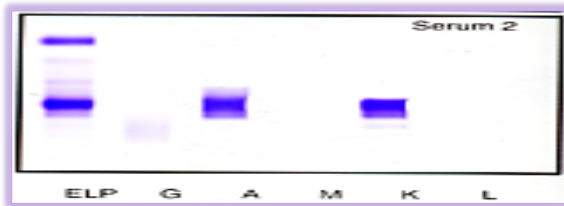
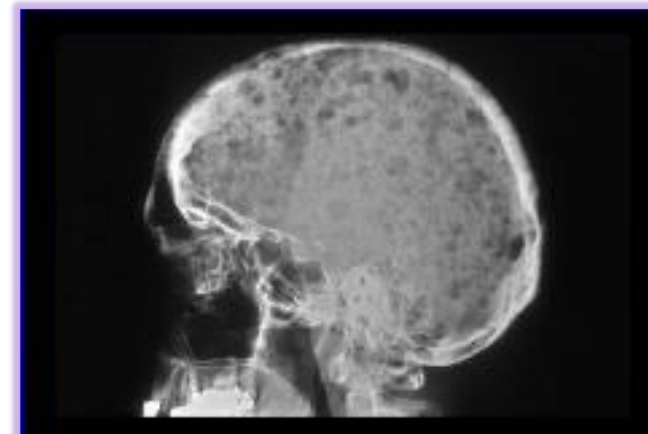
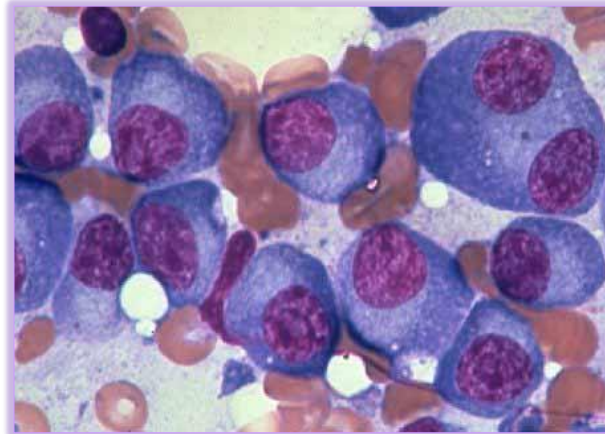
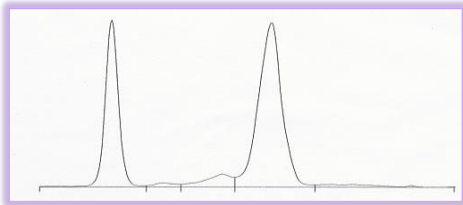


Dalle opzioni terapeutiche alla strategia terapeutica: l'approccio sequenziale nel mieloma multiplo oggi

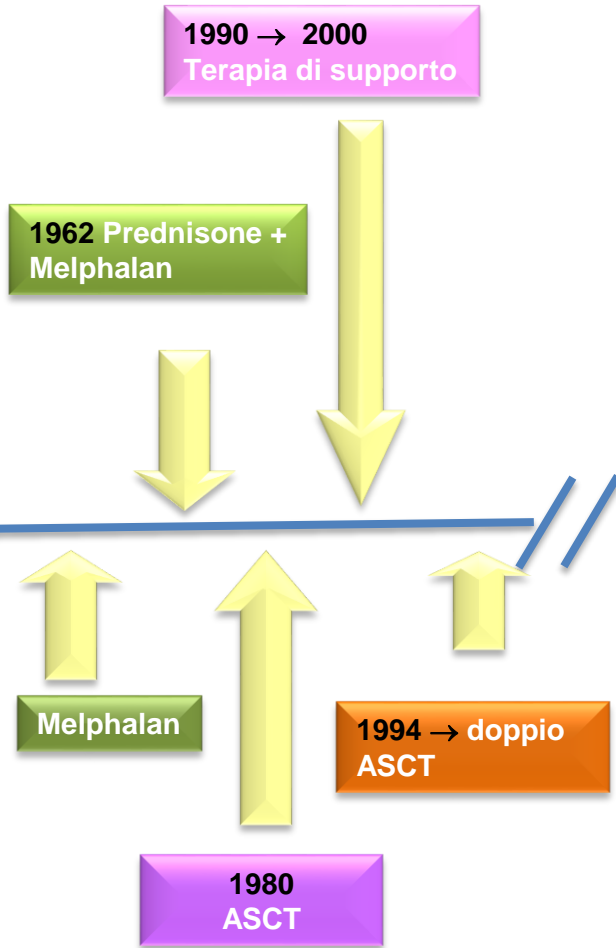


Maria Teresa Petrucci



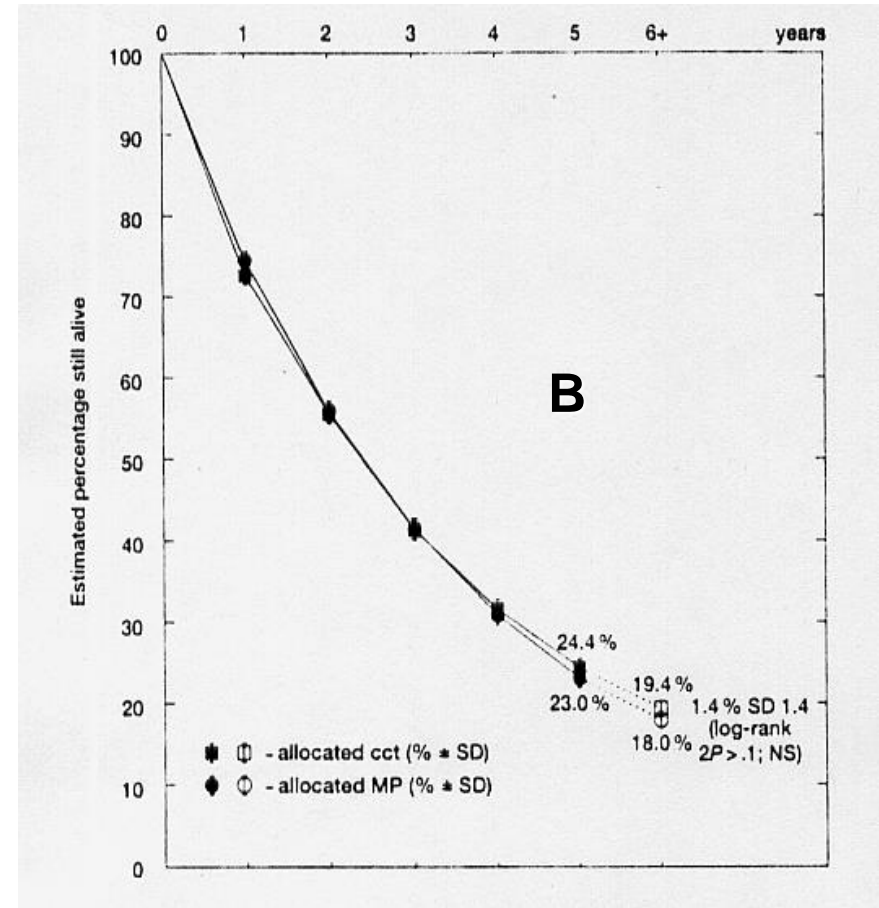
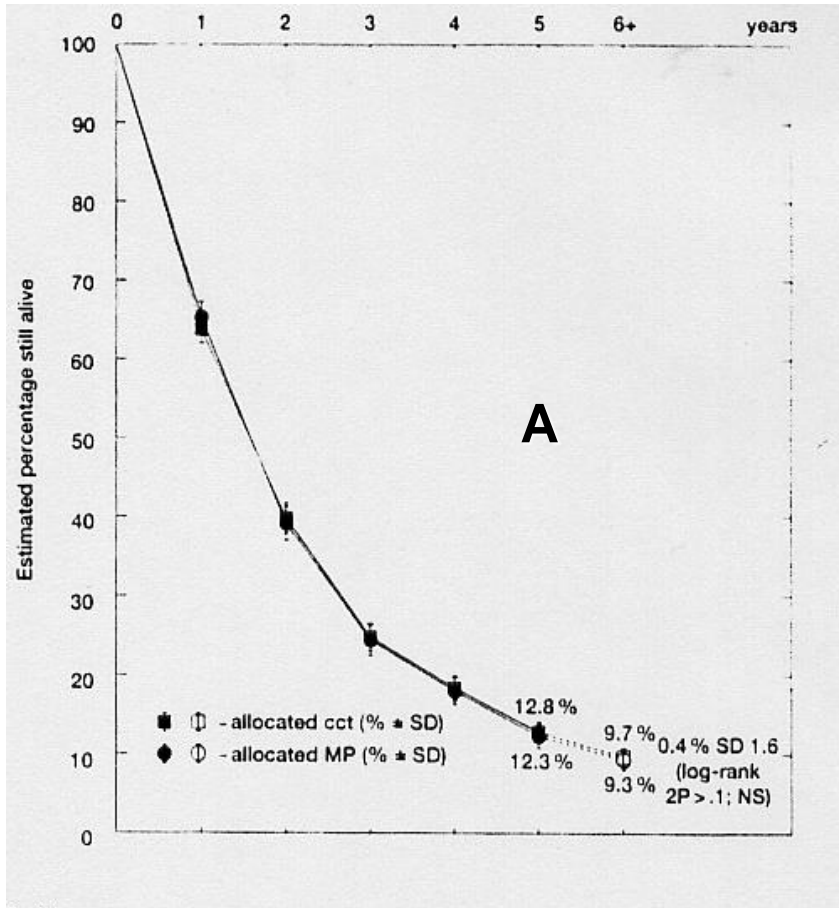
SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Storia della terapia delMM



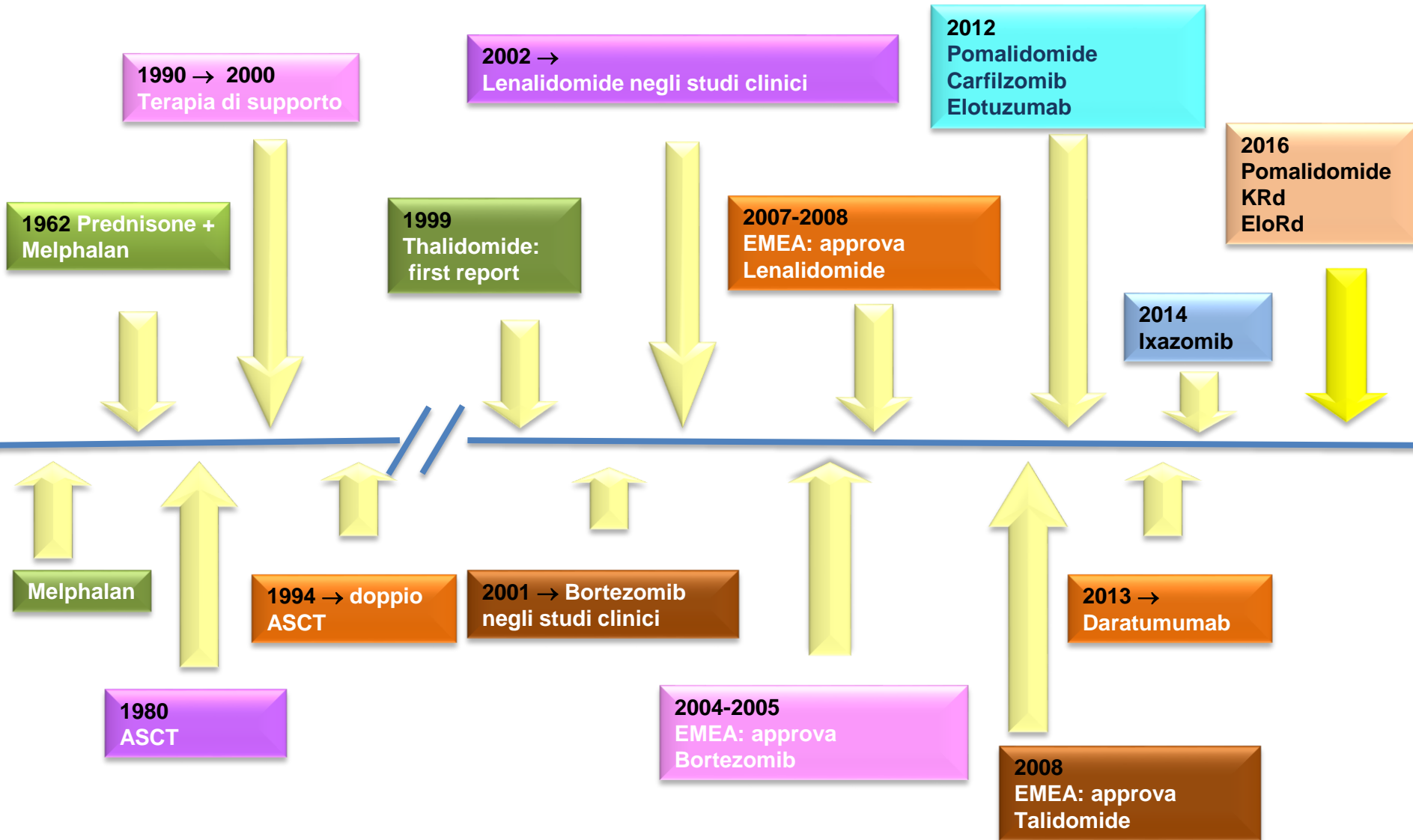
Combination chemotherapy vs MP

Overview of 6,663 pts from 27 randomized trials

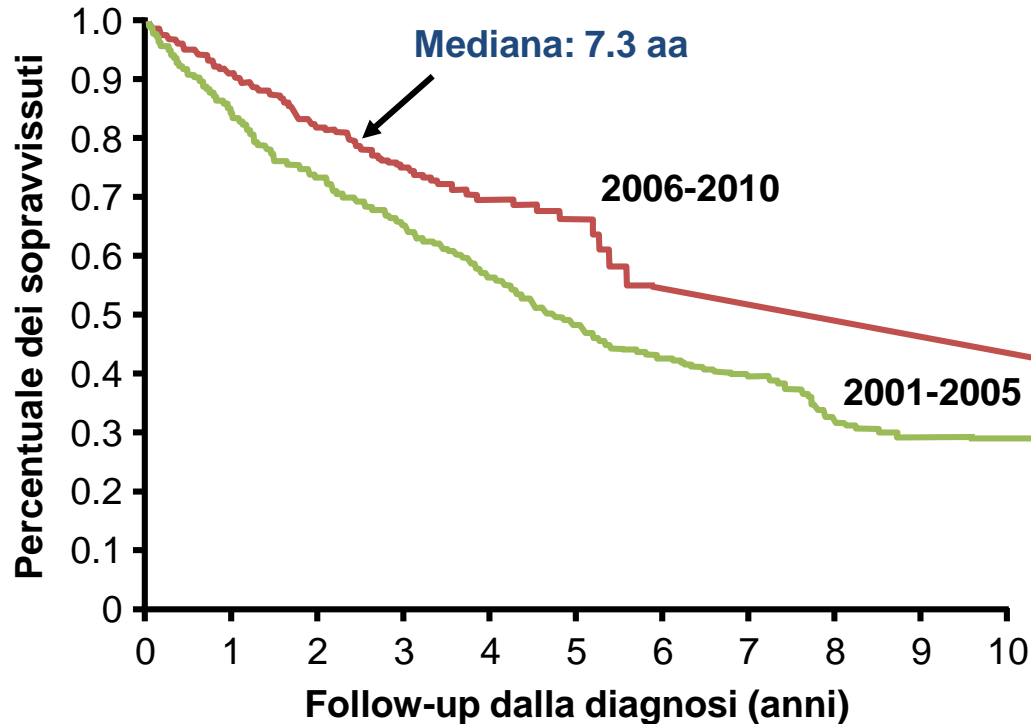


Response duration (A) and mortality (B) in trials of CCT vs MP

Storia della terapia deIMM



MM: Sopravvivenza più lunga utilizzando i nuovi farmaci

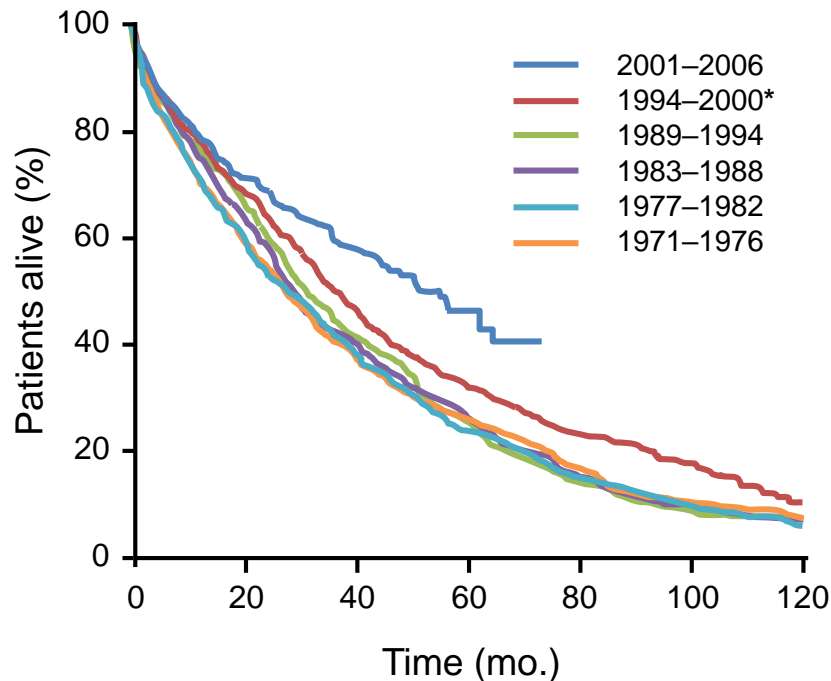


Sopravvivenza mediana a 5 anni

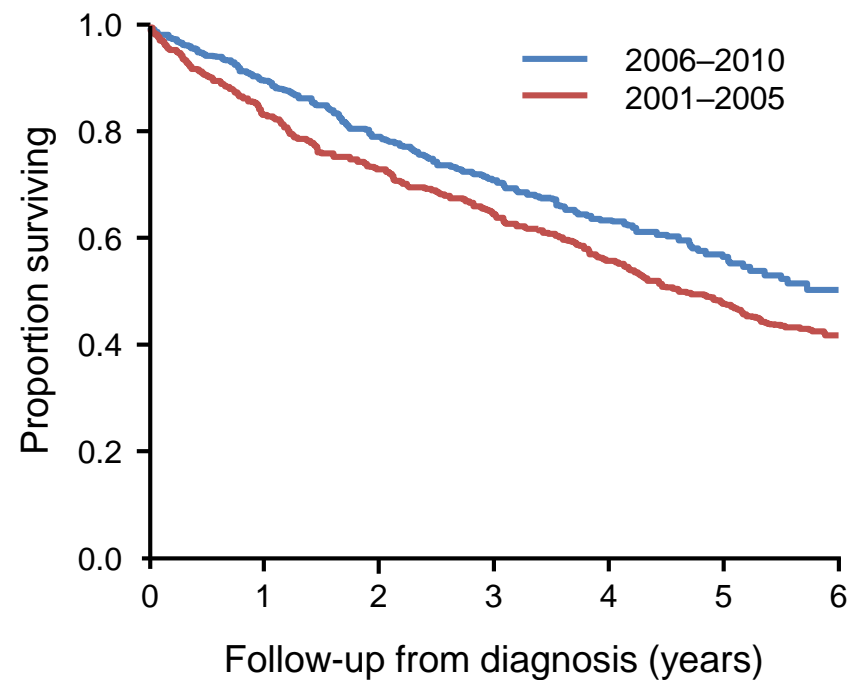
	≤ 65 aa	> 65 aa
2006-2010	73 %	56 %
2001-2005	63 %	31 %

Overall survival (OS) in MM continues to improve

OS from diagnosis between 1971 and 2006 (N = 2,981)¹



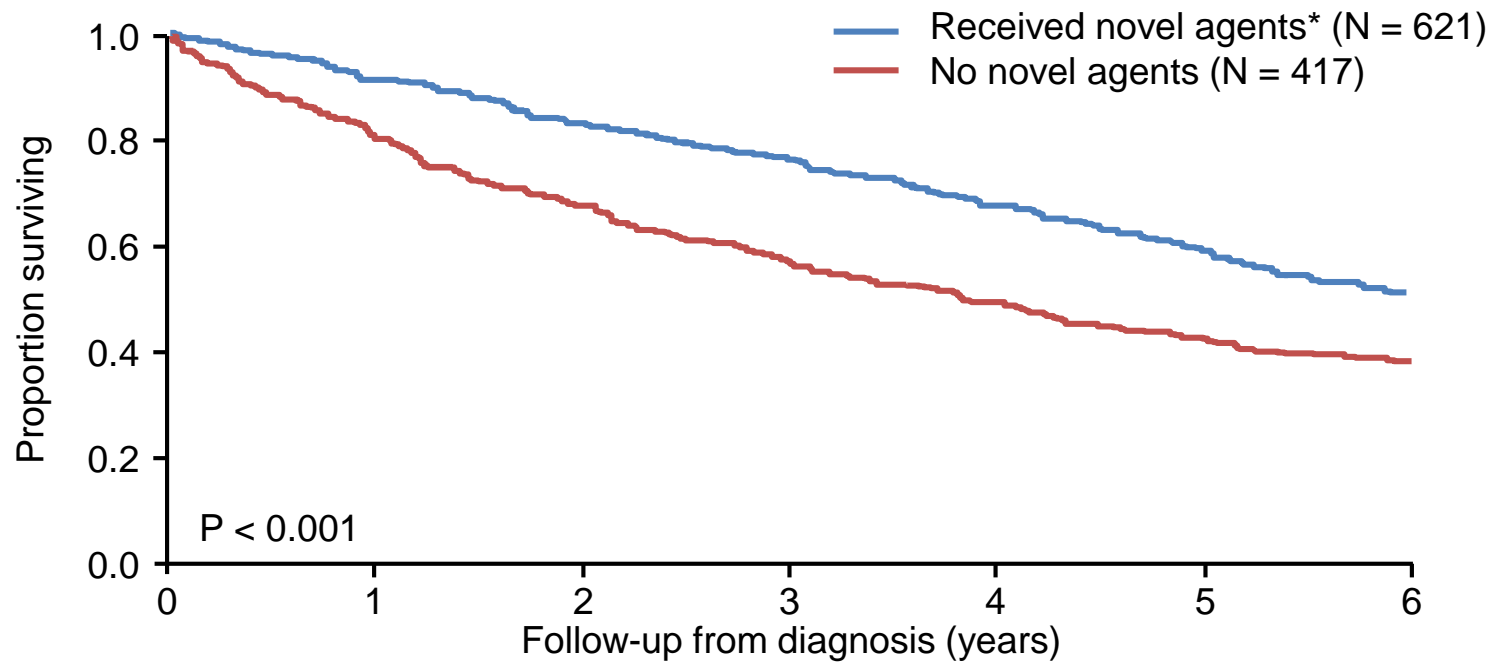
OS from diagnosis between 2001 and 2010 (N = 1,038)²



*Trend in improvement in this time period thought to be due to high-dose therapy (HDT) and supportive care.

1. Kumar SK, et al. *Blood* 2008
2. Kumar SK, et al. *Leukemia* 2014

Improvements in survival attributed to the use of novel agents



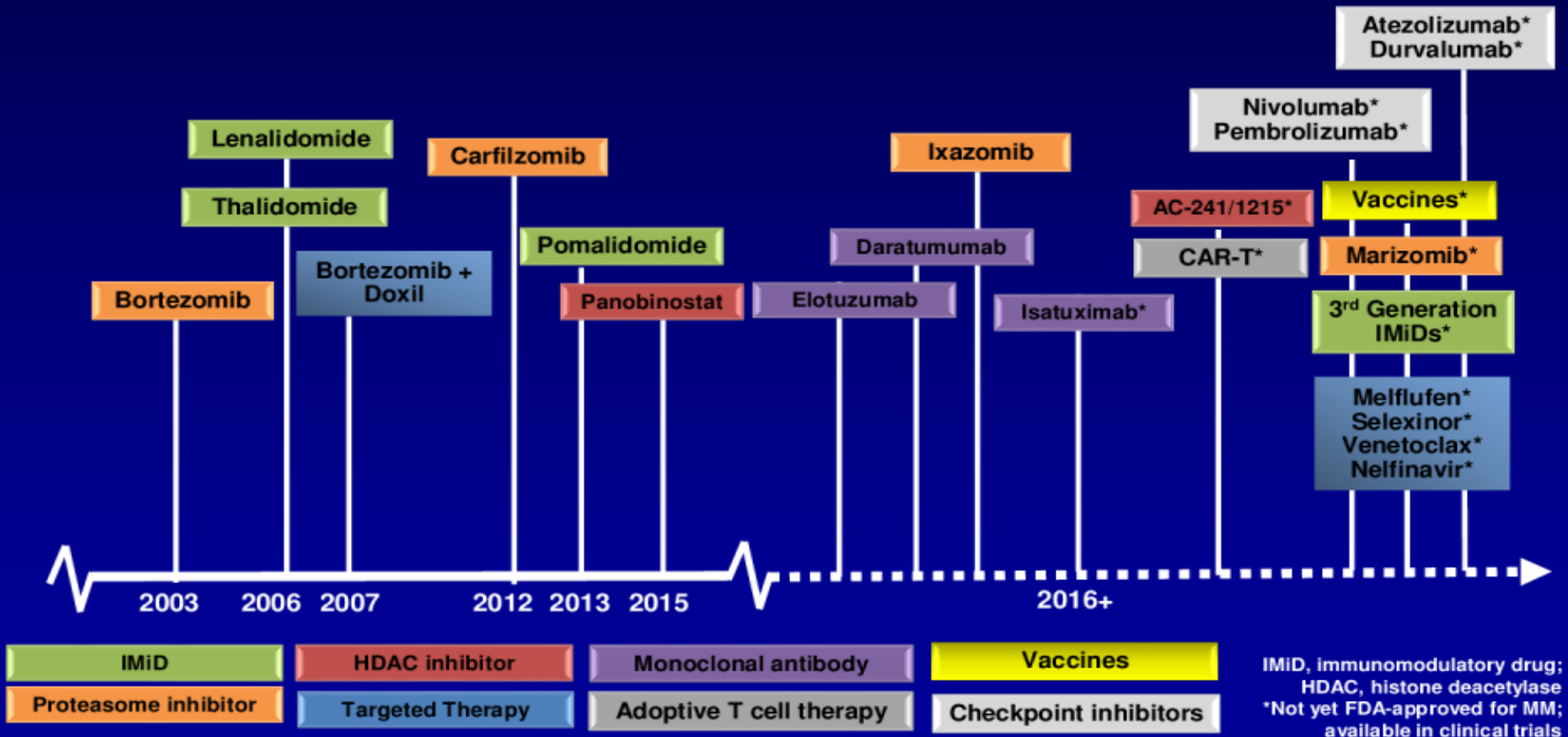
*Bortezomib, lenalidomide or thalidomide as part of initial therapy

• *Kumar SK, et al. Leukemia 2014*

Continuing Evolution of Multiple Myeloma Treatment: Selected New Classes and Targets 2016- 2017

1st Generation Novel Agents

2nd Generation Novel Therapies/ Immunotherapy

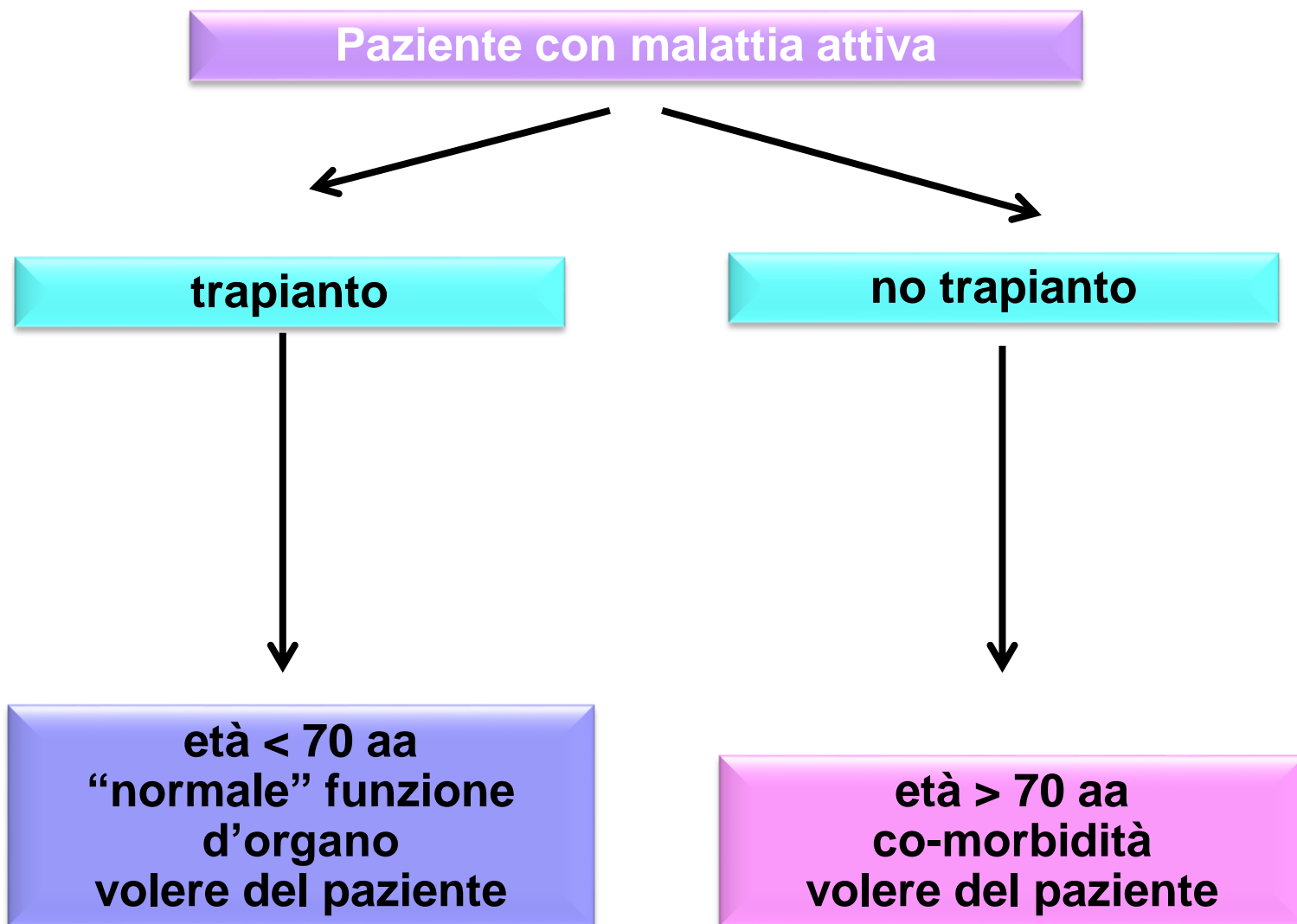


Adapted from Richardson PG. et al ASH 2015, MMRF 2016

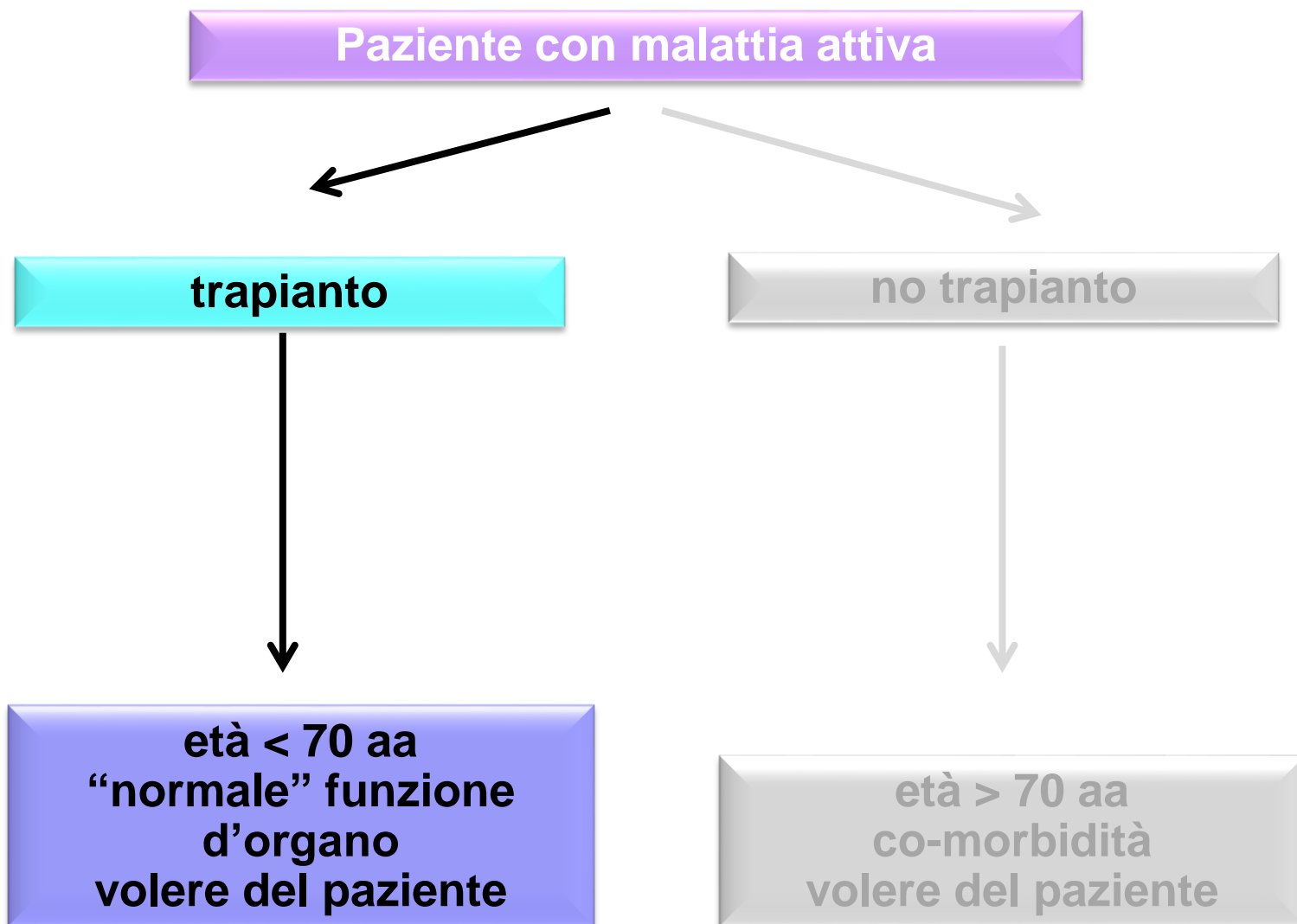
Alcune considerazioni nel paradigma terapeutico del MM

- Importanza di **ottenere la massima risposta** sia in induzione che in recidiva
- **Sfida:** Come scegliere la migliore sequenza terapeutica per il singolo paziente **bilanciando l'efficacia con la tossicità?**

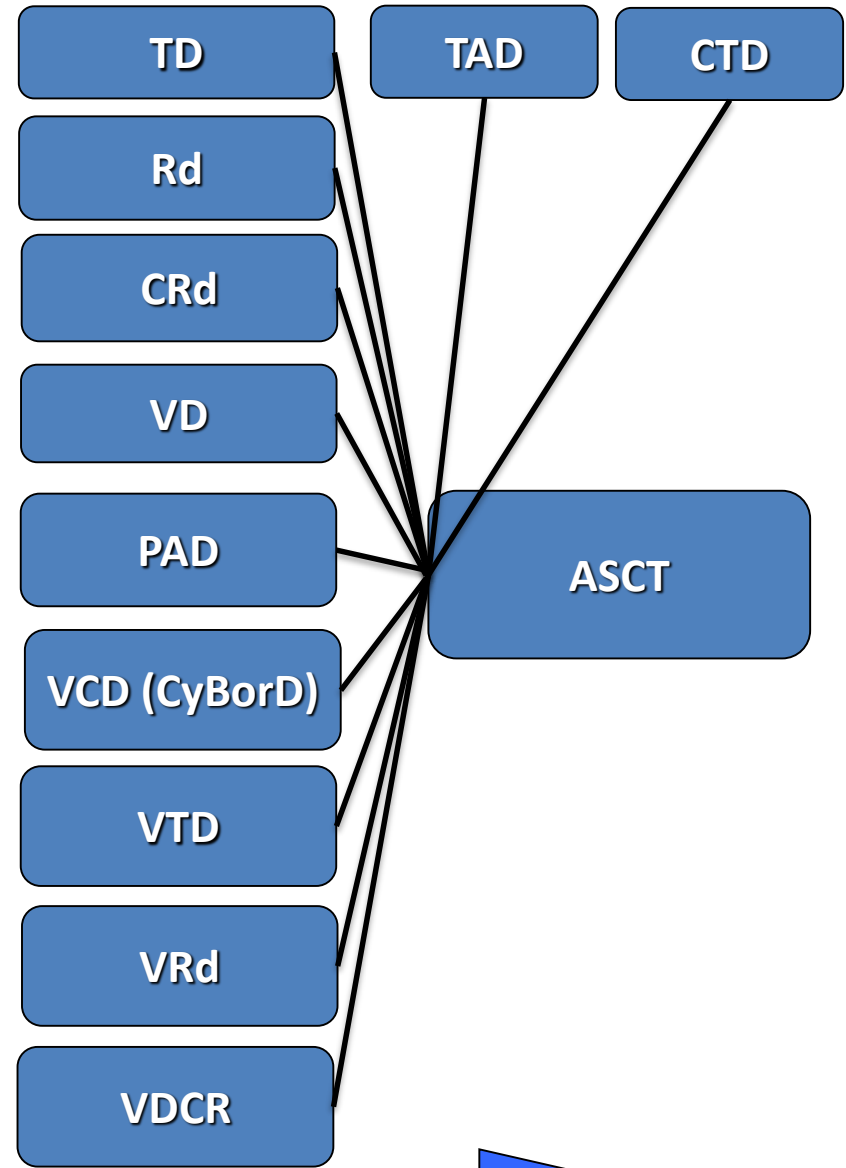
Mieloma Multiplo: Terapia di induzione



Mieloma Multiplo: Terapia di induzione



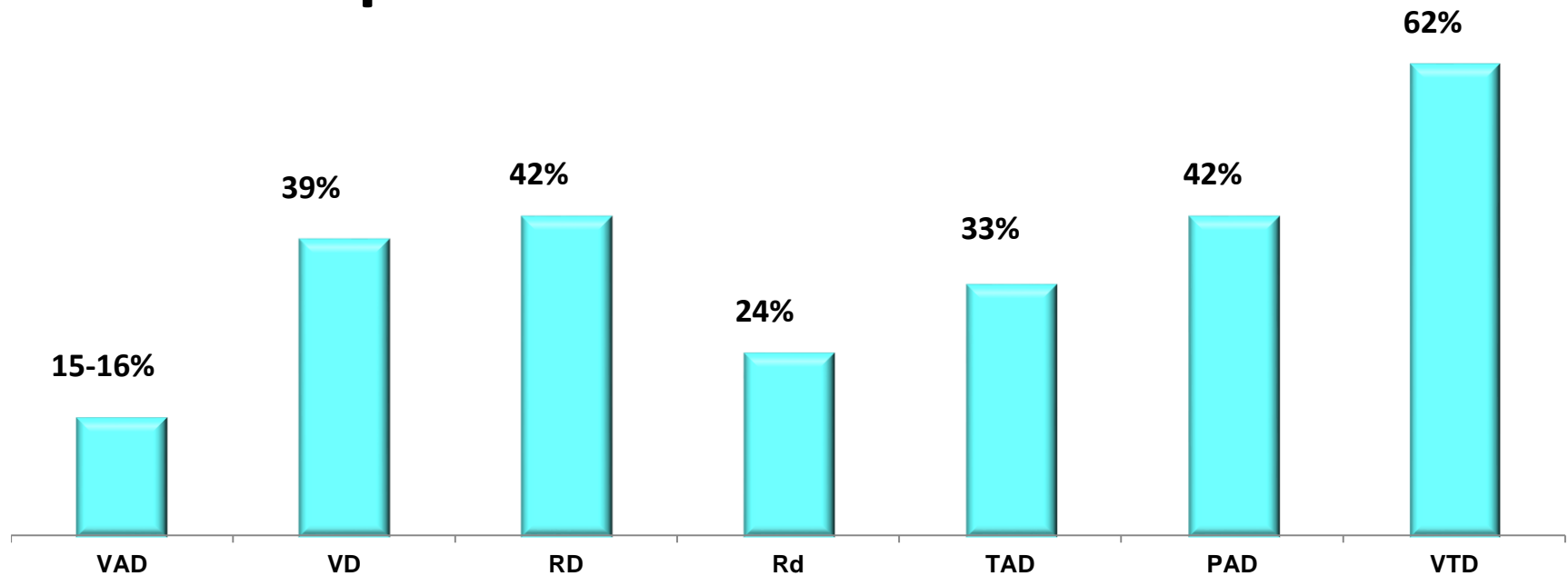
...the evolution...



Increasing of RR, PFS, DFS and OS

Nuovi farmaci nelle terapie di induzione (studi randomizzati)

\geq VGPR percentuale



Harousseau *et al.* ASH/ASCO symposium during ASH 2008

Rajkumar *et al.* ASCO 2008 (Abstract 8504);

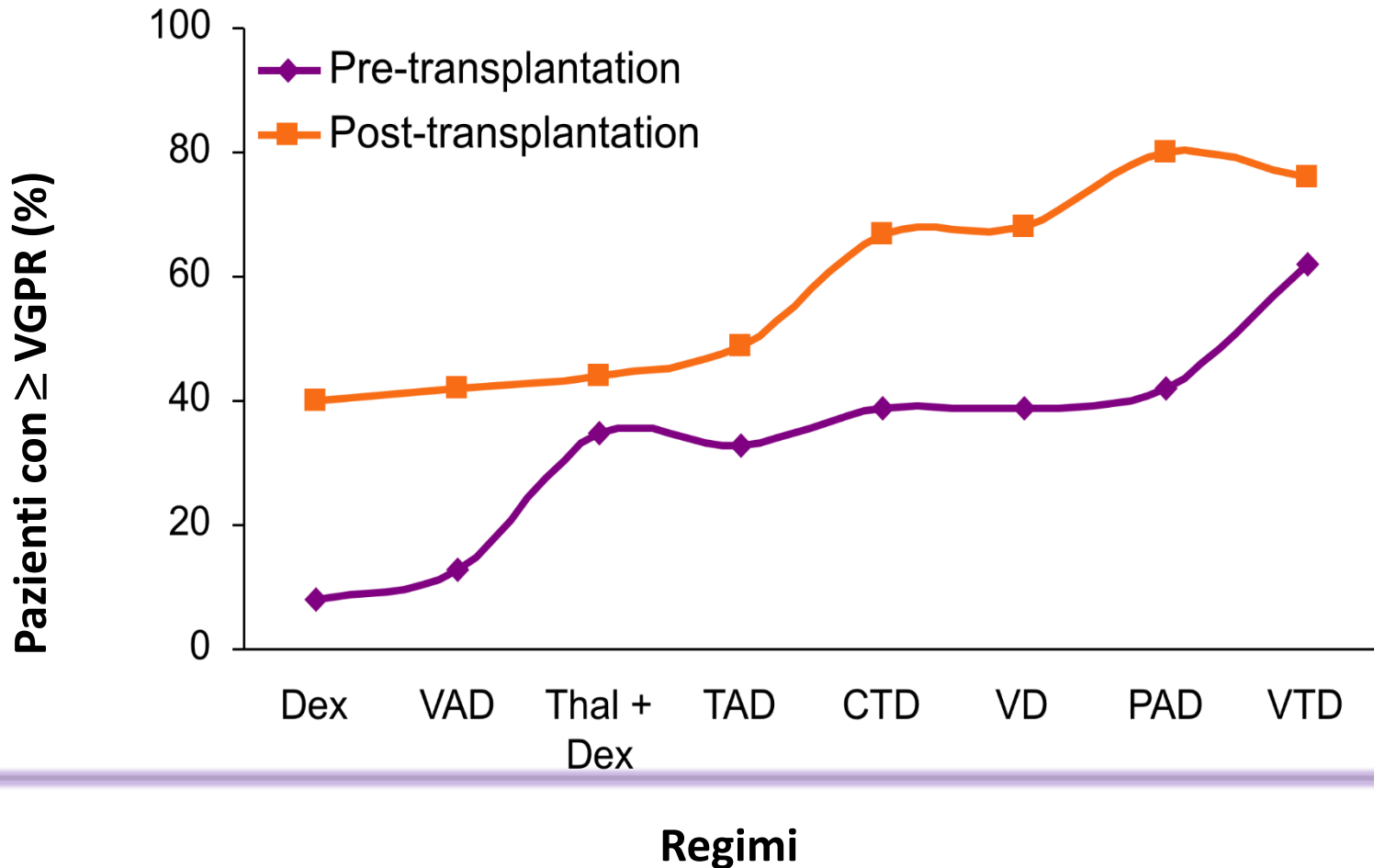
ASH/ASCO symposium during ASH 2008

Lokhorst *et al.* Haematologica 2008;93:124–7

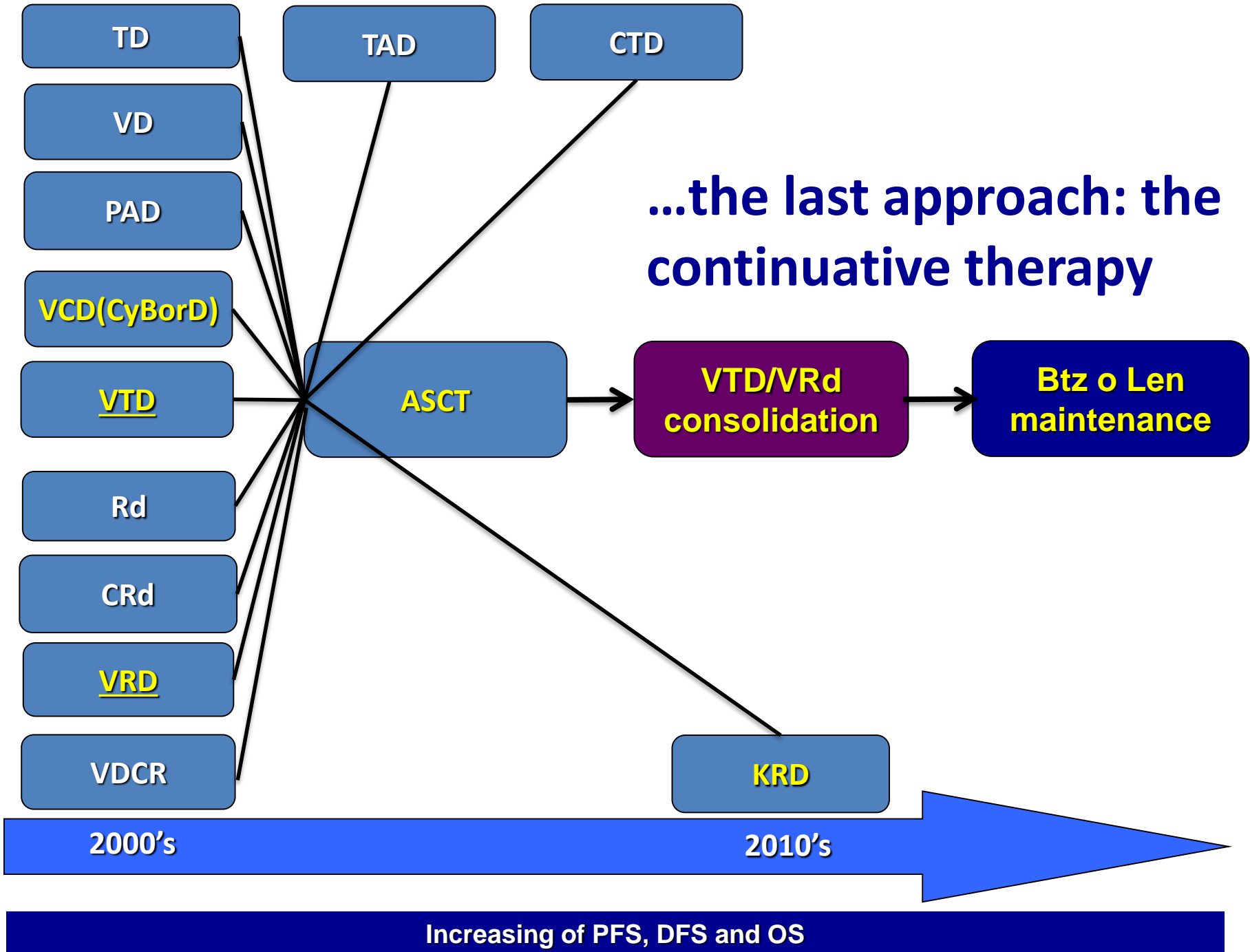
Sonneveld *et al.* ASH 2008 (abstract 653); IMW (abstract 152)

Cavo *et al.* ASH 2008 (abstract 158); IMW 2009 (abstract 451)

Aumento delle risposte con il trapianto dopo la terapia di induzione



**...the last approach: the
continuative therapy**



TD

TAD

CTD

VD

PAD

VCD(CyBorD)

VTD

ASCT

Rd

CRd

VRD

VDCR

VTD/VRd
consolidation

Btz o Len
maintenance

KRD

2000's

2010's

Increasing of PFS, DFS and OS

Therapeutic approach in NDMM fit patient. “The Italian Real Life” outside clinical trials

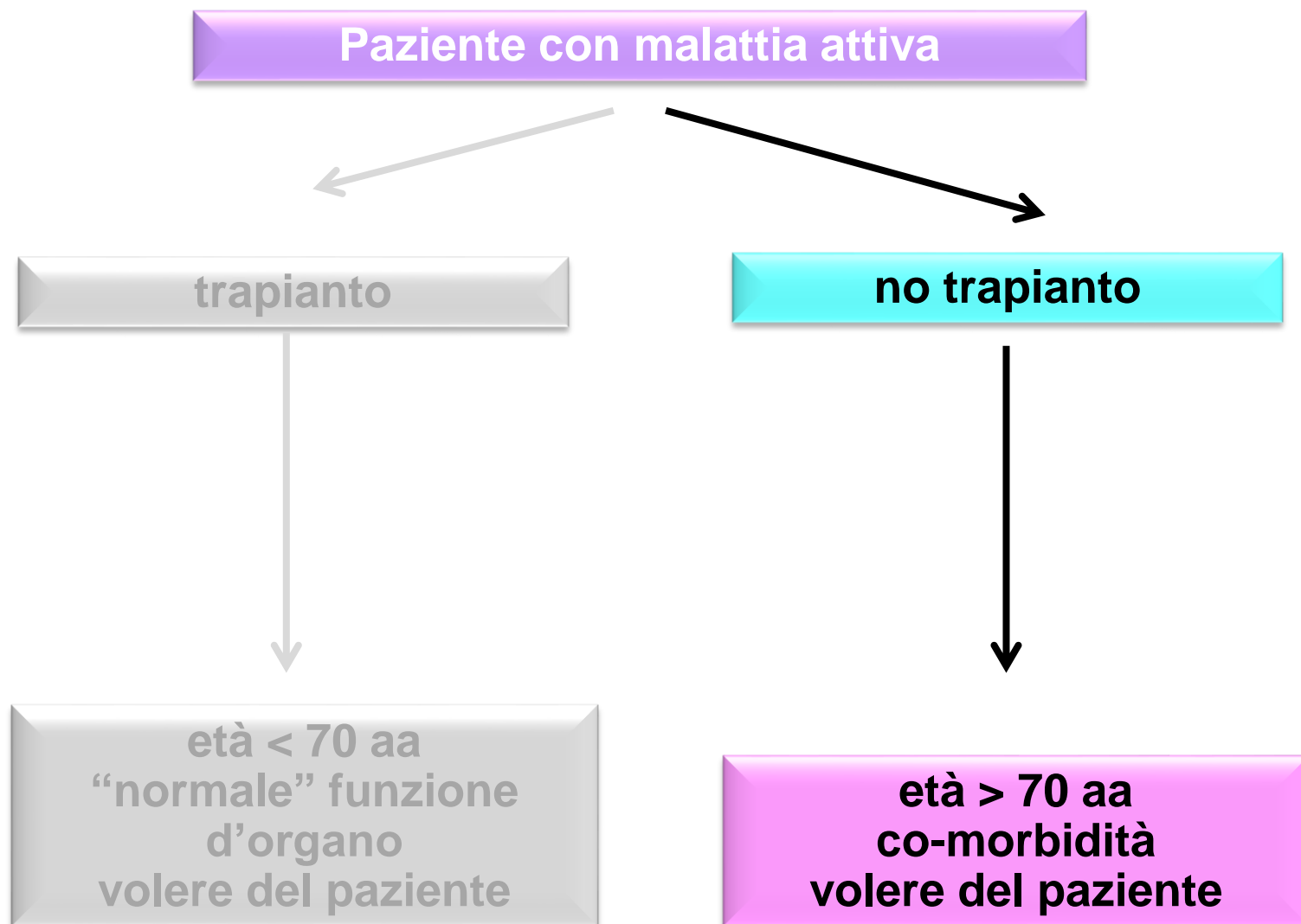
Standard Risk	Intermediate Risk	High Risk
VTD x 4/6		
ASCT		
VTD x 2 ± 2 nd ASCT ± thalidomide maintenance		

Risultati dell'autotrapianto nel MM induzione con i nuovi farmaci

- Risposte complessive **70 - 100 %**
- **Risposte complete** **31 - 57 %**
- Sopravvivenza mediana **3 anni** **>85%**
- **PFS 3 anni** **>65%**
- Mortalità correlata a trapianto **< 2 %**
- Buona qualità di vita post auto

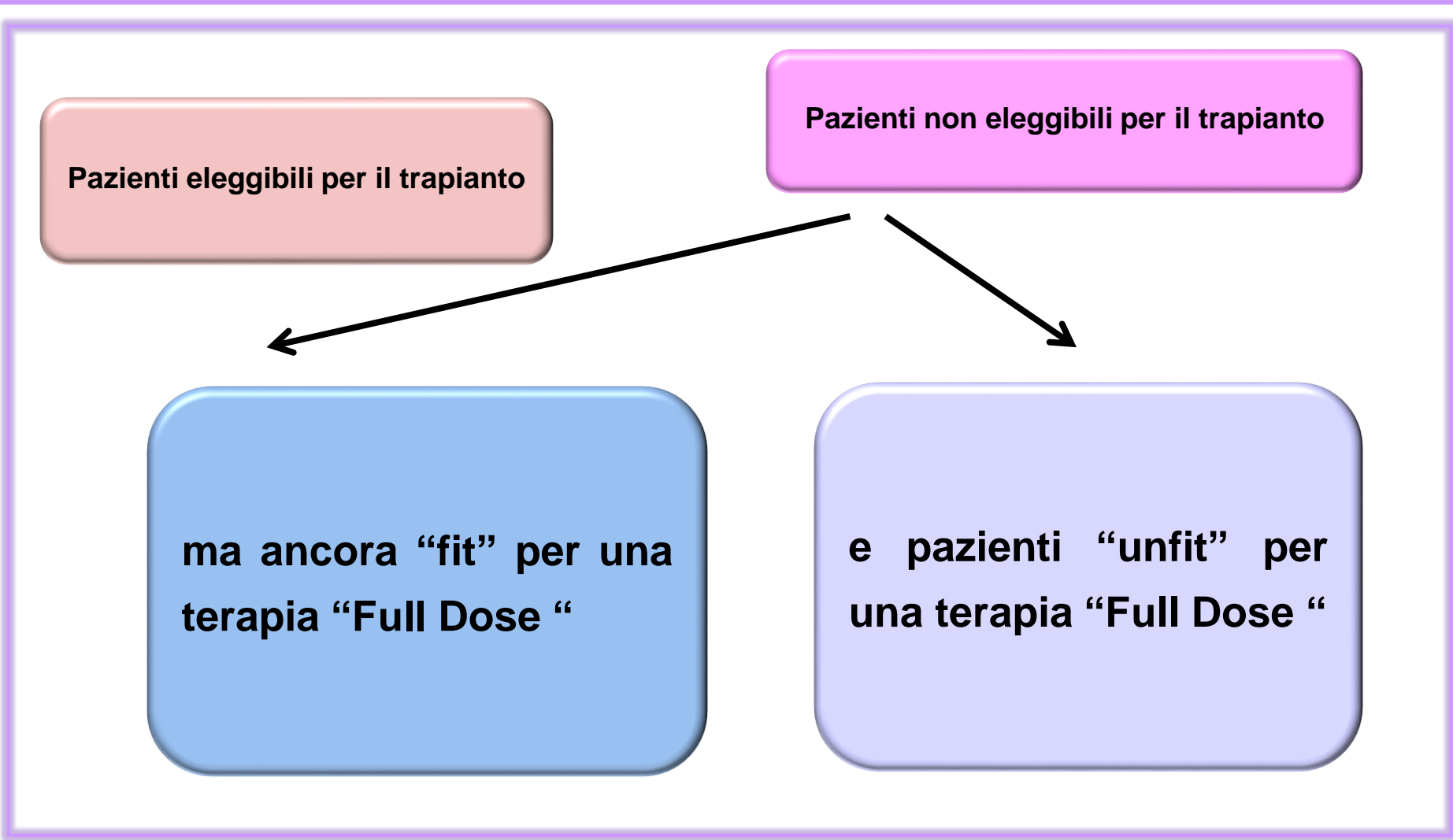
Indicazione assoluta nei pazienti < 65/70 aa

Mieloma Multiplo: Terapia di induzione



Terapia iniziale

Definizione sottogruppi



Trattamenti di Induzione

Terapia durata definita

MPT

(Melfalan, Prednisone, Talidomide)

**approvato per pazienti di nuova diagnosi
non elegibili per le alte dosi di
chemioterapia**

età ≥ 65 anni

Marzo 2009

MPV

(Melfalan, Prednisone, Velcade)

**approvato per pazienti di nuova diagnosi
non elegibili per le alte dosi di
chemioterapia**

età ≥ 65 anni

Luglio 2009

Trattamenti di Induzione

Terapia durata definita

~~MPT~~

~~(Melfalan, Prednisone, Talidomide)~~

~~approvato per pazienti di nuova diagnosi
non elegibili per le alte dosi di
chemioterapia~~

~~età ≥ 65 anni~~

~~Marzo 2009~~

MPV

(Melfalan, Prednisone, Velcade)

approvato per pazienti di nuova
diagnosi non elegibili per le alte dosi
di chemioterapia

età ≥ 65 anni

Luglio 2009

Terapia continuativa

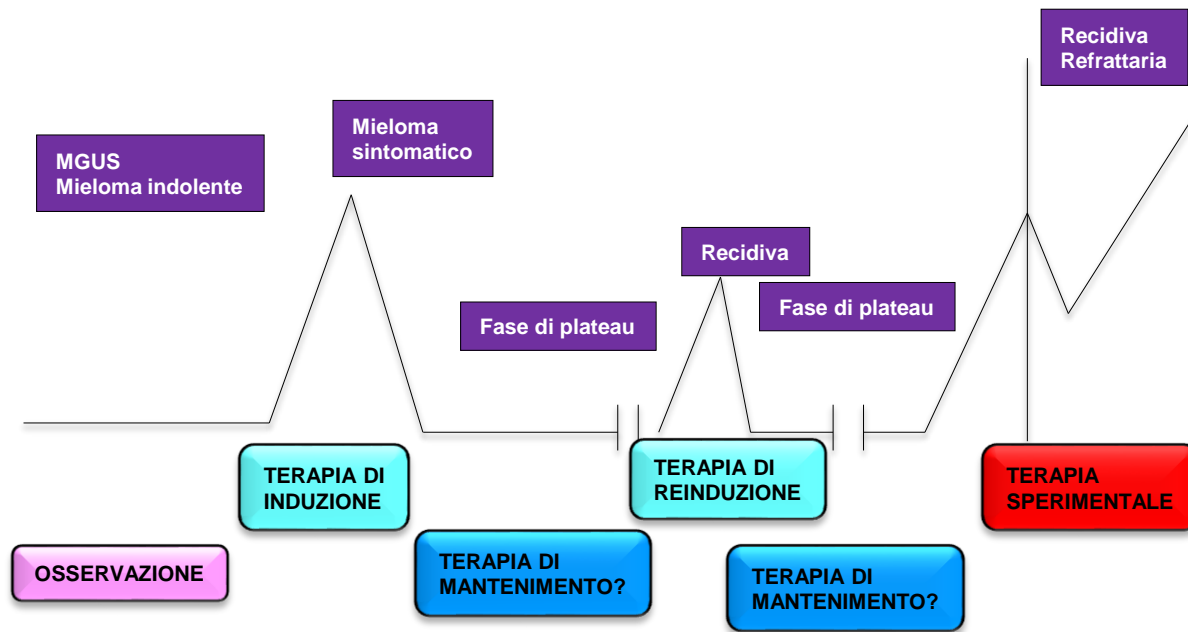
Rd

Lenalidomide, Desametasone

approvato per pazienti di nuova diagnosi
non elegibili per le alte dosi di
chemioterapia

STRATEGIA TERAPEUTICA

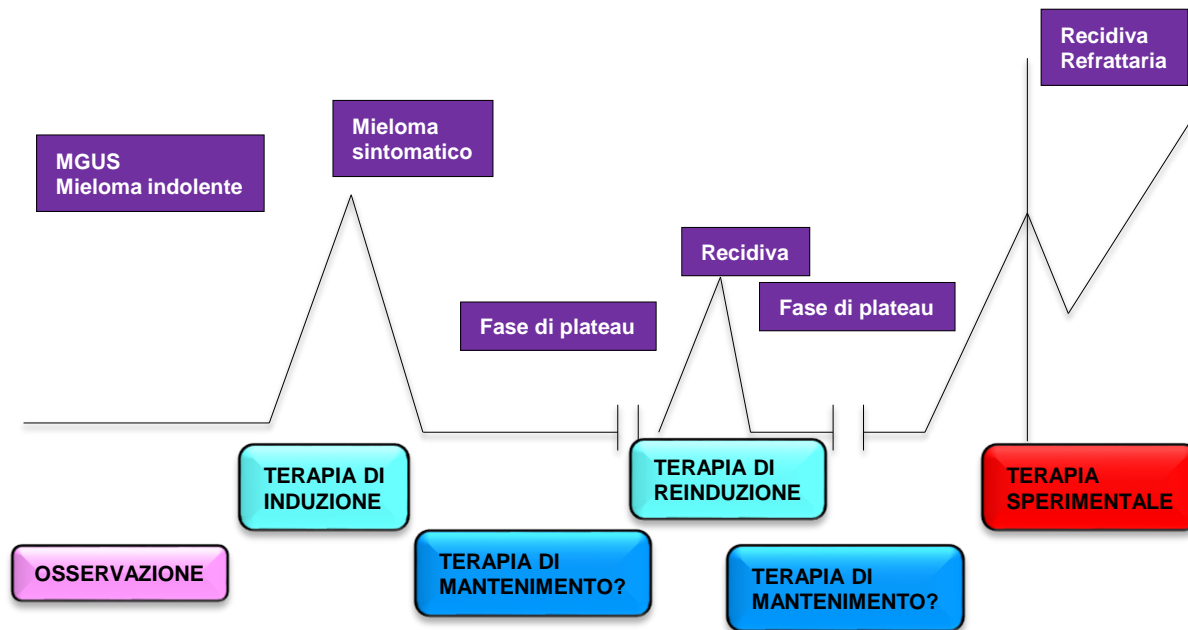
PATOLOGIE CRONICHE: non è solo importante decidere la miglior terapia in una linea, ma è fondamentale impostare l'intera STRATEGIA TERAPEUTICA, l'intero percorso che il paziente dovrà fare per garantirgli il miglior trattamento e il prolungamento della sopravvivenza.



STRATEGIA TERAPEUTICA

Significa decidere la terapia tenendo anche conto di cosa questa scelta permetterà di fare nella o nelle linee successive di terapia

Significa trovare il modo giusto di usare tutti i farmaci a disposizione, mettendoli nella sequenza ottimale, che garantisca di sfruttarne le potenzialità al meglio

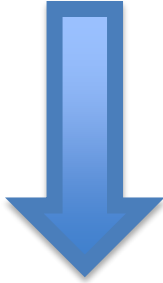


Due diversi approcci terapeutici

Trattamento continuativo:

Induzione
+
Consolidamento
+
Mantenimento

Trattamento con durata definita

Induzione

Osservazione

Consolidamento / Mantenimento

Consolidamento:

Terapia somministrata per un breve periodo di tempo



Migliorare la profondità di risposta

Mantenimento:

Terapia somministrata per un prolungato periodo di tempo



Mantenere la risposta ottenuta con il trattamento precedente

Due diversi approcci terapeutici

Trattamento continuativo

(induzione+consolidamento+mantenimento)

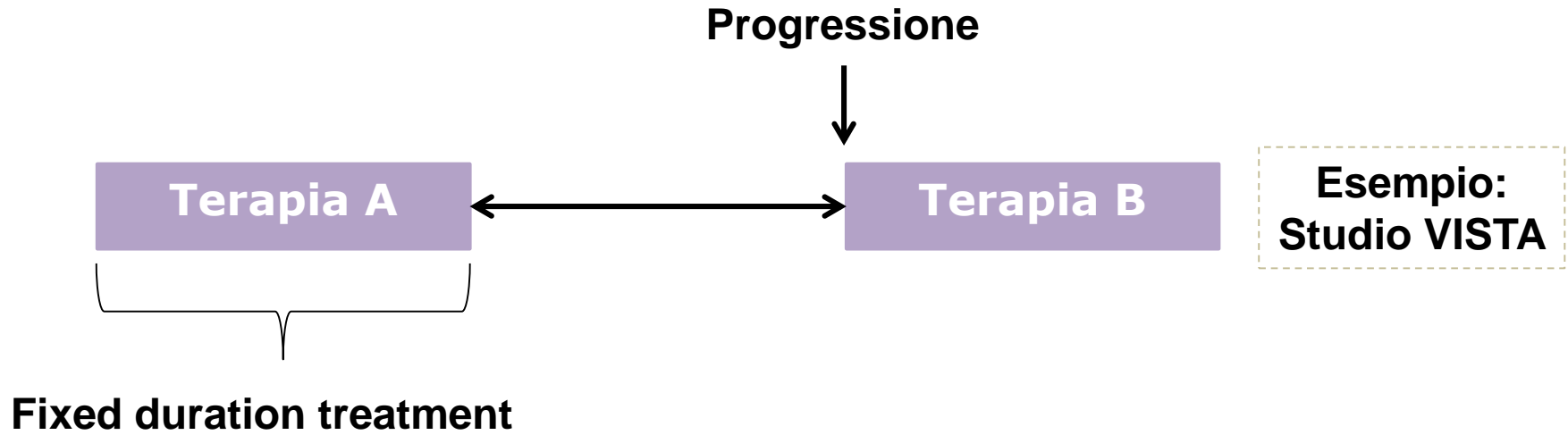
- **Possibili benefici**
 - **Miglioramento tassi di CR**
 - **Miglioramento della PFS**
 - *Quale durata del trattamento?*
 - *Quale impatto su OS?*
 - *Quale impatto su terapie successive?*
 - *Quale impatto sulla Quality of Life?*

Trattamento con durata definita

(Induzione)

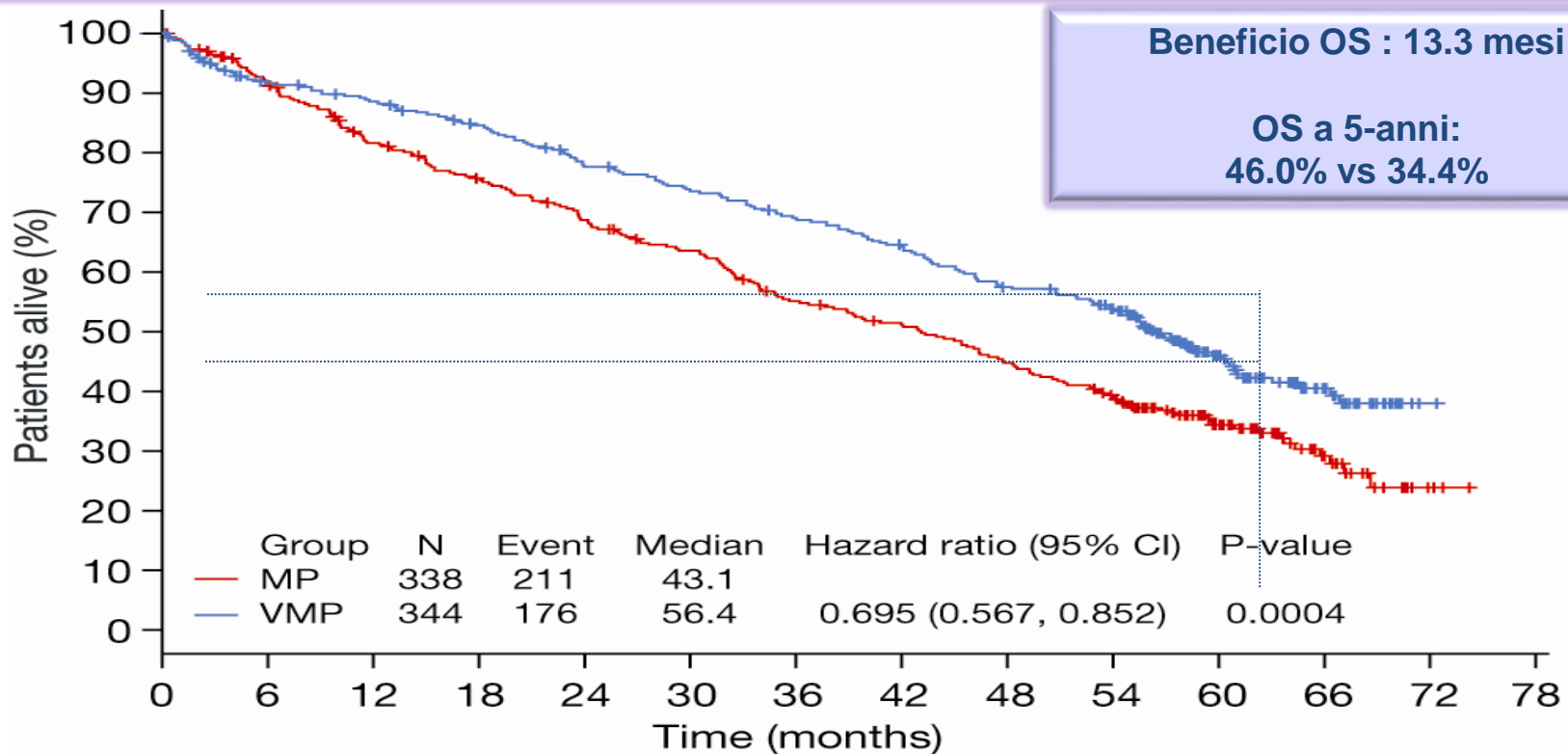
- **Possibili benefici**
 - **No tossicità aggiuntive**
 - **“Treatment Free Interval”**
 - **Time to Next Therapy (TTNT) prolungato**
 - **Ritattamento possibile**
 - **No selezione di cloni resistenti**
 - *Migliore Quality of Life?*

Possibile strategia terapeutica



VISTA: analisi della OS a 5 anni

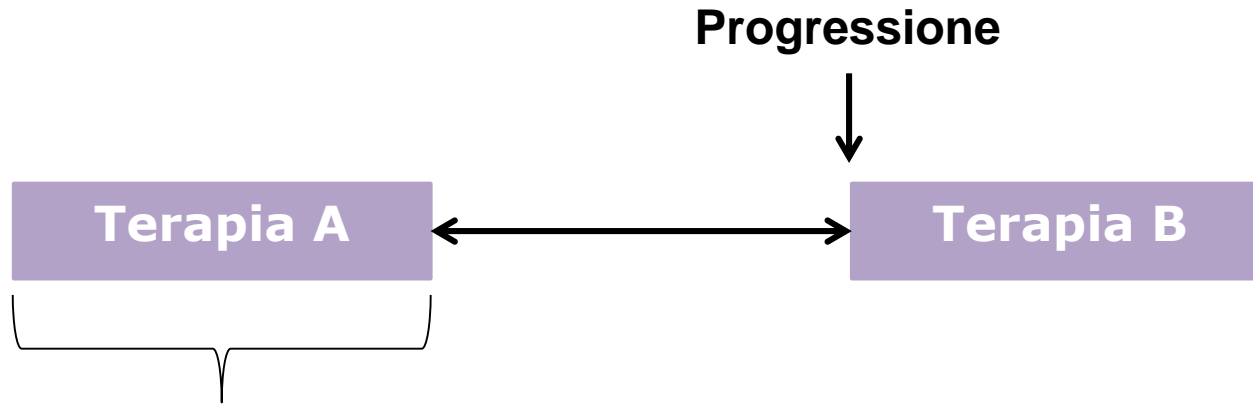
VMP: 31% riduzione del rischio di morte



Number of patients at risk

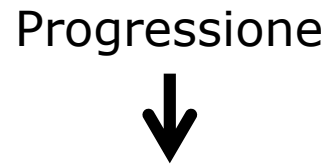
MP:	338	301	262	240	216	196	168	153	133	112	61	24	3
VMP:	344	300	288	270	246	232	216	199	176	158	78	34	1

Possibile strategia terapeutica



Esempio:
Studio VISTA

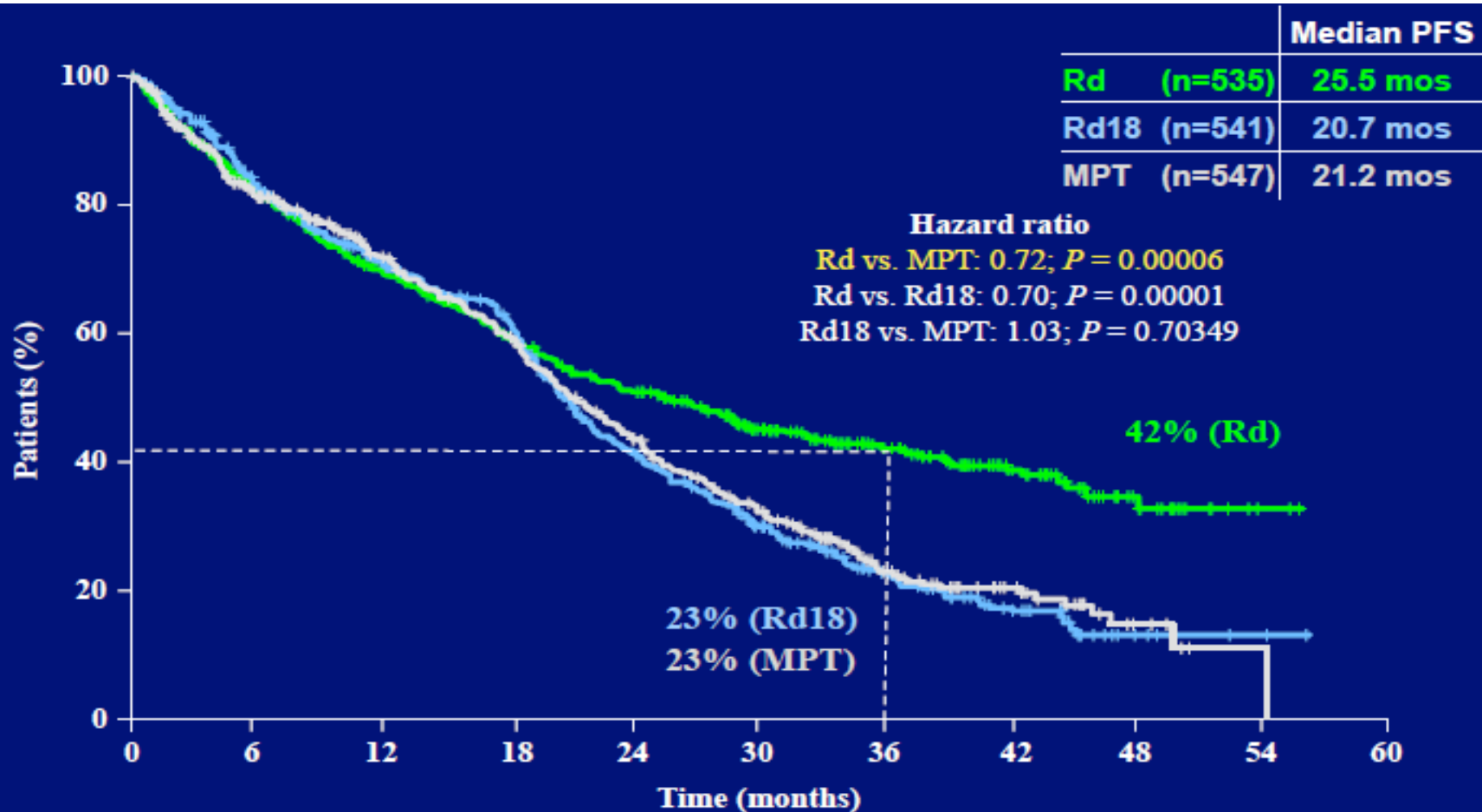
Fixed duration treatment



Esempio:
Studio First
MPT vs RD18 vs RD

Continuous treatment

FIRST: Progression-free Survival

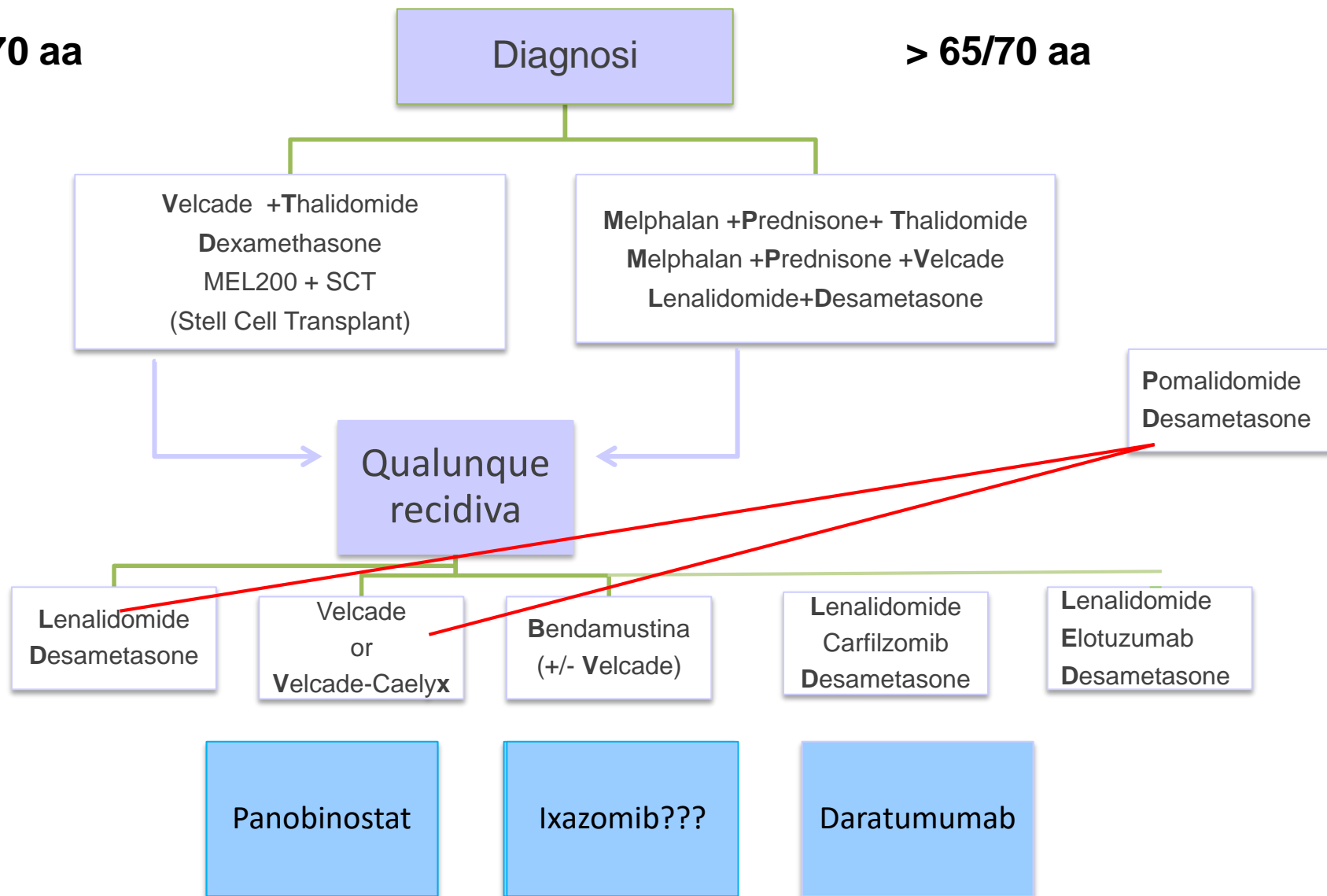


Rd	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
Rd18	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
MPT	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

Algoritmo terapeutico

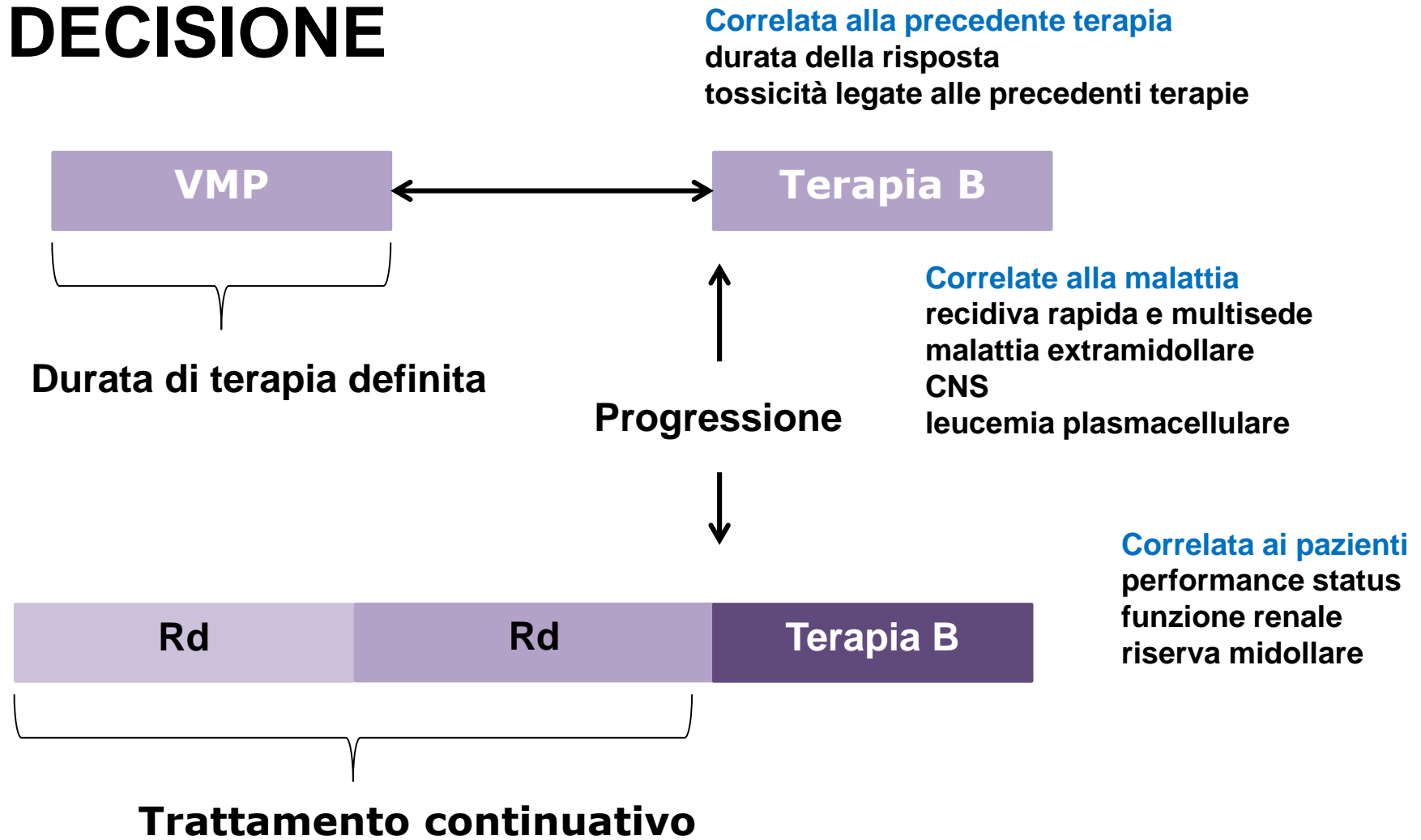
< 65/70 aa

> 65/70 aa



Possibile strategia terapeutica

DECISIONE



Raccomandazioni

➤ Valutare

- ✓ L'età biologica, co-morbidità, fragilità, disabilità

➤ Selezionare il trattamento più appropriato

- ✓ Adattare il dosaggio se necessario
- ✓ Modificare la scheda di trattamento

➤ Ottimizzare la terapia di supporto

- ✓ Bisfosfonati, antibiotici, antivirali, anticoagulanti, fattori di crescita, terapia del dolore

CONSIDERAZIONI

➤ Terapie con Bortezomib

- ✓ **Risposte rapide**
- ✓ **percentuali di CR simili a quelle ottenute con il trapianto**

➤ Terapie con Lenalidomide

- ✓ **efficace**
- ✓ **terapia continuativa**
- ✓ **profilassi per DVT**
- ✓ **utilizzata in associazione con i nuovi farmaci nella fase di recidiva**

Necessità di identificare gruppi di pazienti che possono beneficiare di una strategia terapeutica piuttosto che di un'altra in modo da evitare di eseguire tutto a tutti con un impatto negativo anche in termini economici

Grazie!!