

Změny v indikaci léků a doporučené postupy na základě „guidelines 2007“



Roman Hájek

21.4. 2007

Velké Bílovice

Basic Treatment Strategy

Algorithms

Protocols

Initial Treatment Strategy

Induction

Consolidation

Maintenance

Induction:

- VAD or VDD
- Thal + Dex
- MP or MPT

Lenalidomide + Dex
Bortezomib + Dex
PAD...others

High dose chemotherapy

Novel consolidation

Interferon / corticoids
Thalidomide or Thal + Dexamethasone

Lenalidomide + DEX
Bortezomib combo's, others

or
No Maintenance

Conventional therapy (VAD, MP)

Autologous transplantation

New drugs (Thal, Velcade, Revlimid)

Treatment aims in the 21th century

Treatment aims

- **Strong response - at least VGPR ($\geq 90\%$)**
 - **Long-term remission**
- &
- **Quality of life - maximal level**
 - **Short treatment & long interval without treatment**
 - **Thinking about future - no induction of toxicity which will block the use of other drugs in the future**

Basic Treatment Strategy

Basic Treatment Strategy

FOCUS ON LONG PERIOD OF LIFE WITH CANCER

10 YEARS

4 RELAPSES

**Rules
for the treatment of MM
according guidelines
of
CMG and SMS**

Reasons for the Treatment Discontinuation

**If we have more than one treatment options than we has
change treatment when it is:**

A: NOT EFFECTIVE

B: POORLY TOLERATED

Reasons for the Treatment Discontinuation

STABLE DISEASE

IS NOT SATISFIED RESPONSE

MINIMAL RESPONSE (M-Ig < 50%)

IS NOT SATISFIED RESPONSE

Reasons for the Treatment Discontinuation

STABLE DISEASE

IS NOT SATISFIED RESPONSE

MINIMAL RESPONSE (M-Ig < 50%)

IS NOT SATISFIED RESPONSE



WE NEED AT LEAST PARTIAL RESPONSE

Benefit of the new drugs - thalidomide and bortezomibe, lenalidomide

**New drugs have significant benefit for patients
with relapse and resistant disease**

The key rules are:

1. Do not use monotherapy

2. Reserve other new drugs for the future

Algorithms of the MM treatment

**Treatment Strategy
for
JUNIORS
(< 65 years)**

1. NEW DIAGNOSIS: TRANSPLANTATION
(gold standard)

2. FIRST RELAPSE: THALIDOMID
or **VELCADE**
based regimen

+ **re-transplantation** if the regimen is toxic
or response after 4 cycle is less than 50% (PR)

**3. THIRD RELAPSE: THALIDOMID
or VELCADE
based regimen**

+ re-transplantation if the regimen is toxic
or response after 4 cycle is less than 50%
(PR)

Léčba mnohočetného myelomu dle guidelines CMG ,
aktivní protokoly platné od 1.4.2007, pro pacienty
do 65 let -primoléčba

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom program JUNIOR

4x INDUKČNÍ REŽIM
CTD, CAD,

STIMULAČNÍ REŽIM

Cyklofosfamid 2500mg/m² + G-CSF 5-10ug/kg
Sběr štěpu dostačující na tři autologní transplantace

AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE

Melphalan 200mg/m²

Léčebná odpověď \geq VGPR
(pokles MIG \geq 90%)

Léčebná odpověď \leq VGPR
(pokles MIG \leq 90%)

Bez léčby,
dispensarizace do dalšího
relapsu

2.AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE
Melphalan 200mg/m²

Udržovací léčba
THALIDOMID
100mg denně
Maximálně 1 rok

**Treatment Strategy
for
SENIORS
(> 65 years)**

1. NEW DIAGNOSIS: THALIDOMID
based regimen or
melphalan-prednisone
(MP)

1.-3. FIRST RELAPSE: THALIDOMID
or **VELCADE**
based regimen or MP

Algorithms of the MM treatment

Summary

GOLD STANDARD

Melphalan 200mg/m²

day -1

single transplantation

for patients achieving VGPR

(70-80%)

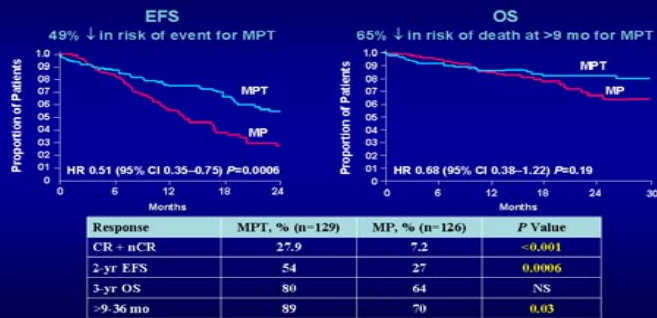
Attal et al. N Engl J Med. 1996; 335(2):91-7.

Změny oproti Guidelines z roku 2005

1. Thalidomid v primoléčbě
2. Interferon není doporučen jako ÚL
3. Udržovací léčba je jen „možná“ a to thalidomid 100mg/den po dobu maximálně 1 roku
4. PR po 4 cyklech a VGPR po léčbě jako klíčové rozhodovací body
5. Změny režimů při toxicitě a rezistenci

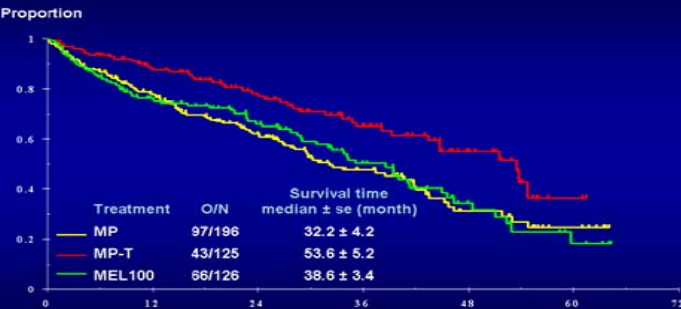
Thalidomide Based Regimens for Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma

MPT vs MP in Elderly Patients With MM: Event-Free Survival and Overall Survival

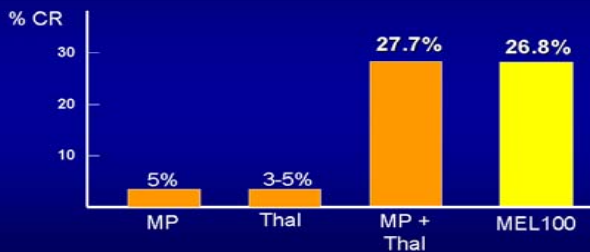


Adapted with permission from Palumbo A et al. *Lancet*, 2006;367:825

Overall Survival According To Treatment



Response To Therapy



**HOW TO
INTRODUCE
THE BENEFIT OF
thalidomide TO ALL
SUITABLE
PATIENTS**

Where we are staying NOW ?

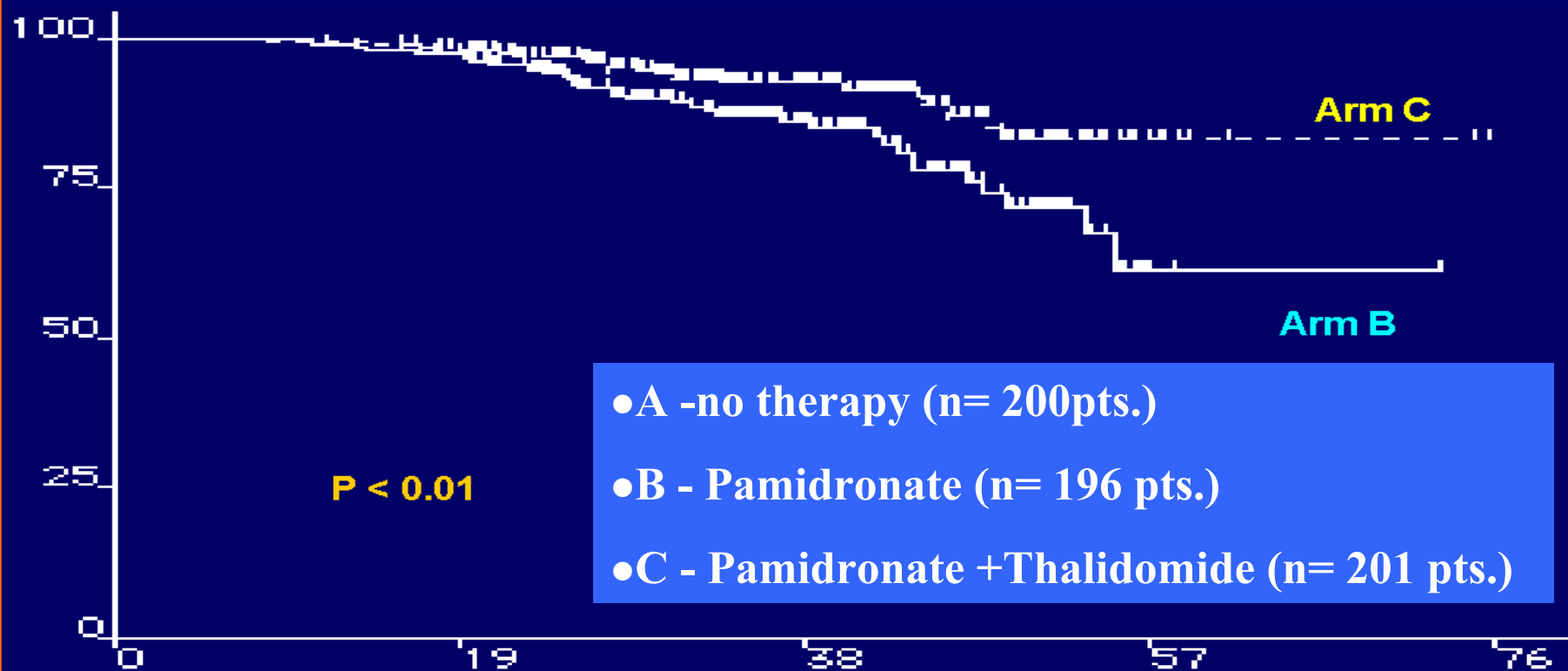
II. NEW POSSIBLE STANDARD IS

THALIDOMIDE 100MG/DAY

BUT OPTIMAL MT IS NOT KNOWN

Thalidomide maintenance after AT- Trial IFM 99 02

IFM 99 02 : Overall Survival According to Thal (Arm B versus Arm C).



Thalidomide maintenance after AT-Trial IFM 99 02

A -no MT; B - pamidronate; C - pam+thalidomid)

- Do studie bylo zařazeno celkem 597 pacientů - 3 ramena
- Celkově rameno s thalidomidem jasně lépe při hodnocení ve 4 letech doby do relapsu (interval event free survival)

A (37%) vs. B (35%) vs. C (50%) ; p=0,003

celkového přežití (overall survival):

A (87%) vs. B (76%) vs. C (74%); p=0,04

BUT ?!?!

Thalidomide maintenance after AT-Trial IFM 99 02

- 1.** delece chromozomu 13 byla spjata s významně nižší účinností thalidomidu a chovala se jako nezávislý prognostický faktor
- 2.** udržovací léčba thalidomidem neměla vliv na celkové výsledky pokud bylo dosaženo poklesu paraproteinu pod 90% vstupní hodnoty (VGPR).

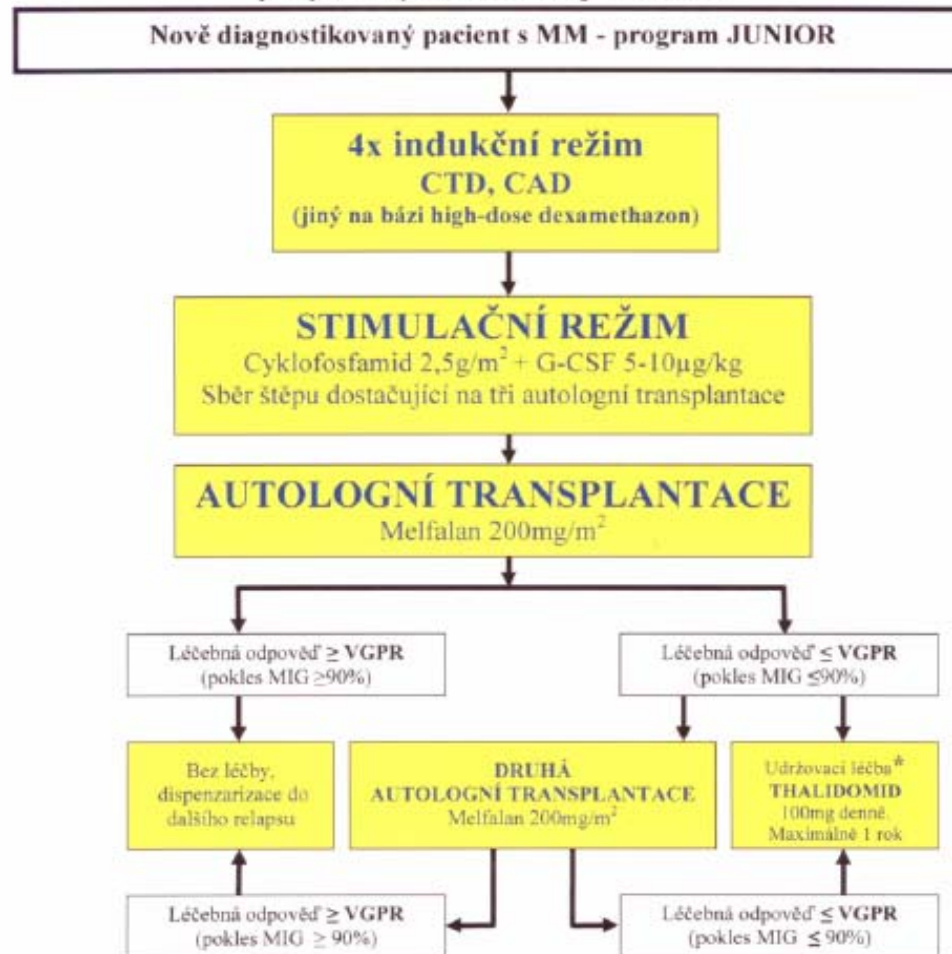
Thalidomide maintenance after AT-Trial IFM 99 02

3. Toxicita podané udržovací léčby přitom byla významná. Více než třetina nemocných (39%) muselo léčbu předčasně ukončit.

Průměrná podávaná dávka byla 200mg (50-400mg).

Prímoléčba onemocnění – sběr dat

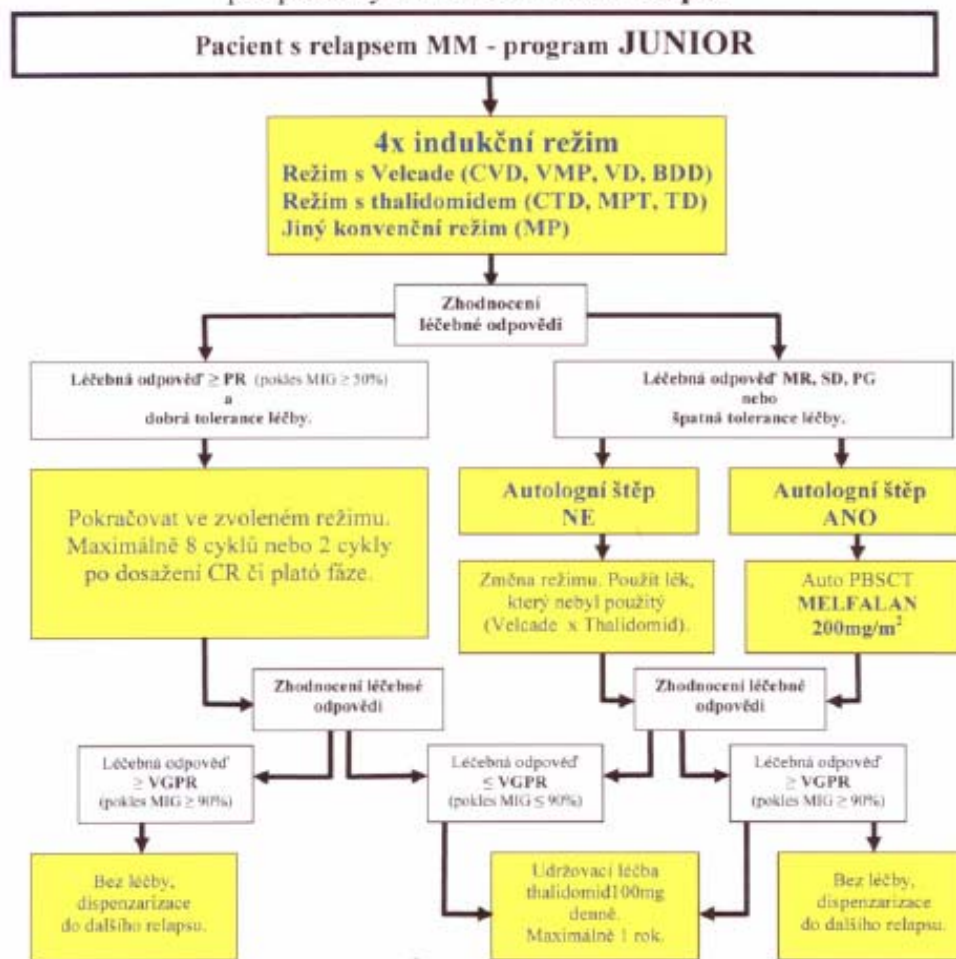
Léčba mnohočetného myelomu
pro pacienty do 65 let – primoléčba



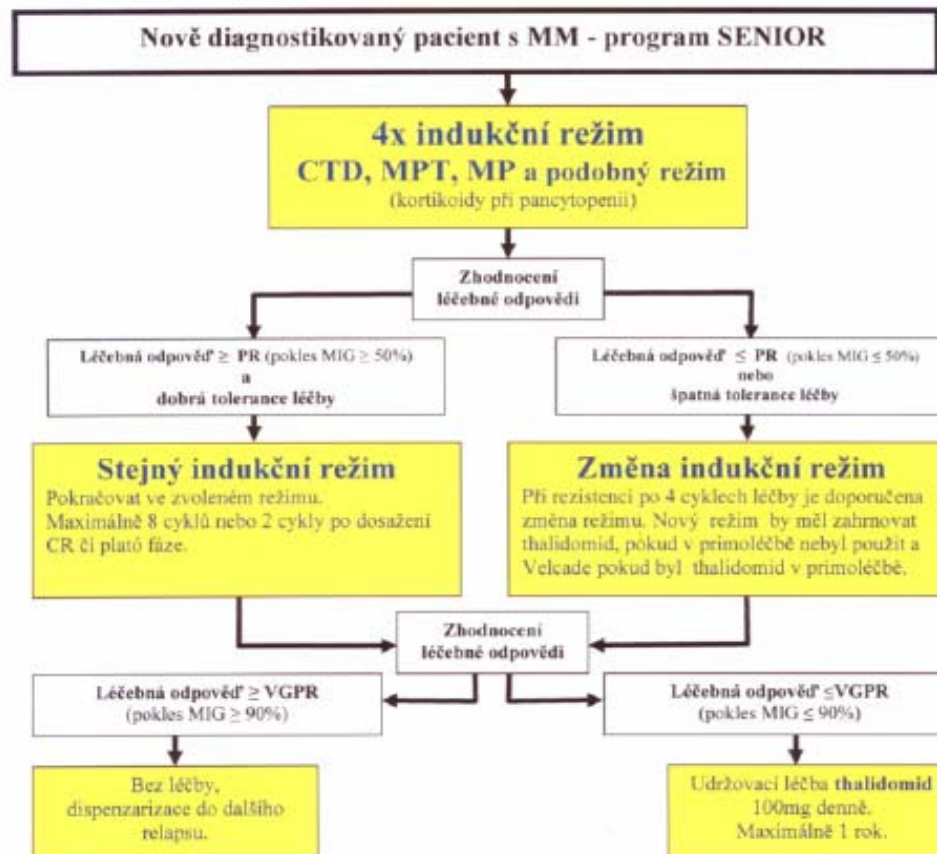
*pokud nelze provést druhou autologní transplantaci

Léčba relapsu onemocnění – sběr dat

Léčba mnohočetného myelomu
pro pacienty do 65 let – léčba relapsu

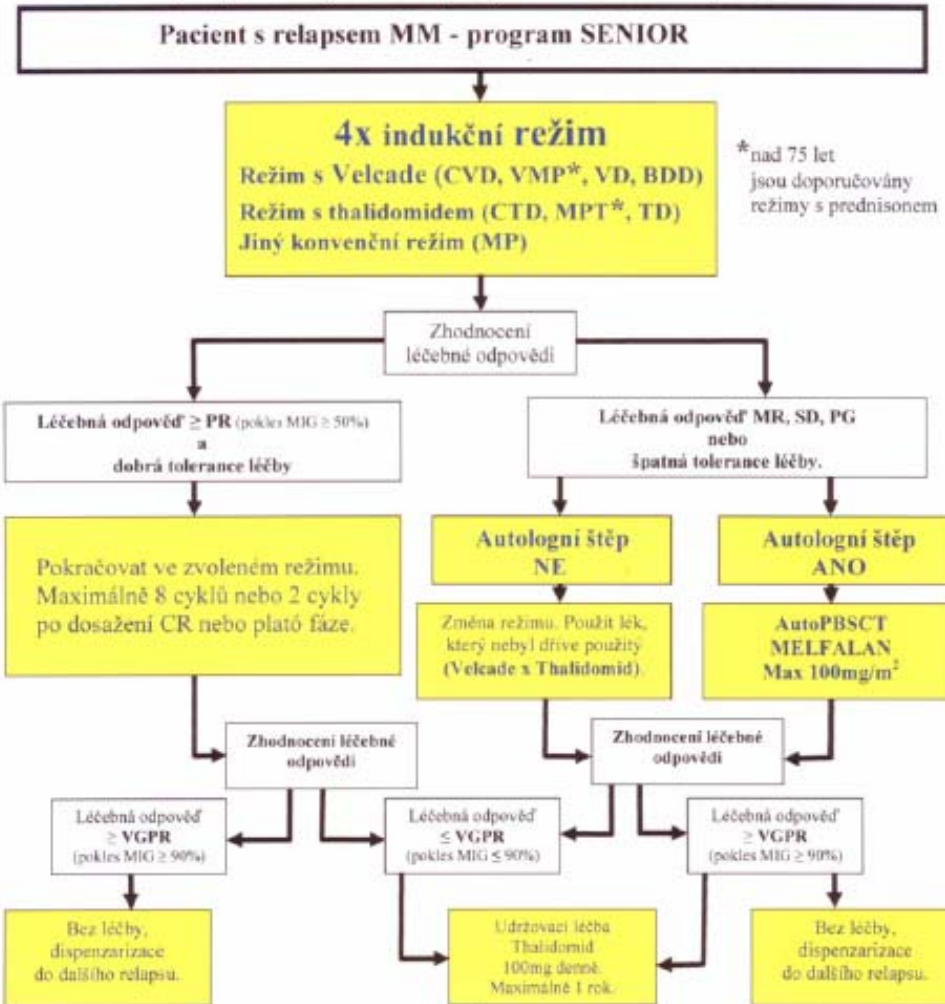


Léčba mnohočetného myelomu
pro pacienty **nad 65 let** – primol léčba



Léčba relapsu onemocnění – sběr dat

Léčba mnohočetného myelomu
pro pacienty nad 65 (75) let – léčba relapsu



Protocols

Režim CTD junior
(Cyklus se opakuje za 28 dní)

Identifikační údaje pacienta
Jméno: _____
r.č.: _____

Hmotnost (kg): _____ Výška (cm): _____ BSA (m²): _____

Charakteristika režimu:

Konvenční režim pro léčbu mnohočetného myelomu v primoléčbě, při relapsu či progresi onemocnění. Je vhodný pro nemocné do 65 let. Součástí režimu CTD je cyklofosfamid, thalidomid a dexametazon. Pokud je režim (4 cykly) použitý před sběrem krvetvorných kmenových buněk, je vhodné ukončit thalidomid 3 týdny před zahájením stimulace.

Rozpis režimu:

Cyklofosfamid 500mg/m² - i.v.	den 1. a 15.
625mg/m² - p.o.	
(Podání ráno po jídle)	

Thalidomid 200 mg/den p.o.	kontinuálně
(Podání večer, nejlépe před spaním)	

Dexametazon 40 mg/den p.o.	den 1.- 4. a 15.- 18.
(Podání ráno po jídle)	

Nezbytná opatření: nízkomolekulární heparin 50-100 MU/kg (po celou dobu podávání).

Doporučená opatření: omeprazol 1-2x20mg/den a flukonazol 100mg 2x1 při dexametazonu, cotrimoxazol 480mg 1x1.

Režimová opatření při užívání thalidomidu: strava s vysokým obsahem vlákniny, jako prevence zácpy. Laxativa i preventivně při analgetické léčbě opiáty.

Péče o pokožku – promašřování.

EMG vyšetření fakultativně v pravidelných půlročních intervalech.

Cyklu	Start	Redukce	Redukovaná dávka (zkratka)	Toxicita/Komplikace	Zapsal
CTD č.	(datum)	(ano/ne)	(redukce%dávký) celková dávka	Stručný popis	
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

Je doporučeno zvážit změnu léčby, nebylo-li dosaženo partiální remise PR (pokles M-Ig o 50%) po 4 cyklech léčby. Doporučuje se podat max. 8 cyklů léčby nebo 2 cykly po dosažení platů či CR. Při výskytu nežádoucích účinků většího než 3 stupně dle NCI je doporučeno snížit dávky léku, který toxicitu způsobil. K monitorování nežádoucích účinků slouží tabulka na zadní straně protokolu.

DATUM	TOXICITA THALIDOMID										TOXICITA DEXAMETHASON			TOXICITA CFA			TOXICITA ZPŮSOBENÁ VÍCE LÉKY				DALŠÍ	
	ZÁCPA	OSPALOST	NEURIPATIE	EXANTÉM	ZHORŠENÉ VIDĚNÍ	SLUCHÁ ÚSTA, KŮŽE	EDÉMY	TINNITUS	TŘES	RETENCE TEKUTIN	ZÁLUDEČNÍ ULCERACE	ZMĚNY PSYCHIKY	DETRAKČNÍ SYNDROM	HEMORAG. CYSTITIDA	ALOPECIE	NAUSEA, ZVRACENÍ	TROMBÓZA	MYKOTICKÁ INFEKCE	INFEKČNÍ KOMPLIKACE	NEUTROPENIE		

Do tabulky se vyplňují stupně toxicity dle WHO stupeň 0-4

Stupně periferní neuropatie dle NCI CTCAE (Grade: 0-4)

Stupeň toxicity	Periferní sensorická neuropatie	Neuropatická bolest
0	Normální nález	Bez bolesti
1	Ztráta hlubokých slachových reflexů nebo parestézie bez vlivu na funkci	Mírná bolest bez vlivu na funkci
2	Senzorická alterace nebo parestézie narušující funkci, ale ne denní aktivity	Střední bolest, nenarušující denní funkci
3	Senzorická alterace nebo parestézie narušující denní aktivity	Silná bolest, závažně narušující denní funkci
4	Senzorická alterace nebo parestézie vyřazující z běžné činnosti	Bolest vyřazující z běžné činnosti

Redukce thalidomidu je možná až na dávku 50mg obden když se vyskytne hematologická toxicita stupně 4, nebo nehematologická toxicita stupně 3.

Při výskytu neuropatie gr.2 je vhodné dávku thalidomidu redukovat o 1 stupeň a je doporučeno nasadit terapii dle zvyklosti pracoviště a konzultace neurologa (např. gabapentin až dávce 300mg 3 x denně). Při EMG nálezu těžké neuropatie by neměl být thalidomid používán.

VELCADE based regimens

CVD junior and senior

VMP junior and senior

(VD junior and senior)

THALIDOMIDE based regimens

CTD junior and senior

MPT junior and senior

(TD junior and senior)

(Cyclophosphamide or melphalan; corticoids; new drug)

Změny oproti protokolům z roku 2005

1. Všechny protokoly rytmus 4 týdnů
2. **Modulace intenzity JUNIOR vs. SENIOR**
3. **Důraz na monitoraci toxicity a časné redukce dávek při st. III-IV**
4. **KOMBINACE:
kortikoid + alkylační látka + nový lék**
5. **Možnost výběru**

CTD junior vs senior

JUNIOR

500mg i.v.
(625mg p.o.)

200 mg

40 mg

Cyclophosphamide

day 1, 15 vs. Daily

Thalidomid

Dexamethazon

day 1-4, 15-18

SENIOR

50 mg

100 mg

20 mg

**CYCLOPHOSPHAMIDE based regimens
(CVD, CTD, CD)**

versus

**MELPHALAN based regimens
(MPT, VMP, MP)**

Conlusions

**Autologous transplantation
is gold standard**

**for newly diagnosed patients
with MM at age under 65**

and

**re-transplantation is very good
treatment option**

for relapsed patients

Our strategy for routine life in period 2007-2010

**To use thalidomide based regiment
as first line treatment
in all elderly patients
up front**

{activation from April 1, 2007}

Our strategy for routine life in period 2006-2010

**To use VELCADE/THALIDOMIDE
based regiment
as second and third line treatment
in all patients**

Our strategy for routine life in period 2006-2010

SUMMARY

We need use new drugs in elderly patients to achieve the similar results as in younger patients using autologous transplantation

We need less toxic and more safe induction treatment than VAD for younger patients

How can patients organizations help?

It is very important, if any of evaluated therapies is considered as new perspective treatment.

The more important is, if the most patients can benefit from this treatment in the short time period.

Rapid introduction of new effective therapeutic strategy is the place for active patient organizations.

Výhody společných algoritmů a protokolů

1. Kdo si není zcela jistý s optimální léčbou - neudělá chybu
2. **Optimalizace léčby novými léky (přínos versus nežádoucí účinky)**
3. Možnost společného hodnocení dat a různých protokolů
4. **Ochrana lékařů - léčba podle guidelines**

Thank you for you attention

