

**Co mě nejvíce překvapilo
ve výzkumu a léčbě
mnohočetného myelomu
v roce 2011**

Roman Hájek

Lednice
1.10.2011

Obsah

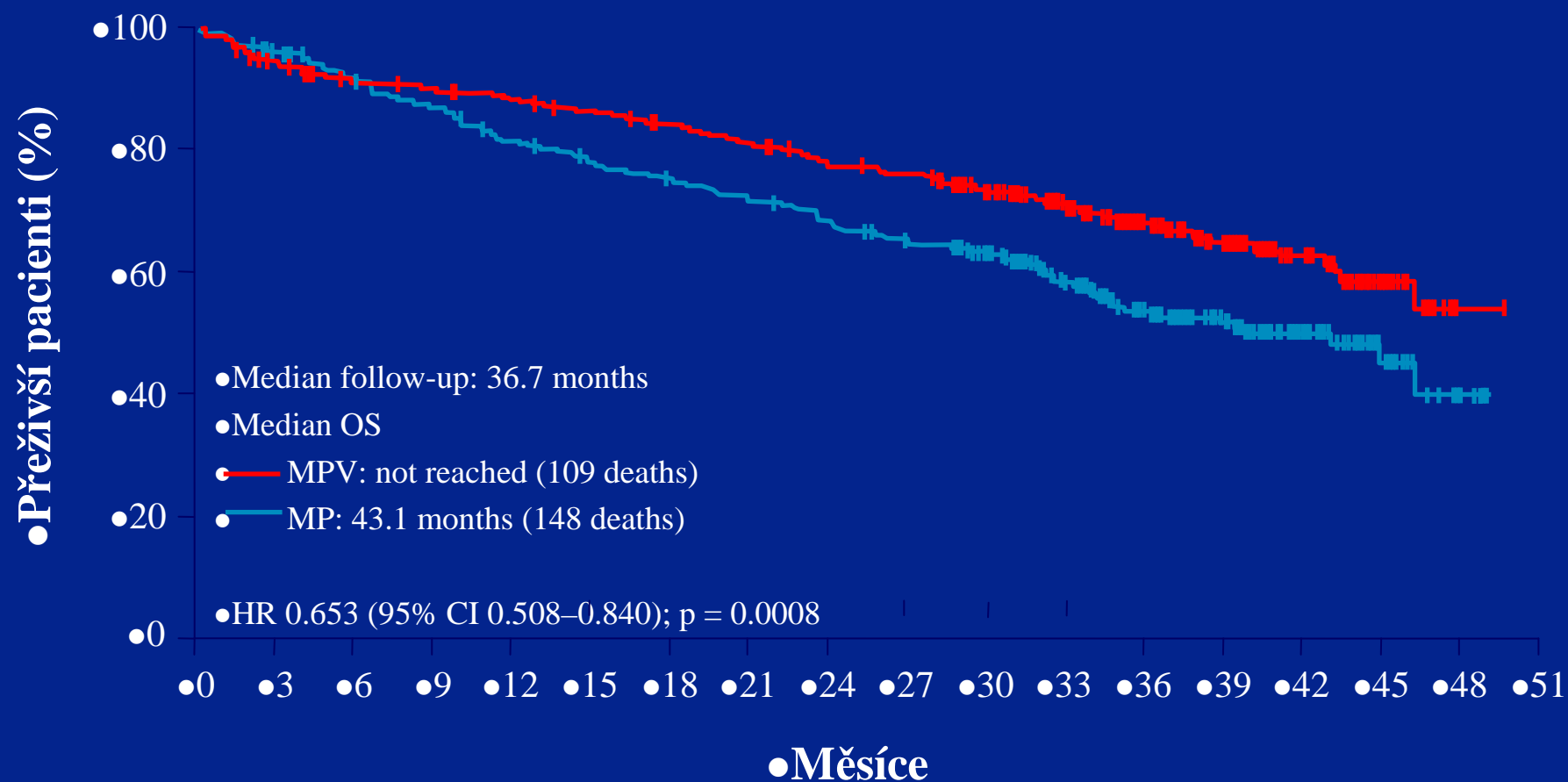
- **Modelový příklad optimalizace**
- Nejvýznamnější léčebný pokrok
- Nejvýznamnější výzkumný pokrok
- Limitace současných strategií
- Nové léky a jejich očekávaný přínos

Modelový příklad optimalizace

Udržení vysoké účinnosti
bortezomibu (Velcade)
při zásadním snížení četnosti
polyneuropatií

VISTA: Celkové přežití

•3-leté OS : MPV 68.5%, MP 54.0%



Bortezomib: 2x týdně vs 1x týdně

	VMP (VISTA)	VMP twice-weekly	VMP once-weekly
CR	30%	27%	23%
2-year PFS	48%	56%	58%
Sensory PN			
Any grade	44%	44%	22%
Grade 3/4	13%	14%	2%
Discontinuation due to PN	na	16%	4%
Total planned dose	67.6 mg/m ²	67.6 mg/m ²	46.8 mg/m ²
Total delivered dose	na	40.1 mg/m ²	39.4 mg/m ²

Bortezomib podkožně

A Phase 3 Prospective Randomized International Study (MMY-3021) Comparing Subcutaneous and Intravenous Administration of Bortezomib In Patients with Relapsed Multiple Myeloma

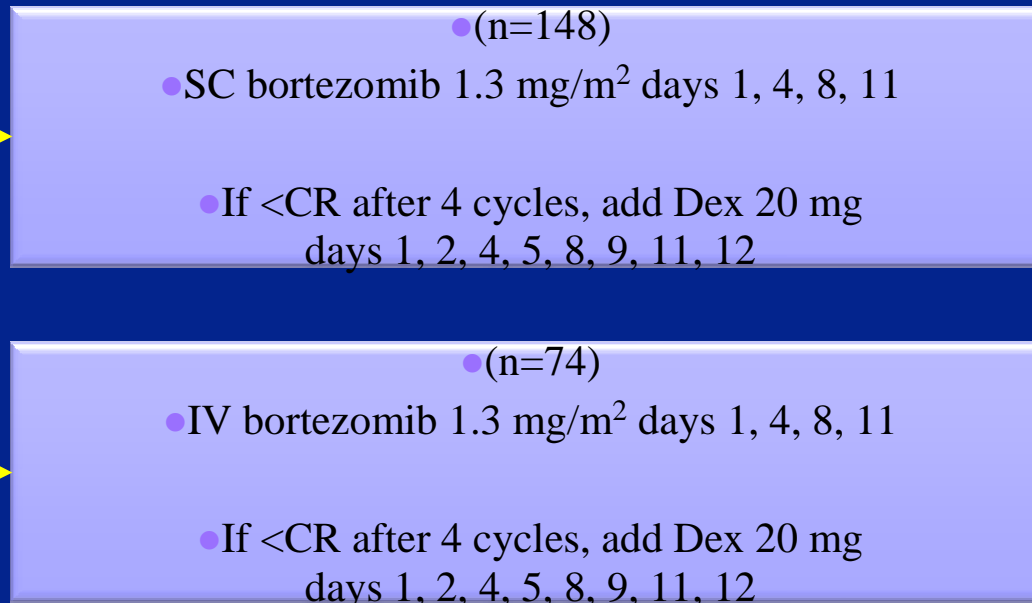
Philippe Moreau^{1*}, Halyna V Pylypenko^{2*}, Sebastian Grosicki^{3*}, Evgeniy E Karamanesht^{4*}, Xavier Leleu⁵, Maria E Grishunina^{6*}, Grigoriy B Rekhtman^{7*}, Zvenyslava Masliak^{8*}, Tadeusz Robak⁹, Anna V Shubina^{10*}, Jean-Paul Femand^{11*}, Martin Kropff¹², James Cavet^{13*}, Sudha Parasuraman¹⁴, Huaibao Feng^{15*}, Donna M Skee^{15*}, Helgi van de Velde^{16*}, William M Deraedt^{16*} and Jean-Luc Harousseau¹⁷

•Moreau et al. *Blood* 2010; 116(21): Abstract 312 (oral presentation)
Moreau et al. *Lancet Oncol* 2011 [Epub ahead of print]

Schéma studie

- Multicenter, international, open-label phase III

• R
• A
• N
• D
• O
• M
• I
• Z
• E



- Eight 21-day cycles (+ 2 cycles if unconfirmed or delayed PR)

- **Non-inferiority design with at least 60% retention of IV treatment effect by primary endpoint**
- **Endpoints: primary – ORR after 4 cycles; secondary – CR, nCR, VGPR after 4 cycles, ORR after 8 cycles (including effect of Dex), DOR, TTP, PFS, 1-year survival, TTR; other = safety, tolerability, PK, PD**
- **Eligibility criteria: relapsed disease, no prior bortezomib, 1-3 prior lines of therapy, no grade ≥2 PN or neuropathic pain**

Periferní neuropatie - četnost

	Bortezomib IV (N=74)	Bortezomib SC (N=148)	p-value
Any PN event, %	53	38	0.04
Grade ≥ 2, %	41	24	0.01
Grade ≥ 3, %	16	6	0.03
Risk factors for PN, %			
Grade 1 PN at baseline	28	23	
Diabetes at baseline	11	13	
Exposure to prior neurotoxic agents	85	86	

•Moreau et al. Blood 2010; 116(21): Abstract 312 (oral presentation)
Moreau et al. Lancet Oncol 2011 [Epub ahead of print]

Závěr pro optimalizaci

Při využití dostupných optimalizačních možností můžeme nabídnout v roce 2011 a dále nemocným s MM použití bortezomibu mnohem bezpečněji než dříve s ohledem na dlouhodobou toxicitu – polyneuropatii

PNP celkově: z 50-60% na 15-20%

PNP st. 3-4: z 13-16% na 2-4%

Závěr pro optimalizaci

Bortezomib a thalidomid jako první z nových účinných léků indukují PNP, která je dlouhodobým neléčitelným nežádoucím účinkem.

Nové inhibitory proteosomu (carfilzomib) a nové IMiDs (lenalidomid) neindukují PNP.

Obsah

- Modelový příklad optimalizace
- **Nejvýznamnější léčebný pokrok**
- Nejvýznamnější výzkumný pokrok
- Limitace současných strategií
- Nové léky a jejich očekávaný přínos

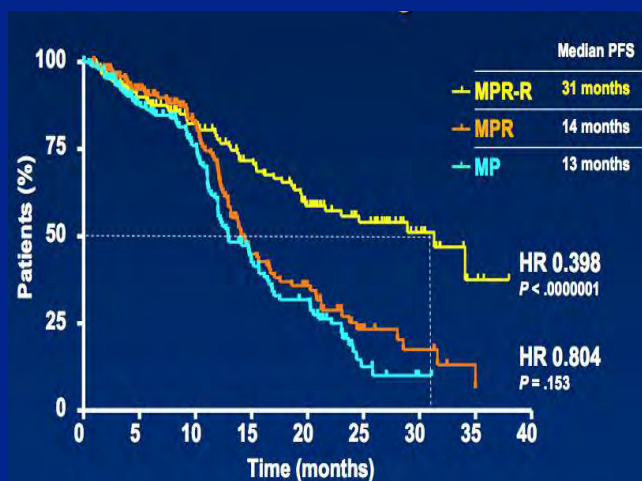
Udržovací léčba lenalidomidem

Udržovací léčba lenalidomidem statisticky významně prodlužuje dobu do relapsu a celkové přežití u nově diagnostikovaných nemocných s MM

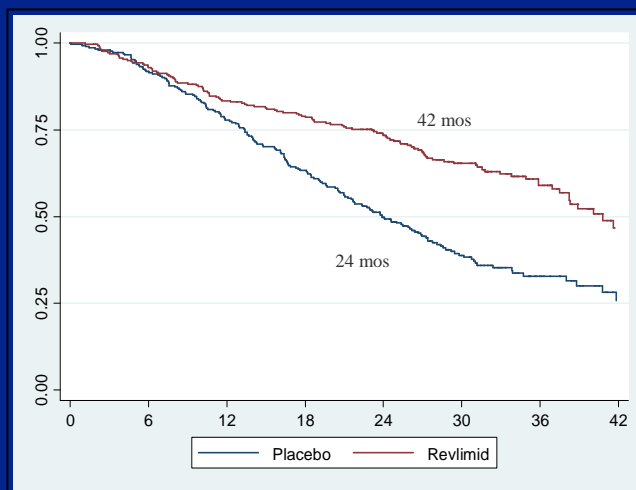
- MM-015¹
- NDMM/Continuous Therapy

- IFM 2005-02²
- Maintenance Therapy
- Post-SCT

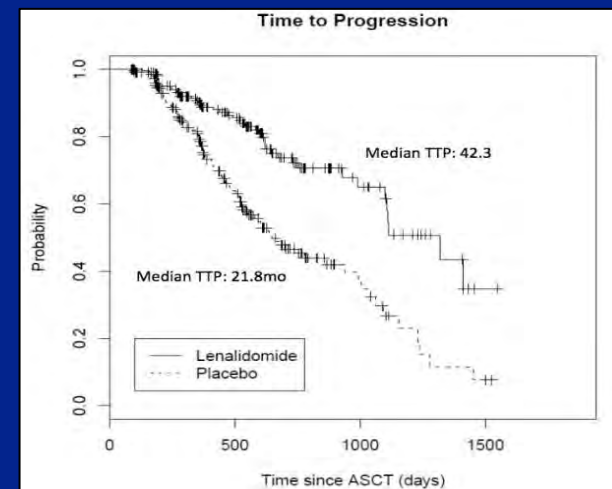
- CALGB 100104³
- Maintenance Therapy
- Post-SCT



● HR 0.40, P < 0.001



● HR 0.50, P < 0.0001



● HR 0.40, P < 0.0001

●SCT, stem-cell transplantation

●1. Palumbo A, et al. Blood. 2010; 116: Abstract 622
 ●2. Attal M, et al. Blood. 2010; 116: Abstract 310
 ●3. McCarthy P, et al. Blood; 2010; 116: Abstract 37

IFM 2005-02 : OS (to November 2010)

	Placebo N=307	Revlimid N=307	p
Death	45	50	
5-year post diag OS (or 4-year post Rando)	81%	81%	
Hazard Ratio	1	1.12 (0.75-1.68)	0.57

Současné nejúčinnější léčebné protokoly dosahují při průměrné intenzitě mimořádných výsledků

Závěr pro ÚL lenalidomidem

Jde o nový mimořádný mechanismus účinku, který není přímý protinádorový, ale pravděpodobně **imunomodulační**.

Výsledkem je téměř dvojnásobné prodloužení intervalu PFS, což nebylo pozorované od doby prvního použití melfalanu a prednisonu oproti kontrole 40 let zpět.

Závěr pro ÚL lenalidomidem

Jak thalidomid, tak lenalidomid jsou teratogenní látky, lenalidomid v udržovací léčbě indukuje sekundární nádory.

Režimy ÚL s lenalidomidem budou nyní optimalizované.

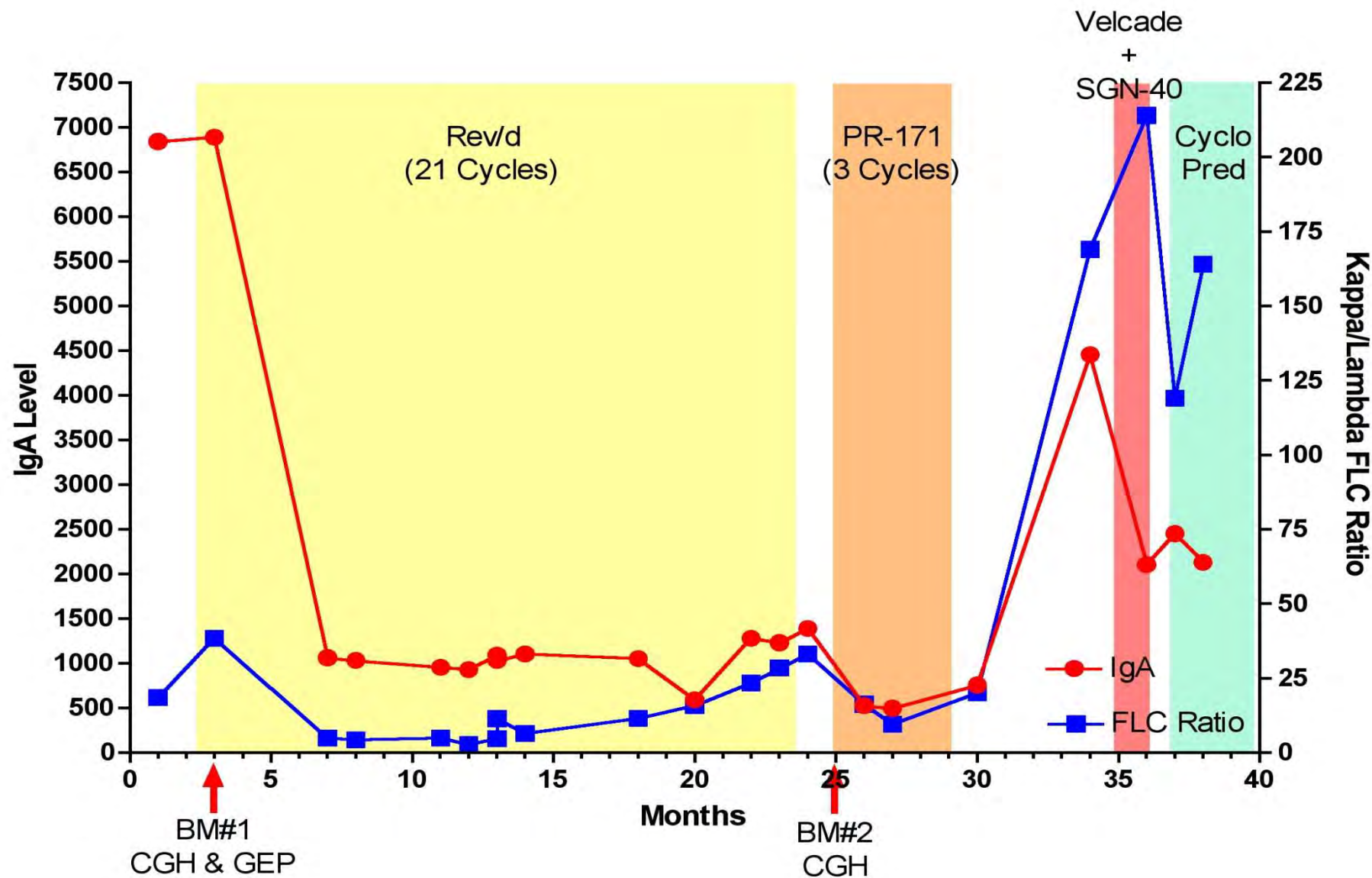
Přesto je cílem výzkumu najít bezpečnější imunomodulační lék.

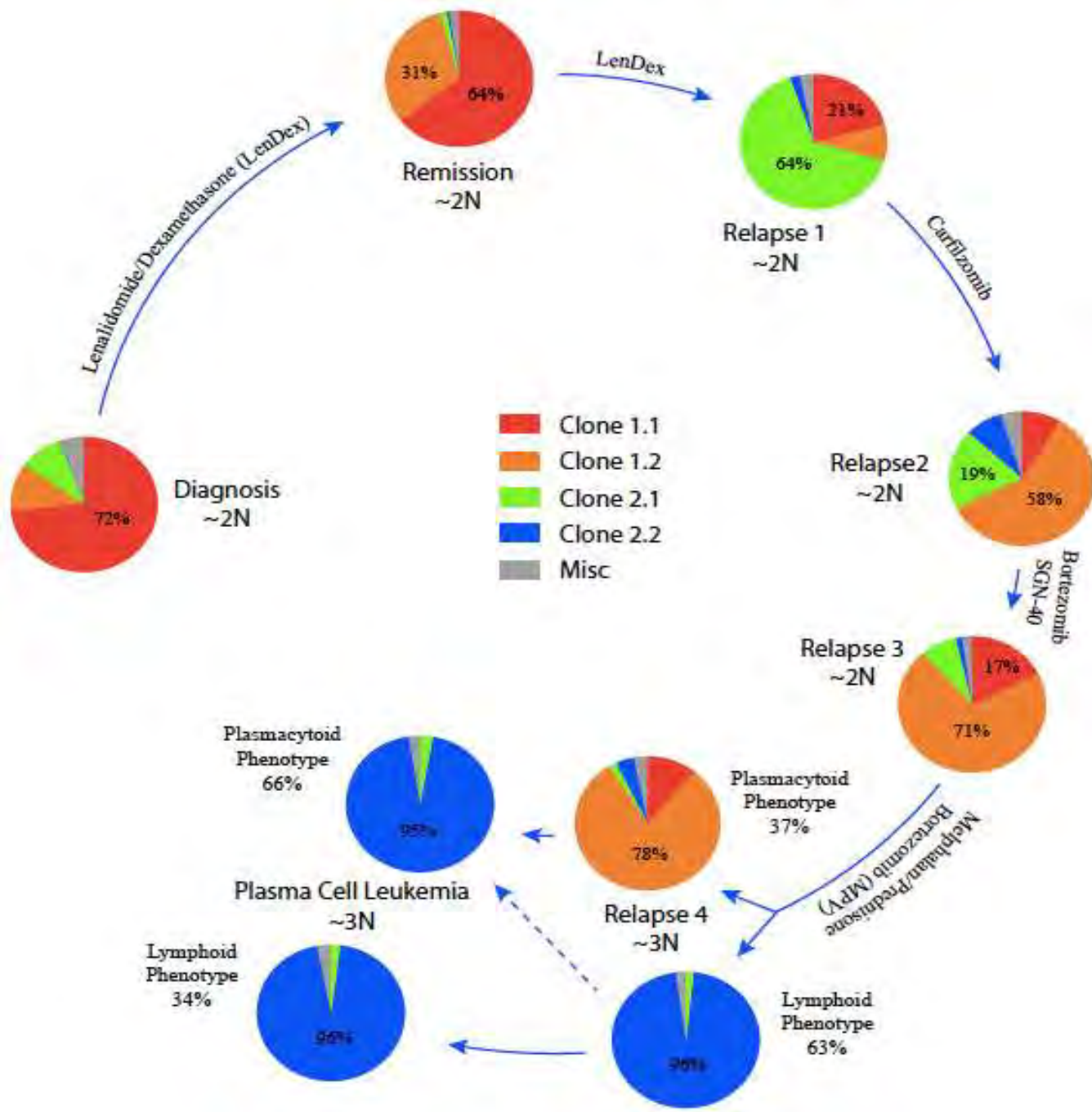
Obsah

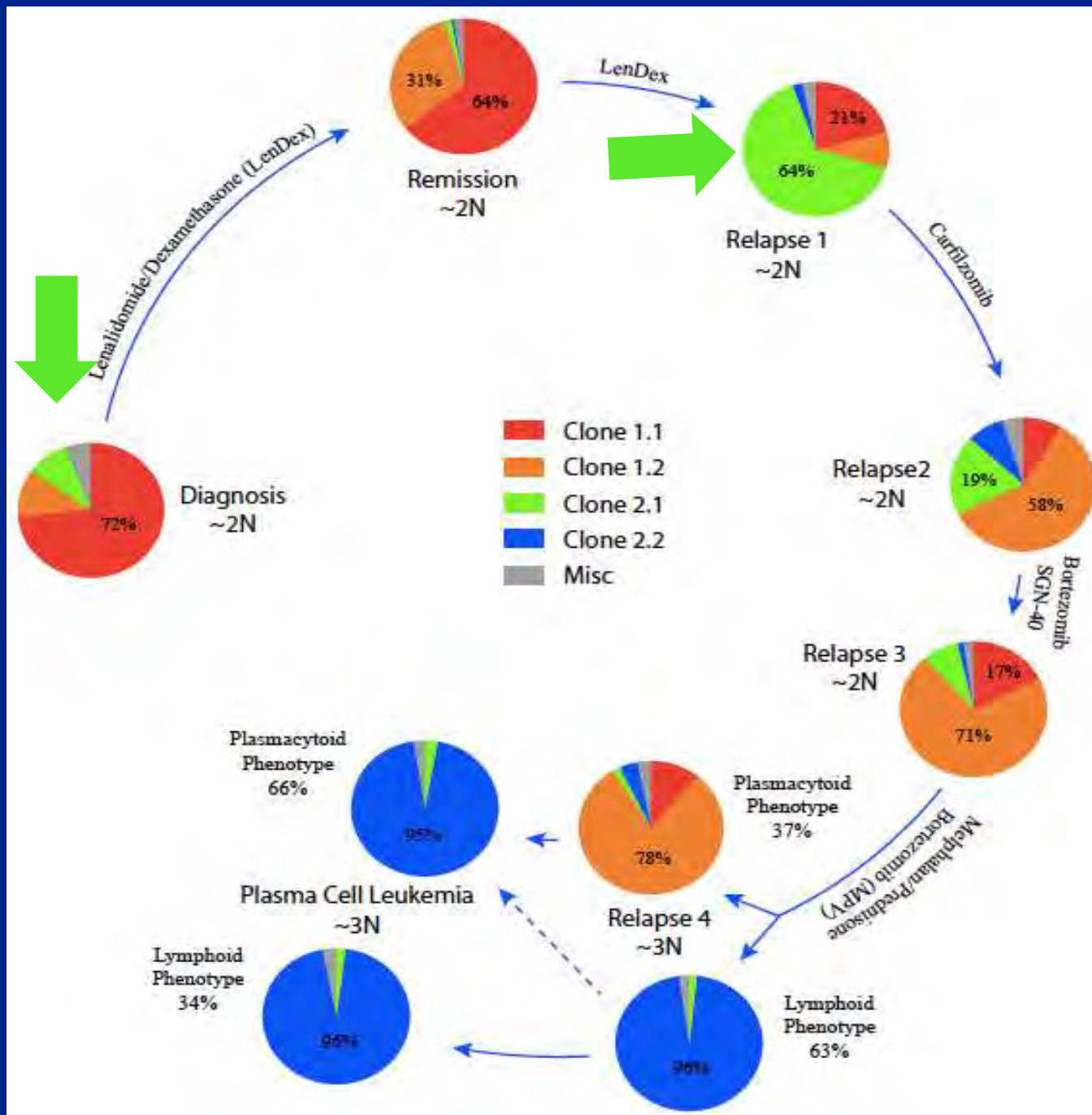
- Modelový příklad optimalizace
- Nejvýznamnější léčebný pokrok
- **Nejvýznamnější výzkumný pokrok**
- Limitace současných strategií
- Nové léky a jejich očekávaný přínos

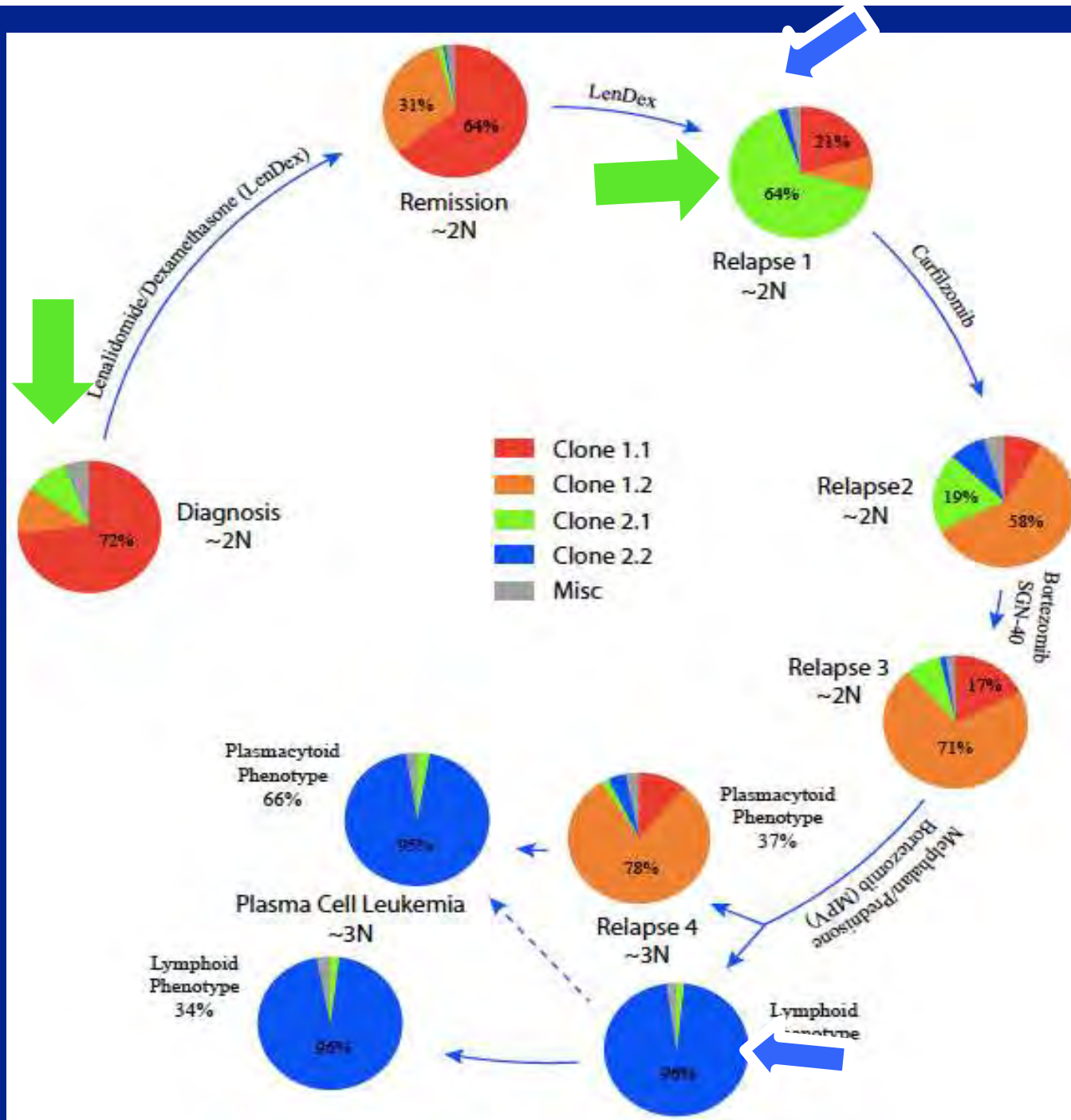
Identifikace různých klonů mnohočetného myelomu

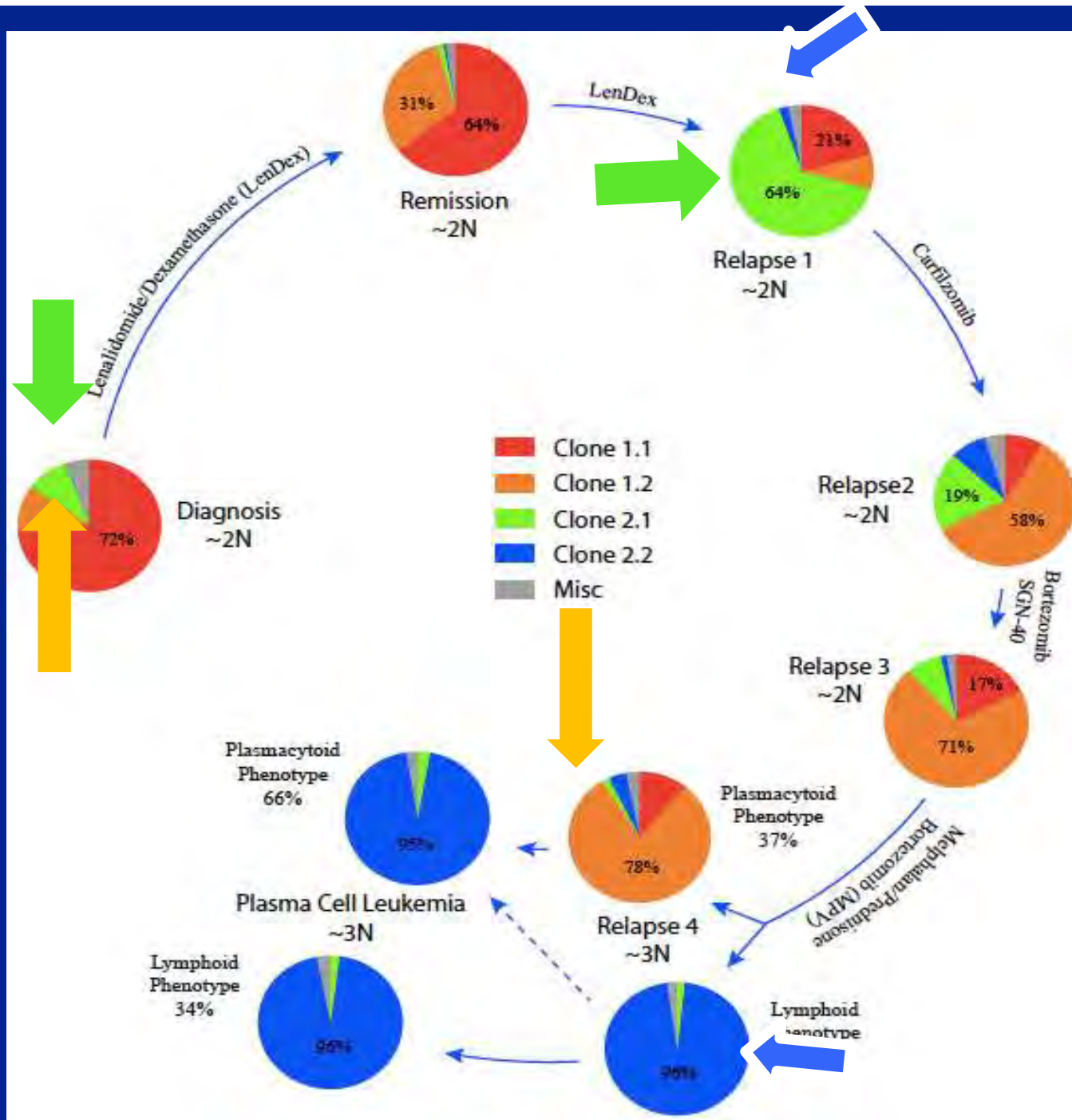
Clinical Course - Case Report











Závěr pro výzkumný pokrok

MM má řadu podtypů obecně

MM má několik klonů s různými vlastnostmi i u jednotlivce

Možnost individuální monitorace klonů v průběhu léčby by byla velkým pokrokem k „personalised“ léčbě

Stávající reakcí je jen intenzivní kombinace režimu u nové dg.

Obsah

- Modelový příklad optimalizace
- Nejvýznamnější léčebný pokrok
- Nejvýznamnější výzkumný pokrok
- **Limitace současných strategií**
- Nové léky a jejich očekávaný přínos

Současné léčebné strategie

Kombinované režimy s neúčinnějšími léky v primoléčbě se snížením intenzity a prodloužením délky podání bez nebo s autologní transplantací a vždy s udržovací léčbou lenalidomidem jsou stávající „NEJ“ účinnější protokoly.

Jejich potenciál u mladších jedinců:
80% celkové přežití v 5 letech.

VCD induction VMP vs. MEL-200 VRD consolidation Len maintenance

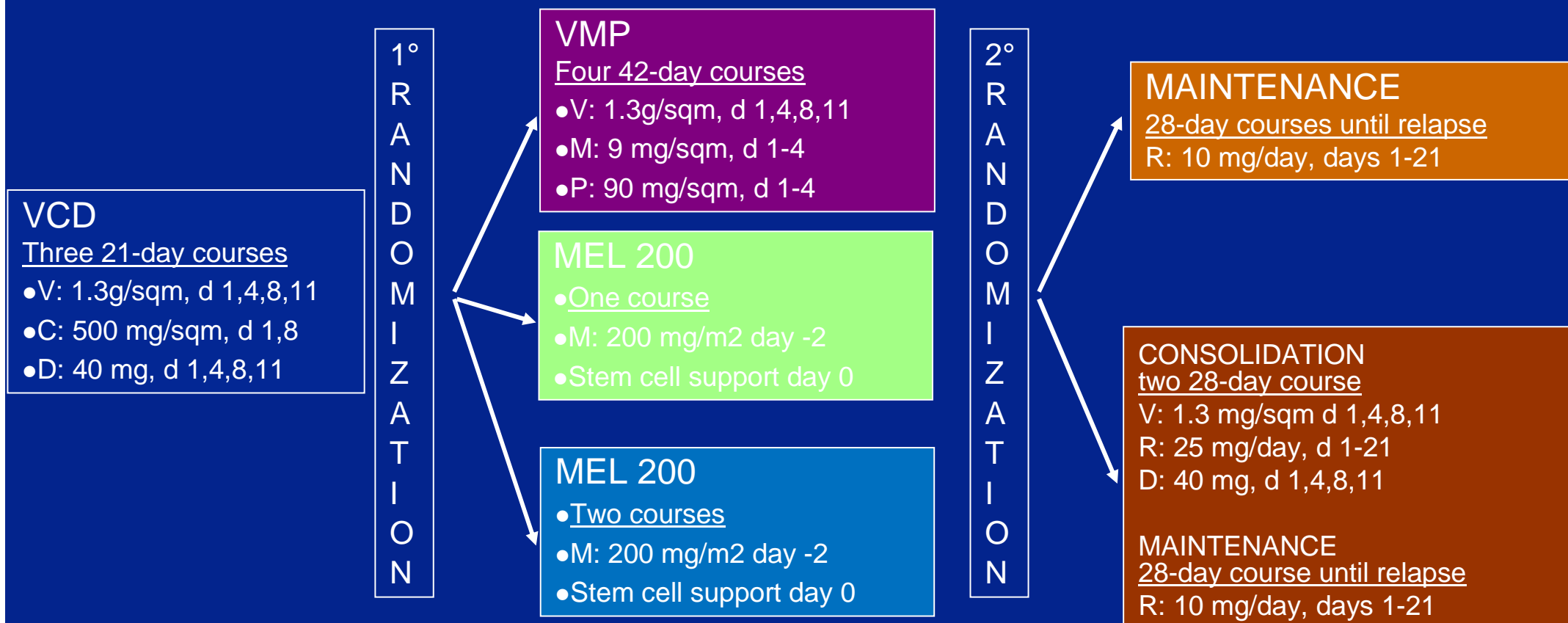
Zahájení v EU: 4/2011

Zahájení v ČR: 9/2011



EMN 02 - Léčebné schéma

- 1570 patients (younger than 65 years) randomized from 12 countries
- Patients: Symptomatic disease, organ damage, measurable disease

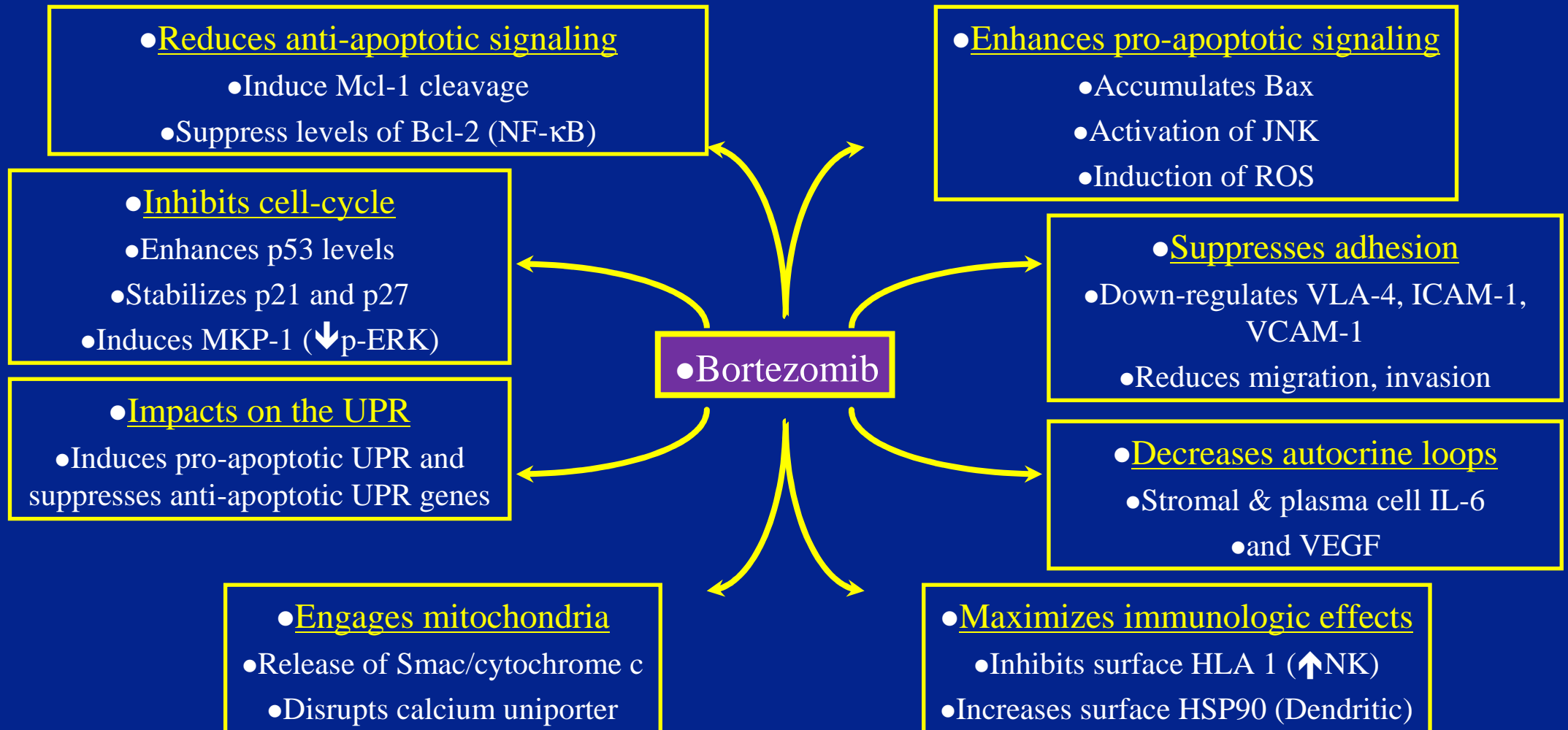


V, bortezomib; C, cyclophosphamide; D, dexamethasone; R, lenalidomide; M, melphalan; P, prednisone

Absence cílené léčby
Absence prediktivních faktorů
&
Nedokonalost prognostických
faktorů a absence
„Risk-oriented“ léčebných
strategií

Absence cílené léčby

Protinádorový účinek bortezomibu



Absence prediktivních faktorů

Závěr pro „Limitace současných strategií“

U MM není k dispozici lék s cíleným mechanismem účinku.

Léky se používají vždy v kombinacích. Neexistuje prediktivní faktor, který by umožnil vybrat podskupinu nemocných, např. rezistentní na určitý typ léčby či nějaký lék.

Závěr pro „Limitace současných strategií“

U MM je k dispozici řada prognostických konvenčních i moderních genomických prognostických faktorů – nejsou dokonalé.

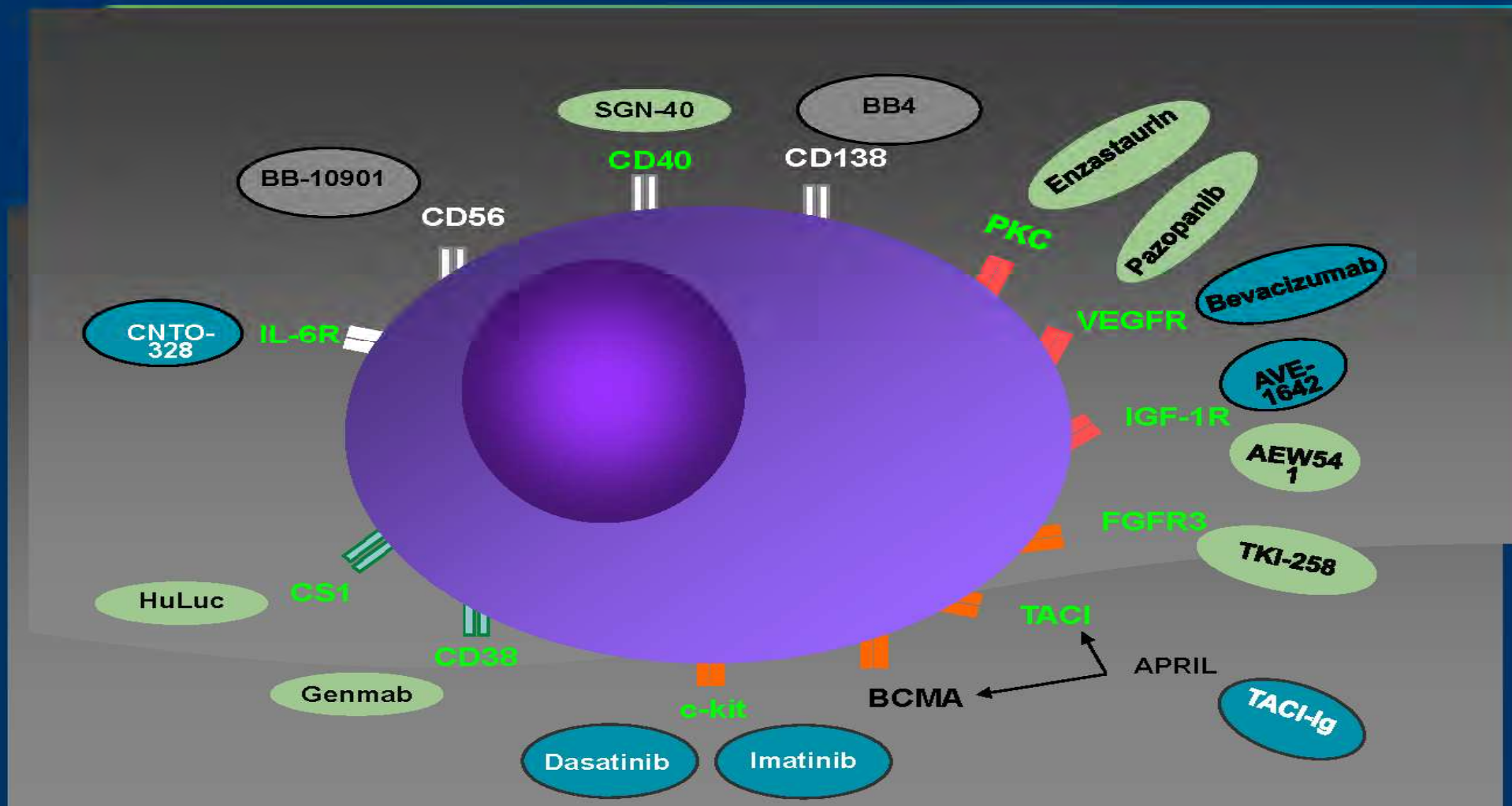
S ohledem na překotnost vývoje v léčby u MM se jejich význam stále upřesňuje. K dispozici je z toho důvodu jen jeden protokol typu „Risk-oriented treatment“.

Obsah

- Modelový příklad optimalizace
- Nejvýznamnější léčebný pokrok
- Nejvýznamnější výzkumný pokrok
- Limitace současných strategií
- **Nové léky a jejich očekávaný přínos**

Potenciální cíle

Surface receptors in MM PC



Kolik máme nových léků

180 nových léků v preklinických studiích

± 30 v klinických studiích

**JEN 3 s významnou aktivitou u MM
(pomalidomide, carfilzomib, bendamustin)**

Závěr pro nové léky

Řada dalších nových léků

Vše jde velmi rychle

Dobře pro nemocné

Obtížné pro lékaře

Neřešitelné pro vědce zaměřené na
predikci a prognostiku

Děkuji za pozornost

