



**Léčebná strategie relapsu MM
s ohledem na proběhlé reg. studie
a aktuální procesy úhrady**



Úvod

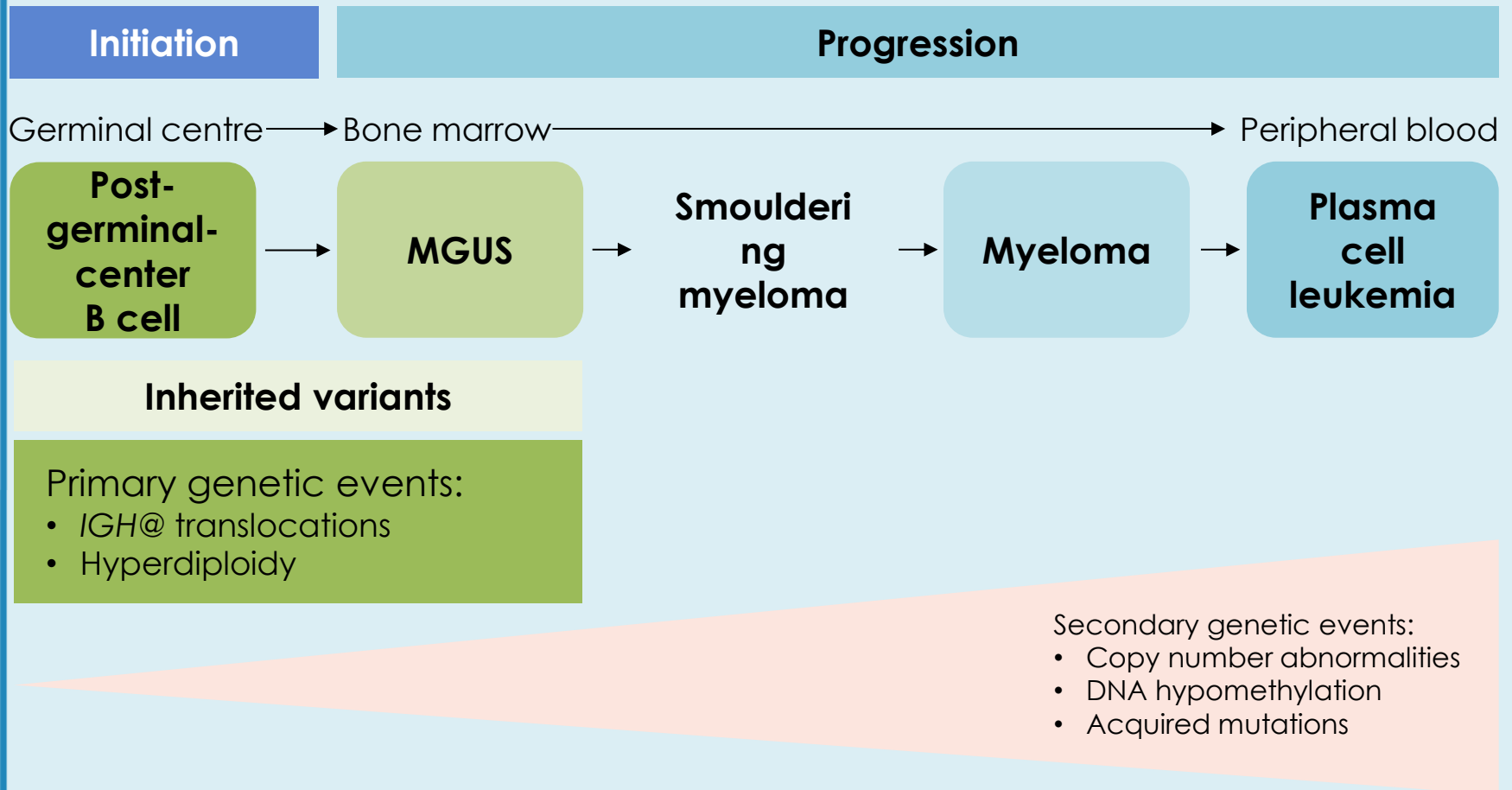
Přehled nových léčebných možností

Reálné postupy a reálné výsledky léčby

Výstupy směrem k SÚKL a ZP

INTRODUCTION

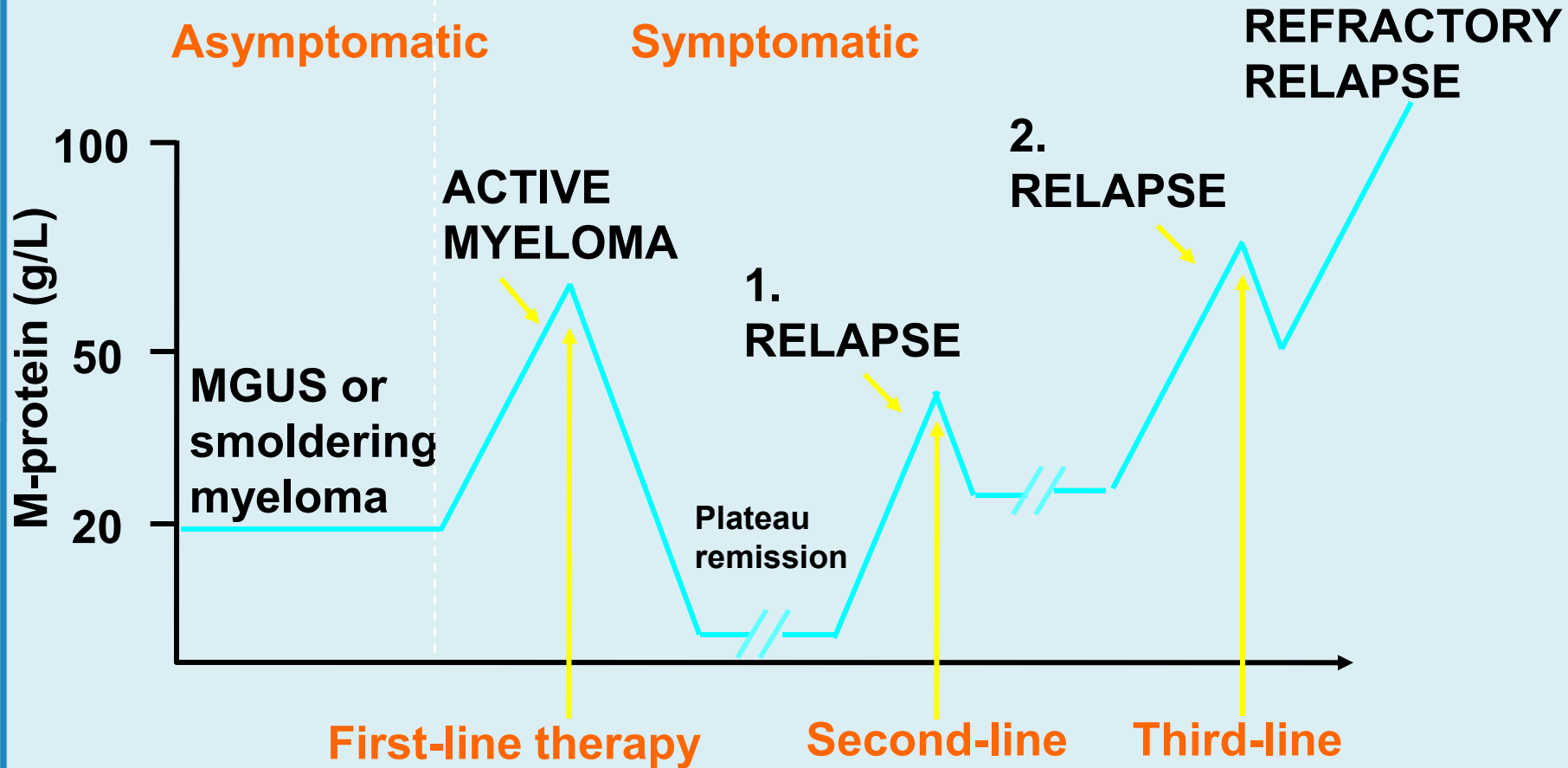
Multiple myeloma: initiation and progression



IGH@, immunoglobulin heavy chain gene locus; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance.

Figure adapted from: Morgan GJ et al. *Nat Rev Cancer* 2012;12:335–48.

Natural history of multiple myeloma

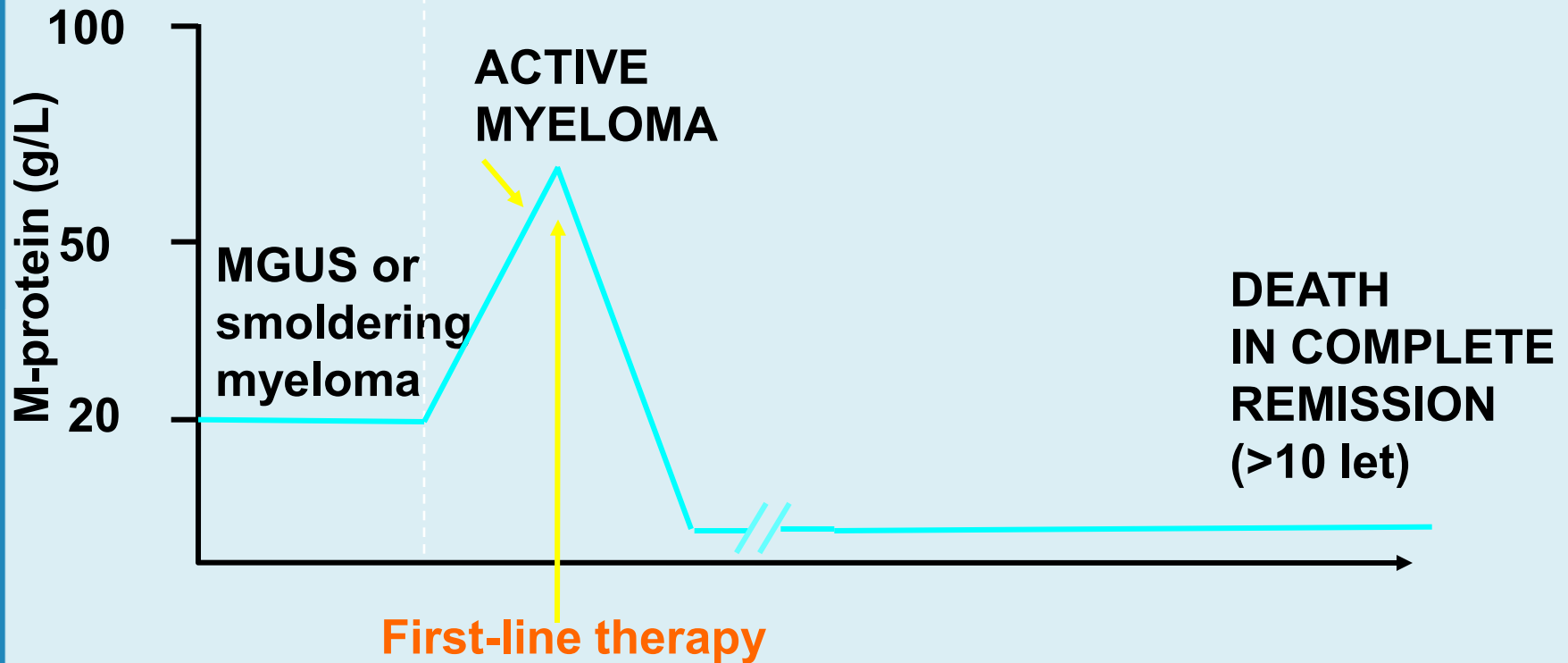


Operative cure of multiple myeloma



Asymptomatic

Symptomatic

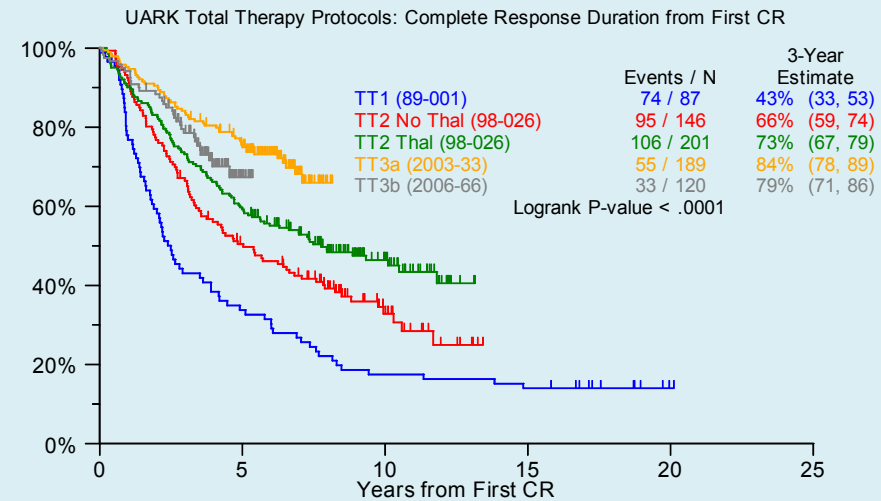
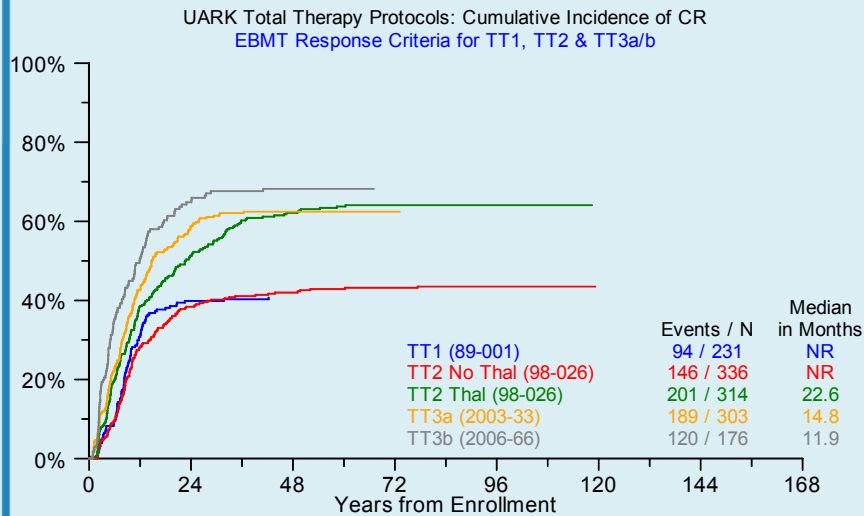
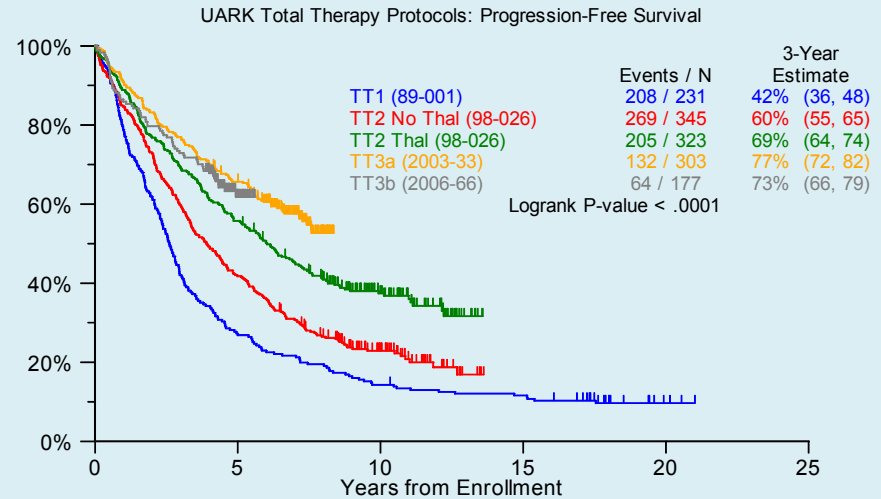
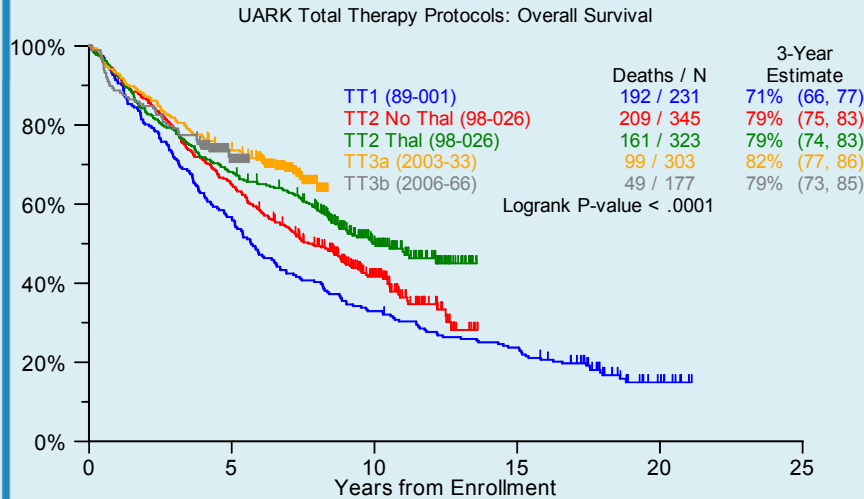


What has been achieved until now?

**Total Therapy incorporates
proven agents up front for an
“all-out attack”
on myeloma in order to destroy the
myeloma cells at the outset and not
give them an opportunity to survive.**

UAMS/Myeloma Institute website

Total Therapy as an example of extending survival toward curability



[Barlogie et al: Blood. 2014 Nov 13; 124\(20\): 3043-3051.](#)

The assessment of curability, at least in the context of melphalan-based autotransplants, requires a minimum follow-up of 10 or more years.

TT3 cure fractions estimated:

- 50% for low-risk MM.**
- 15% for high-risk MM,**

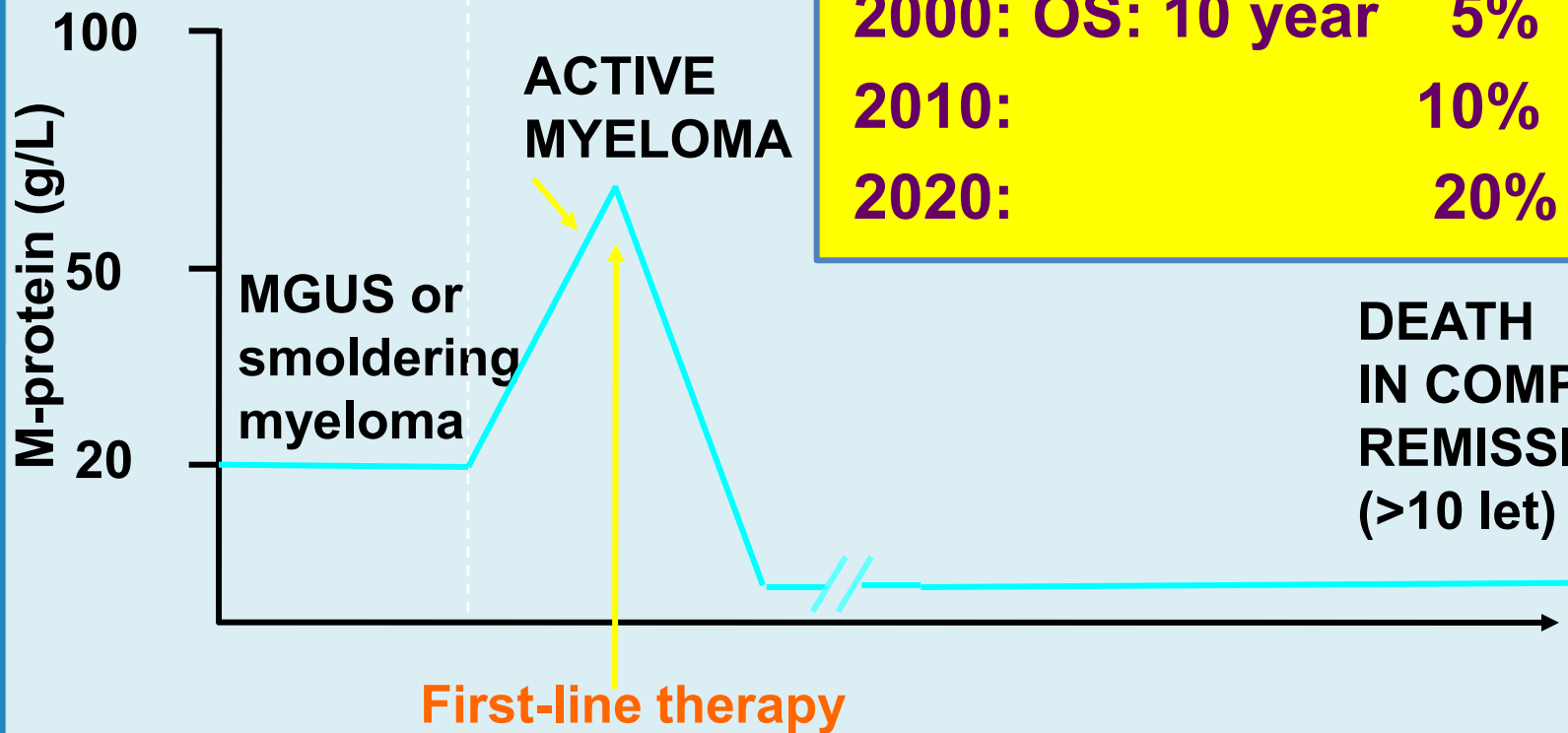
[Barlogie et al: Blood. 2014 Nov 13; 124\(20\): 3043–3051.](#)

Operative cure of multiple myeloma



Asymptomatic

Symptomatic



Kam směřujeme?

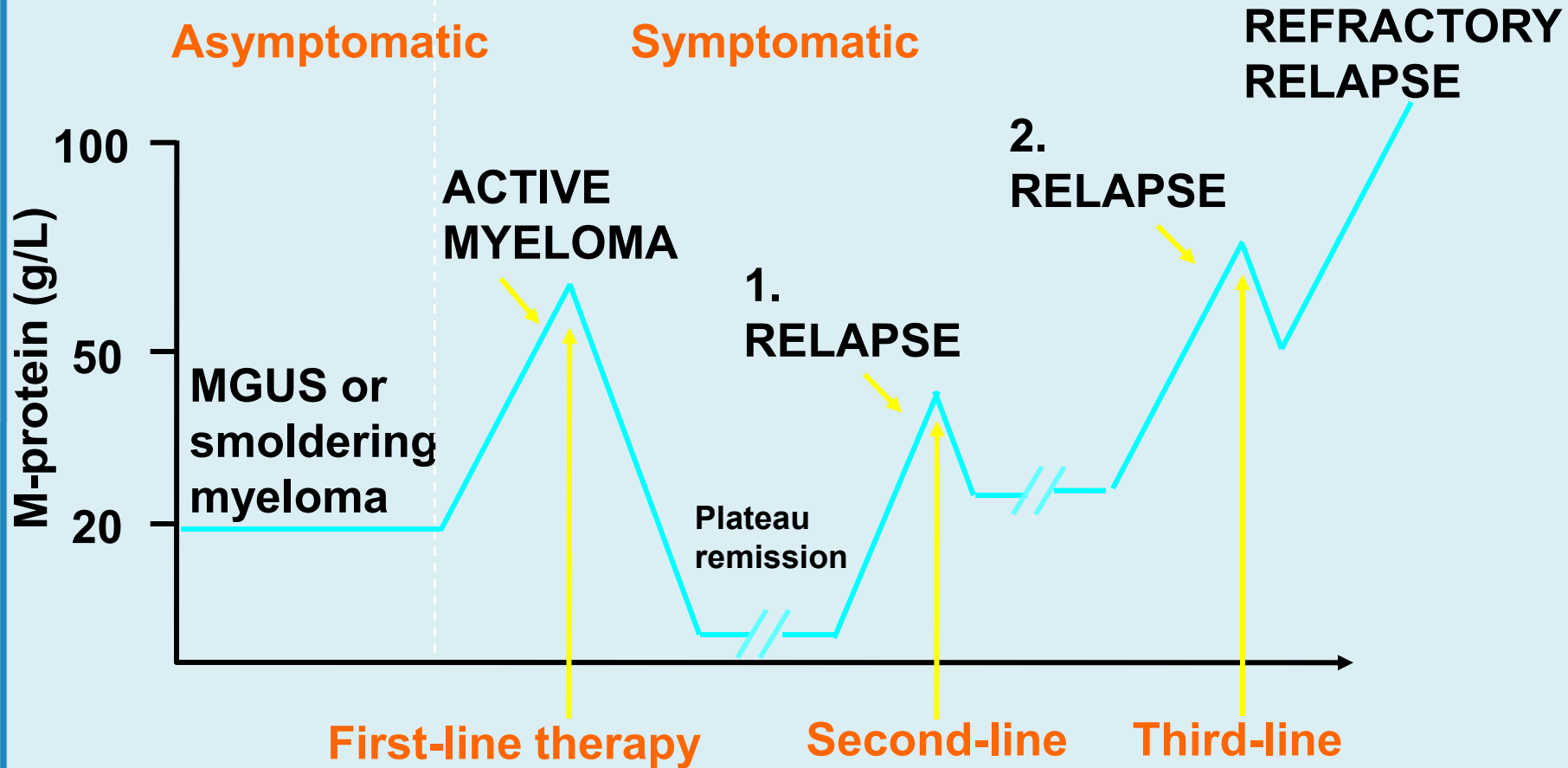
Tam kde to jde intenzivní léčbou
k vyléčení

Limitací je však přeregulovanost EU
nepochopení pojišťoven

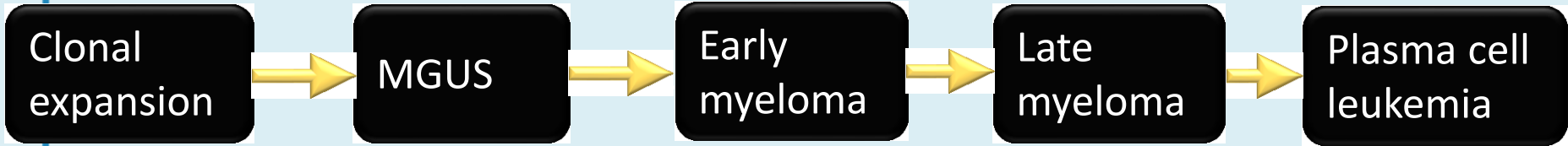
a

velká konzervativnost lékařů

Natural history of multiple myeloma

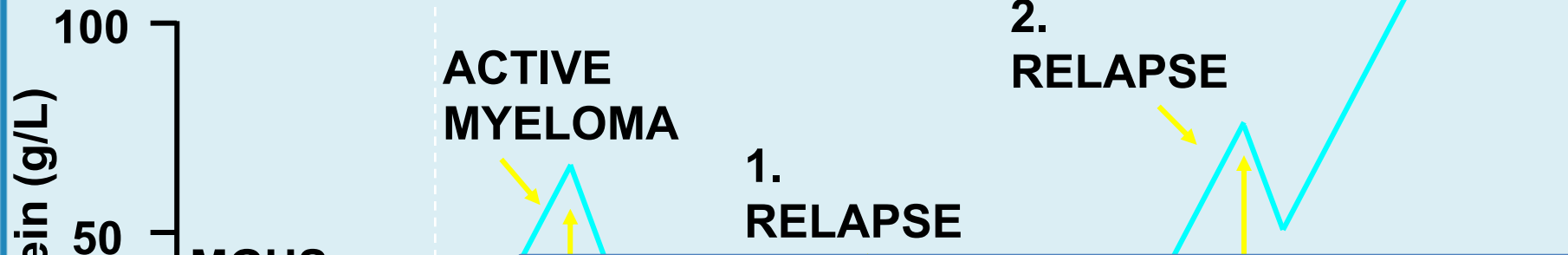


Natural history of multiple myeloma



Asymptomatic

Symptomatic



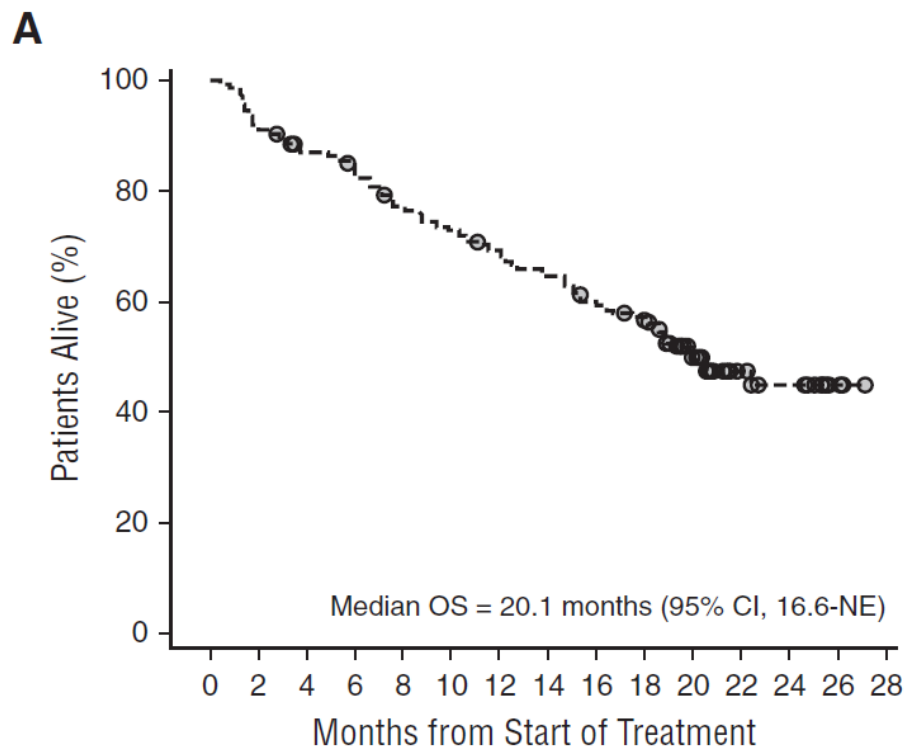
SENZITIVNÍ RELAPS 1-3

2000	25%	PFS 12 měsíců
2010	50%	PFS 18
2015	80%	PFS 30 měsíců

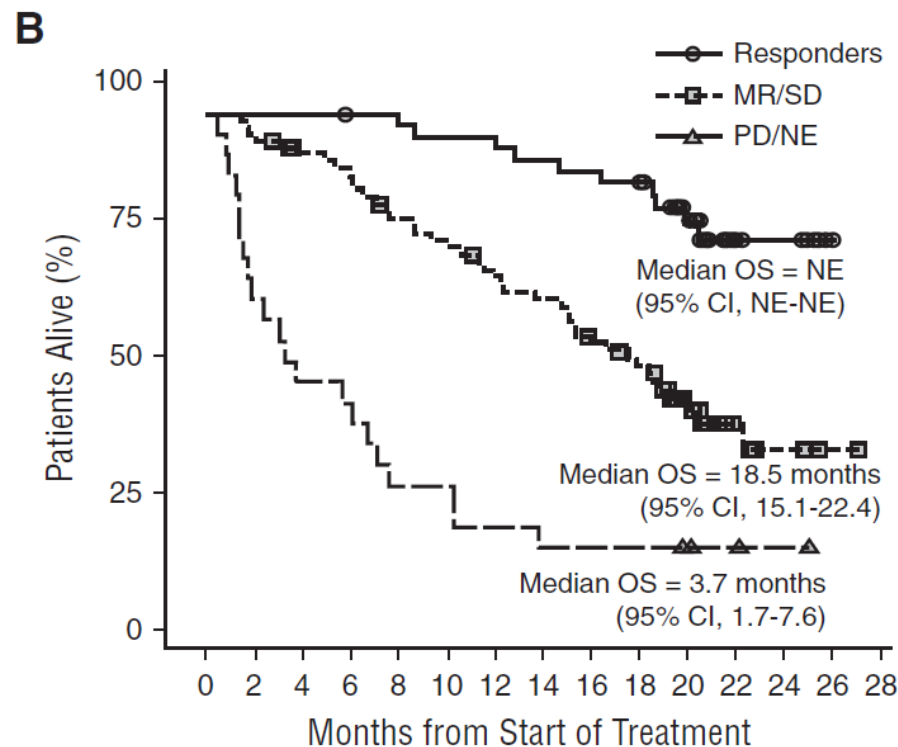
First-line

OS in the combined daratumumab 16 mg/kg group.

The median OS of patients in (A) the combined data set and (B) stratified by response category are shown.



Patients at risk 148 136 125 119 108 103 96 90 82 77 51 22 16 3 0



Patients at risk

Responders	46	46	46	45	44	43	43	41	40	39	28	12	11	2	0
MR/SD	77	74	67	63	57	53	48	45	38	34	20	8	4	1	0
PD/NE	25	16	12	11	7	7	5	4	4	4	3	2	1	0	0

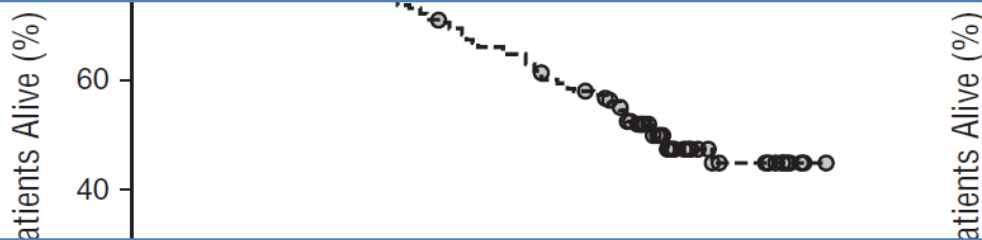
OS - overall survival
 MR – minimal response
 SD – stable disease
 PD – progressive disease
 NE – not evaluable

Usmani S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44

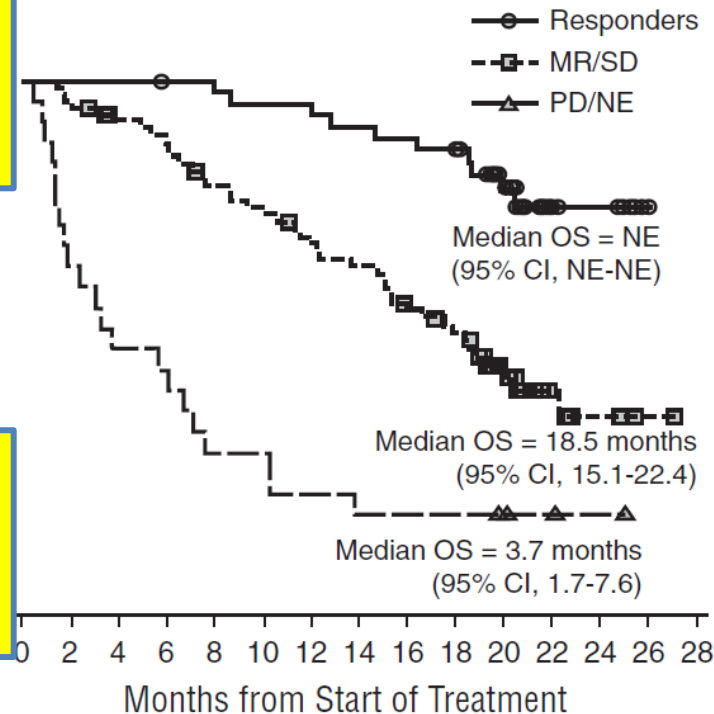
OS in the combined daratumumab 16 mg/kg group.

The median OS of patients in (A) the combined data set and (B) stratified by response category are shown.

OS: SENZITIVNÍ: ? (> 30 m)



OS: REZISTENTNÍ: 3,7 m



Months from Start of Treatment

Patients at risk 148 136 125 119 108 103 96 90 82 77 51 22 16 3 0

Patients at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Responders	46	46	46	45	44	43	43	41	40	39	28	12	11	2	0
MR/SD	77	74	67	63	57	53	48	45	38	34	20	8	4	1	0
PD/NE	25	16	12	11	7	7	5	4	4	4	3	2	1	0	0

OS - overall survival
MR – minimal response
SD – stable disease
PD – progressive disease
NE – not evaluable

Úvod

Přehled nových léčebných možností

Studies in relapsed/ refractory myeloma

TRIPLET COMBO OVERVIEW

At least seven recent randomized phase 3 trials support triplet therapy

IFM2005-04: VTD vs VD

ASPIRE: KRd vs Rd

ELOQUENT2: Erd vs Rd

TOURMALINE MM1: Ird vs Rd

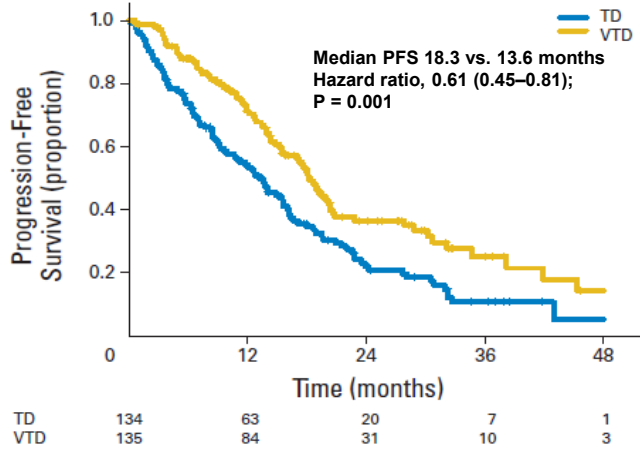
POLLUX: DRd vs Rd

PANORAMA1: PVd vs Vd

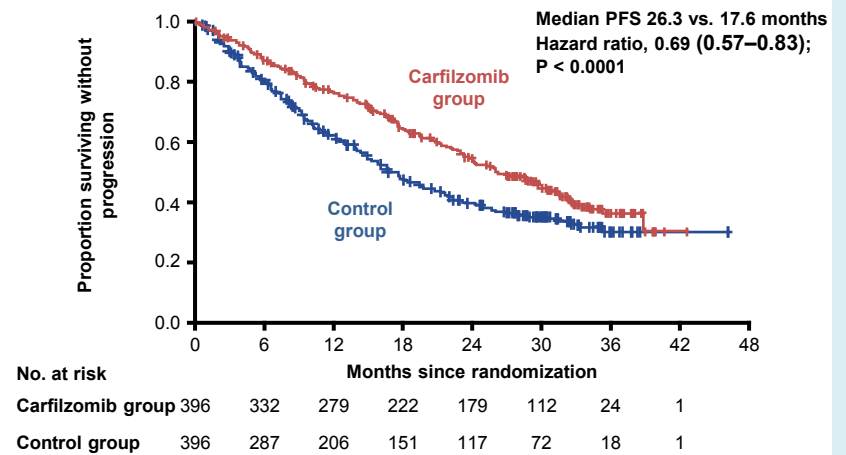
CASTOR: DVd vs Vd

ERd, elotuzumab, lenalidomide and dexamethasone; IRd, ixazomib, lenalidomide and dexamethasone; KRd, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone; MP, melphalan and prednisone; MPV, melphalan, prednisone and bortezomib; PanVd, panobinostat, bortezomib and dexamethasone; Rd, lenalidomide and dexamethasone; VD, bortezomib and dexamethasone; VRD, bortezomib, lenalidomide and dexamethasone; VTD, bortezomib, thalidomide and dexamethasone. DVd, dardumumab, bortezomib, dexamethasone.

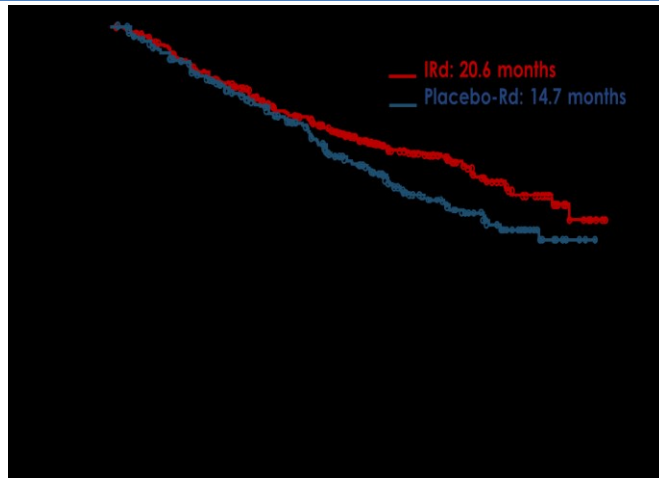
MMVAR/IFM 2005-04¹



ASPIRE²



TOURMALINE MM1³



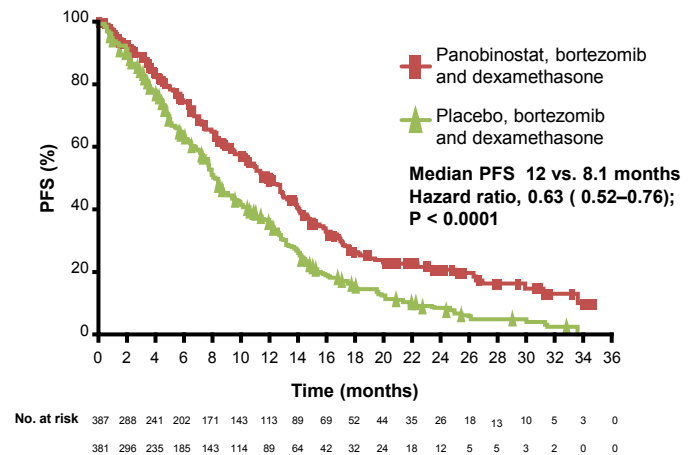
Common* Grade 3/4 AEs:

- **With VTD:** peripheral neuropathy, infection, thrombocytopenia, anemia and fatigue¹

- in the **carfilzomib group:** hypokalemia, neutropenia, thrombocytopenia²

- in the **ixazomib group:** thrombocytopenia,

PANORAMA-1⁴



diarrhea, rash³

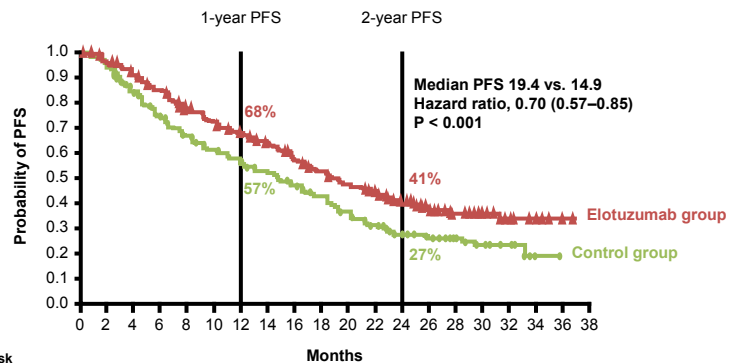
- in the **panobinostat group:** diarrhea,

asthenia/fatigue, nausea, vomiting, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia and neutropenia⁴

AEs reported in ≥ 5% of patients that were ≥ 3% more common in the investigational arm.

1. Garderet L et al. *JCO* 2012;30:2475–82; 2. Stewart AK et al. *N Engl J Med* 2015;372:142–52; 3. Moreau P et al. *N Engl J Med* 2016;374:1621–34.; 4. San Miguel JF et al. *Lancet Oncol* 2014;15:1195–206

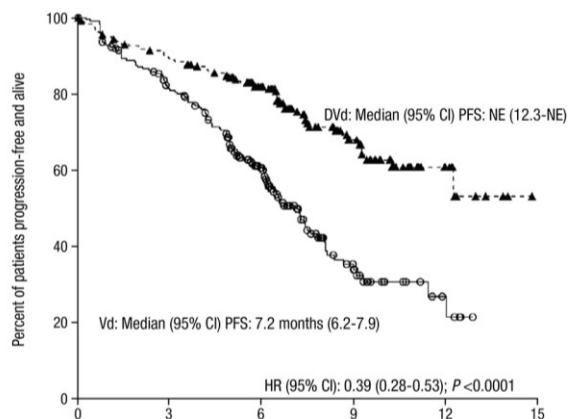
ELOQUENT-1¹



No. at risk

Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
Elotuzumab group	321	303	279	259	232	215	195	178	157	143	128	117	85	59	42	32	12	7	1	0
Control group	325	295	249	216	192	173	158	241	123	106	89	72	48	36	21	13	7	2	0	0

CASTOR²



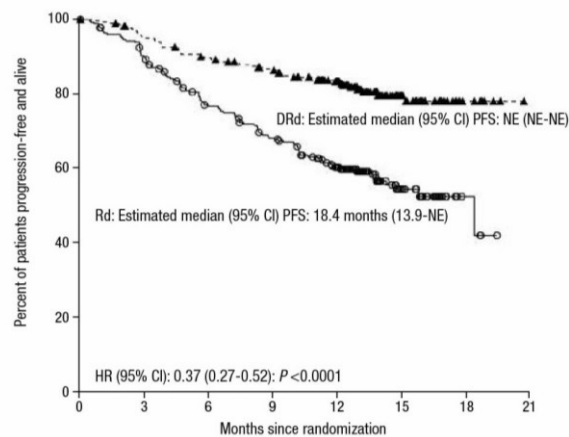
Patients at risk

Months since randomization	0	3	6	9	12	15
Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

Common* Grade 3/4 AEs:

- in **elotuzumab group**: lymphocytopenia¹
- with **daratumumab + bortezomib/dexamethasone**: thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia and hypertension³
- with **daratumumab + lenalidomide/dexamethasone**: neutropenia and infections⁴

POLLUX⁴



Patients at risk

Months since randomization	0	3	6	9	12	15	18	21
Rd	283	249	206	179	139	36	5	0
DRd	286	266	248	232	189	55	8	0

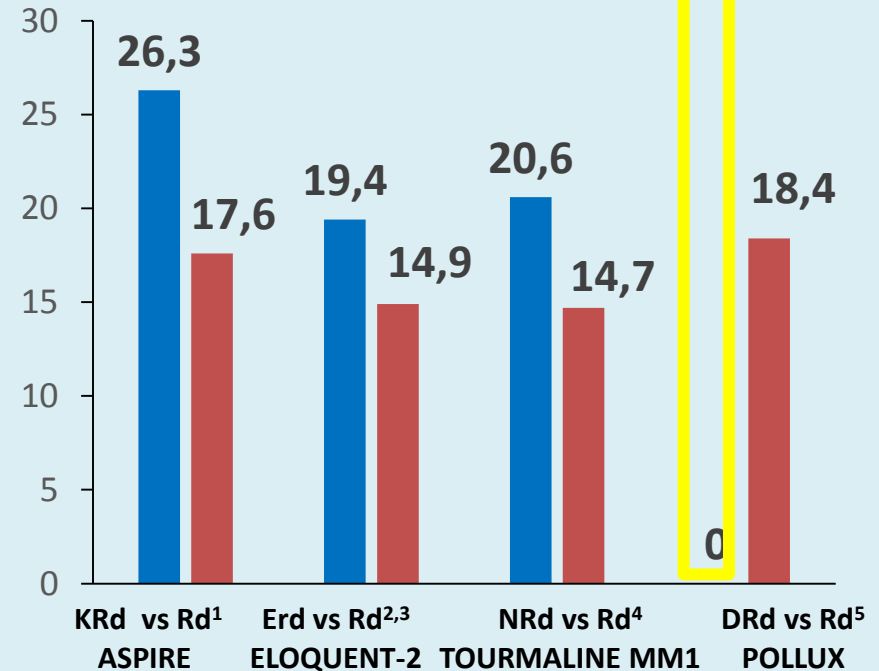
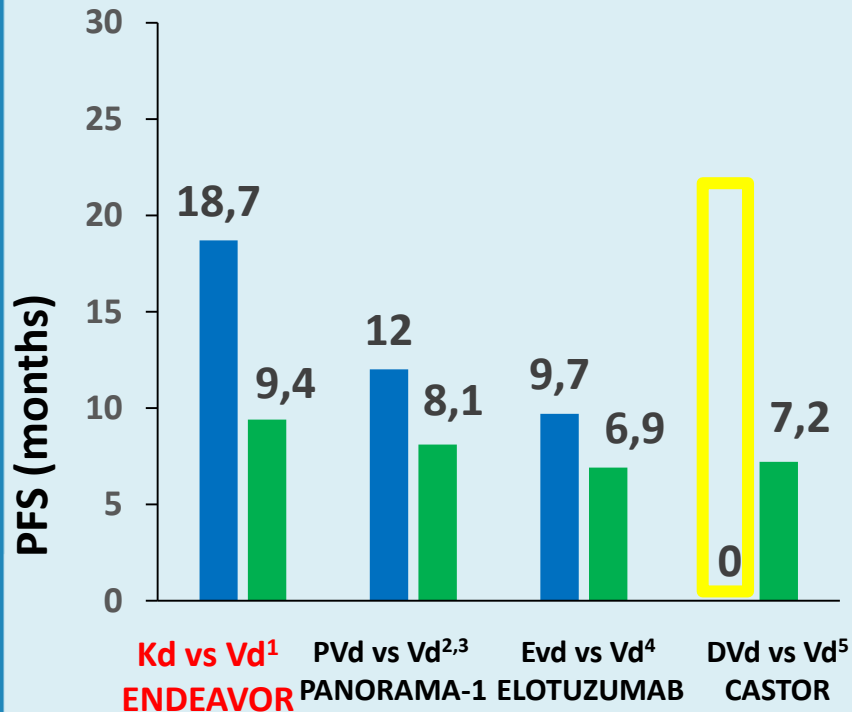
AEs reported in $\geq 5\%$ of patients that were $\geq 3\%$ more common in the investigational arm.

1. Lonial S et al. *N Engl J Med* 2015;373:621-31; 2. Palumbo A et al. Presented at: 21st Congress of the European Hematology Association (EHA); June 9-12 2016; Copenhagen, Denmark. Abstract LB2236; 3 Palumbo et al. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago, IL: Abstract LBA44; 4. Dimopoulos DA et al. Presented at: 21st Congress of the European Hematology Association (EHA); June 9-12 2016; Copenhagen, Denmark. Abstract LB2238.

PFS rates in trials of triplet regimens

bortezomib-based studies

lenalidomide-based studies



1. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38.

2. San-Miguel JF, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1195-1206.;

3. San-Miguel JF, et al. *Blood.* 2015;126(23):Abstract 3026.;

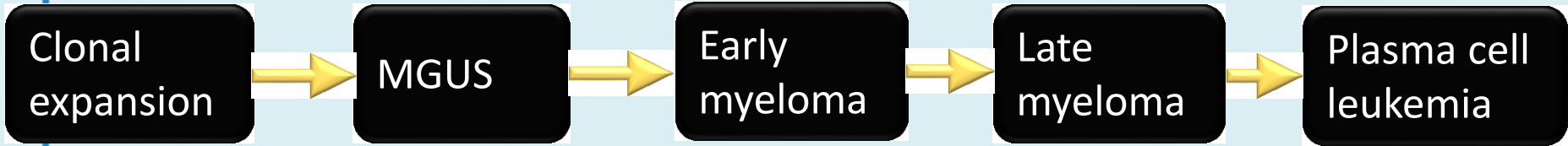
4. Jakubowiak A, et al. *Blood.* 2016;127(23):2833-2840.;;5. Palumbo A, et al. ASCO 2016.

*1 to 3 prior therapies

K, carfilzomib; E, elotuzumab; N, ixazomib; D, daratumumab; K, carfilzomib; E, elotuzumab; P, panobinostat; V, bortezomib

Note: Above data are not from comparative studies and must be interpreted with caution

Natural history of multiple myeloma



Asymptomatic

Symptomatic



SENZITIVNÍ RELAPS 1-3

2000	25%	PFS 12 měsíců
2010	50%	PFS 18
2015	80%	PFS 30 měsíců

Kam směřujeme?

Od dvojkominací ke trojkombinacím

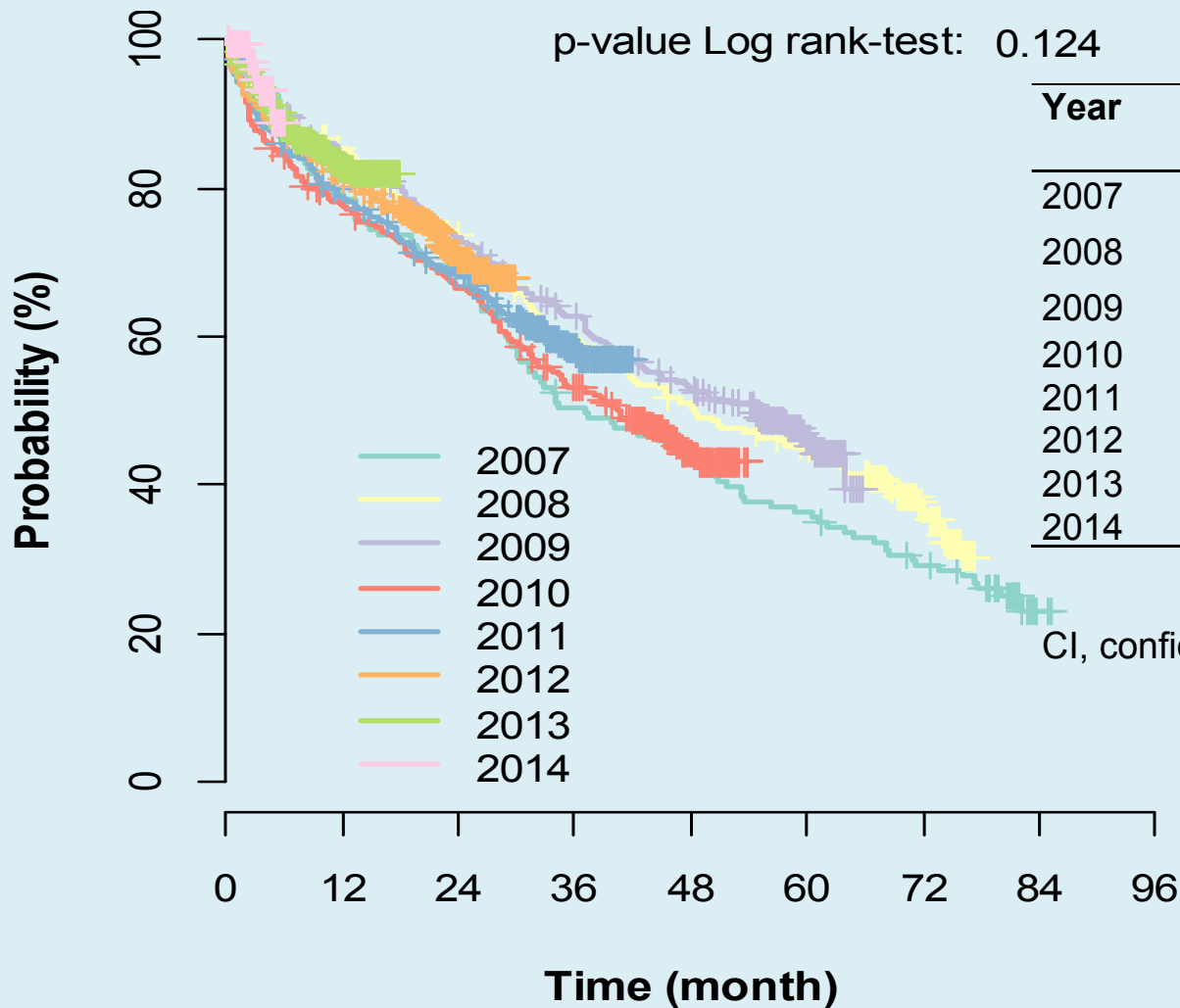
**Od měsíčních nákladů 130 tis.
k měsíčním nákladům 200, 300,..... tis.
pokud
je v režimu základ Rd**

Úvod

Přehled nových léčebných možností

Reálné výsledky léčby

RMG - Czech Myeloma Group

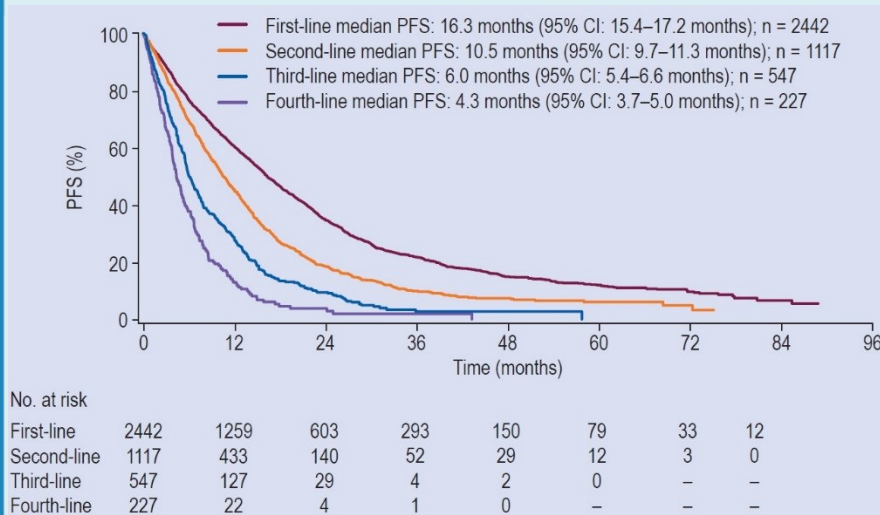


Year	Median OS (95% CI), months
2007	37.0 (25.4–48.6); n = 145
2008	48.3 (38.3–58.2); n = 288
2009	54.7 (45.7–63.7); n = 321
2010	40.5 (33.9–47.1); n = 356
2011	Not reached; n = 349
2012	Not reached; n = 411
2013	Not reached; n = 420
2014	Not reached; n = 156

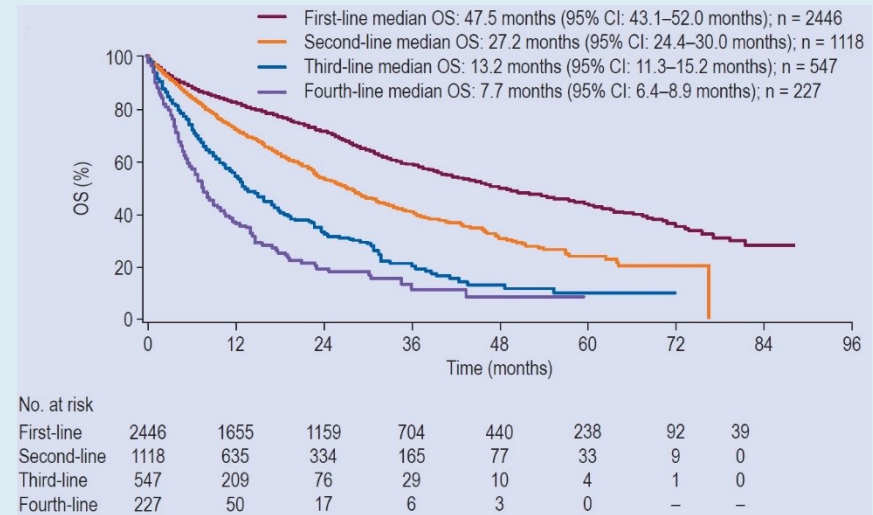
CI, confidence interval; OS, overall survival.

There is a gap between real world treatment outcomes and clinical trials (Czech RMG, 2/2)

PFS from initiation of treatment, by treatment line



OS from initiation of treatment, by treatment line



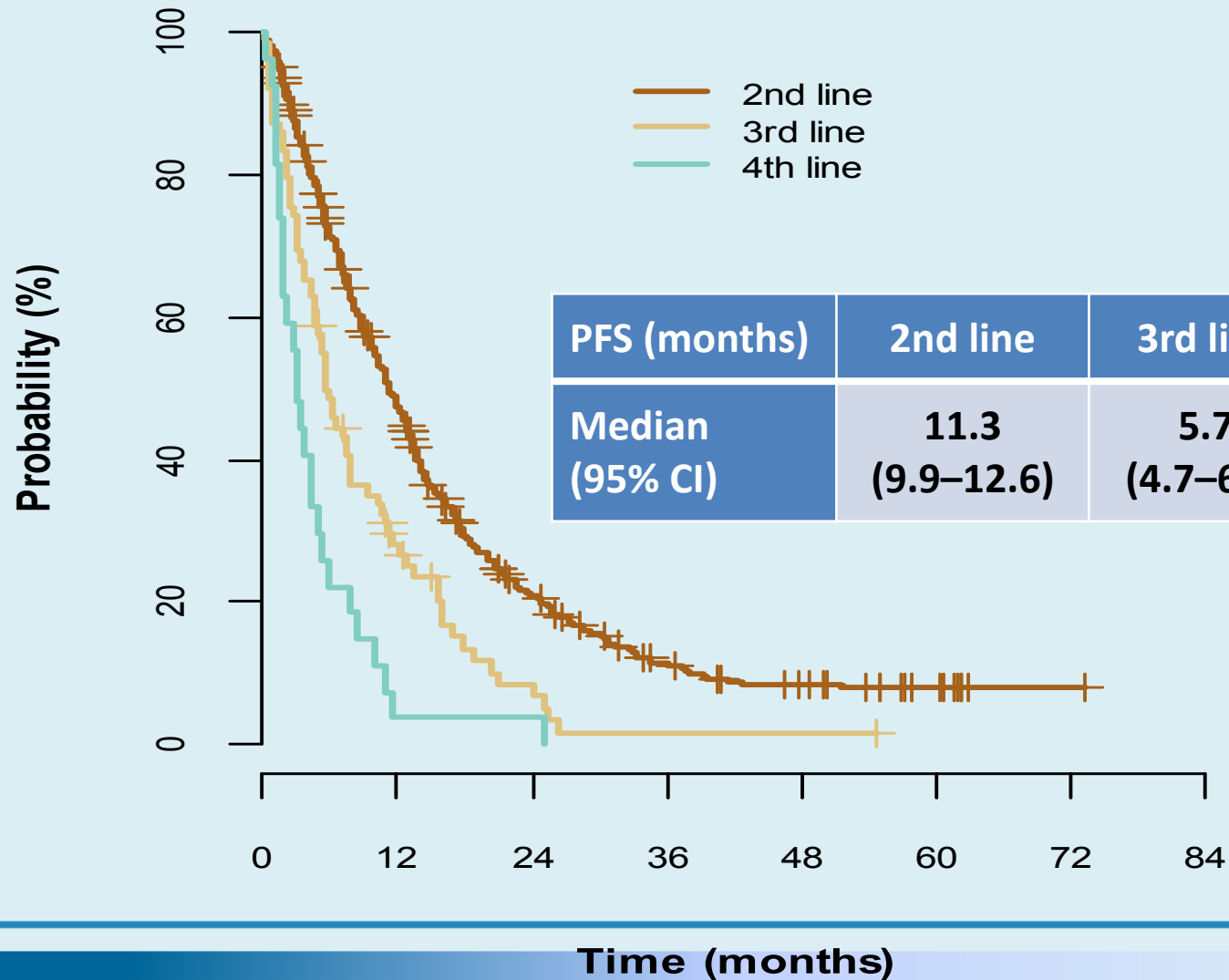
Median PFS:
 1st line – 16.3
 2nd line – 10.5
 3rd line – 6.0
 4th line – 4.4

Best response ^a	First-line (N = 2446)	Second-line (N = 1118)	Third-line (N = 547)	Fourth-line (N = 227)
ORR ^b	1415 (57.8)	494 (44.2)	151 (27.6)	46 (20.3)
sCR	109 (4.5)	25 (2.2)	7 (1.3)	0 (0.0)
CR	184 (7.5)	69 (6.2)	16 (2.9)	3 (1.3)
VGPR	600 (24.5)	191 (17.1)	57 (10.4)	11 (4.8)
PR	522 (21.3)	209 (18.7)	71 (13.0)	32 (14.1)
MR	126 (5.2)	52 (4.7)	28 (5.1)	14 (6.2)
SD	151 (6.2)	101 (9.0)	50 (9.1)	11 (4.8)
PD	321 (13.1)	330 (29.5)	244 (44.6)	123 (54.2)
NA/missing	433 (17.7)	141 (12.6)	74 (13.5)	33 (14.5)

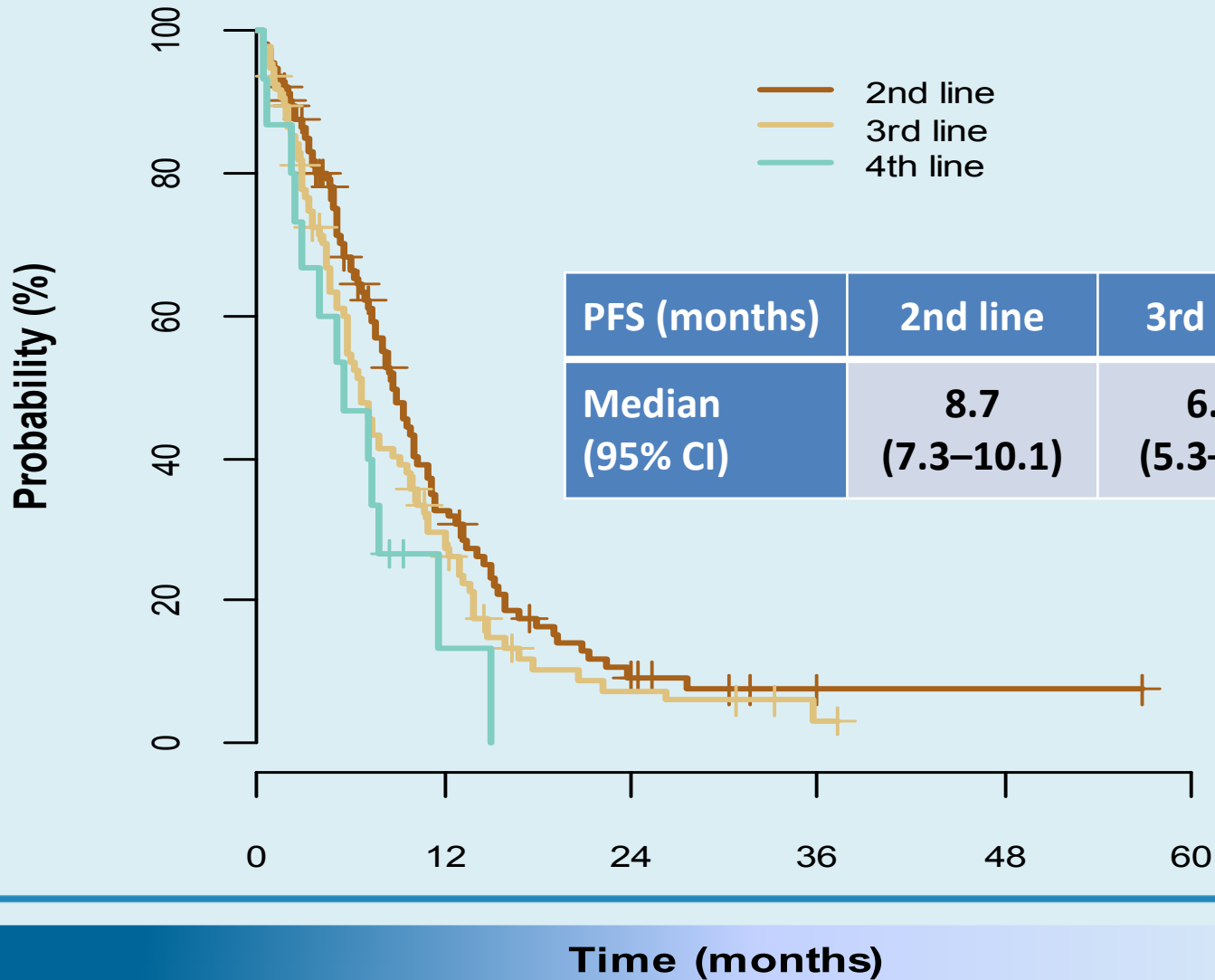
^aResponses according to IMWG risk categories. ^bORR: PR or better. CR, complete response; IMWG, International Myeloma Working Group; MR, minimal response; NA, not applicable; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; sCR, stringent complete response; SD, stable disease; VGPR, very good partial response

Median OS:
 1st line – 47.5
 2nd line – 27.2
 3rd line – 13.2
 4th line – 7.7

PFS from initiation of the BORTEZOMIB-based regimen (Czech RMG)



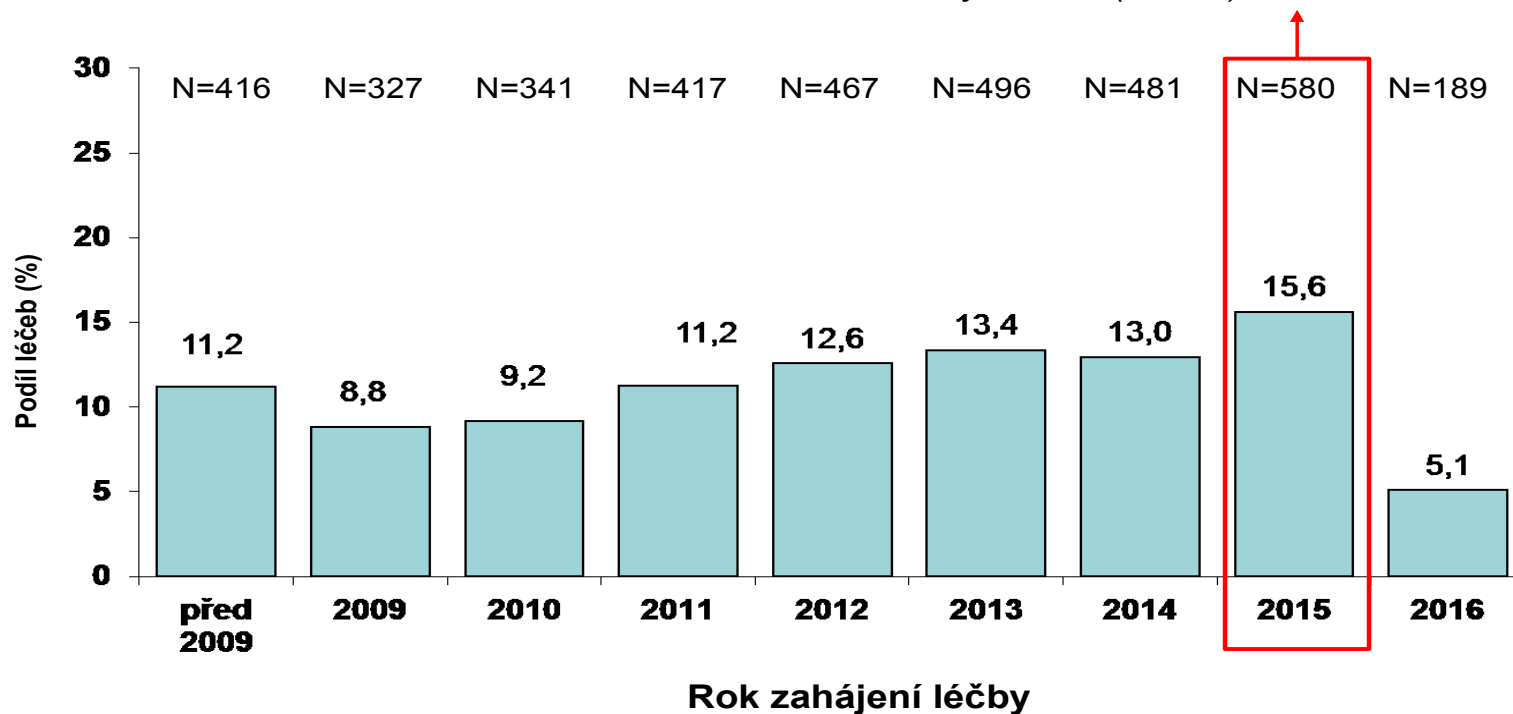
PFS from initiation of the LENALIDOMID-based regimen (Czech RMG)



Léčba bortezomibem v ČR

Všechny léčby bortezomibem k 08/2016 (N = 3714)

V roce 2015 evidujeme 536 (92.4 %) léčeb mimo klinické studie



Kam směřujeme?

**Jsme schopni dlouhodobě
monitorovat trendy na vlastních datech
z ČR**

**Vidíme zásadní rozdíly mezi výstupy
klinických studií a reálnou praxí**

Vidíme vliv regulačních zásahů

Úvod

Přehled nových léčebných možností

Reálné výsledky léčby

Reálné postupy léčby

Relapse/Refractory Multiple Myeloma

Relapse/Refractory Multiple Myeloma

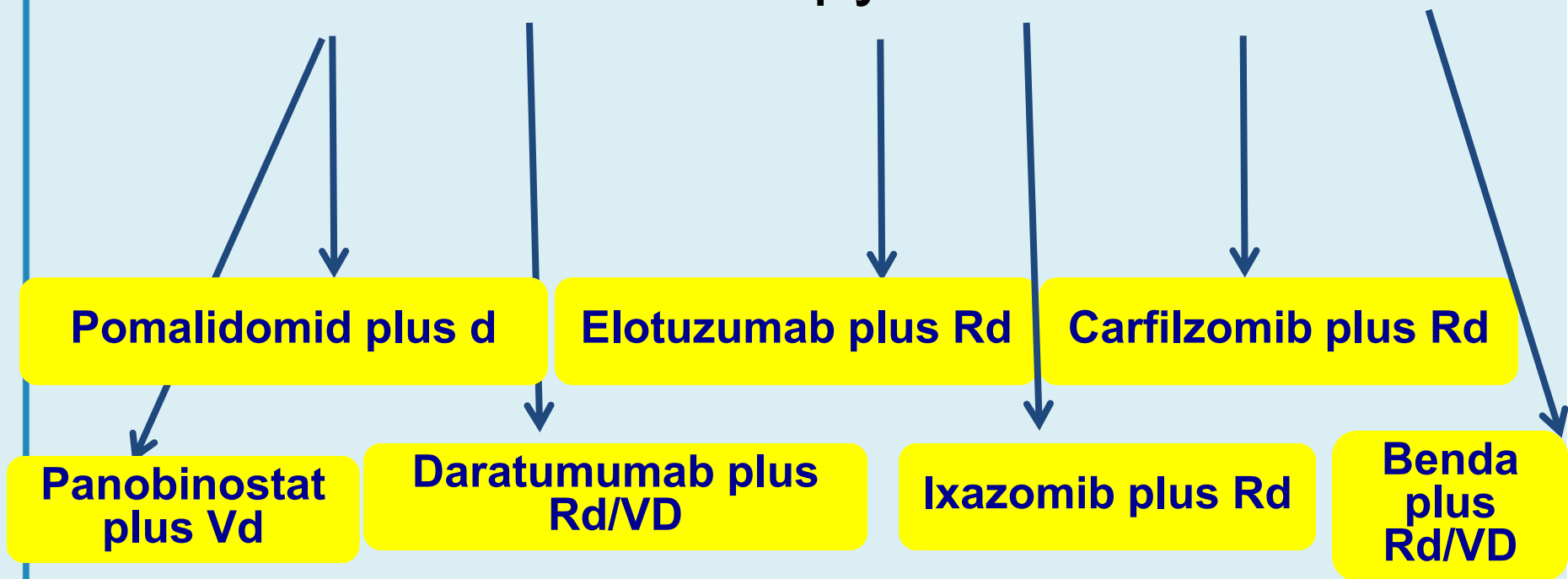
- **treatment strategy is not clear, moreover even well educated hematologists are now confused**

(after several novel drug were approved for RRMM)

Relapsed/Refractory MM patients

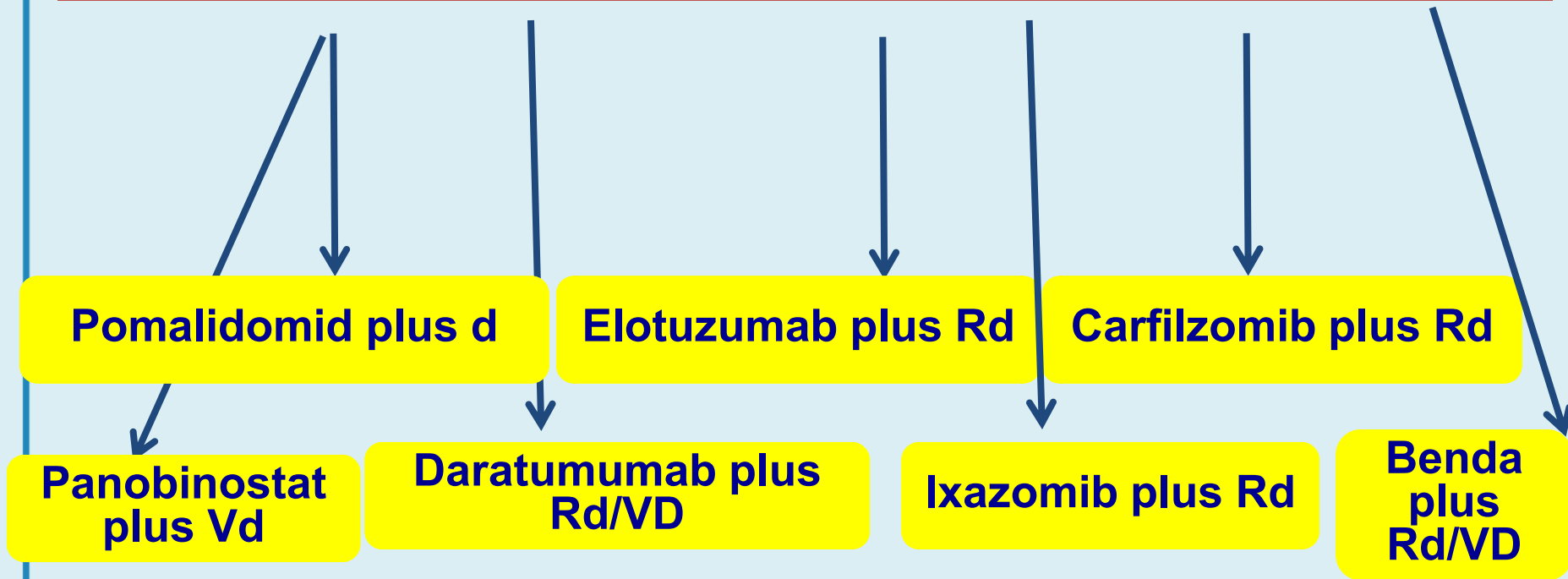
Rd/VD

Continuous therapy as backbone



Relapsed/Refractory MM patients

**Rd is backbone and the best ref arm:
14-18 months PFS**



Natural history of multiple myeloma

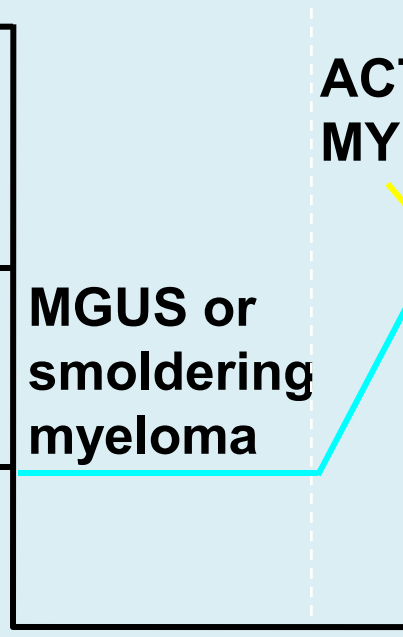


Asymptomatic

Symptomatic

REFRACTORY
RELAPSE

M-protein (g/L)



ACTIVE
MYELOMA

2.
RELAPSE

SENZITIVNÍ RELAPSY 1-3

2000	25%	PFS 12 měsíců
2010	50%	PFS 18
2015	80%	PFS 30 měsíců

First-line therapy

Second-line

Third-line

Úvod

Přehled nových léčebných možností

Reálné výsledky léčby

Reálné postupy léčby

Výstupy směrem k SÚKL a ZP

Naše zkušenost se SÚKL

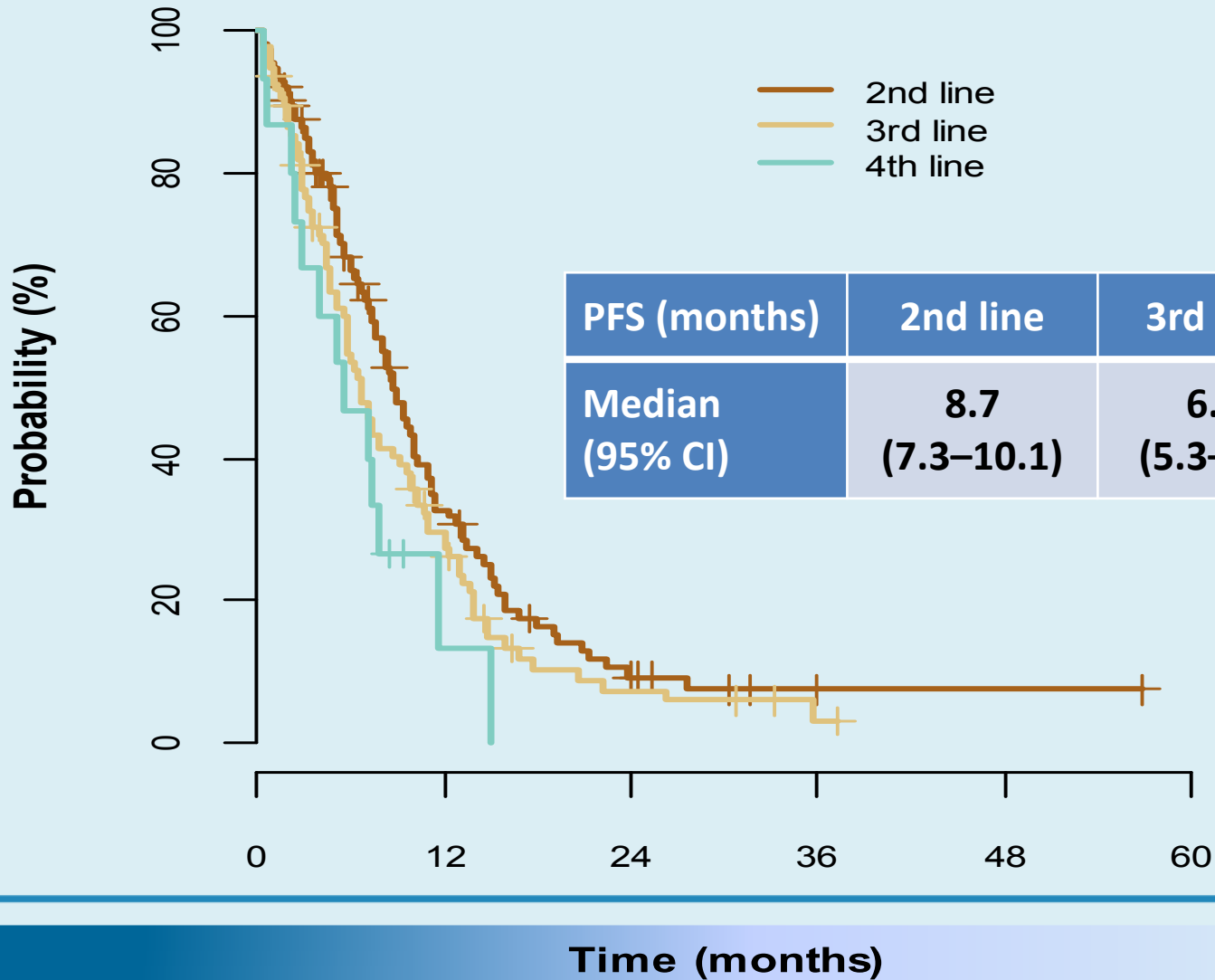
U dvou ze tří léků – vstupně zásadní regulace

Jak u bortezomibu (Velcade) tak u lenalidomidu (Revlimid) došlo vždy k deformaci schválení v EU.

- U Velcade to vedlo k dražší léčbě**
- U Revlimidu to zásadně negativně ovlivnilo celkové výsledky**

- u Imnovidu (pomalidomid) - OK**

PFS from initiation of the LENALIDOMID-based regimen (Czech RMG)



Naše zkušenost se ZP (až do roku 2015 relativně dobrá, problém je vždy u každého nového léku)

U třetího z nových inovativních léků Imnovidu (pomalidomid) je cena více než 250 tis. za měsíc léčby.

Aktivita ředitelů v roce 2016 velmi zásadně omezila používání pomalidomidu a ve VFN byl dokonce odsmlouván u VZP.

V roce 2016 mají v ČR poprvé nemocní s MM nerovnoměrnou dostupnost léčby v HOC.

Výstupy pro workshop

Nesnažme se deformovat schválenou indikaci a schválené režimy v EU“. Oproti schváleným indikacím v EU, jsme přidali pravidla pro ČR dále lék omezující jak v případě bortezomibu, tak lenalidomidu.

A nebylo to správně.

Ve výstupu byla léčba dražší nebo méně účinná.

Výstupy pro workshop

Farmaceutické firmy budou trvale a kontinuálně testovat co snese trh. Ceny léků se neustále zvyšují a tento stav je samozřejmě pro ekonomiku většiny i vyspělých zemí neakceptovatelný.

Výstupy pro workshop

**Místo omezujících pravidel by SÚKL
ve spolupráci se zdravotními
pojišťovnamí měl dojít k opatřením, které
léčbu v ČR umožní a přitom nepůjde
o ekonomicky neakceptovatelné náklady**

V řadě zemí EU jsou delší dobu používané nástroje, které se v angličtině nazývají „risk sharing“ nebo „cost sharing“.

- **Austrálie,**
- **Francie, Holandsko, Itálie**
- **Nový Zéland**
- **Švédsko**
- **Velká Británie**
- **USA**
- **.....= země s rozvinutým HTA/HE**
- **ale také Polsko,**

U mnohočetného myelomu můžeme díky vysoce účinným lékům zásadně (roky) zlepšit výsledky

- Máme 5 skupin léků s různým mechanismem účinku
- Léčíme efektivně 3-4 relapsy
- Ekonomické náklady porostou významně
(trojkominace s Rd základem startují na 300 tis.
za měsíc léčby)

U mnohočetného myelomu můžeme díky vysoce účinným lékům zásadně (roky) zlepšit výsledky

- **Rozložit díl zátěže v rámci “sharing risk” nástrojů je dle mého dobrá možnost jak ekonomickou zátěž přenést dílem na farma fy**
- **Jsme schopni provádět analýzy a sledovat trendy na vlastních datech, což nám umožňuje nasgavit obecné princip léčebné strategie, které jsou efektivní jak léčebně, tak ekonomicky**

Thank you for your attention.

