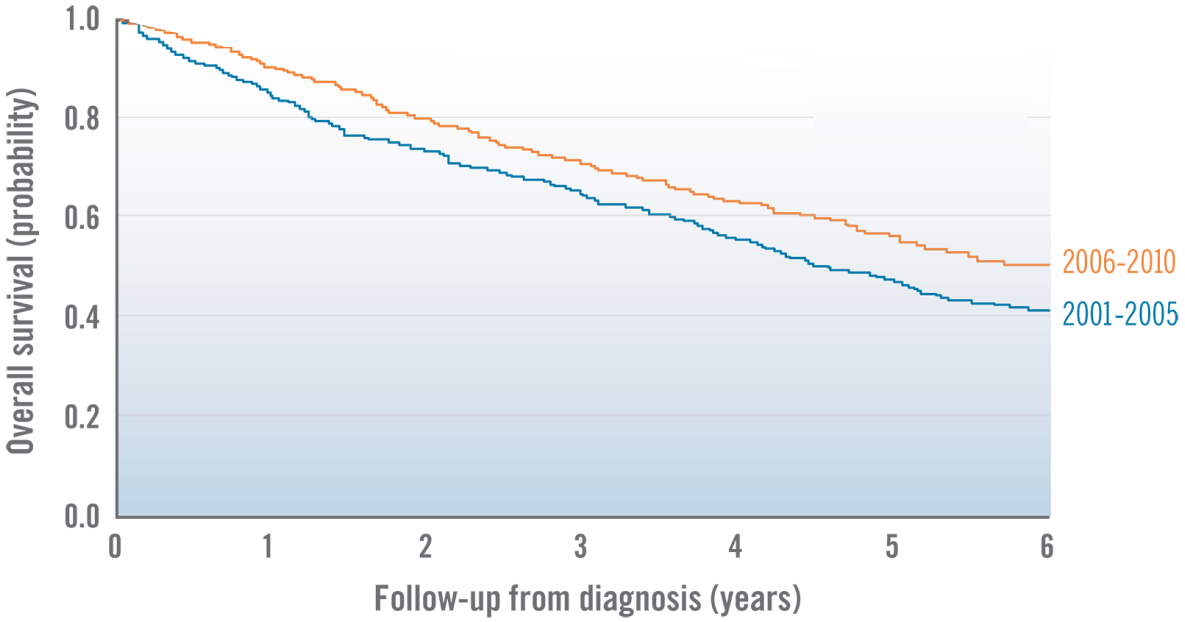
Nenaplnené očakávania v liečbe mnohopočetného myelómu

Juraj Chudej, 2017

MM: celkové prežívanie v ére nových liekov

- za posledné dve desaťročia došlo k jednoznačnému zlepšeniu terapeutických výsledkov vďaka novým liekom[1-4]
  - medián OS sa predĺžil zo 4,6 rokov *(údaj z rokov 2001 až 2005)* na 6,1 roka *(údaj z rokov 2006 až 2010)*[4]

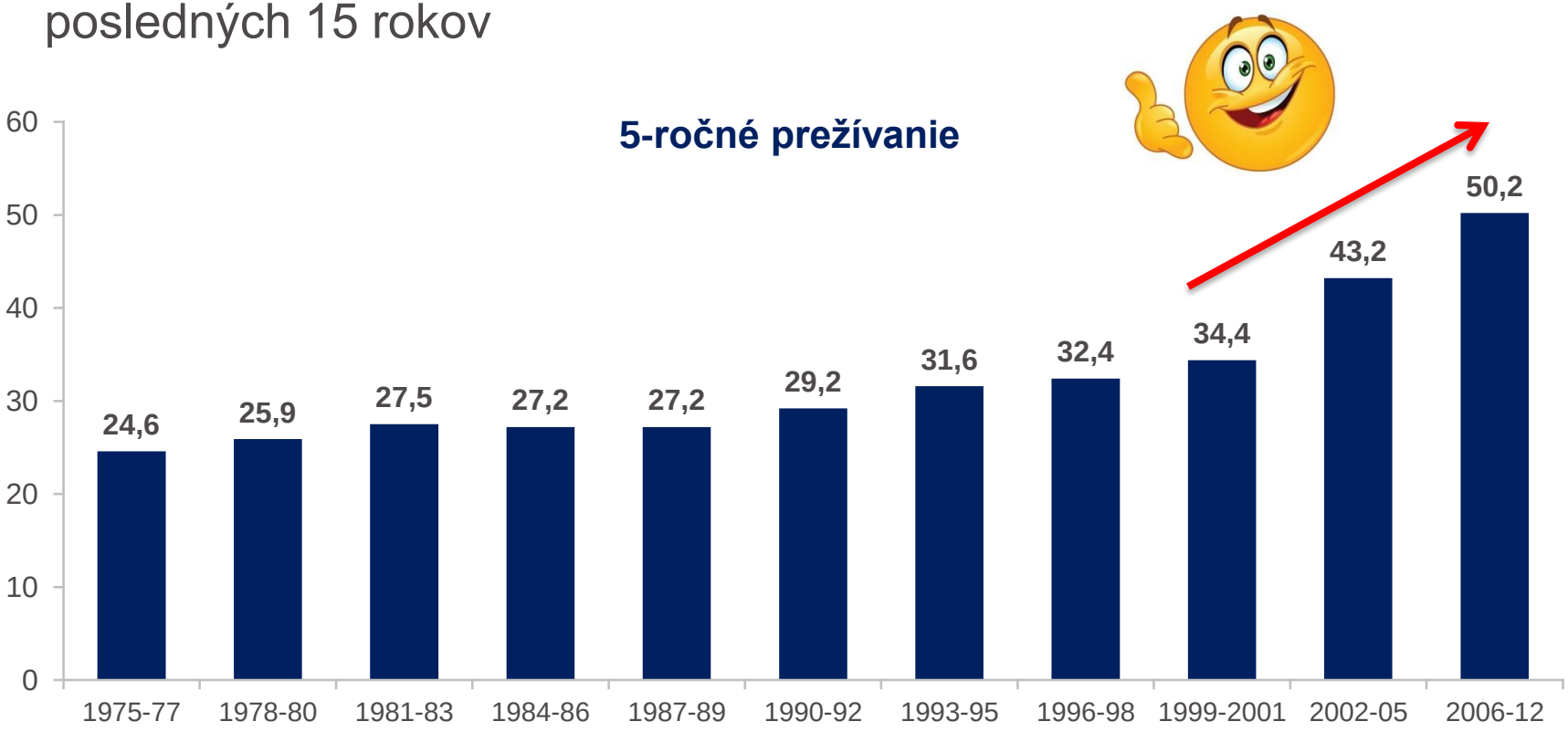


MM, multiple myeloma; OS, overall survival

1. Kaya H, et al. Int J Hematol 2012;95:64–70.
2. Usmani SZ, et al. Leukemia 2013;27:226–32.
3. Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2016.
4. Kumar et al. Leukemia 2014;28:1122-28.

MM: dlhšie celkové prežívanie

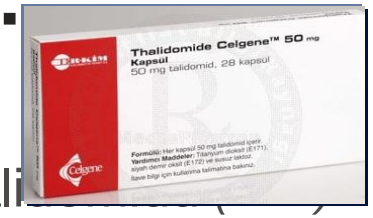
- údaje zo svetových registrov ukázali, že 5-ročné prežívanie je historicky najlepšie ***(z ~32,4% na 50,2%)***; najvýraznejší pokrok je vidieť za posledných 15 rokov



MM, multiple myeloma; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results program.

Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2016.

MM: nové lieky zlepšili výsledky…

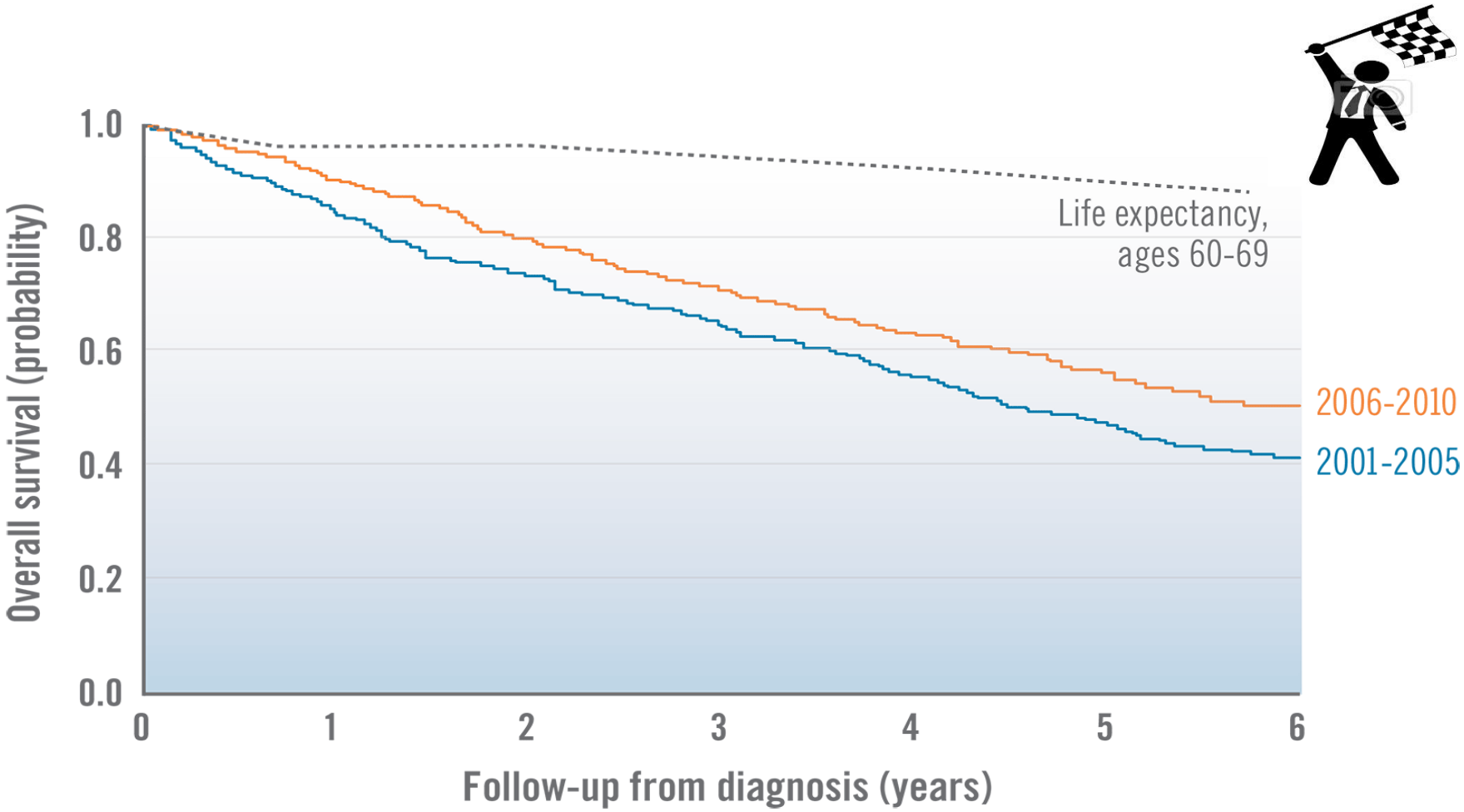


- a predlžuje edenia bo (PI), tali
  lu (IMiD), a ďaka najnovším liekom ako sú napr.
  (IMiD) a ca ib (PI)[1]
- triple terapia alebo terapia v dvojkombinácii liekov poskytuje najlepšie výsledky[2-5]
  - trojkombinačné režimy, ktoré obsahujú PI aj IMiD sú obzvlášť účinné v predlžovaní PFS[2-6]
- povzbudivé výsledky dávno publikované pri triplet režimoch,
  ú PIs/I e aj monoklonové protilátky
  7,8 a el ab[9,10]
- avšak, u veľkej väčš ch kombinácií sa nepreukázal benefit v predĺžení OS

IMiD, imunomodulačné lieky; MM, mnohopočetný myelóm; OS, celkové prežívanie; PFS, prežívanie bez progresie PI, inhibítor proteazómu

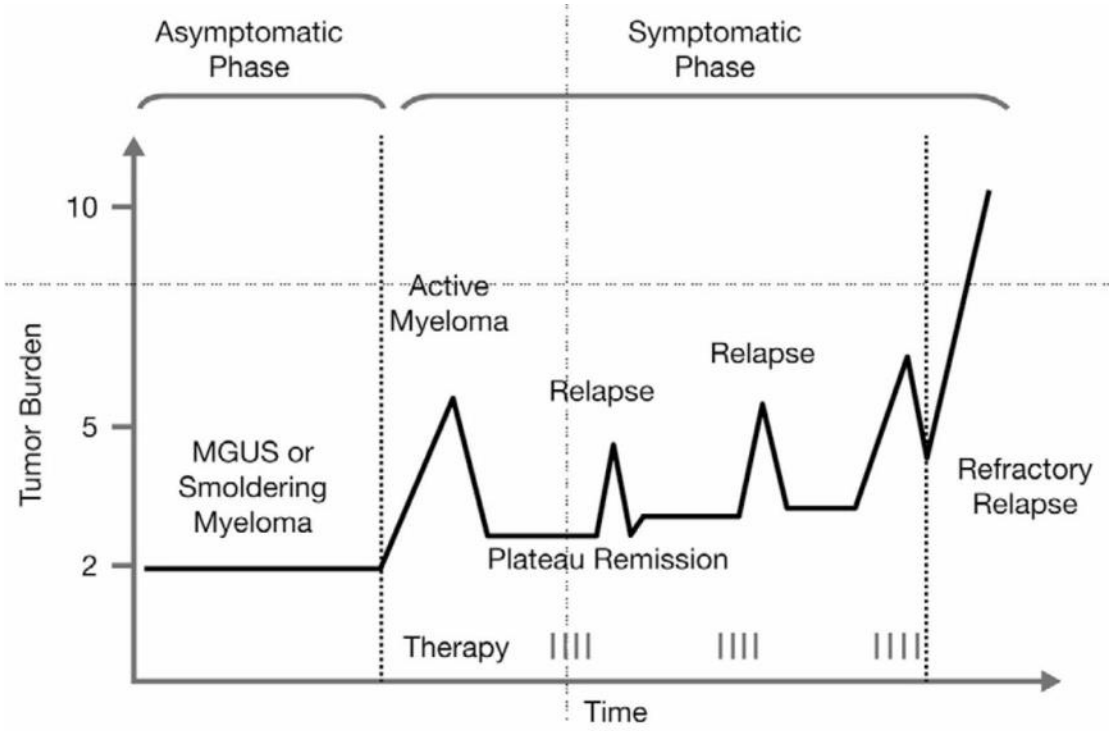
1. Kumar et al. Leukemia 2014;28:1122-28. 2. Cavo M, et al. Blood 2012;120:9-19.
3. Durie B, et al. Blood 2015;126:25. 4. Stewart AK, et al. N Engl J Med 2015;372:142-152.
5. Moreau P., et al. N Engl J Med 2016;374:1621-1634. 6. Moreau P, et al. Blood 2016;127:2569-2574.
7. Dimopoulos M, et al. Haematologica 2016;101:342. 8. Palumbo A, et al. J Clin Oncol 2016;34:LBA4.
9. Lonial S et al. N Engl J Med 2015;373:621-31. 10. Jakubowiak A et al. Blood 2016;127: 2833-40.

…klinici stále očakávajú



Adapted from Kumar et al. Leukemia, 2014 28:1122-28;
and Ludwig et al. J Clin Oncol 2010;28:1599-605.

Napriek terapeutickým úspechom, ostáva MM nevyliečiteľným ochorením a veľa pacientov relabuje



- typický cyklus pacienta s MM - strieda remisiu a relaps

- po remisii obvykle nastupuje viac agresívnejšie ochorenie, odpoveď pretrváva kratšie, eventuálne je ochorenie refraktérne na liečbu[1,2]

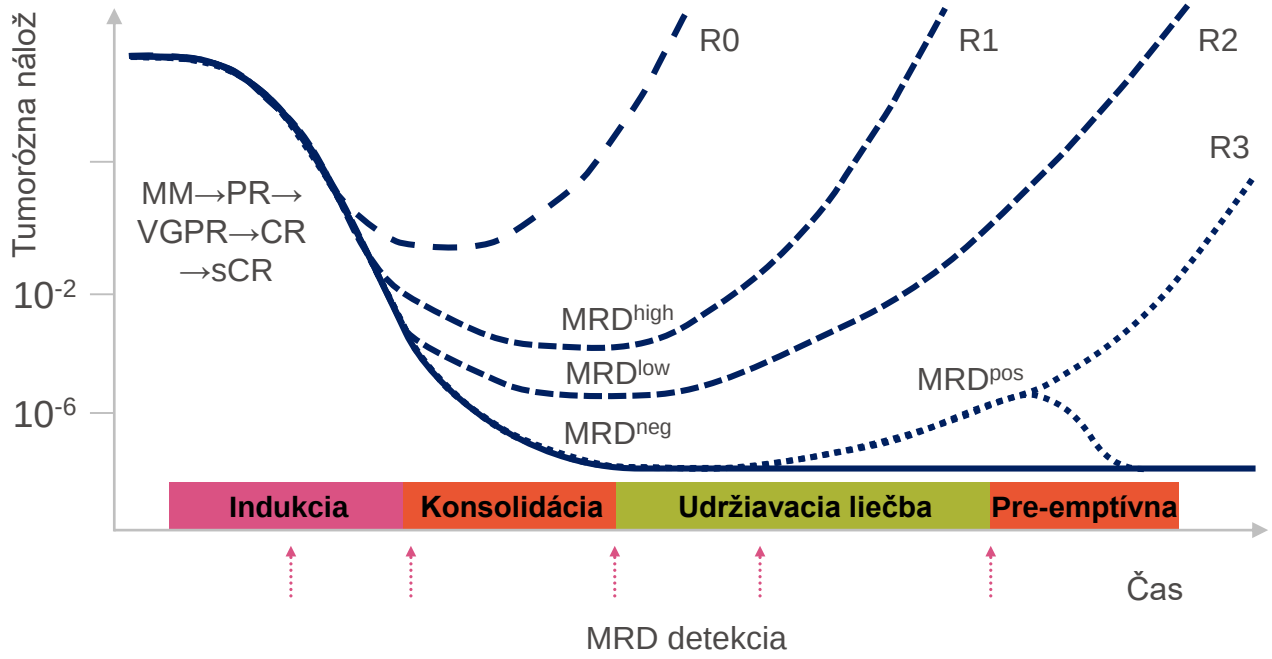
MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM, mnohopočetný myelóm; OS, celkové prežívanie; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results program

1. Borrello I. Leuk Res. 2012;36(suppl 1):S3-S12.
2. Dimopoulos MA, et al. Nat.Rev.Clin.Oncol. 2015;12:42-54.
http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html

... *minimálna reziduálna* *(zvyšková)* ***choroba***

Oneskorenie relapsu: potreba eliminácie MRD

- klinická účinnosť liečby je hodnotená podľa miery dosiahnutia CR
  - avšak u väčšiny pacientov pretrváva MRD, ktorá pravdepodobne zodpovedá za relaps ochorenia
- dosiahnutie MRD negativity je novým cieľom liečby [1]
  - potrebný je konsenzus pre hodnotenie MRD

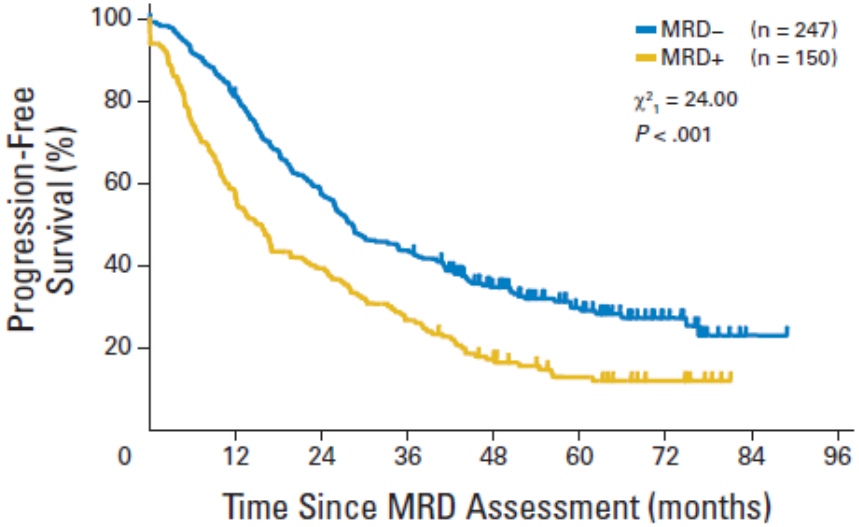


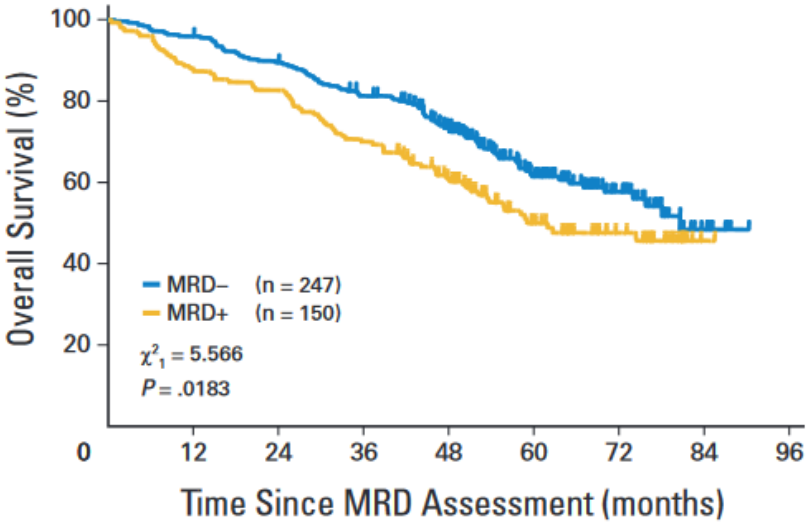
CR, kompletná remisia; MM, mnohopočetný myelóm; MRD, minimálna reziduálna choroba; neg, negativita; PR, parciálna remisia; pos, pozitivita; R, relaps; sCR, prísna CR; VGPR, veľmi dobrá parciálna remisia

1. Munshi NC. J Clin Oncol 2013;31:2523-6.
2. Hauwel M, et al. Swiss Med Wkly 2014:144:w13907.

Dosiahnutie MRD negativity sa spája s lepšími liečebnými výsledkami

- u novodiagnostikovaných pacientov s MM, ktorí dosiahli po prvej línii liečby MRD negativitu boli pozorované lepšie liečebné výsledky *(PFS a OS boli signifikantne dlhšie)*





- existuje teda potreba pre výskum nových liečebných stratégií, ktorými budeme dosahovať MRD negativitu

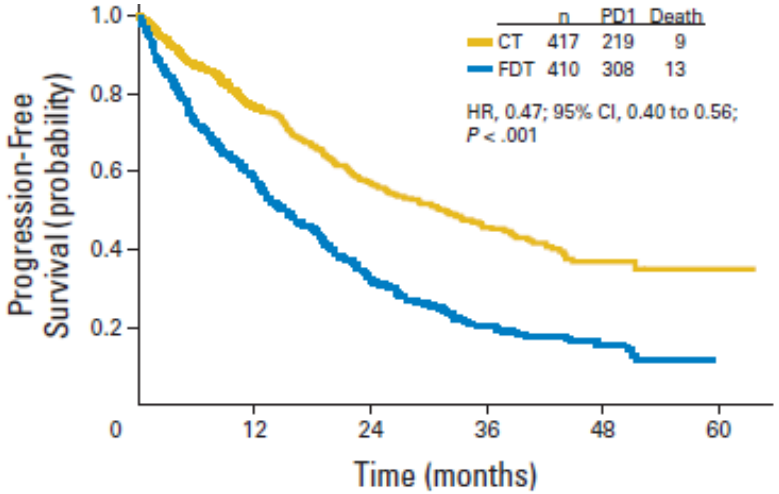
MM, multiple myeloma; MRD, minimal residual disease; OS, overall survival; PFS, progression-free survival

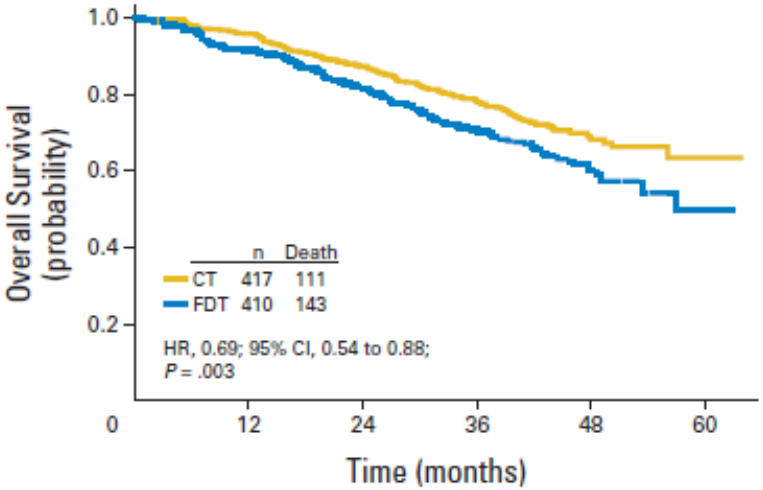
1. Rawstron AC, et al. J Clin Oncol 2013;31:2540-7.

... *kontinuálna liečba*

Predĺženie terapie sa spája s lepšími liečebnými výsledkami

- dlhodobá kontinuálna terapia sa spája s lepšími liečebnými výsledkami, vrátane dlhšieho PFS a OS vs. fixné trvanie liečby[1,2]





Median (months)	CT	FDT	HR	p
PFS	25,2 ✓	20,7	0,70	<0,001
Trvanie odpovede	35,0 ✓	22,1	0,60	<0,001
Čas do druhej línie liečby	39,1 ✓	28,5	-	<0,001

CT, kontinuálna terapia; FDT, fixné trvanie terapie; HR, hazard ratio; OS, celkové prežívanie; PFS, prežívanie bez progresie ochorenia

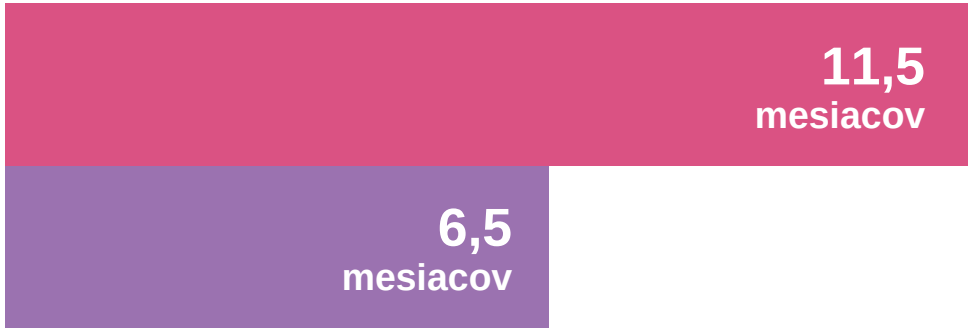
1. Palumbo A, et al. J Clin Oncol 2015;33:3459-66.
2. Benboubker et al. N Engl J Med 2014;371:906-17.

Dlhodobá liečebná stratégia je výzvou

TÚDIA
VISTA

ý svet
(USA)

Bortezomib v USA: trvanie liečby[1]



- v štúdii *(terapia bortezomibom)* len 47% pacientov, ktorí začali udržiavaciu liečbu s bortezomibom ukončili dvojročný cyklus liečby[2]
- dôvody pre ukončenie liečby:[1]
  - nežiaduce reakcie
  - zlá tolerancia spôsobu aplikácie lieku
  - slabosť/asténia po liečbe
  - ďalšie príčiny

MM, mnohopočetný myelóm

1. VELCADE Chart review. Kantar Health 2013.
2. Sonneveld P. et al J Clin Oncol 2012;30:2946-55.

Žiadny liek nie je schválený na udržiavaciu terapiu ...

- spája sa s dlhším PFS, ale toto predĺženie sa nie vždy prejaví aj v dlhšom OS
- polyneuropatia, slabosť a ďalšie nežiaduce reakcie limitujú dávku a trvanie liečby, veľmi zle tolerovaná liečba u starších pacientov[1]

- spája sa s dlhším PFS[1]
- veľká väčšina pacientov s MM má signifikantne dlhšie OS
- málo ukončení dlhodobej liečby dôsledkom nežiaducich účinkov[1]
- napriek tomu, že nie je povolená udržiavacia liečba, kontinuálna liečba lenalidomidom a dexametazónom je povolená u pacientov s novodiagnostikovaným MM

- 02/17 *(FDA)* → **udržiavacia liečba lenalidomidom u pacientov po HDT/ASCT**

- spája sa s hlbšími odpoveďami, a vyšším PFS a OS[1,6]
- polyneuropatia stupeň 3 alebo 4: 16% pacientov na i.v., 6% pacientov na subkutánnej forme[7]

Iné

- žiadna štúdia doposiaľ neukázala aká je účinnosť a bezpečnosť udržiavacej liečby s carfilzomibom, daratumumabom alebo elotuzumaubom

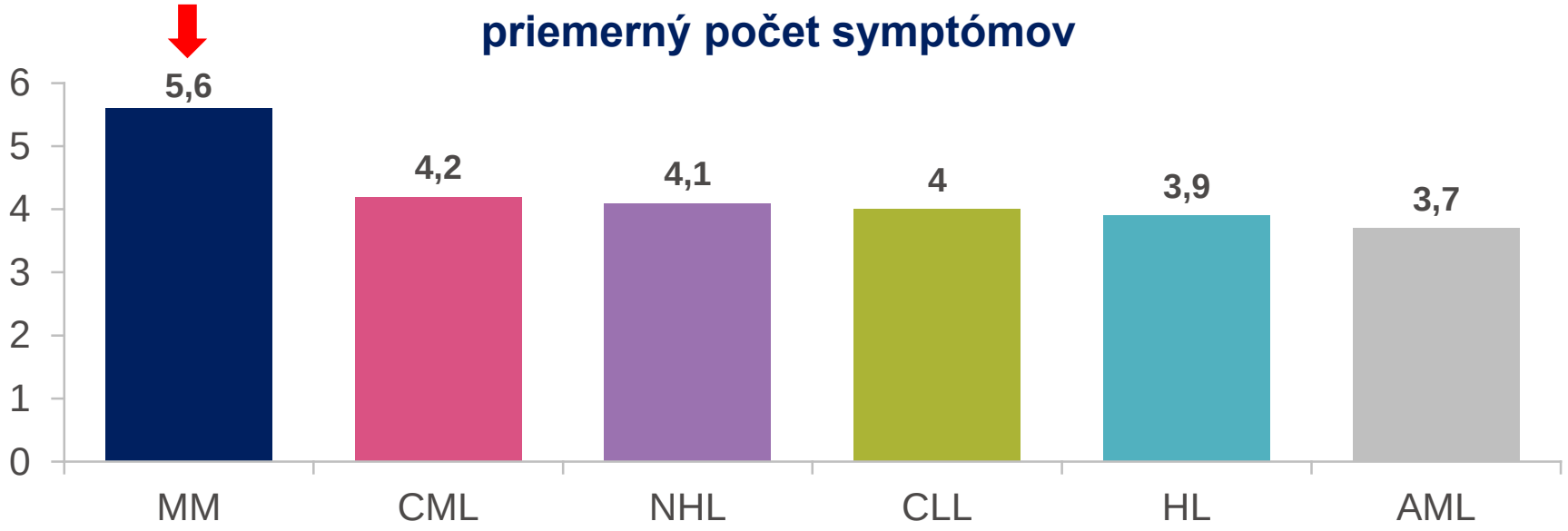
1. Ludwig H et al. Blood 2012;119:3003–15. 2. Morgan GJ et al. Blood 2012;119:7–15.
3. Attal M et al. N Engl J Med 2012;366:1782–91. 4. McCarthy PL et al. N Engl J Med 2012;366:1770–81.
5. Attal M et al. J Clin Oncol 2016;34:8001. 6. Sonneveld P et al. J Clin Oncol 2012;30:2946–55.
7. Moreau P et al. Lancet Oncol 2011;12:431-40.

MM, mnohopočetný ymelóm; OS, celkové prežívanie;
PFS, prežívanie bez progresie; PN, periférna neuropatia

... kvalita života

MM: pacienti s veľkou nádorovou záťažou

- napriek pokrokom v liečbe, pacienti stále trpia príznakmi ochorenia ako sú napr. ***bolesti kostí, anémia, obličkové postihnutie, infekcie a hyperkalciémia***[1-3]
  - pacienti s MM majú najviac klinických príznakov v porovnaní s inými onkohematologickými pacientami[1]



AML, akútna myeloblastová leukémia; CLL, chronická lymfocytová leukémia; CML, chronická myelocytová leukémia; HL, Hodgkinov lymfóm; MM, mnohopočetný myelóm; NHL, non-Hodgkinov lymfóm

1. Johnsen AT, et al. Eur J Haematol 2009;83:139-48.
2. Palumbo & Anderson N Engl J Med 2011;364:1046-60.
3. Baz R, et al. Support Care Cancer 2015;23:2789-97.

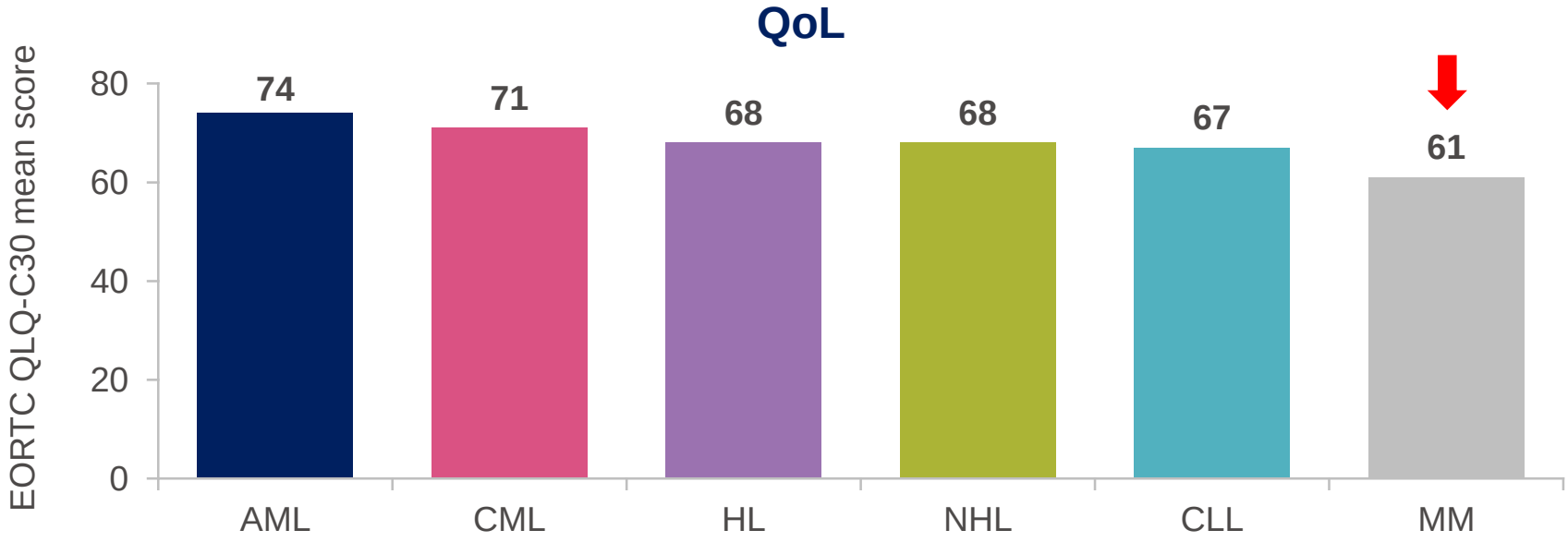
MM: pacienti uvádzajú nízku kvalitu života

- klinicky závažné s liečbou spojené nežiaduce reakcie

  (napr. slabosť, polyneuropatia, sekundárne malignity, GIT toxicita a kardiálne nežiaduce reakcie)

  majú negatívny vplyv na kvalitu života[1-3]

- pravidelné a nepohodlné návštevy v nemocnici/ambulancii majú tiež nepriaznivý vplyv na kvalitu života[3]



AML, akútna myeloblastová leukémia; CML, chronická myelocytová leukémia; GI, gastrointestinálne nežiaduce reakcie, HL, Hodgkinov lymfóm; MM, mnohopočetný myelóm; NHL, non-Hodgkinov lymfóm; PN, periférna neuropatia; QoL, kvalita života

1. Johnsen AT, et al. Eur J Haematol 2009;83:139-48.
2. Palumbo & Anderson N Engl J Med 2011;364:1046-60.
3. Baz R, et al. Support Care Cancer 2015;23:2789-97.

Liečba MM

Komplexná

Nepríjemné/ komplikované dávkovanie[1]

Nepríjemná cesta podávania *(i.v. a s.c.)*[2,3]

Nemocničné/ambulantné podávanie *(cestovanie, počet návštev, dĺžka liečby)*[3,4]

1. Multiple myeloma: NCCN Guidelines Version 2.2016; 2. Borner et al. The Oncologist. 2001;6:12;
3. Baz et al. Support Care Center, 2015; doi10.1007/s00520-015-2644-60;

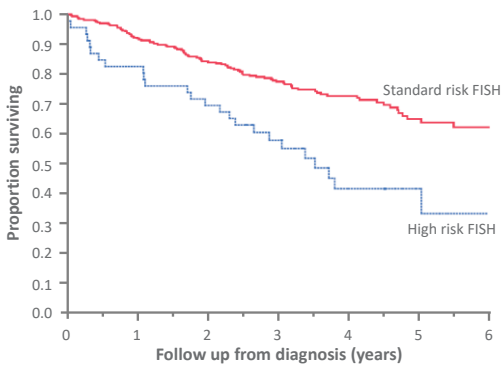
MM, mnohopočetný myelóm; SC, subkutánne

... *nepriaznivé rizikové faktory*

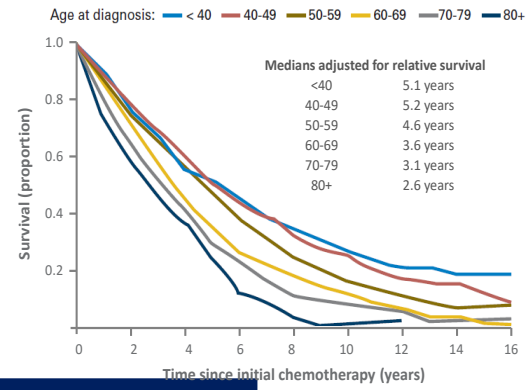
- *počet línií liečby*
- *vysoké cytogenetické riziko*
- *vysoký vek*

Pacienti s nepriaznivými prognostickými faktormi vyžadujú nové postupy v liečbe

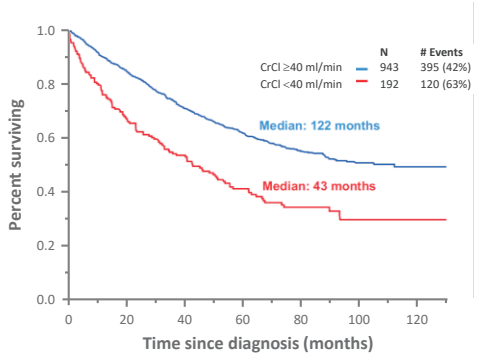
Vysokoriziková cytogenetika[1]



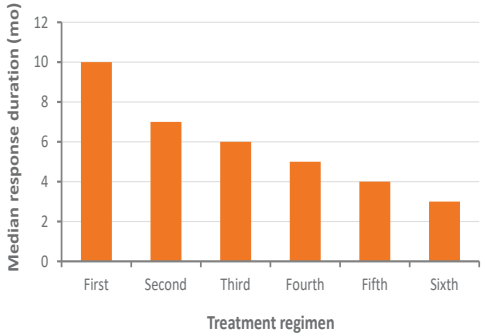
Vysoký vek - staroba[2]



Zlé obličkové funkcie[3]



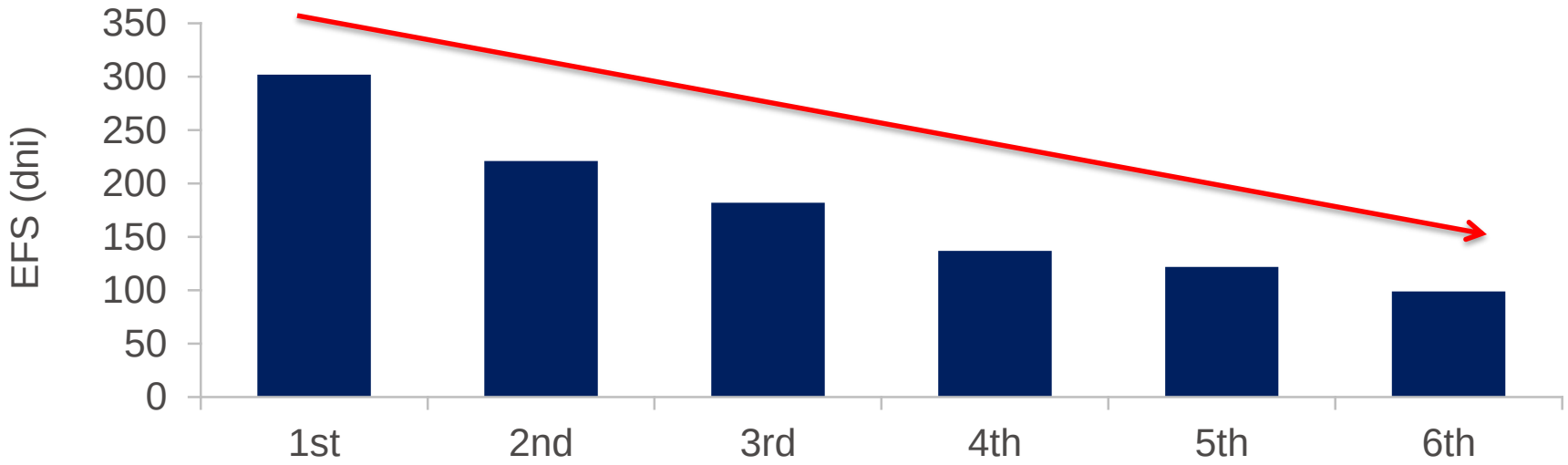
Veľa predchádzajúcich relapsov[4]



1. Kumar SK et al. Leukemia. 2014 2014;28(5):1122-1128.
2. Ludwig H et al. J Clin Oncol. 2010;28(9):1599-1605.
3. Gonsalves WI et al. Blood Cancer J. 2015;5(3):e296.
4. Kumar SK et al. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-874.

Pacienti s mnohými predchádzajúcimi líniami liečby

- podobne, EFS sa skracuje ako narastá počet predchádzajúcich línii liečby[1]



- táto horšia prognóza môže byť asociovaná s narastaním množstva genetických mutácií, ktoré sú pozorované u ťažko predliečených pacientov
- ostáva potreba vyvinutia účinnej liečby, ktorá by dokázala kontrolovať agresivitu ochorenia

EFS, prežívanie bez udalostí

1. Kumar et al. Mayo Clinic Proc 2004:867-74.

Pacienti s vysokým cytogenetickým rizikom

- bolo identifikovaných niekoľko vysokorizikových mutácií
- približne 15 % pacientov má vysokorizikový profil: ***del(17p), t(4;14), alebo t(14;16)***[1]

2016 IMWG klasifikácia vysokorizikových mutácií[2]

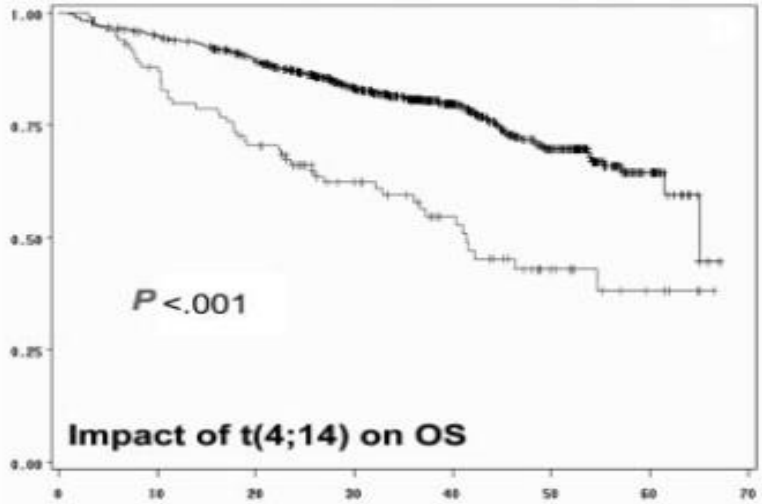
	Vysokorizikové
Cytogenetické abnormality	FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p), add(1q) non-hyperdiploidný karyotyp karyotyp del(13) GEP: high-risk signature *(SKY-92, UAMS-70, UAMS-17, UAMS-80, MRCIX-6)*

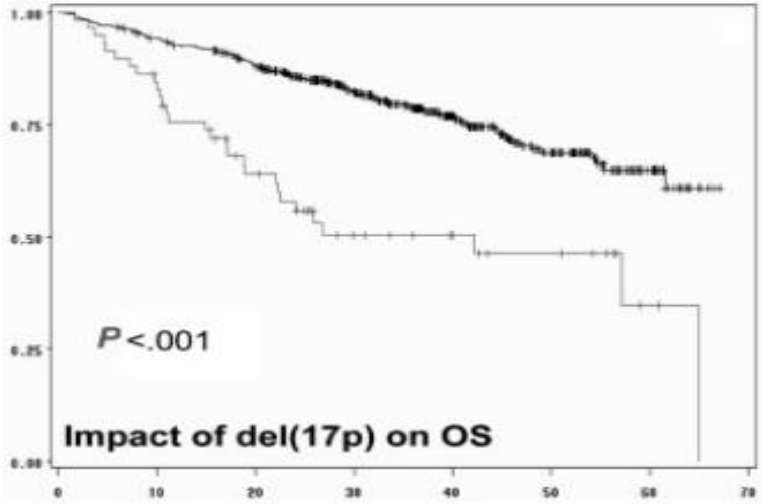
FISH, fluorescence in situ hybridization; GEP, gene expression profiling;
IMWG, International Myeloma Working Group

1. Avet-Loiseau et al. Blood 2007;109:3489-95,
2. Sonneveld et al. Blood 2016;127:2955-62.

Pacienti s vysokorizikovou cytogenetikou majú mimoriadne zlú prognózu

- ***pacienti s vysokorizikovou cytogenetikou majú zlú prognózu, vrátane kratšieho OS***





- IMWG odporúčania uvádzajú, že u pacientov s vysokým cytogenetickým rizikom sa má použiť trojzložková terapia, ktorá obsahuje inhibítor proteazómu a imunomodulačný liek[1]

- napriek tomu, že tieto režimy ukázali určité zlepšenia vo výsledkoch stále tu ostáva veľký rozdiel medzi pacientami so štandardným rizikom vs. pacientami s vysokým cytogenetickým rizikom[2]

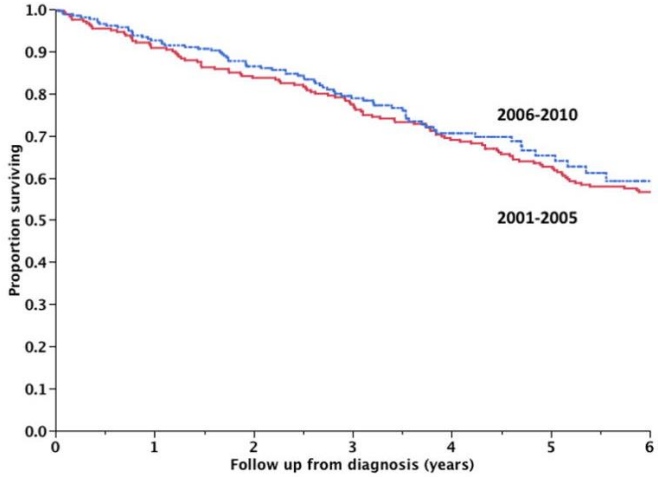
OS, overall survival; IMWG, International Myeloma Working Group

1. Sonneveld et al. Blood 2016;127:2955-62.
2. Avet-Loiseau et al. Blood 2007;109:3489-95,

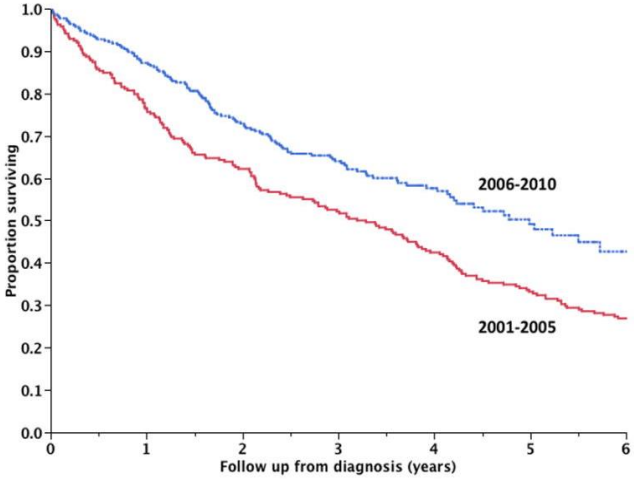
Pacienti starší ako 65 rokov majú horšie výsledky

- zlepšenia terapeutických výsledkov u pacientov ≥ 65 rokov nie sú také výrazné ako u mladších pacientov, ktorí sú schopní podstúpiť transplantáciu[1–3]

OS u pacientov > 65 rokov[1]



OS u pacientov ≤ 65 rokov[1]



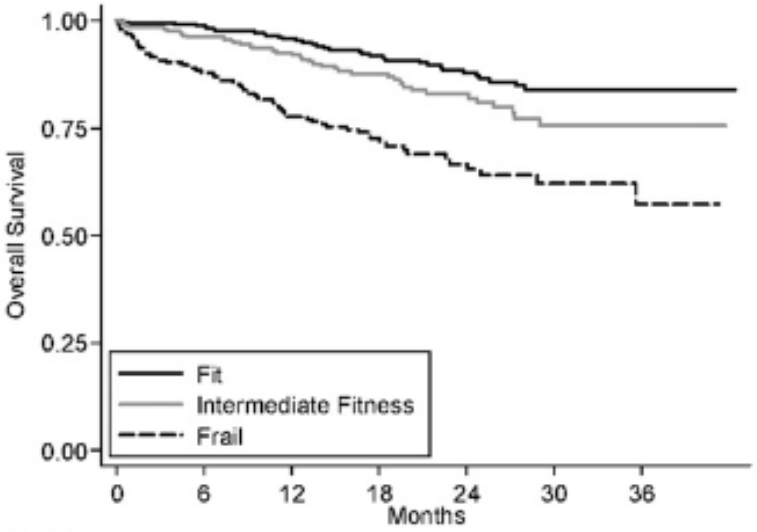
Medián OS[4]

1. Kumar SK, et al. Leukemia 2014;28:1122–8.
2. Libby E, et al. Leuk Lymphoma 2014;55:2850–7.
3. Liwing J, et al. Br J Haematol 2014;164:684–93.
4. Kumar SK et al. Mayo Clinic Proc. 2008;111:2516-20.

OS, celkové prežívanie

Pacienti > 65 rokov: nenaplnené očakávania

- starší pacienti majú často komorbidity, ktoré im bránia podstúpiť transplantáciu a navyše môžu zhoršiť nežiaduce účinky nových liekov
  - napriek vyšším mieram v dosahovaní ≥ VGPR v štúdiách nie sú liečebné režimy spojené s predĺžením PFS u starších pacientov pravdepodobne kvôli nárastu toxicity v trojkombinačných režimoch[1]
  - podobne je to aj pri OS[2]



- stále existuje potreba nových liekov, ktoré by boli lepšie tolerované

ASCT, autológna transplantácia kmeňových buniek; PFS, prežívanie bez progresie; OS, celkové prežívanie; VCD, bortezomib, cyklofosfamid, dexametazón; VD, bortezomib, dexametazón; VGPR, veľmi dobrá parciálna remisia; VTD, bortezomib, talidomid, dexametazón

1. Niesvizky et al. J Clin Oncol 2015, doi:10.1200/JCO.2014.58.7618.
2. Palumbo A, et al. Blood. 2015;125:2068-2074.

Nenaplnené očakávania v liečbe mnohopočetného myelómu

MRD negativita...

Kontinuálna liečba...

Kvalita života...

Nepriaznivé prognostické faktory...

ďakujem za pozornosť