

OPAKOVANÁ LÉČBA RELABUJÍCÍHO MNOHOČETNÉHO MYELOMU BORTEZOMIBEM



Tomáš Pika

III. Interní klinika LF UP a FN Olomouc

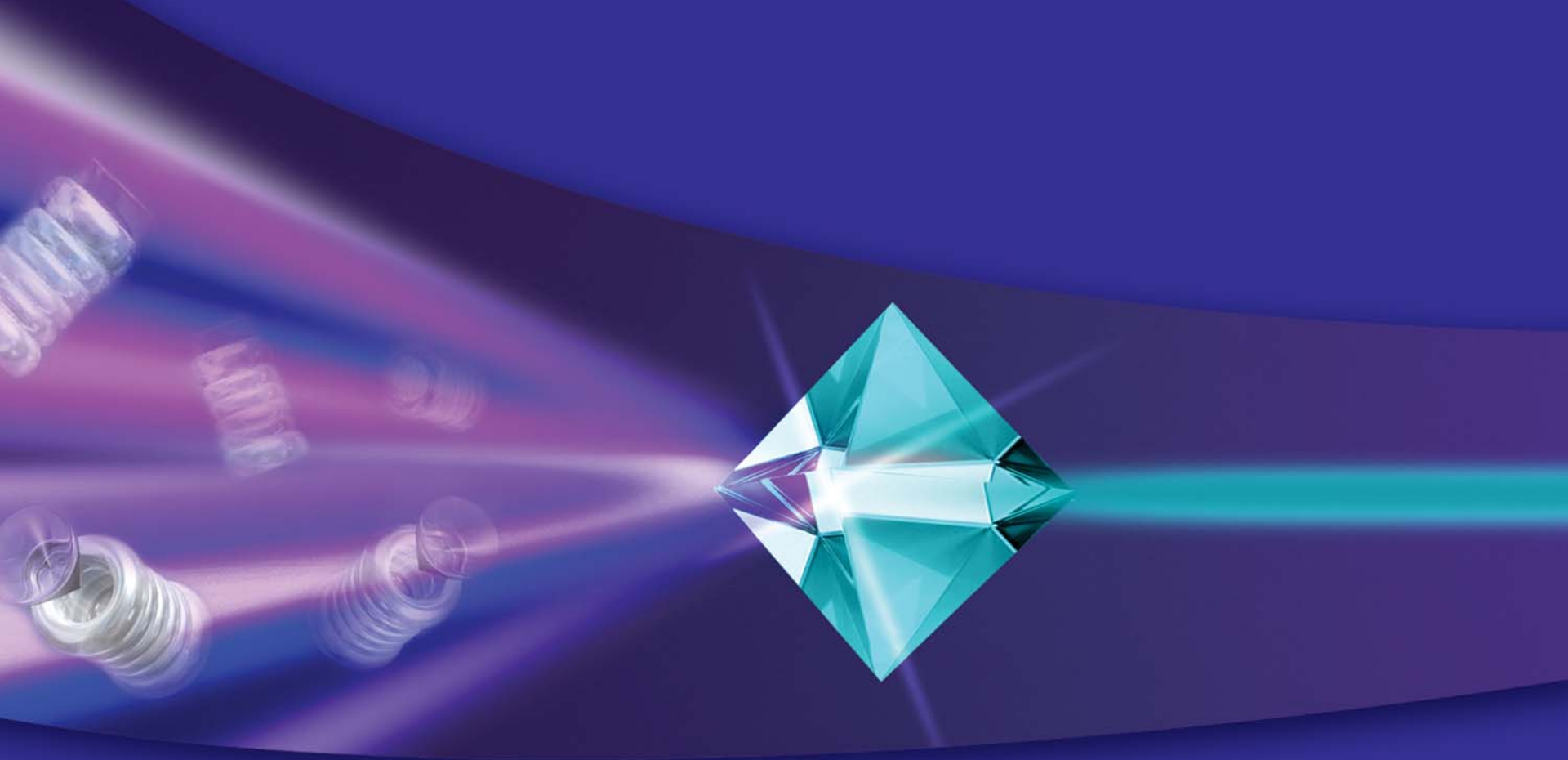
Opakovaná terapie - východiska

- ❖ **Mnohočetný myelom (MM) zůstává, přes veškerý pokrok, onemocněním nevléčitelným, ale přesto poměrně dobře terapeuticky ovlivnitelným**
- ❖ **Příchod nových léků přinesl nové možnosti terapie a zejména pak další naději pro nemocné s relabujícím/refrakterním MM**
- ❖ **MM je charakterizovaný opakovanými relapsy**
- ❖ **Nastává otázka, zda je možná opakovaná léčba novými preparáty a zda není zatížena narůstající kumulativní toxicitou**
- ❖ **Vzhledem k terapeutickému a bezpečnostnímu profilu byl jedním z prvních studovaných preparátů **bortezomib****

Opakovaná terapie bortezomibem – publikované studie

| Studie | Design | N | Míra odpovědi (RR) | |
|--|----------------|-----|--------------------|--------------|
| | | | ORR | Odpověď |
| Petrucci et al. Blood 2009; 114; Abstract 3866 (poster) | Prospektivní | 128 | 40% | CR – 1% |
| | | | | PR – 39% |
| Sood et al. Am J Hematol 2009; 84(10): 657-660 | Prospektivní | 32 | 50% | CR – 13% |
| | | | | PR – 38% |
| Rubio-Martinez et al. Haematological 2008; 93 (Suppl1) Abstract 0649 | Prospektivní | 15 | 80% | CR -IF - 7% |
| | | | | CR +IF - 20% |
| | | | | PR - 53% |
| Hrusovsky et al. Blood 2008; 112: Abstract 2775(Poster) | Retrospektivní | 60 | 63% | CR – 13% |
| | | | | nCR – 5% |
| | | | | PR – 45% |
| Conner et al. Clin Lymphoma Myeloma 2008; 8: 140-5 | Retrospektivní | 82 | 21% | VGPR – 6% |
| | | | | PR - 15% |
| Wolf et al. Clin Adv Hematol Oncol 2008; 6: 755-60 | Retrospektivní | 22 | 50% | CR - 9% |
| | | | | PR - 41% |

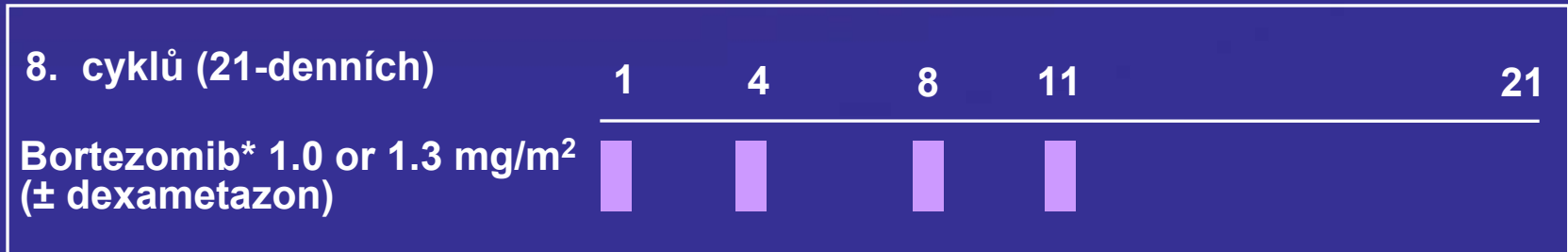
RR platí pro nemocné, kteří při iniciační terapii bortezomibem dosáhli CR nebo PR



Prospektivní studie

Studie RETRIEVE (f II): opakovaná terapie bortezomibem po původní odpovědi

Nemocní, kteří odpověděli na předchozí terapii bortezomibem a relabovali po ≥ 6 měsících



Cíle studie

Počet zařazených: n=130

Primární

Nejlepší RR

Sekundární

Bezpečnost, nejlepší odpovědi dle M-proteinu, DOR, TTP

*dle předchozí dávky bortezomibu

Základní charakteristika

| Charakteristika | N=130 |
|---|----------------|
| Věk (medián) | 67 (38-86) |
| KPS | |
| ≤70% | 21 (16%) |
| 80% | 29 (22%) |
| ≥90% | 79 (61%) |
| Doba od diagnózy MM (medián) | 4.4 (0.4-13.9) |
| Počet předchozích terapeutických linií (medián) | |
| 1 | 15 (12%) |
| 2 | 80 (62%) |
| 3 | 23 (18%) |
| ≥4 | 12 (9%) |



Odpoověď na iniciální terapii bortezomibem

- ❖ **37% léčeno monoterapií bortezomibem**
63% kombinací bortezomib + DEX
- ❖ **Nejlepší dosažené odpovědi byly CR u 26%**
a PR u 74%
- ❖ **Medián TTP u iniciální terapie**
bortezomibem: 17.9 měsíců (4.3–41.4)
- ❖ **Medián TFI: 14.3 měsíců (5–39)**

*TFI – čas od poslední dávky bortezomibu primární terapie do první dávky bortezomibu u opakované terapie

Opakovaná terapie bortezomibem

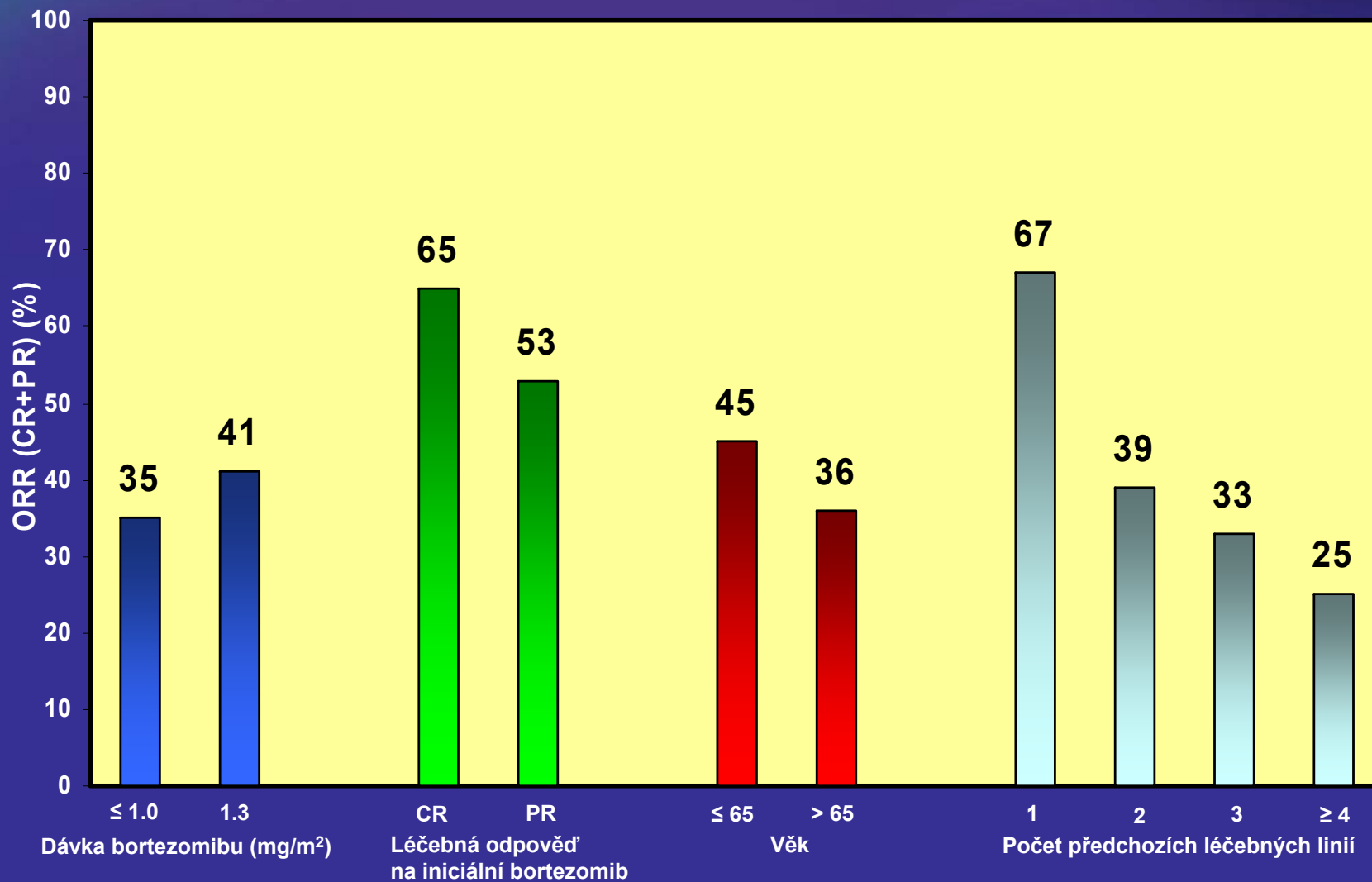
N=130

| | |
|---------------------------------------|----------|
| Počet léčebných cyklů (medián) | 7 (1-8) |
| Nemocní, kteří obdrželi všech 8 cyklů | 30 (23%) |
| Léčebné režimy: | |
| Monoterapie bortezomibem | 36 (28%) |
| Kombinace bortezomib + DEX | 94 (72%) |
| Poslední dávky podané ve studii | |
| 0.7mg/m ² | 16 (12%) |
| 1.0mg/m ² | 45 (35%) |
| 1.3mg/m ² | 69 (53%) |

Léčebné odpovědi u opakované terapie bortezomibem

| | Celkem (N=126) | Monoterapie bortezomibem (n=34) | Bortezomib + DEX (n=92) |
|------------------------------------|---------------------------|--|--|
| ORR (CR+PR) | 50 (40%) | 11 (32%) | 39 (42%) |
| CR | 1 (1%) | 1 (3%) | 0 |
| PR | 49 (39%) | 10 (29%) | 39 (42%) |
| ORR + MR | 73 (58%) | 15 (44%) | 58 (63%) |
| MR | 23 (18%) | 4 (12%) | 19 (21%) |
| SD | 14 (11%) | 7 (21%) | 7 (8%) |
| PD | 12 (10%) | 4 (12%) | 8 (9%) |
| Neznámo/ nehodnotitelné | 27 (21%) | 8 (24%) | 19 (21%) |

ORR u opakované terapie bortezomibem



Čas do nejlepší dosažené odpovědi

- ❖ Doba (medián) do nejlepší dosažené odpovědi (CR+PR) byla u reagujících nemocných 1.6 měsíce
- ❖ Doba (medián) do dosažení CR+PR+MR byla 1.5 měsíce
- ❖ Doba do dosažení CR+PR+MR při monoterapii bortezomibem nebo kombinací bortezomib + DEX byla 1.5 resp. 1.6 měsíce

Nežádoucí účinky (AE) 3/4 stupně (≥5% nemocných)

| Nepříznivé účinky 3/4 stupně | % |
|------------------------------|-----|
| Trombocytopenie | 35% |
| Neuropatie | 9% |
| Diarrhea | 7% |
| Neutropenie | 7% |
| Anémie | 5% |
| Pneumonie | 5% |
| Jakékoli SAE | 32% |
| AE vedoucí k redukci dávky | 22% |
| AE vedoucí k přerušení léčby | 12% |
| AE s následkem smrti | 6% |

Periferní neuropatie

- ◆ Incidence neuropatie byla 39%, včetně 9% st. 3
- ◆ Nebyl zaznamenán případ neuropatie st. 4
- ◆ 61% případů neuropatie se upravilo nebo zmírnilo během 1.3 měsíce (medián)
- ◆ 77% případů neuropatie st. 3 se upravilo nebo zmírnilo během 0.7 měsíce (medián)
- ◆ Pouze 6% nemocných přerušilo terapii bortezomibem z důvodu neuropatie

Neuropatie byla definována jako periferní neuropatie, motorická neuropatie, senzorická neuropatie, polyneuropatie, neuralgie, pálení, dysestézie, hyperestézie, hypestézie a parestézie

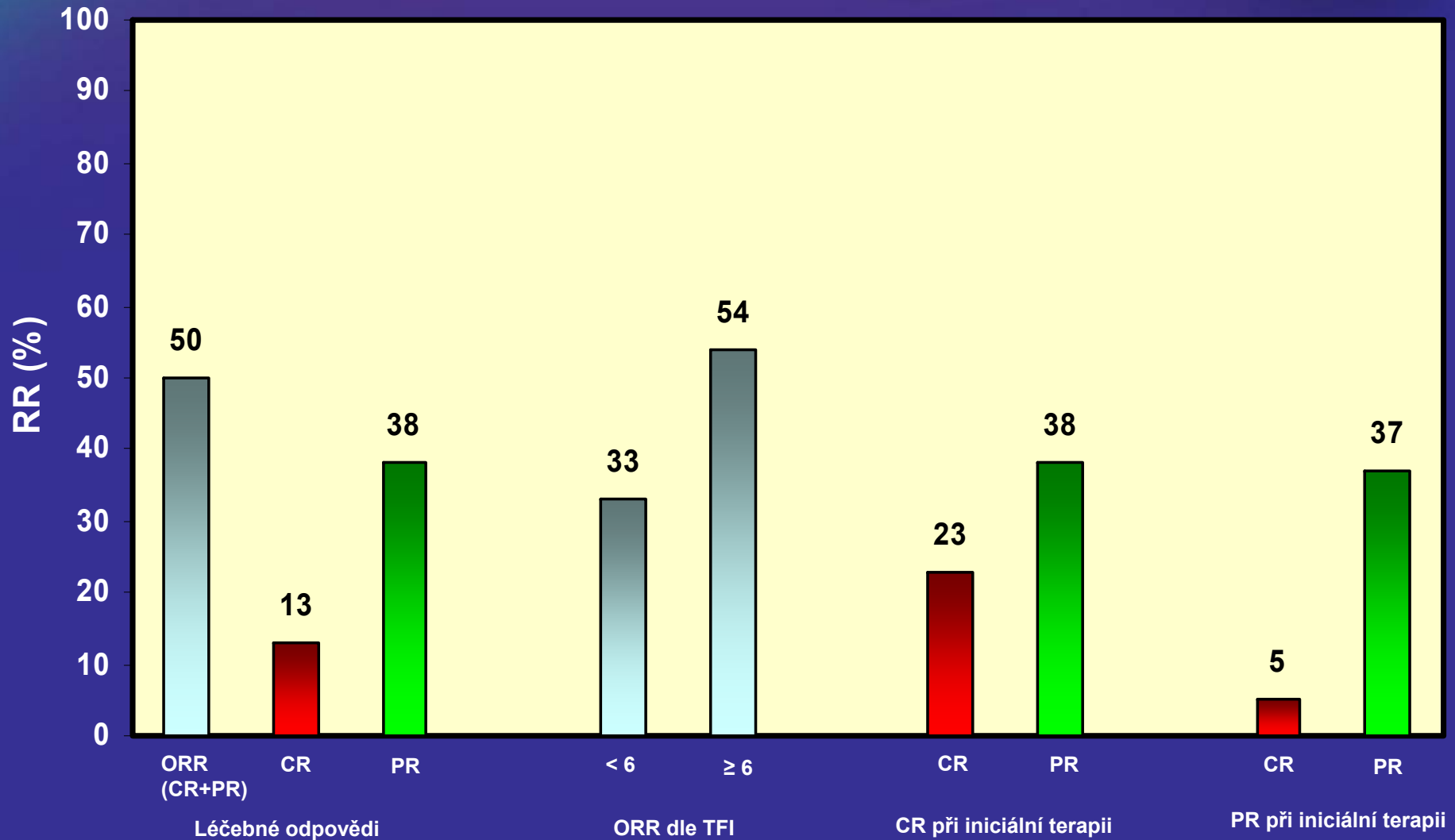
Shrnutí

- ❖ **Opakovaná terapie bortezomibem je účinná a relativně dobře tolerovaná nemocnými s relabujícím MM, kteří odpověděli na předchozí terapii bortezomibem**
- ❖ **Podstatná účinnost byla patrná i u těžce předléčených nemocných**
- ❖ **Zřejmá spojitost míry odpovědi opakované terapie a hloubky remise u iniciální terapie, nicméně významná účinnost byla zřetelná i u nemocných, kteří dosáhli PR při iniciální terapii**
- ❖ **Bezpečnostní spektrum u opakované terapie je srovnatelné se studii fáze II a III u pacientů s relabovaným MM**
- ❖ **Bez známek kumulativní toxicity**
- ❖ **Opakovaná terapie kombinací bortezomib ± DEX je realizovatelnou a účinnou léčebnou modalitou u nemocných s relabujícím MM**

Opakovaná terapie bortezomibem – studie EVEREST

- ❖ Opakovaná léčba relabujícího MM bortezomibem (fáze IV, Open label US Trial)
- ❖ 32 nemocných s MM, kteří odpověděli (\geq PR) na předchozí terapii bortezomibem
 - Trvání odpovědi (DOR) \geq 4 měsíce
 - Bez použitých meziterapií
- ❖ Cíl – míra odpovědi na opakovanou terapii bortezomibem u nemocných, kteří odpověděli na iniciální léčbu
- ❖ Medián TFI mezi iniciální a opakovanou léčbou bortezomibem byl 9.9 měsíců (2.5-34.0)
- ❖ Medián podané chemoterapie byl 5 cyklů (1-12) opakované terapie bortezomibem, přičemž 75% nemocných obdrželo kombinaci s dexametazonem

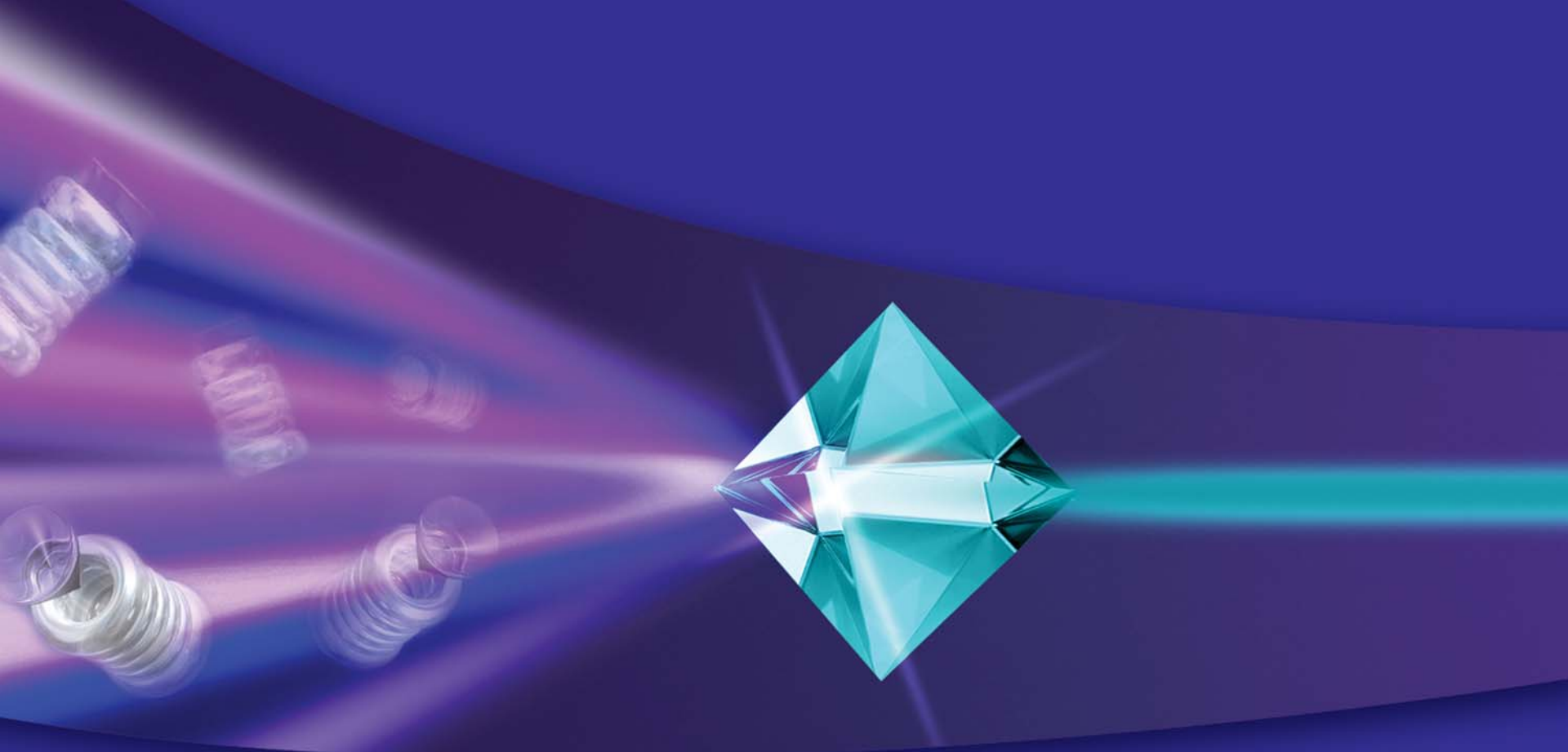
Léčebné odpovědi





Bezpečnostní profil

- ◆ **13 nemocných (41%) zaznamenalo novou nebo zhoršení existující periferní neuropatie**
- ◆ **SAE s možnou spojitostí s terapií bortezomibem byly:**
 - **1x anémie 1 st.**
 - **1x srdeční selhání 3. st.**
 - **1x neutropenie 2. st.**
 - **1x trombopenie 2. a 3. stupně**



Retrospektivní studie

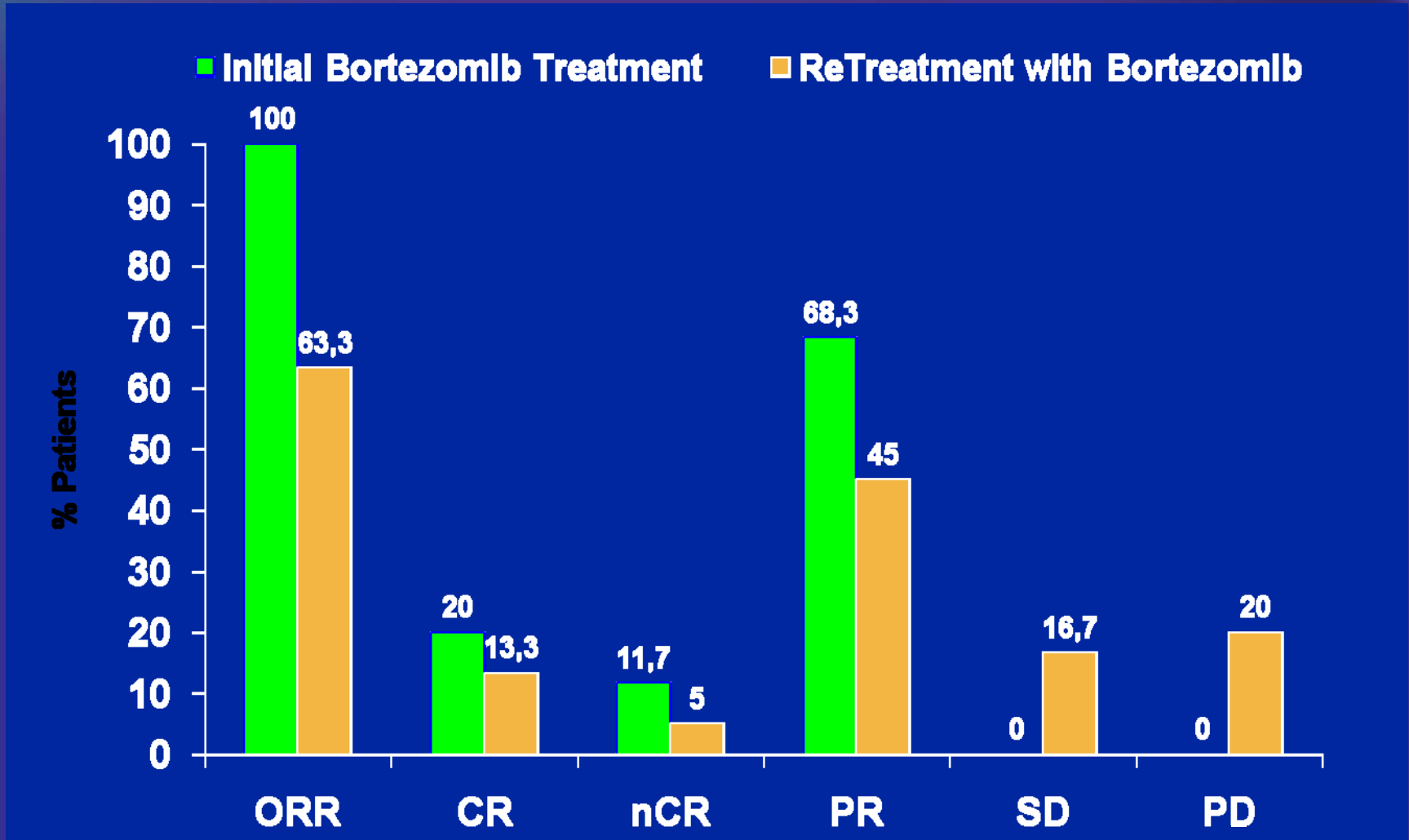
Opakovaná terapie bortezomibem: retrospektivní analýza

- ❖ Retrospektivní hodnocení opakované terapie bortezomibem u 94 relabujících nemocných s MM
 - 34 pacientů vyřazeno z hodnocení efektivity
- ❖ Nemocní dosáhli CR/PR iniciální terapií bortezomibem (počet předchozích terapií - 3.7)
 - 33.3% bylo léčeno kombinací s dexametazonem
 - průměrný počet cyklů iniciální terapie bortezomibem byl 4.7
- ❖ Kritéria pro hodnocení
 - dosažená CR/PR při iniciální terapii bortezomibem

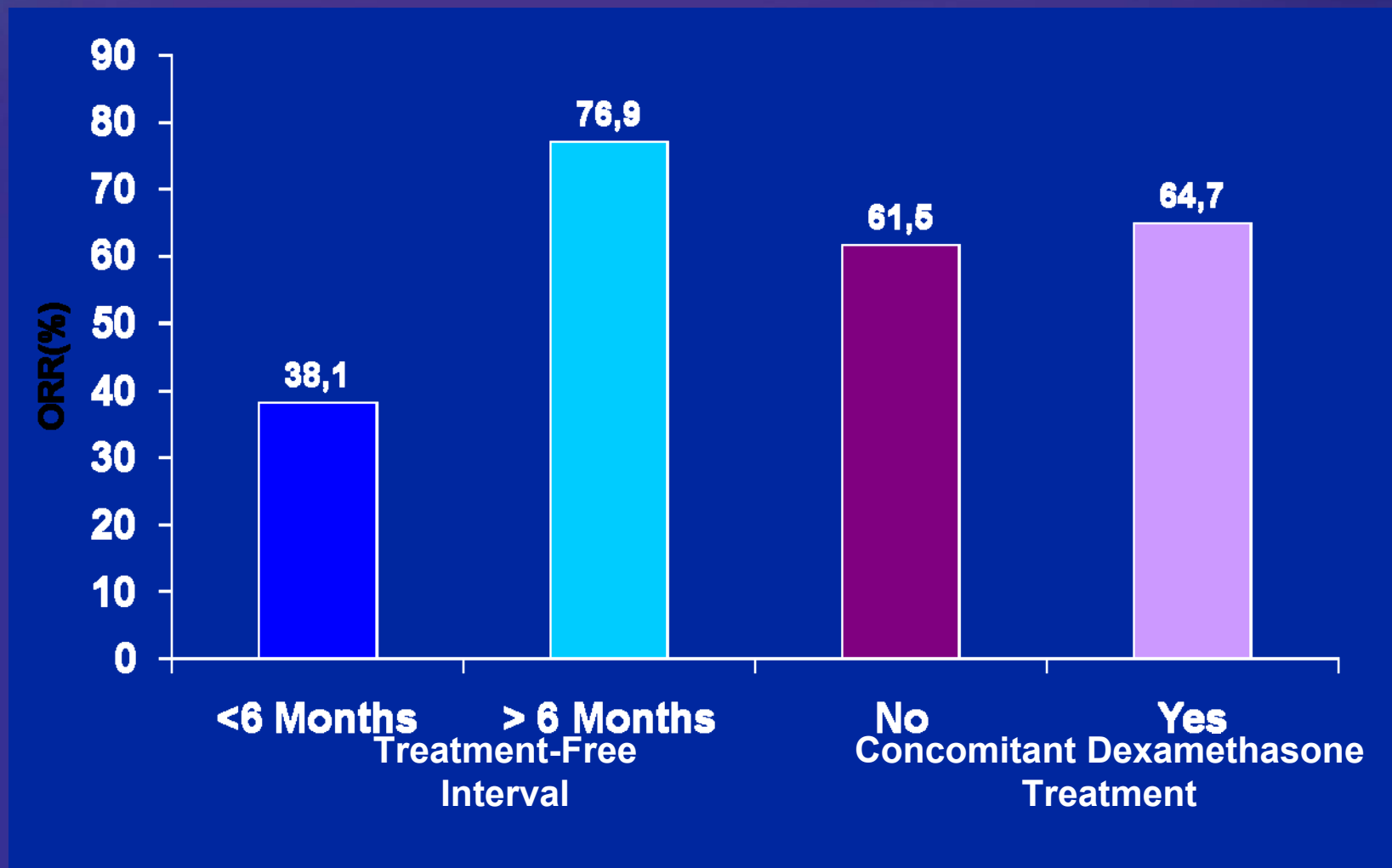
Opakovaná terapie

- ◆ Sestávala se z bortezomibu ± DEX
 - 55% nemocných obdrželo kombinaci s DEX
 - mezi iniciální terapií a opakovanou terapií bortezomibem bylo 13.8% nemocných léčeno jinými režimy
 - průměrný počet cyklů byl 4.1
- ◆ 63.3% nemocných odpovědělo na opakovanou terapii bortezomibem

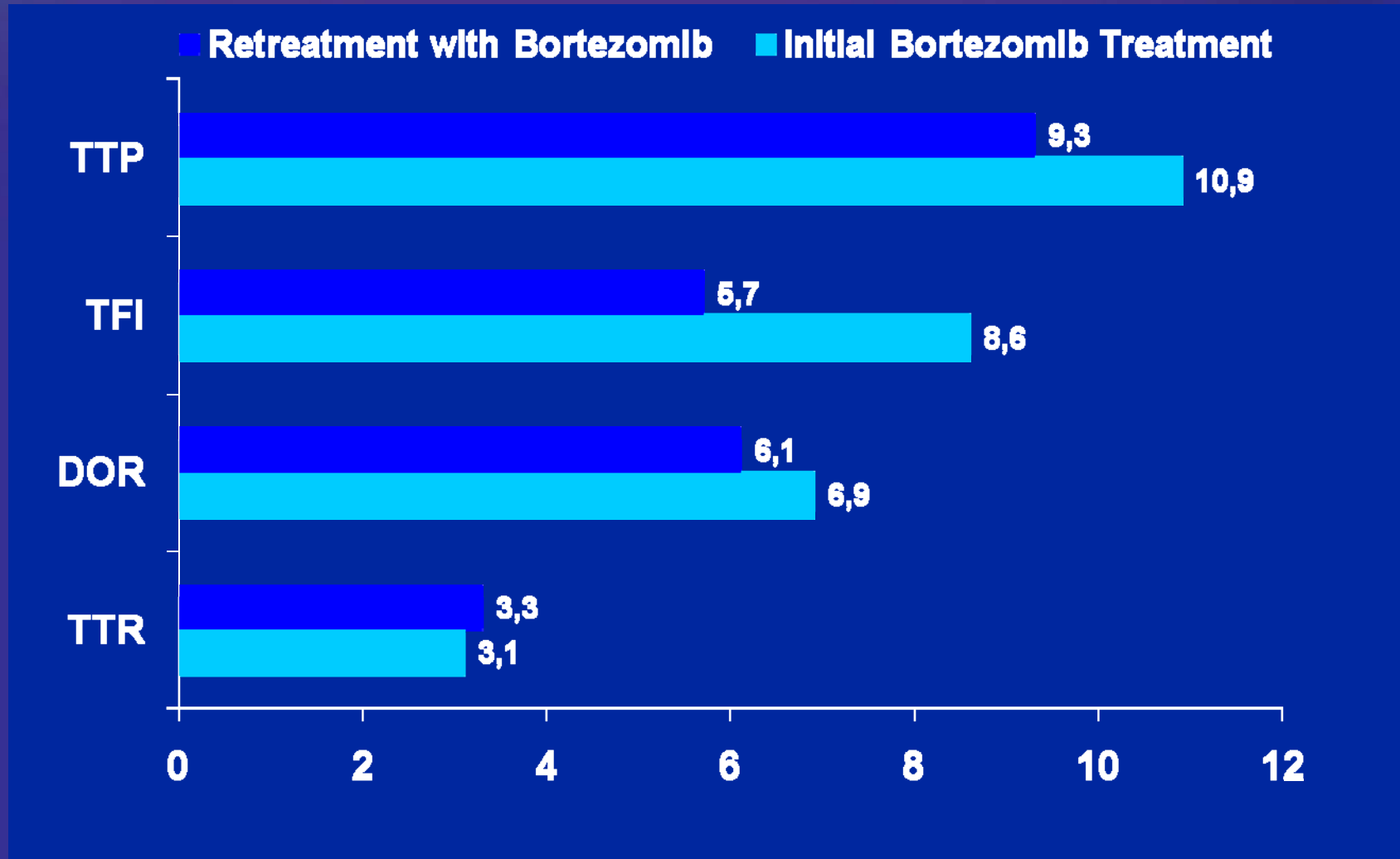
Míra odpovědi



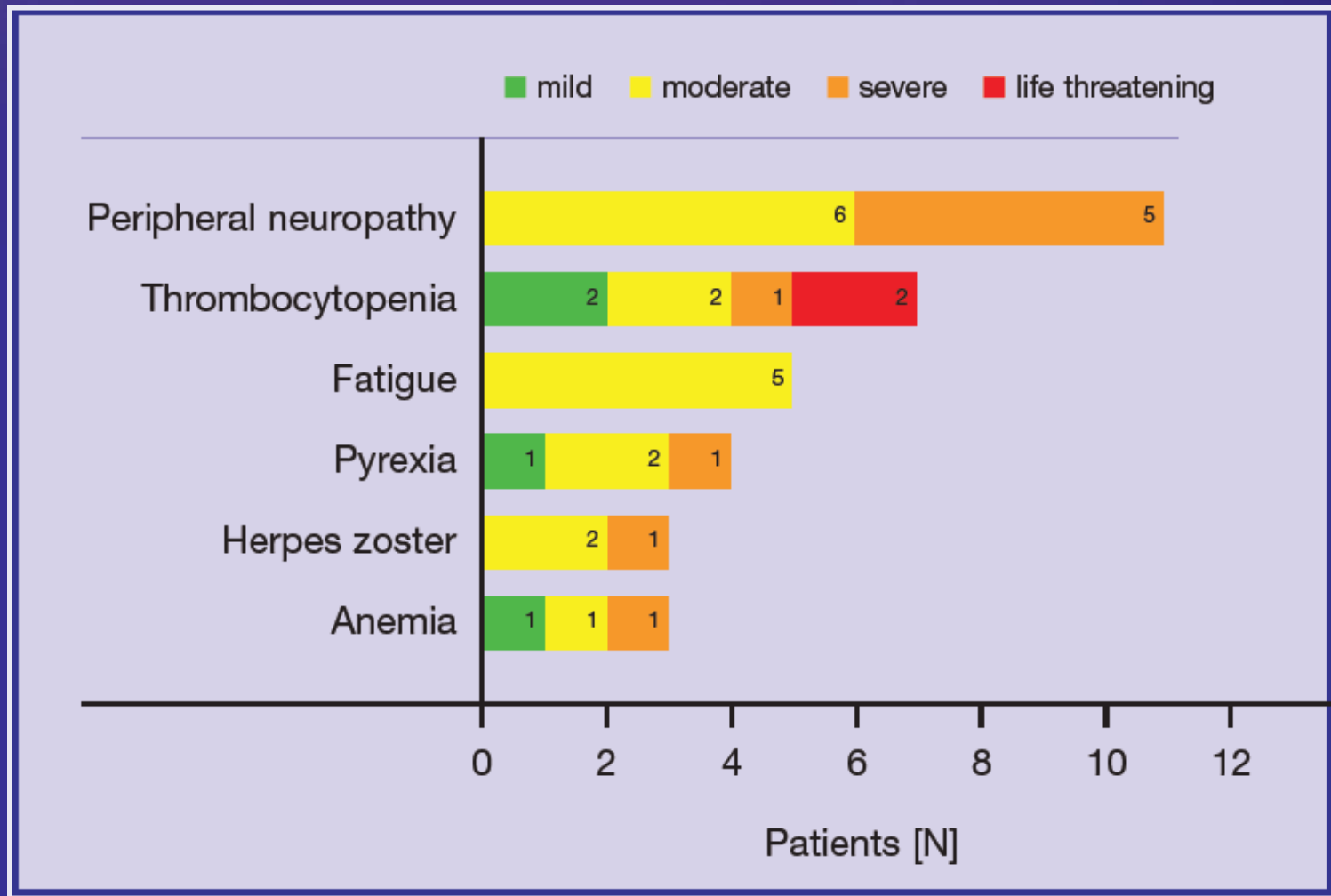
Stratifikovaná míra odpovědi



Statistická evaluace



Bezpečnostní profil



Shrnutí

- ❖ **Opakovaná terapie relabujícího MM bortezomibem je efektivní, jak v monoterapii tak i v případě kombinovaných režimů**
- ❖ **Interval bez léčby (TFI) delší 6 měsíců od iniciální terapie bortezomibem a kombinace s dexametazonem zvyšují šanci na léčebnou odpověď**
- ❖ **Bortezomib je dobře tolerovaný a spektrum vedlejších účinků je srovnatelné s iniciální terapií**



VISTA

Následná terapie



Následná terapie (VISTA)

- ❖ V době hodnocení, menší část relabujících nemocných vyžadovalo následnou terapii v rameni VMP nežli v rameni MP (52% vs. 69%)

| | VMP (N=178) | MP (N=233) |
|-------------|------------------------|-----------------------|
| Bortezomib | 43 (24%) | 116 (50%) |
| Thalidomid | 81 (46%) | 110 (47%) |
| Lenalidomid | 57 (32%) | 30 (13%) |

Nejlepší terapeutické odpovědi dle jednotlivých ramen

| Následná terapie a dosažená odpověď | VMP (N=178) | | MP (N=233) | |
|--|----------------|----------------|---------------|----------------|
| | CR (%) | CR + PR (%) | CR (%) | CR + PR (%) |
| Režimy s bortezomibem (n=145) | 6 | n=36 47 | 8 | n=109 59 |
| Režimy s thalidomidem (n=170) | 3 | n=73 41 | 5 | n=97 53 |
| Režimy s lenalidomidem (n=69) | 9 | n=46 59 | 4 | n=23 52 |

- ▶ Nemocní relabující po terapii novým lékem nejsou ve skutečnosti rezistentnější nežli po tradiční léčbě:
 - léčba bortezomibem neznamena jednoznačně použití IMiDs při relapsu
 - opakovaná terapie bortezomibem je možná

Doporučení CMG pro terapii R/R MM

Relaps od ukončení terapie:

- do 1. roku – změna terapie
- mezi 1.-2. rokem – možné opakovat předchozí terapii, ale pravděpodobně vhodnější zvolit jiný režim
- nad 2. roky – možné opakovat předchozí terapii

Relabující/refrakterní – stejnou terapii nepodávat při intervalu kratším 6 měsíců od ukončení předchozí terapie

Závěr

- ◆ **Opakovaná terapie bortezomibem se jeví jako přijatelná a efektivní**
 - Vysoká míra léčebných odpovědí
 - Vedlejší účinky jsou ovlivnitelné
 - Bez jasných známek kumulativní toxicity
- ◆ **Kombinované režimy zvyšují míru léčebných odpovědí**
- ◆ **Avšak je nutná delší doba sledování ke zhodnocení vlivu na PFS a OS**