

Θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε ασθενείς με ΠΜ

Σωσάνα Δελήμπαση

Αιματολογική Κλινική-ΜΜΟ

Νοσοκομείο <<Ο Ευαγγελισμός>>

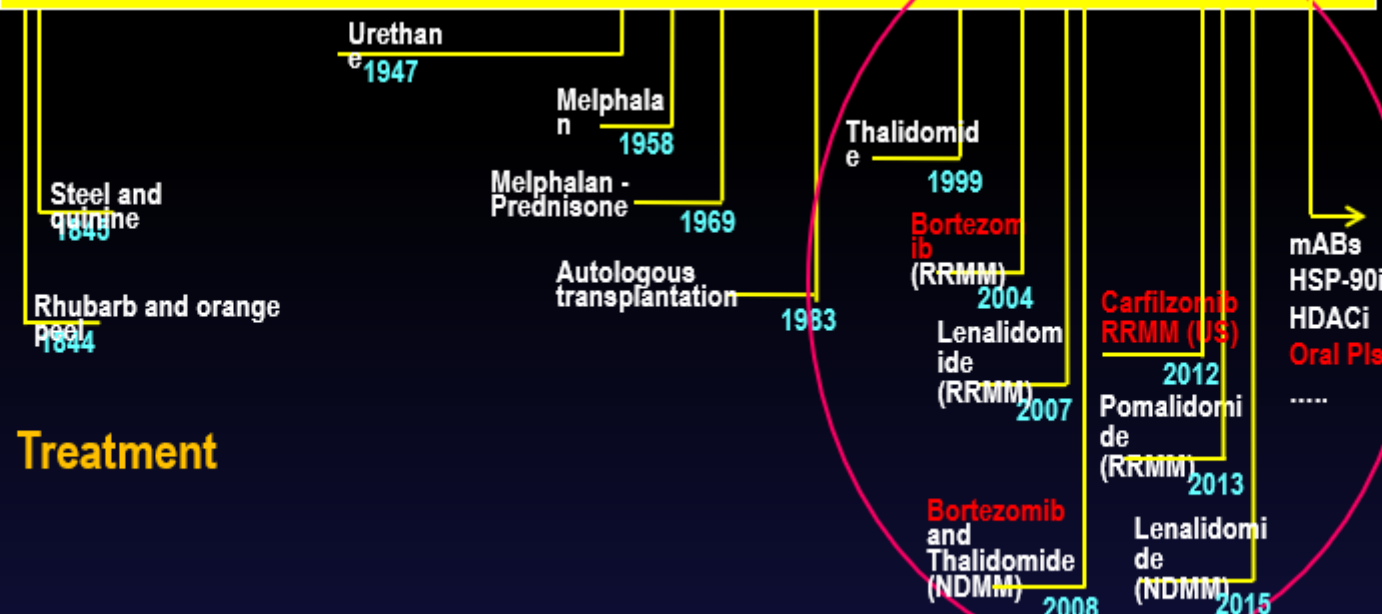
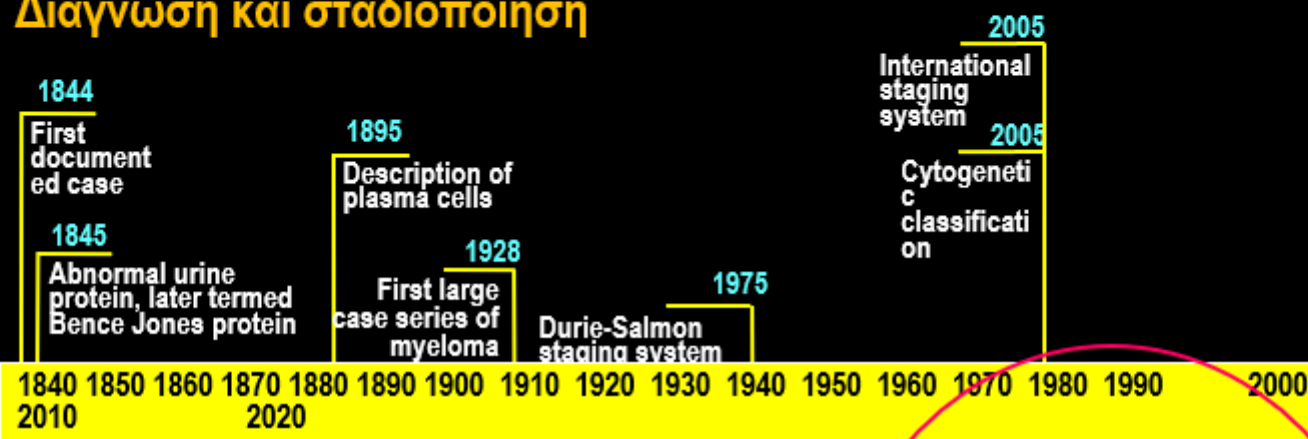
Disclosures

Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από τις Εταιρείες:
Janssen, Genesis, Amgen

Presentation includes discussion of the off-label use of a drug or drugs

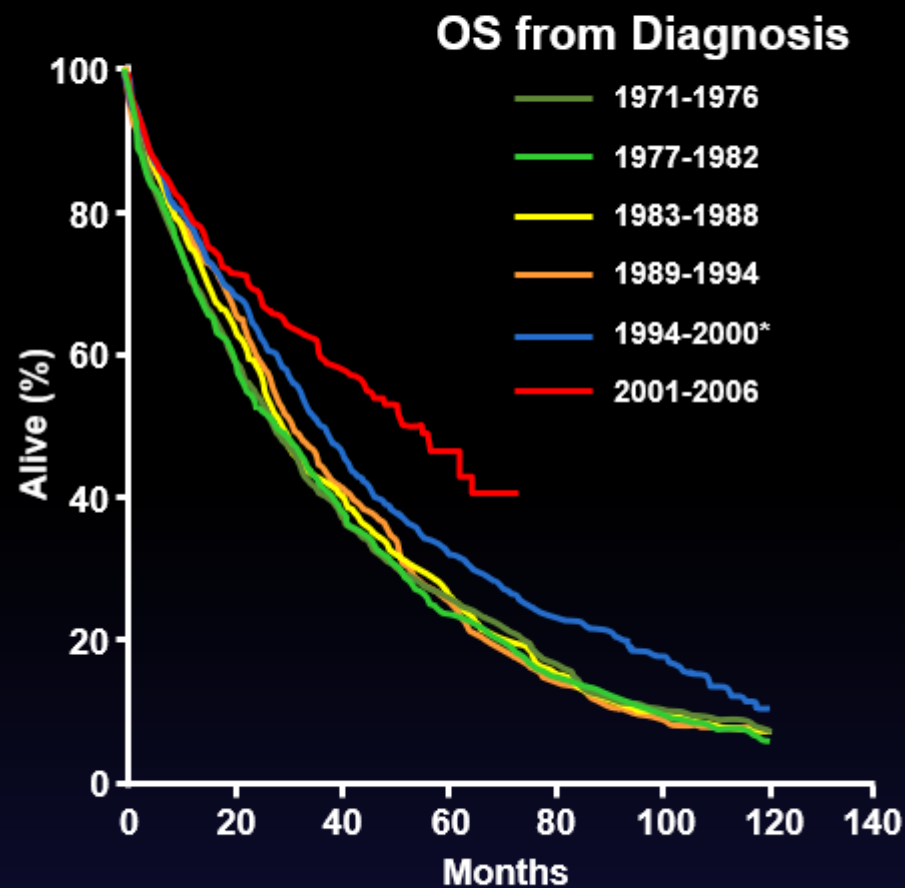
Η ιστορία και θεραπεία του ΠΜ από το 1844 ως σήμερα

Διάγνωση και σταδιοποίηση



Treatment

Η ολική επιβίωση βελτιώθηκε σημαντικά εξαιτίας των νέων παραγόντων



*Authors conclude that the trend in improvement in this time period is due to HDT and supportive care

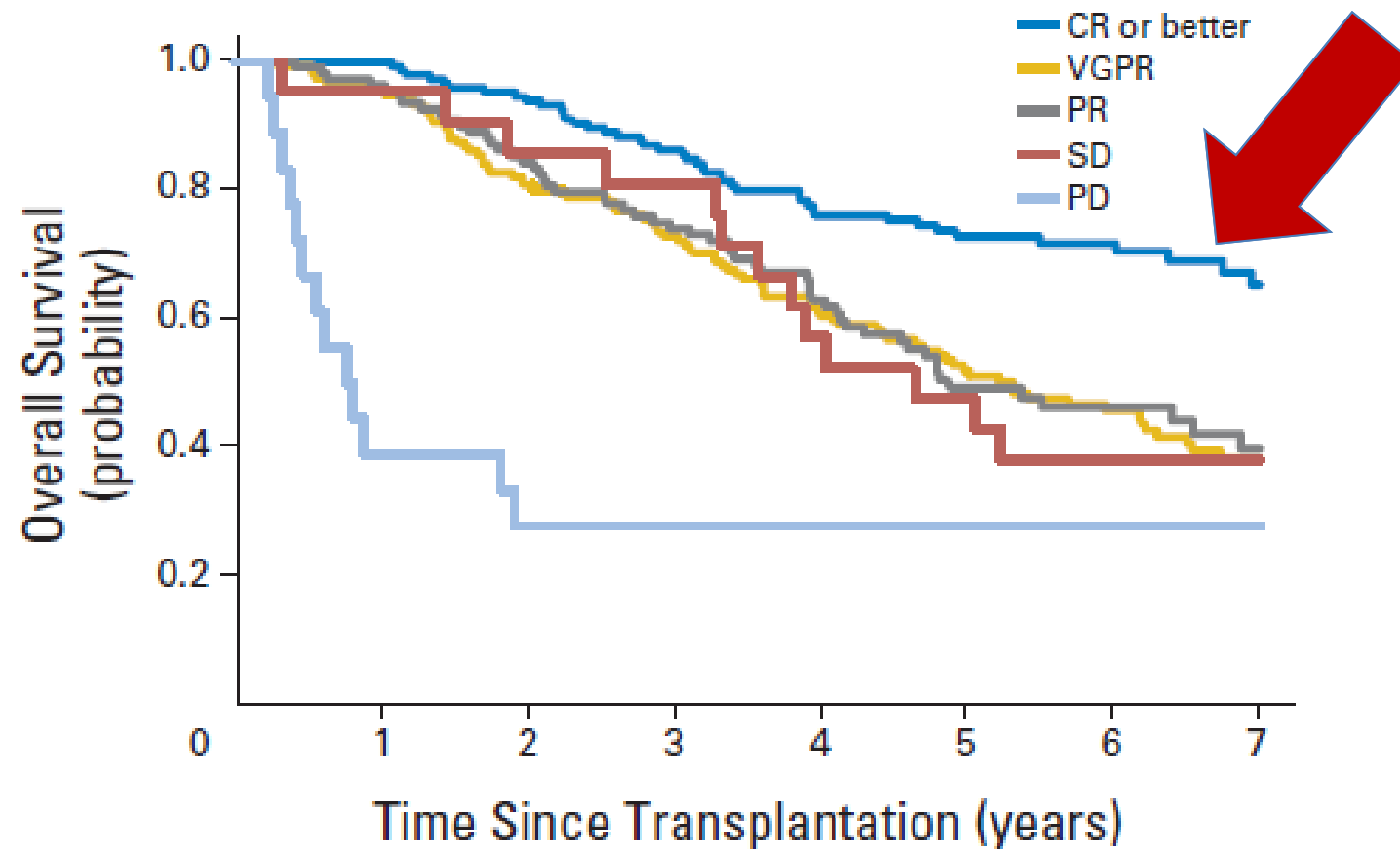
Ερωτήματα

- Ποια είναι η καλύτερη θεραπεία εφόδου στο ΠΜ ;
 1. Ασθενείς κατάλληλοι για μεταμόσχευση <65
 2. Ασθενείς μη κατάλληλοι για μεταμόσχευση
- Είναι απαραίτητη η μεταμόσχευση;
- Ίδια θεραπεία για όλους ή **RISK ADAPTED** therapy;

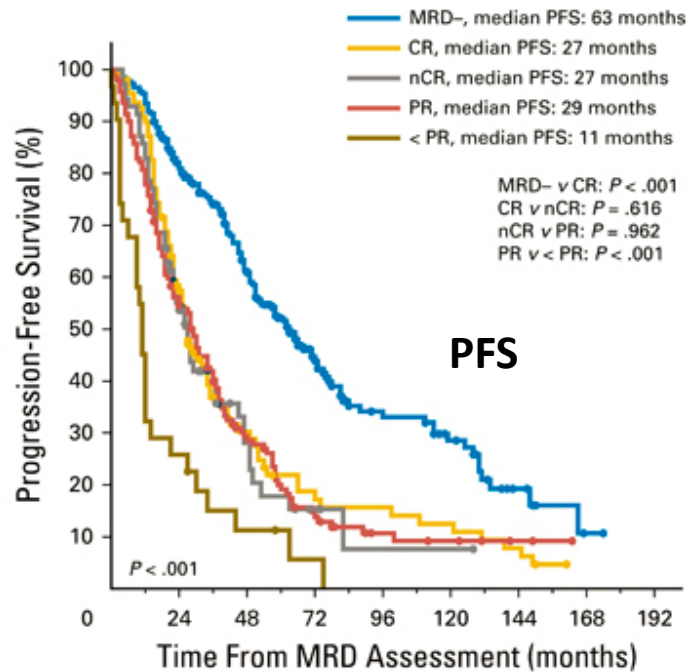
Σημαντικοί θεραπευτικοί στόχοι

- Η **CR** πρέπει να είναι σημαντικός παράγοντας στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΜ
- Η **MRD** εντός και εκτός του μυελού των οστών έχει ιδιαίτερη σημασία για την διαχείριση των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών
- Επίτευξη **υψηλής ποιότητας, συνεχούς CR εξισορροπημένη με αποδεκτή τοξικότητα**

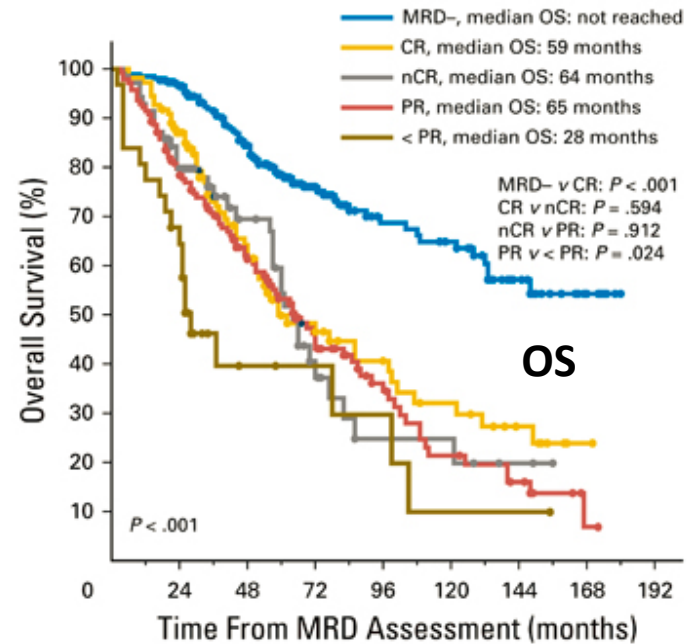
Η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία επηρεάζει την OS



Δεν είναι όλες οι CR το ίδιο: CR με MRD- vs. CR με MRD+

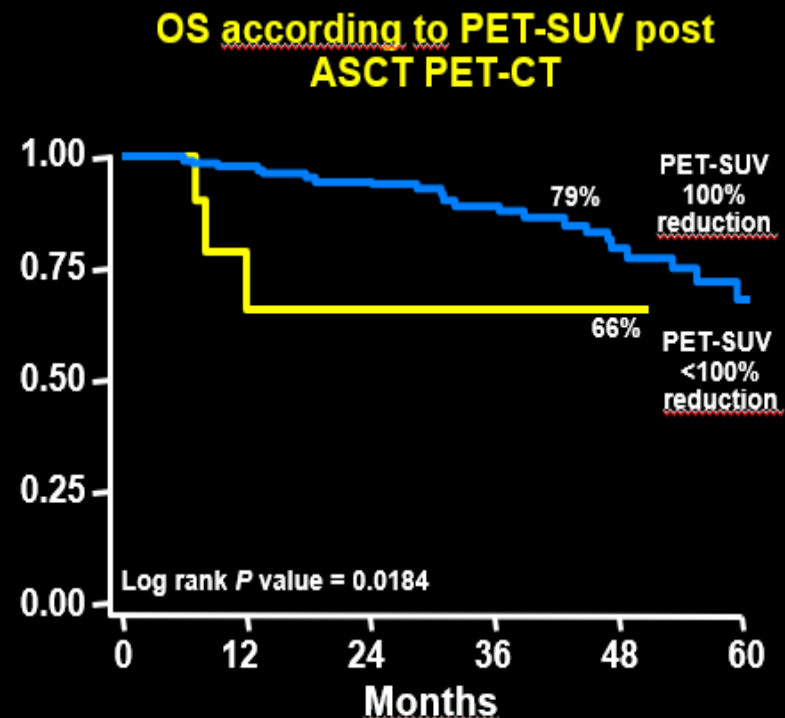
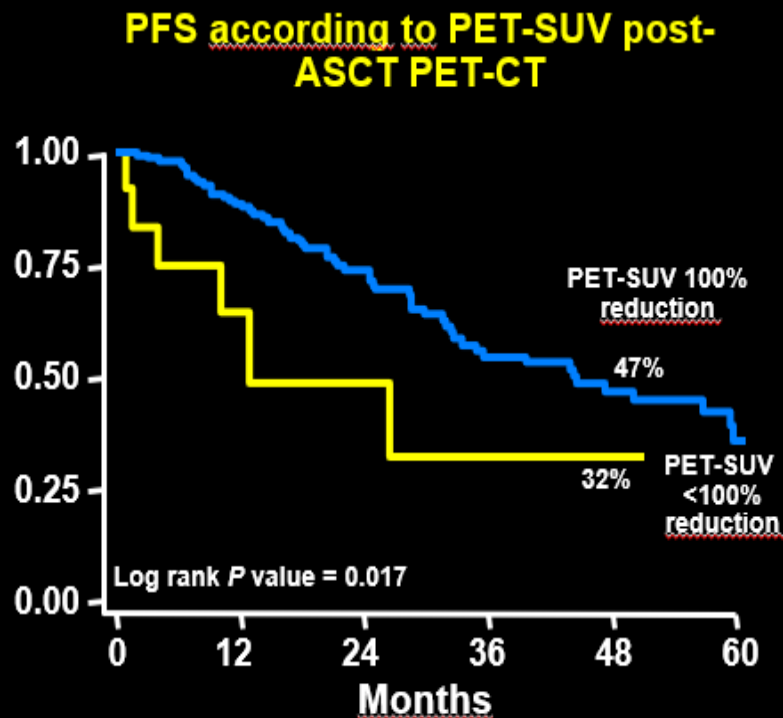


No. at risk									
MRD-	259	199	129	57	31	23	8	1	0
CR	109	55	23	11	10	8	5	0	0
nCR	70	34	11	4	1	1	0	0	0
PR	140	73	36	15	7	5	2	0	0
< PR	31	8	3	1	0	0	0	0	0



No. at risk									
MRD-	259	239	176	92	54	49	24	6	0
CR	109	84	45	26	19	14	8	1	0
nCR	70	51	29	11	5	5	2	0	0
PR	140	105	74	41	22	13	8	1	0
< PR	31	19	5	4	3	1	1	0	0

Επίδραση της αρνητικότητας του PET-CT μετά την AMAK

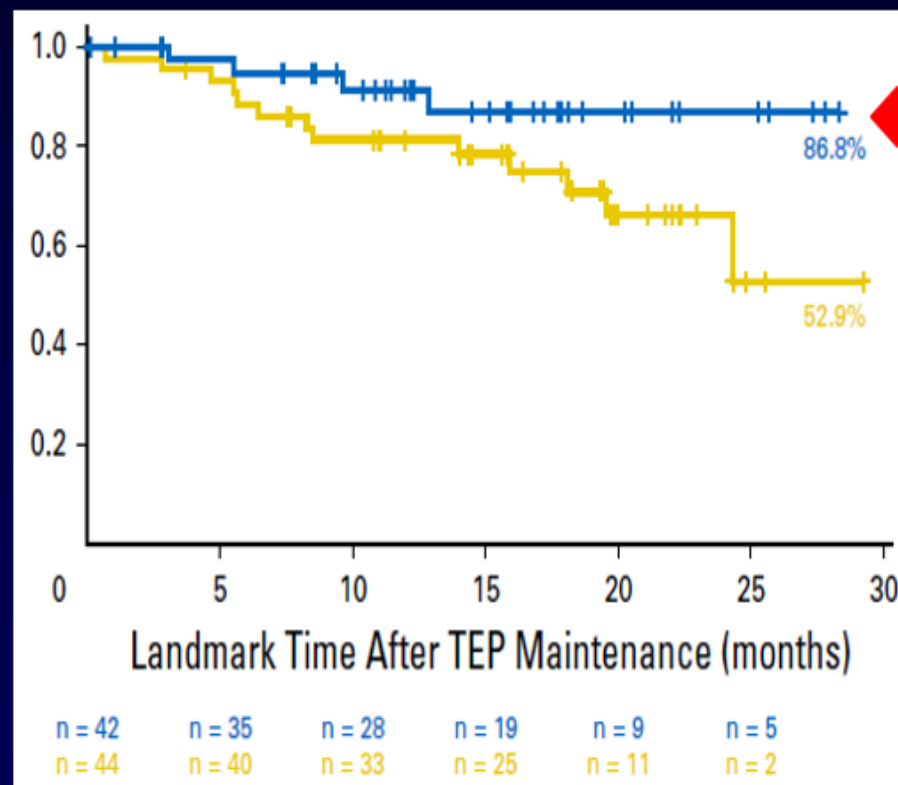


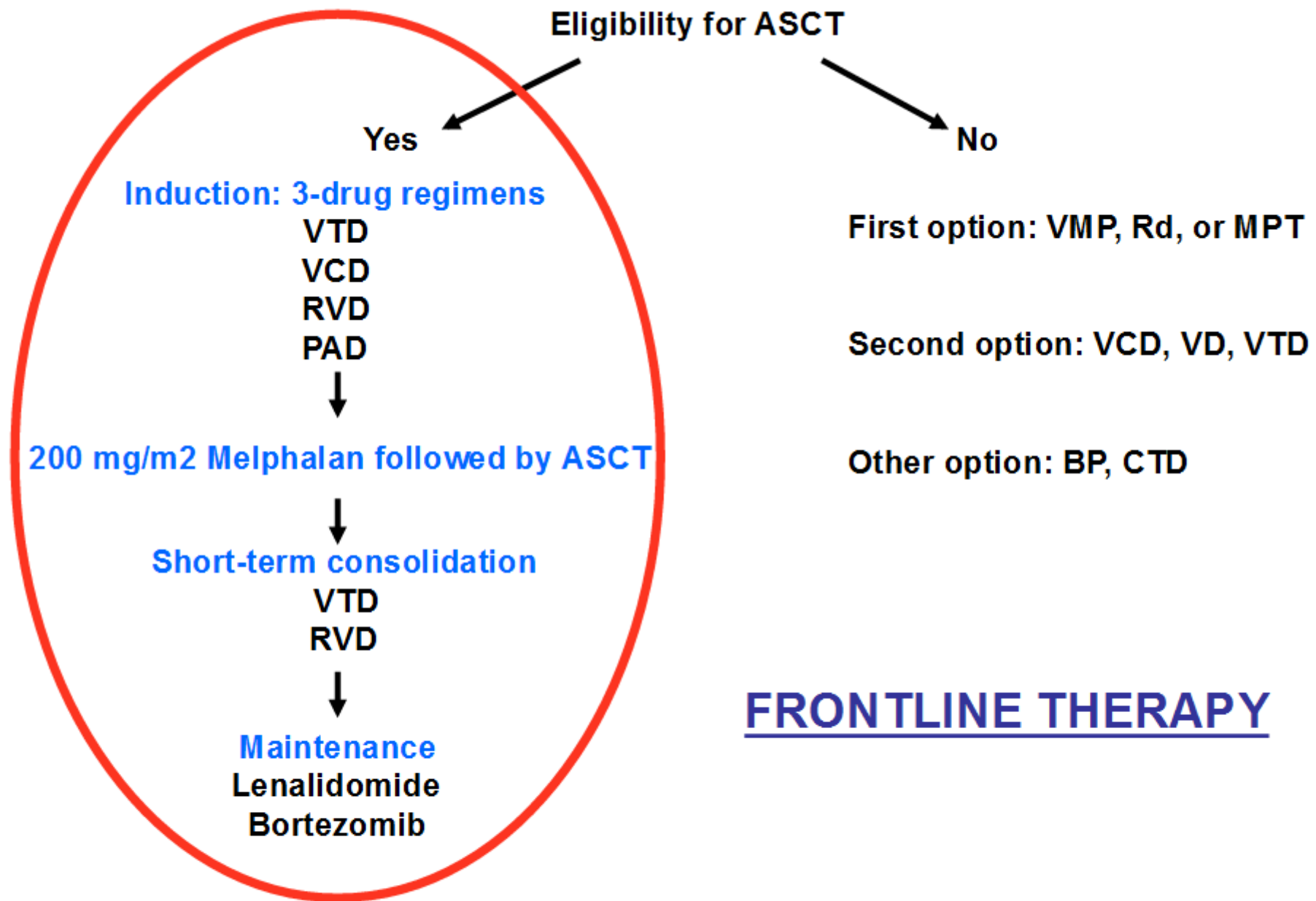
PET-CT is a reliable technique for predicting long-term outcomes.

PFS στους ασθενείς με αρνητικό PET-CT και αρνητική MRD by flow

VRD as induction followed by HDT-ASCT/VRD consolidation and len maintenance

(47.7% of patients) pre-maintenance vs others, $p = 0.05$





Frontline therapy of multiple myeloma.
Moreau P, Attal M, Facon T.

Η ιδανική θεραπεία εφόδου

- Βαθειά ανταπόκριση
- Γρήγορη ανταπόκριση;
 - Μπορεί να μην είναι αναγκαία
- Καλά ανεκτή
- VCD vs VTD (VRD) vs PAD
- CARFILZOMIB-RD----- μοριακή ύφεση

Οι νέοι παράγοντες προσφέρουν καλύτερη κλινική ανταπόκριση στο ΠΜ

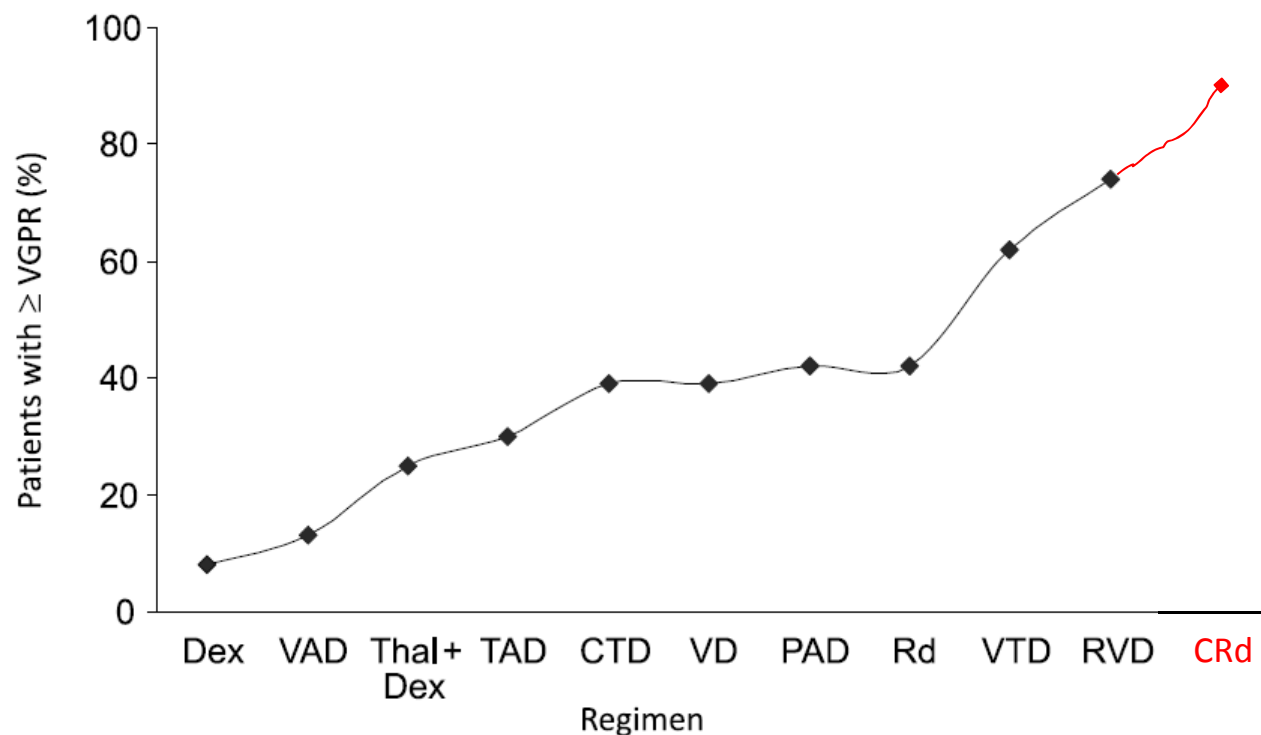
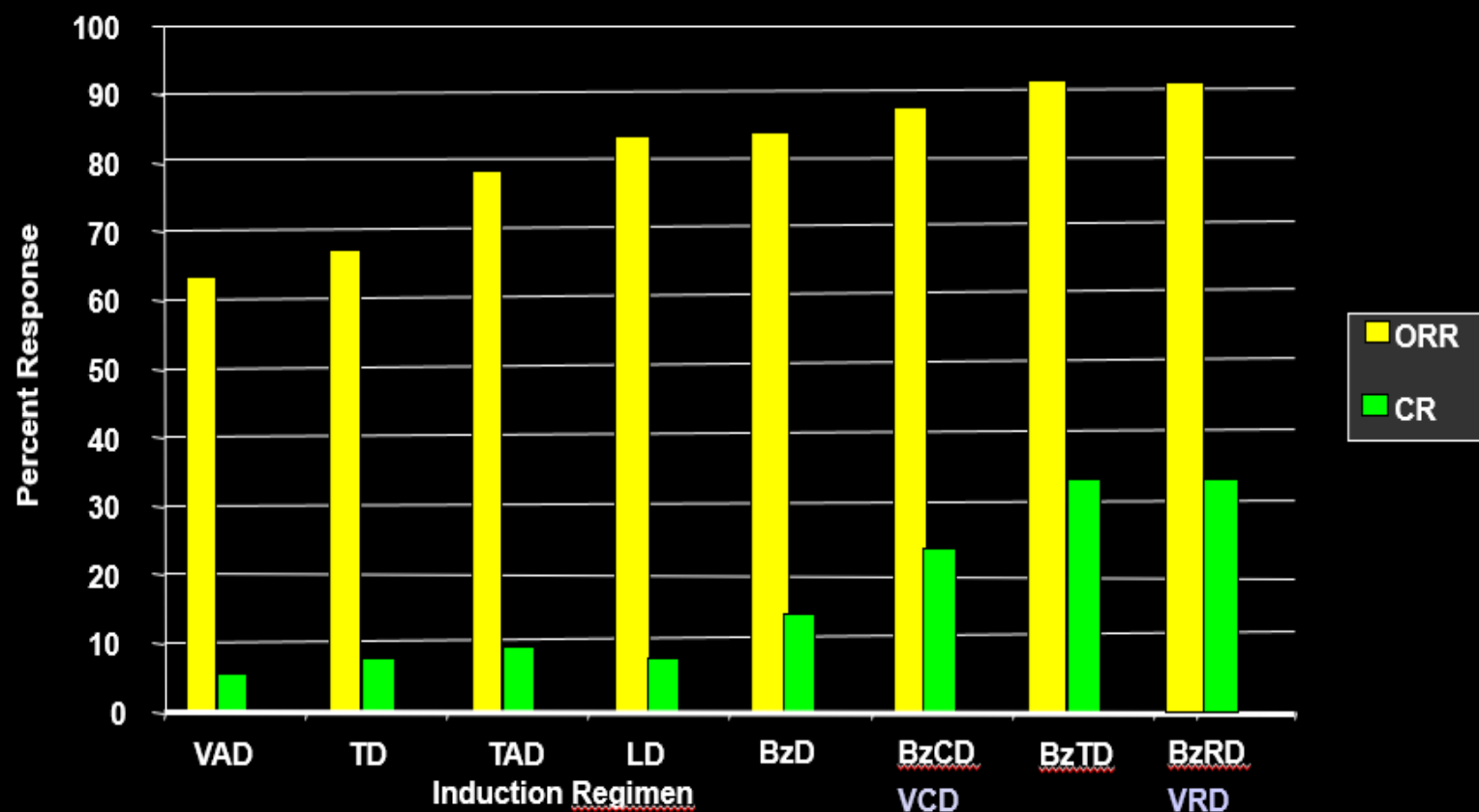


Fig. 1. Increasing depth of response with newer regimens.^{17,48-52}

CTD = cyclophosphamide–thalidomide–dexamethasone; Dex = dexamethasone;
PAD = bortezomib–doxorubicin–dexamethasone; Rd = lenalidomide–dexamethasone;
RVD = lenalidomide–bortezomib–dexamethasone; TAD = thalidomide–doxorubicin–
dexamethasone; Thal = thalidomide; VAD = vincristine–doxorubicin–dexamethasone;
VD = bortezomib–dexamethasone; VTD = bortezomib–thalidomide–dexamethasone.

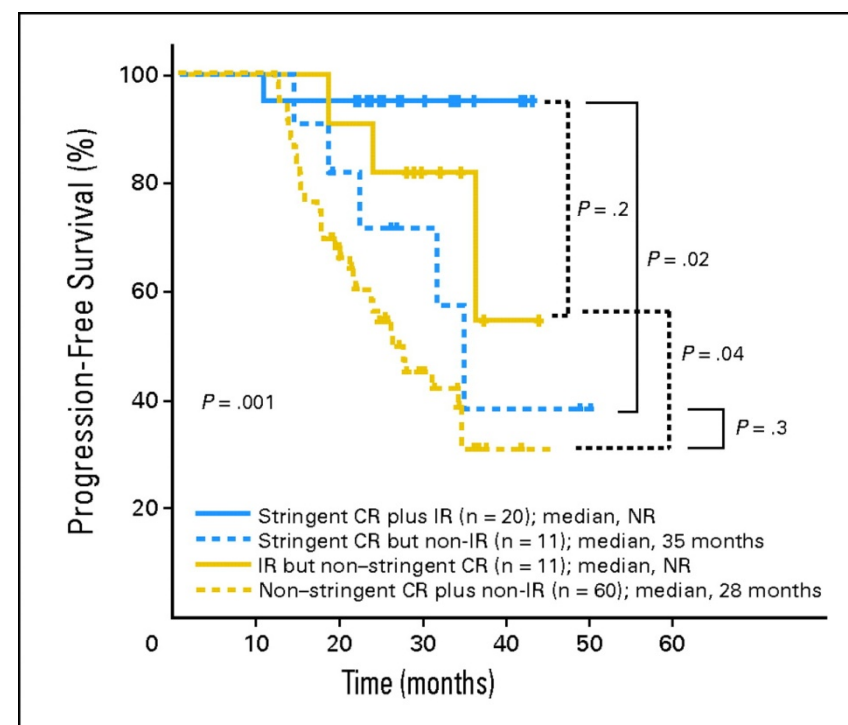
Ποια είναι η καλύτερη θεραπεία εφόδου;



Συνδυασμοί 3 παραγόντων= τριπλέτες

MRD με θεραπεία εφόδου με Carfilzomib

- Jakubowiak: 23/26 ασθενείς σε nCR/CR ήταν MRD αρνητικοί
 - Ασθενείς με sCR and MRD αρνητικοί: 3 yr OS 100%, PFS 89%
- Korde/Landgren: 27/27 ασθ σε nCR/CR ήταν MRD αρνητικοί
 - Overall 18-month PFS: 91%



Paiva, B. et al. J Clin Oncol; 29:1627-1633 2011

**VTD is superior to VCD prior to ASCT
for patients with de novo multiple
myeloma. Results of the prospective IFM
2013-04 trial.**

**P.Moreau, C.Hulin, M.Macro, D.Caillot, C.Chaleteix, M.Roussel, L.Garderet,
B.Royer, S.Brechignac, M.Tiab, M.Puyade, M.Escoffre, A.M.Stoppa, T.Facon,
B.Pegourie, D.Chaoui, A.Jaccard, B.Slama, G.Marit, K.Laribi, P.Godmer,
O.Luycx, J.C.Eisenmann, O.Allangha, M.Dib, C.Araujo, J.Fontan, K.Belhadj,
M.Wetterwald, V.Dorvaux, J.P.Ferland, P.Rodon, B.Kolb, S.Glaisner,
J.V.Malfuson, P.Lenain, L.Biron, L.Planche, H.Caillon, H.Avet-Loiseau,
T.Dejoie, M.Attal**

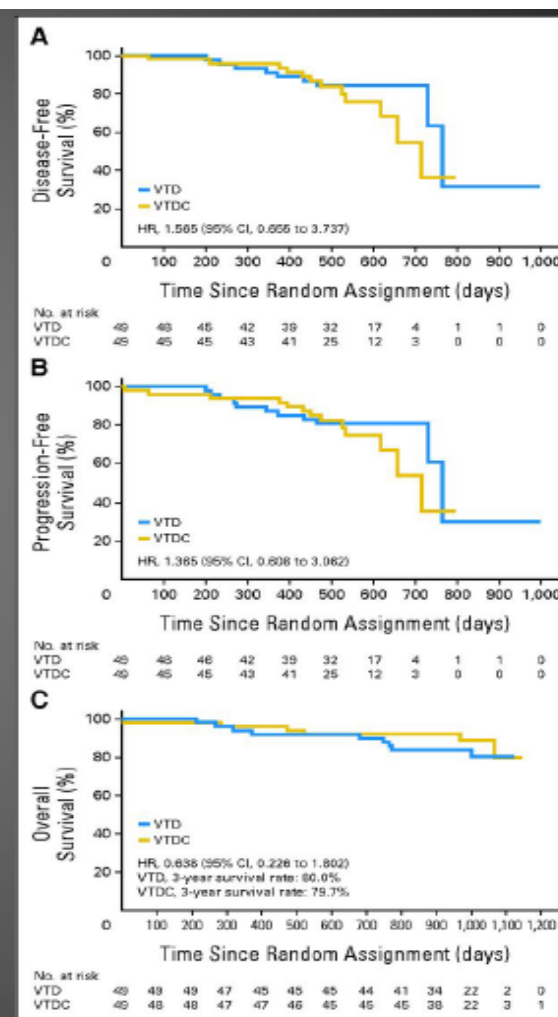
Intent-to-treat analysis

	VTD N = 169	VCD N = 169	P value
≥ CR	13.0%	8.9%	0.22
≥ VGPR	66.3%	56.2%	0.05
≥ PR	92.3%	83.4%	0.01

Το περισσότερο δεν είναι πάντα καλύτερο

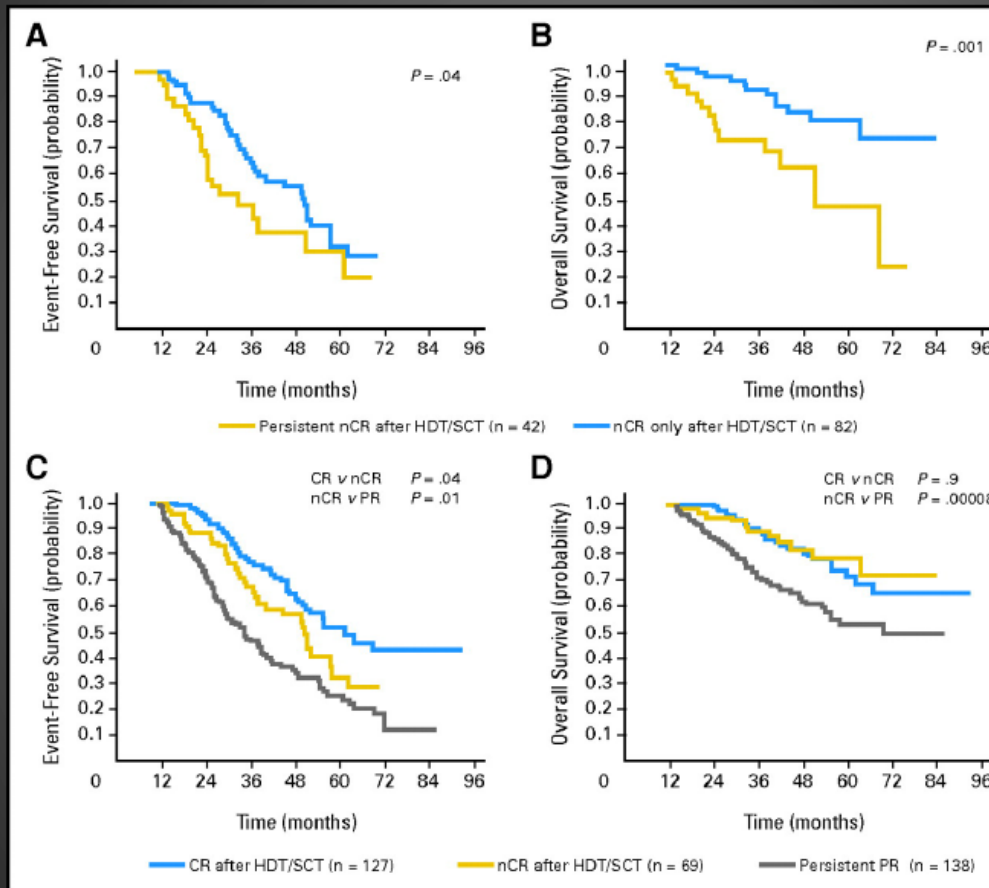
Efficacy		VTD (n = 49; %)	VTDC (n = 48; %)
Induction	ORR	100	96
	≥ nCR	51	44
	≥ VGPR	69	69
ASCT	ORR	100	100
	≥ nCR	85	77
	≥ VGPR	86	82
PFS	Median months	25.1	23.5
OS	@ 36 months	80	79.7
Grade 3/4 AE		47%	59%
Grade 3/4 PN		10%	8%

Ludwig H et al. JCO 2013;31:247-255



**Η σταθεροποίηση με Αυτόλογη
Μεταμόσχευση βελτιώνει την έκβαση του
ΠΜ;**

Η σημασία της συνεχιζόμενης ανταπόκρισης με τη μεταμόσχευση

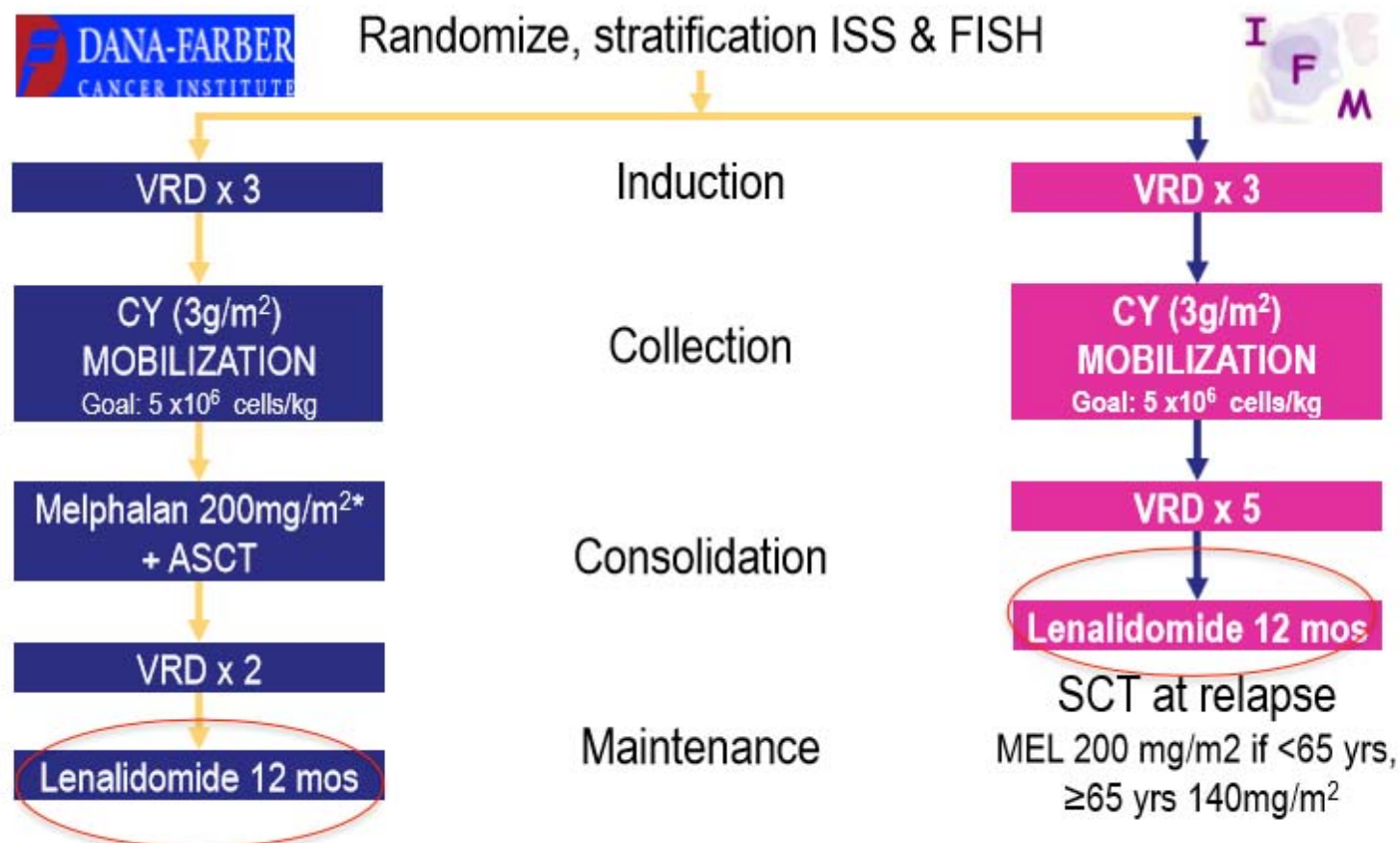


“Upgraders”
do better

Improvement for
PR to nCR or CR
post transplant
increases OS

IFM/DFCI 2009 Study - Design

Newly Diagnosed, SCT Candidates

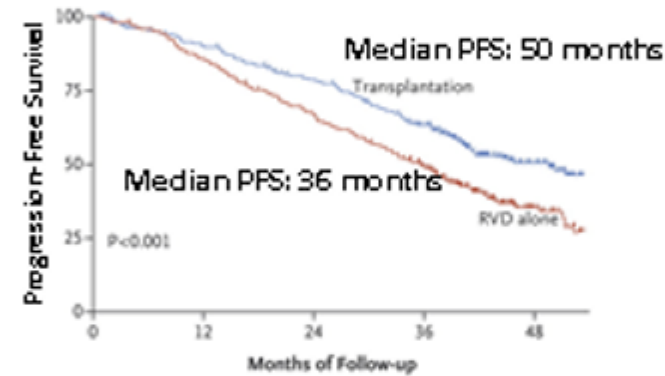


RVD with transplantation for MM

Best Response	Deferred ASCT	Upfront ASCT	P Value
ORR	97%	99%	
PR	20%	11%	
VGPR	29%	29%	
CR	48%	59%	0.03
≥VGPR	77%	88%	0.001
MRD ¹	65%	79%	<0.001

¹MRD tested by flow cytometry in VGPR/CR pts

Median Follow-Up: 44 months for the deferred ASCT group, 43 months for the upfront ASCT group



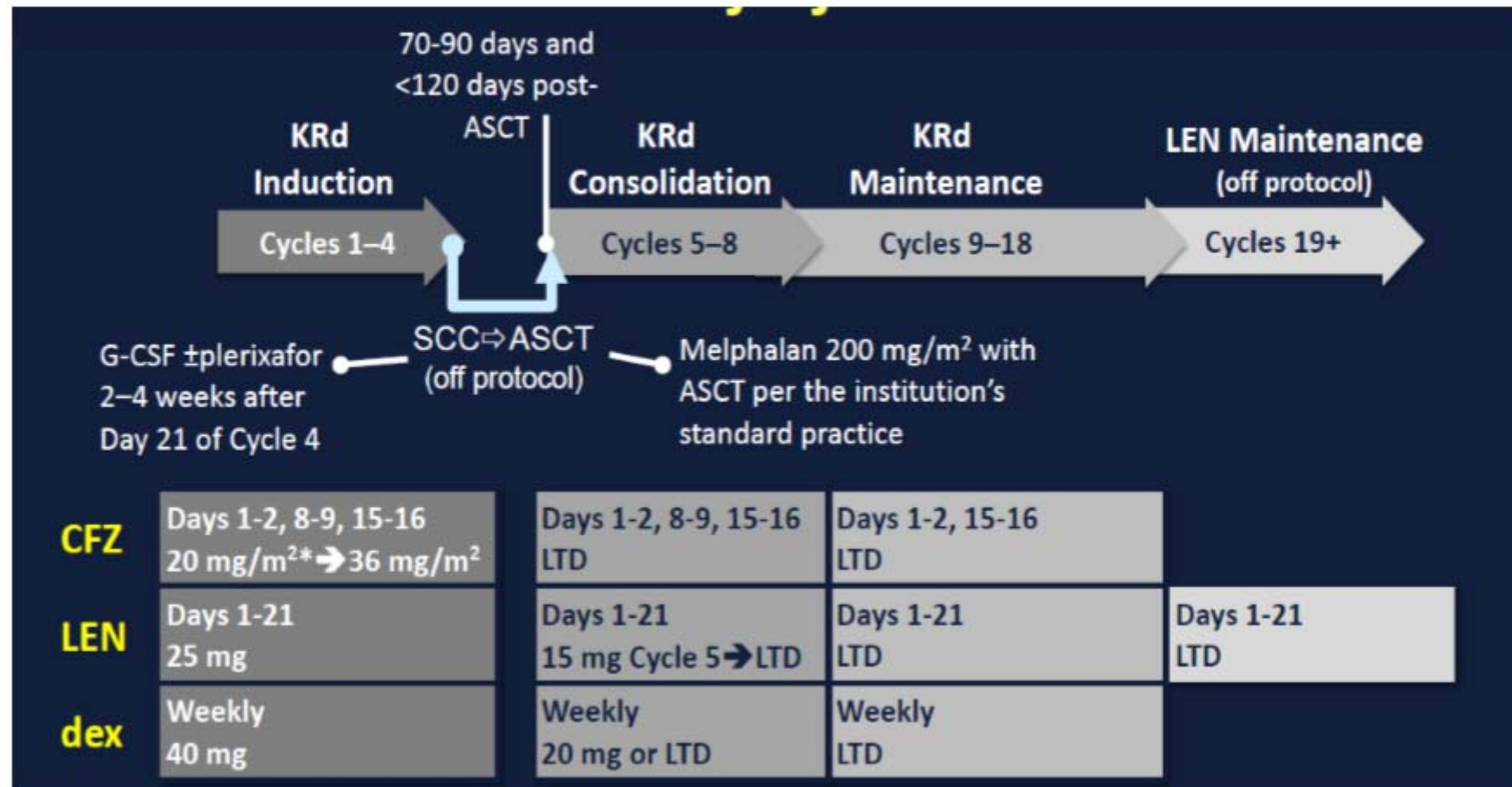
No. at Risk	0	12	24	36	48
RVD alone	350	294	228	157	32
Transplantation	350	308	264	196	50

4-Year OS: 82% vs 81% for deferred and upfront ASCT, respectively

Attal M et al. NEJM 2017;376:1311-20.

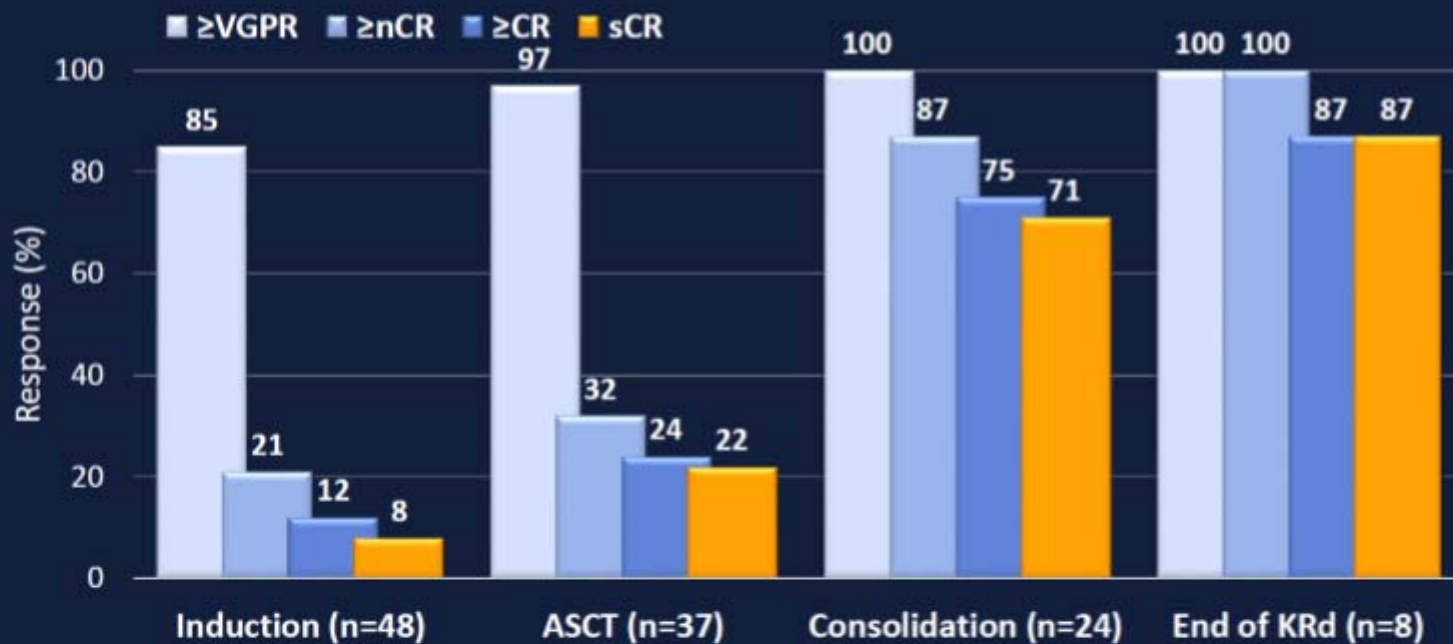
Phase 2 KRd + ASCT in Newly Diagnosed MM

With deferred ASCT, KRd induction unprecedented **sCR 55%** & 3 y PFS 79%
However 45% not sCR and 21% relapse in 3 years even with sCRs



Phase 2 KRd + ASCT in Newly Diagnosed MM

Response Rates Over the Course of Treatment



MRD negative sCR:

60%

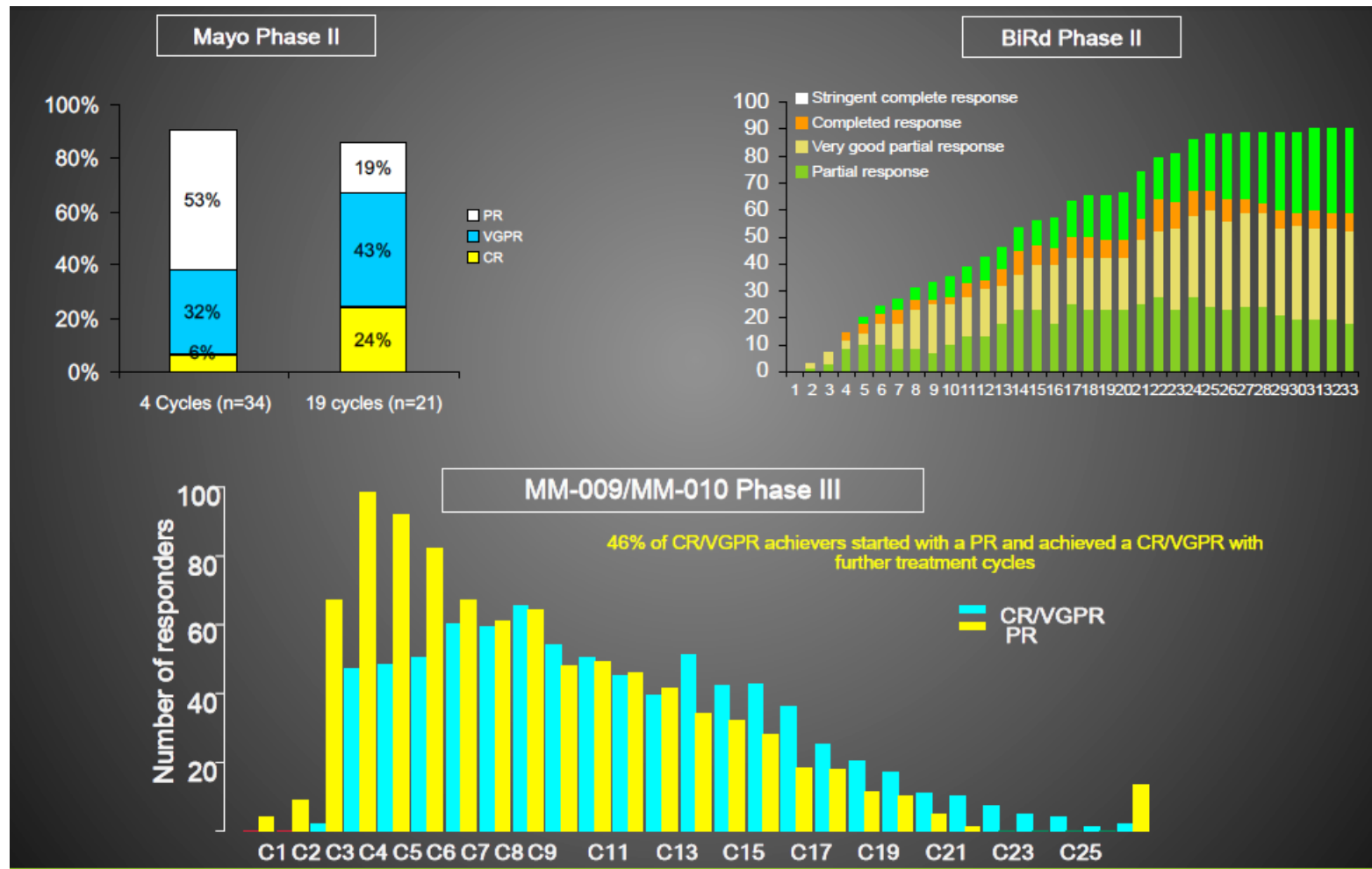
85%

100%

**Θεραπεία σταθεροποίησης –
συντήρησης;**

Ναι ή όχι

Οι ανταποκρίσεις βαθαίνουν με τη συνέχιση της θεραπείας



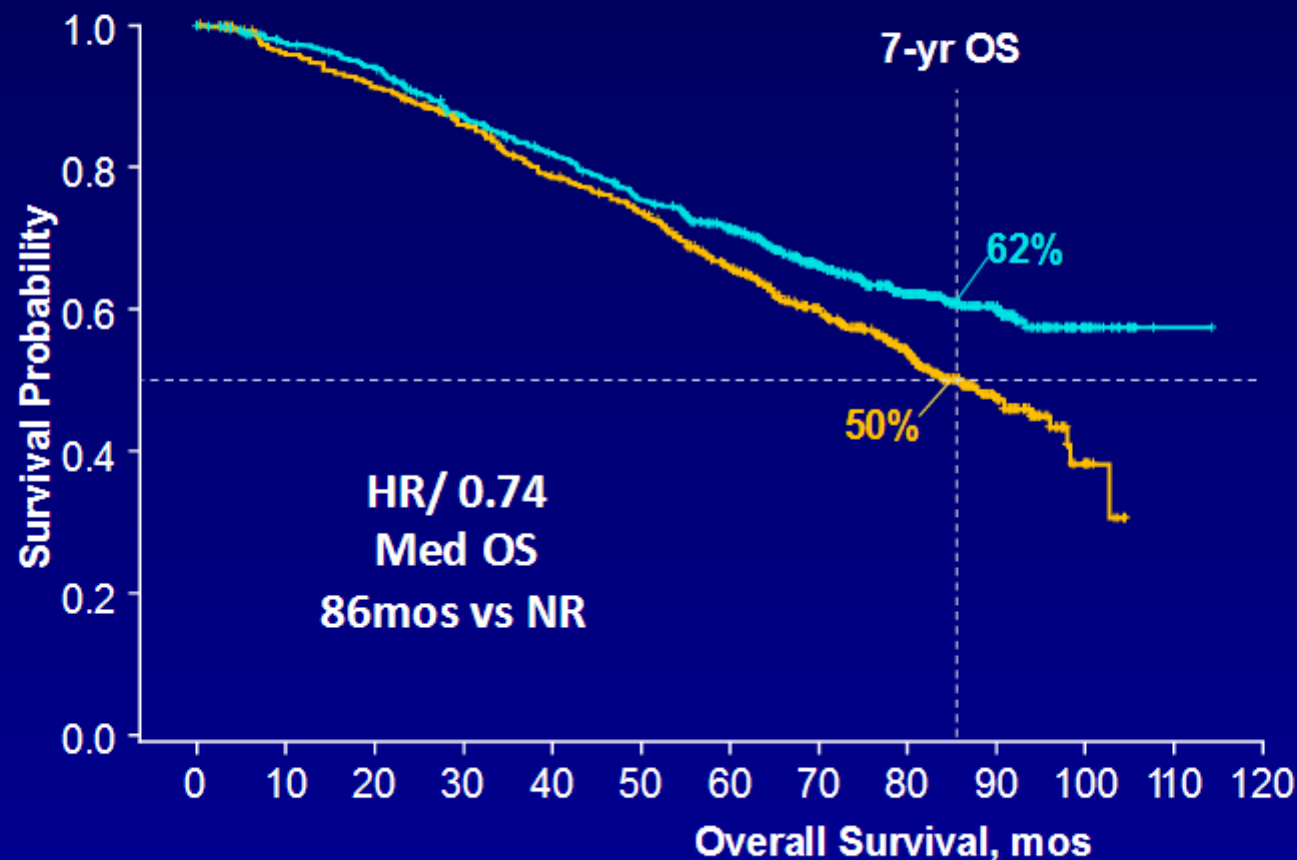
Lenalidomide Maintenance After High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Overall Survival

**Michel Attal,¹ Antonio Palumbo,² Sarah A. Holstein,³
Valérie Lauwers-Cances,¹ Maria Teresa Petrucci,⁴ Paul Richardson,⁵ Cyrille
Hulin,⁶ Patrizia Tosi,⁷ Kenneth C. Anderson,⁵ Denis Caillot,⁸ Valeria
Magarotto,⁹
Philippe Moreau,¹⁰ Gerald Marit,¹¹ Zhinuan Yu,¹² Philip L. McCarthy¹³**

¹Institut Universitaire du Cancer , Toulouse-OncoPole, France; ²The Myeloma Unit, Department of Hematology, University of Turin, Turin, Italy; ³Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY; ⁴University La Sapienza, Rome, Italy; ⁵Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ⁶Bordeaux Hospital University Center (CHU), Bordeaux, France; ⁷Seragnoli Institute of Hematology and Medical Oncology, Bologna University, Bologna, Italy; ⁸Dijon University Hospital Center, Dijon, France; ⁹University of Torino, Torino, Italy; ¹⁰University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, France; ¹¹Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France; ¹²Celgene Corporation, Summit, NJ; ¹³Blood and Marrow Transplant Program, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY

Overall Survival: Median Follow-Up of 80 Months

There is a 26% reduction in risk of death, representing an estimated 2.5-year increase in median survival



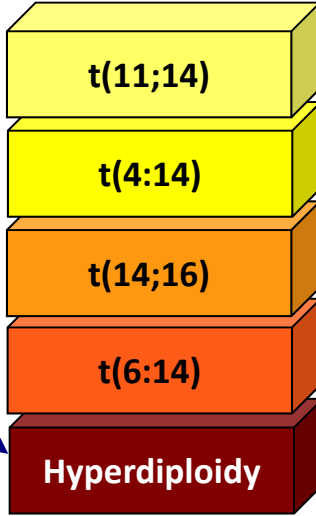
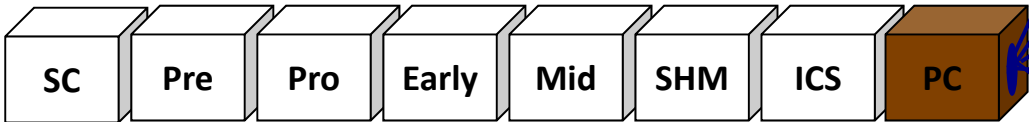
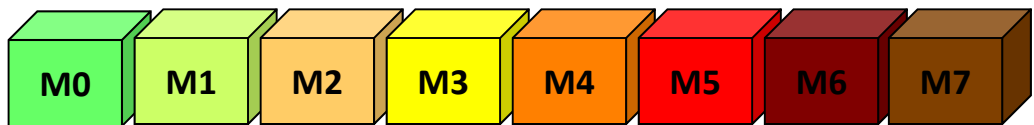
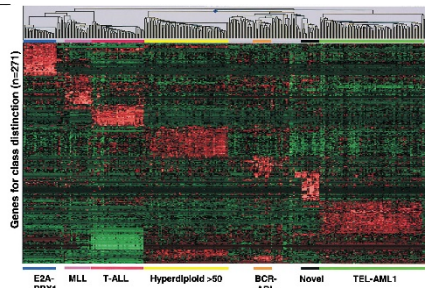
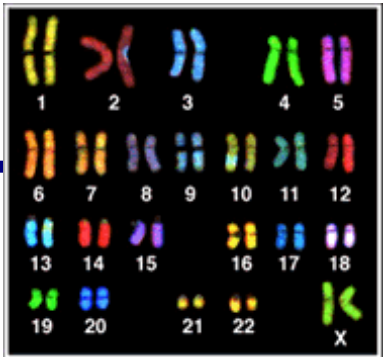
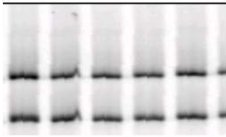
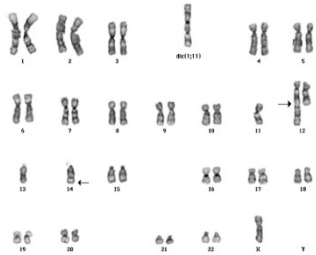
Patients at risk	605	578	555	509	474	431	385	282	200	95	20	1	0
	604	569	542	505	458	425	350	271	174	71	10	0	

Risk stratification

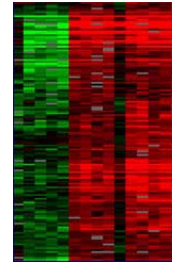
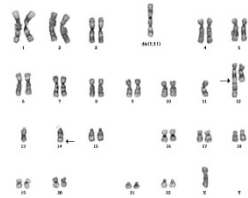
Σκεφτείτε την ετερογένεια του ΠΜ

- Βιολογικές και κλινικές διαφορές
- Το ΠΜ μπορεί να είναι η πιο συνηθισμένη κακοήθεια παγκοσμίως!
- Δεν μπορούμε να θεραπεύουμε όλους κατά τον ίδιο τρόπο – **εξατομίκευση θεραπείας**
- Σημασία της διαστρωμάτωσης με βάση τους δυσμενείς παράγοντες (**risk stratification**)

Acute Leukemia



Myeloma



3 decades

mSMART 2.0: Classification of Active MM

High-Risk 20%

- FISH
 - Del 17p
 - t(14;16)
 - t(14;20)
- GEP
 - High risk signature

3 years

Intermediate-Risk 20%

- FISH
 - t(4;14)*
- Καρυοτυπική Deletion 13 ή υποδιπλοειδία
- PCL1 $\geq 3\%$

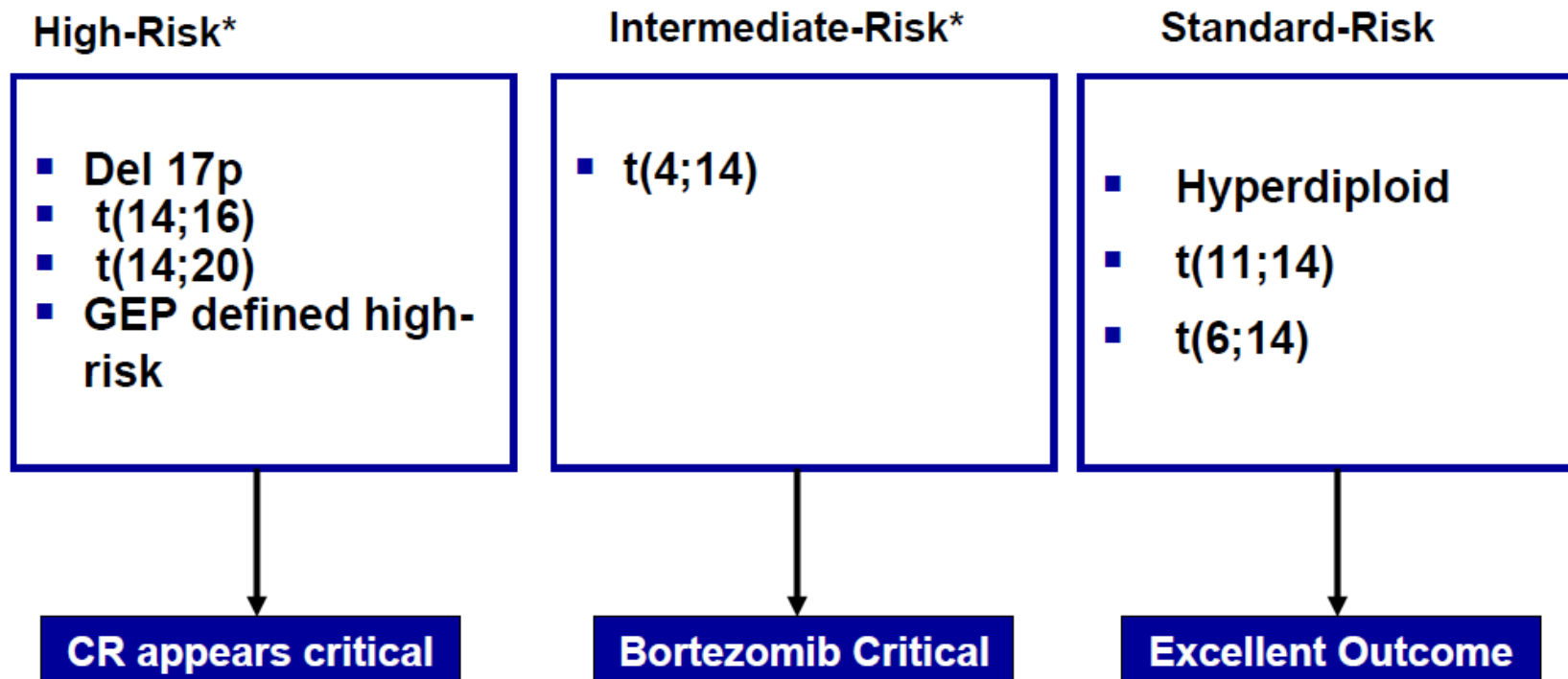
4-5 years

Standard-Risk 60%

- Όλα τα υπόλοιπα καθώς και :
- Υπερδιπλοειδία
 - t(11;14)
 - t(6;14)

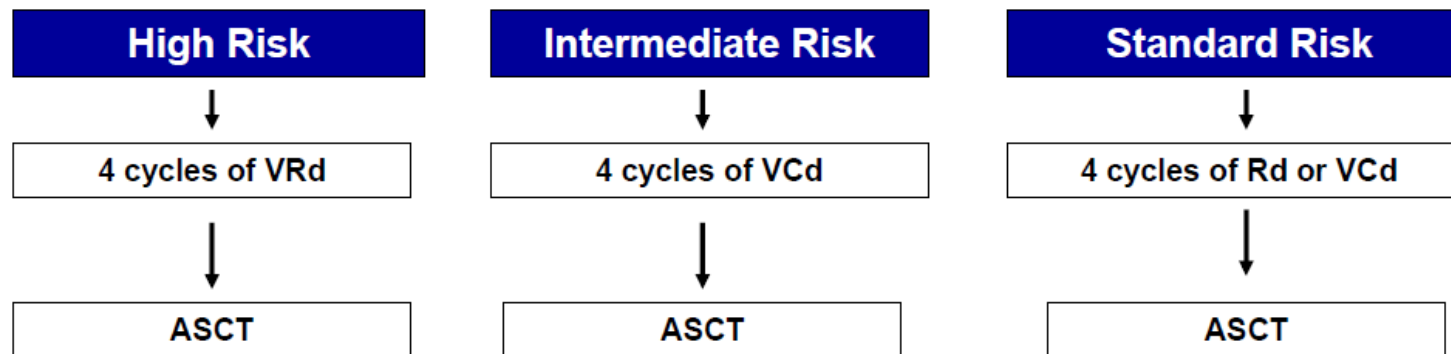
8-10 years

Διαστρωμάτωση κινδύνου στο ΠΜ

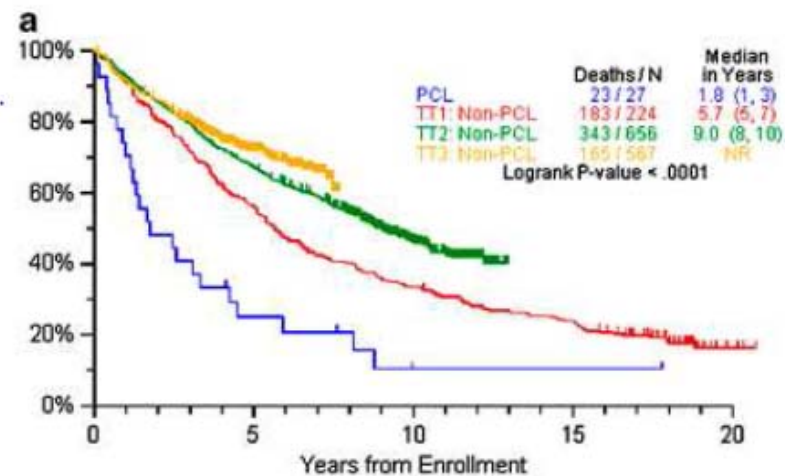
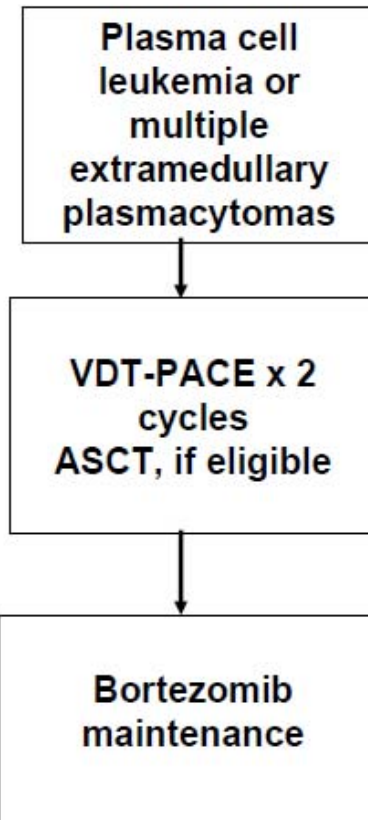


*Presence of trisomies ameliorates high risk

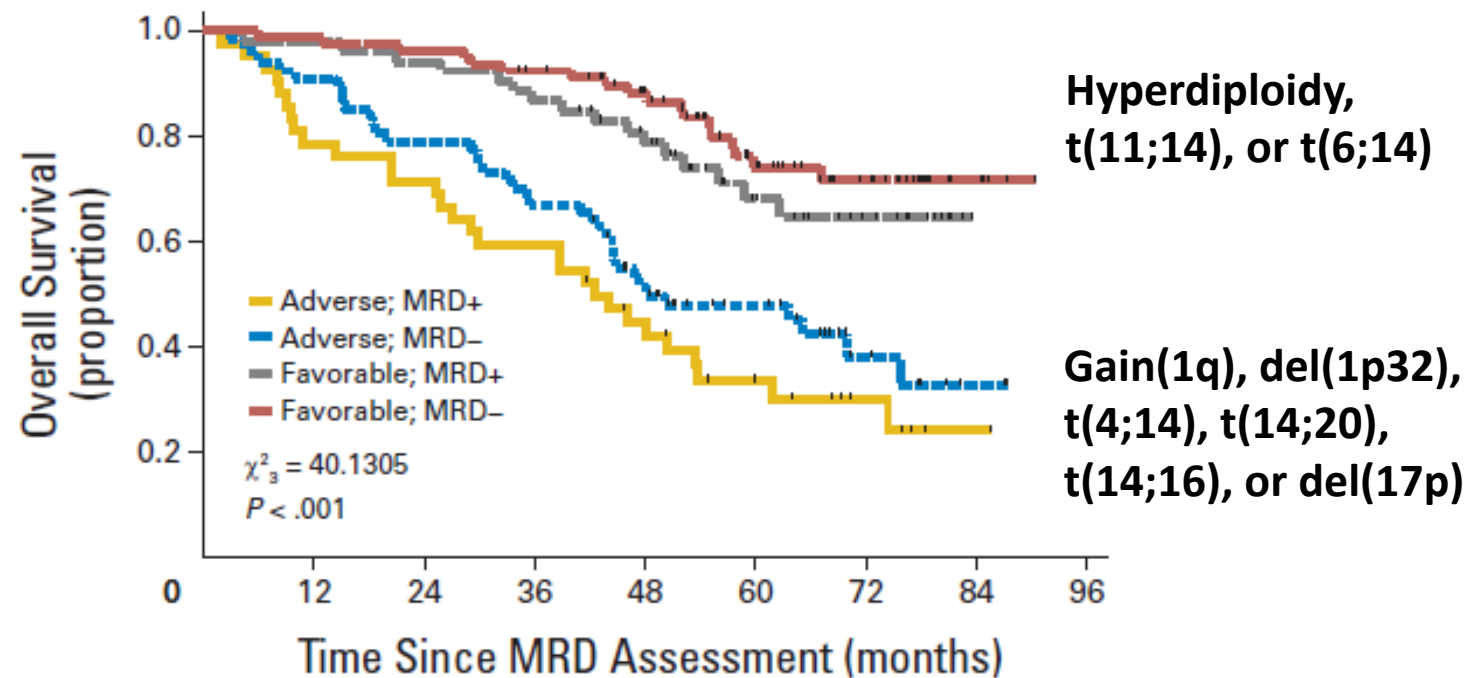
Υποψήφιοι για μεταμόσχευση



Πλασματοκυτταρική λευχαιμία



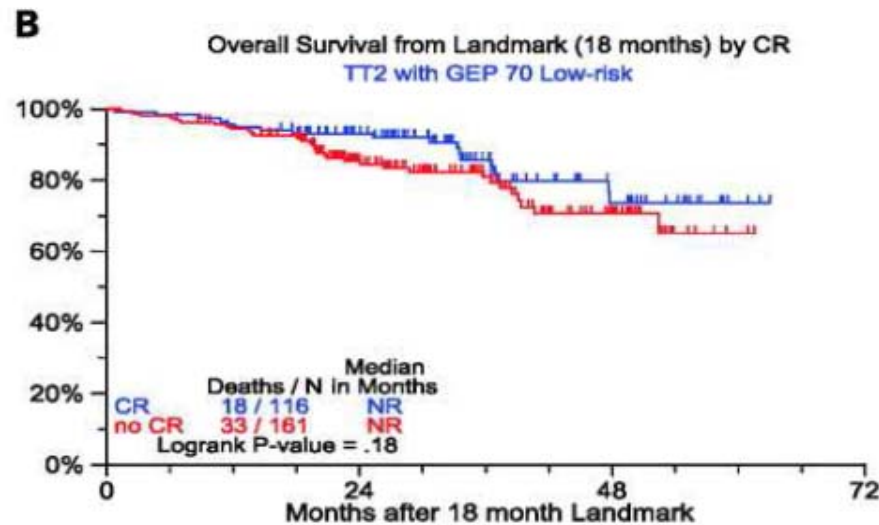
Καρυοτυπικές ανωμαλίες και MRD status: επίδραση στην ολική επιβίωση



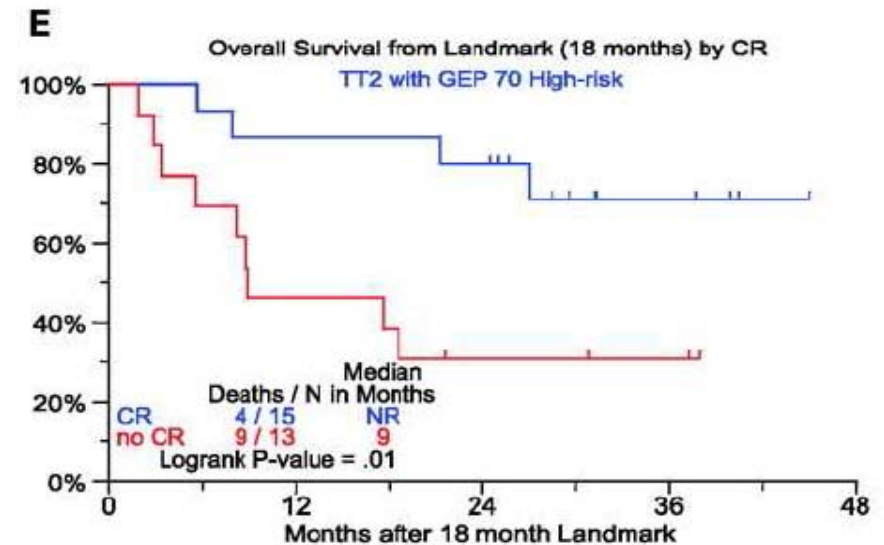
No. at risk									
Adverse; MRD+	42	33	30	25	17	10	5	1	0
Adverse; MRD-	67	61	53	45	31	20	8	2	0
Favorable; MRD+	53	52	50	46	38	21	13	0	
Favorable; MRD-	79	78	76	71	57	38	23	7	0

Η CR είναι σημαντική στο ΠΜ υψηλού κινδύνου

Low-Risk MM (87%)



High-Risk MM (13%)



Haessler, J. et al. Clin Cancer Res 2007;13:7073-7079

Ποιοι ασθενείς δεν χρειάζονται CR??

Group 1: Ασθενείς με MGUS like ΠΜ(γενοτυπικά)

- Hyperdiploid ΠΜ
- Μερικά ΠΜ t(11:14)
- GEP καθορισμένα MGUS-like ΠΜ

Group 2: Ασθενείς με ήπιο κλινικά ΠΜ
(φαινοτυπικά)

Group 3: Ηλικιωμένοι ασθενείς

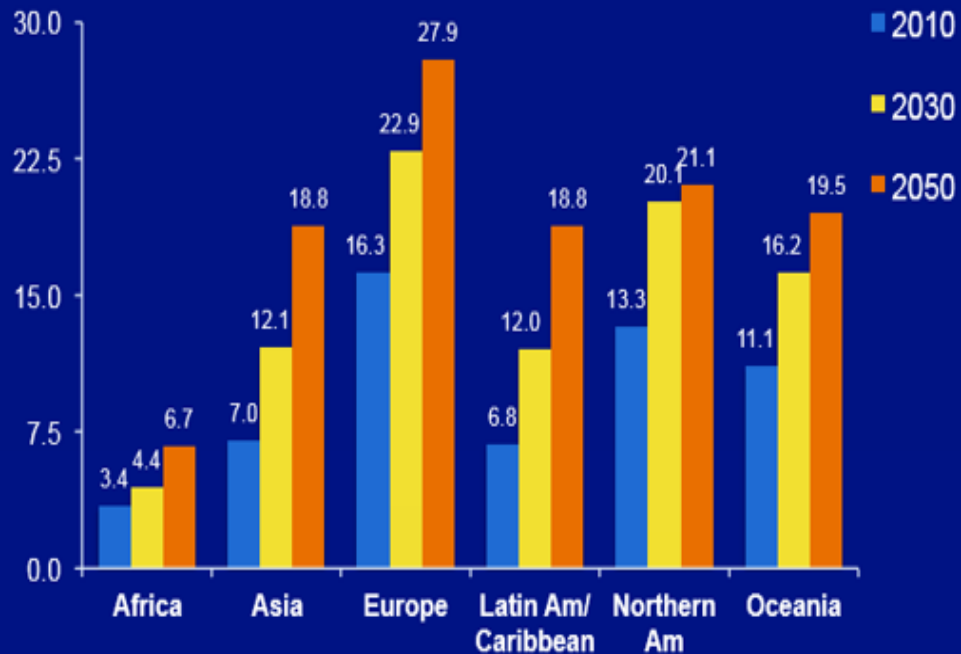
- Η επίτευξη CR μπορεί να επιφέρει μεγάλη τοξικότητα

Το ΠΜ είναι νόσημα των ηλικιωμένων

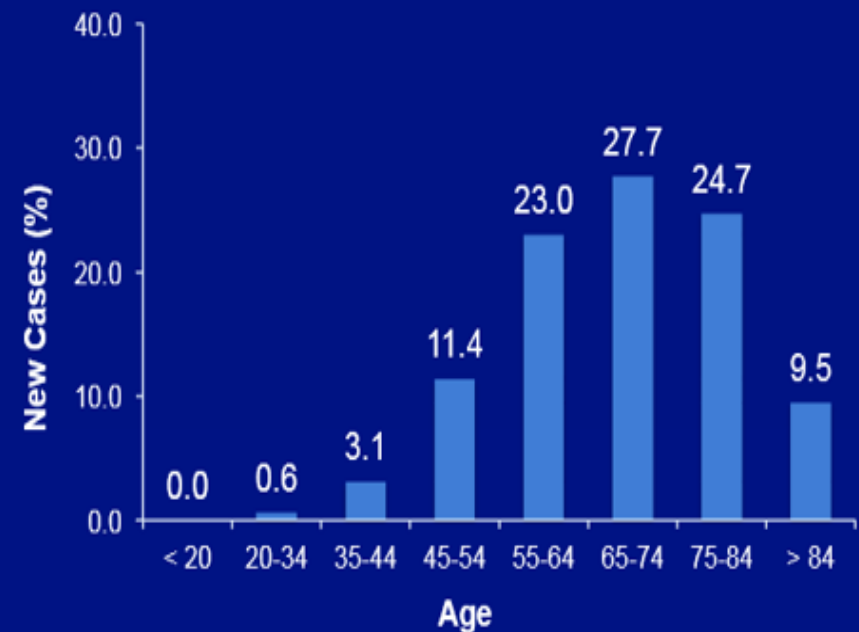
- **Changing demographics:**
 - Increase in life expectancy
 - Aging of the population
 - Increase in the number of elderly

- **Myeloma is most frequently diagnosed among people aged 65-74**
 - Median age at diagnosis is 69

World population: % of people 65+¹



SEER: New MM Cases by Age Group²



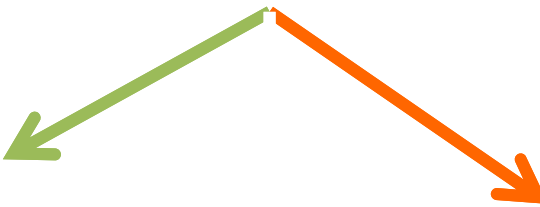
Am, America; MM, multiple myeloma.

1. 65+ in the United States: 2010 - Census.gov; U.S. (June 2014). Census Bureau, 2012b; International Data Base. 2. Available from <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed on 06/2014.

Group 3 – Ηλικιωμένοι ασθενείς

- Ο στόχος να επιτευχθεί CR πολύ συχνά οδηγεί σε **εντατικές και τοξικές θεραπείες**
- Η μείωση των δόσεων στους ηλικιωμένους είναι απαραίτητη
- Το βάθος της ανταπόκρισης μπορεί να πάρει καιρό και να μην είναι τόσο μεγάλο
- CR δεν είναι δείκτης της PFS ή της OS

Θεραπευτικές αποφάσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΠΜ



Ασθενείς

- ADL
- IADL
- Συννοσηρότητες
- Παραμονή στο νοσοκομείο
- Φάρμακα
- Περιβάλλον

Πολλαπλούν μυέλωμα

- Cytogenetics
- Στάδιο
- Φορτίο νόσου
- Καλύτερη ΧΜΘ
- Υποστηρικτικά φάρμακα

Στόχος ΧΜΘ (CR vs Έλεγχος νόσου?)

Προσδοκίες των ασθενών

Κατανόηση

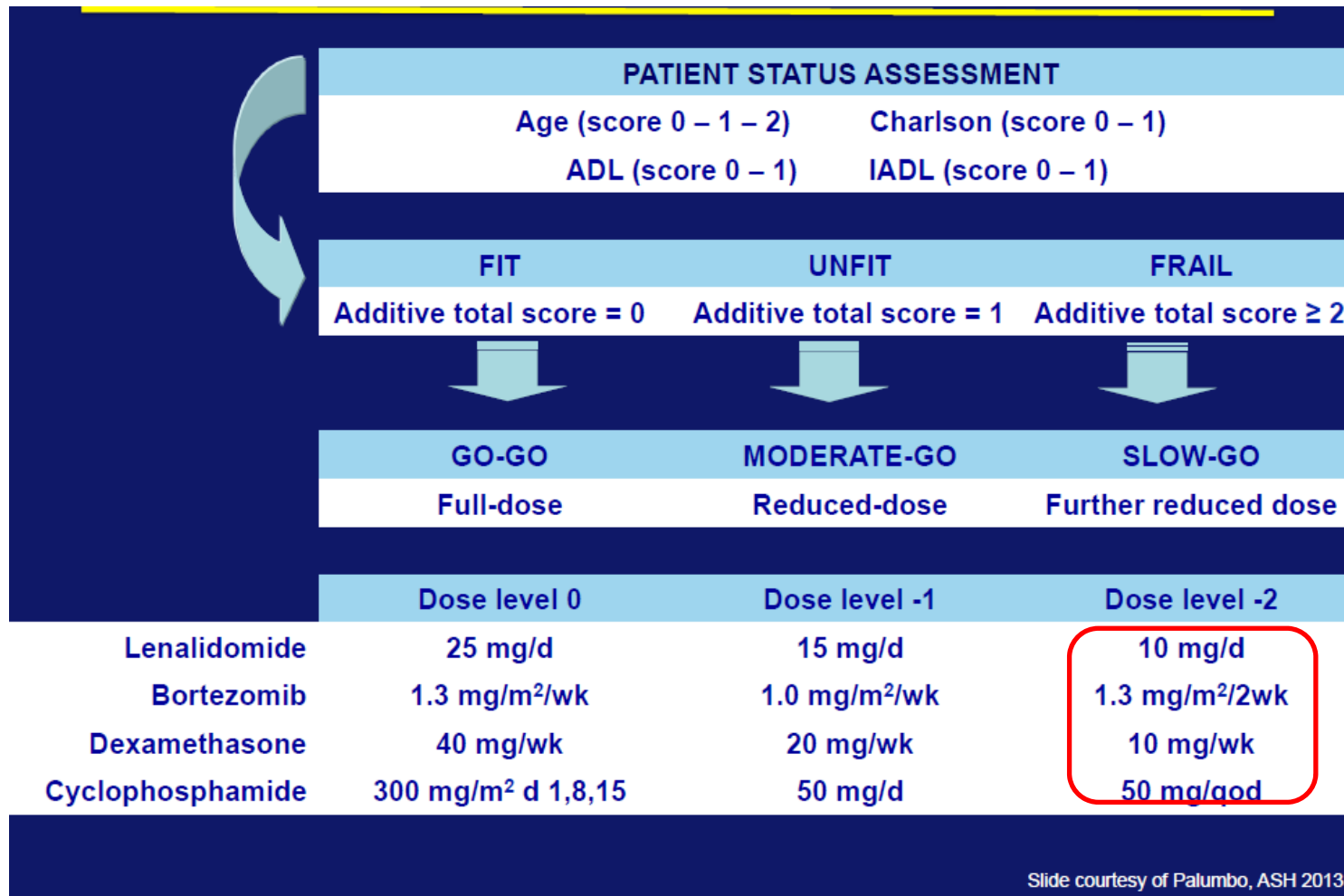
Προσδόκιμο επιβίωσης

Frailty score

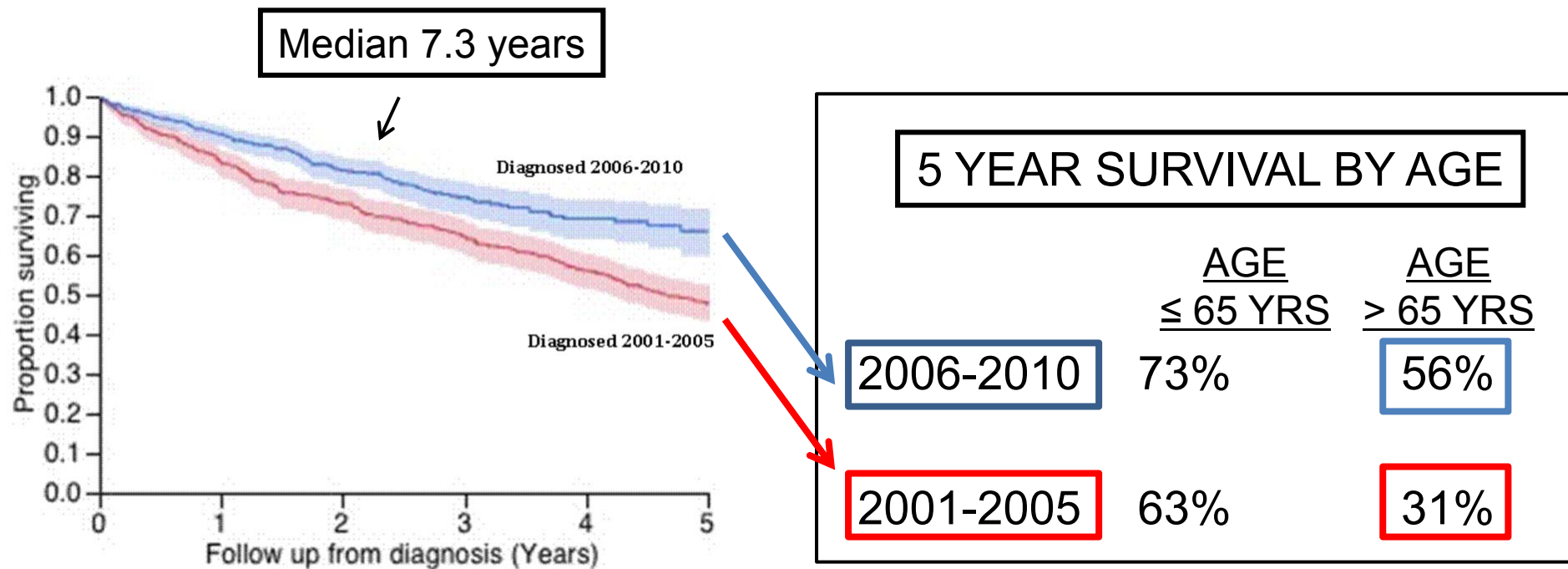
Variable		HR (CI 95%)	P	SCORE
Ηλικία	Ηλικία <75 years	1	-	0
	Ηλικία 75-80years	1.37 (0.93-2.03)	0.114	1
	Ηλικία >80 years	2.75 (1.81-4.18)	<0.001	2
CHARLSON INDEX	Charlson ≤ 1	1	-	0
	Charlson ≥ 2	1.6 (1.07-2.39)	0.021	1
ADL SCORE	ADL >4	1	-	0
	ADL ≤ 4	1.76 (1.14-2.71)	0.01	1
IADL SCORE	IADL >5	1	-	0
	IADL ≤ 5	1.53 (1.03-2.27)	0.036	1

ADDITIVE TOTAL SCORE	PATIENT STATUS
0	FIT
1	UNFIT
≥ 2	FRAIL

Θεραπευτικός αλγόριθμος



Η συμβολή των νέων παραγόντων



“New” Stratification of Elderly Myeloma Patients IMWG frailty score

PATIENT STATUS ASSESSMENT

Age (score 0 – 1 – 2) Charlson (score 0 – 1)

ADL (score 0 – 1) IADL (score 0 – 1)



FIT

Additive total score = 0



Full-dose

TRIplet REGIMENS

VMP

MPT

INTERMEDIATE

Additive total score = 1



Full-dose

DOUBLEt REGIMENS

Rd

Vd

FRAIL

Additive total score ≥ 2



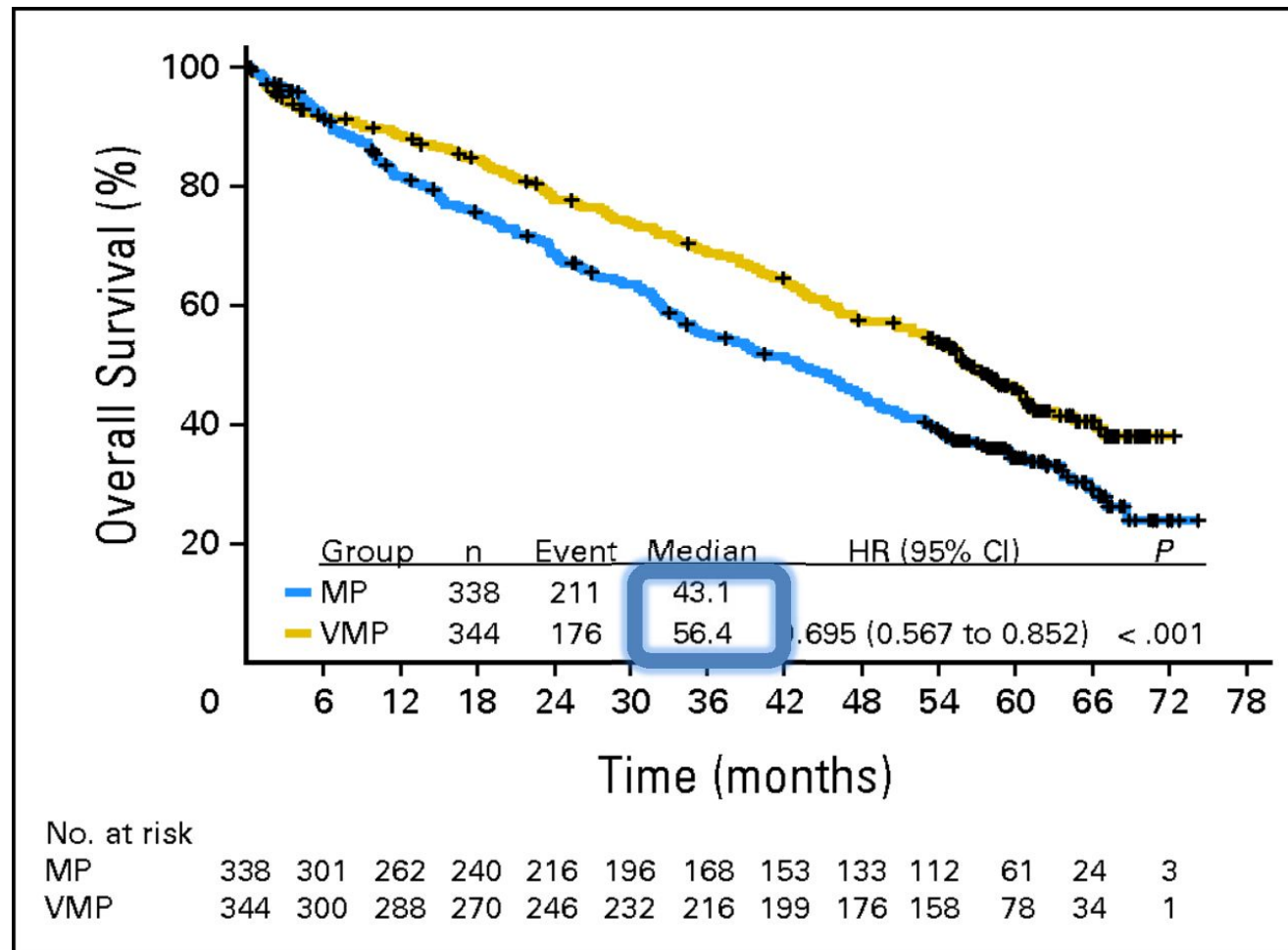
Reduced dose

Doublet regimens

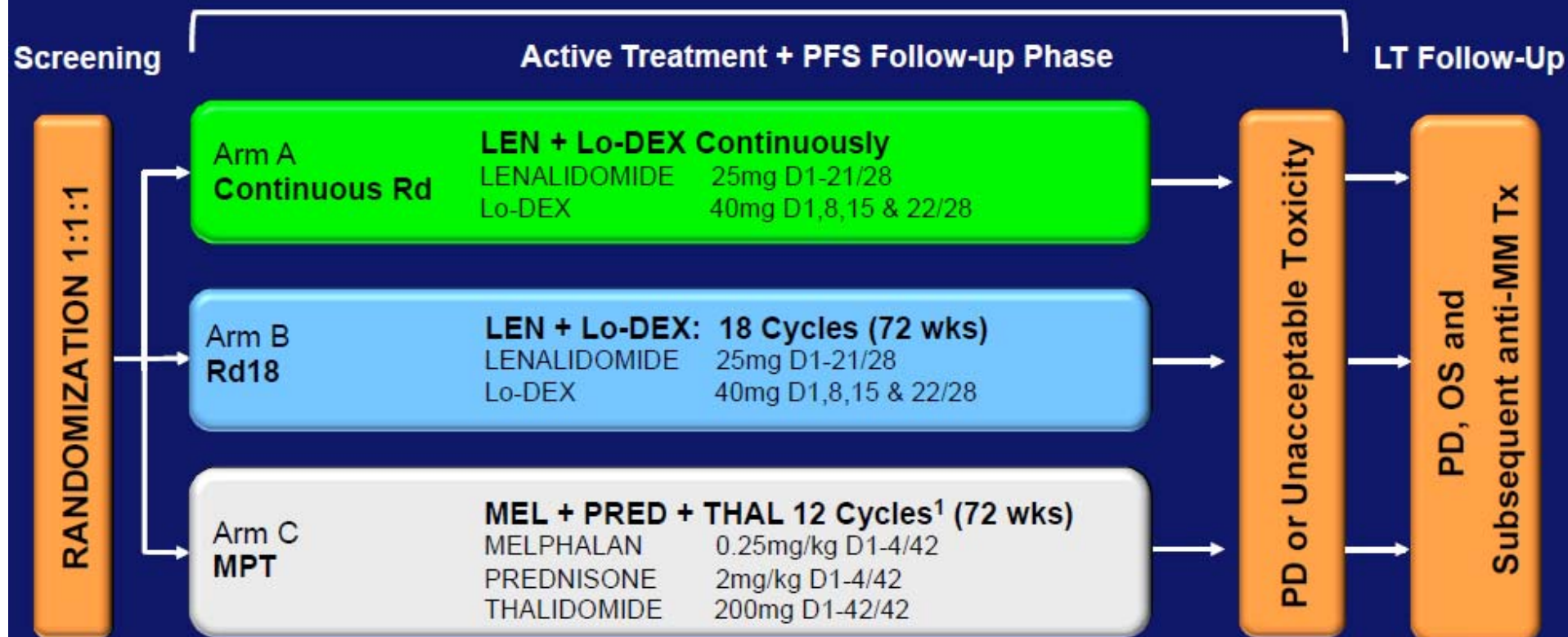
rd

vd

Overall survival in patients randomized to bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) or melphalan-prednisone (MP) after a median follow-up of 5 years



FIRST Trial: Study Design



Pts > 75 yrs: Lo-DEX 20 mg D1, 8, 15 & 22/28; THAL² (100 mg D1-42/42); MEL² 0.2 mg/kg D1-4

- Stratification: age, country and ISS stage

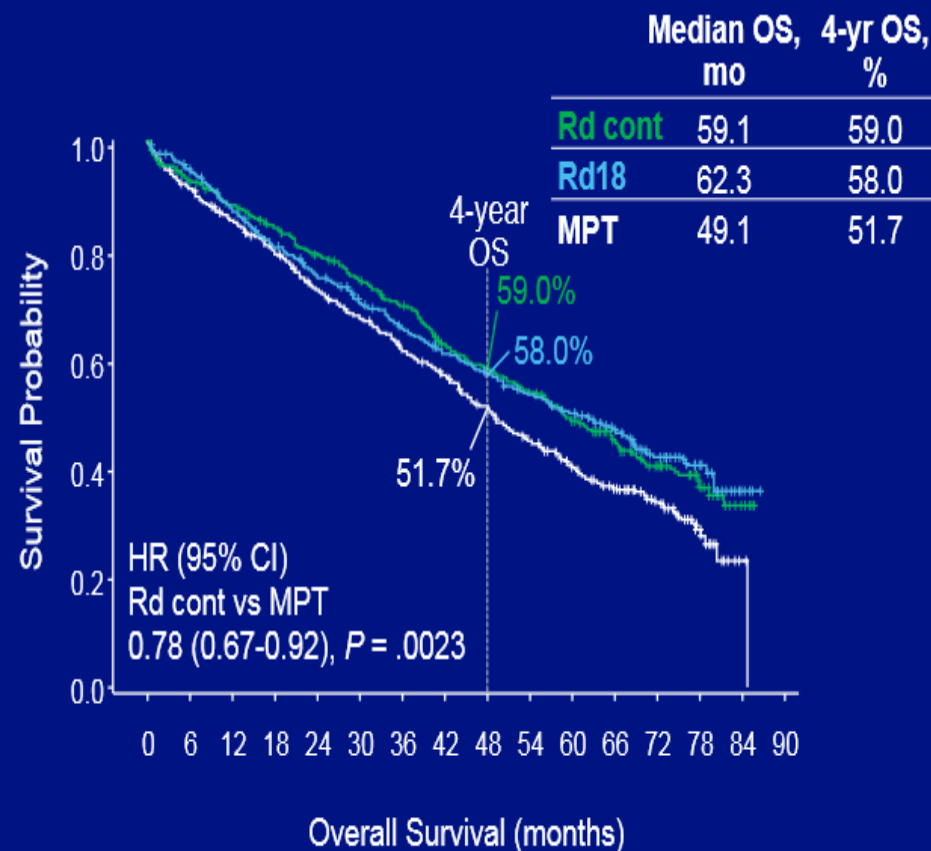
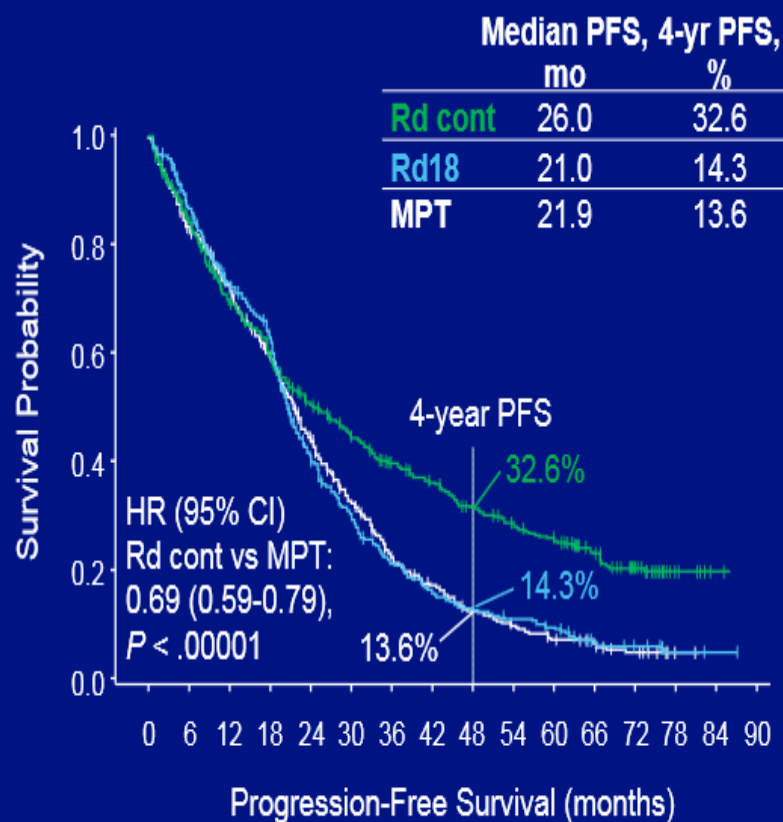
ISS, International Staging System; LT, long-term; PD, progressive disease; OS, overall survival

¹Facon T, et al. Lancet 2007;370:1209-18; ²Hulin C, et al. JCO. 2009;27:3664-70.

Facon T, et al. Blood. 2013;122:abstract 2.

Benboubker L et al. N Engl J Med 2014;371:906-917.

FIRST Study: PFS^a and OS

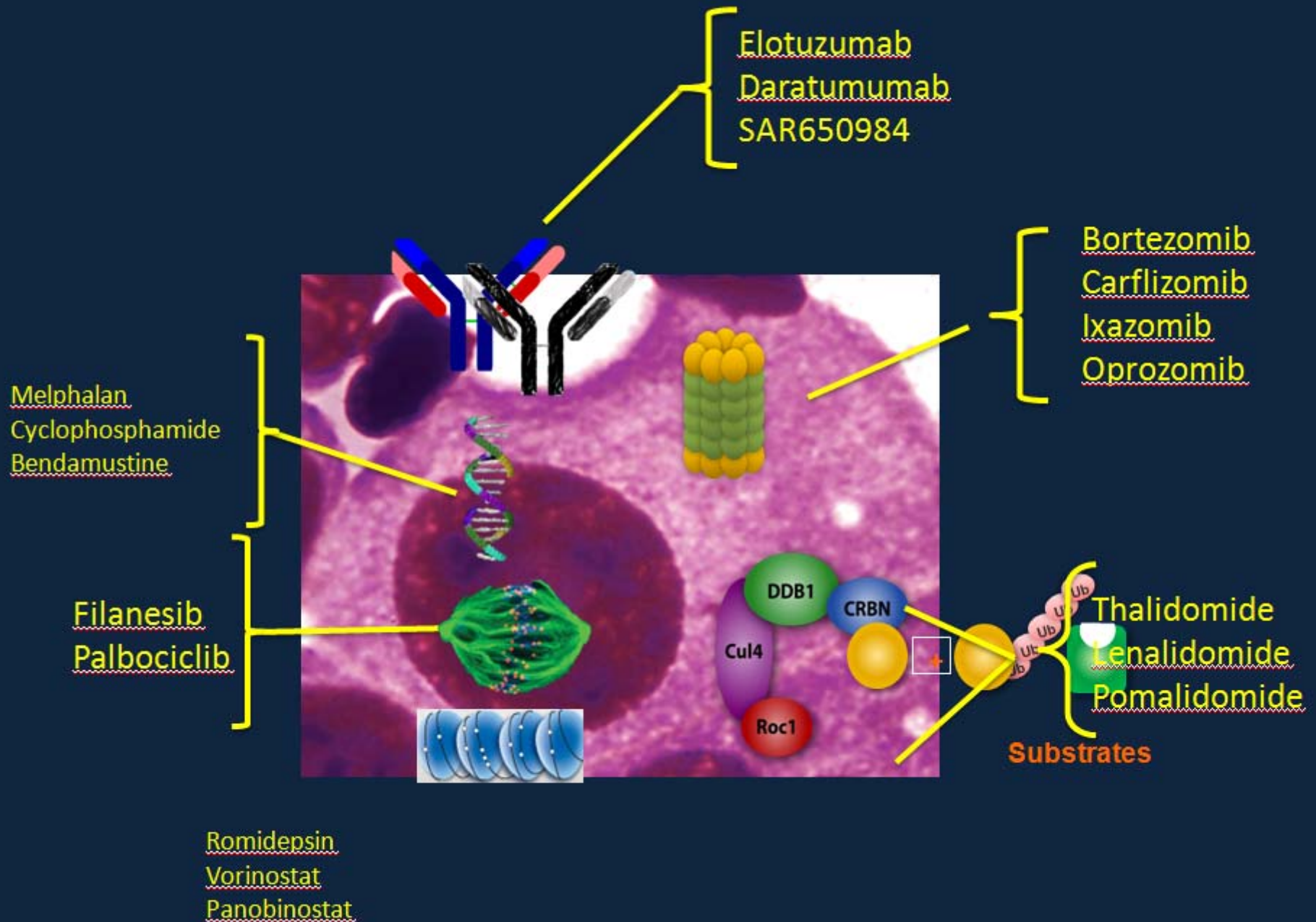


- The pre-specified final OS analysis for the primary comparison showed that Rd continuous significantly extended OS vs MPT

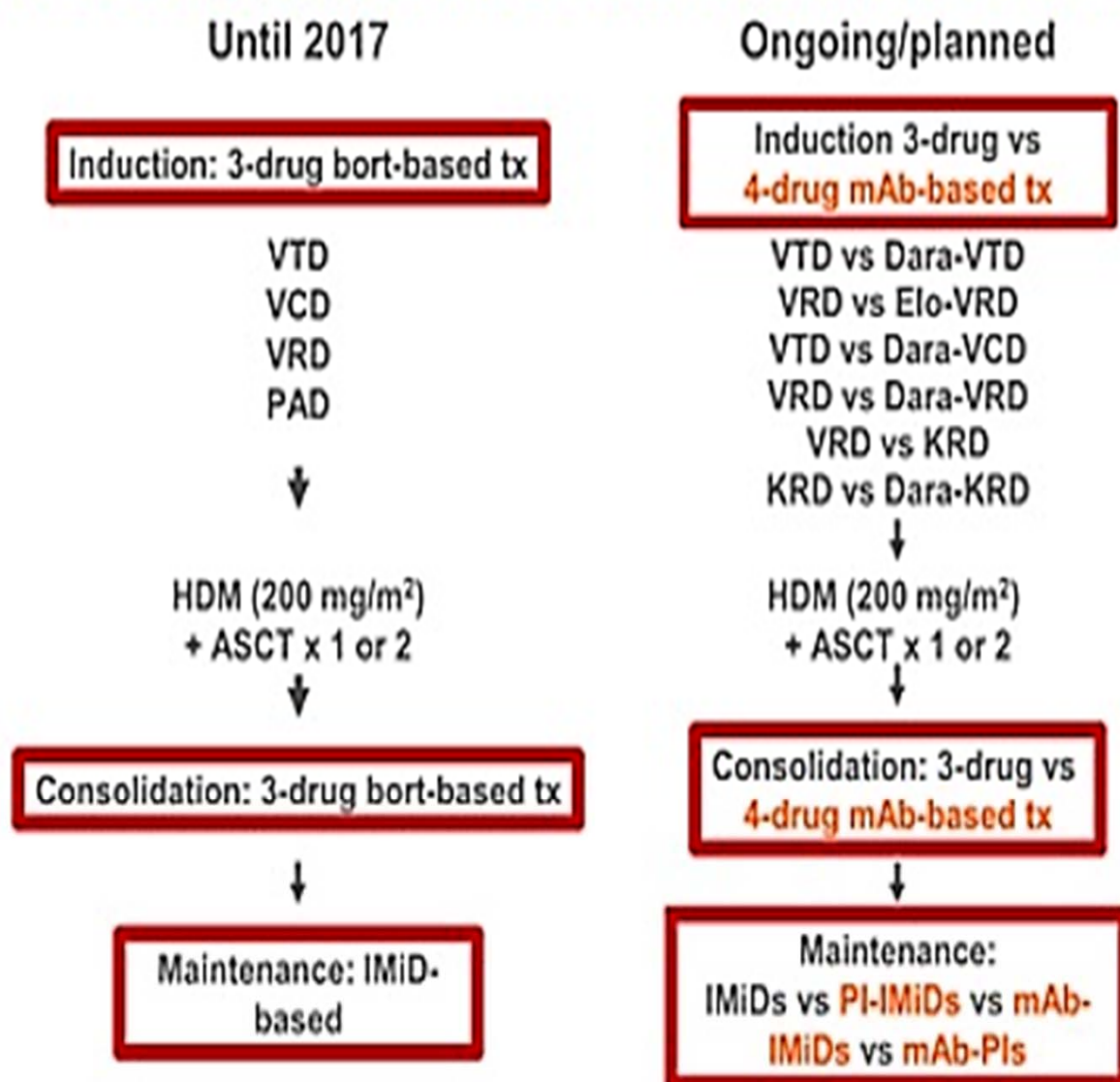
^a PFS is based on investigator assessment of IMWG criteria; data cutoff: January 21, 2016.

cont, continuous; FIRST, Frontline Investigation of Revlimid and Dexamethasone versus Standard Thalidomide; HR, hazard ratio; IMWG, International Myeloma Working Group; MPT, melphalan, prednisone, thalidomide; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Rd continuous, lenalidomide plus low-dose dexamethasone until disease progression; Rd18, lenalidomide plus low-dose dexamethasone for 18 cycles.

Facon T, et al. *IMW 2017, abstract PS-114.*



Summary current and future treatment algorithm for transplant-eligible MM patients



Future first line therapy in non-transplant-eligible patients

Ongoing and planned clinical studies

Lenalidomide-based		PI-based	IMiD & PI based									
Dara-Rd versus Rd ¹	Elo-Rd versus Rd ²	Dara-VMP versus VMP ^{10,13}	Isa-VCD ¹¹	Ixa-Rd versus Rd ³	Ixa-Rd-Dara ^{*4}	Dara-KRd ^{*5}	Ixa-Td ¹²	Isa-VRD versus VRD ^{11,14}	VRd versus KRd ⁶	KTd versus KRd ⁷	Elo-VRd versus VRd ^{*18}	Elo-KRd ^{*19}

*Transplant eligible and ineligible patients; [†]high risk patients; [‡]transplant eligible patients must have agreed to defer transplant

Phase 3 studies

www.clinicaltrials.gov identifiers: 1. NCT02252172; 2. NCT01335399; 3. NCT01850524; 4. NCT03012880; 5. NCT03290950; 6. NCT01863550; 7. NCT02891811; 8. NCT01668719; 9. NCT02969837; 10. NCT02195479; 11. NCT03319667; 12. Zweegman S, et al. Presented at ASH 2017 (Abstract 433), oral presentation; 13. Mateos M et al., N Engl J Med 2017 Dec 12, [Epub ahead of print]; 14. Ocio EM, et al. Presented at ASH 2017 (Abstract 3160), poster presentation

Συμπεράσματα(1)

- Οι συνδυασμοί των νέων παραγόντων οδηγούν σε καλύτερες ανταποκρίσεις πριν τη μεταμόσχευση
- Καλύτερες ανταποκρίσεις πριν τη μεταμόσχευση ερμηνεύονται ως καλύτερες ανταποκρίσεις μετά τη μεταμόσχευση
 - **Η μεταμόσχευση συμπληρώνει την έφοδο – δεν την αντικαθιστά**
 - Η μεταμόσχευση αποτελεί εργαλείο για την επίτευξη υψηλών ποσοστών CR και PFS

Συμπεράσματα (2)

- Η θεραπεία εφόδου πρέπει να έχει ως στόχο την **CR στο ΠΜ υψηλού κινδύνου...**
- Ωστόσο, αυτό δεν είναι ο στόχος πάντα ιδίως στους ηλικιωμένους ασθενείς
- Η θεραπεία συντήρησης θεωρείται πλέον απαραίτητη και αυξάνει την επιβίωση
- Οι νεότεροι παράγοντες υπόσχονται ακόμη βαθύτερες υφέσεις και προοπτικά καλύτερα αποτελέσματα

Συμπεράσματα (3)

- Προσοχή να μην **υπο-θεραπεύουμε** ούτε να **υπερ-θεραπεύουμε** τους ασθενείς
- Να θυμόμαστε ότι CR $\neq$ CR στο **standard vs high risk** ΠΜ
- Η καλύτερη θεραπεία εφόδου είναι αυτή του προσφέρει τη **βαθύτερη ανταπόκριση** σε συνδυασμό με τη **μεγαλύτερη διάρκεια της ανταπόκρισης** και τη **λιγότερη τοξικότητα**

Ευχαριστώ πολύ!