a dosáhnout kompletní remise

# Starší nemocní s mnohočetným myelomem

- Medián věku 65 let
- Incidence narůstá s věkem
- Asi polovina nemocných již při diagnose starších 65 let
- Nemožnost autologní transplantace
- Současnost – 50% přežije 10 let
- V době relapsu narůstá počet nemocných starších 65 let!!!

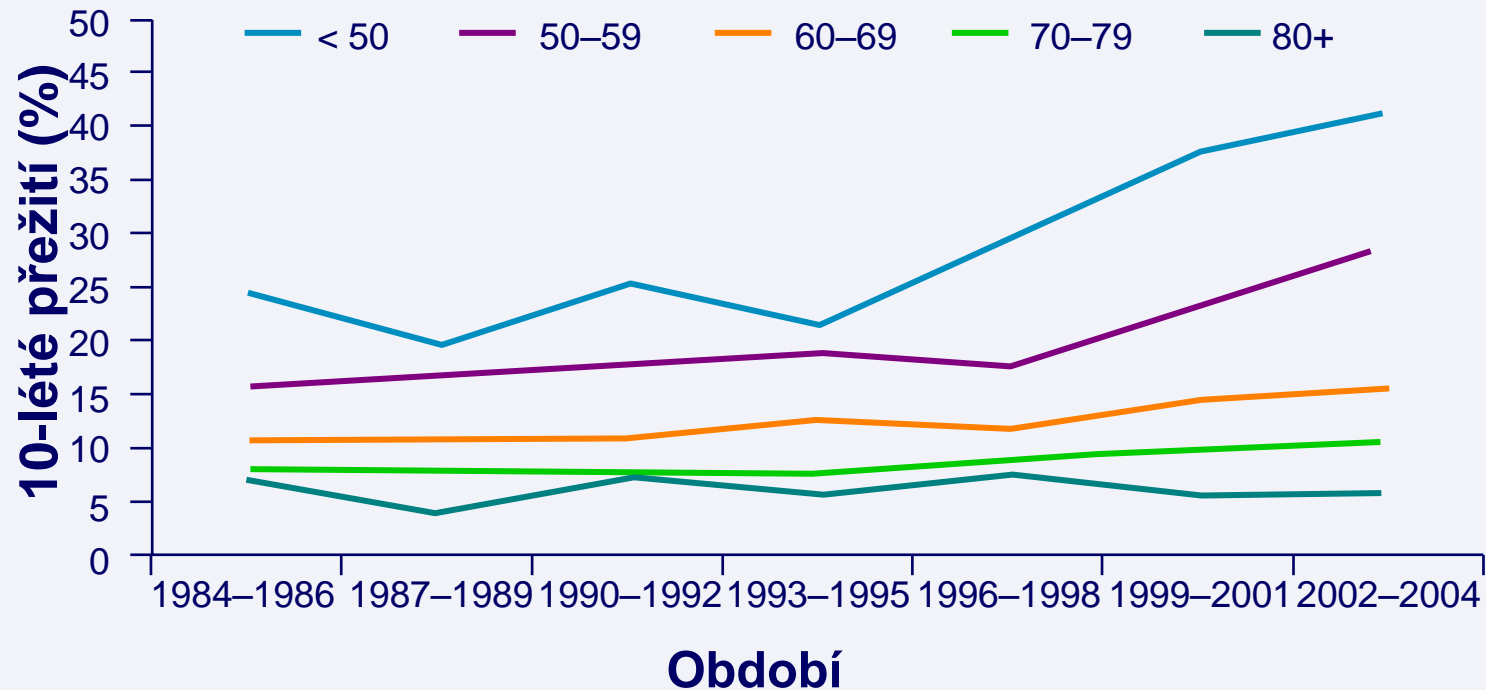
# Starší pacient ?

- U MM hranice 65let je zvykle hranice transplantační a tím i hranicí pro starší
- Ne všichni nemocní nad 65 let jsou stejní !!!
- S věkem související komorbidity :
  - ICHS
  - Psychiatrická onem.
  - Nádorová onemocnění
  - Diabetes
  - Pohybový aparát
  - CMP
  - Plicní onemocnění

# Starší nemocní s mnohočetným myelomem

- ÚVOD
- ÚČINNOST NOVÝCH LÉKŮ
- DOSAŽENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI
- TOXICITA
- ZÁVĚR

# Nové léky zásadním postupem způsobem ovlivnily prognosu MM



Nejvíce profitují nemocní mladší než 60 let, pouze malý vývoj byl zaznamenán u nemocných starších.

# Dopad nových léků na přežití starších nemocných s MM

Retrospektivní analýza pacientů starších > 65 let

Konvenční chemoterapie (n = 76) vs režimy s novými léky (n = 115)

Factor	Hazard ratio mortalita	p value
Režimy s novými léky	0.621	0.029
LDH $\geq$ 300 IU/L	3.5	0.002
ISS stage III	2.64	0.032
Věk > 75 let	2.0	0.002
Trombocyty < 130,000/mL	1.68	0.038

Primoléčba s novými léky je asociováno zlepšeným přežitím u starších pacientů s MM



# MPT účinnější ve všech studiích fáze 3

	GIMEMA <sup>1</sup>		IFM 99-06 <sup>2</sup>		IFM 01-01 <sup>3</sup>	
	MPT	MP	MPT	MP	MPT	MP
PR (%)	<b>69</b>	48	<b>76</b>	35	<b>62</b>	31
CR + VGPR (%)	<b>29</b>	11	<b>47</b>	7	<b>21</b>	7
Median PFS (měsíce)	<b>22</b>	15	<b>28</b>	18	<b>24</b>	19
Median OS (měsíce)	<b>45<sup>‡</sup></b>	48 <sup>‡</sup>	<b>52</b>	33	<b>44</b>	29

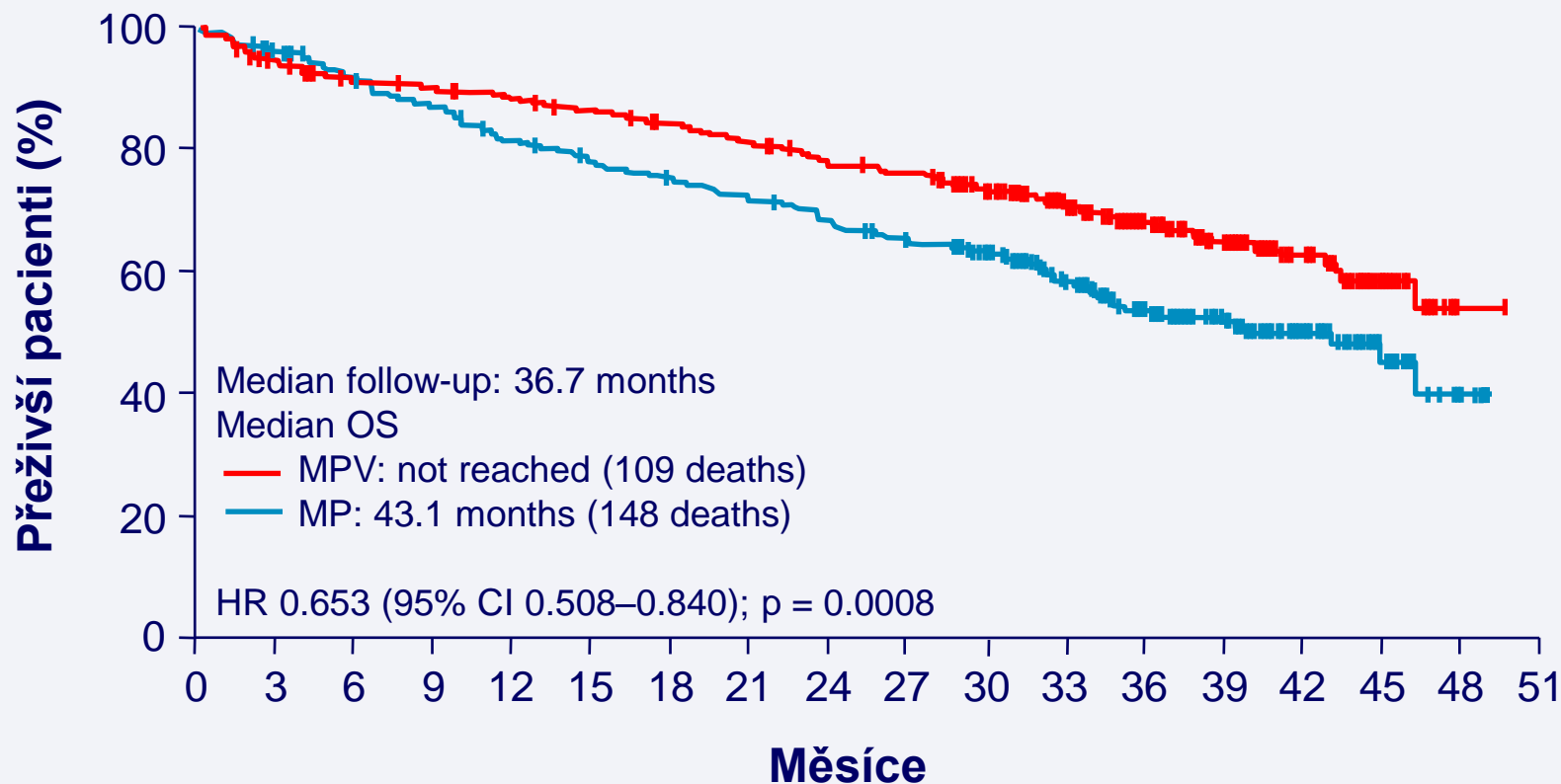
	Nordic <sup>4</sup>		HOVON <sup>5</sup>		Turkish MSG <sup>6</sup>	
	MPT	MP	MPT	MP	MPT	MP
PR (%)	<b>57</b>	40	<b>66</b>	45	<b>58<sup>‡</sup></b>	37 <sup>‡</sup>
CR + VGPR (%)	<b>23</b>	7	<b>27</b>	10	<b>21<sup>‡</sup></b>	16 <sup>‡</sup>
Median PFS (měsíce)	<b>15</b>	14	<b>33<sup>*</sup></b>	21 <sup>*</sup>	<b>21<sup>§‡</sup></b>	14 <sup>§‡</sup>
Median OS (měsíce)	<b>29<sup>‡</sup></b>	32 <sup>‡</sup>	<b>40<sup>‡</sup></b>	31 <sup>‡</sup>	<b>26<sup>‡</sup></b>	28 <sup>‡</sup>

IFM 99-06, Nordic, and HOVON: best response; GIMEMA: response after 6 months.

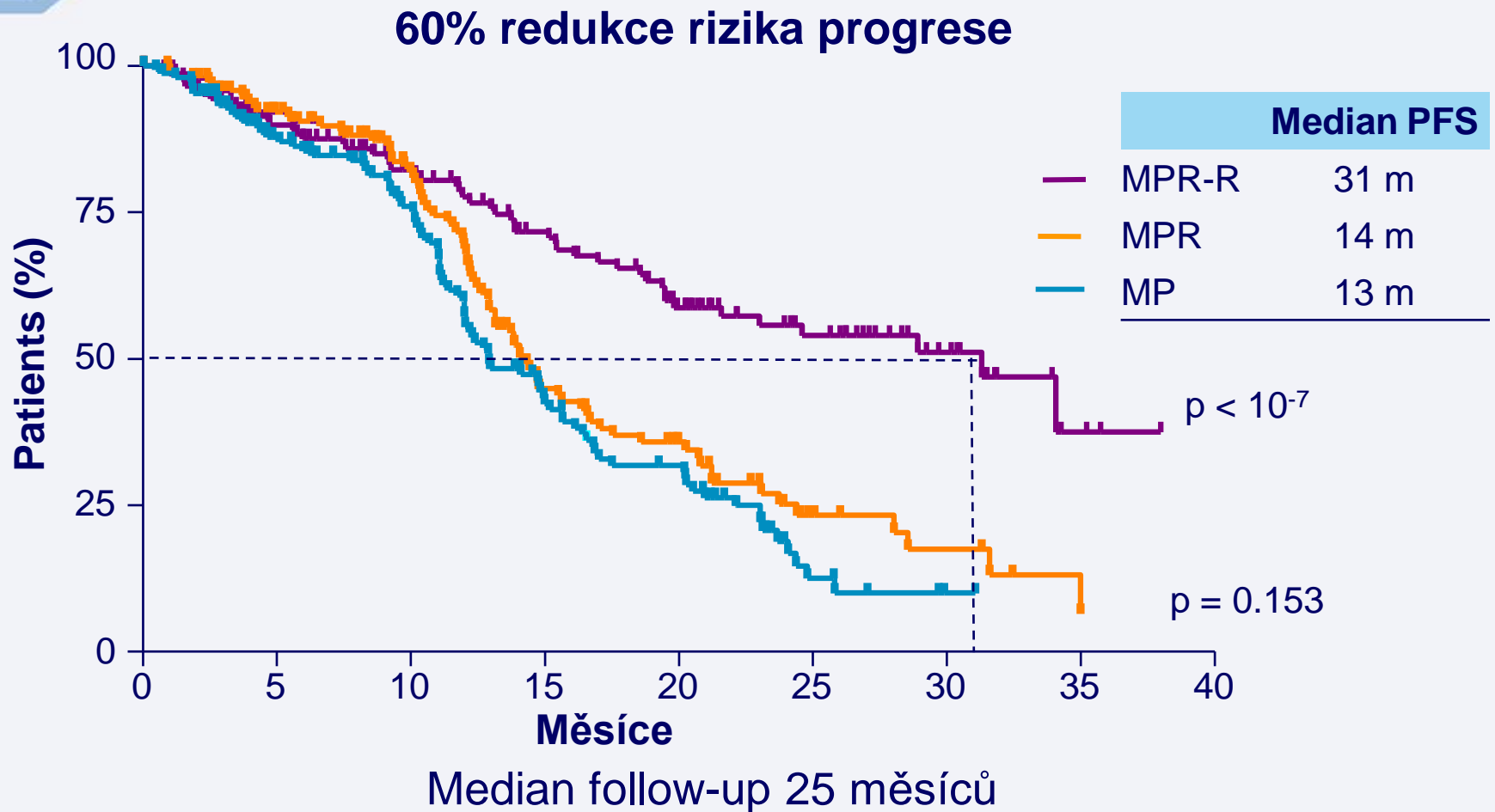
<sup>‡</sup>Difference not significant. <sup>\*</sup>From time of registration. <sup>§</sup> Median disease-free survival.

# VISTA: Celkové přežití

3-leté OS : MPV 68.5%, MP 54.0%



# MM-015: progression-free survival



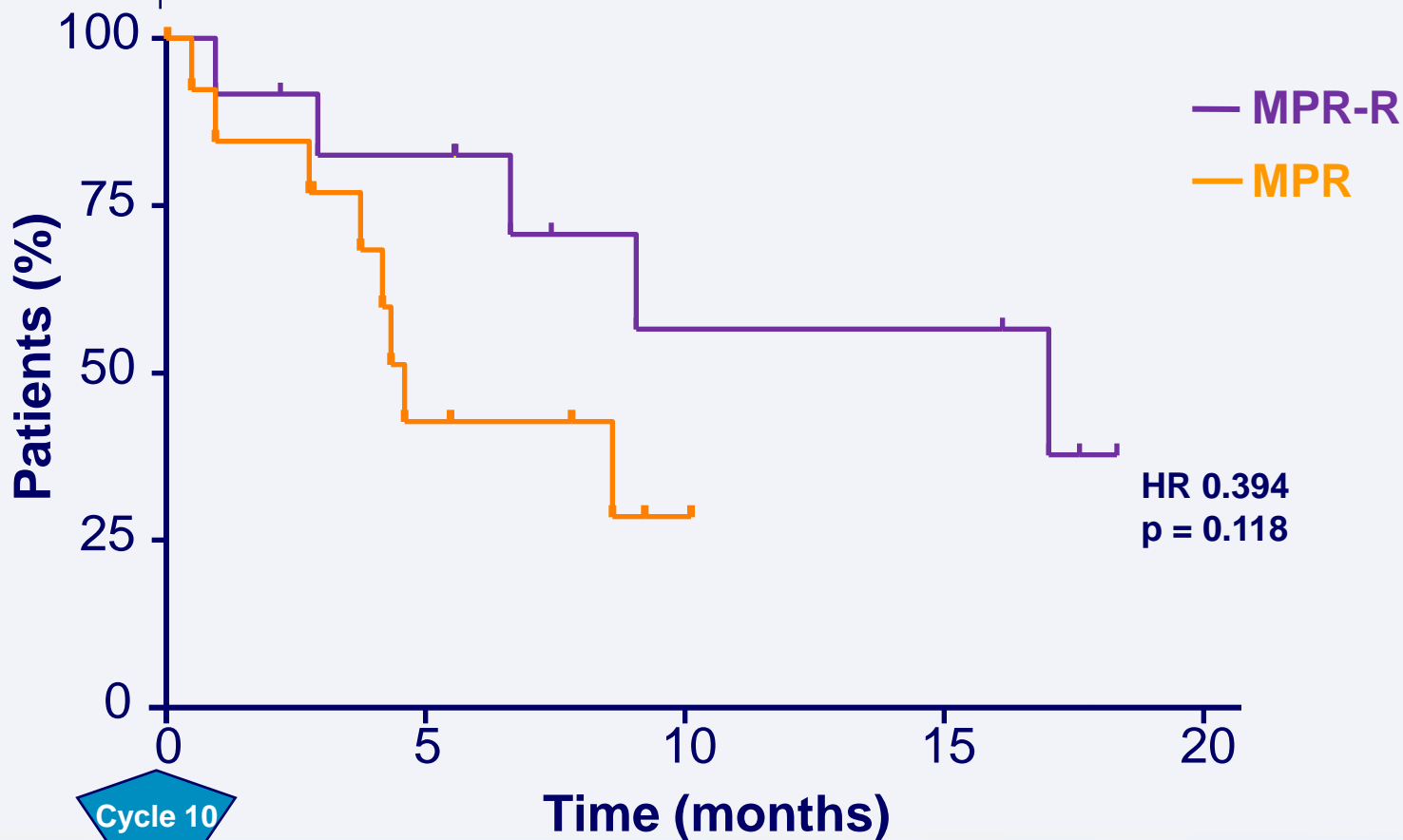
\*Analysis based on data up to May 2010.

# MM-015: Udržovací léčba lenalidomidem u nemocných starších > 75 let

61% Reduced Risk of Progression

MPR

Lenalidomide Maintenance



# Účinnost monoterapie u relabovaného/refrakterního MM

Režim	Phase	n	CR	PR	Median OS (měsíce)
Thalidomide <sup>1,2</sup>	2	712	1.6%	26%	–
		1,629	1.6%	27.8%	14
Lenalidomide <sup>3</sup> 30 mg	2	222	2%	24%	23.2
Bortezomib <sup>4</sup> (APEX)	3	331	9%	34%	29.8



# Kombinované režimy u relabovaného/refrakterního MM

Režim	Phase	n	CR + PR	CR + nCR
Thal (200–400 mg) + dex (20 mg) <sup>1</sup>	2	44	55%	0%
Thal (100 mg) + dex (40 mg) <sup>*2</sup>	2	77	41%	18%
Bortezomib ± dex (20 mg) <sup>†3</sup>	2	638	51%	11%
Bortezomib (1 mg/m <sup>2</sup> , 3 mg/m <sup>2</sup> ) + dex (20 mg) <sup>4</sup>	2	54	38%	11%
Bortezomib + PLD <sup>5</sup>	3	324	44%	13%
Lenalidomide + Dex (40 mg) <sup>6</sup> (MM-010, MM-009)	3	353	61%	15%

1. Dimopoulos MA et al. Ann Oncol. 2001;12:991-5. 2. Palumbo A et al. Haematologica. 2001;86:399-403.  
3. Mikhael JR et al. Br J Haematol. 2009;144:169-75. 4. Jagannath S et al. Br J Haematol. 2004;127:165-72.  
5. Orłowski RZ et al. J Clin Oncol. 2007;25:3892-901. 6. Dimopoulos MA et al. Leukemia. 2009;23:2147-52.

# Starší nemocní s mnohočetným myelomem

- ÚVOD
- ÚČINNOST NOVÝCH LÉKŮ
- DOSAŽENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI
- TOXICITA
- ZÁVĚR

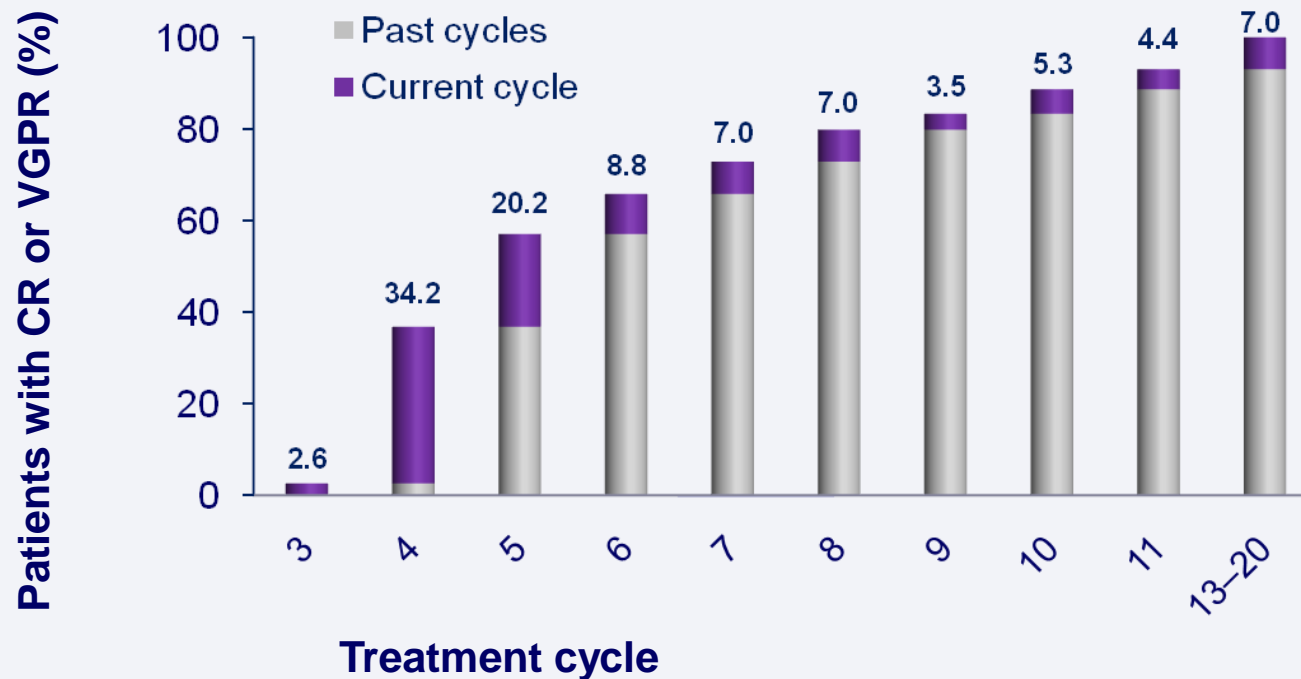
# Důležitost léčebné odpovědi

- Klíčové pro dlouhodobé přežití je dosažení kompletní remise
- Transplantační studie + Primoléčba starších nemocných – nové léky
  - Nezáleží kdy se léčebné odpovědi dosáhne
  - Ale musí ji být dosaženo



# Dlouhodobá léčba Lenalidomide + Dex zvyšuje kvalitu odpovědi

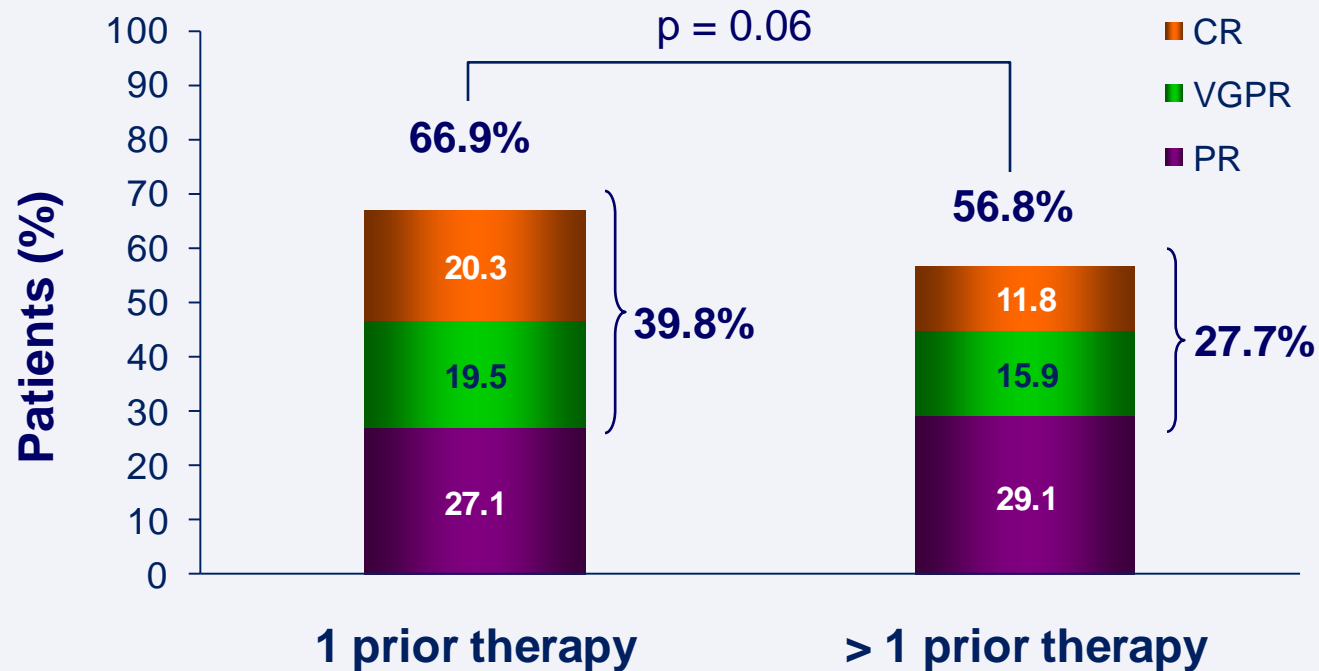
## MM-009 and MM-010: CR/VGPR při léčbě Lenalidomide + Dex



Kontinuální léčba Lenalidomide + Dex přináší i pozdní odpovědi typu CR/VGPR

# Porovnání léčby Len+dex 1. a další relaps

## MM-009 and MM-010:



CR/VGPR výskyt je signifikantně vyšší v léčbě 1. relapsu  
later therapy (39.8% vs 27.7%; p = 0.025)

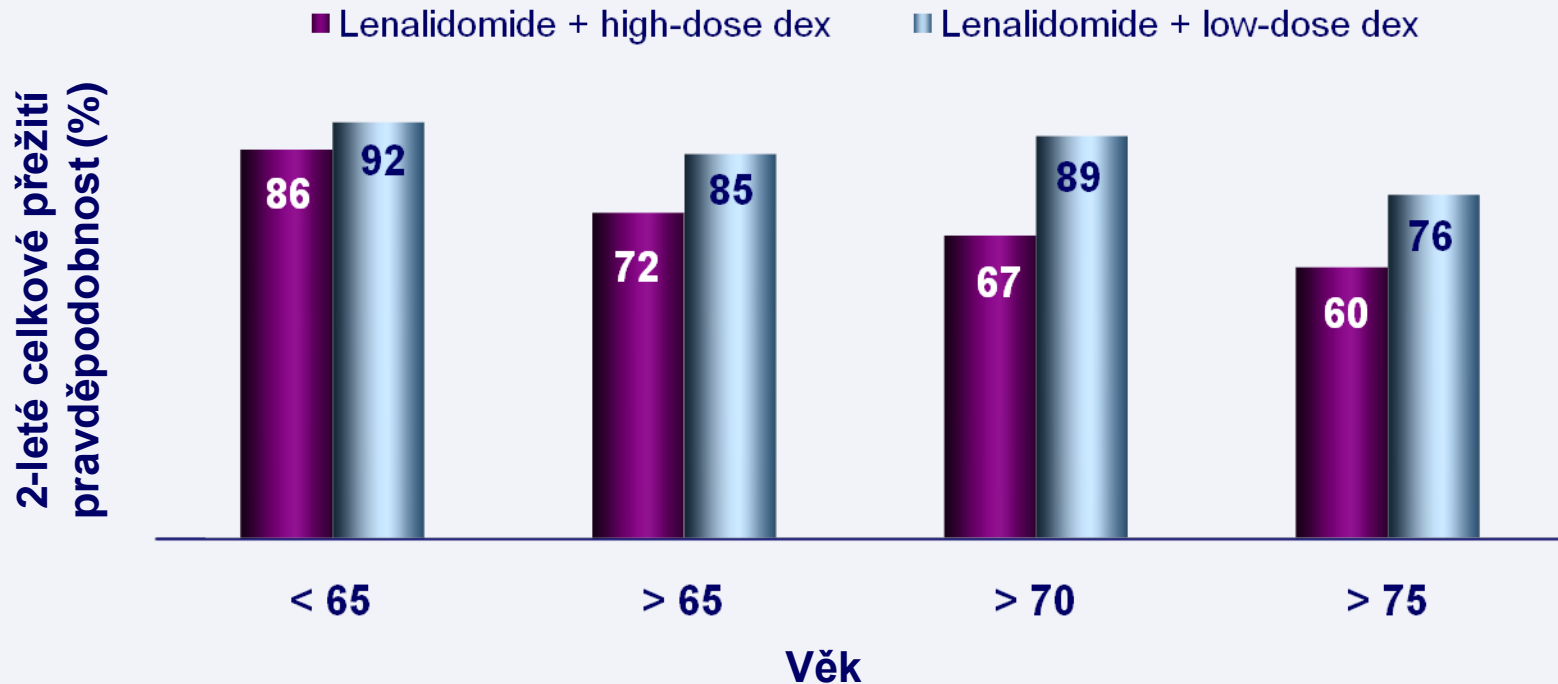
# Starší nemocní s mnohočetným myelomem

- ÚVOD
- ÚČINNOST NOVÝCH LÉKŮ
- DOSAŽENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI
- TOXICITA
- ZÁVĚR

# Toxicita léčby

- **Důležité zejména u starších**
- **Polyneuropatie již vstupně u celé řady nemocných**
- **Předléčenost – horší hematologická tolerance**
- **Trombosa – obecně vyšší riziko**

# Lenalidomide + high- vs low-dose DEX



**High-dose dexamethasone není lepší v žádné věkové skupině**

# Starší nemocní s mnohočetným myelomem

- ÚVOD
- ÚČINNOST NOVÝCH LÉKŮ
- DOSAŽENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI
- TOXICITA
- ZÁVĚR

# Závěry - obecně

- Stále není jednoznačně definovaná nejlepší léčba relapsu
- Klíčové je dosažení co nejlepší odpovědi
- Použití toho nejúčinnějšího co nejdříve ideálně první relaps

# Závěry - obecně

- Kombinované režimy – účinnější
- Co nejdelší podávání – zvýšení incidence CR/VGPR
- U starších pozor na toxicitu
- Cave neuropatie
- Redukce dexamethasonu!!!



# Závěry - Revlimid v ČR u starších nemocných

- Toxicita vyšší u více předléčených
- Léčebná odpověď horší u více předléčených
- Použití co nejdříve i u starších 1. relaps !!!
- Co nejdelší podávání – využít možnosti podat i 9 a 10 cyklus léčby.
- Cave cytopenie a trombosa
- Redukce dexamethasonu x prednison !!!

