

Změny v guidelines léčby mnohočetného myelomu

Vladimír Maisnar

**II. interní klinika – OKH
FN a LF UK Hradec Králové**



**VI. národní workshop o MM
Velké Bílovice 19. 4. 2008**



Vzájemné srovnání výsledků léčby

	Standardní CHT	Vysokodávková CHT	Nové léky
Celková léčebná odpověď	30 – 60%	60 – 80%	80 – 100%
Kompletní remise	< 10%	15 – 20%	30 – 50%
Medián přežití	30 – 36 měsíců	40 – 62 měsíců	60 – ??? měsíců
Léčebná úmrtnost	< 5%	< 5%	< 5%

Nové léky již v primoterapii MM

- **Poměrně rychlý nástup účinku**
 - vhodné léky pro indukční léčbu (nepoškozují KB)
- **Vedou k zlepšení OR, prodloužení TTP i OS !**
 - někdy i u nemocných s negativními PF (např. CH13)
- **Starší nemocní je tolerují obdobně jako mladší**
- **Současný stav v rámci České republiky**
 - thalidomid: schvalován pro primoterapii MM od 1. 1. 2008
 - bortezomib: očekává se schválení na podzim 2008
 - lenalidomid: schválení SÚKL, při vstupní neuropathii

Nové možnosti indukční léčby MM

**Léčebná odpověď
(lepší než PR)**

Typ použité léčby

Dexamethason

42-46%

VAD (is „dead“)

65%

Thal/Dex

58-68%

Velcade/Dex

90%

Revlimid/Dex

91%

Velcade/Adria/Dex („PAD“)

95%

Kombinace nových léků („CVTD“)

95-100%

= kombinované režimy upřednostněny pro vyšší ORR

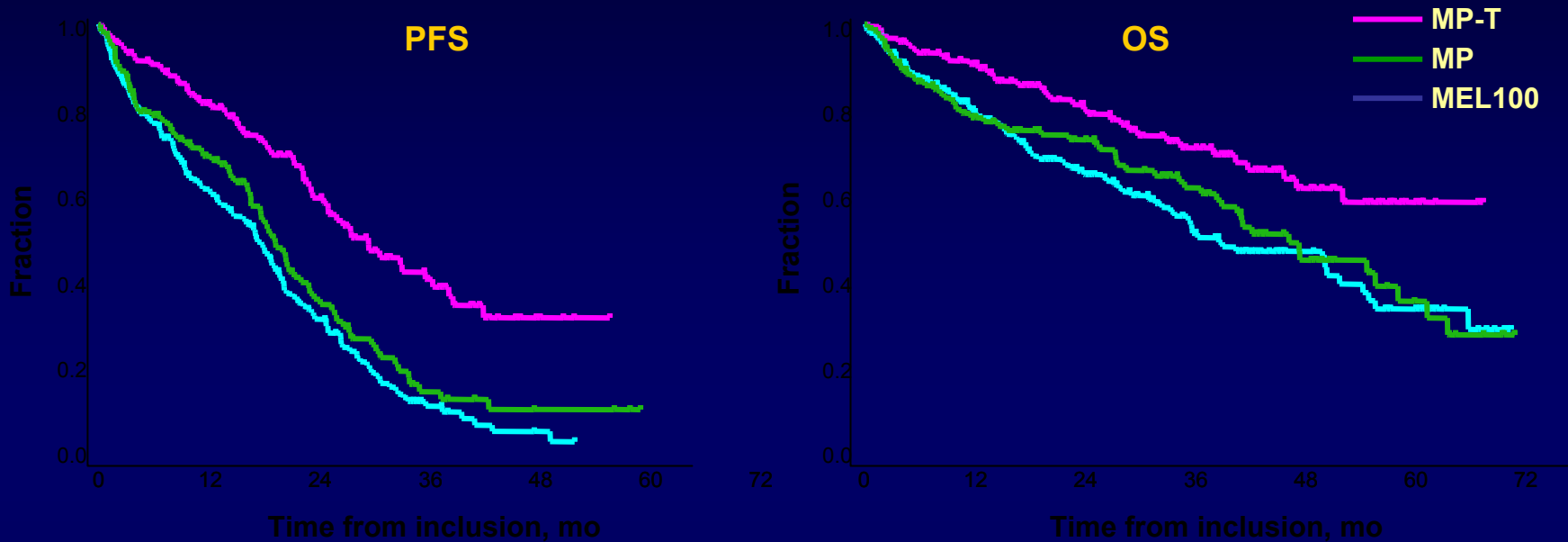
Volba typu indukční léčby MM

- závisí na několika vstupních faktorech:
 - věk (možnost vysokodávkové léčby)
 - celková fyzická zdatnost
 - komorbidity
- „zlatým standardem“ u nemocných > 65 let = MPT
 - obdobné ambice do budoucna má režim MPV (studie VISTA) resp. režimy s lenalidomidem
- u nemocných < 65 let je dnes ideálním postupem jejich zařazení do běžících klinických studií zkoumajících účinek nových léků
 - např. VTD x CVTD, do budoucna CMG 2008

Thalidomid v indukční léčbě MM

- Léčba thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem je referenčním standardem u všech nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací křevetvorných buněk, a to na základě výsledků tří randomizovaných klinických studií (úroveň důkazu Ia).
- Chemoterapeutické postupy s thalidomidem nebo bortezomibem, střední dávkou glukokortikoidu a případně cytostatikem, které nepoškozuje kmenové hemopoetické buňky (např. antracyklin, etoposid, vinkristin, cyklofosfamid,...). Po tomto režimu lze provést sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a následně podat vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací těchto buněk (úroveň důkazu Ib).

MP vs. MP-T and MP vs. Mel100 in newly diagnosed elderly MM patients: response*



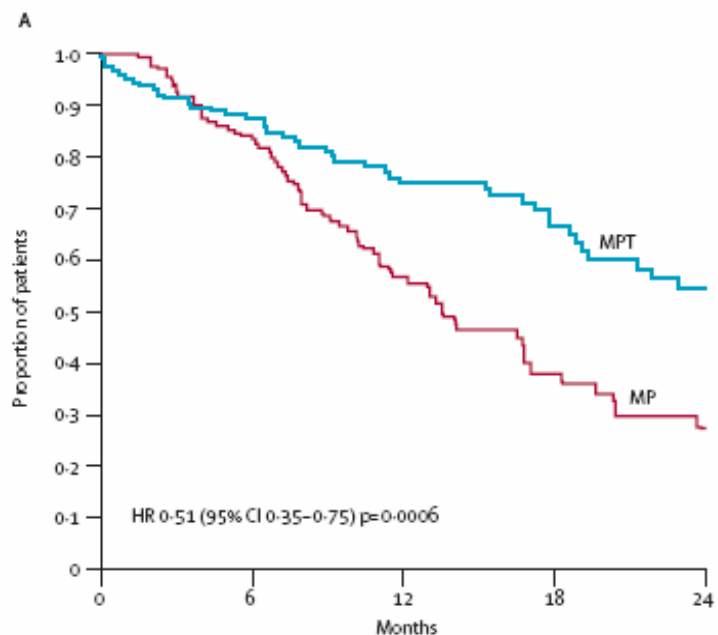
Treatment	PFS, mo	P value	OS, mo	P value
MP	17.2 ± 1.5	<0.0001	30.3 ± 5.8	0.0008
MP-T	29.5 ± 3.6		>56	
MEL 100	19.0 ± 1.3	0.0001	38.6 ± 3.0	0.014

*3rd interim analysis (5/1/2005); median follow-up time (±SEM) = 32.2 ± 1.8 mo

Přínos nových léků v indukční léčbě MM

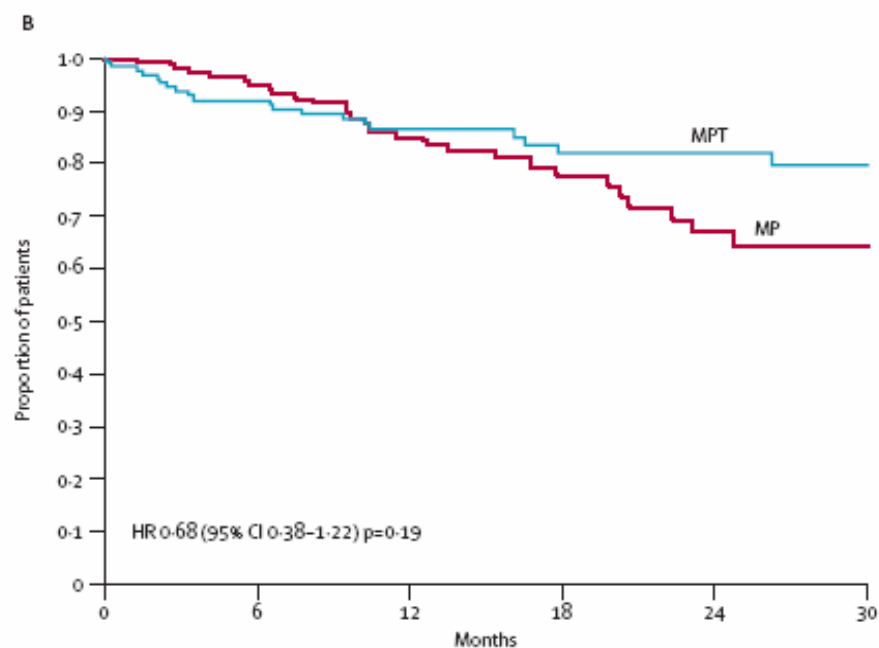
- Porovnání režimů MP a MPT \Rightarrow přínos thalidomidu !
(Palumbo A. *Lancet*. 2006; 367: 825.)

DFS



Number at risk	0	6	12	18	24
MPT	129	106	70	43	26
MP	126	97	49	21	10

OS



Number at risk	0	6	12	18	24	30
MPT	129	111	79	52	38	20
MP	126	111	72	42	27	13

Phase III Trial: Thal/Dex x Dexamethason in patients with newly diagnosed MM

Results

Outcome	Response (%)	DVT (%)
Thal 200 mg/d + Dex 40 mg/d* *d 1-4; 9-12; 17-20 for 4 mos	63	18
VS		
Dex 40 mg/d* alone *d 1-4; 9-12; 17-20 for 4 mos	42	3

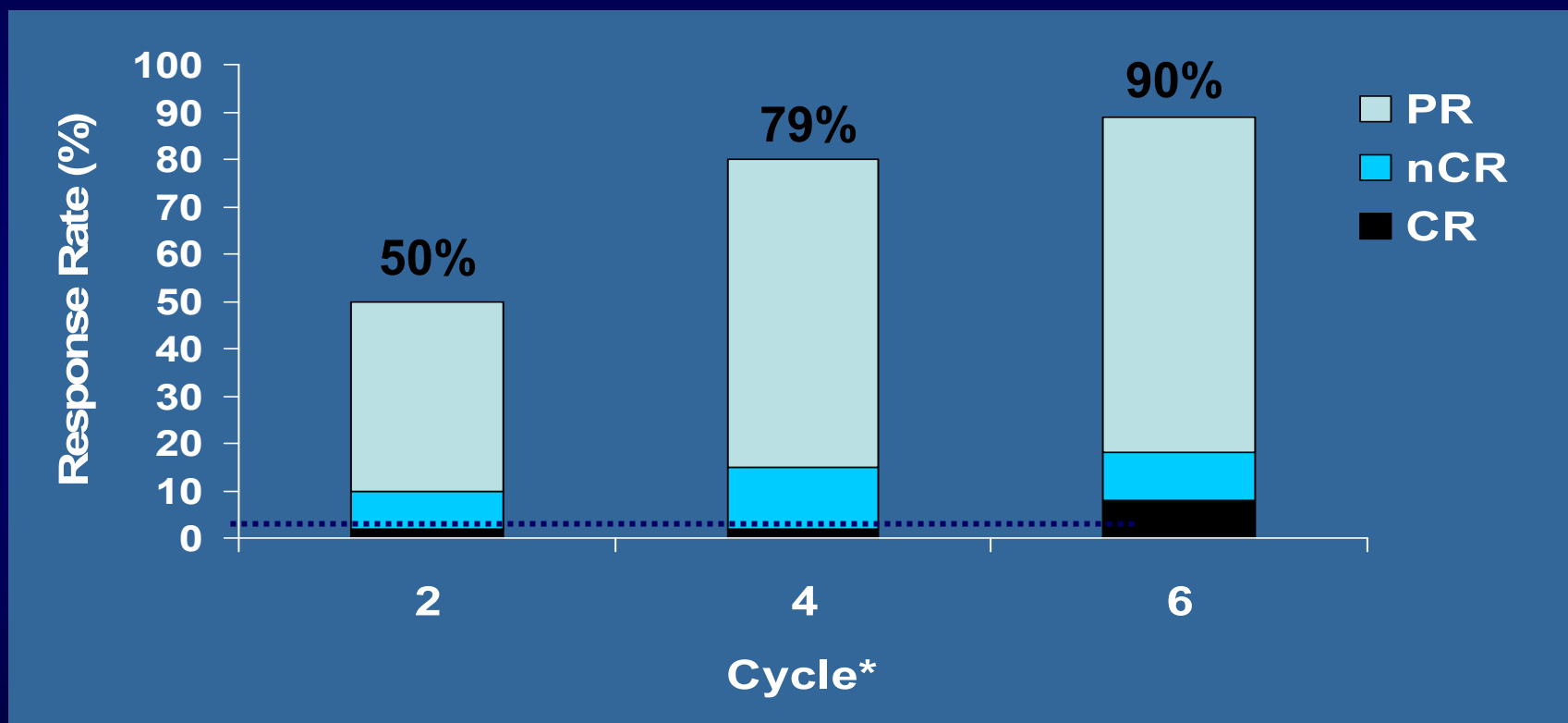
Bortezomib v indukční léčbě MM

- Bortezomib bude od roku 2008 nově zařazen a doporučen v primoléčbě všech nemocných na základě výsledků jedné randomizované studie u seniorů a jedné randomizované studie u juniorů (indukční předtransplantační režim) (úroveň důkazu Ib).
- Léčba bortezomibem v kombinaci s melfalanem a prednisonem je nově zjištěný vysoce účinný režim, který lze považovat za doposud nejúčinnější režim (hodnoceno počtem dosažených kompletních remisí) u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii. Jeho použití v primoléčbě je plně indikované na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (úroveň důkazu Ib).
- Chemoterapeutické postupy s thalidomidem nebo bortezomibem, ... nepoškozují kmenové hemopoetické buňky.

Bortezomib v primoterapii MM

Study	N	Regimen	CR/nCR	CR+PR	Stem Cell Harvest
Jagannath	32	Vc +/- dex → SCT	25%	88%	8/8 successful harvests, 6 PBSCT
Cavenagh	21	PAD Vc + Adria + dex → SCT	29% 57%	95% 95%	20/21 successfully mobilized, 18 PBSCT
Harousseau	30	V-HD Dex Vc + high dose dex → SCT	17%	73%	SC harvest adequate for all 29 patients collected
Alexanian	30	VTD Vc + thal + dex → SCT	NA	80%	PBSC collected in 12/12 pt, 12 PBSCT
Barlogie	57	TT3 Vc + DT-PACE → SCT x2 → VDT-PACE + Thal dex	80%	NA	Robust mobilization, harvest after cycle 1 is preferable
Uy	34	Vc after thal or anthracycline → SCT	33%	89%	SC harvest adequate for all patients in 1 or 2 collections
Mateos/San Miguel	11	MPV Vc + mel + prednisone	18%	91%	Not done
Richardson	33	Vc single-agent	4%	45%	Not reported

Velcade ± Dexamethasone for previously untreated multiple myeloma



Změna dávkování dexamethasonu u MM

- Celková dávka dexamethasonu u juniorů byla snížena (v USA na 33% původní dávky z důvodu prokázané vysoké toxicity u tradičních režimů s původní dávkou dexametazonu 360mg na jeden cyklus (např. VAD))

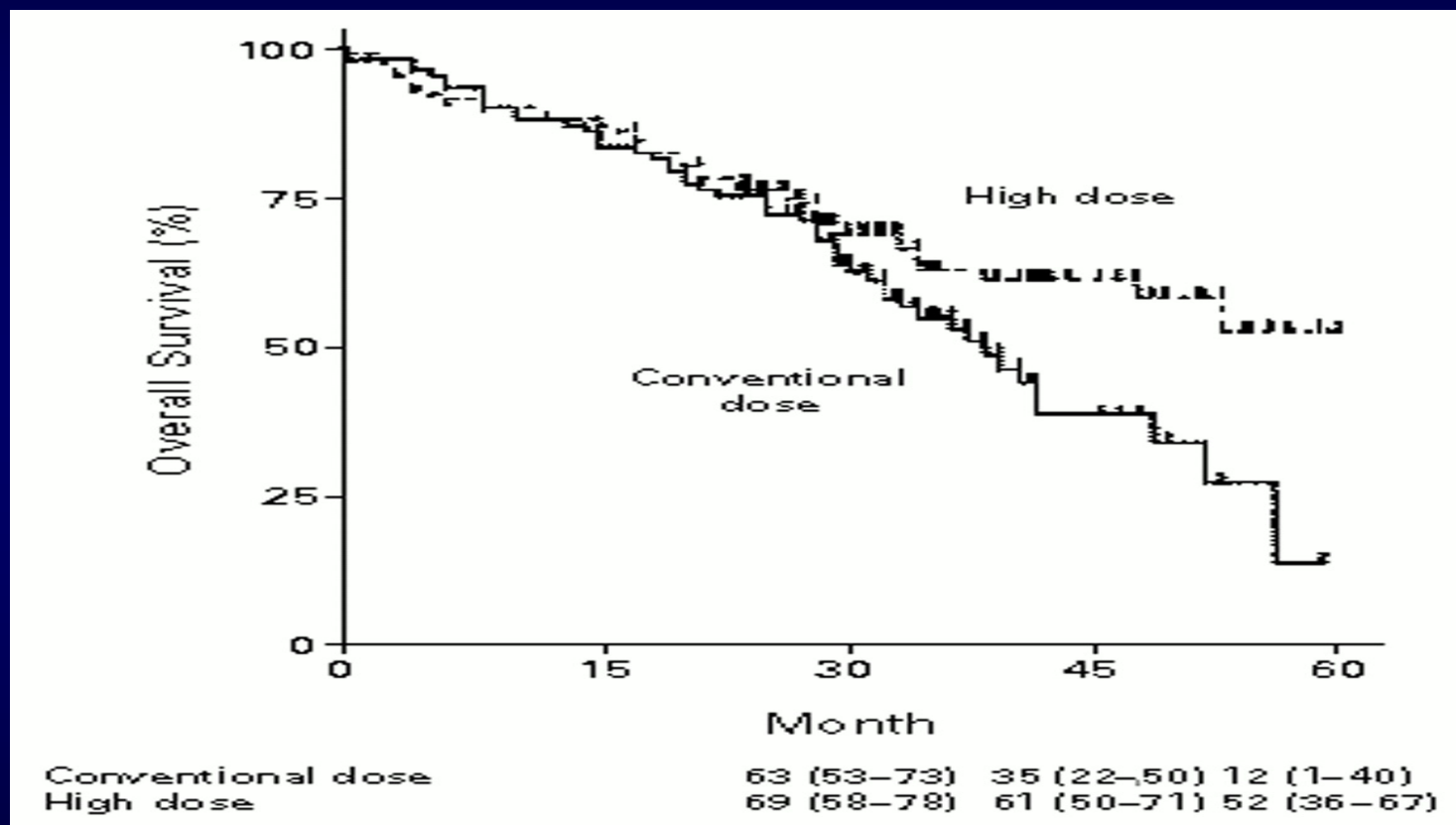
= v našich protokolech došlo k snížení na 50-66%, tj. 240mg u juniorů, a na 33%, tj. 120mg u seniorů



Místo dříve používaných režimů se 40mg p.o. (i.v.) denně dny 1-4, 10-13 a 20-23 se nově doporučuje používat režim se stejnou dávkou pouze dny 1-4 a dny 15-18 v průběhu 28-denního cyklu s využitím dávky 40mg u juniorů a 20mg u seniorů.

Přínos transplantační léčby u MM

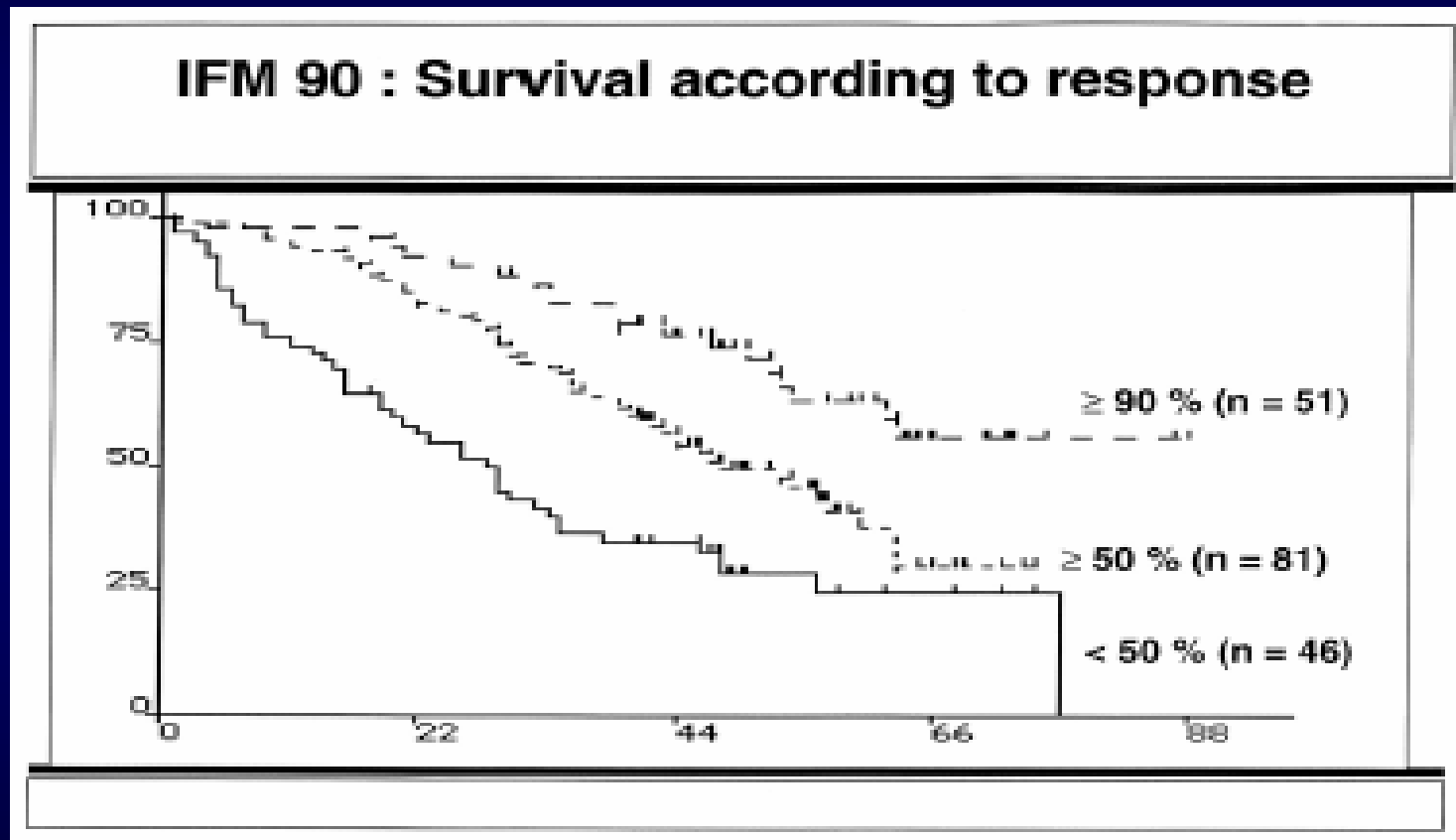
Attal M, et al. *NEJ Med* 1996; 335: 91-7.



= role autologní transplantace jak v primoléčbě, tak i relapsu onemocnění zůstává neměnná, zatím tedy nezpochybnitelná

Cílem je dosažení „very good“ PR

Attal M, et al. *NEJ Med* 1996; 335: 91-7.



= pružnost ve výběru a změnách léčby dle účinnosti hodnocené vždy po podaných 4 cyklech CHT s cílem dosažení VGPR !

Současné definice léčebné odpovědi

molekulární CR	PCR negativní KD
kompletní remise (CR)	negativní imunofixace a normální počet PC ($\leq 5\%$)
„stringent“ CR (sCR)	norm. FLC + NE ! klonalita !
„very good“ PR (VGPR)	$\geq 90\%$ pokles PP
parciální remise (PR)	$\geq 50\%$ pokles PP
stabilní onemocnění (SD)	nedosažení PR až PP $< 125\%$
progresivní nemoc (PD)	$\geq 25\%$ nárůst PP nebo nová kostní ložiska

Celková léčebná odpověď (ORR) = CR + PR (MR již ne !)

Léčba MM dle guidelines CMG, primoléčba pro pacienty do 65 let



= udržovací léčba jen v případě nedosažení VGPR

Dávky pro seniory jsou sníženy z důvodu tolerance

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 nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu, relapsu či progresu onemocnění u nemocných do 65 let, ve složení cyklofosfamid, thalidomid a dexametazon.

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. večer kontinuálně
(Podání večer, nejlépe před paním.)

Dexametazon 40 mg/den p.o. ráno 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 1-2 x 20 mg/den a flukonazol 100mg 2x1 při dexametazonu, cotrimoxazol 480mg 1x1.

Režimová opatření při užívání thalidomidu: strava s vysokým obsahem vlákniny, jako prevence zácpy, nepostačuje-li použití laxativ, obzvláště při analgetické léčbě opiáty.

Péče o pokožku – promašťování.

EMG vyšetření v pravidelných pľtročnřch intervalech.

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

Je doporučeno nepokračovat v léčbě nebylo-li dosaženo parciální remise PR (pokles M-Ig o 50%) po 4 cyklech. Doporučuje se podat maximálně 8 cyklů léčby, nebo 2 cykly po dosažení plató ři CR. Před plánovanou transplantací se podají 4 cykly léčby a provedení AT s následnou UL. Není-li AT možná lze pokračovat v CTD (max.2.cykly po dosažení plató ři CR). Při výskytu nehematologické toxicity větší než st.3 dle NCI je doporučeno snížit dávky léku, který toxicitu způsobil. Při výskytu nežádoucřch účinků je doporučeno zvážit redukce dávky a nebo oddálení zahájení dalšího cyklu. Při trombocytopenii nutná redukce alkeranu 25% - 50%.

Režim CTD senior (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 primolččbě, při relapsu ři progresi onemocnění. Je vhodný pro starší nemocné nad 65 let. Součástí režimu CTD je cyklofosfamid, thalidomid a dexametazon.

Rozpis režimu:

Cyklofosfamid 50 mg p.o. kontinuálně
(Podání ráno po jídle)

Thalidomid 100 mg/den p.o. kontinuálně
(Podání večer, nejlépe před spaním)

Dexametazon 20 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, nepostačuje-li použití laxativ, obzvláště při analgetické léčbě opiáty.

Péče o pokožku – promašťování.

EMG vyšetření fakultativně v pravidelných pľtročnřch intervalech.

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

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

Důraz na monitoraci a profylaxi vedlejších účinků léků

ČÍSLO CYKLU	TOXICITA VELCADE						TOXICITA THALIDOMID						TOXICITA DEXAMETHASON			TOXICITA ZPŮSOBENÁ VÍCE LÉKY							
	NEVOLNOSTI, ZVRACENÍ	HYPOTENZE, KOLAPS	PRŮJEM	TĚLESNÁ SLABOST	NECHUTENSTVÍ	TROMBOCYTOPENIE	NEUTROPENIE	ZÁCPA	OSPALOST	ZHORŠENÉ VIDĚNÍ	SUCHÁ ÚSTA, KŮŽE	EDÉMY	TINNITUS	TŘES	RETENCE TEKUTIN	ŽALUDEČNÍ ULCERACE	ZMĚNY PSYCHIKY	DETRAK. SYNDROM	TROMBOSA	MYKOTICKÁ INFEKCE	INFEKČNÍ KOMPLIKACE	PERIFER. NEUROPATIE	DALŠÍ
1. Den 1.																							
Den 11.																							
2. Den 1.																							
Den 11.																							
3. Den 1.																							
Den 11.																							
4. Den 1.																							
Den 11.																							
5. Den 1.																							
Den 11.																							
6. Den 1.																							
Den 11.																							
7. Den 1.																							
Den 11.																							
8. Den 1.																							
Den 11.																							

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 šlachových 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 Velcade je možná na dávku 1,0 mg/m² a dále na 0,7mg/m² redukce o jeden stupeň vždy když se vyskytne hematologická toxicita stupně 4, nebo nehematologická toxicita stupně 3. Je rovněž možno jednotlivou dávku vynechat a s redukcí počkat na příští objevení se toxicity.

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 obou léků redukovat o 1 stupeň a je doporučeno nasadit terapii dle zvyklostí pracoviště a konzultaci neurologa (např. gabapentin až dávce 300mg 3 x denně).

Možnosti podpůrné léčby u MM

- **Bisfosfonáty – pozor na hypokalcémii**
 - Zolendronat, Pamidronat a Ibandronat i.v. á 4 týdny
 - Clodronat a Ibandronat per os
 - **Léčba anémie: erythropoetin, deleukotizované přípravky**
 - **Korzety, chirurg. stabilizace, vertebroplastiky**
 - **Dialýza event. plazmaferéza**
 - **Léčba bolesti – opiáty – různé aplikační formy**
 - **Psychologická péče resp. antidepressivní medikace**
 - **Rehabilitační a lázeňská léčba (Karlova Studánka)**
- ⇒ **Využití podpůrné léčby vede k zlepšení kvality života !**

PŘEDPOKLÁDANÝ PŘÍNOS LÉČBY NOVÝMI LÉKY

50% nemocných přežívá 6 let

30% nemocných přežívá >10 let

Věříme, že se vlivem projektu CRAB sníží počet nemocných s pozdě diagnostikovaným MM.

POZDĚ
DIAGNOSTIKOVANÝ PACIENT
S MNOHOČETNÝM MYELOMEM - VYSLOVTE PODEZŘENÍ VČAS!

CRAB

JANSSEN-CILAG
a *pharmaceutical company*

Registr monoklonálních gamapatií



Časnou diagnostikou za lepší kvalitu života !



Děkuji za pozornost !



- Klinická studie VISTA je první randomizovanou studií fáze 3 hodnotící přínos bortezomibu u nově diagnostikovaných starších nemocných s mnohočetným myelomem, kteří nejsou indikováni k léčbě autologní transplantací. Ve studii je srovnáno 9 šesti-týdenních cyklů kombinace melfalan a prednison (MP) versus ta samá kombinace s Velcade (MPV). VISTA studie byla ukončena předčasně, neboť byla jednoznačně prokázána vyšší účinnost režimu MPV ve všech sledovaných parametrech: Celková léčebná odpověď 82% vs. 50%, kompletní remise 30% vs. 4% pro režim MP. Doba do relapsu (TTP) byla prodloužena (24 vs. 16,6 měsíce) s 52% redukcí rizika progresu ve prospěch režimu MPV. Zlepšení bylo pozorované u všech podskupin nemocných, včetně podskupin se špatnou prognózou (cytogenetika, porušené ledvinné funkce, pokročilé stádium MM). Studie navíc prokázala i zlepšení celkového přežití ve skupině léčené režimem MPV. Předpokládané 2-leté přežití je 82,6% vs. 69,5% pro režim MP. Nežádoucí účinky se vykytovali ve vyšší četnosti při použití režimu MPV (46% vs. 36%) a ve vyšší četnosti byly pozorované při použití režimu MPV následující toxicity (>st.3]: gastrointestinální toxicita (13% vs. 5%), periferní neuropatie (14% ve skupině MPV). Nicméně v obou ramenech studie přerušilo léčbu z důvodu toxicity podobný počet nemocných (14%).
Závěry studie jsou tedy následující:
 1. Režim MPV zajišťuje dosažení vysokého počtu kompletních remisí (30%)
 2. Velmi časně, již po dvou letech sledování byl prokázán pozitivní vliv režimu MPV na celkové přežití
 3. Režim MPV rovněž nabízí prodloužení doby do další léčby
 4. Výsledky jsou podobné pro všechny prognosticky rizikové skupiny nemocných.

Citace abstrakt: San Miguel, ASH 2007