

Význam klinických studií pro léčbu nemocných s MM

Vladimír Maisnar

**IV. interní hematologická klinika
FN a LF UK Hradec Králové**



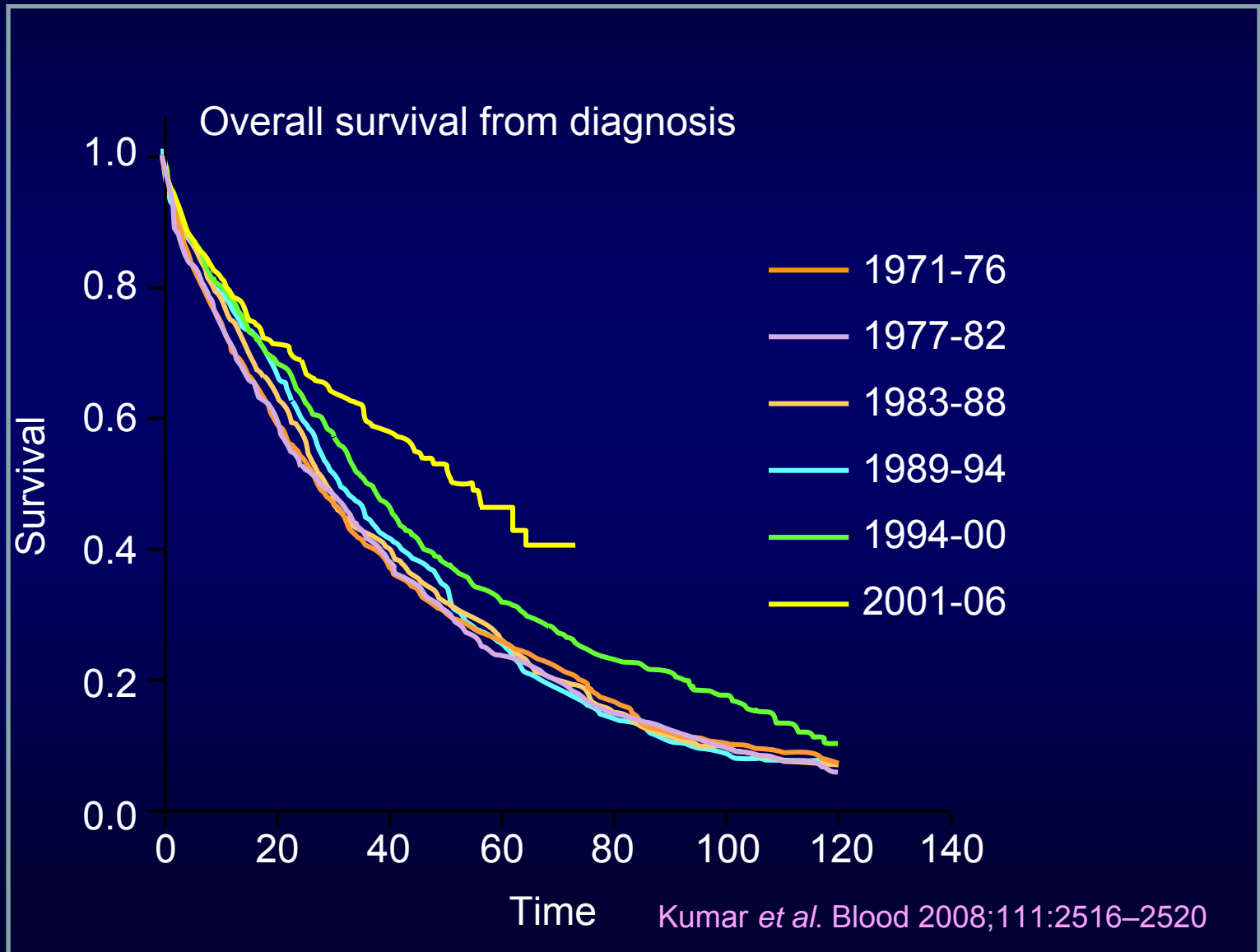
**Setkání nemocných s MM
Liptovský Ján 5. 10. 2013**



Vzájemné srovnání výsledků léčby MM

	Standardní CHT	Vysokodávková CHT	Nové léky
Celková léčebná odpověď	30 – 60%	60 – 80%	80 – 100%
Kompletní remise	< 10%	15 – 20%	30 – 50%
Medián přežití	30 – 36 měsíců	40 – 62 měsíců	60 – ??? měsíců
Léčebná úmrtnost	< 5%	< 5%	< 5%

Vliv nových léků na přežití pacientů s nově diagnostikovaným MM



Nové léky dnes již v primoterapii MM !

- **Poměrně rychlý nástup účinku**
 - vhodné léky pro indukční léčbu (nepoškozují KB)
- **Vedou k zlepšení OR, prodloužení TTP i OS !**
 - někdy i u nemocných s negativními PF (např. CH13)
- **Starší nemocní je tolerují obdobně jako mladší**
- **Současný stav v rámci České republiky**
 - thalidomid: schvalován pro primoterapii MM od 1. 1. 2008
 - bortezomib: možné použití u seniorů od jara 2009 + ARI, u juniorů se schválení očekává v průběhu podzimu 2013
 - lenalidomid: schválení SÚKL, při vstupní neuropathii

Nové léky znamenají vždy nový ekonomický problém

Léčba thalidomidem : 8 tis. Kč - jeden cyklus

Léčba Velcade : 140 tis. Kč - jeden cyklus

Léčba Revlimidem : 240 tis. Kč - jeden cyklus

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Neopouštíme v léčbě zlatý standard dokud není přínos nově navrženého standardu jasně prokázán.

- Čím jsme si jisti ?

Dostupnost léčby MM v současnosti v rámci ČR již není omezena u žádné věkové skupiny nemocných
⇒ nemocní dnes mohou dostat vhodnou léčbu !

Nezbytná je optimalizace, která dále pokračuje.

Ne všechny léky jsou vhodné pro všechny nemocné, nové léky mají své NÚ, někdy závažné a dlouhodobé
(Příklady : neuropathie, trombózy, hematotoxicita)

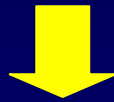


Klinické studie a myelom

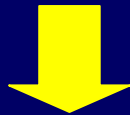
Obecné informace o klinických studiích

⇒ nejprve předchází fáze bazálního výzkumu, která vyvine nový lék

Mnohočetný myelom




Nový, účinnější léčebný postup



Klinické studie různých fází



Standardní léčba  **Nový léčebný postup**

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Přehled „potencionálních“ nových léků

- **IMiDS**

- ***pomalidomide***: chemicky příbuzný thalidomidu, lenalidomidu, není zkřížená rezistence

- **Proteazomové inhibitory**

- ***carfilzomib***: chem. příbuzný bortezomibu, ale méně neurotoxický

- + molekula MLN9708 = ***perorální bortezomib***

- **Monoklonální protilátky**

- ***elotuzumab***: anti CS-1 (povrchový glykoprotein exprimovaný myelomovými bb.)

- ***siltuximab***: anti IL-6

- + nově ***daratumomab***: antiCD38

- **Cytostatika**

- ***bendamustin*** (Ribomustin)

- ***perifosin***

- **Inhibitory HDAC (histone deacetylase)**

- ***vorinostat*** (Zolinza)

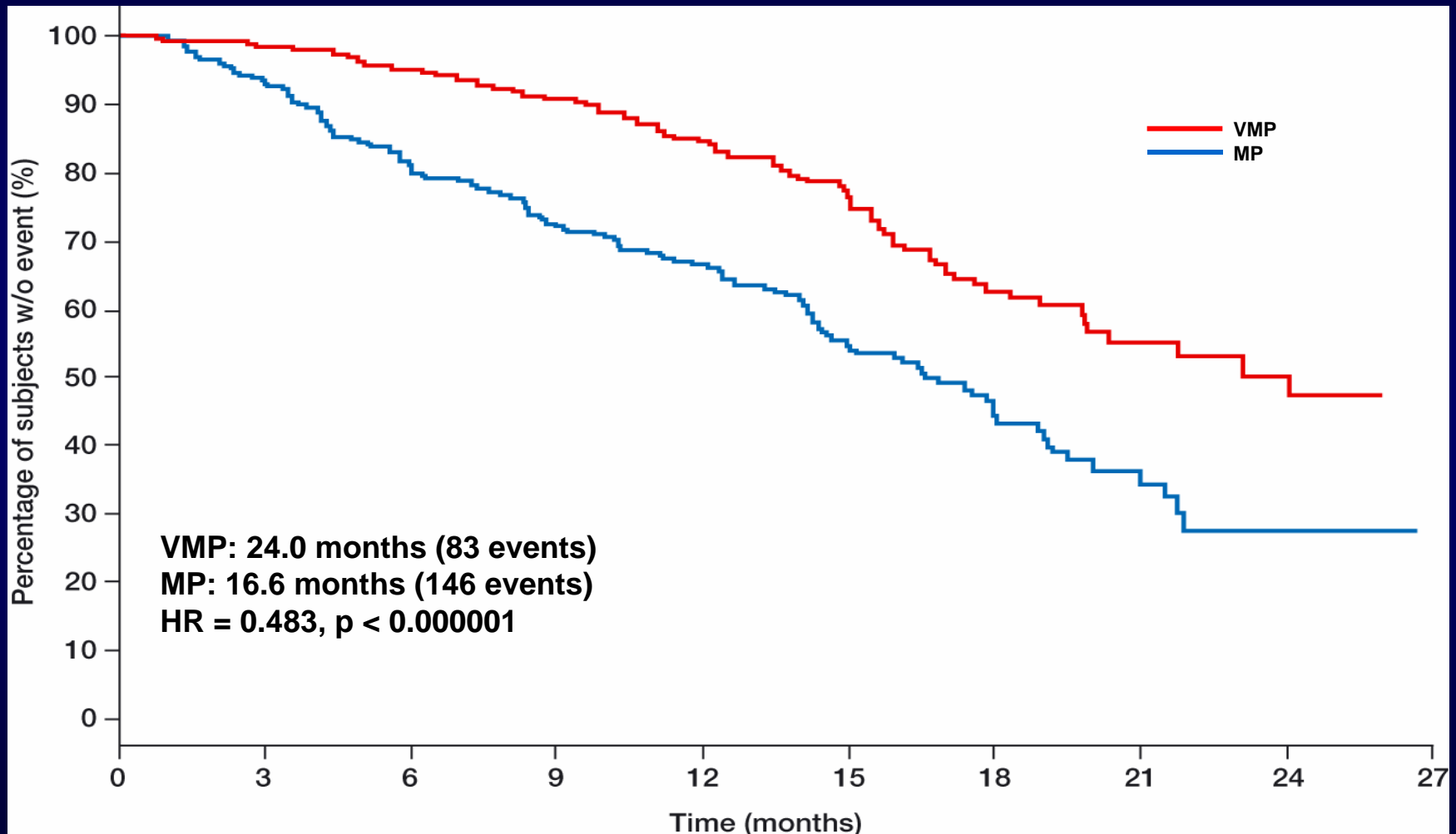
- ***panobinostat***

Obecné informace o klinických studiích

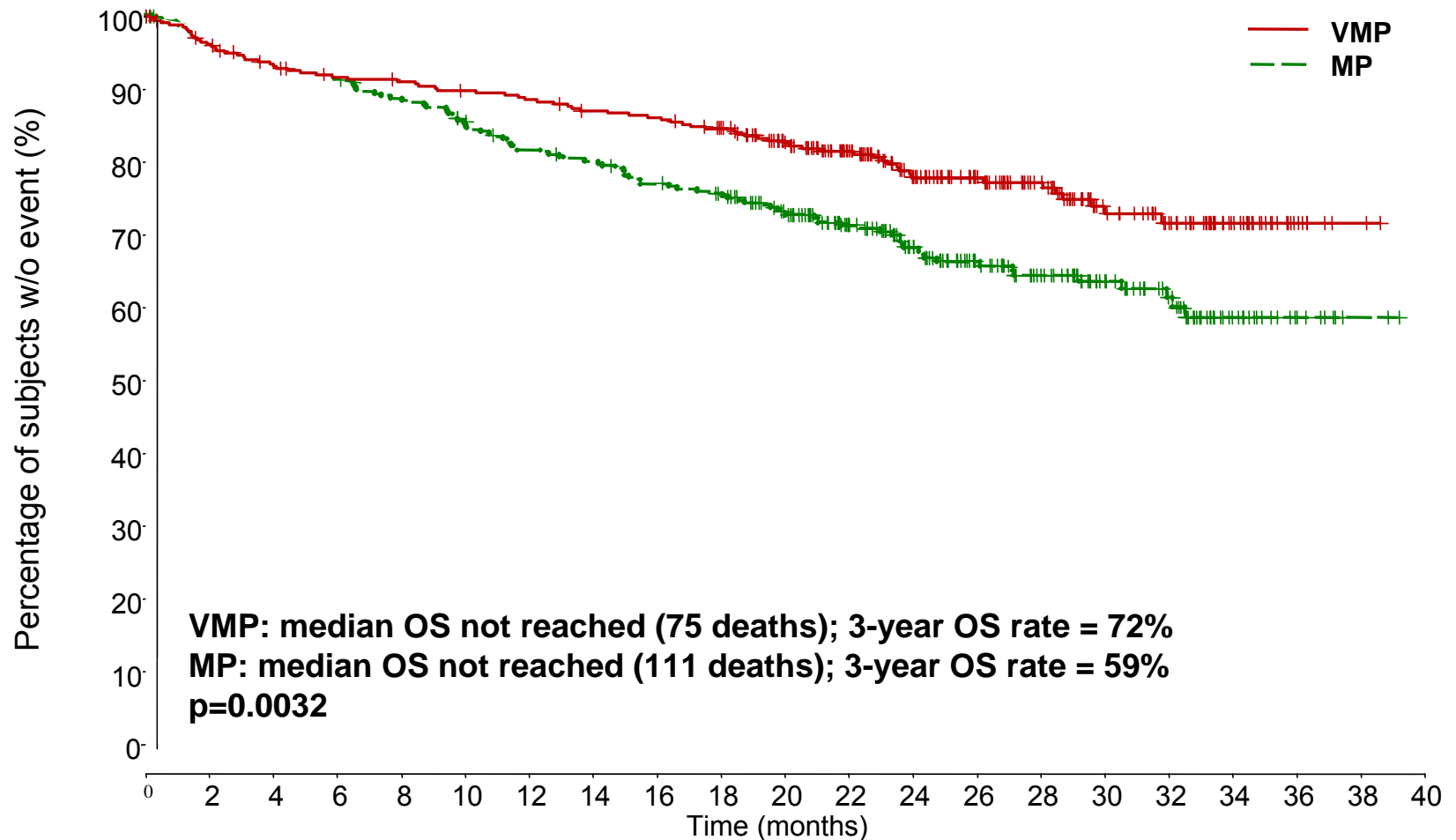
- **Preklinická (laboratorní) část:**
 - buněčné kultury
 - studie na laboratorních zvířatech
- **Klinická část:**
 - **fáze I:** bezpečná dávka, vedlejší účinky
 - **fáze II:** hodnocení účinnosti, stupeň léčebné odpovědi
 - **fáze III:** randomizace a srovnání standardní léčby s novou léčbou
 - **fáze IV:** nežádoucí účinky při dlouhodobém podávání

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Výsledky klinické studie VISTA: PFS



Výsledky klinické studie VISTA: OS



Obecné informace o klinických studiích

- **účast ve studii je dobrovolná a měla mít pro nemocného nějaký přínos = nutnost konzultace s lékařem**
- **nemocný ve studii je vždy podrobněji sledován**
⇒ **pozitivum, ale i negativum = nutnost častějších návštěv !**
- **pro účast ve studii je nutné splnění vstupních kritérií = inclusion + exclusion**
- **nemocný musí před vstupem do studie podepsat tzv. informovaný souhlas s účastí ve studii**
- **nemocný může ze studie kdykoliv vystoupit bez udání důvodu nebo splnění nějakých kritérií**
- **účast ve studii většinou končí progresí onemocnění**

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Aktivní klinické studie u MM v ČR

- **5 klinických studií pro novou diagnózu**
(4x firemní / 1x akademická)
- **4 klinické studie pro relaps**
(4x firemní / 0 akademická)

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

NOVÁ DIAGNÓZA

Randomizovaná studie fáze III CA204006 (Elotuzumab)

- **START: 4/2012**
- **UKONČENÍ: aktivní nábor**
- **INDIKACE: nová dg nad 65 let nebo nevhodní pro transplantační léčbu**

ARM A - Elotuzumab + Lenalidomide + dexametazon

ARM B - Lenalidomide + dexametazon

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Randomizovaná studie fáze III

HOVON95/CMG2012

- **START: 2012**
- **UKONČENÍ: aktivní nábor**
- **INDIKACE: nově dg. onemocnění u pacientů, kteří jsou kandidáty pro autologní transplantaci**

R1 ARM A - VCD + VMP
ARM B - VCD + ASCT

R2 ARM A - none + UL (lenalidomide)
ARM B - VRD + UL (lenalidomide)

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Randomizovaná studie fáze III AMG162 (Denosumab)

- **START: 9/2012**
- **UKONČENÍ: aktivní nábor**
- **INDIKACE: pacienti s nově dg. MM, kostní postižení**
- **zaslepená, randomizovaná studie**

ARM A - Denosumab + placebo

ARM B - Zometa + placebo

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Otevřená studie fáze I/II C16006 (MLN9708)

- **START: 6/2011**
- **UKONČENÍ: aktivní nábor**
- **INDIKACE: pacienti s nově dg. MM**
- **postupné navyšování dávky MLN9708**

MLN9708 + melfalan + prednison

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Randomizovaná studie fáze III 2015-005 CLARION (Carfilzomib)

- **START: 8/2013**
- **UKONČENÍ: ?**
- **INDIKACE: nově dg. pacienti s MM, kteří nejsou kandidáty pro autologní transplantaci**

ARM A - Carfilzomib + melfalan + prednison

ARM B - Bortezomib + melfalan + prednison

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

RELAPS MM

Randomizovaná studie fáze III C16010 (MLN9708)

- **START: 9/2012**
- **UKONČENÍ: aktivní nábor**
- **INDIKACE: relaps MM (1-3 předchozí linie léčby)**

ARM A - MLN9708 + lenalidomid + dexametazon

ARM B - placebo + lenalidomid + dexametazon

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Randomizovaná studie fáze III

2011-003 ENDEAVOR (Carfilzomib)

- **START: 9/2012**
- **UKONČENÍ: aktivní nábor**
- **INDIKACE: relaps MM (1-3 linie)**

ARM A - Carfilzomib + dexamethason

ARM B - Bortezomib + dexamethason

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Randomizovaná studie fáze III

AB 06002 (Masatinib)

- **START: 2/2012**
- **UKONČENÍ: aktivní nábor**
- **INDIKACE: relaps MM (1 linie)**

ARM A - Masatinib + bortezomib + dexamethason

ARM B - Bortezomib + dexamethason

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Randomizovaná studie fáze III

APL-C-001-09 ADMYRE (Plitidepsin)

- **START: 9/2010**
- **UKONČENÍ: aktivní nábor**
- **INDIKACE: relaps MM (4-6 linií)**
- **možnost překřížení ramen**

ARM A - Plitidepsin + dexametazon

ARM B - dexametazon

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Nemocný by měl být vhodně informován o možnosti účasti v klinických studiích

Nejen klinická pracoviště by měla povzbuzovat nemocné k účasti v klinických studiích s novými léky. Jen tak se rychleji dozvíme, které z nich jsou ty nejúčinnější.

V řadě případů tak nemocní dostanou šanci mít přínos z nových léků dříve než jsou hrazeny zdravotní pojišťovnou.

Studie dnes v ČR kryjí 40-60% nákladů na nové léky!

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Věříme, že se vlivem projektu CRAB sníží počet nemocných s pozdě diagnostikovaným MM.

Registr monoklonálních gamapatií



Časnou diagnostikou za lepší kvalitu života !



Děkuji za pozornost !

