

Novinky v léčbě a výzkumu mnohočetného myelomu v roce 2012

Roman Hájek

Lázně Bělohrad
21.9.2012

Obsah

- Polyneuropatie přestane být problémem
- Zjednodušení podání bortezomibu
- Největší zklamání roku 2012
- Nejvýznamnější pokrok roku 2012
- Nová doporučení pro léčbu MM
(CMG guidelines 2012)
- „Skokan roku“

Obsah

- Polyneuropatie přestane být problémem

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

Modelový příklad optimalizace

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

Polyneuropatie přestane být problémem

180 nových léků v preklinických studiích

± 30 v klinických studiích

Ze tří s významnou aktivitou u MM
(**pomalidomide, carfilzomib, bendamustin**)
nezpůsobují dva polyneuropatii

Polyneuropatie přestane být problémem

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

Nové inhibitory proteosomu (carfilzomib, tabletové formy) a nové IMiDs (lenalidomid, pomalidomid) nezpůsobují polyneuropatii.

Polyneuropatie přestane být problémem

Polyneuropatie přestane být
závažným problémem

Obsah

- Polyneuropatie přestane být problémem
- **Zjednodušení podání bortezomibu**

Změna podání bortezomibu: podkožně

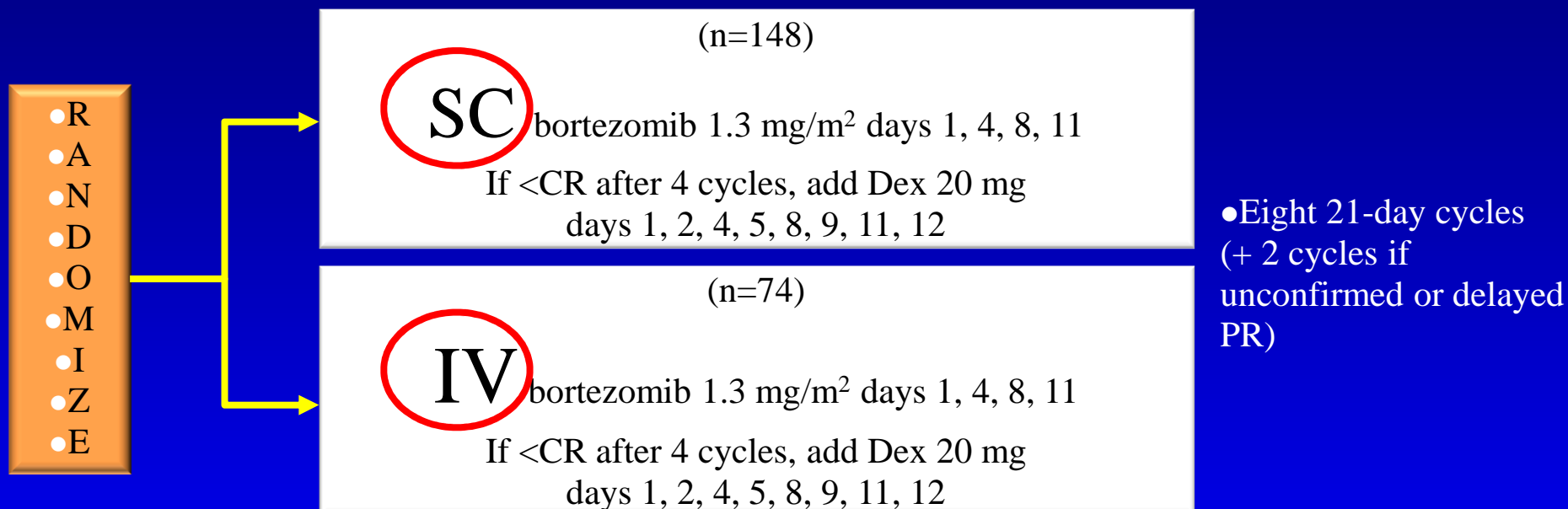
A Phase 3 Prospective Randomized International Study (MMY-3021) Comparing Subcutaneous and Intravenous Administration of Bortezomib In Patients with Relapsed Multiple Myeloma

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



- 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

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

Změna podání bortezomibu: podkožně

Od podzimu roku 2012 bude použití bortezomibu mnohem bezpečnější než dříve s ohledem na dlouhodobou toxicitu – polyneuropatii.

Podkožní podání bortezomibu zlepší i kvalitu života léčených nemocných a sníží zátěž zdravotnického personálu.

Obsah

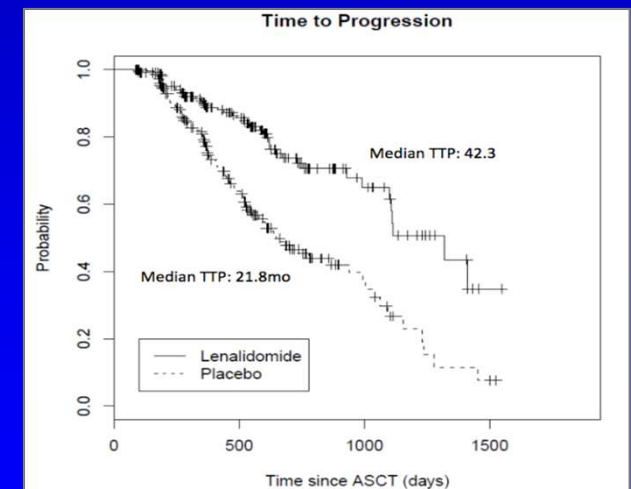
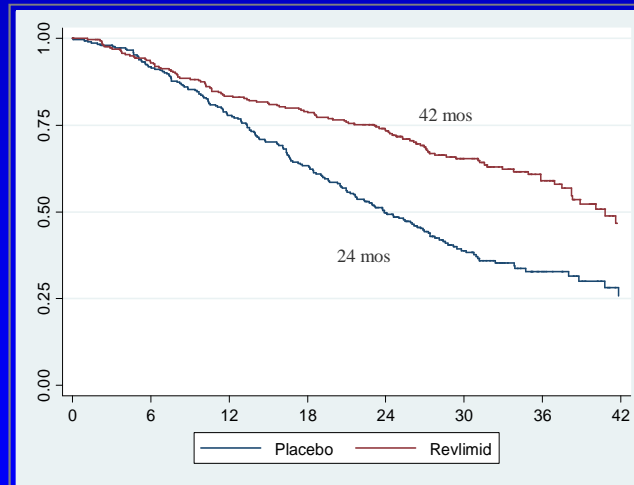
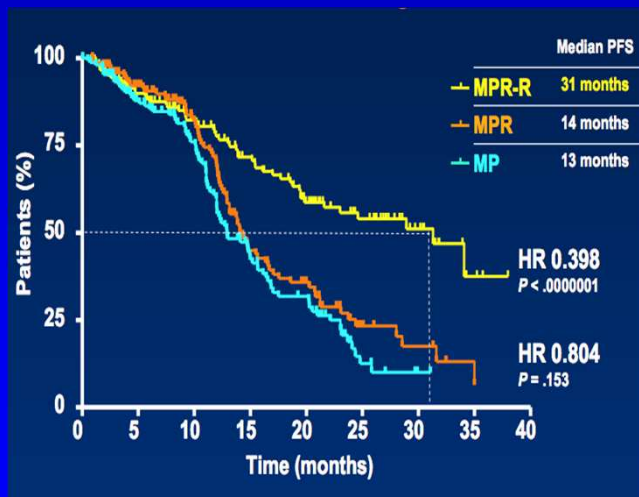
- Polyneuropatie přestane být problémem
- Zjednodušení podání bortezomibu
- **Největší zklamání roku 2012**

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 (do listopadu 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 přiměřené 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**.

Největší zklamání roku 2012

Přes mimořádnou účinnost lenalidomidu (Revlimid) v udržovací léčbě EMA odložila registraci lenalidomidu v udržovací léčbě.

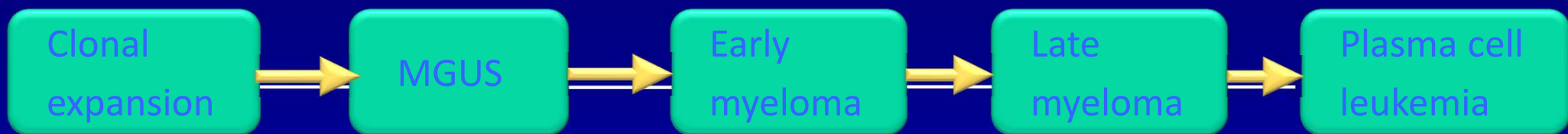
Dojde k tomu až po dalším ujasnění bezpečného intervalu pro podání udržovací léčby a dosažení mediánů přežití.

To vyžaduje ještě delší dobu sledování.

Obsah

- Polyneuropatie přestane být problémem
- Zjednodušení podání bortezomibu
- Největší zklamání roku 2012
- **Nejvýznamnější pokrok roku 2012**

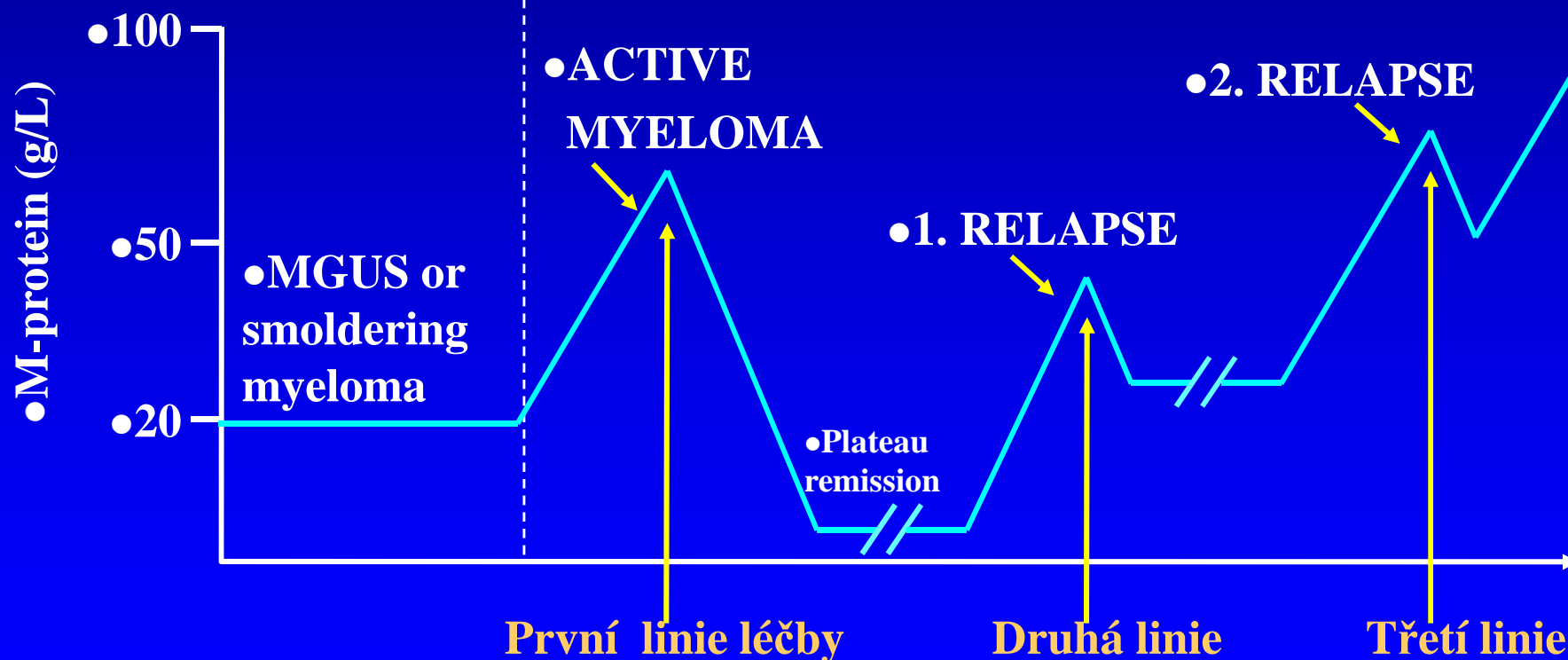
Přirozený vývoj mnohočetného myelomu



● **Asymptomatic**

● **Symptomatic**

● **REFRACTORY RELAPSE**

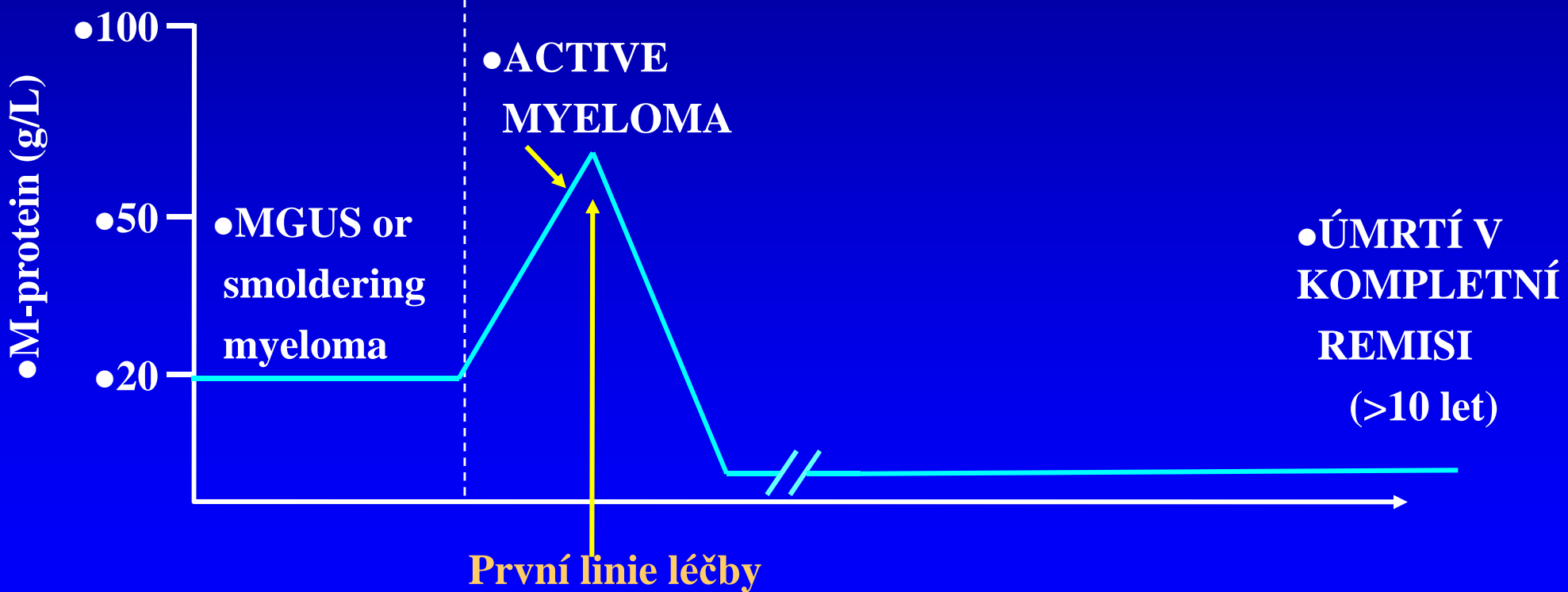


Přirozený vývoj mnohočetného myelomu



• **Asymptomatic**

• **Symptomatic**



Kdy je mnohočetný myelom vyléčitelný?

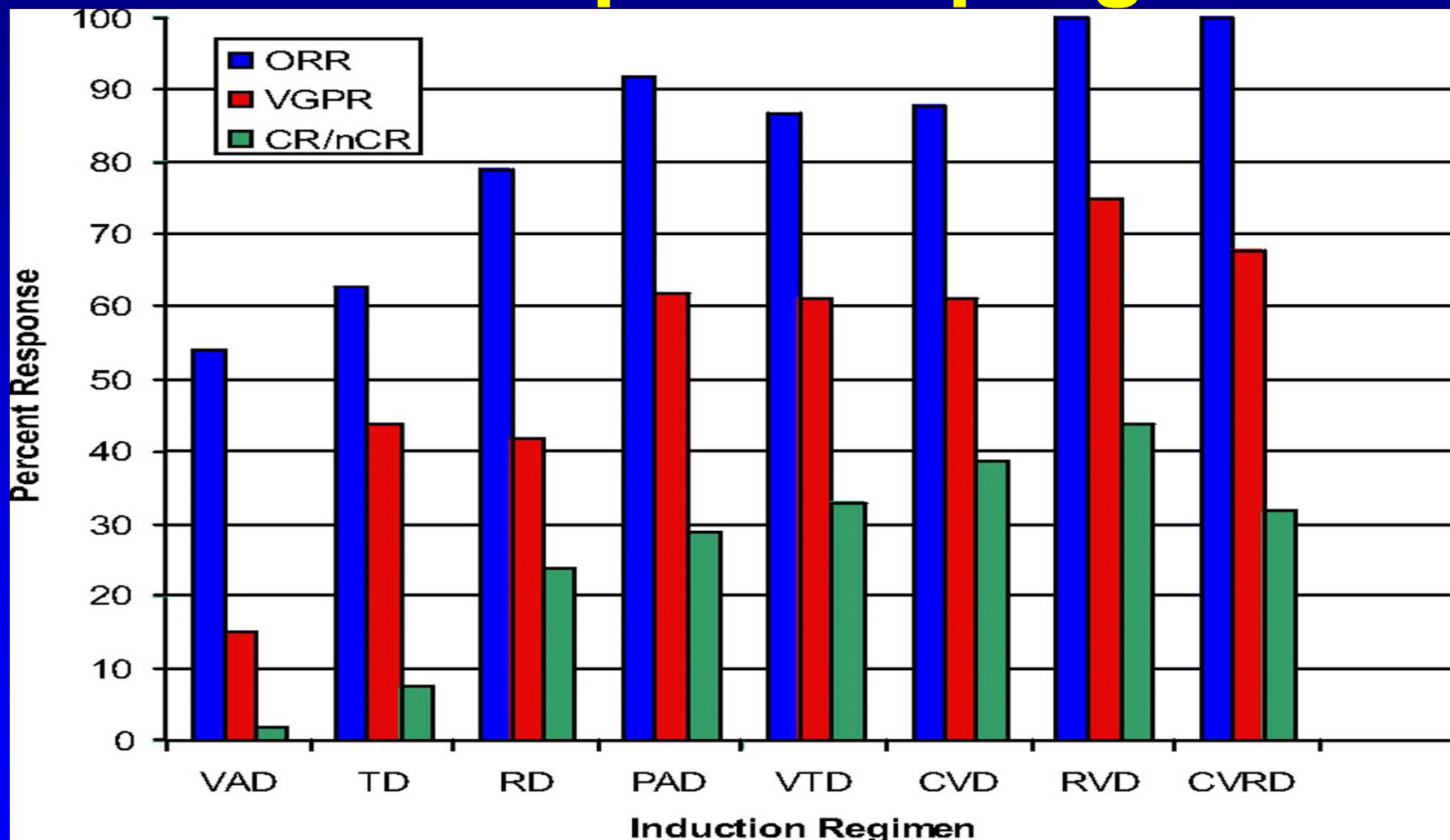
Jaký nemocný má největší pravděpodobnost a šanci na vyléčení v roce 2012 ?

- Nově diagnostikovaný mladší nemocný
- S prognosticky příznivým typem MM (nejlépe s ISS 1, bez FISH/GEP charakteristiky vysokého rizika),
- Který je schopen podstoupit intenzivní léčbu a dosáhne hluboké kompletní remise onemocnění (i/mCR)

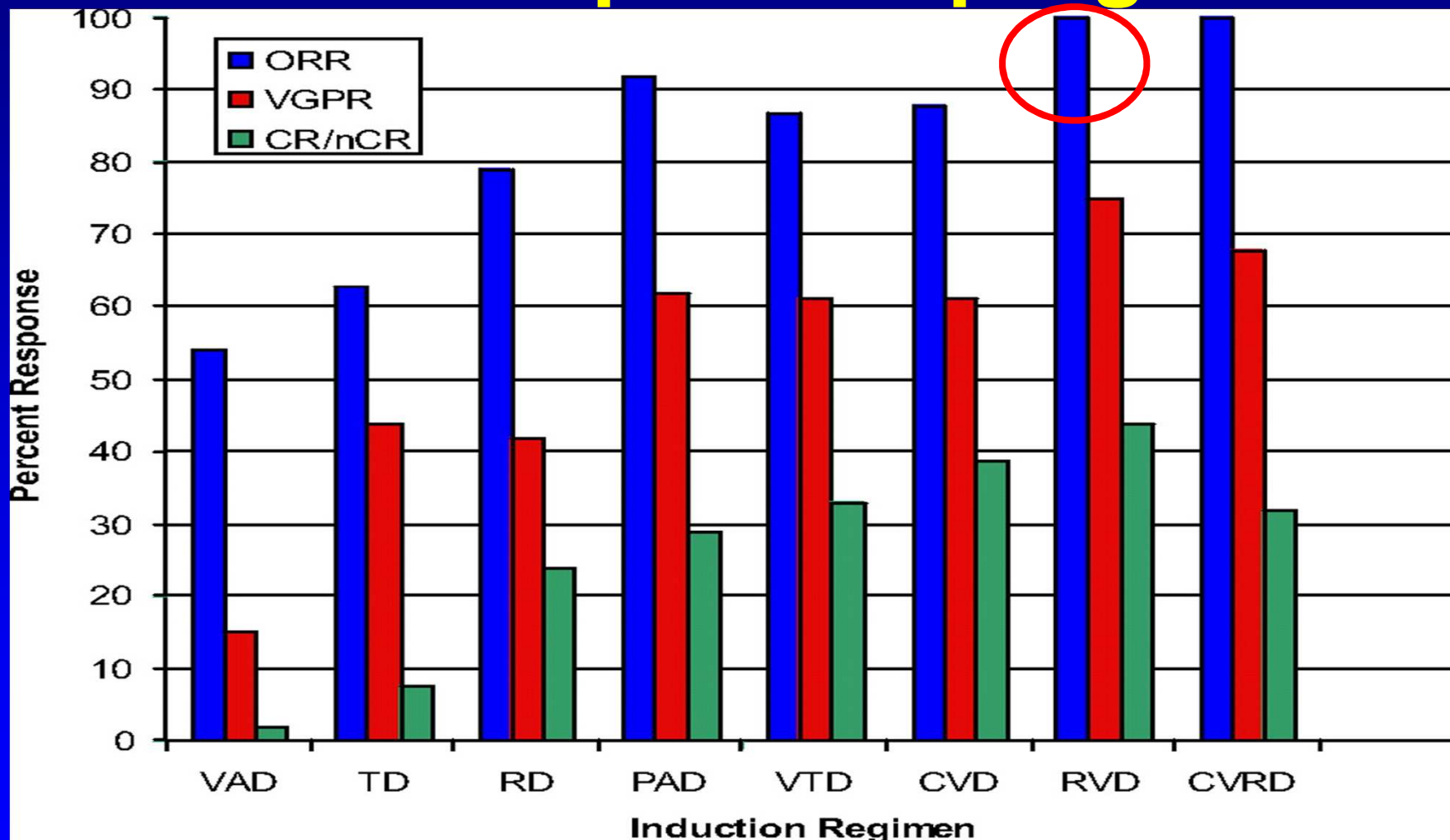
O kolik procent nemocných se reálně jedná hovoříme-li o vyléčení?

- Jde asi o 10% ze všech nově diagnostikovaných nemocných MM
- Jde o 25% ze všech mladších jedinců schopných podstoupit intenzivní léčbu

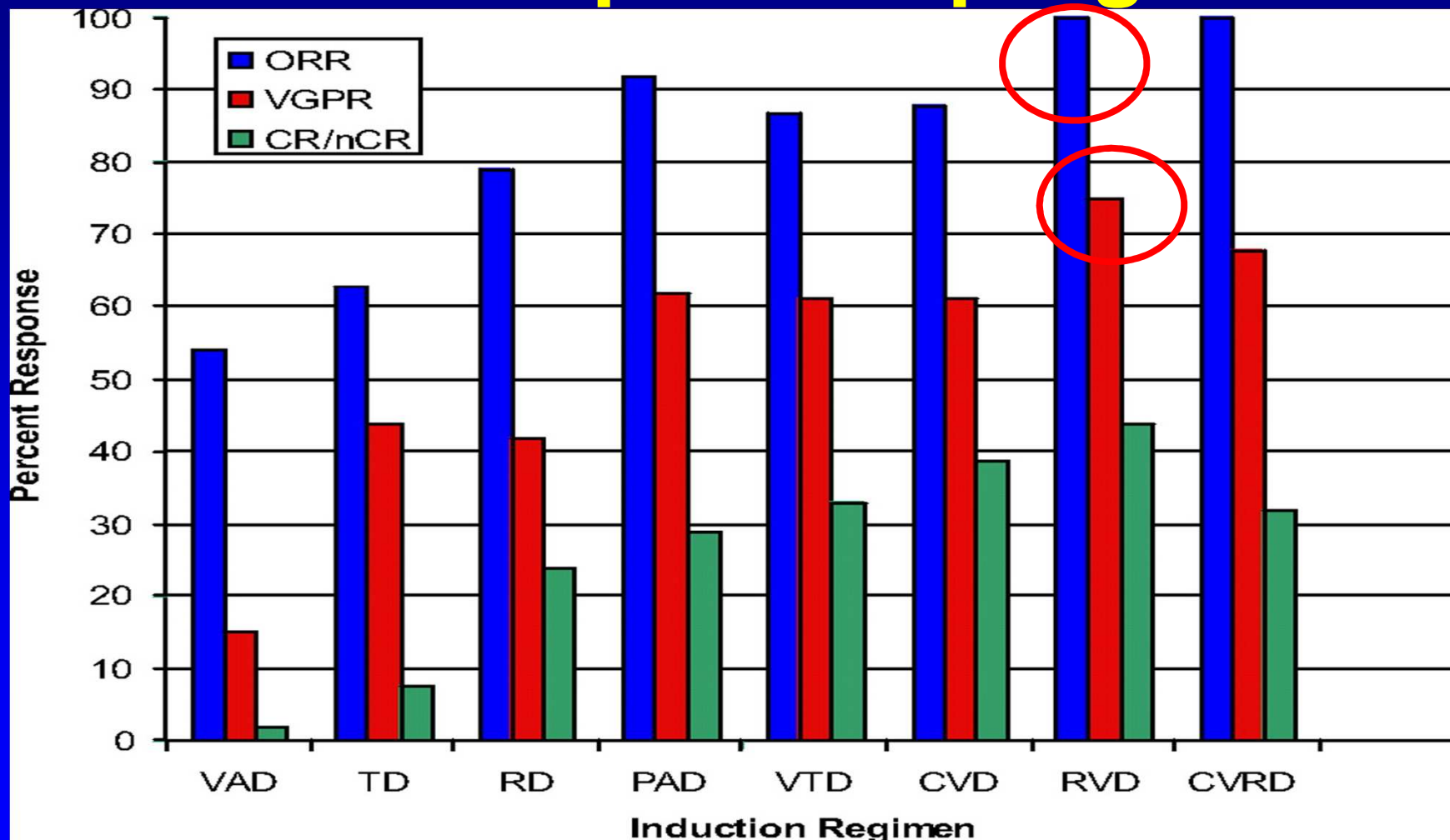
Zvýšení účinnosti kombinovaných režimů zlepší dále prognózu



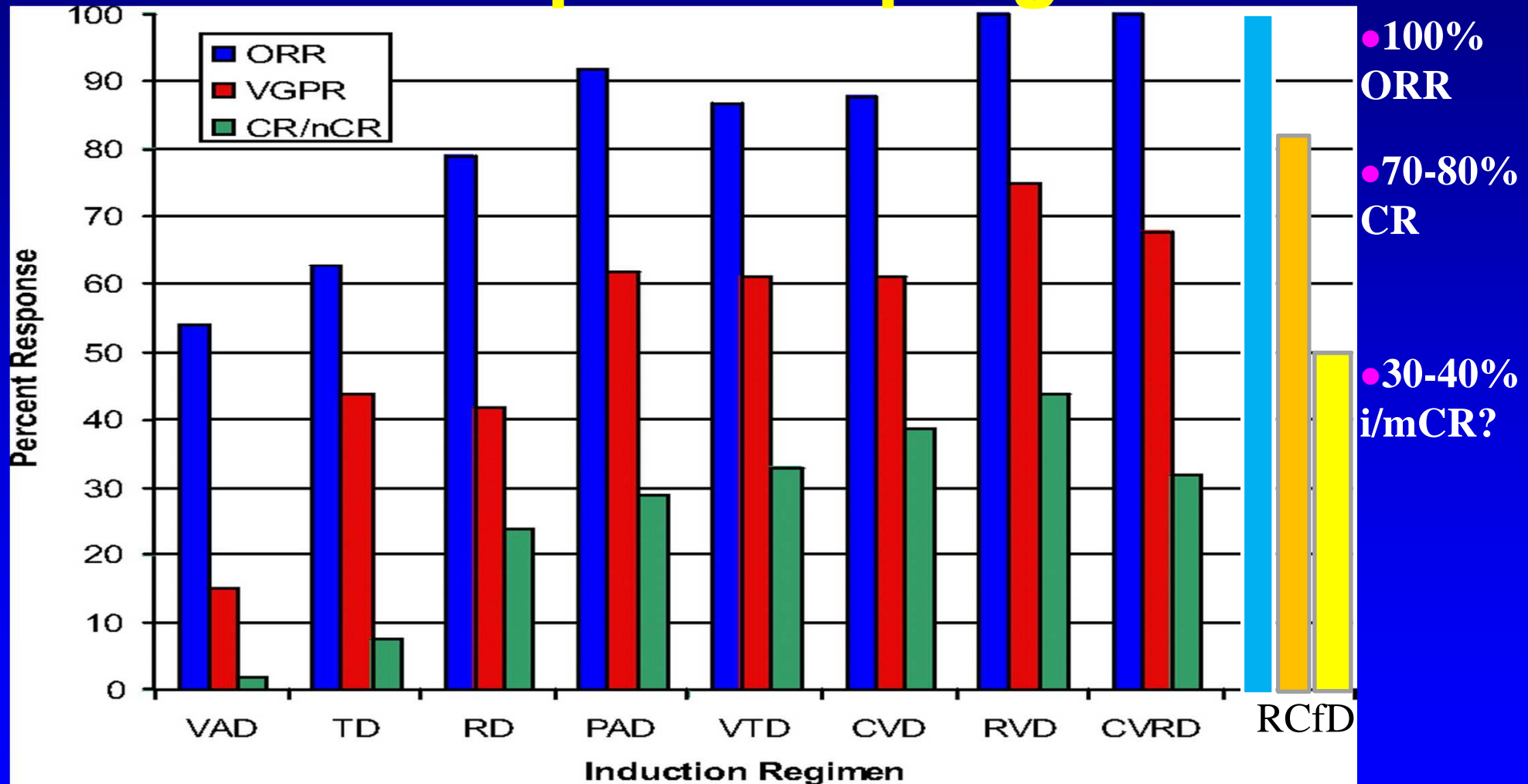
Zvýšení účinnosti kombinovaných režimů zlepší dále prognózu



Zvýšení účinnosti kombinovaných režimů zlepší dále prognózu



Zvýšení účinnosti kombinovaných režimů zlepší dále prognózu



Nejvýznamnější pokrok roku 2012

- Otázku vyléčitelnosti MM diskutuje celý odborný „myelomový“ svět.

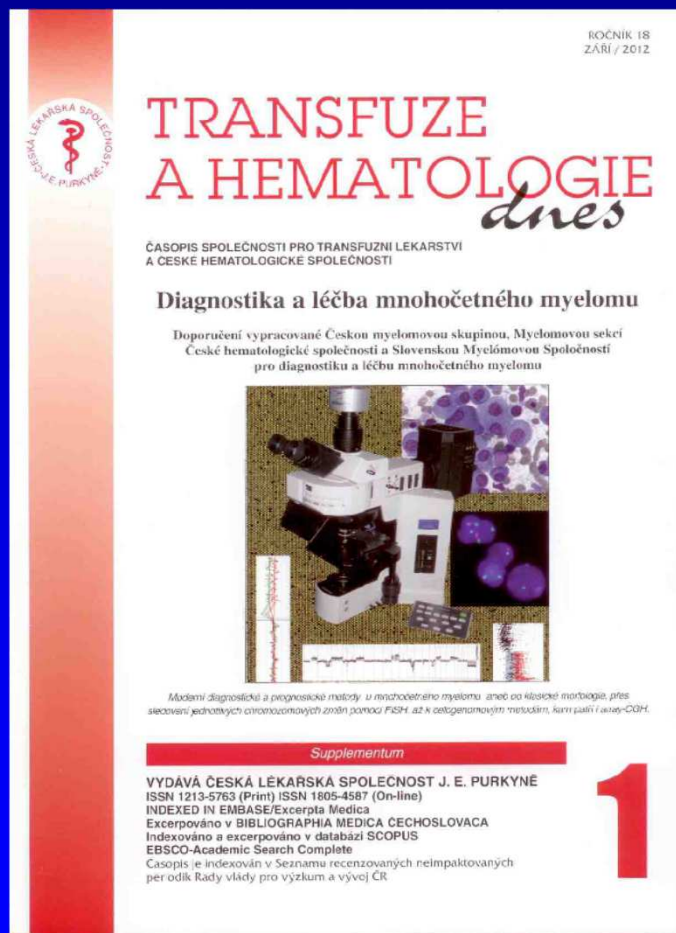
V roce 2012 můžeme říct, že MM je vyléčitelný za příznivých prognostických podmínek při stanovení diagnózy a při použití intenzivní léčby asi u 10% nově dg. nemocných s MM.

Během posledních deseti let došlo ke zcela zásadnímu pokroku v léčbě a ke zcela zásadnímu posunu prognózy nemocných a nové intenzivní režimy dále zvýší šanci na vyléčení.

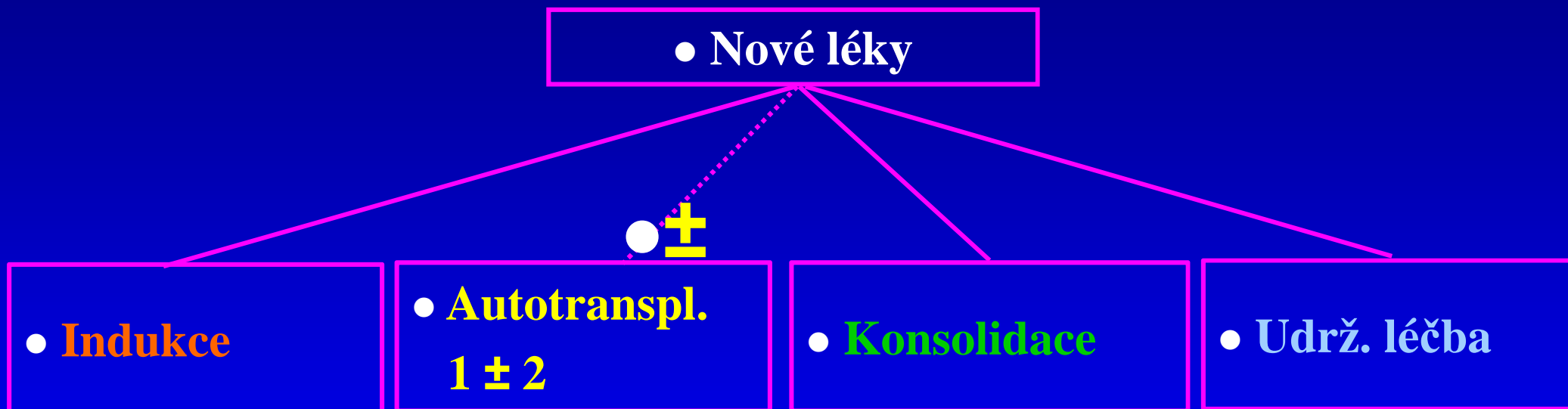
Obsah

- Polyneuropatie přestane být problémem
- Zjednodušení podání bortezomibu
- Největší zklamání roku 2012
- Nejvýznamnější pokrok roku 2012
- **Nová doporučení pro léčbu MM
(CMG guidelines 2012)**

Nová doporučení pro léčbu MM (CMG guidelines 2012)



Guidelines 2012 reagují na současné trendy



• Multi Agent Sequential Therapy Targeting Different Clones

Nemocný by měl být léčen intenzivněji než doposud

• **Nové léky**

±

• **Indukce**

• **Autotranspl.
1 ± 2**

• **Konsolidace**

• **Udrž. léčba**

• **VCD/**

• **MEL 200
1 ± 2**

• **VTD/CTD**

• **Len 10 mg**

• **Multi Agent Sequential Therapy Targeting Different Clones**

Nemocný by měl být léčen intenzivněji než doposud

• Nové léky

±

• Indukce

• Autotranspl.
1 ± 2

• Konsolidace

• Udrž. léčba

• VCD/

• MEL 200
1 ± 2

• VTD/CTD

• Len 10 mg

• Multi Agent Sequential Therapy Targeting Different Clones

Nová doporučení pro léčbu MM (CMG guidelines 2012)

ALE

- Limitací jejich plného využití u našich nemocných však stále zůstávají nesmyslná omezení léčby stanovené SÚKL, která nedovolí plně využít léčebný potenciál účinných léků u mnohočetného myelomu.

Obsah

- Polyneuropatie přestane být problémem
- Zjednodušení podání bortezomibu

- Největší zklamání roku 2012
- Nejvýznamnější pokrok roku 2012

- Nová doporučení pro léčbu MM
(CMG guidelines 2012)
- „Skokan roku“

Skokan roku

- Lze považovat můj přechod z brněnského pracoviště do Fakultní nemocnice Ostrava.
- Věřím, že to přispěje k dalšímu zlepšování péče o nemocné s mnohočetným myelomem v Moravskoslezském kraji a nemocní nebudou muset tak často cestovat do jiných krajů ČR.

Děkuji za pozornost

