

# Plánované změny v guidelines pro rok 2012

Roman Hájek

v zastoupení  
České myelomové skupiny



Olomouc  
22.6.2011



# Plán

---

**Vytvoření publikace se změnami**  
(září-říjen 2011)

**Nová guidelines 2012 (3. v pořadí)**  
(únor 2012)

# Úprava diagnostické části

# Úprava diagnostické části

---

- **Role flowcytometrie**
- **Detekce molecular CR**
- **Role PET/CT a MRI**
  
- **Free light chain MGUS**

# MORE SENSITIVE TECHNIQUES ARE REQUIRED TO DETECT THE DEPTH OF RESPONSE BEYOND THE LEVEL OF CR

- **Bone marrow level**
  - Clonality of PC and k:λ FLC ratio → **STRINGENT CR (sCR)** <sup>1</sup>
  - Multiparametric flow cytometry → **IMMUNOPHENOTYPIC CR/MRD** <sup>2</sup>
  - Qualitative and quantitative RT-PCR → **MOLECULAR CR** <sup>3,4</sup>
- **Outside bone marrow**
  - **MRI** <sup>5</sup> or **PET-CT** <sup>6</sup>

1. Durie et al, Leukemia 2006;20:1467-1473

2. Paiva et al, Blood 2008;112:4017-4023

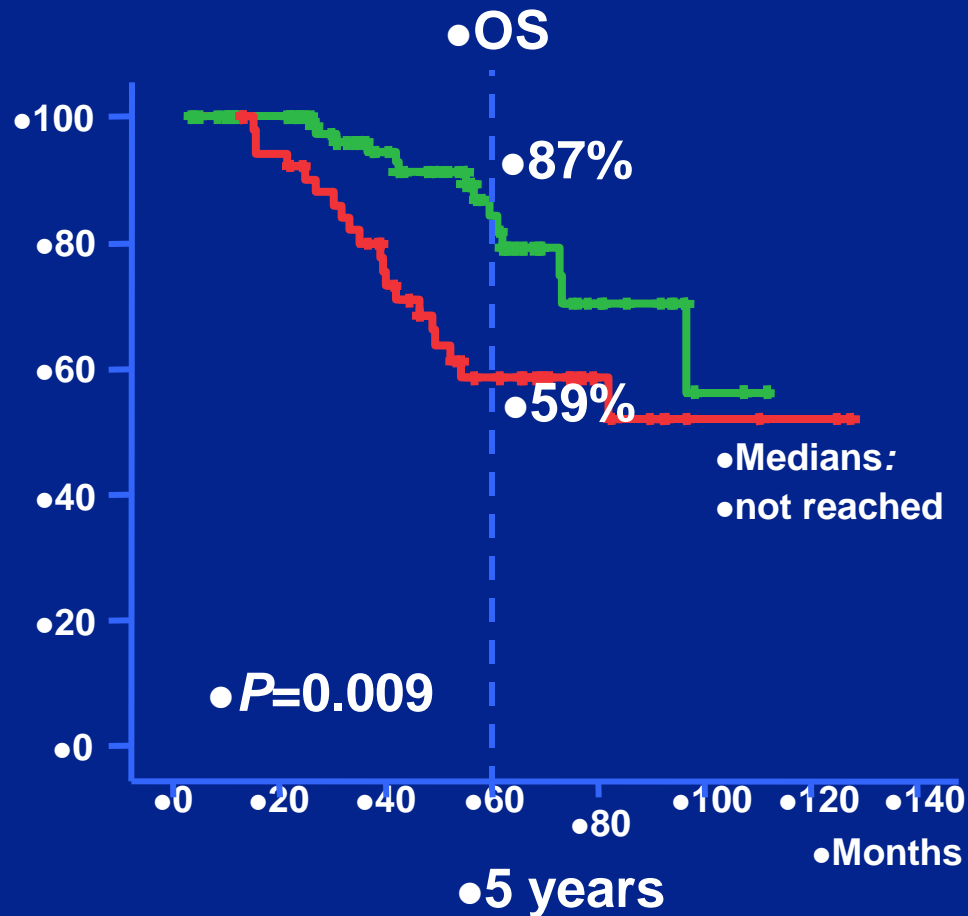
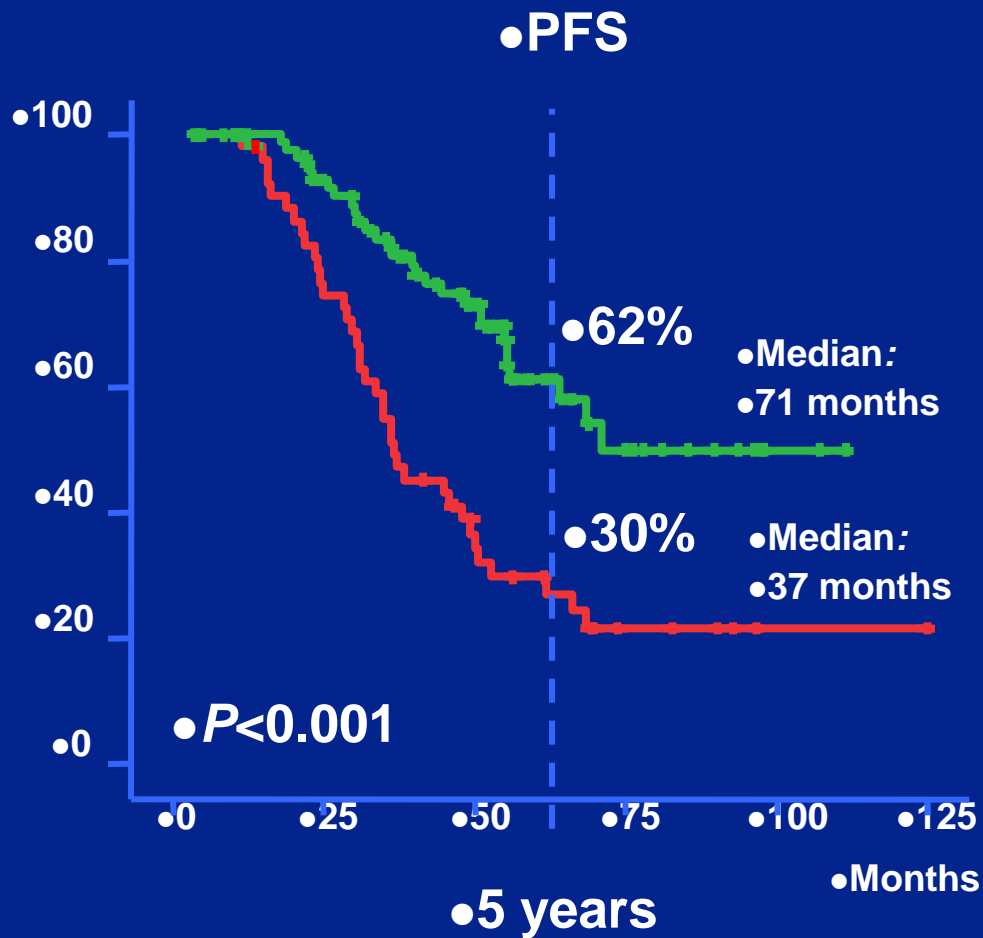
3. Terragna et al, Blood 2010;116(21). Abstract 861

4. Ladetto et al, J Clin Oncol 2010;28:2077-2084

5. Barlogie, Blood 2006; 108:2134

6. Zamagni et al, Blood 2010;116(21). Abstract 369

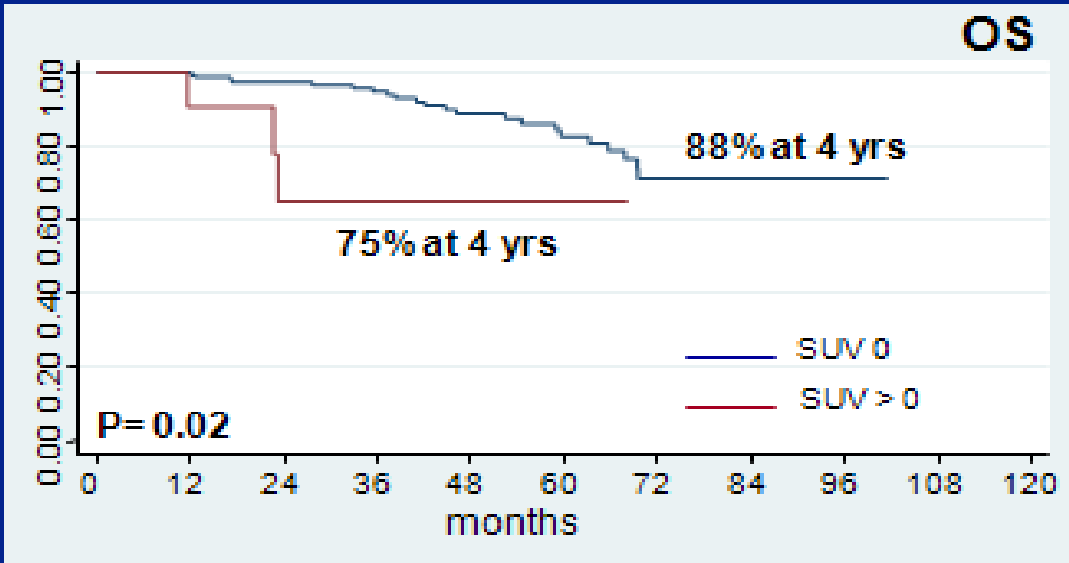
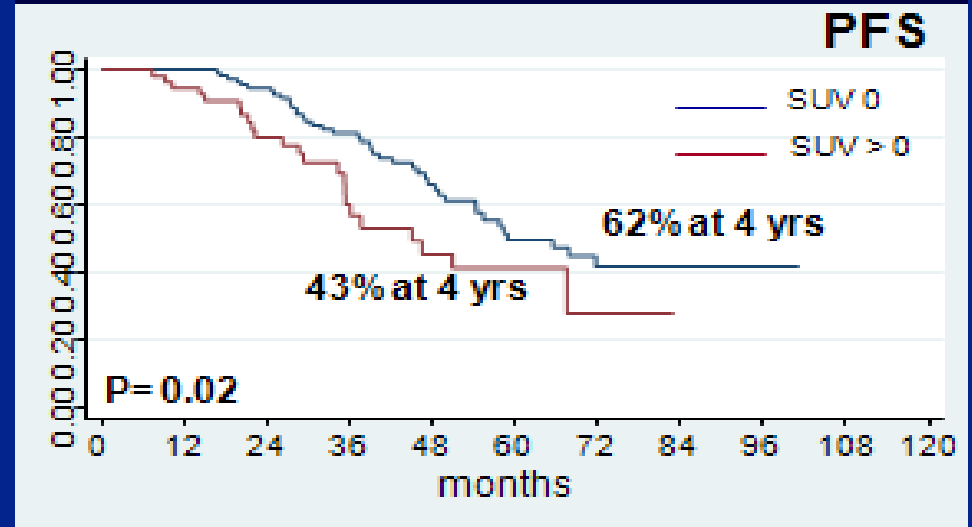
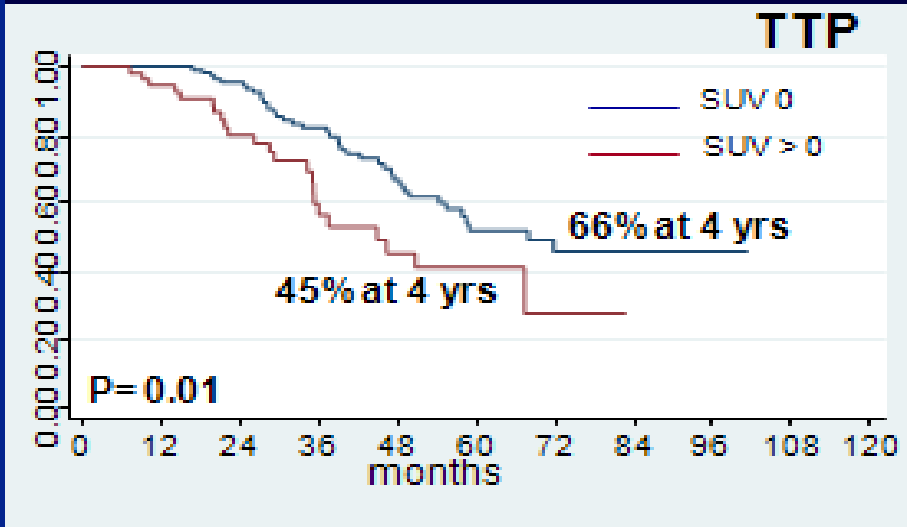
# IMPACT ON CLINICAL OUTCOMES OF POST-ASCT MRD DETECTED BY FLOW CYTOMETRY



● MRD negative (n=94)

MRD positive (n=53)

# IMPACT ON CLINICAL OUTCOMES OF POST-ASCT PET-CT NEGATIVITY



# Special Diagnostic Conditions

## ● Light chain MGUS

- an abnormal free light-chain ratio( $<0.26$  or  $>1.65$ );
- an increased concentration of a serum free light chain (increased kappa FLC in patients with ratio  $> 1.65$  and increased lambda FLC in patients with ratio  $< 0.26$ ). The level above the laboratory normal along with appropriate change in the ratio is adequate provided other criteria for diagnosis are met.
- OR clonal light chain in urine
- **and NO IgH expression by immunofixation**



# Úprava léčebné části

# Indication for Retreatment

## Clinical relapse

### (CRAB)

- 1. Development of **new soft tissue plasmacytomas** or bone lesions on imaging.
- 2. Definite **increase in existing plasmacytoma** or bone lesions is defined as a 50% (and at least 1 cm) increase as measured serially by the sum of the products of the cross-diameters of the measurable lesion
- 3. **Hypercalcemia**
- 4. **Decrease in hemoglobin** as described for diagnosis
- 5. A **recurrent or new renal dysfunction** as described
- 6. **Hyperviscosity requiring therapeutic intervention.**

# Indication for Retreatment

- **Significant paraprotein relapse** defined In patients who do not have clinical relapse:
  - 1. **Doubling of the M-component in two consecutive measurements** separated by < 2 months with the reference value of 0.5 gm/dL; OR
  - 2. In two consecutive measurements any of the following increases:
    - the absolute levels of serum M protein by  $\geq 1$  gm/dl; or
    - an increase of urine M protein by  $\geq 500$ mg /24h; or
    - an increase of involved FLC level by  $\geq 20$ mg/dl (plus an abnormal FLC ratio) or 25% increase (whichever is greater).

The “paraprotein relapse” represents the rate of rise or absolute level of increase in M protein at which the panel felt that myeloma therapy should be restarted even if signs and symptoms of new end organ damage are not yet apparent.

**Úprava „STOP rules“**

## **Důvod pro zastavení- změnu léčby**

**Pokud máme více léčebných možností než jednu  
léčba by měla být změněna když:**

**A: NENÍ EFEKTIVNÍ**

**B: JE ŠPATNĚ TOLEROVANÁ**

(hodnocení po 4 cyklech)

**Jistě pravda: primoléčba, možná v první relapsu**

**Bod A neplatí: u pokročilých onemocnění**

## **Důvod pro zastavení- změnu léčby**

**Aplikace SÚKL a ZP je však jiná**

**Vyžaduje změnu či zastavení léčby když:**

- A: Není dosaženo PR po 4 cyklech bez ohledu na pokročilost MM**
- B: Je dosaženo CR (max. + dva cykly navíc), což v praxi např. znamená, že nemocní dostanou jen 3-4 cykly léčby**
- C: Je dosaženo max. „povolené“ dávky (8-9 cyklů)  
**Jednání o změnách doposud neúspěšná****

**A: Je-li dosaženo CR, je možné podat maximálně  
ještě 2 cykly léčby**

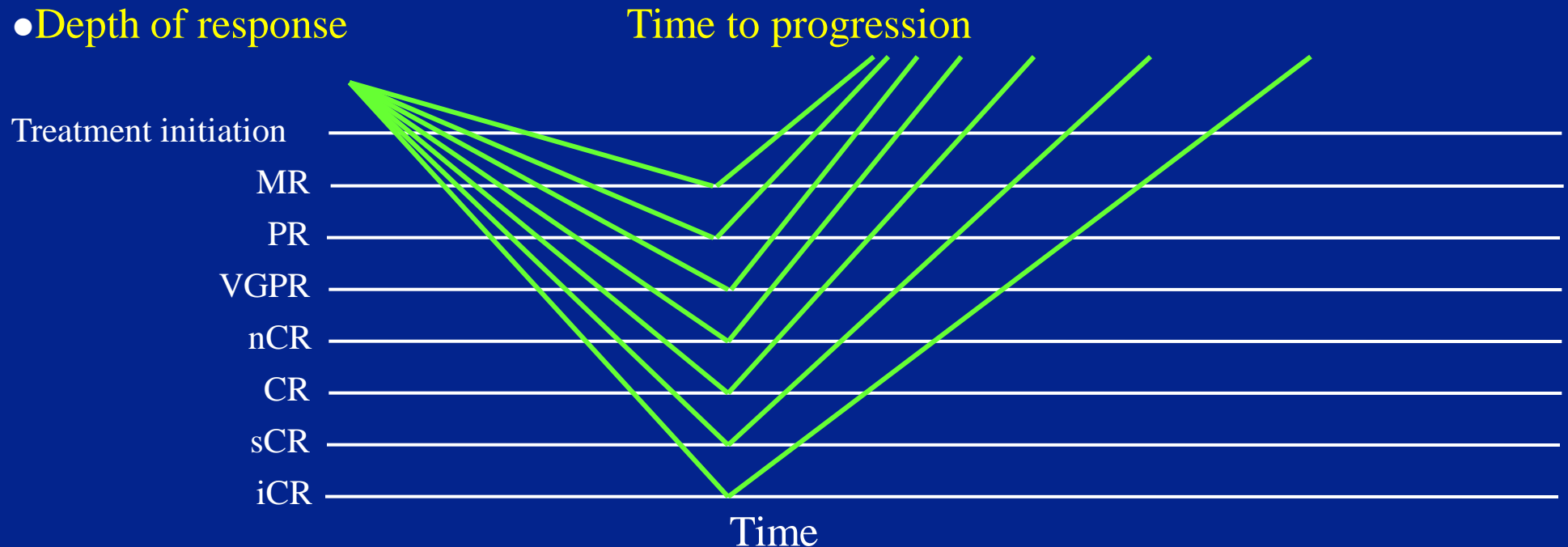
# Complete Response are all the same?

Response Criteria	Tumor gene copy number
<b>Diagnosis</b>	<b>25,000 - 500,000</b>
<b>PR</b>	<b>5,000 – 100,000</b>
<b>VGPR</b>	<b>1,500 – 20,000</b>
<b>Immunofixation-negative CR</b>	<b>1,000 – 10,000</b>
<b>Immunophenotypic CR*</b>	<b>10 – 100</b>
<b>Molecular CR^</b>	<b>5 – 20</b>



# Co znamená CR a jaká je nejlepší léčebná odpověď?

- Depth of response



- **Depth of response is related to TTP**

● Niesvizky et al. *Br J Haematol* 2008; 143(1): 46-53; Harousseau et al. *Blood* 2009; 114(15): 3139-3146

● Chanan-Khan et al. *J Clin Oncol* 2010; 28(15): 2612-2624

# Value of Immunophenotypic CR

●2009 ASH Abstract 3

**A Prospective, Multicenter, Randomized, Trial of Bortezomib/Melphalan/Prednisone (VMP) Versus Bortezomib/Thalidomide/Prednisone (VTP) as Induction Therapy Followed by Maintenance Treatment with Bortezomib/Thalidomide (VT) Versus Bortezomib/Prednisone (VP) in Elderly Untreated Patients with Multiple Myeloma Older Than 65 Years**

**Maria-Victoria Mateos, A. Oriol, J. Martinez, M.T. Cibeira<sup>4</sup>, N.C. Gutiérrez<sup>5</sup>, M.J. Terol<sup>6</sup>, R. de Paz<sup>7</sup>, J. García-Laraña<sup>8</sup>, E. Bengoechea<sup>9</sup>, A.M. García-Sancho<sup>10</sup>, R. Martínez<sup>11</sup>, L. Palomera<sup>12</sup>, F. de Arriba<sup>13</sup>, Y. Gonzalez<sup>14</sup>, J. Hernández<sup>15</sup>, A. Sureda<sup>16</sup>, J.-L. Bello<sup>17</sup>, J.J. Lahuerta<sup>18</sup>, J. Blade<sup>19</sup> and Jesús F. San-Miguel<sup>20</sup>**

# Study design

● Newly diagnosed symptomatic multiple myeloma patients >65 years of age

● VMP Induction (n=130)  
● Cycle 1 : 6 weeks  
● Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 + Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> po d 1-4 + Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> po d 1-4  
● Cycles 2 - 6 : 5 weeks each  
● Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, 8, 15, 22 + Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> po d 1-4 + Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> po d 1-4

● VTP Induction (n=130)  
● Cycle 1 : 6 weeks  
● Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 + Thalidomide 50 po d 1-14/100 mg po d 15-35 + Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> po d 1-4  
● Cycles 2 - 6 : 5 weeks each  
● Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv d 1, 8, 15, 22 + Thalidomide 100 mg po d 1-35 + Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> po d 1-4

● VP  
● Maintenance

● VT  
● Maintenance

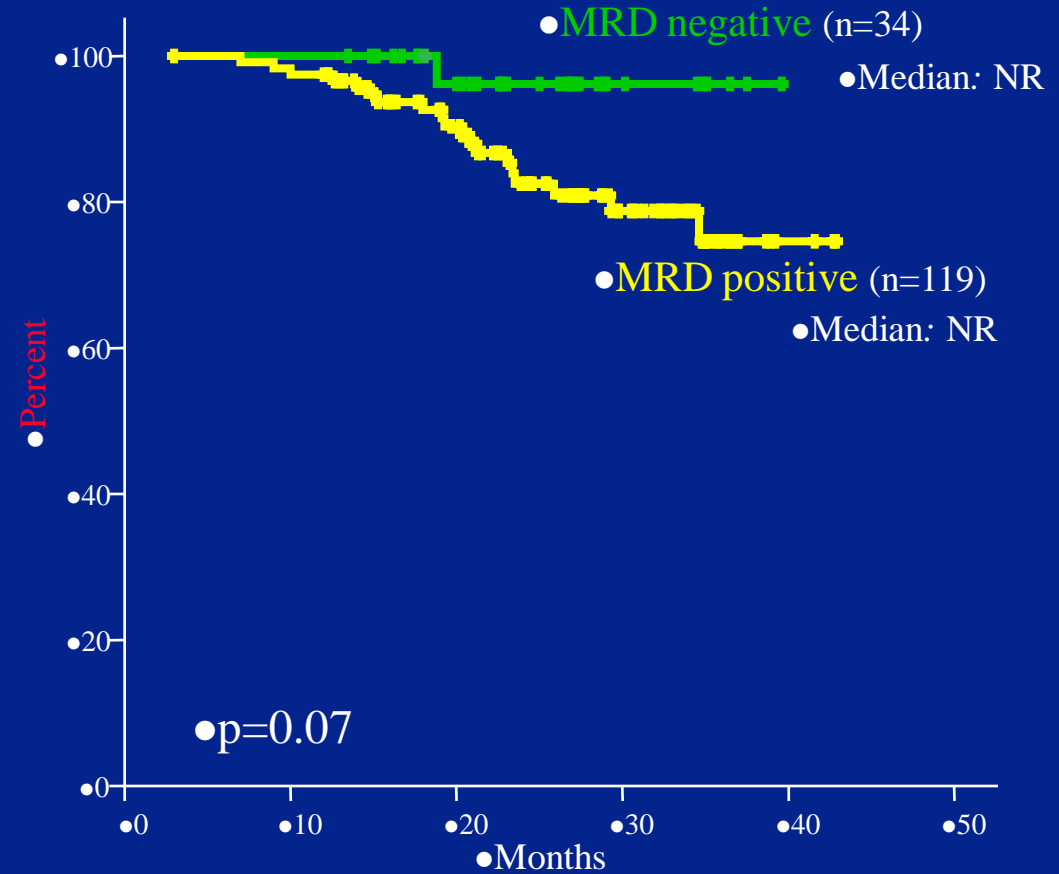
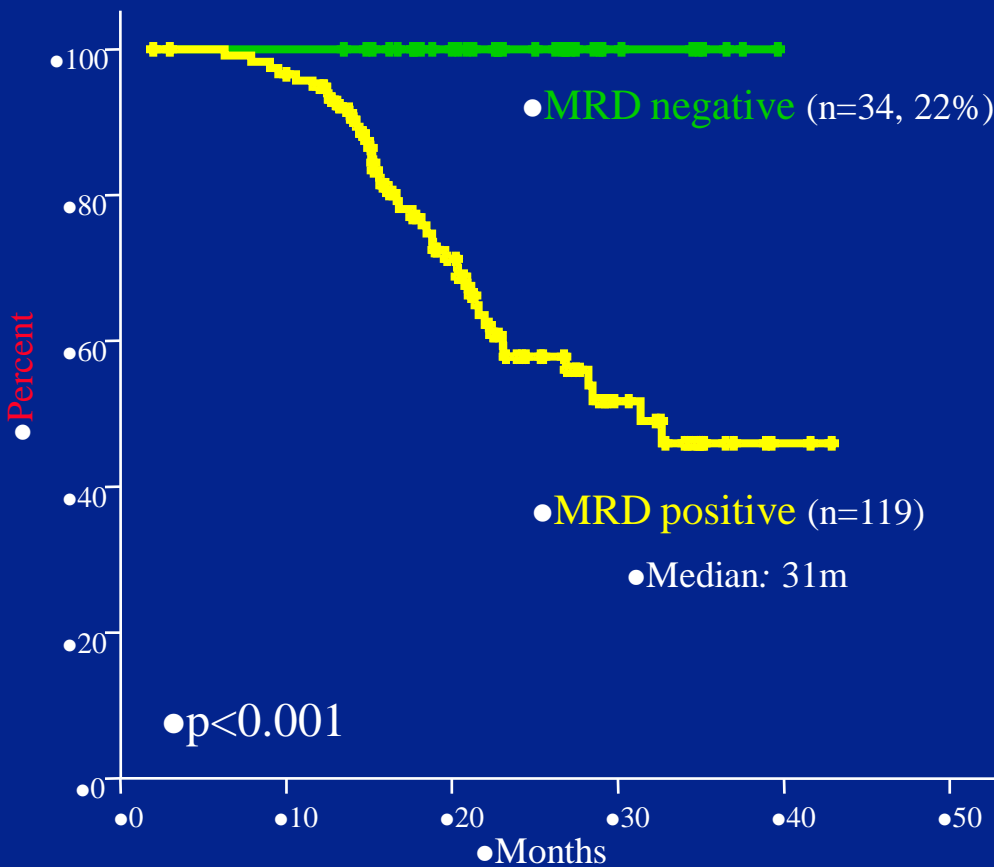
● VP  
● Maintenance

● VT  
● Maintenance

# Immunophenotypic CR & outcome

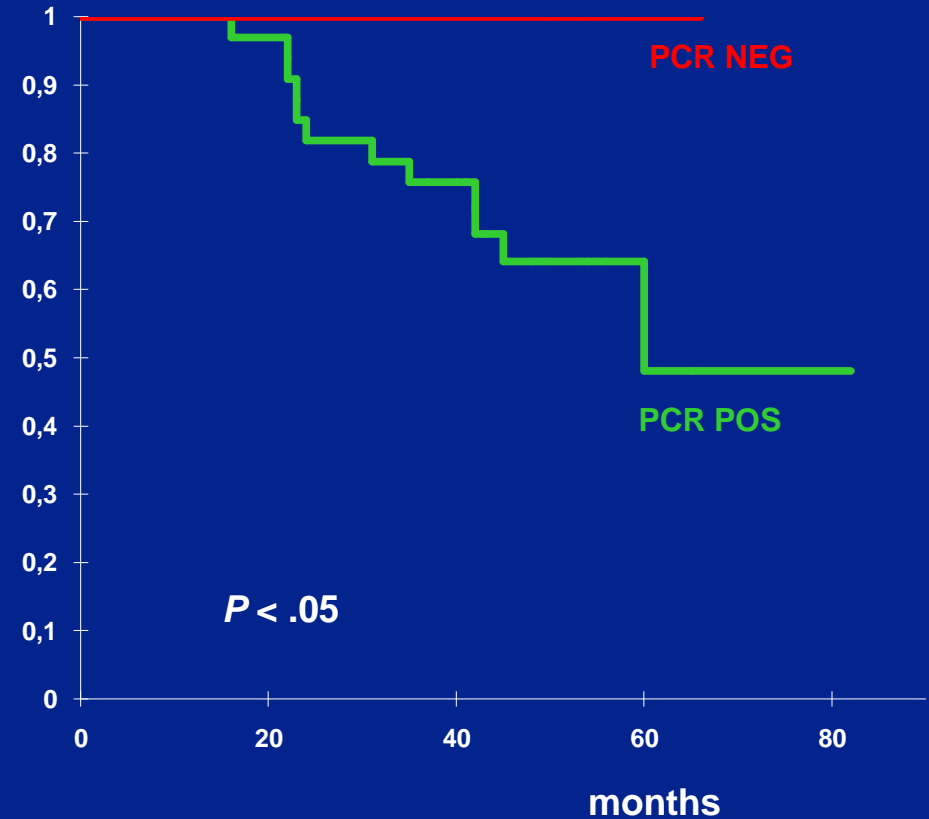
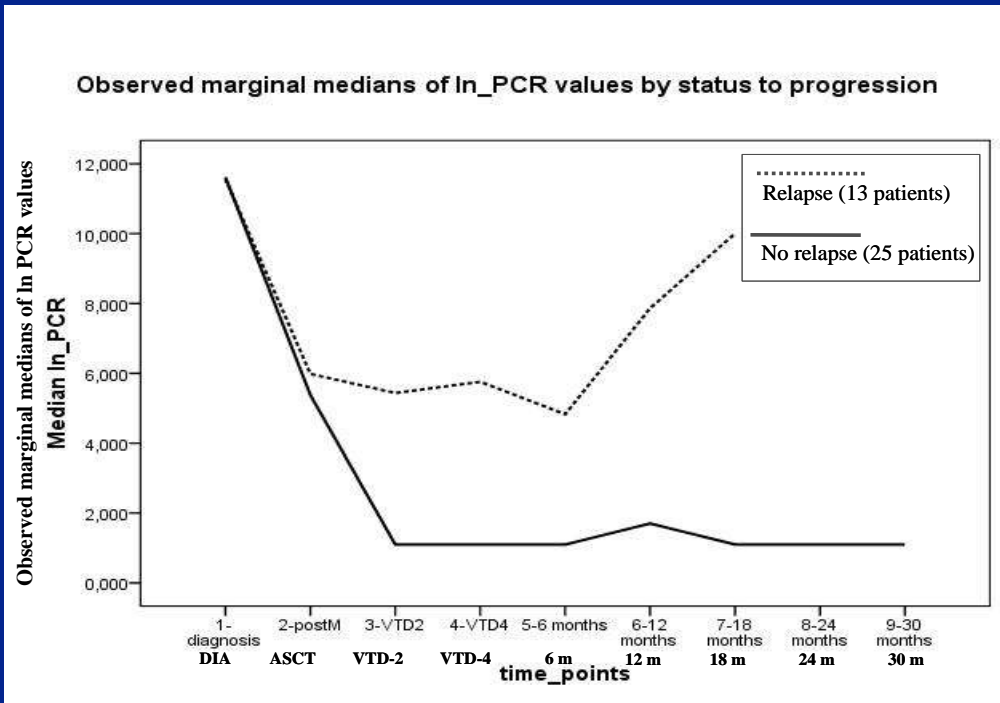
● TTP

● OS



# Clinical Impact of Minimal Residual Disease

## •PFS in PCR-negative patients



## **Závěr pro podmínku A: je-li dosaženo CR, poté max. 2 cykly navíc**

- A:** CR neznamena odstranění MM a není maximální měřitelnou léčebnou odpovědí v současnosti
- B:** Je k dispozici řada důkazů, že dosažení hlubší LO (molekulární ; nulová MRD po léčbě měřena pomocí flow) vede k lepším celkovým výsledkům
- C:** U vysoce účinných léků a vysoce citlivých MM může dojít k dosažení CR během 2 cyklů léčby, ale předčasné přerušování léčby může vést k rychlé aktivaci zbytkové nemoci

**B: Stop léčby pokud není dosaženo PR  
po 4 cyklech léčby  
(u kterékoliv linie léčby)**

# **In transplant patients**

---

- **Meta-analysis of 21 studies**
- **Highly significant association between CR / nCR / VGPR following induction and TTP / EFS / OS (p=0.0001 for time to event, p<0.0027 for OS)**
- **Also between CR / nCR / VGPR following transplant (p<0.00001 for both)**



# In novel agent era

---

- **MRC Myeloma IX, CTD vs CVAD**
  - **CR associated with better PFS<sup>1,2</sup>**
- **IFM 2005-01; VD vs VAD**
  - **VGPR or better after induction major PFS factor<sup>3</sup>**
- **GIMEMA; VTD vs VD**
  - **CR/nCR prognostic for PFS<sup>4</sup>**

●<sup>1</sup>Morgan et al. *Blood* 2009; 114(22); Abstract 352 (oral presentation)

●<sup>2</sup>Morgan et al. *IMW* 2009; Abstract A546 (oral presentation)

●<sup>3</sup>Moreau et al. *Blood* 2011; 117(11): 3041-3044

●<sup>4</sup>Cavo et al. *Lancet* 2010; 376(9758): 2075-2085

# In non-transplant setting

- **GIMEMA trial of MPT vs MP<sup>1</sup>**
  - **Better PFS if in VGPR after 6 months (p=0.02)**
- **MRC Myeloma IX trial of CTDa vs MP<sup>2</sup>**
  - **CR patients had longer PFS/OS (p<0.001)**
- **VISTA trial of VMP vs MP<sup>3</sup>**
  - **Patients in CR had longer TTP (p=0.004), PFS, TTNT**
- **GIMEMA trial of VMPT + VT vs VMP<sup>4</sup>**
  - **Longer PFS for CR vs VGPR and PR**
- **PETHEMA/GEM trial of VMP+VT/VP vs VTP+VT/VP<sup>5</sup>**
  - **Longer PFS if MRD negative status**

<sup>1</sup>Palumbo et al. Blood 2008; 112: 3107-3114

<sup>2</sup>Morgan et al. ASH 2009; Abstract 352 (oral presentation)

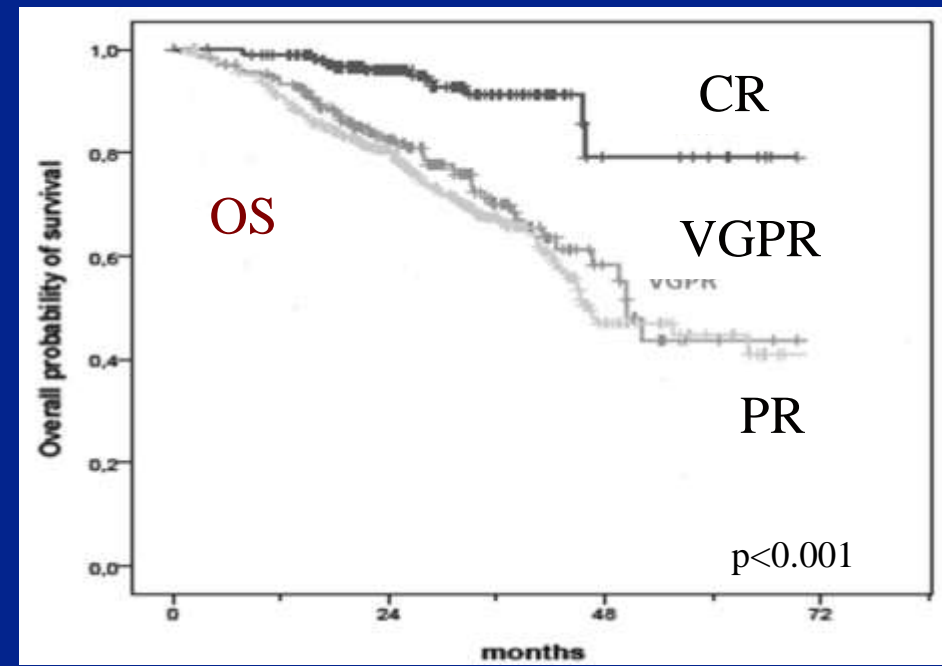
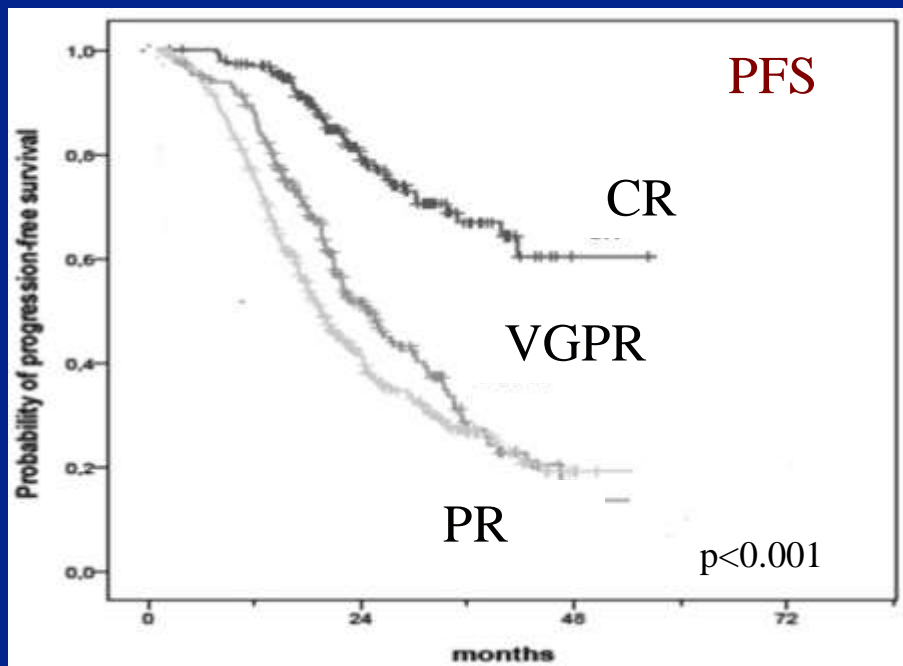
<sup>3</sup>Harousseau et al. Blood 2010; 116(19): 3743-3750

<sup>4</sup>Palumbo et al. ASH 2010; Abstract 620 (oral presentation)

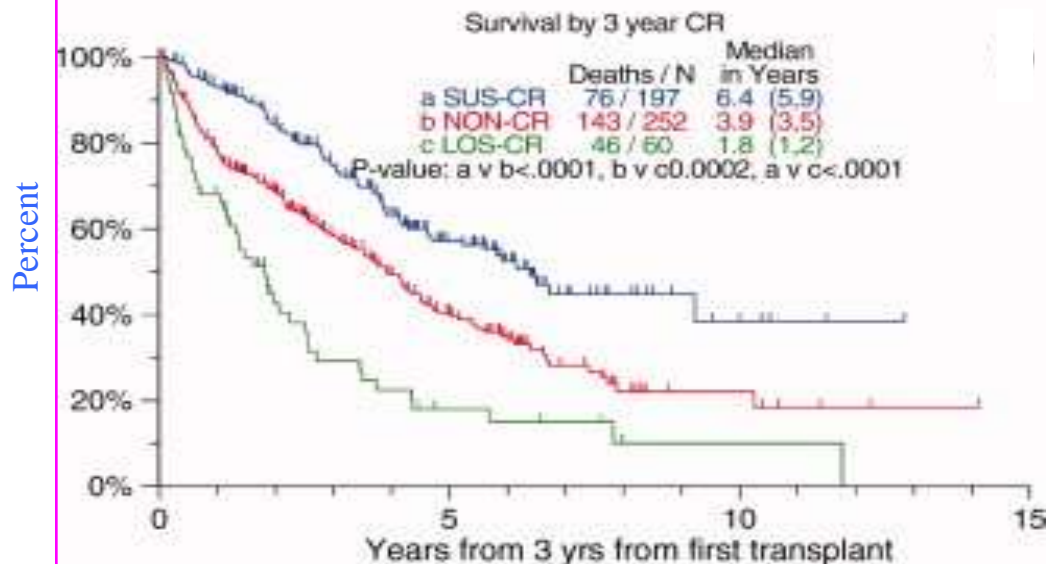
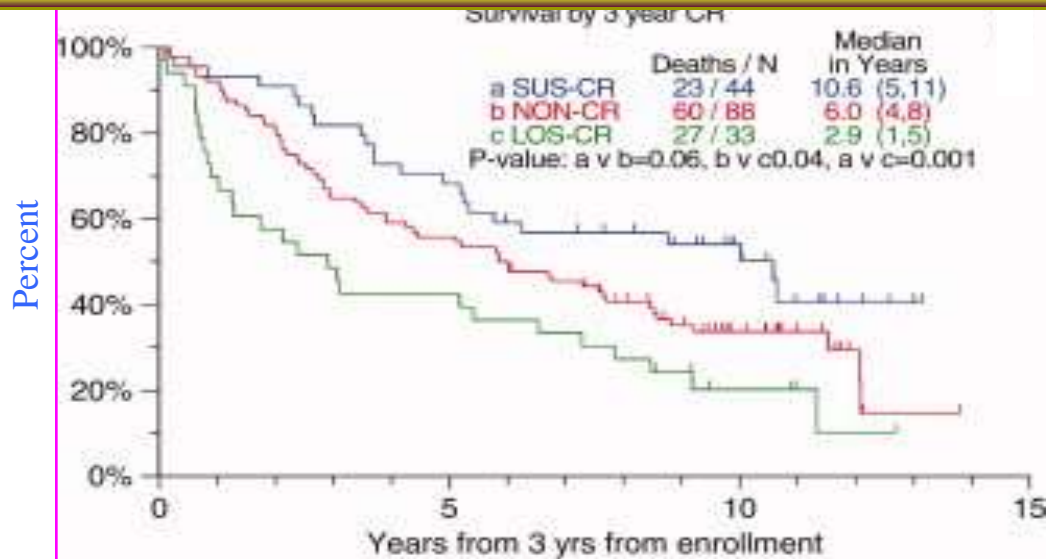
<sup>5</sup>Mateos et al. Lancet Oncol 2010; 11: 934-941

# CR correlates with survival

- Retrospective analysis of three randomized studies from GIMEMA and HOVON (n=1175)
  - MP (n=332), MPT (n=332), VMP (n=257), or VMPT-VT (n=254)



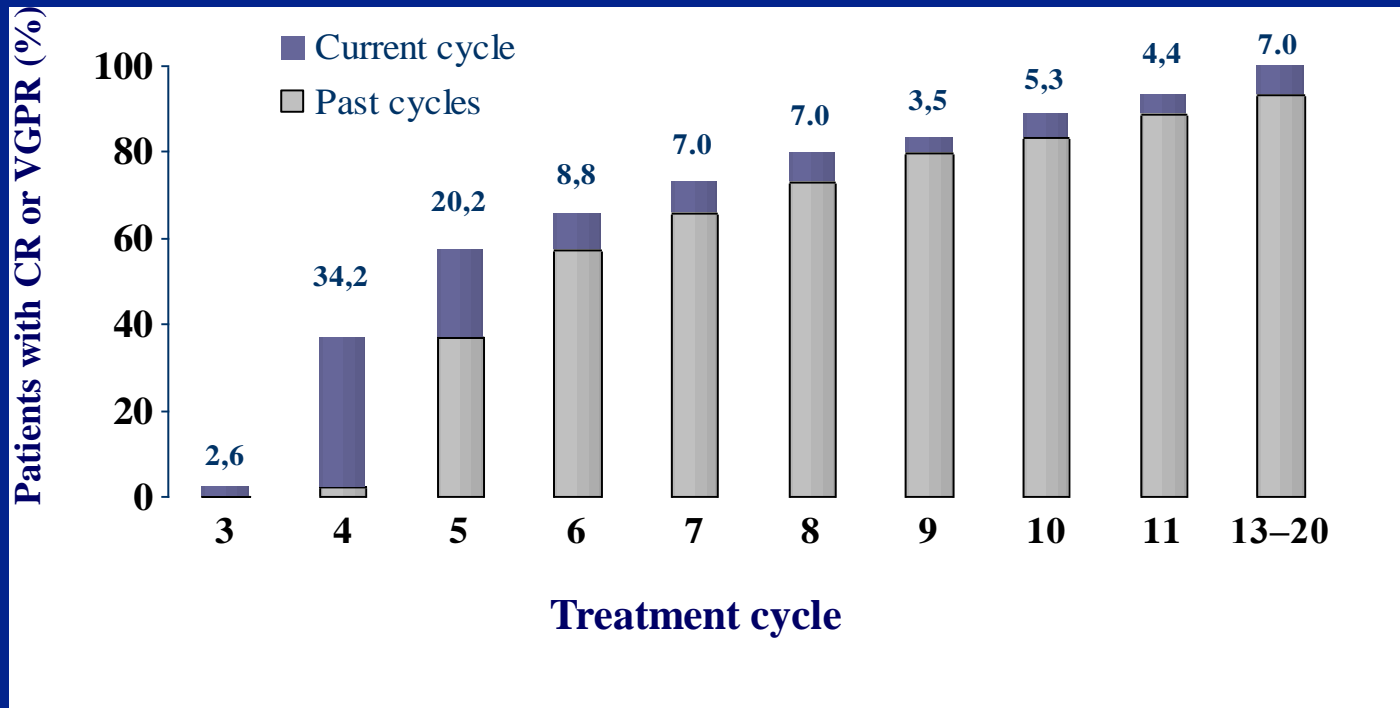
# Achieving and maintaining CR



- Sustaining CR within a 3-year landmark from treatment initiation was associated with a highly superior survival ( $p < 0.0001$ )
  - Achieving and losing CR worse than no CR

# Long-term treatment with Lenalidomide + Dex improved the quality of the response

●MM-009 and MM-010: CR or VGPR achieved in 114 of 353 patients treated with Lenalidomide + Dex



- Patients achieving CR/VGPR
- 82% had PR at first evaluation
- Patients achieving PR as initial response 50.5% achieved CR/VGPR

Patients achieving PR by cycle 4

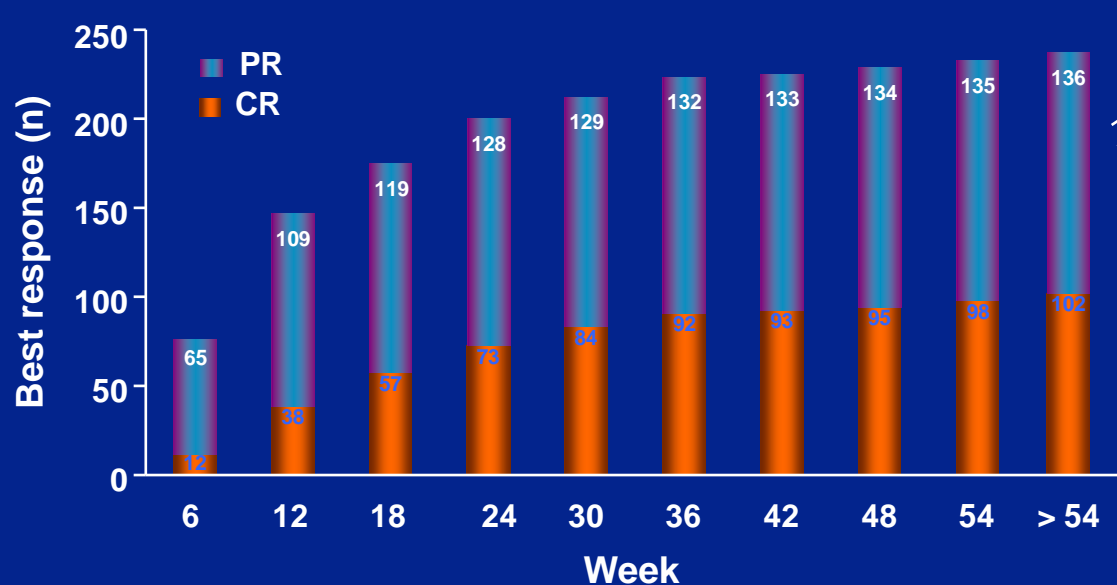
- 43% achieved CR/VGPR

**Patients achieving PR by cycle 6 - 38% achieved CR/VGPR**

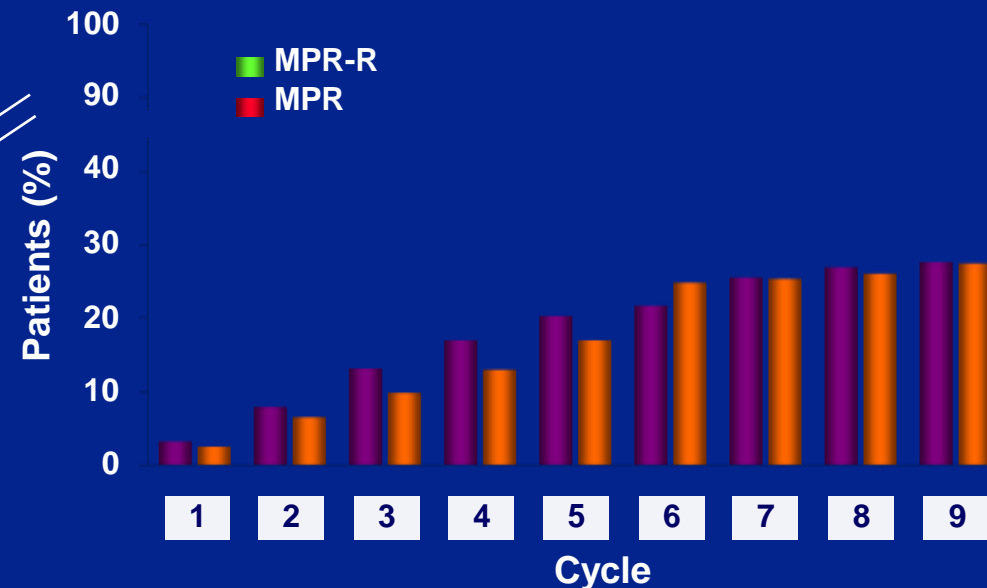
- Continuing Lenalidomide + Dex treatment
- results in additional late CR or VGPR

# Depth of response improved over time with continued therapy

VISTA: 28% (29/102) of CRs occurred after cycles 1–4 of bortezomib



MM-015: continued therapy with lenalidomide improved response ( $\geq$  VGPR) over time



## **Závěr pro podmínku B: stop léčby pokud není dosaženo PR po 4 cyklech léčby**

**A: Pro lepší prognózu je podstatné dosažení CR či hlubší léčebné odpovědi**

**Existuje rychlá a pomalá reakce na léčbu. Není možné uplatňovat arbitrážní cut off – 4 cykly. Je dostatečně odborných podkladů pro zrušení tohoto limitu**

**B: U pokročilejších onemocnění je úspěchem stabilizace onemocnění za přiměřených nákladů**

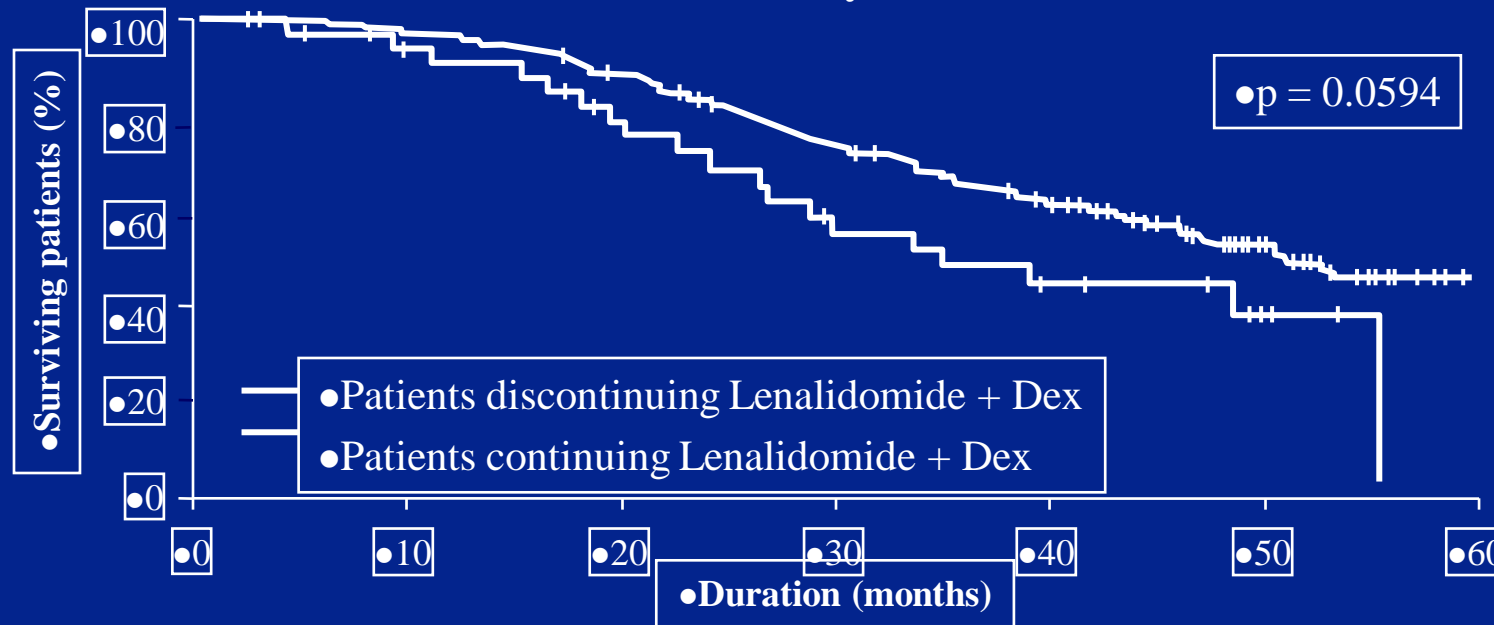
**C: je hrazeno maximum 8 (9) cyklů léčby**



# Longer treatment with Lenalidomide + Dex resulted in longer OS

•MM-009 and MM-010: subgroup analysis

•OS of patients treated with Lenalidomide + Dex who had a PR or better:  
continued treatment vs early discontinuation



	Patients n	Events, n (%)	Censored, n (%)	Median survival, months (95% CI)
Patients discontinuing Lenalidomide + Dex	38	19 (50)	19 (50)	<b>35.0 (26.4–55.7)</b>
Patients continuing Lenalidomide + Dex	174	82 (47)	92 (53)	<b>50.9 (43.0–NR)</b>

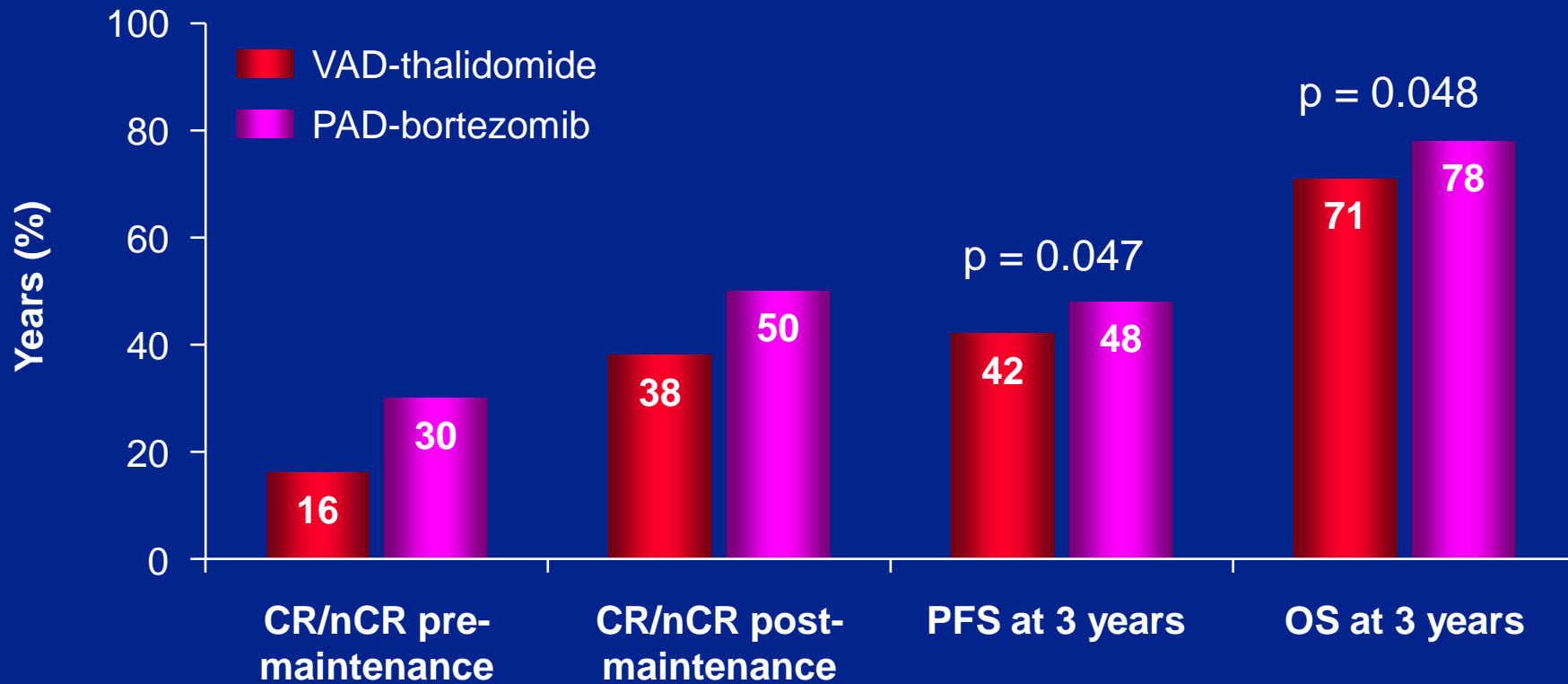
# Consolidation regimens post-ASCT improved response rates

Patients (N)	Consolidation	CR/nCR/sCR pre-consolidation (%)	CR/nCR/sCR post-consolidation (%)	Other outcome measures reported
330 <sup>1</sup>	Bortezomib single agent x 6 cycles vs no consolidation	20 vs 19 (p = NS)	49 vs 33 (p = 0.01)	6% vs 12% progression between 3 and 9 months (p = 0.08)
45 <sup>2</sup>	VD x 6 cycles	25	51	–
31 <sup>3</sup>	VRD x 2 cycles	35	52	–
46 <sup>4</sup>	VTD x 2 cycles	37	68	–
474 <sup>5</sup>	VTD vs TD x 2 cycles	30 vs 10 (p < 0.001)	60 vs 44 (p = 0.001)	Median PFS: not reached vs 42 months (p = 0.006)  OS: 84% vs 74% at 44 months (p = NS)

1. Mellqvist U-H, et al. Blood. 2009;114:[abstract 530]. 2. Sahebi F, et al. Blood. 2010;116:[abstract 2399]. 3. Roussel M, et al. Blood. 2010;116:[abstract 624]. 4. Roussel M, et al. Blood. 2010;116:[abstract 3041]. 5. Cavo M, et al. Blood. 2010;116:[abstract 42].

# Impact of bortezomib and thalidomide maintenance after ASCT

HOVON-65/GMMG-HD4 trial\*



\* Patients received one (HOVON) or two (GMMG) treatments with high-dose melphalan with ASCT.

# **Upgrade in MRD negativity with consolidation: GIMEMA study**

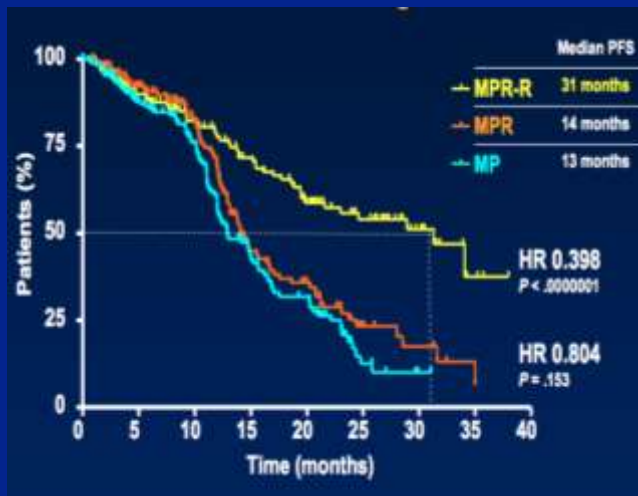
- **VTD compared with TD consolidation (x 2 cycles starting within 3 months post-ASCT) on MRD in MM patients treated in the phase 3 GIMEMA trial**
- **Results (VTD, n = 35; TD, n = 32)**
  - **upgrade in MRD negativity from 43% to 67% for VTD vs from 38% to 52% with TD (p = 0.05 for 67% vs 52%)**
  - **PCR bone marrow analysis showed a median 5 log reduction in tumour burden with VTD vs a 1 log reduction with TD (p = 0.05)**

# Lenalidomide maintenance significantly improves PFS

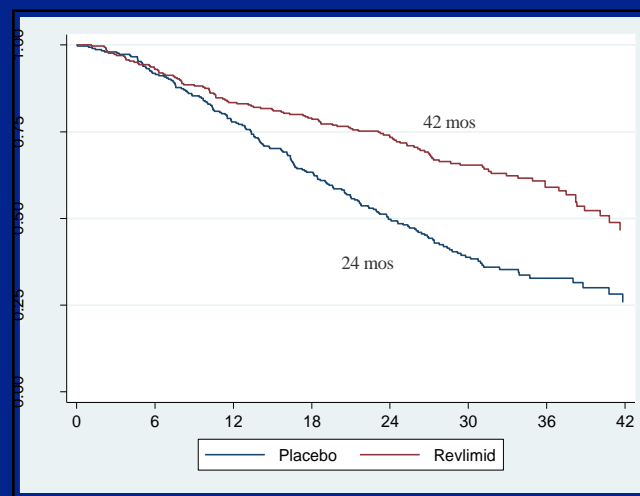
- **MM-015<sup>1</sup>**
- **NDMM/Continuous Therapy**

- **IFM 2005-02<sup>2</sup>**
- **Maintenance Therapy**
- **Post-SCT**

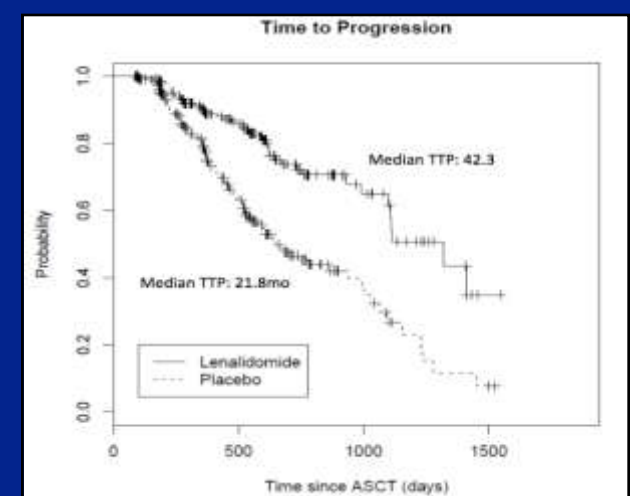
- **CALGB 100104<sup>3</sup>**
- **Maintenance Therapy**
- **Post-SCT**



● **HR 0.40, P < 0.001**



● **HR 0.50, P < 0.0001**



● **HR 0.40, P < 0.0001**

- 1. Palumbo A, et al. Blood. 2010; 116: Abstract 622
- 2. Attal M, et al. Blood. 2010; 116: Abstract 310
- 3. McCarthy P, et al. Blood; 2010; 116: Abstract 37

# IFM 2005 02 : Best Response<sup>a</sup>

	Placebo (N= 307)	Revlimid (N=307)	p value
CR ( IF - )	<b>23 %</b>	<b>25 %</b>	<b>0.495</b>
≥ VGPR	<b>71%</b>	<b>76 %</b>	<b>0.13</b>

<sup>a</sup> *IMW Criteria*

## IFM 2005 02 : Best Response<sup>a</sup>

	Placebo (N= 307)	Revlimid (N=307)	p value
CR ( IF - )	23 %	25 %	0.495
≥ VGPR	71%	76 %	0.13

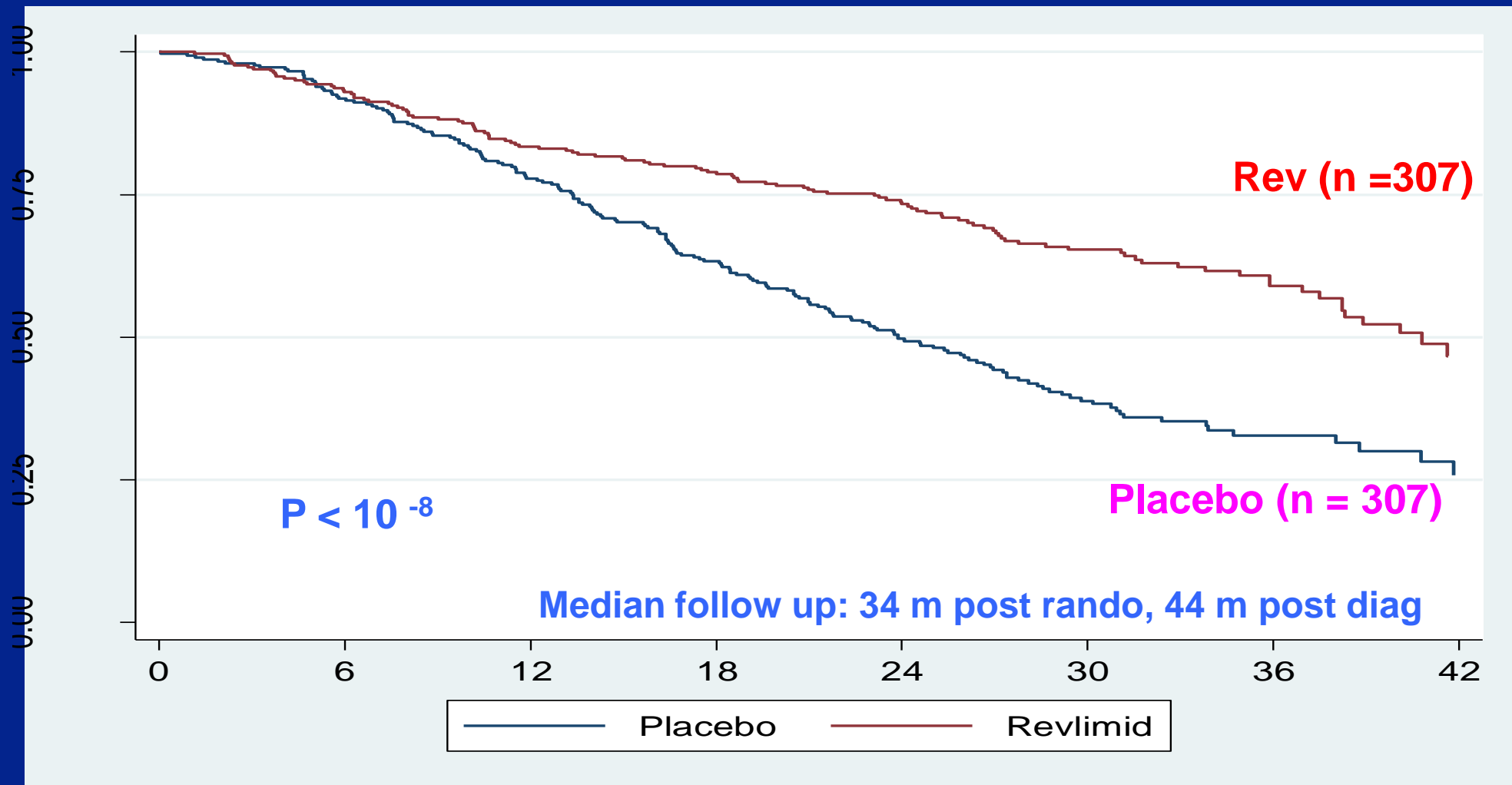
**Efekt udržovací léčby lenalidomidem nesouvisí s dosaženou maximální léčebnou odpovědí.  
Mechanismus je jiný, pravděpodobně imonumodulační**

# IFM 2005-02 : PFS

	Arm A N = 307	Arm B N = 307	P
Progression or Death	185	117	
Median PFS post rando (m)	24	42	
4-year post diag PFS (or 3-year post rando)	33%	60%	
Hazard Ratio	1	0.5	< 10 <sup>-8</sup>



# IFM 2005-02 : PFS from randomization



## IFM 2005-02 : OS (to November 2010)

	Placebo N=307	Revlimid N=307	p
Death	45	50	
5-year post diag OS (or 4-year post Rando)	81%	81%	
Hazard Ratio	1	1.12 (0.75-1.68)	0.57

**Současné nejúčinnější léčebné protokoly dosahují při přiměřené intenzitě mimořádných výsledků**

## **Závěr pro podmínku C: Je hrazeno maximálně 8 (9) cyklů léčby**

- A: Existují odborné podklady, které udávají prospěšnost dlouhodobé léčby před fixním limitem 8 cyklů**
- B: Existuje účinná konsolidační léčba**
- C: Mimořádně účinná je dlouhodobá udržovací léčba lenalidomidem**
- D: Kombinované režimy se zdají méně toxické a nejméně stejně účinné než režimy s jedním účinným drahým lékem (VTD)**

# Moderní protokoly léčby potřebujeme dostupné nejen v rámci klinických studií

---



---

**„CMG 2008 junior“**  
**Protokol RV-MM-EMN-441**

**and**

**„CMG 2010 senior“**  
**Protokol EMN 01**

**Clinical trials active in the Czech Republic  
for newly diagnosed patients**

# „CMG 2008 junior“

## Trial RV-MM-EMN-441

**Induction:** RD 4 cycles

**Collection of PBSC (Cy 3g/m<sup>2</sup>+ G-CSF)**

### **Randomization 1:**

**Arm A:** CRD 6 cycles

**Arm B:** ASCT (MEL 200)

### **Randomization 2: maintenance**

**Arms: A1, B1:** Lenalidomid

**Arms: A2, B2:** Lenalidomid+Prednison

# „CMG 2010 senior“

## Trial EMN 01

---

### Randomization 1:

Arm A: RD 9 cycles

Arm B: MPR

Arm C: CPR

### Randomization 2: maintenance

Arm A1, B1, C1: Lenalidomid

Arm A2, B2, C2: Lenalidomid+Prednison

# **Závěr**



# **Naše guidelines by měla být konzervativní, ale moderní a jdoucí s vývojem doby**

---

- **Léčebné cíle pro nemocné s MM**
  - **Dále prodloužit celkové přežití a minimalizovat dlouhodobé nežádoucí účinky**
- **Použití krátkodobé konsolidační léčby s cílem dosažení nejhlubší léčebné odpovědi je možné**
- **„Tailoring treatment“ podle stavu nemocného je důležité**
  - **Rozdílné a upravené režimy pro křehké nemocné seniory**

# **Naše guidelines by měla být konzervativní, ale moderní a jdoucí s vývojem doby**

- **Léčebné cíle pro nemocné s MM**
  - **Dále prodloužit celkové přežití a minimalizovat dlouhodobé nežádoucí účinky**
- **Použití krátkodobé konsolidační léčby s cílem dosažení nejhlubší léčebné odpovědi je možné**
- **„Tailoring treatment“ podle stavu nemocného je důležité**
  - **Rozdílné a upravené režimy pro křehké nemocné seniory**

**Dlouhodobým léčebným cílům je vhodné přizpůsobit diagnostické nástroje a léčebné strategie tak, aby i v reálné klinické praxi naši nemocní mohli dosahovat léčebných výsledků podobných jako v klinických studiích**

**Je potřeba adekvátně upravit nebo i zrušit omezující podmínky léčby – stop rules**

---

**A: Je-li dosaženo CR, pak ještě 2 cykly léčby**

**Je potřeba aktivně změnit a následně zrušit omezující podmínky léčby – stop rules**

**A: Je-li dosaženo CR, pak max. 2 cykly léčby**

**A: Není PR po 4 cyklech – stop léčby  
(u kterékoliv linie léčby)**

# **Je potřeba aktivně změnit omezující podmínky léčby – stop rules**

**A: Je-li dosaženo CR, pak ještě 2 cykly léčby**

**B: Není PR po 4 cyklech – stop léčby  
(u kterékoliv linie léčby)**

**C: je hrazeno maximum 8 (9) cyklů léčby**

**Děkuji za pozornost**

