

"10 let od zahájení klinické studie 4W "



Roman Hájek pro CMG

7.4.2006

Velké Bílovice

**Mnohočetný myelom
je považován za
nevyléčitelné onemocnění**

**Mnohočetný myelom
je
léčitelné onemocnění.**

Jaké jsou šance nemocných

s diagnózou

MNOHOČETNÝ MYELOM

na dlouhodobé přežití ?

Pokrok v léčbě mnohočetného myelomu za posledních 40 let

1960

Prednis
melph

1999

Léčebná strategie se změnila:
Objevily se nové účinné léky a postupy.
Cílem je optimálně stanovit léčebnou
strategii tak, aby během 10 let léčby
byla klidová období co nejdelší a léčba
relapsů co nejkratší.

1960

Melphalan

1990

Myeloablace +
transplantace

2003/4 Bortezomib
US a EU licence

**LÉČEBNÝ POKROK JE KDYŽ
se přežití mění zásadně v čase**

**Dlouhodobé přežití
5% v 10 letech
platné v roce 1995
pro dg. MM je dnes historií**

**Díky novým léčebným metodám
a novým lékům se během
posledních 10 let změnil MM
na
chronické nádorové
onemocnění**

Bě
pr
dos
več

ROK 1965 -1990
STANDARDNÍ LÉČBA

50%

5 %

ROK 1991-1999
AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE
50% nemocných přežívá
48 měsíců (4 roky)
20% nemocných přežívá
více než 10 let

**Optimální léčbou mnohočetného myelomu
a současným „zlatým standard“
je u nově diagnostikovaných nemocných
AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE**

Používá se zpravidla u nemocných do věku 65 let

**Tento postup můžeme uplatnit
jen u 50% nemocných**

LÉČEBNÝ POKROK JE KDYŽ se přežití mění zásadně v čase

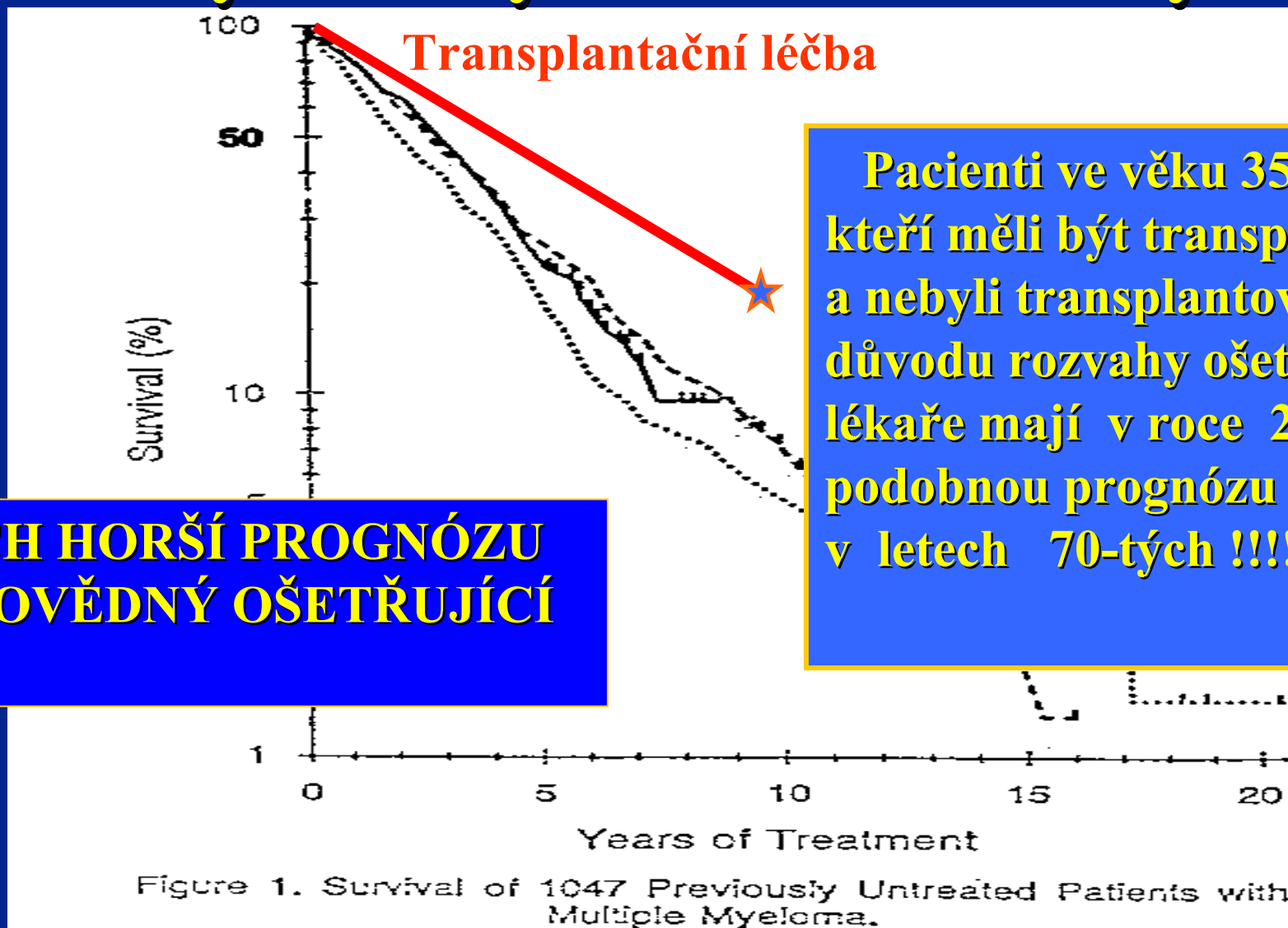
10 let – 5% (1995)

10 let – 20% (2005)

10 let – 33% (2010)

**Jde o pokrok díky zavedení autologní
transplantace do rutinní léčby.**

Srovnání dlouhodobého přežití nemocných s MM léčených různými kombinacemi cytostatik



**Jaký je reálný dopad
zavedení autologních
transplantací v ČR ?**

Klinické studie CMG s cílem dosáhnout dlouhodobého přežití **20%** v období 1995-2006

• ROK 1996

studie 4W

počet zařazených
pacientů

• ROK 2002

studie

CMG 2002

počet zařazených
pacientů

• ROK 2006

studie

CMG 2006

počet zařazených
pacientů

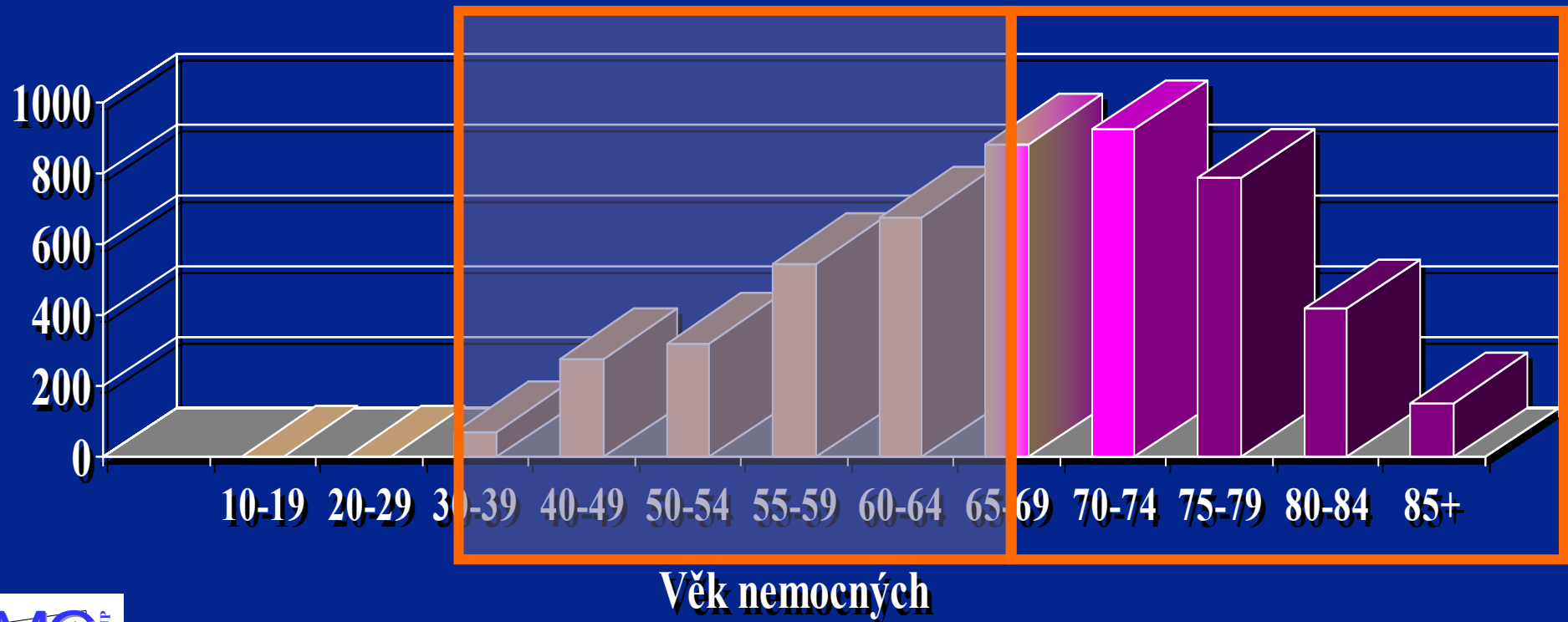
za 4 roky:

850

**Pokrok díky zavedení
autologní transplantace
do rutinní léčby.**

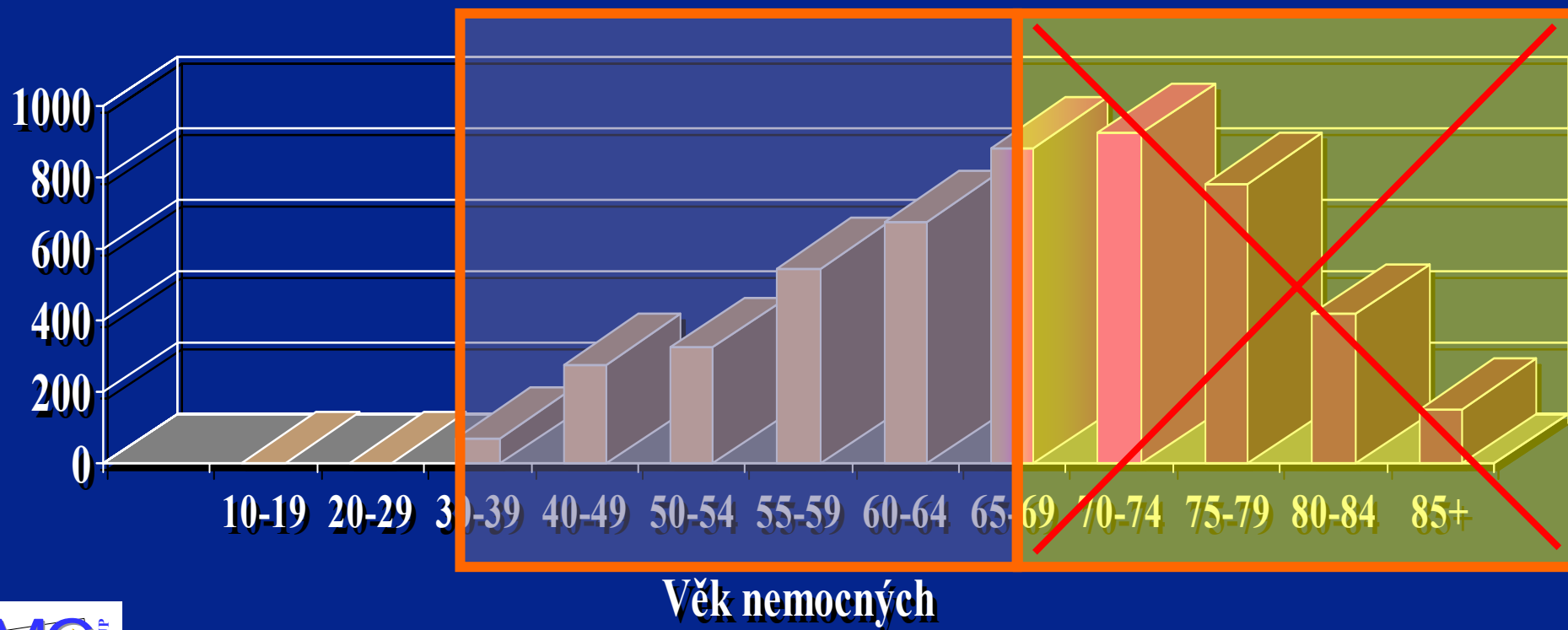
Jde o onemocnění STARŠÍHO VĚKU s nejvyšší incidencí nad 60 let

| Věková rozhraní | 0 - 67 let | 68 - 74 let | 75+ let |
|-----------------|------------|-------------|---------|
| • podíl z celku | 48 % | 28% | 27% |



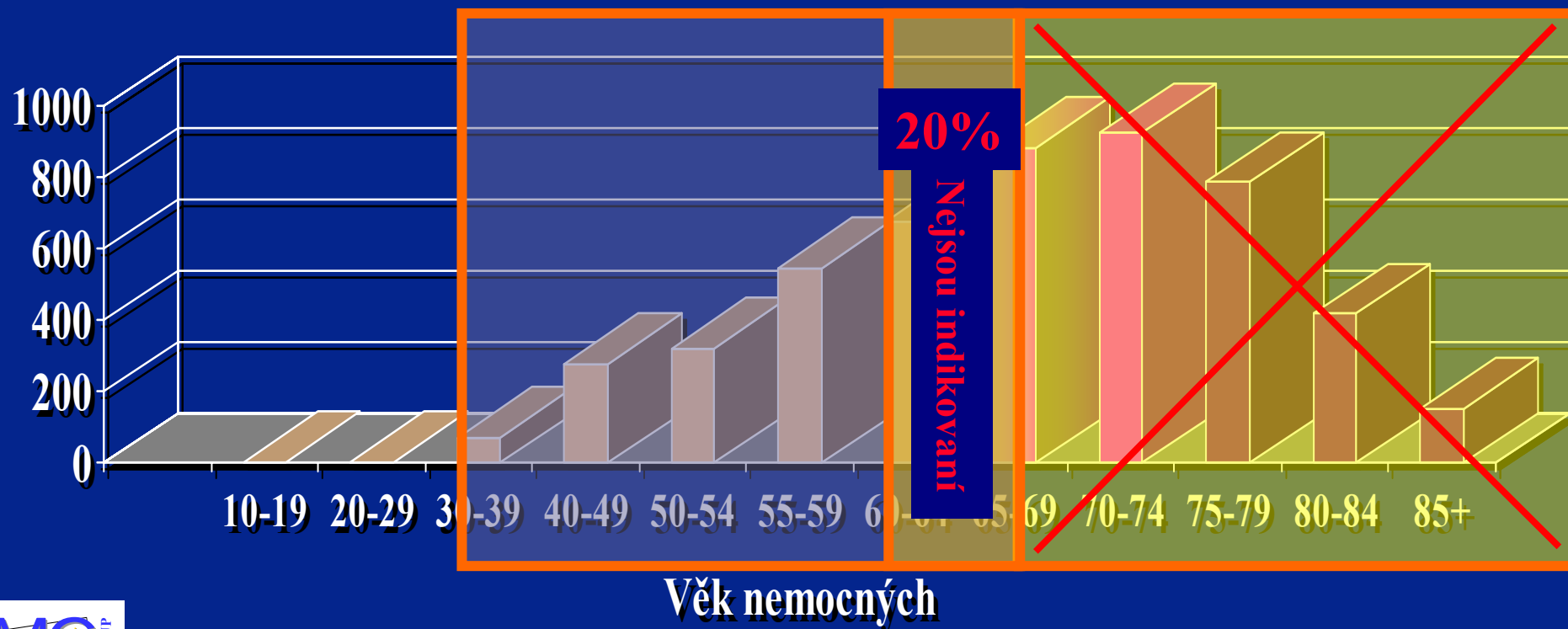
Jde o onemocnění STARŠÍHO VĚKU s nejvyšší incidencí nad 60 let

| Věková rozhraní | 0 - 67 let | 68 - 74 let | 75+ let |
|-----------------|------------|-------------|---------|
| • podíl z celku | 48 % | 28% | 27% |



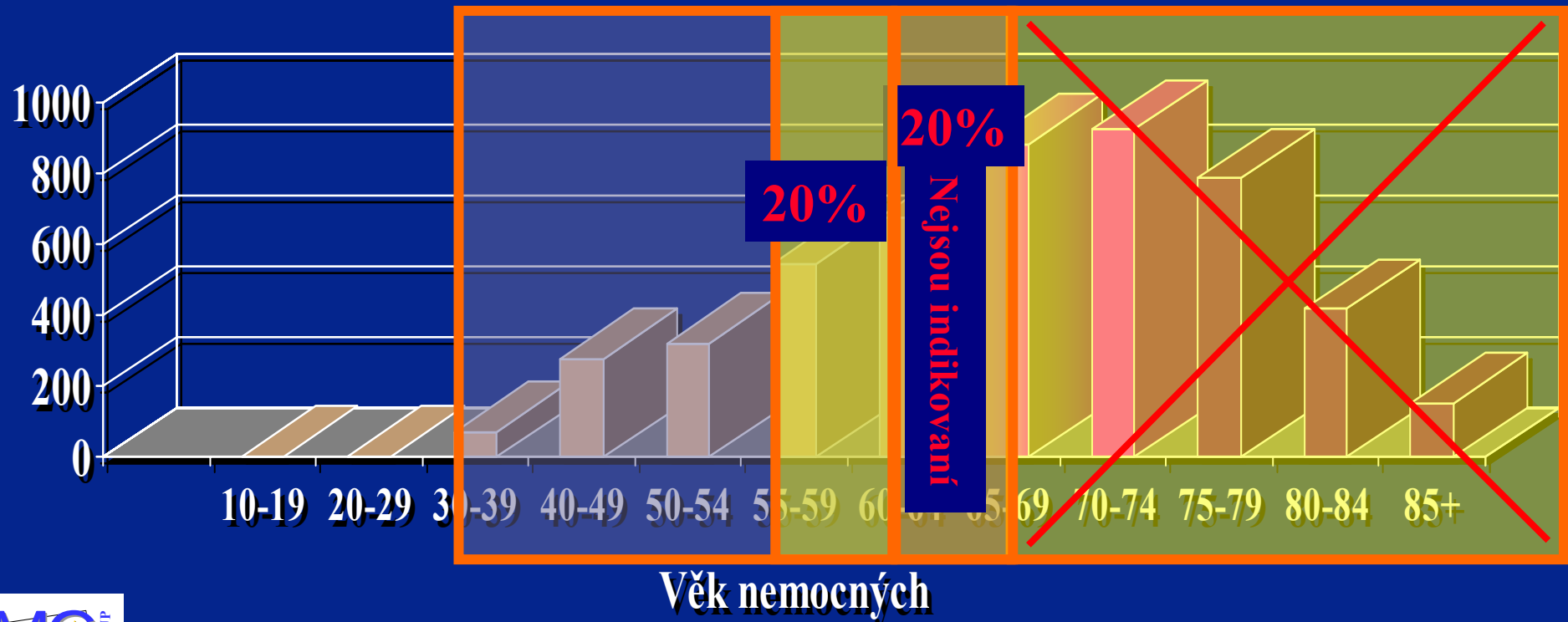
Jde o onemocnění STARŠÍHO VĚKU s nejvyšší incidencí nad 60 let

| Věková rozhraní | 0 - 67 let | 68 - 74 let | 75+ let |
|-----------------|------------|-------------|---------|
| • podíl z celku | 48 % | 28% | 27% |



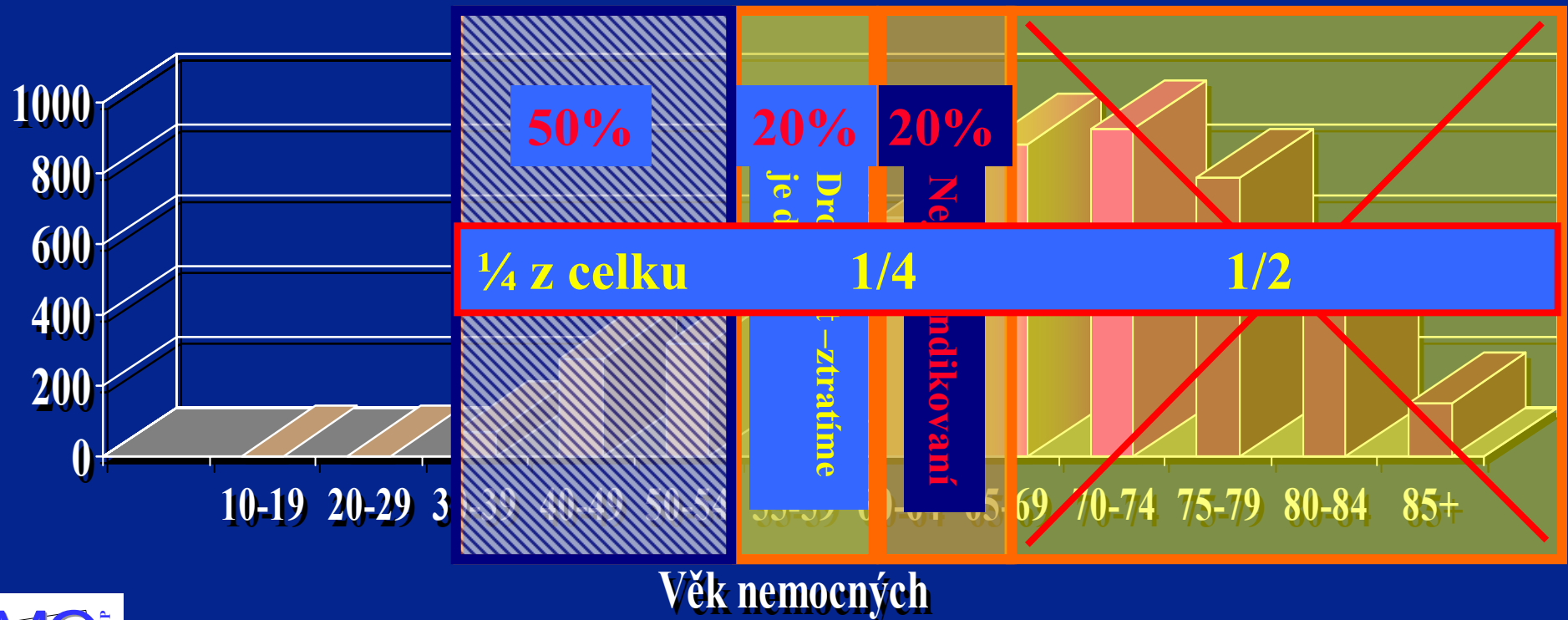
Jde o onemocnění STARŠÍHO VĚKU s nejvyšší incidencí nad 60 let

| Věková rozhraní | 0 - 67 let | 68 - 74 let | 75+ let |
|-----------------|------------|-------------|---------|
| • podíl z celku | 48 % | 28% | 27% |



Jde o onemocnění STARŠÍHO VĚKU s nejvyšší incidencí nad 60 let

| Věková rozhraní | 0 - 67 let | 68 - 74 let | 75+ let |
|-----------------|------------|-------------|---------|
| • podíl z celku | 48 % | 28% | 27% |



**V každodenním životě
má přínos z AT jen
1/4
všech nemocných s MM**

**Mohou výsledky AT ovlivnit
celkové výsledky tak,
aby ze všech nemocných
s MM přeživalo více než 20%
nemocných?**

Dvě podmínky nejméně

1. Dobré vlastní výsledky

2. Celoplošné použití AT u co nejvíce vhodných nemocných.

1. Dobré vlastní výsledky

**Máme kvalitní vlastní
výsledky u AT?**

MEZINÁRODNÍ KLINICKÉ STUDIE CMG

Klinická studie

4W

1996 - 2002

Klinická studie

CMG 2002

2002 - 2006

Klinická studie

CMG 2006

2006 - 2010



MULTICENTRIC RANDOMISED CLINICAL TRIAL „4W“ Xth Annual Report Summary

Principal Investigator:

J. Vorlíček

Co-principal Investigators:

R. Hájek, Z. Adam, M. Krejčí,
J. Mayer, V. Ščudla, E. Thótová,
V. Koza, K. Indrák

Data Analysis:

A. Svobodník, L. Dušek

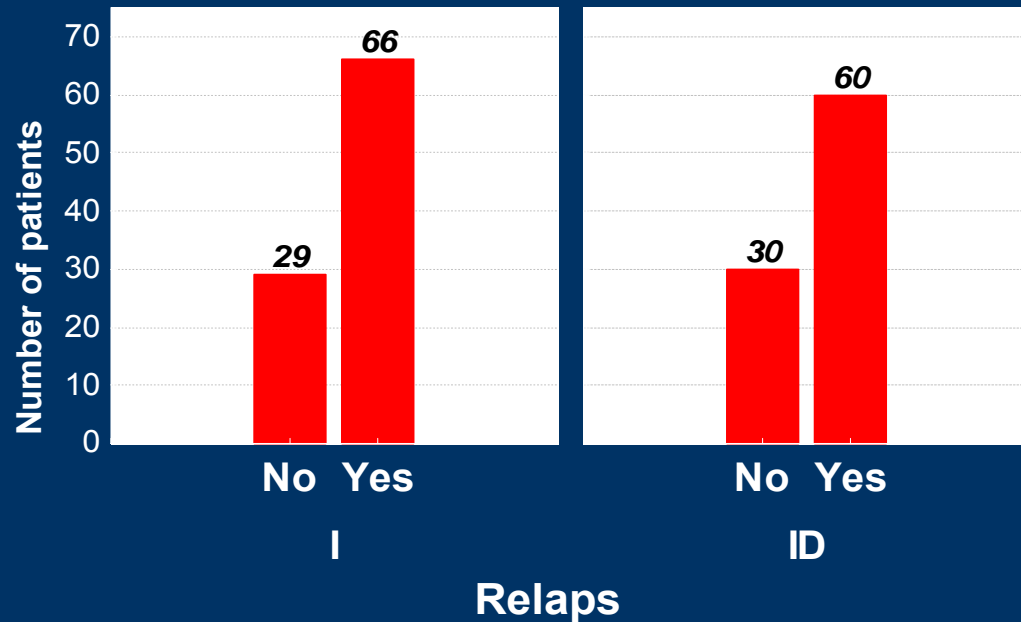
Data Center:

CBA LF MU

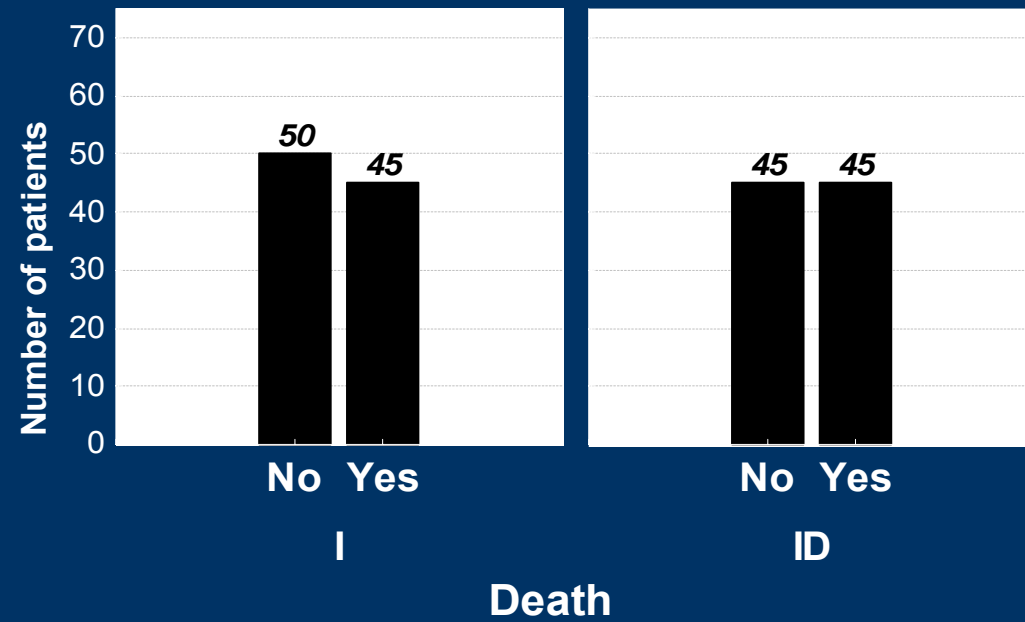
PRIMARY ENDPOINT ANALYSIS

Relapses, Deaths

Number of Relapses in Treatment Groups



Number of Deaths in Treatment Groups



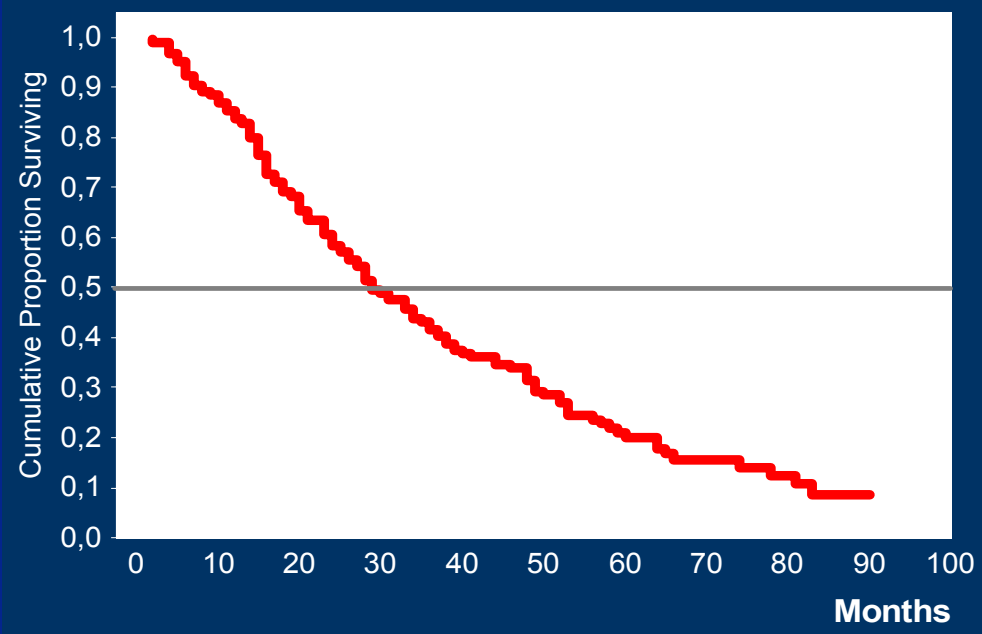
Displays show the number of deaths and relapses in treatment groups. Total number of 126 relapses and 90 deaths were registered over the course of study.

PRIMARY ENDPOINT ANALYSIS

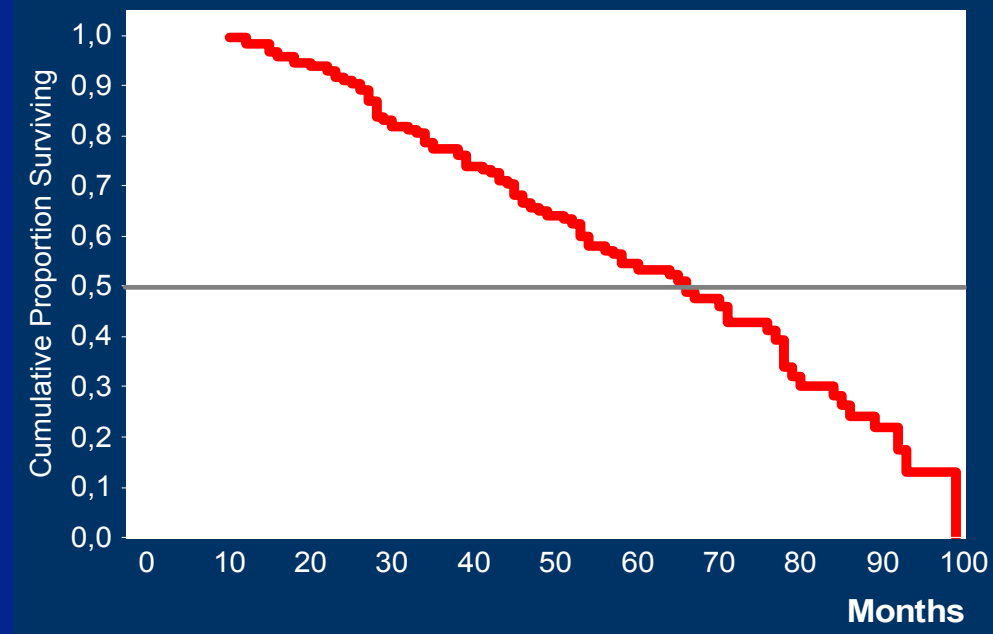
Event Free Survival, Overall Survival

| Basic statistical summary (percentiles of survival times) | | | | |
|--|-----|------|------|--------------|
| | | I | ID | All patients |
| EFS | 25% | 16.0 | 16.0 | 16.0 |
| | 50% | 30.4 | 28.0 | 29.0 |
| OS | 25% | 41.5 | 33.7 | 39.0 |
| | 50% | 58.9 | 67.2 | 66.0 |

Event Free Survival



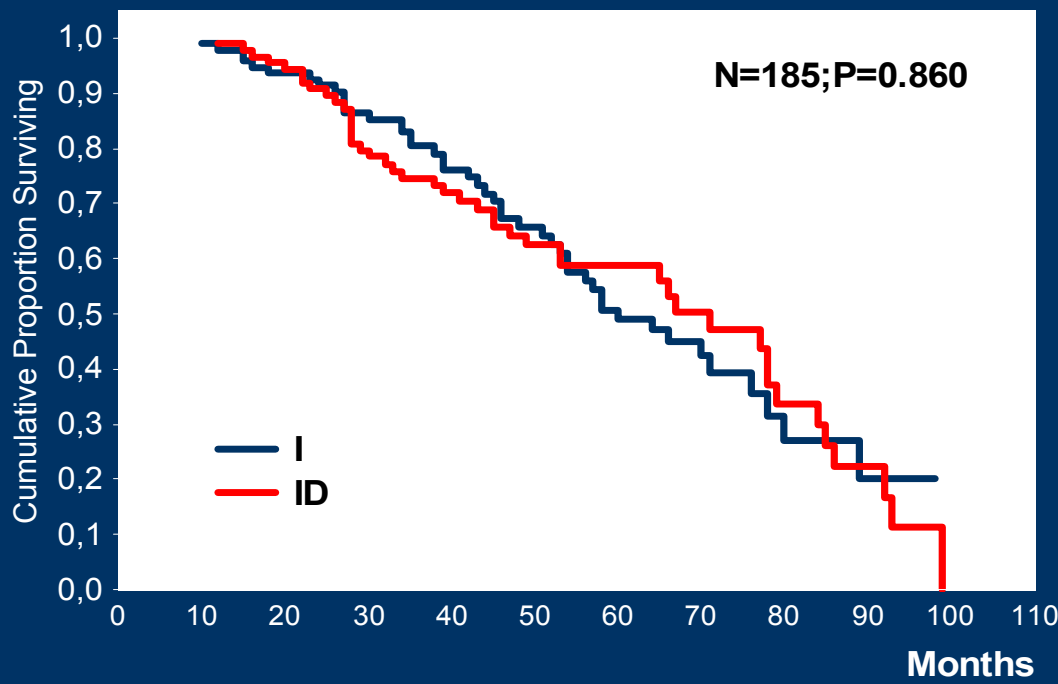
Overall Survival



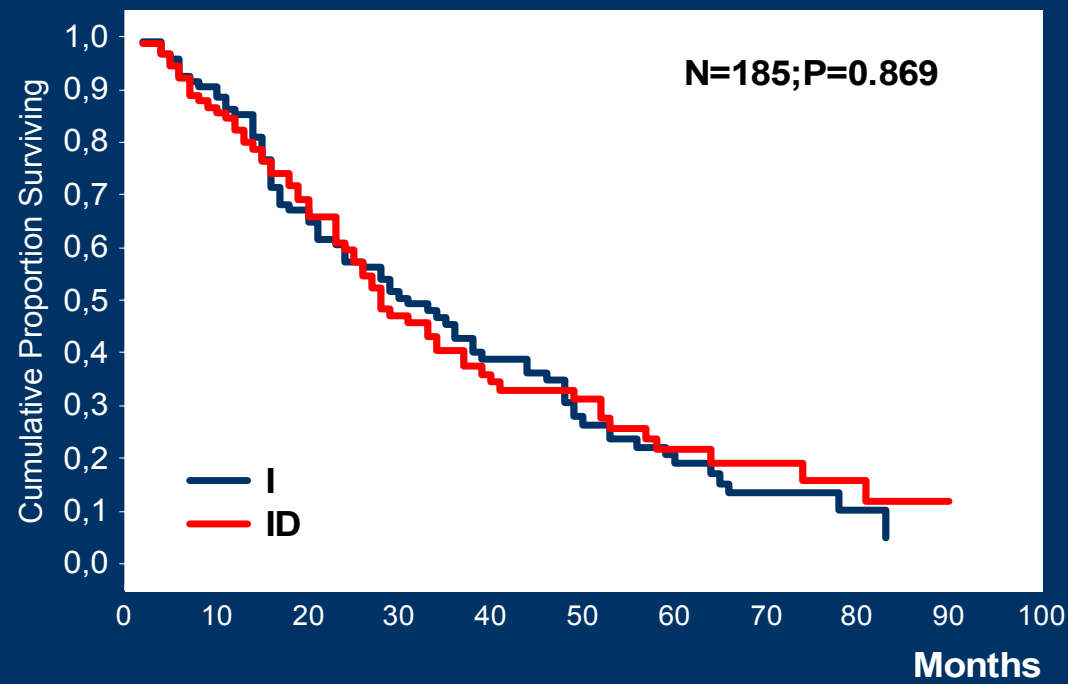
PRIMARY ENDPOINT ANALYSIS

Overall Survival, Event Free Survival

Overall Survival



Event Free Survival



All-cause mortality and relapses by assigned treatment group. No statistically significant differences were found between treatment groups.

Co nám dlouhodobé výsledky řekly víc ?

Tab.3: DISTRIBUTION OF POTENTIAL PROGNOSTIC FACTORS IN THE TREATMENT GROUPS

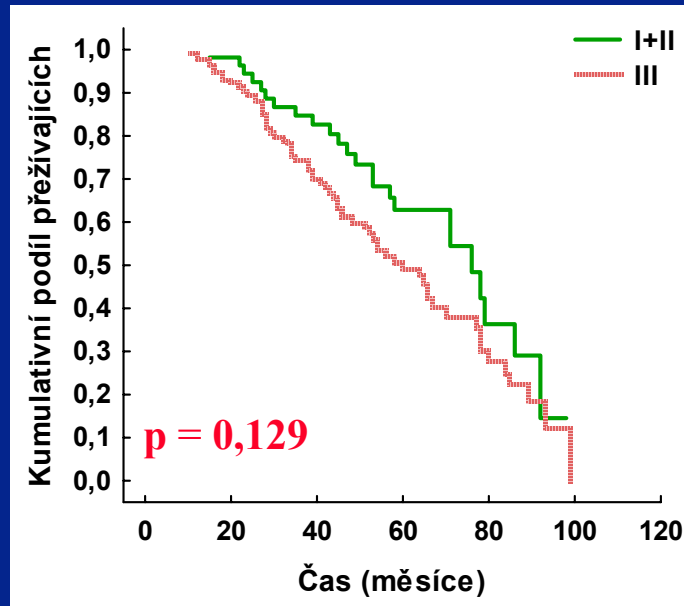
| Parameter | N | Treatment arm | | P-value |
|-----------------------|-----|---------------|--------------|---------|
| | | I | ID | |
| CRP | 168 | 5.4 (9.2) | 14.8 (24.8) | 0,238 |
| Beta-2- microglobulin | 167 | 4.3 (3.5) | 4.3 (3.9) | 0,775 |
| Albumin at entry | 183 | 37.5 (6.3) | 37.2 (6.2) | 0,730 |
| Albumin after PBSCT | 169 | 40.3 (6.0) | 39.0 (6.3) | 0,133 |
| LDH at entry | 169 | 5.4 (1.0) | 5.2 (1.9) | 0,116 |
| LDH after PBSCT | 169 | 7.0 (2.5) | 7.1 (4.2) | 0,524 |
| Platelets | 185 | 239.5 (99.2) | 224.4 (80.2) | 0,678 |
| Haemoglobin | 185 | 111.0 (24.8) | 111.0 (19.6) | 0,719 |

Values in table represent Mean (SD)

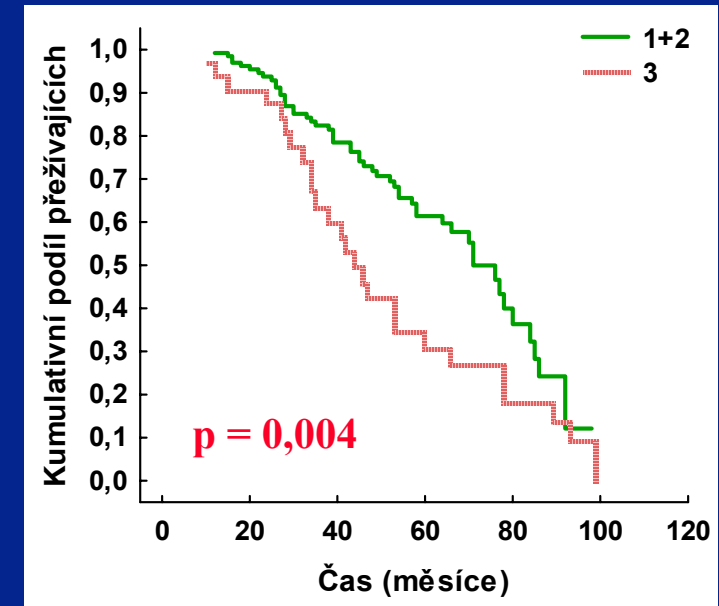
Durie-Salmon stadia

vs.

International Staging System



| D-Sstadia | N | Medián přežití (měsíce) |
|-----------|-----|-------------------------|
| I | 20 | 64,7 |
| II | 36 | 73,9 |
| III | 129 | 58,6 |

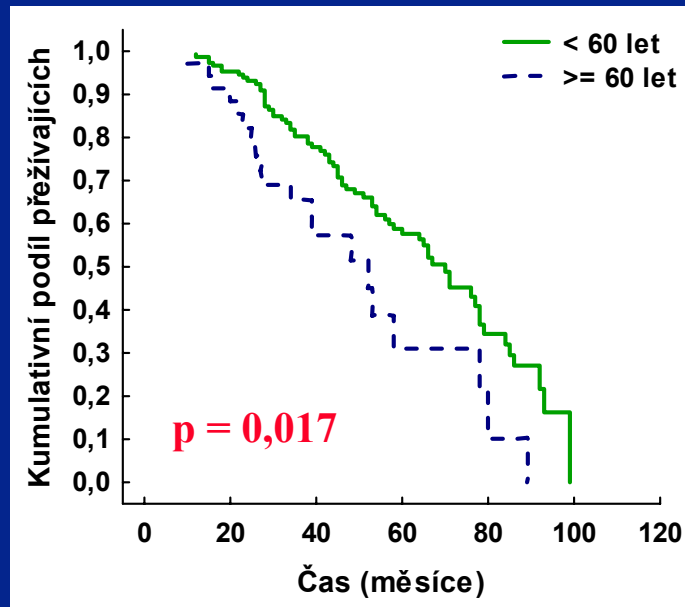


| ISS | N | Medián přežití (měsíce) |
|-----|----|-------------------------|
| 1 | 73 | 68,7 |
| 2 | 60 | 71,0 |
| 3 | 32 | 43,6 |

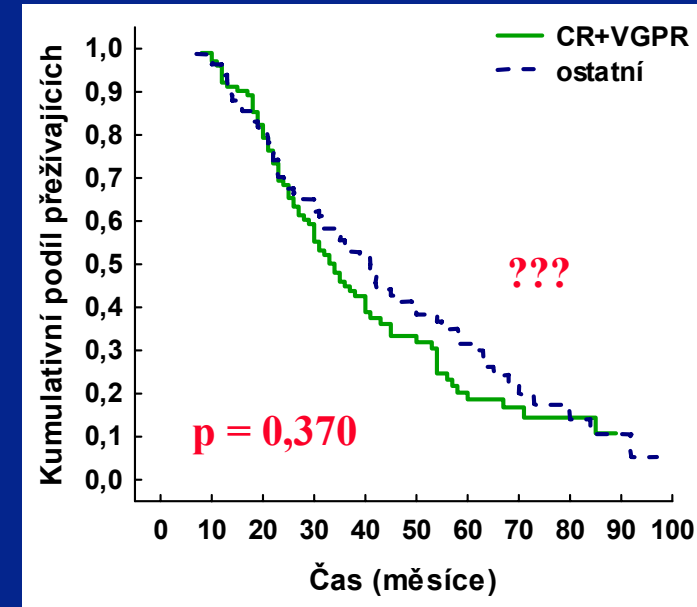
Věk po 60 let

a

CR+ VGPR po provedení AT



| VĚK | N | Medián přežití (měsíce) |
|----------|-----|-------------------------|
| < 60 let | 150 | 68,0 |
| ≥ 60 let | 35 | 48,9 |



| Response | N | Medián přežití (měsíce) |
|----------|-----|-------------------------|
| CR+VGPR | 102 | 33,1 |
| ostatní | 83 | 40,9 |

ROZDÍLY U NEMOCNÝCH 4 ROKY BEZ A S RELAPSEM: věk !

| | 4 roky bez relapsu N = 39 | Relaps N = 118 | p-hodnota |
|----------------------|------------------------------|-------------------|------------------|
| věk (průměr) | 50,6 | 54,1 | 0,007 |
| b2m (průměr) | 3,4 | 4,7 | 0,085 |
| albumin (průměr) | 37,9 | 36,9 | 0,418 |
| Stádium I nebo II | 13 (33,3%) | 37 (31,4%) | 0,844 |
| řetězec IgA | 9 (23,1%) | 27 (22,9%) | 1,000 |
| LO po TKD CR nebo PR | 12 (30,8%) | 36 (30,5%) | 1,000 |
| udržovací terapie I | 22 (56,4%) | 61 (51,7%) | 0,712 |
| follow-up (medián) | 69,0 | 39,0 | <0,001 |

.....a také řada nezodpovězených otázek

- Lze efektivně pracovat s cytogenetickými daty ?
- Jaká je optimální udržovací léčba, když I nebo ID ne ?
- Jak snížit toxicitu indukčního režimu 4xVAD ?

•

**Naše výsledky AT
jsou plně srovnatelné
se světem.**

**A to přesto, že zpravidla
necháváme druhou AT
v rezervě pro relaps MM**

**Mohou výsledky AT ovlivnit
celkové výsledky tak,
aby ze všech nemocných
s MM přeživalo více než 20%
nemocných?**

Dvě podmínky nejméně

1. Dobré vlastní výsledky

2. Celoplošné použití AT u co nejvíce vhodných nemocných.

2. Celoplošné použití AT u co nejvíce vhodných nemocných.

Používáme AT opravdu u všech indikovaných nemocných ?

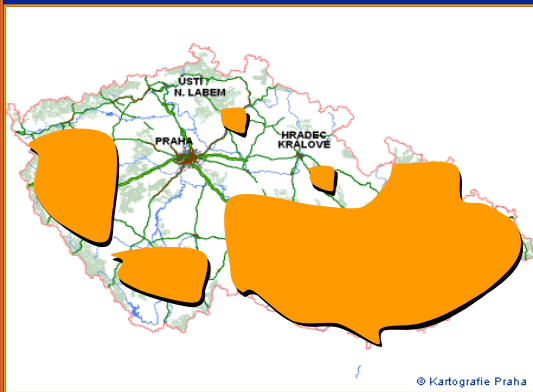
Klinické studie CMG s cílem dosáhnout dlouhodobého přežití **20%** v období 1995-2006

• ROK 1995

• ROK 2000

• ROK 2005

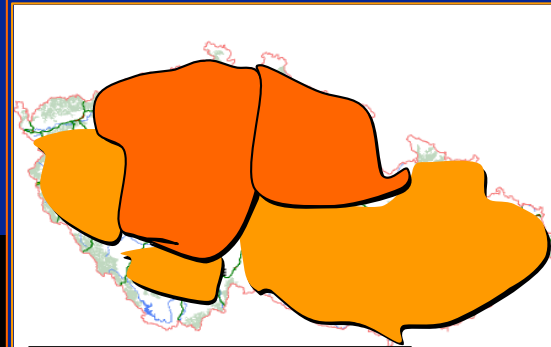
SROVNÁNÍ STUDIE 4W & CMG 2002



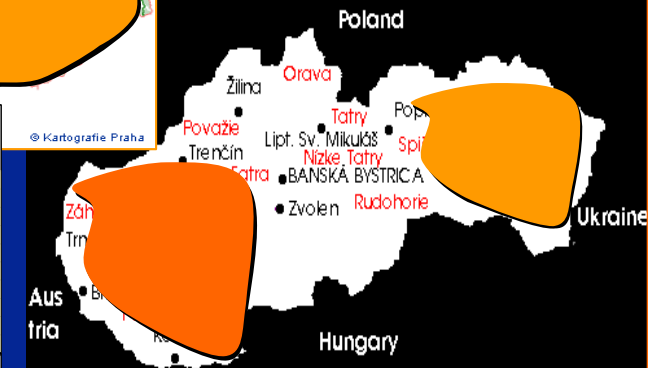
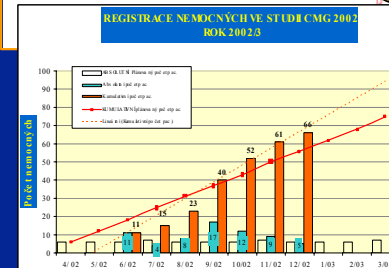
4W



SROVNÁNÍ STUDIE 4W & CMG 2002



CMG 2002



Pokrok u MM: SPRÁVNÉ INDIKACE K TRANSPLANTACI V ČR

• ROK 1995

0 %

• ROK 2000

60 %

• ROK 2005

80 %

SPRÁVNÉ A MAXIMÁLNÍ ZAŘAZOVÁNÍ NEMOCNÝCH DO TRANSPLANTAČNÍHO PROGRAMU

KLÍČOVÉ PRO KAŽDODENNÍ PRAXI:

**ÚSPĚŠNÝ A RYCHLÝ PŘENOS VÝSLEDKŮ
KLINICKÝCH STUDIÍ DO KAŽDODENNÍ PRAXE
S PŘÍNOSEM PRO NEMOCNÉHO.**

KOMPLEXNOST CÍLŮ

POSILOVÁNÍ FUNKČNÍ SPECIALIZOVANÉ SÍTĚ

VZDĚLÁVÁNÍ A INFORMOVANOST LÉKAŘŮ

VZDĚLÁVÁNÍ A INFORMOVANOST NEMOCNÝCH

**FUNKČNÍ EFEKTIVNÍ PROPOJENÍ REGIONŮ
S REFERENČNÍMI SPECIALIZOVANÝMI CENTRY**

**Česká myelomová skupina
patří mezi 12 nejlépe
organizovaných výzkumných
skupin ve světě pro tuto
diagnózu**

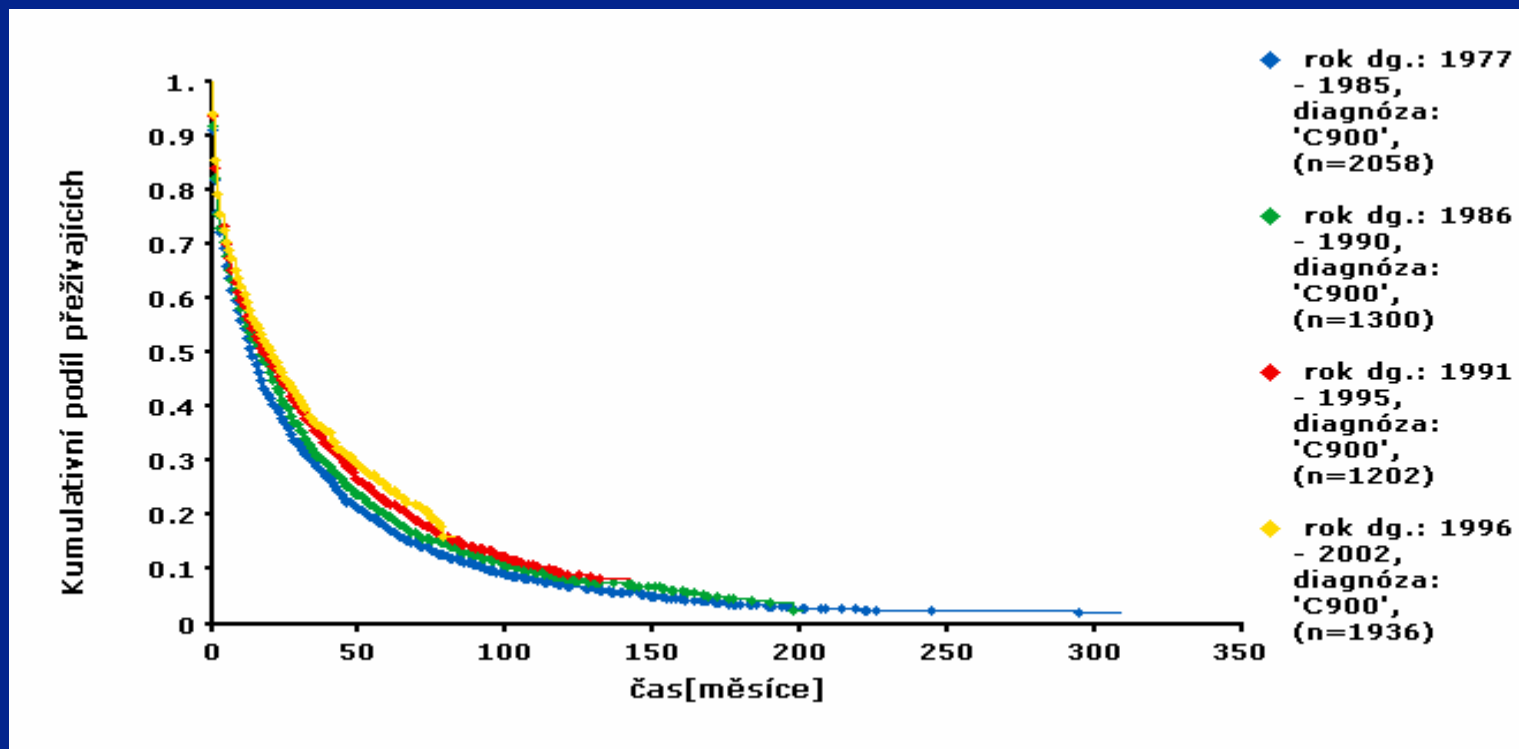


Je vidět přínos autologních transplantací na dlouhodobých křivkách přežití, když :

1. **Přínos v reálné praxi má ¼ všech nemocných .**
2. **Přínos mají jen nemocní pod 60 let zatímco nemocní nad 70 let mají přežití velmi krátké .**
3. **V ČR je velmi AT správně indikovaná ve většině případů.**

Mnohočetný myelom – analýza přežití dle Kaplan-Meiera

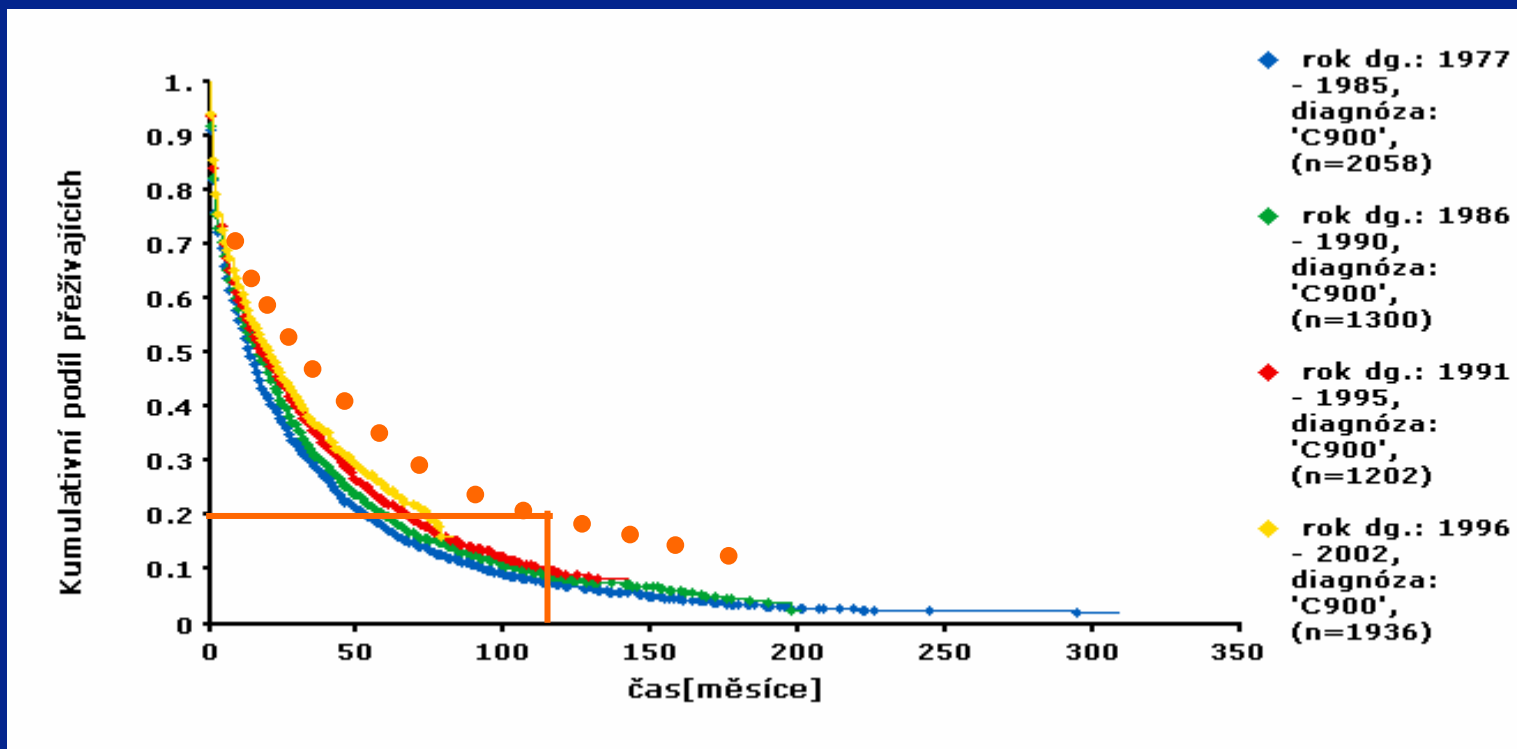
Srovnání období 1977-1985, 1986-1990, 1991-1995 a 1996-2002



| Období | Medián OS měs] | Období | 5-leté OS | Období | 8-leté OS | Období | 10-leté OS |
|-------------|----------------|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| 1977 - 1985 | 13 | 1977-1985 | 17.1% | 1977-1985 | 9.3% | 1977-1985 | 6.6% |
| 1986 - 1990 | 16 | 1986-1990 | 18.4% | 1986-1990 | 11.0% | 1986-1990 | 8.0% |
| 1991 - 1995 | 18 | 1991-1995 | 18.9% | 1991-1994 | 11.1% | 1991-1992 | 8.1% |
| 1996 - 2002 | 20 | 1996-1997 | 21.8% | | | | |

Mnohočetný myelom – analýza přežití dle Kaplan-Meiera

Srovnání období 1977-1985, 1986-1990, 1991-1995 a 1996-2002

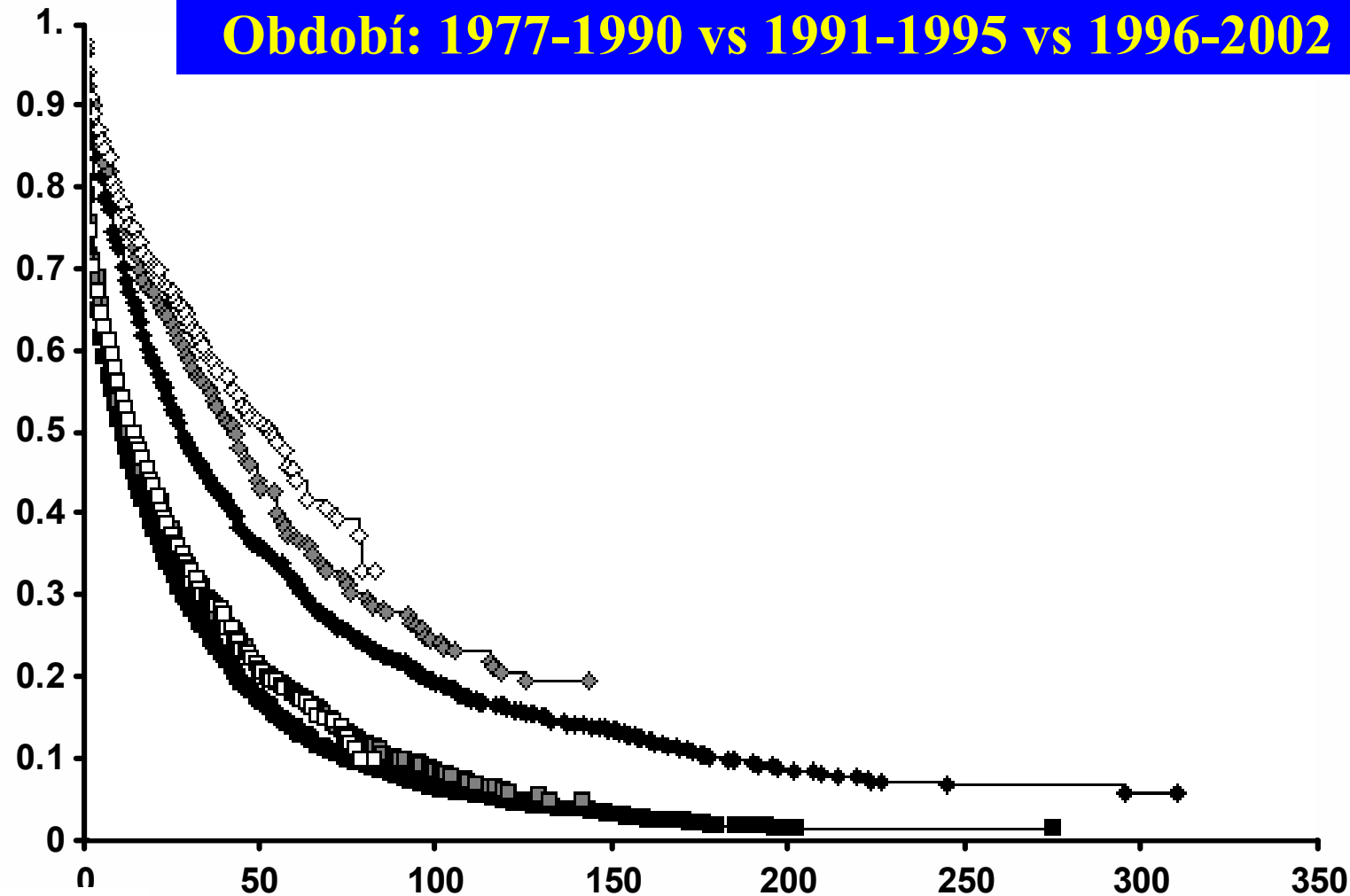


| Období | Medián OS měs] | Období | 5-leté OS | Období | 8-leté OS | Období | 10-leté OS |
|-------------|----------------|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| 1977 - 1985 | 13 | 1977-1985 | 17.1% | 1977-1985 | 9.3% | 1977-1985 | 6.6% |
| 1986 - 1990 | 16 | 1986-1990 | 18.4% | 1986-1990 | 11.0% | 1986-1990 | 8.0% |
| 1991 - 1995 | 18 | 1991-1995 | 18.9% | 1991-1994 | 11.1% | 1991-1992 | 8.1% |
| 1996 - 2002 | 20 | 1996-1997 | 21.8% | | | | |

Mnohočetný myelom – analýza NOR - přežití dle Kaplan-Meiera

Srovnání věkových skupin do 60 let vs věkové skupiny nad 60 let

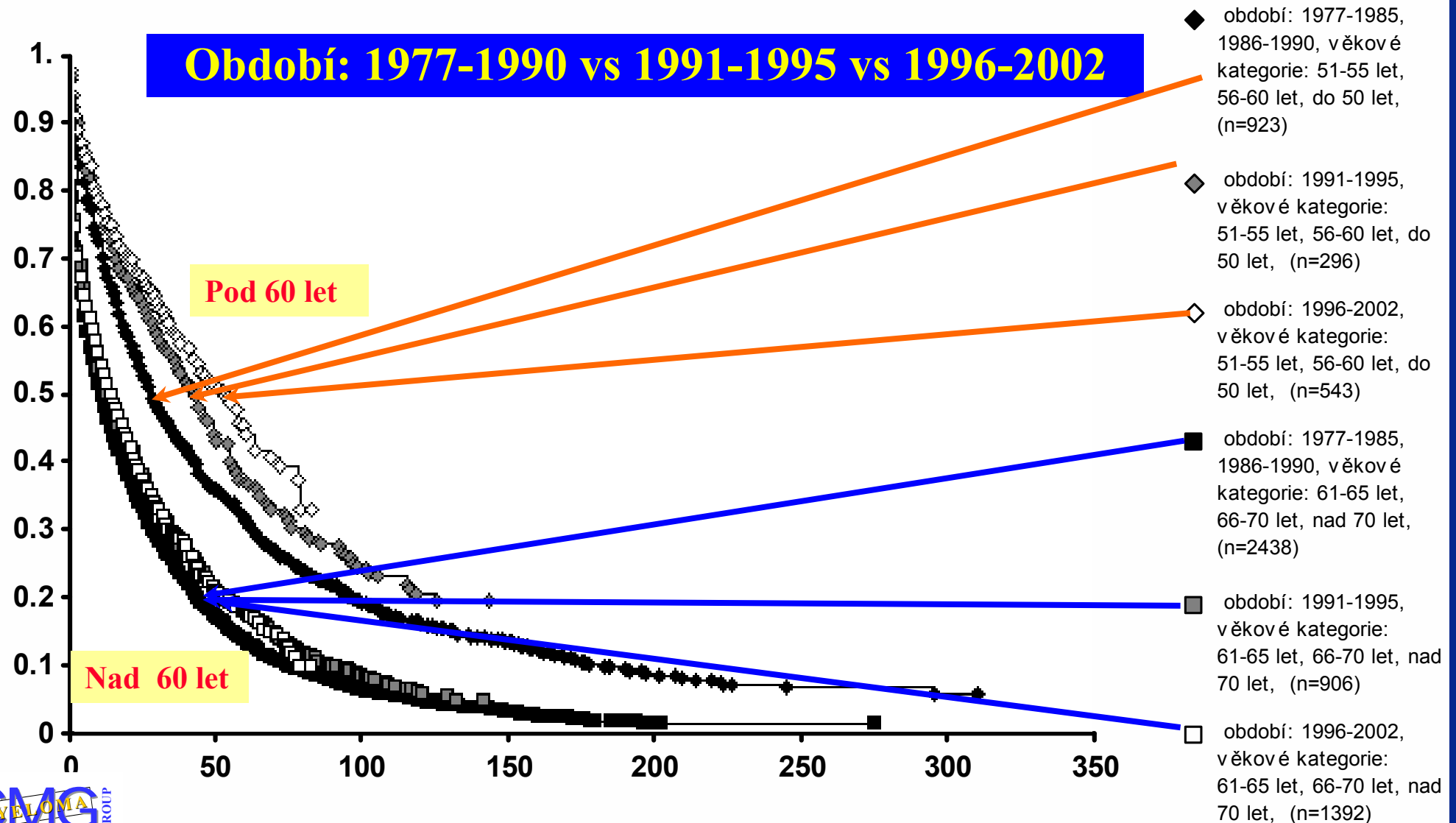
Období: 1977-1990 vs 1991-1995 vs 1996-2002



- ◆ období: 1977-1985, 1986-1990, věkové kategorie: 51-55 let, 56-60 let, do 50 let, (n=923)
- ◇ období: 1991-1995, věkové kategorie: 51-55 let, 56-60 let, do 50 let, (n=296)
- ◇ období: 1996-2002, věkové kategorie: 51-55 let, 56-60 let, do 50 let, (n=543)
- období: 1977-1985, 1986-1990, věkové kategorie: 61-65 let, 66-70 let, nad 70 let, (n=2438)
- období: 1991-1995, věkové kategorie: 61-65 let, 66-70 let, nad 70 let, (n=906)
- období: 1996-2002, věkové kategorie: 61-65 let, 66-70 let, nad 70 let, (n=1392)

Mnohočetný myelom – analýza přežití dle Kaplan-Meiera

Srovnání věkových skupin do 60 let vs věkové skupiny nad 60 let



Je vidět přínos autologních transplantací na dlouhodobých křivkách přežití ?

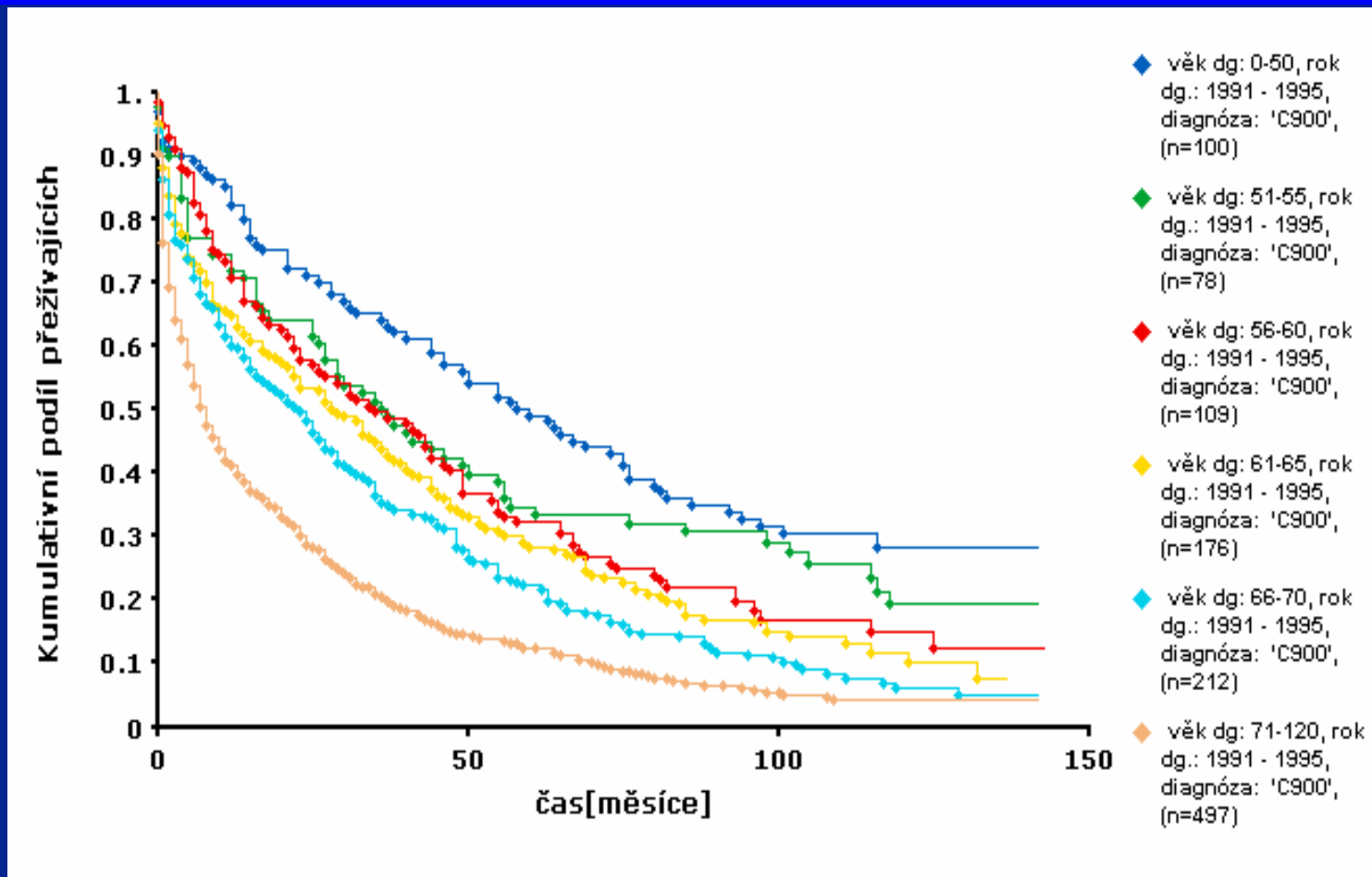
ANO JE,

ale jen ve skupině nemocných do 60 let pokud je v dané zemi v této skupině AT správně indikovaná u většiny (75%) nemocných

20% přežití v 10-ti letech je jen velmi obtížně dosažitelné pro celou skupinu, neboť rozhodují údaje o přežití početnější skupiny (více než 50%) nemocných starších 65 let

Mnohočetný myelom – analýza přežití dle Kaplan-Meiera období 1991-1995

Srovnání věkových kategorií do 50, 51-55, 56-60, 61-65, 66-70 a nad 70 let



Mnohočetný myelom – analýza přežití dle Kaplan-Meiera období 1991-1995

Srovnání věkových kategorií do 50, 51-55, 56-60, 61-65, 66-70 a nad 70 let

| 1991-1995 | |
|------------|-------------------------|
| Věk | Medián přežití [měsíce] |
| do 50 let | 58 |
| 51-55 let | 36 |
| 56-60 let | 34 |
| 61-65 let | 27 |
| 66-70 let | 22 |
| nad 70 let | 7 |

| | 1991-1995 | 1991-1994 | 1991-1992 |
|-----------|-----------|-----------|------------|
| Věk | 5-leté OS | 8-leté OS | 10-leté OS |
| do 50 let | 45.0% | 29.3% | 22.4% |
| 51-55 let | 31.1% | 28.8% | 21.4% |
| 56-60 let | 26.5% | 14.4% | 12.8% |
| 61-65 let | 23.8% | 13.2% | 10.1% |
| 66-70 let | 17.7% | 10.4% | 5.9% |
| nad 70 l. | 10.1% | 4.0% | 2.1% |

Mnohočetný myelom – analýza přežití dle Kaplan-Meiera období 1991-1995

Srovnání věkových kategorií do 50, 51-55, 56-60, 61-65, 66-70 a nad 70 let

| 1991-1995 | |
|------------|-------------------------|
| Věk | Medián přežití [měsíce] |
| do 50 let | 58 |
| 51-55 let | 36 |
| 56-60 let | 34 |
| 61-65 let | 27 |
| 66-70 let | 22 |
| nad 70 let | 7 |

| | 1991-1995 | 1991-1994 | 1991-1992 |
|-----------|--------------|--------------|--------------|
| Věk | 5-leté OS | 8-leté OS | 10-leté OS |
| do 50 let | 45.0% | 29.3% | 22.4% |
| 51-55 let | 31.1% | 28.8% | 21.4% |
| 56-60 let | 26.5% | 14.4% | 12.8% |
| 61-65 let | 23.8% | 13.2% | 10.1% |
| 66-70 let | 17.7% | 10.4% | 5.9% |
| nad 70 l. | 10.1% | 4.0% | 2.1% |

Mnohočetný myelom – analýza přežití dle Kaplan-Meiera období 1991-1995

Srovnání věkových kategorií do 50, 51-55, 56-60, 61-65, 66-70 a nad 70 let

| 1991-1995 | |
|------------|-------------------------|
| Věk | Medián přežití [měsíce] |
| do 50 let | 58 |
| 51-55 let | 36 |
| 56-60 let | 34 |
| 61-65 let | 27 |
| 66-70 let | 22 |
| nad 70 let | 7 |

| | 1991-1995 | 1991-1994 | 1991-1992 |
|-----------|-----------|-----------|------------|
| Věk | 5-leté OS | 8-leté OS | 10-leté OS |
| do 50 let | 45.0% | 29.3% | 22.4% |
| 51-55 let | 31.1% | 28.8% | 21.4% |
| 56-60 let | 26.5% | 14.4% | 12.8% |
| 61-65 let | 23.8% | 13.2% | 10.1% |
| 66-70 let | 17.7% | 10.4% | 5.9% |
| nad 70 l. | 10.1% | 4.0% | 2.1% |

ZÁVĚRY

**Nemocní vstupující do AT
programů dosáhnou
desetiletého přežití v 20%.
Dopad na zlepšení dlouhodobých
výsledků MM jako celku mají
limitovaný vliv**

**AT je pro nemocné
s MM do 60 let zásadním
přínosem.**

**Existuje jasný průkaz
z randomizovaných studií, které
potvrzují naše vlastní data**

Organizace léčby MM a reálná praxe CMG naplňuje plně podmínky pro dobré výsledky

- 1. Dlouhodobě dobré vlastní výsledky**
- 2. Celoplošné použití AT u co nejvíce vhodných nemocných.**

**Česká myelomová skupina
patří mezi**

8

**nejlépe organizovaných
výzkumných skupin v Evropě
pro tuto diagnózu**

**Děkuji za předsednictvo CMG
všem,
kteří se podílejí na této práci**

**Děkuji
za pozornost**

