

**Societat Catalana
d'Hematologia
i Hemoteràpia**

**Avanços terapèutics
en hematologia**

36 DIADA INTERNACIONAL



Mieloma múltiple



Albert Oriol.
Institut Català d'Oncologia.
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Barcelona, 1 de Juny 2012

Avanços terapèutics en mieloma

Canvis terapèutics cabdals a la darrera dècada
Millora important de l'arsenal terapèutic
Millora significativa en la supervivència

- **Malalt jove de nou diagnòstic**
- **Malalt de nou diagnòstic i d'edat avançada**
- **Tractament de la recaiguda**

Malalt jove de nou diagnòstic

Es pot curar el mieloma múltiple?

1962



Corticoids

1958



Alquilants

1983: Melfalan AD superior a melfalan a dosis standard

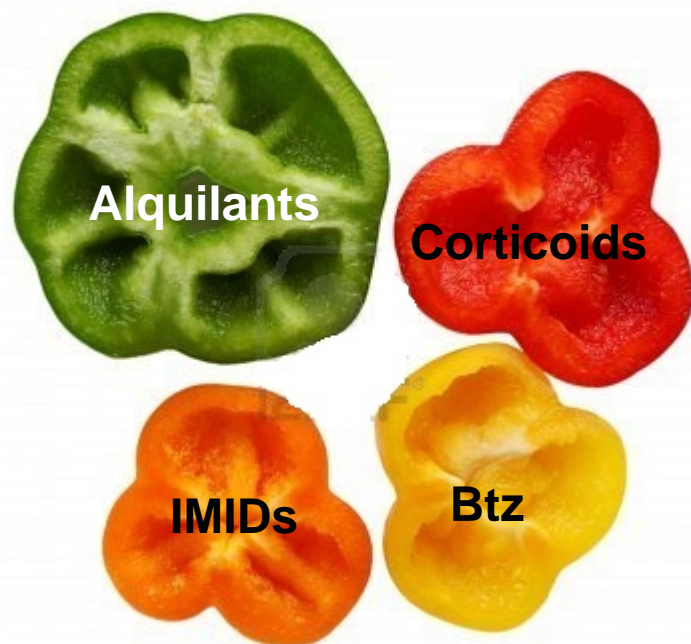
VAD

Mel200

- Resposta a VAD 55%–60%
- CRs < 5 %
- CR 30% post-TPH
- PFS 3 anys.
- SG post-recidiva 2 anys
- SG 5 anys
- PFS > 10 anys en 10%.

Malalt jove de nou diagnòstic

Es pot curar el mieloma múltiple?



- **Thal + dex (TD)**
- **Btz + dex (VD)**
- **Thal+doxo+Dex (TAD)**
- **Btz+doxo+Dex (PAD)**
- **Btz+Thal+Dex (VTD)**

Malalt jove de nou diagnòstic

Tractaments d'inducció

	ORR	CR	PFS	OS
• Thal + dex (TD)	+	-	+/-	-
• Btz + dex (VD)	+	+	+/-	-
• Thal+doxo+Dex (TAD)	+	+	+	-
• Btx+doxo+Dex (PAD)	+	+	+	-
• Btz+Thal+Dex (VTD)	+	+	+	-

Malalt jove de nou diagnòstic

Hi ha benefici en la supervivència?

- Diseny inadequat i seguiment insuficient.
- Consolidació i manteniment post-TPH autòleg.
- Tractaments de rescat efectius.
- Evidència indirecta:
 - Tasa de remissions completes
 - Malaltia residual fenotípica (RCs) i mol.lecular.
 - Curacions?

Malalt jove de nou diagnòstic

Inducció amb VTD: nou estàndard?

Assaig GEM05

N=390

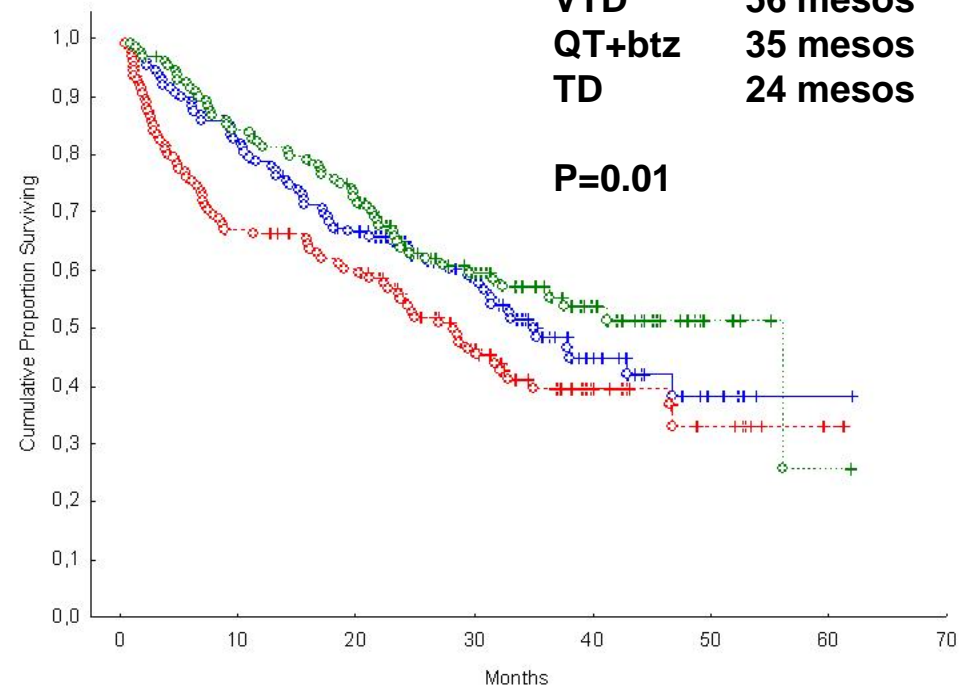
VBCMP/VBAD+btz x6
Thal + dex x6
Thal+dex+btz x6

Seguiment actual 3 anys
No benefici en SG

Mediana PFS

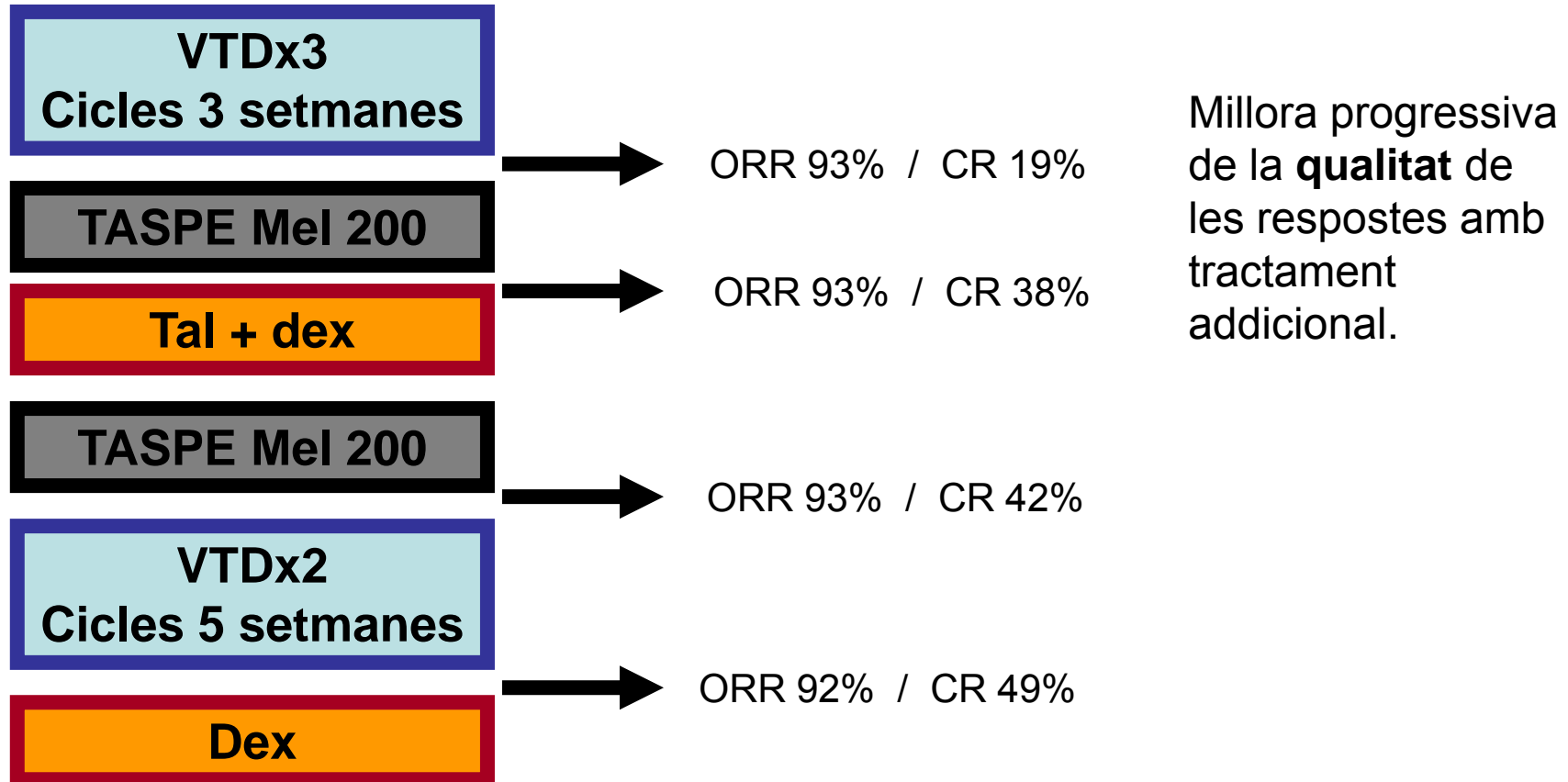
VTD 56 mesos
QT+btz 35 mesos
TD 24 mesos

P=0.01



Malalt jove de nou diagnòstic

Inducció amb VTD: nou estàndard?



VTD en avaluació per agències reguladores com a inducció estàndard en MM candidat a TPH.

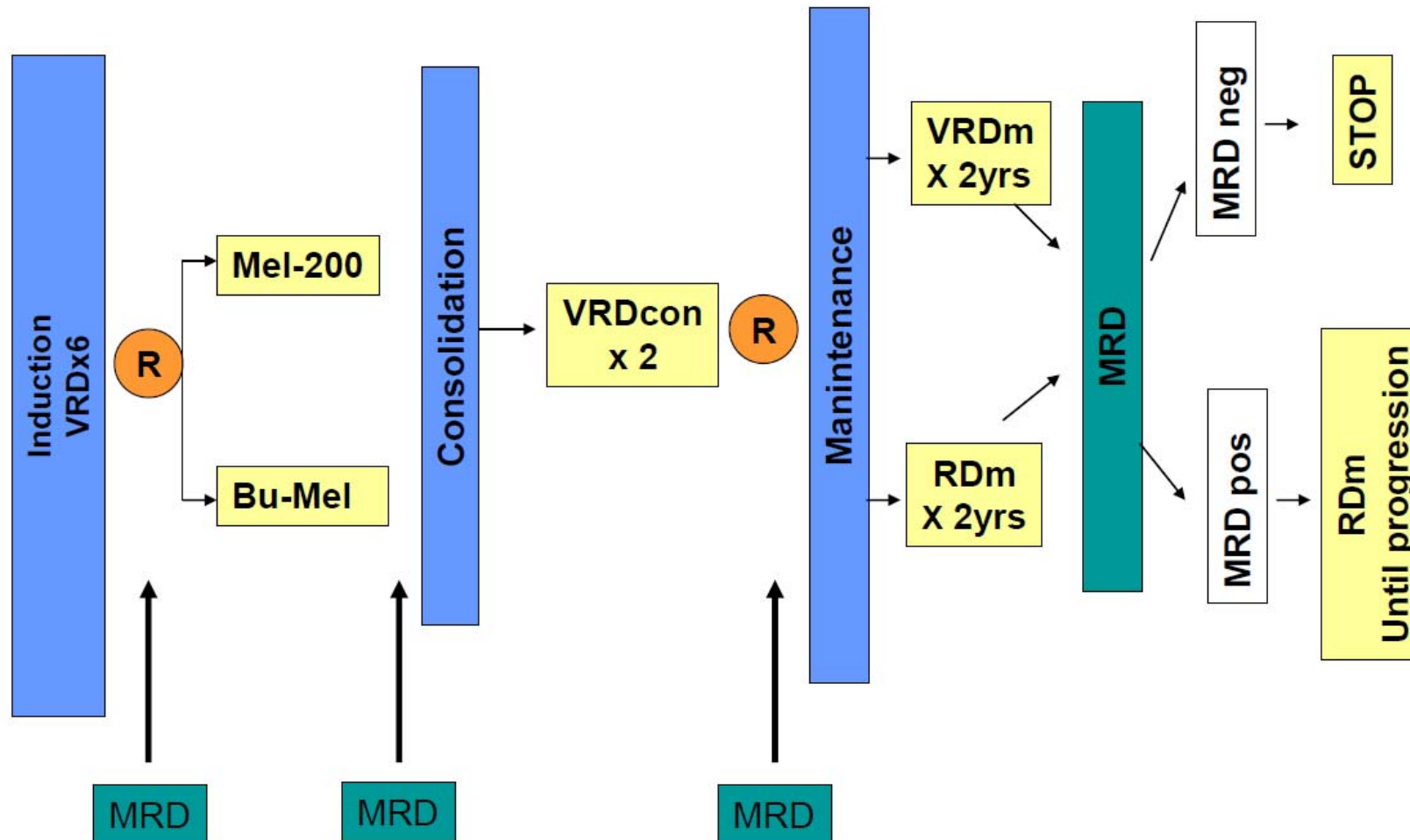
Malalt jove de nou diagnòstic

Tendència dels propers assajos clínics

- Inducció amb tres fàrmacs. Probablement VTD estàndard.
 - Consolidació: TPH autòleg + tractament posterior.
 - Manteniment: Durada? Fàrmacs?
-
- **Negativització de la malaltia residual com a objectiu.**

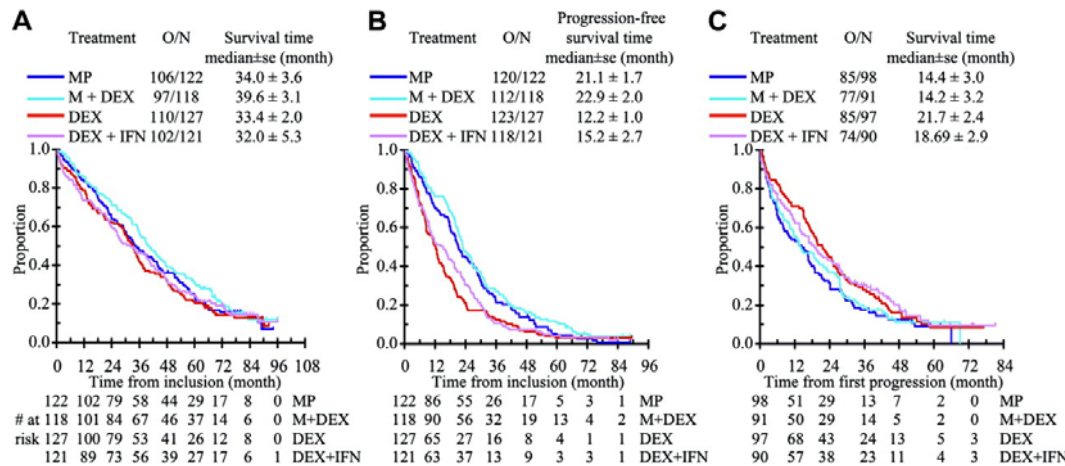
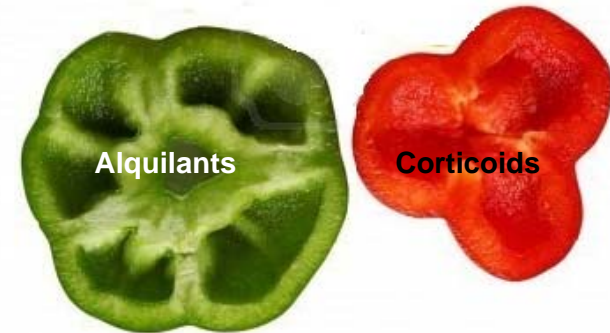
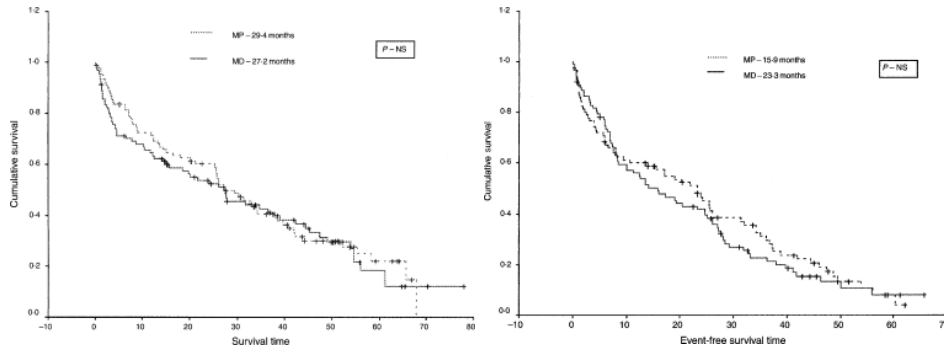
Malalt jove de nou diagnòstic

Assaig GEM12



Malalt de nou diagnòstic i d'edat avançada

Podem prolongar de forma important la supervivència?



Melfalan + prednisona

Durada primera resposta:
1-2 anys.

Supervivència posterior:
12-18 mesos.

Supervivència global:
3-4 anys.

Malalt de nou diagnòstic i d'edat avançada

Eficàcia i tolerància

Eficàcia

Primera línia representa el 50% de la supervivència global

Eficàcia de la **primera inducció**, principal factor pronòstic per a supervivència.



Mel+Pdn+Tal (MPT)
Mel+Pdn+Btz (MPV)

Mel+Pdn+len (MPR)
Len+Dex Ld

Tolerància

No altes dosis melfalan

No altes dosis de dexametasona

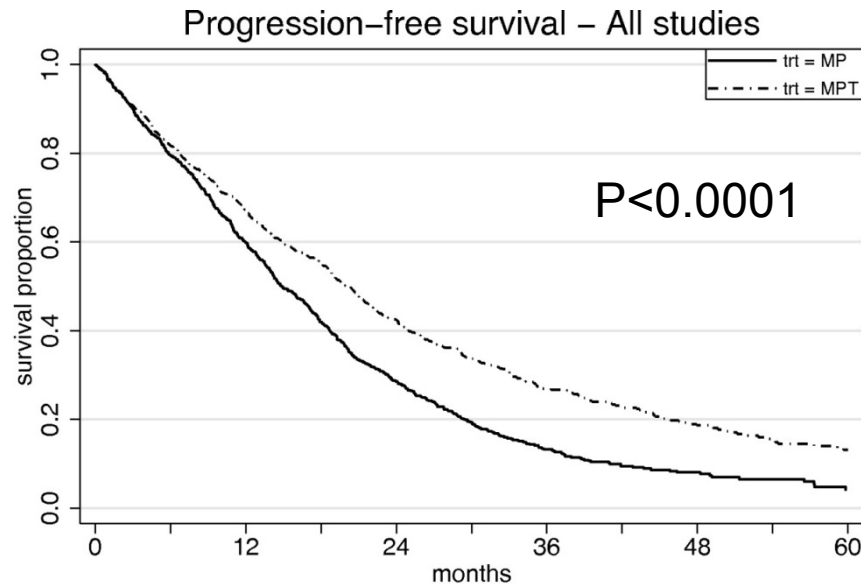
Dosi i durada de talidomida limitades.

Durada de bortezomib limitada.

Malalt de nou diagnòstic i d'edat avançada

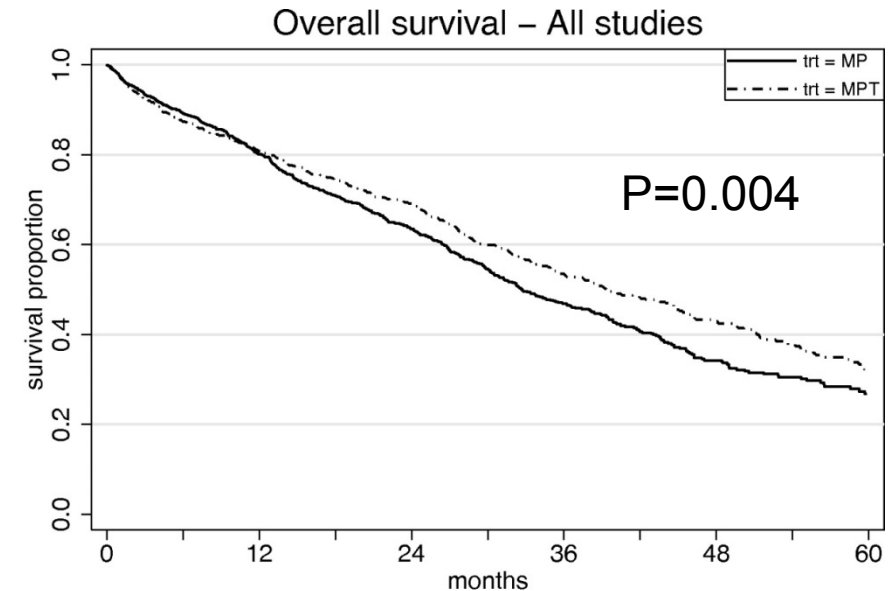
Inducció amb melfalan+prednisona+talidomida

Meta-anàlisi 6 estudis fase III. N=1685.



Number at risk

trt = MP	876	496	206	69	24	6
trt = MPT	809	520	299	145	60	28



Number at risk

trt = MP	876	658	466	266	122	45
trt = MPT	809	621	480	290	143	57



Benefici dependent de dosis i durada de Thal (max- 100 mg/dia).

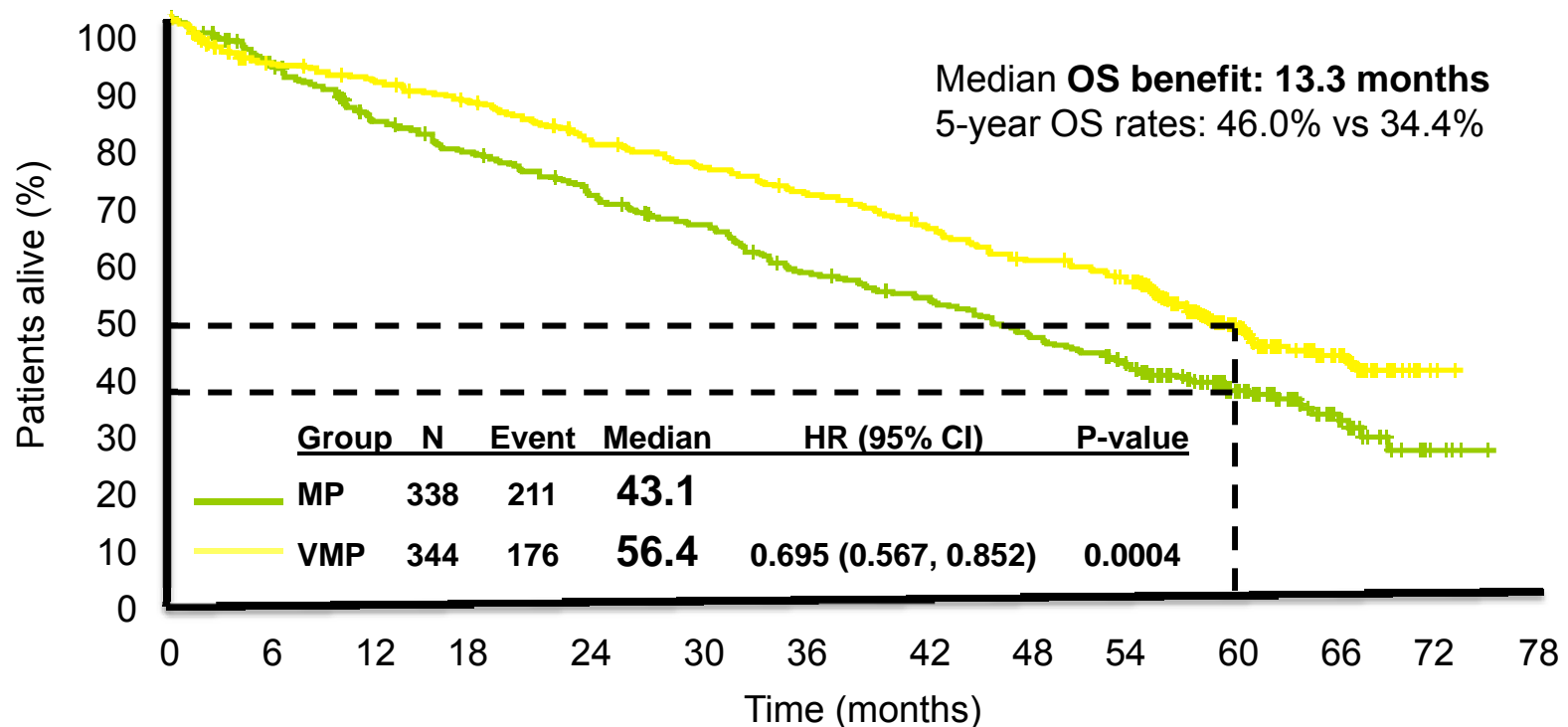
Benefici global en OS 6 mesos.

IMPORTANT: durada, intensitat i modalitat de rescat.

Malalt de nou diagnòstic i d'edat avançada

Inducció amb melfalan+prednisona+bortezomib

Assaig VISTA. VMP vs MP. N=682. 9 cicles (4+5), 54 setmanes



Benefici en tots els paràmetres d'eficàcia.
Molt consistent en el temps. Tots els subgrups de pacients.
LIMITACIÓ PRINCIPAL: Discontinuacions per toxicitat 17%

Malalt de nou diagnòstic i d'edat avançada

Inducció menys tòxica amb melfalan+prednisona+bortezomib



GEM 2005 (260 pts)
Bortezomib bisetmanal x1
Setmanal x 5
Manteniment 3 anys

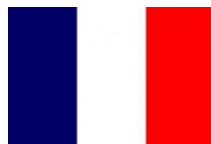
Discontinuacions 17 → 11%
Sense disminució en la eficàcia
OS (a 3 anys) 70%



VMPT > VT (250 pts)
Bortezomib setmanal
Manteniment amb
bortezomib

Dosi efectiva administrada similar a VISTA en els dos estudis
33 a 39 mg/m² · Teòrics 40 mg/m² vs VISTA 68 mg/m²

Concepte emergent: Manteniment amb objectiu de reducció de la toxicitat.



Bortezomib SC. 8 cicles
Neurotoxicitat grau ≥ 3: 16% → 6%
Mateixa eficàcia

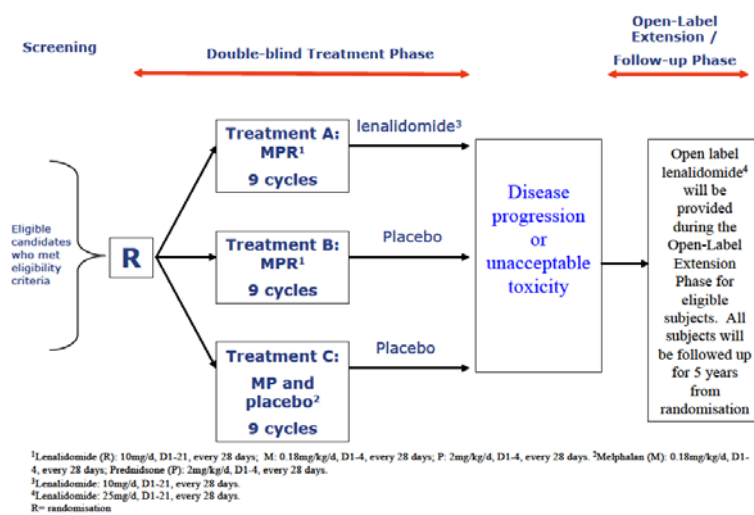
Mateos *et al.* Lancet Oncolgy 2010; 11(10): 934-41

Palumbo *et al.* ASH 2010:abstract 620

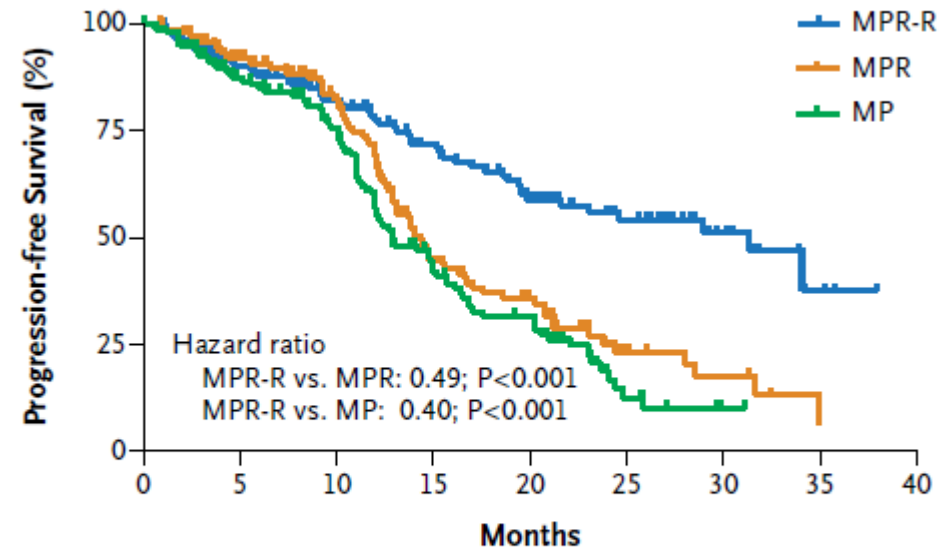
Moreau P *et al.* Lancet Oncology 2011 May;12(5):431-40

Malalt de nou diagnòstic i d'edat avançada

Inducció amb melfalan+prednisona+lenalidomida



Progression-free Survival



No. at Risk

MPR-R	152	115	89	70	49	31	16	3	0
MPR	153	120	90	40	27	10	6	0	0
MP	154	111	85	42	29	6	1	0	0

MPR massa mielotòxic, fins i tot matisant dosis. No benefici > 75 anys.
 Discontinuacions 34%. Interrupcions de dosi 54%.
 Benefici del tractament prolongat per **reduir toxicitat**.

Malalt de nou diagnòstic i d'edat avançada

Inducció amb lenalidomida + dexametasona LD (setmanal)

FIRST (IFM 07-01 / MM020).

Fase III, pacients de nou diagnòstic no candidats a TPH.

Aleatoritzat enfront talidomida (MPT),

MPT x 12 cicles de 6 setmanes

Len+dex x 18 cicles de 4 setmanes

Len+dex fins a progressió

Reclutament tancat. Resultats durant 2013.

Probablement el tractament òptim en quant a toxicitat.

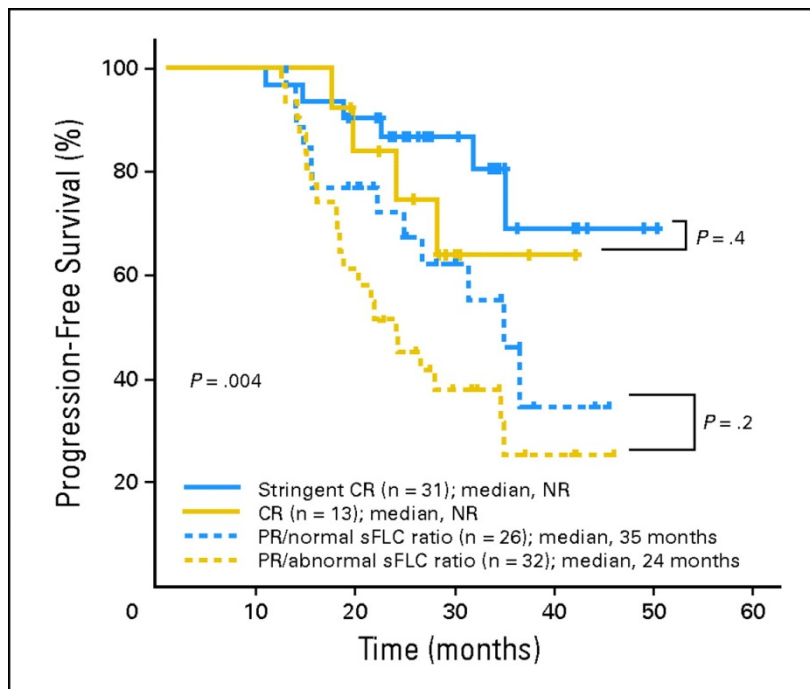
Eficàcia?

Malalt de nou diagnòstic i d'edat avançada

Perspectives. Tendència dels futurs assaigs clínics.

Induccions d'elecció: MPV, MPT, len+dex LD. Ajustades i optimitzades.
Paper de la consolidació i el manteniment → Reduïr toxicitat.

Impacte de la malaltia mínima residual (curacions fora del contexte del TPH?)



GEM05: 43% RC, 30% RC estricta.

GEM10: MPV+len+dex. 18 mesos.



Avaluar MMR per immunofenotip.

Tractament de la progressió/recaiguda

Hi ha novetats?

- 1era MP/poliquimio → R/R bortezomib, talidomida, lenalidomida
- 1era bortezomib → R/R IMID
- 1era IMID → R/R bortezomib

- 1era IMID/btz → R/R nous fàrmacs

Tractament de la progressió/recaiguda

Hi ha novetats?

- 1era MP/poliquimio → R/R bortezomib, talidomida, lenalidomida
- 1era bortezomib → R/R IMID
- 1era IMID → R/R bortezomib

- 1era IMID/btz → R/R nous fàrmacs



Tractament de la progressió/recaiguda

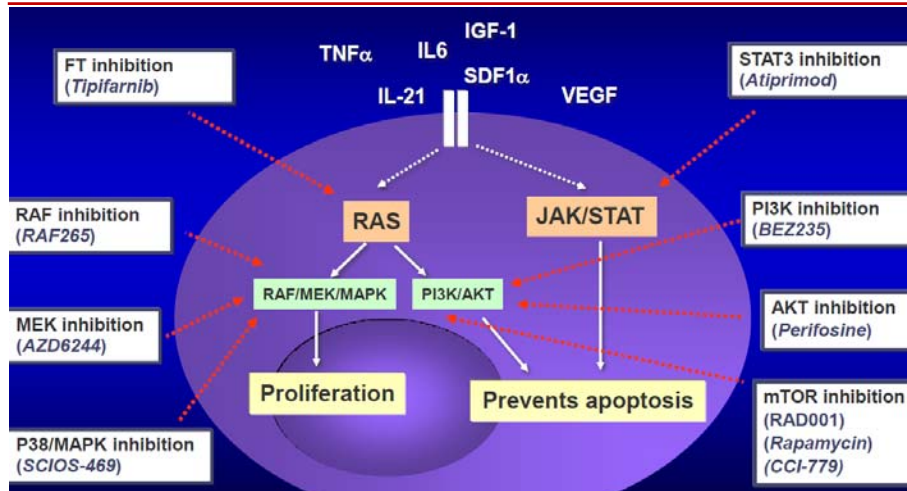
Hi ha novetats?

- 1era MP/poliquimio → R/R bortezomib, talidomida, lenalidomida
- 1era bortezomib → R/R IMID
- 1era IMID → R/R bortezomib
- 1era IMID/btz → R/R nous fàrmacs



Tractament de la progressió/recaiguda

Hi ha novetats?

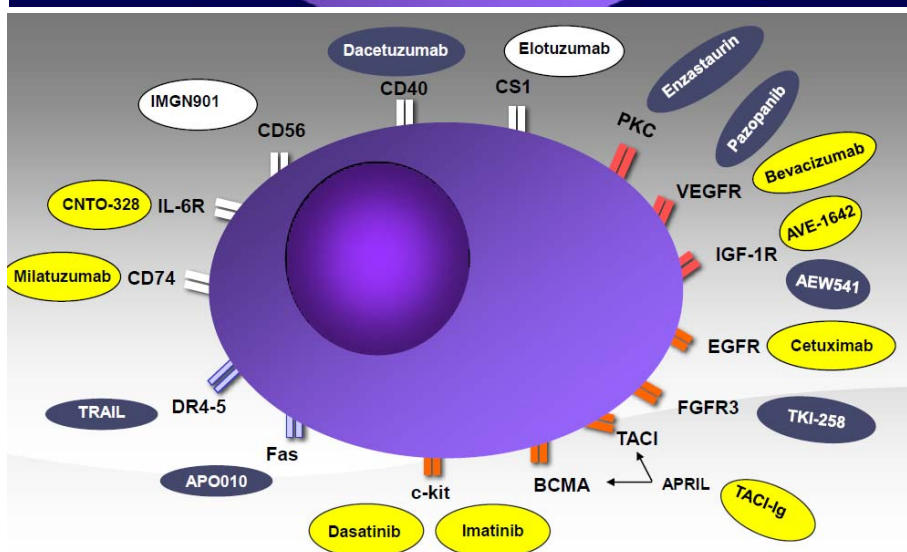


Dianes biològiques específiques

Sobre cèl.lula mielomatososa
Sobre microambient

Anticossos monoclonals

Sobre cèl.lula mielomatososa
Sobre mediadors



Tractament de la progressió/recaiguda

Hi ha novetats?

Alquilants: Melfalan / Ciclofosfamida



Bendamustina, Zalyptis

IMiDs: Talidomida /lenalidomida



pomalidomida

Inhib. Proteasoma: Bortezomib



Carfilzomib, MLN9708

Noves dianes

- Inhibidors de la histona deacetilasa
 - Panobinostat, vorinostat
- Inhibidors de tirosín-quinases
 - Masitinib
- Inhibidors de farnesil-transferasa.
- Inhibidors de mTOR.
- Inhibidors de HSP90.
- Inhibidors d'AKT
 - Perifosina
- Anticossos
 - siltuzumab, elotuzumab, anit-BAFF, anti-DKK1

Tractament de la progressió/recaiguda

Disseny d'assaigs clínics amb nous fàrmacs per al MM

- Fase I/II Monoteràpia. Recerca toxicitat limitant de dosi.
- Fase I/II Combinació amb tal/len/btz. Recerca de dosi.

- **Fase III**

- **Btz+dex+placebo vs Btz+dex+Nou fàrmac**
- **Len+dex+placebo vs Len+dex+Nou fàrmac**

Eficàcia baixa/moderada en monoteràpia.

Màxima eficàcia preclínica (sinèrgia) amb corticoides, btz o IMiD.

Tractament de la progressió/recaiguda

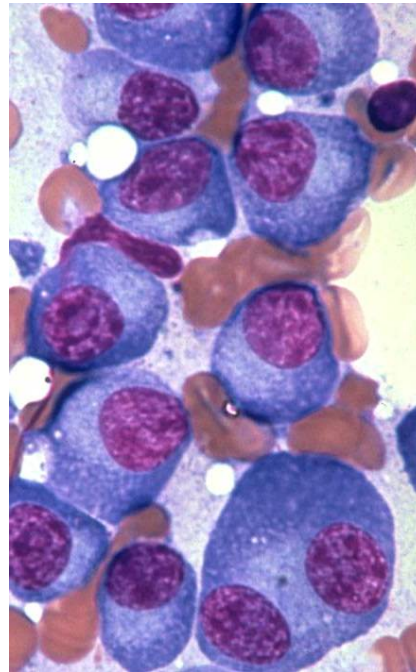
Què necessitem realment?

Individualització del tractament de la recidiva

Pacient



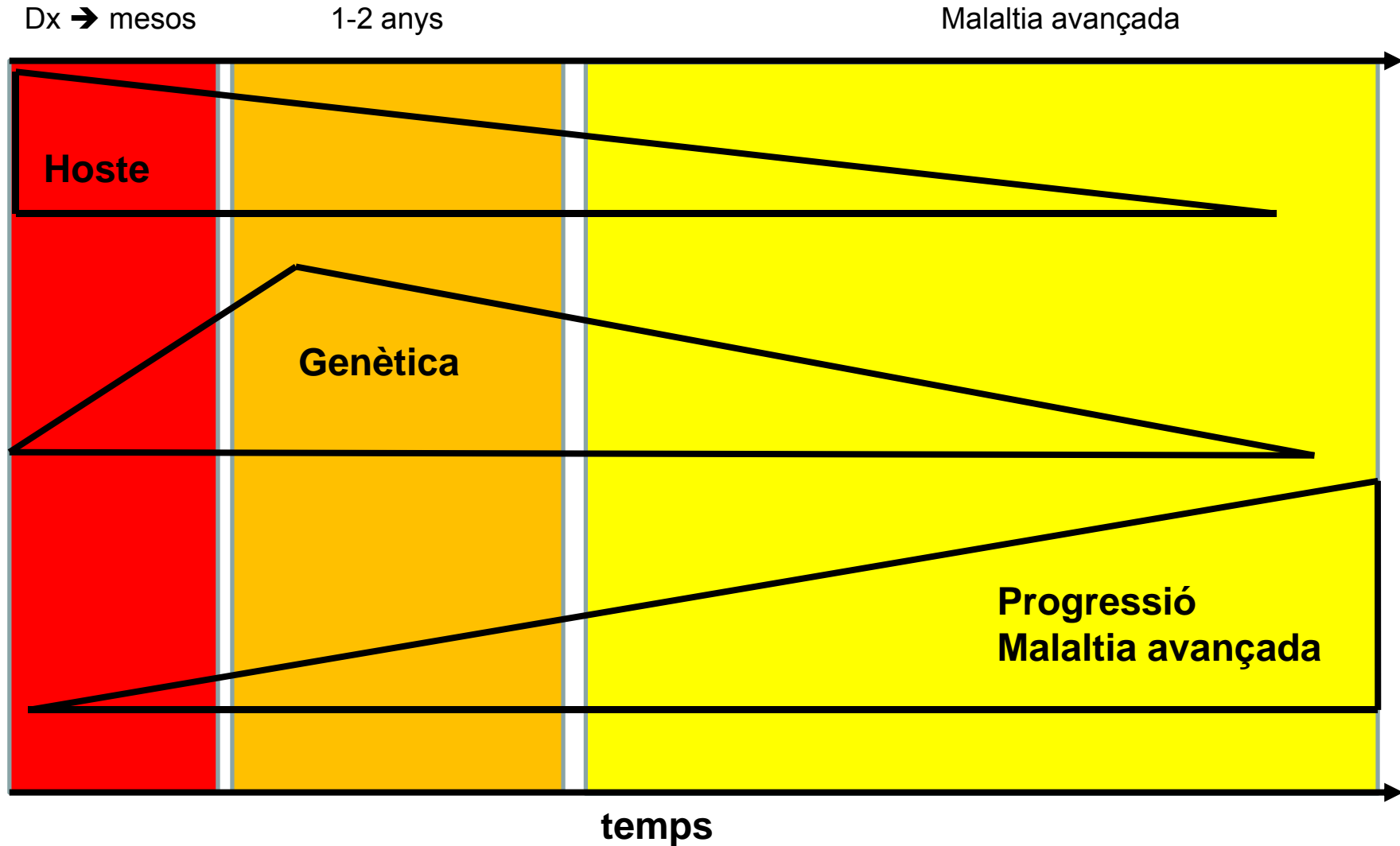
Mieloma



Recidiva



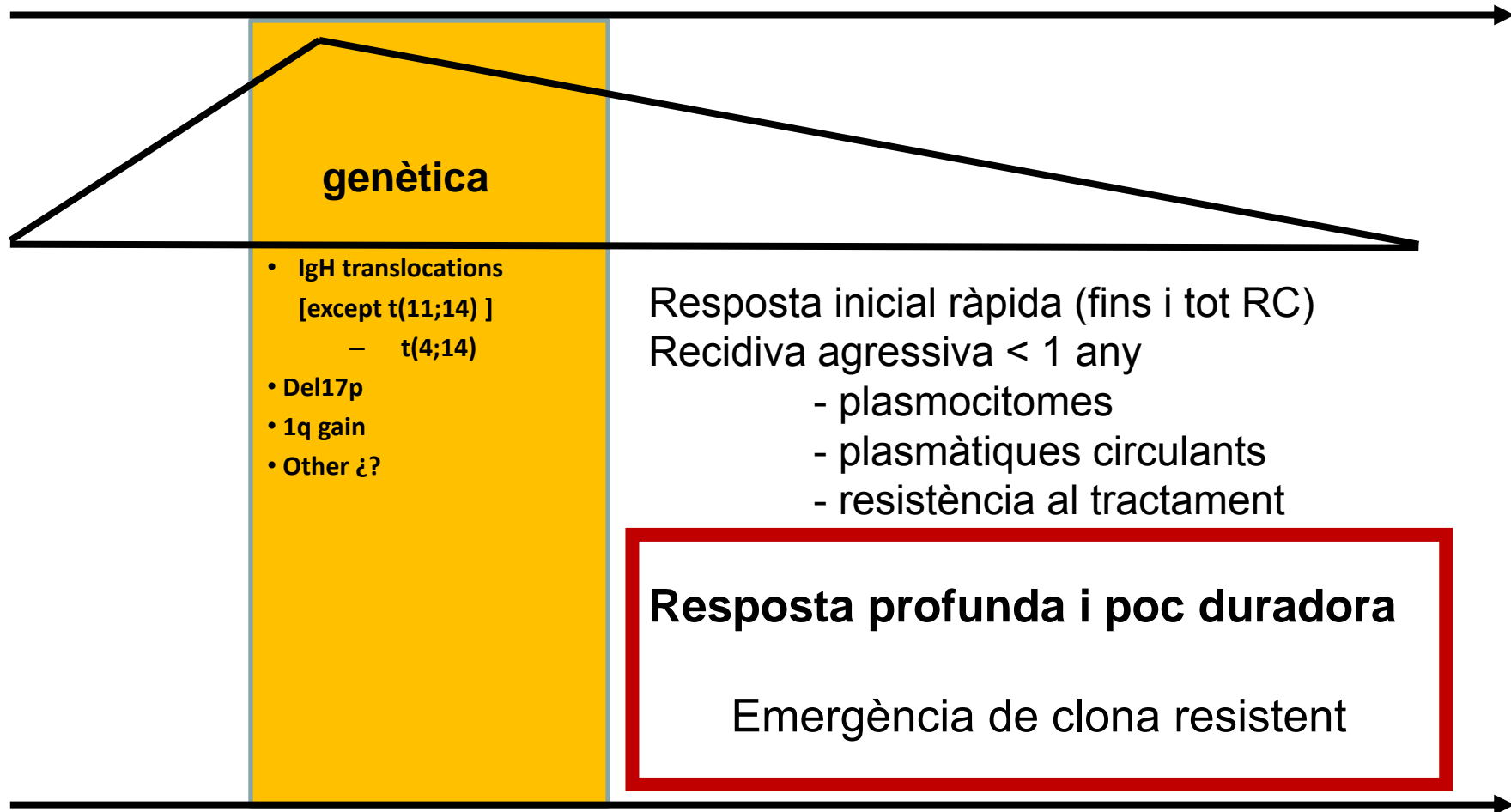
Mortalitat relacionada amb mieloma



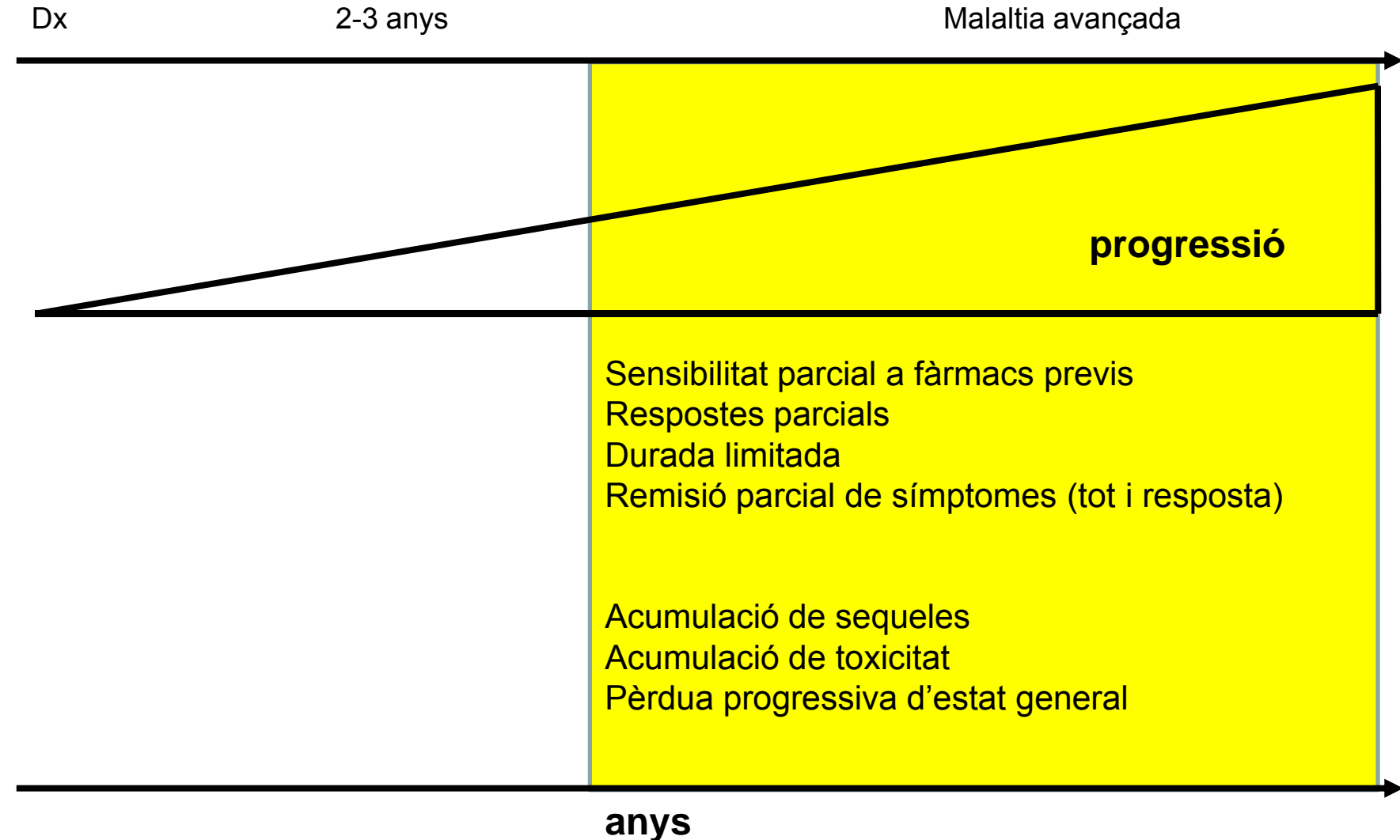
MM R/R d'alt risc

Dx

1-2 anys



MM R/R avançat



Grups de pacients amb MM R/R

Dx → mesos

1-2 anys

Malaltia avançada

**Primera
Línia**

**High-risk
Myeloma
20-30%**

**Advanced
myeloma
50-70%**

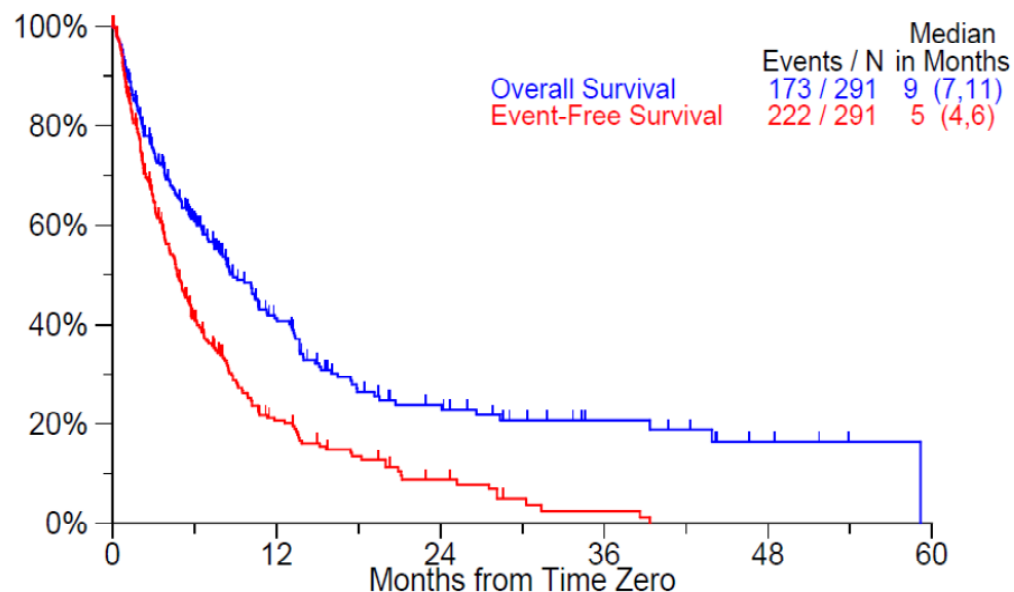
**Edat
Fragilitat
Comorb.**



No diferenciats
a assaigs
clínic amb
nous fàrmacs

MM R/R d'alt risc

Agents efectius en situació de refractarietat a IMiDs i bortezomib



Molt mal pronòstic des de recaiguda

Mediana PFS < 6 mesos

Mediana OS < 1 any

Carfilzomib

ORR btz-resistant 18%

ORR len-resistant 28%

Pomalidomida

Lena-refractaris

Lena+btz refractaris

Globalment ORR 31%

MM estable 48%

TTP 8 mesos,

OS 12 mesos.

MM R/R d'alt risc

Agents efectius en situació de refractarietat a IMiDs i bortezomib

Vorinostat + btz +dex	ORR ~38% to 43%	≥SD ~90%
Prior btz-treatment	~29% to 35%	~41% to 53%
Btz-refractory	~29% to 38%	~42% to 50%

Vorinostat + len +dex

Pre-tractats con len (N=13): 40% ORR.

Fàrmacs sense eficàcia en monoteràpia.

Sinèrgia amb possibilitats de revertir resistència a fàrmac bàsic.

San Miguel JF. ASH 2009 Abstract 3852

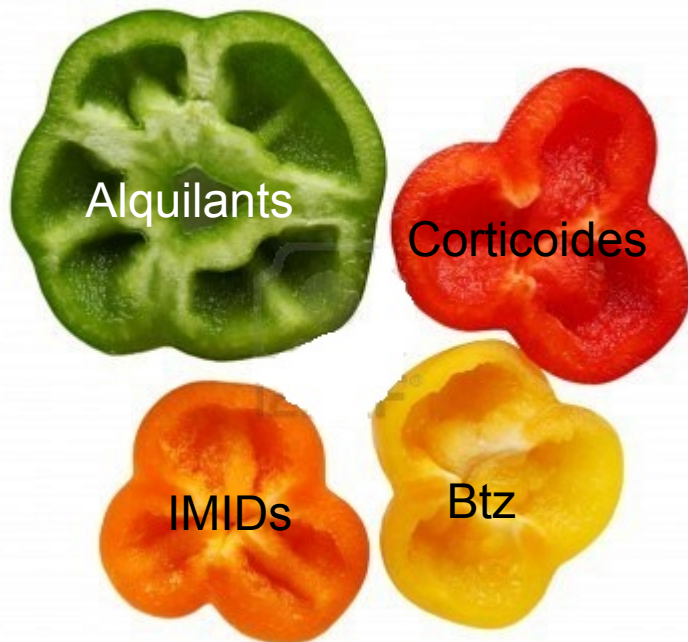
Weber D, et al. Blood. 2008;112: Abstract 871

Richardson PG. P1951 IWMM2011

Richardson, IMW 2009. Abstract 349

Mieloma R/R avançat

Com millorar el tractament en pacients politractats?



VTD + Mel200

MPV + manteniment

Btz + pdn

Lenalidomida

La majoria de pacients han estat exposats a tots els grups de fàrmacs efectius després d'una (o dues) línies de tractament

Qualitat i temps de vida dependent d'una bona planificació de las successives línies de tractament.

Mieloma R/R avançat

Recerca de sinèrgia i baixa toxicitat



Sinèrgia amb fàrmacs efectius

Elotuzumab +
len+dex
btz+dex
tal+dex+cy

Fase II Elotuzumab + Len + dex

Elotuzumab days 1, 8, 15 22

MM R/R → *ORR 92% (77% PR)*

Toxicitat menor a la de fàrmacs actuals

Bendamustina
Carfilzomib

Conclusions

- Talidomida, bortezomib i lenalidomida > incorporats a tx estàndard en primera línia.
- Incorporació de consolidació i/o manteniment amb l'objectiu d'eliminar/reduïr malaltia residual.
- Fàrmacs en investigació en mieloma recidivant/refractari
- Reptes per als nous fàrmacs:
 - Mieloma múltiple d'alt risc.
 - Mieloma politractat.
 - Relació toxicitat/eficàcia al malalt fràgil/politractat.

Moltes gràcies per esperar al final

