

# Principes de traitement du Myélome Multiple

Louis Bergeron, pharmacien  
Journée scientifique en oncologie  
CSSS de Rimouski-Neigette  
18 Septembre 2009

# Plan de la présentation

1. Thérapie d'induction pour les patients éligibles à la greffe
2. Thérapie d'induction pour les patients non éligibles à la greffe
3. Thérapie de maintien
4. Thérapie de sauvetage
5. Traitement de soutien

# Lignes directrices

## National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

### **NCCN Categories of Evidence and Consensus**

**Category 1:** The recommendation is based on high-level evidence (e.g. randomized controlled trials) and there is uniform NCCN consensus.

**Category 2A:** The recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN consensus.

**Category 2B:** The recommendation is based on lower-level evidence and there is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement).

**Category 3:** The recommendation is based on any level of evidence but reflects major disagreement.

**All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**

MYELOMA THERAPY<sup>1,2,3,4</sup>

- Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem-cell reserve prior to stem-cell harvest in patients who may be candidates for transplant.
- Primary induction therapy for transplant candidates:
  - Bortezomib/dexamethasone (category 1)
  - Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1)
  - Bortezomib/lenalidomide<sup>5</sup>/dexamethasone (category 2B)
  - Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1)
  - Dexamethasone (category 2B)
  - Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)
  - Lenalidomide<sup>5</sup>/dexamethasone (category 1)
  - Thalidomide/dexamethasone (category 2B)
- Primary induction therapy for non-transplant candidates:
  - Dexamethasone (category 2B)
  - Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)
  - Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)
  - Melphalan/prednisone (MP)
  - Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1)
  - Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1)
  - Thalidomide/dexamethasone (category 2B)
  - Vincristine/doxorubicin/dexamethasone (VAD) (category 2B)
- Maintenance therapy:
  - Interferon (category 2B)
  - Steroids (category 2B)
  - Thalidomide (category 1) ± prednisone (category 2B)
- Salvage:
  - Bendamustine (category 2B)
  - Bortezomib<sup>6</sup> (category 1)
  - Bortezomib/dexamethasone
  - Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 2B)
  - Bortezomib/liposomal doxorubicin<sup>6</sup> (category 1)
  - Cyclophosphamide-VAD
  - Dexamethasone
  - Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin (DCEP)
  - Dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide (DT-PACE)
  - High-dose cyclophosphamide
  - Lenalidomide/dexamethasone (category 1)
  - Lenalidomide
  - Repeat primary induction therapy (if relapse at > 6 mo)
  - Thalidomide
  - Thalidomide/dexamethasone

<sup>1</sup>Selected, but not inclusive of all regimens.

<sup>2</sup>Treatments are listed alphabetically and do not imply preference.

<sup>3</sup>Consider herpes zoster prophylaxis for patients treated with bortezomib.

<sup>4</sup>Prophylactic anticoagulation recommended for patients receiving thalidomide-based therapy or lenalidomide with dexamethasone.

<sup>5</sup>Consider harvesting peripheral blood stem cells prior to prolonged exposure to lenalidomide.

<sup>6</sup>Bortezomib/liposomal doxorubicin is preferred to bortezomib single agent.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Return to Primary  
Treatment \(MYEL-2\)](#)

# Plan de la présentation

1. Thérapie d'induction pour les patients éligibles à la greffe
2. Thérapie d'induction pour les patients non éligibles à la greffe
3. Thérapie de maintien
4. Thérapie de sauvetage
5. Traitement de soutien

# Thérapie d'induction pour les patients éligibles à la greffe

- **Primary induction therapy for transplant candidates:**

- ▶ **Bortezomib/dexamethasone (category 1)**
- ▶ Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1)
- ▶ Bortezomib/lenalidomide<sup>5</sup>/dexamethasone (category 2B)
- ▶ Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1)
- ▶ Dexamethasone (category 2B)
- ▶ Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)
- ▶ Lenalidomide<sup>5</sup>/dexamethasone (category 1)
- ▶ **Thalidomide/dexamethasone (category 2B)**

# Thalidomide / Thalomid™

- Mécanisme d'action
  - Dérivé de l'acide glutamique
  - Agent immunomodulateur avec propriétés anti-angiogéniques et pro-apoptotiques
  - Inhiberait la production du TNF- $\alpha$  des monocytes
- Posologie
  - 50 mg à 400 mg HS selon tolérance
  - L'ajout de Décadron peut augmenter le nombre de répondeurs
  - Pas d'ajustement en insuffisance rénale ou hépatique

# Thalidomide

- Non commercialisée au Canada
  - Donc non remboursée pas RAMQ
- Demande nécessaire à la DGPS par le biais du programme d'accès spécial
- Programme compassion CANTAP offert par la compagnie Celgene
  - N. B. : 34,45 \$ la capsule...

# Thalidomide

- Principaux effets indésirables
  - Faiblesse / Fatigue : 8-48 %
  - Somnolence : 5-43 %
  - Constipation : 4-59 %
  - Ataxie légère : 16-22 %
  - Neuropathies : 8-28 %
  - **Troubles thromboemboliques**
    - *Pas de risque lorsqu'employée seule*
    - *Ad 27 % lorsqu'associée à autre chimiothérapie*

# Thalidomide

- Somnolence et fatigue
  - Utilisée dans les années 1950 comme sédatif
  - Surtout en début de traitement
- Solutions
  - Prendre au coucher
  - Réduire la dose
  - Éviter alcool

# Thalidomide

- Neuropathie périphérique
  - Dégénérescence axonale sans démyélinisation
  - Affecte surtout les membres inférieurs
  - Douloureux, sensation de brûlures, de crampes musculaires
  - Dose cumulative > 20 g?
  - Troubles moteurs rares mais généralement réversibles
  - Troubles sensoriels fréquents et généralement irréversibles si doses non diminuées

# Thrombose avec Thalidomide et Lenalidomide

- Les patients cancéreux sont 7 à 10 fois plus à risque
  - Ad 28 fois dans les cancers hématologiques!!
- Employés seuls ces agents causent très peu de thromboses (3-4 %)
  - Thal/Dex : 14-26 % MM nouvellement diagnostiqué
  - Thal/Dex : 2-8 % thérapie de sauvetage
  - Thal/Dex/Doxo : 10-50 %
  - Len/Dex : 75 % MM nouvellement diagnostiqué
  - Len/Dex : 8-16 % thérapie de sauvetage

# Thrombose avec Thalidomide et Lenalidomide

- Événements thromboemboliques
  - Facteurs de risque
    - Maladie nouvellement diagnostiquée
    - Combinaison avec doxorubicine ou dexaméthasone à haute dose
    - Immobilisation
    - Traitement préalable à la thalidomide
    - Utilisation concomitante d'érythropoïétine

# Recommandations pour thromboprophylaxie

**Table 4** Risk assessment model for the management of venous thromboembolism in multiple myeloma patients treated with thalidomide or lenalidomide

	<i>Actions</i>
<i>Individual risk factors</i>	
Obesity <sup>a</sup>	If no risk factor or any one risk factor is present: Aspirin 81–325mg once daily
Previous venous thromboembolism	
Central venous catheter or pacemaker	
<i>Associated disease</i>	
Cardiac disease	If two or more risk factors are present: LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily) Full-dose warfarin (target INR 2–3)
Chronic renal disease	
Diabetes	
Acute infection	
Immobilization	
<i>Surgery</i>	
General surgery	
Any anesthesia	
Trauma	
<i>Medications</i>	
Erythropoietin	
Blood clotting disorders	
<i>Myeloma-related risk factors</i>	
Diagnosis	
Hyperviscosity	
<i>Myeloma therapy</i>	
High-dose dexamethasone <sup>b</sup>	LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily)
Doxorubicin	Full-dose warfarin (target INR 2–3)
Multiagent chemotherapy	

Abbreviations: INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin.

<sup>a</sup>Obesity was defined as body mass index  $\geq 30 \text{ kgm}^{-2}$ .

<sup>b</sup> $\geq 480 \text{ mg}$  per month.

# Plan de la présentation

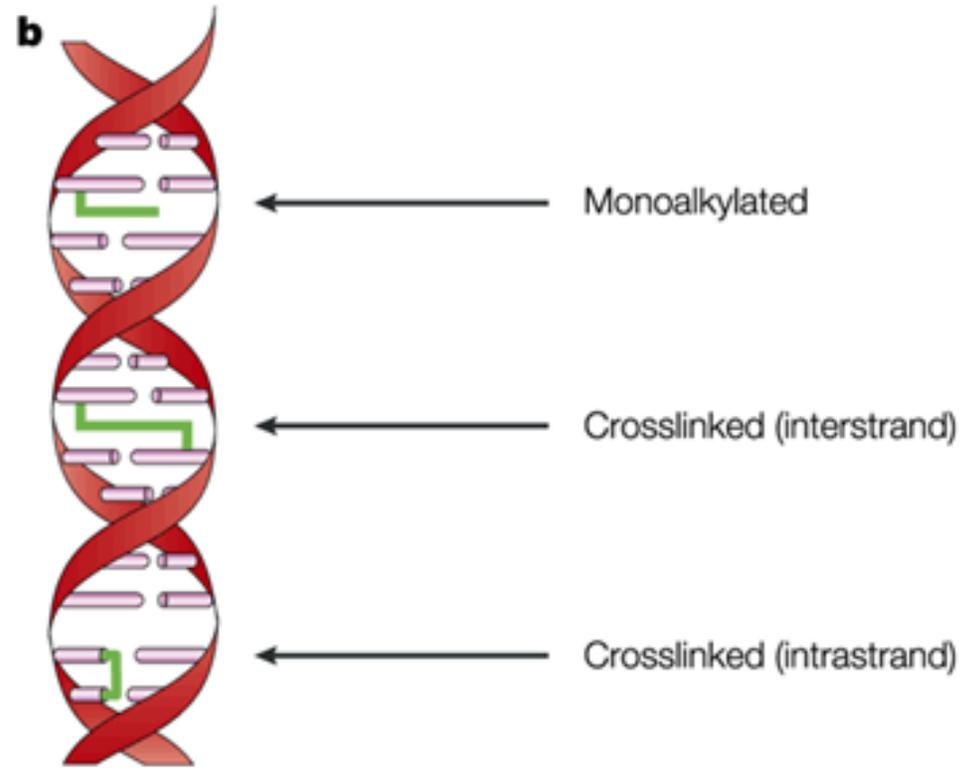
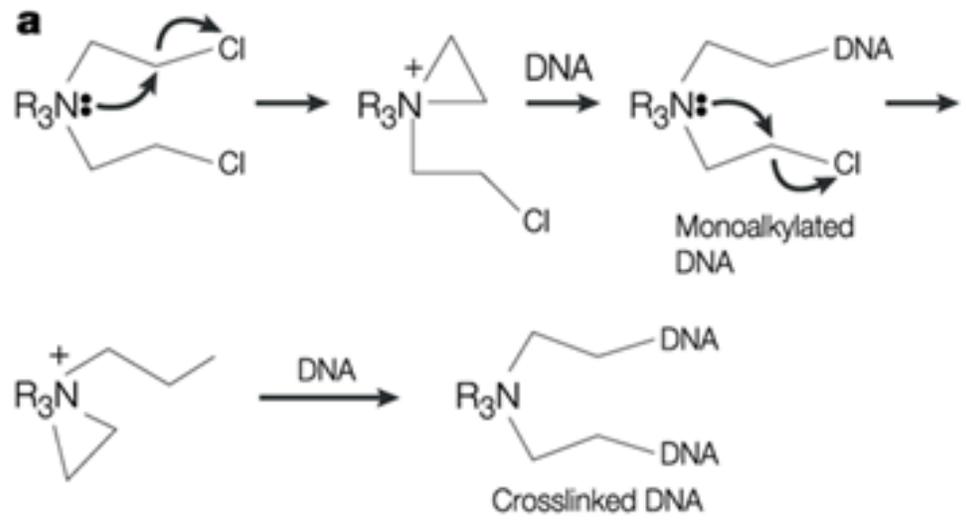
1. Thérapie d'induction pour les patients éligibles à la greffe
2. Thérapie d'induction pour les patients non éligibles à la greffe
3. Thérapie de maintien
4. Thérapie de sauvetage
5. Traitement de soutien

# Thérapie d'induction pour les patients non éligibles à la greffe

- **Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem-cell reserve prior to stem-cell harvest in patients who may be candidates for transplant.**
- **Primary induction therapy for non-transplant candidates:**
  - ▶ **Dexamethasone (category 2B)**
  - ▶ **Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)**
  - ▶ **Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)**
  - ▶ **Melphalan/prednisone (MP)**
  - ▶ **Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1)**
  - ▶ **Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1)**
  - ▶ **Thalidomide/dexamethasone (category 2B)**
  - ▶ **Vincristine/doxorubicin/dexamethasone (VAD) (category 2B)**

# Melphalan / Alkeran™

- Mécanisme d'action
  - Agent alkylant, dérivé de la moutarde azotée
  - Inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN en se liant au site « N » de la guanine
- Posologie (plusieurs possibles)
  - 9 mg/m<sup>2</sup> Jrs 1 à 4; cycles de 4 sem. pour 6 à 12 cycles
    - Association avec Prednisone 100 mg les jours 1 à 4
    - Pratique : Cycles de 6 sem.
  - 0,15 mg/kg Jrs 1 à 7; cycles de 6 sem.
    - Association avec Prednisone 20 mg TID les jours 1 à 7
  - Cette combinaison peut aussi être associée au bortezomib (VPM) ou à la thalidomide (MPT)



# Melphalan

- Pas d'ajustement en insuffisance hépatique
- Ajustement selon insuffisance rénale

Clairance créatinine (ml/min)	Dose
> 50	100 %
10-50	75 %
< 10	50 %

# Melphalan

- Effets indésirables
  - Réaction d'hypersensibilité (2 %)
  - Anémie : 11-60 %  $\Rightarrow$  sévère 2-12 %
  - Neutropénie : 5-79 %  $\Rightarrow$  sévère 3-37 %
  - Thrombocytopénie : 5-55 %  $\Rightarrow$  sévère 3-43 %
  - Nausées et vomissements :  $\leq$  30 %  $\Rightarrow$  sévère  $<$  2 %

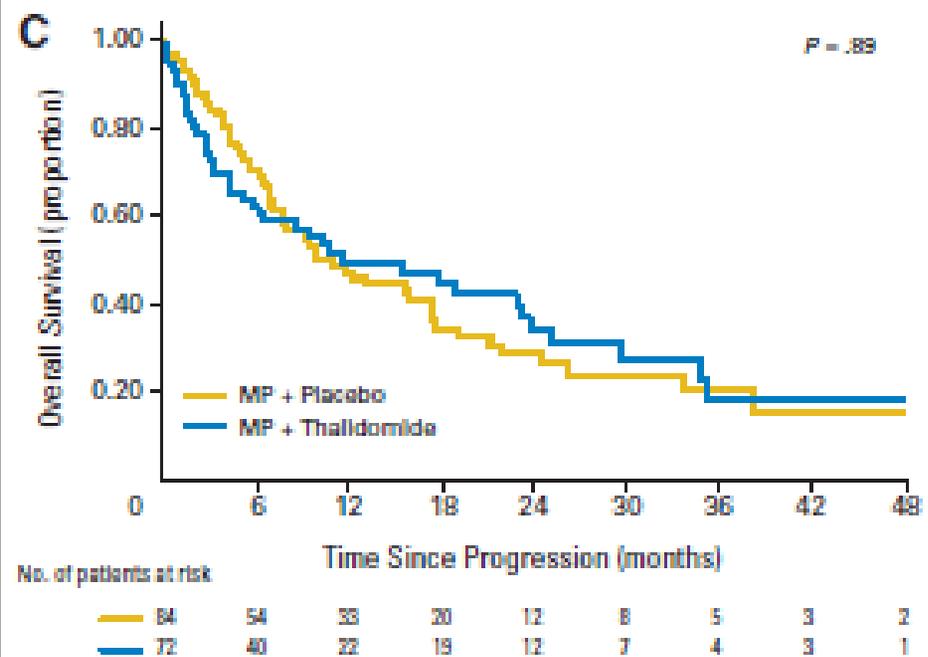
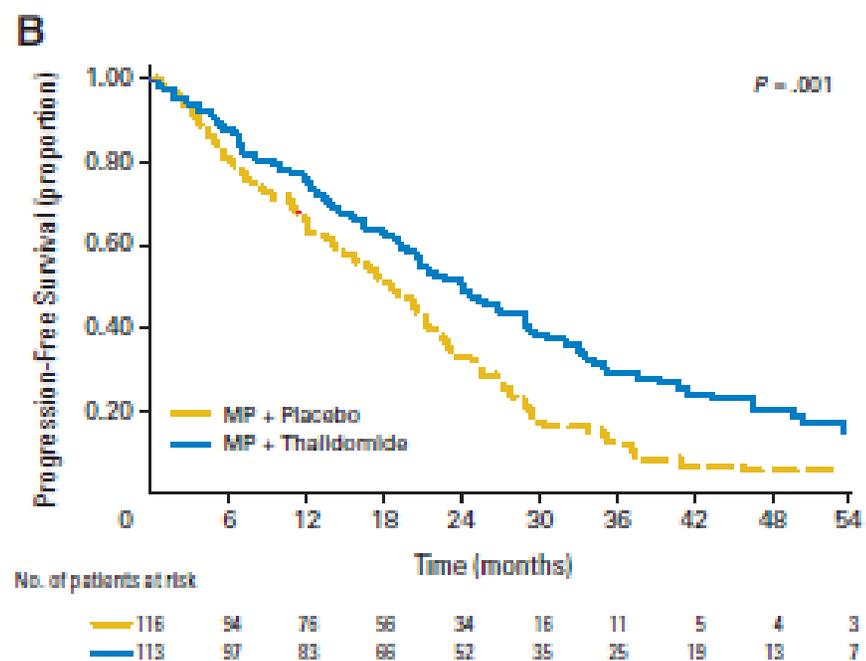
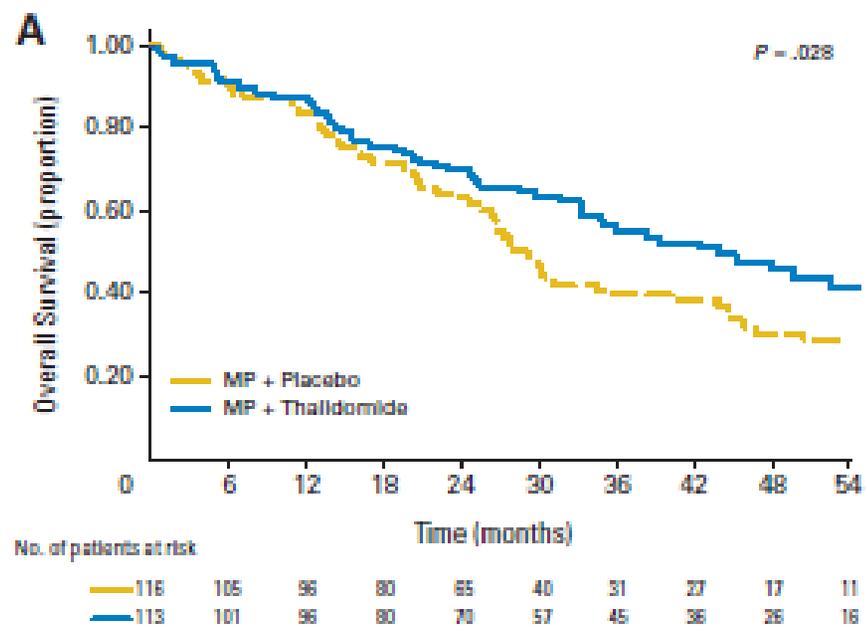
# Combinaison

## Melphalan-Prednisone (M+P)

- Méta-analyse
  - 18 essais : 3814 patients
  - Comparaison M+P avec diverses chimiothérapies de combinaison utilisées dans le temps
    - À base de carmustine, lomustine, VMP, etc.
  - Objectif : survie après traitement
  - Résultats
    - Pas de différence a/n efficacité
    - M+P est supérieur pour les patients à bon pronostic
    - N. B. Tolérance non étudiée ...

# Étude IFM 01/01

- Étude de phase III : 229 patients de 75 ans et plus
  - Comparaison MPT vs MP q 6 sem. X 12 cycles de 6 sem.
    - MPT : Melphalan PO 0,2 mg/kg Jrs 1-4
      - + Prednisone PO 2 mg/kg Jrs 1-4
      - + Thalidomide 100 mg PO id en continu
    - MP : Melphalan PO 0,2 mg/kg Jrs 1-4
      - + Prednisone PO 2 mg/kg Jours 1-4



**Fig 2.** Kaplan-Meier curves for overall survival, progression-free survival, and survival after progression among all patients in an intention-to-treat population. (A) Estimates of median overall survival: melphalan and prednisone (MP) plus thalidomide group, blue curve (44.0 months; 95% CI, 33.4 to 58.7 months), and MP plus placebo group, gold curve (29.1 months; 95% CI, 26.4 to 34.9 months); hazard ratio of 0.68 in favor of MP plus thalidomide;  $P = .028$ . (B) Estimates of median time of progression-free survival: MP plus thalidomide group, blue curve (24.1 months; 95% CI, 19.4 to 29.0 months), and MP plus placebo group, gold curve (19.5 months; 95% CI, 14.6 to 21.3 months); hazard ratio of 0.62 in favor of MP plus thalidomide,  $P = .001$ . (C) Estimates of median survival time after progression: MP plus thalidomide group, blue curve (11.5 months), and MP plus placebo group, gold curve (9.9 months; log-rank  $P = .89$ ).

# Étude IFM 01/01

**Table 3. Adverse Events**

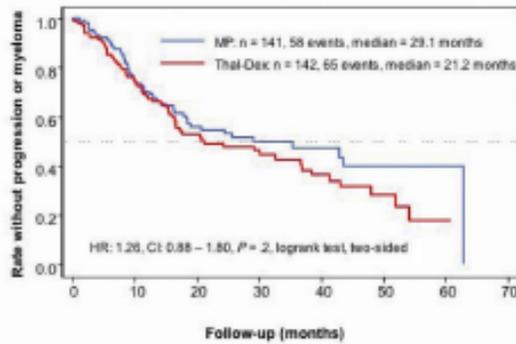
Adverse Event	MP + Placebo (n = 116)		MP + Thalidomide (n = 113)		P =
	No.	%	No.	%	
Peripheral neuropathy by grade					
1	19	17	20	18	.003
2	4	3	21	19	
3	2	2	2	2	
Neutropenia, grade 3 or 4	10	9	26	23	.003
Thrombosis or embolism, grade 3 or 4	4	3	7	6	.33
Somnolence, grade 2 to 4	3	3	7	6	.19
Depression, grade 2 to 4	3	3	8	7	.11
Constipation, grade 2 to 4	12	10	19	17	.16
Nausea/vomiting, grade 2 to 4	5	4	3	3	.5
Edema, grade 2 to 4	8	7	15	13	.11

Abbreviation: MP, melphalan and prednisone.

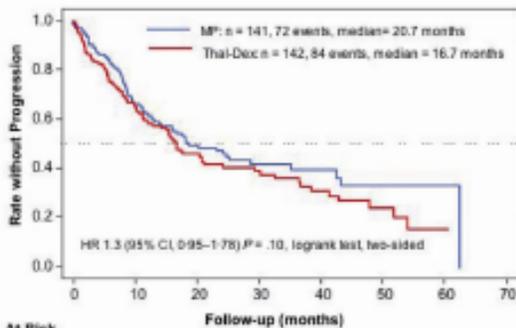
# Étude de Ludwig et al., Autriche

- 289 patients de 65 ans et + ou < 65 ans mais avec comorbidités significatives
  - Comparaison MP vs Thal/Dex q 4 sem. X 6-9 cycles
    - MP : Melphalan PO 0,25 mg/kg + Prednisone PO 2 mg/kg Jours 1-4; cycles de 28 à 42 jours
    - Thal/DEX : Thalidomide 50 à 400 mg PO id + Dexamethasone 40 mg PO Jours 1-4,15-18 cycles pairs, 40 mg PO Jours 1-4 cycles impairs; cycles de 28 jours (ad 42 jours PRN)
    - Ensuite : maintenance avec thalidomide 100 mg PO id +/- 3 MU interféron  $\alpha$ -2b

**A Time to Progression by Therapy**

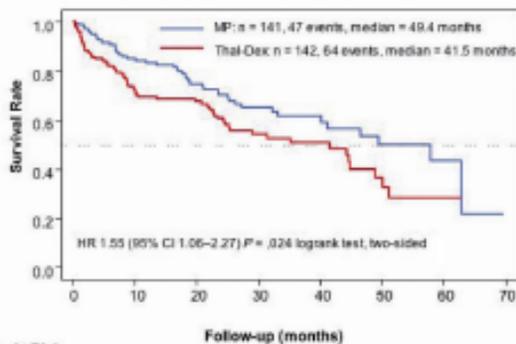


**B Progression-free Survival by Therapy**



No. At Risk							
n = 141	83	48	26	14	7	4	(MP)
n = 142	77	43	27	16	7	1	(Thal-Dex)

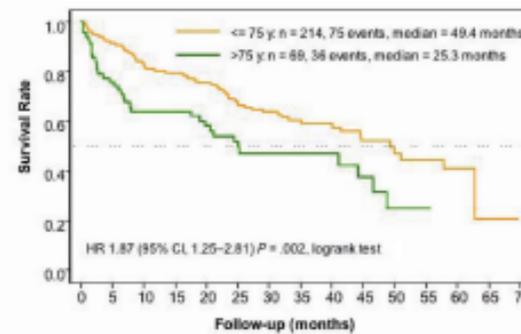
**C Overall Survival by Therapy**



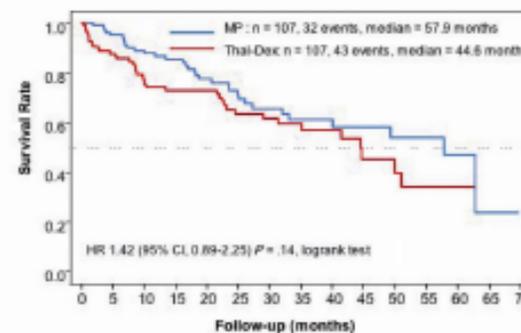
No. At Risk							
n = 141	103	71	42	25	13	5	(MP)
n = 142	87	63	36	22	10	3	(Thal-Dex)

Figure 2. Survival times. (A) Time to progression from entry into the trial in patients treated with thalidomide-dexamethasone or melphalan-prodrolone. (B) Progression-free survival from entry into the trial by treatment. (C) Overall survival from entry into the trial by treatment.

**A Overall Survival by age Group**



**B Overall Survival in Patients of age ≤ 75 years by Treatment**



**C Overall Survival in Patients of age older than 75 years by Treatment**

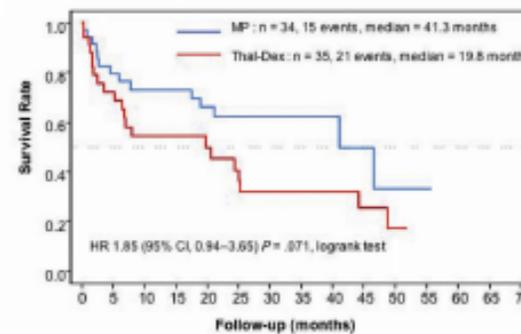


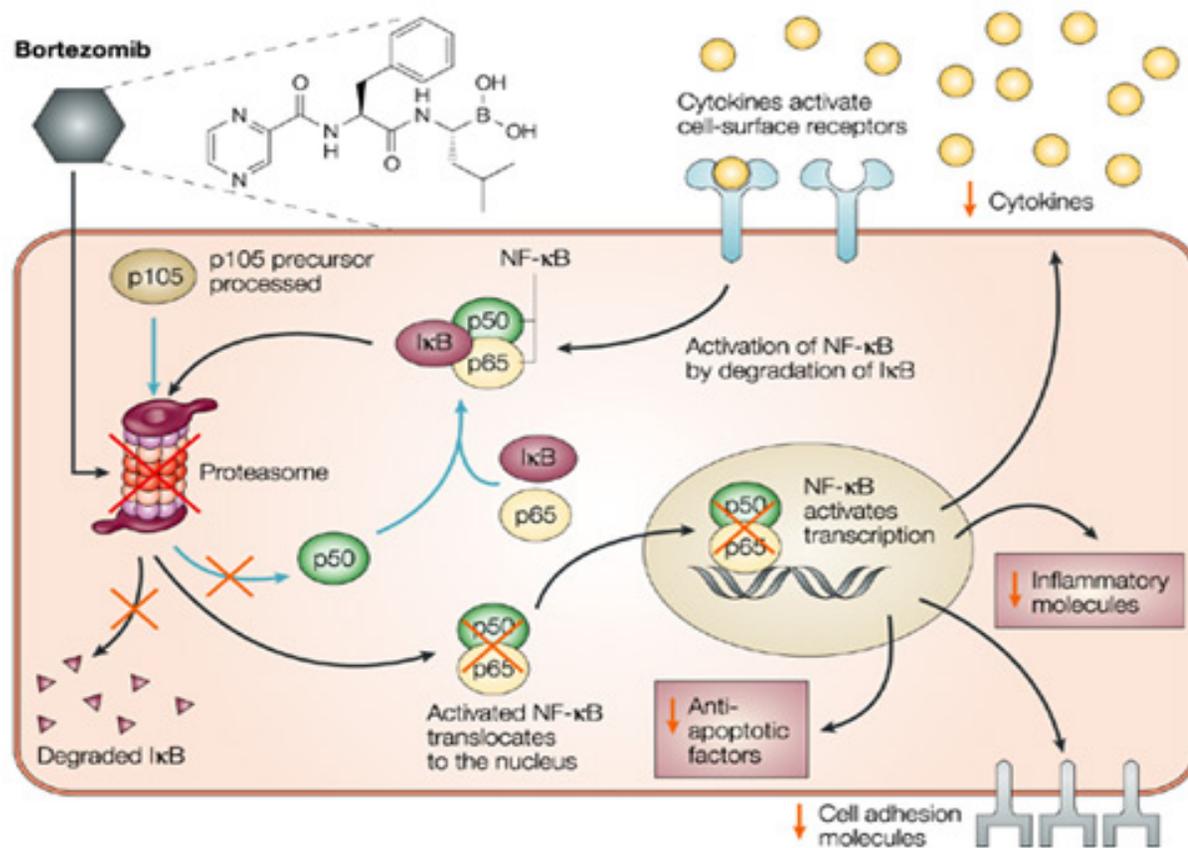
Figure 3. Overall survival by age group. (A) Overall survival by treatment in patients of age 75 years or younger and in patients older than 75 years. (B) Overall survival in patients of age 75 years or younger by treatment. (C) Overall survival in patients older than 75 years by treatment.

Ludwig H et al.  
Blood 2009; 113(15): 3435-42

# Bortezomib / Velcade™

- Mécanisme d'action
  - Inhibiteur réversible du protéasome 26S
- Posologie
  - 1,3 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle de 21 jours pour un maximum de 8 cycles
  - Respecter au moins 72 heures entre chaque dose
  - Utilisé avec prudence en insuffisance rénale ou hépatique

# Bortezomib / Velcade™



# Bortezomib / Velcade™

- Médicament d'exception à la RAMQ
  - Pour le traitement d'un myélome multiple, récidivant ou réfractaire aux thérapies conventionnelles, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est  $\leq 2$
  - En association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première intention du myélome multiple, chez des personnes qui ne sont pas candidates à la greffe de cellules souches

# Bortezomib

- Principaux effets indésirables

- Neutropénie : 19-24 %  $\Rightarrow$  sévère 14-16 %
- Thrombocytopénie : 35-43 %  $\Rightarrow$  sévère 14-16 %
  - Nadir : jour 11
- Diarrhées : 55-58 %  $\Rightarrow$  sévères 7-8 %
- Constipation : 42 %
- Nausées : 57-64 %  $\Rightarrow$  sévères 2-7 %
- Neuropathies périphériques: 36-37 %  $\Rightarrow$  sévères 8-14 %
- Douleurs musculo-squelettiques : 10 %

# Bortezomib

- Modifications de dose selon la formule sanguine

Neutrophiles ( x 10 <sup>9</sup> / litre)	Plaquettes ( x 10 <sup>9</sup> / litre)	Dose
≥ 0,5	≥ 50	100 %
< 0,5	< 50	Retarder jusqu'à retour à la normale et baisser la dose à 75 %

# Bortezomib

- Modifications de dose selon l'apparition de neuropathies périphériques

Sévérité de la neuropathie	Dose
Grade 1 sans douleur ou troubles fonctionnels	100 %
Grade 1 avec douleurs Grade 2 avec troubles fonctionnels mais n'interfèrent pas avec les AVQ	Réduire à 1 mg/m <sup>2</sup>
Grade 2 avec douleurs Grade 3 interfèrent avec les AVQ	Suspendre ad rémission Reprendre à 0,7 mg/m <sup>2</sup> aux semaines (2 doses/3 sem.)
Grade 4	Cesser le traitement

# Bortezomib

- Modifications de dose selon la toxicité hépatique

Toxicité	Dose
AST ou bilirubine < 5 X la limite supérieure	100 %
AST ou bilirubine $\geq$ 5 X la limite supérieure	Suspendre jusqu'à < 5 X la limite supérieure Si plus de 3 semaines suspendu pour cette raison, cesser le traitement

- Pas d'ajustement en insuffisance rénale

# Bortezomib

- Modifications de dose selon la sévérité de la diarrhée

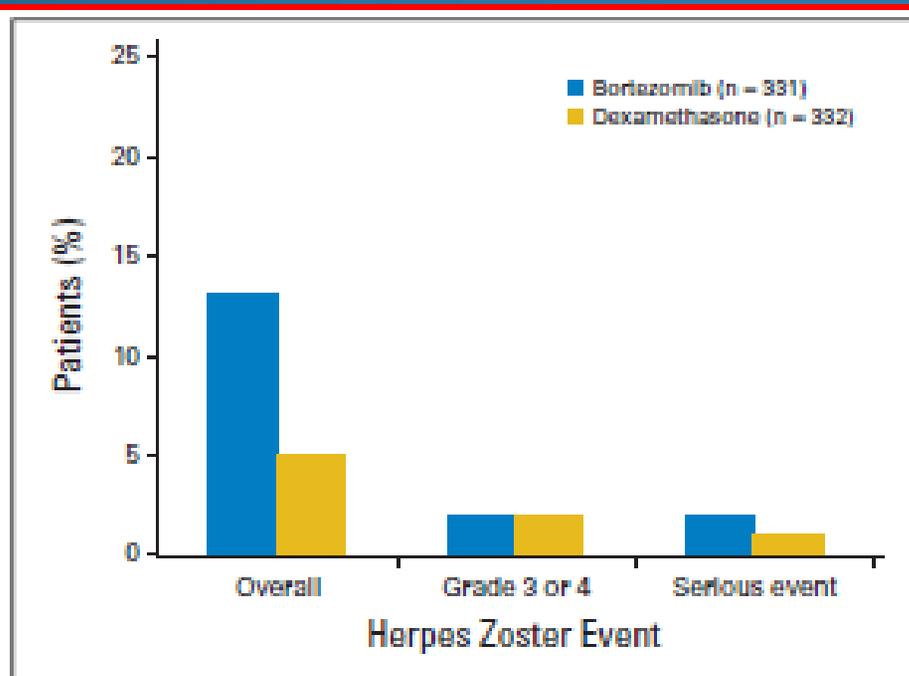
Sévérité de la diarrhée au dernier cycle	Dose
≤ Grade 2	100 %
≥ Grade 3 Ou Présence de mucus ou de déshydratation	Réduire dose de 80 % Si plus de 2 réductions ⇒ Réévaluer risques/bénéfices

# Bortezomib

- Réactivation du virus Varicella-Zoster (Herpes)
- Analyse rétrospective faite à partir de 663 patients de l'étude de phase III APES
  - Bortezomib vs dexaméthasone haute dose
  - Populations semblables

# Bortezomib

## Réactivation du virus Varicella-Zoster (Herpes)



**Fig 2.** Incidence of herpes zoster by severity. Grade 3/4 events were defined by National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0. A serious event was one that resulted in death, was life-threatening, required prolonged hospitalization, resulted in persistent or significant disability, or was an important medical event. In this study, no herpes zoster events resulted in death.

Overall:  $p = 0.0002$   
NS pour Grade 3 ou 4  
NS pour Serious Event

# Bortezomib

- Réactivation du virus Varicella-Zoster (Herpes)
- Discussion + conclusions
  - Confirme des données de certaines études de phase II
  - Pas de consensus actuellement sur la prophylaxie antivirale chez les patients atteints de myélome multiple
  - Envisager acyclovir 400 mg PO tid?

# Étude Vista

- 682 patients de 65 ans et + ou < 65 ans mais avec comorbidités significatives
  - Comparaison MP vs MPV q 6 sem. X 9 cycles de
    - MP : Melphalan PO 9 mg/m<sup>2</sup> Jrs 1-4  
+ Prednisone PO 60 mg/m<sup>2</sup> Jours 1-4
    - MPV : Melphalan PO 9 mg/m<sup>2</sup> Jrs 1-4  
+ Prednisone PO 60 mg/m<sup>2</sup> Jours 1-4  
+ bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> Jrs 1,4,8,11,22,25,29,32  
x 4 cycles (phase d'induction)  
puis Jrs 1,8,22,29 x 5 cycles; (phase de maintien)

# Étude du Vista

- Résultats ( $P \leq 0,008$ )

	MPV	MP
Temps avant progression	24 mois	16,6 mois
Réponse $\geq$ partielle	71 %	35 %
Survie globale à 30 mois	87 %	78 %

- Effets indésirables (MP vs MPV)
  - Grade 3 : 53 % vs 44 % ( $P=0,02$ )
  - Grade 4 : 28 % vs 27 % ( $P=NS$ )
  - Surtout neuropathies périphériques, fatigue

# En résumé

- MP
  - Patient âgé
  - Neuropathies présentes
- MPT
  - + de données
  - Coût moindre
  - Traitement *Per os*
- MPV
  - Histoire ou risque d'événements thromboemboliques
  - Observance du patient?

# Plan de la présentation

1. Thérapie d'induction pour les patients éligibles à la greffe
2. Thérapie d'induction pour les patients non éligibles à la greffe
3. **Thérapie de maintien**
4. Thérapie de sauvetage
5. Traitement de soutien

# Thérapie de maintien

- **Maintenance therapy:**
  - ▶ **Interferon (category 2B)**
  - ▶ **Steroids (category 2B)**
  - ▶ **Thalidomide (category 1) ± prednisone (category 2B)**

# Étude IFM

- 597 patients < 65 ans avec chimiothérapie d'induction (VAD) + double transplantation autologue de cellules souches (HD Melphalan)
  - Groupes à l'étude
    - A : Pas de traitement de maintien
    - B : Pamidronate 90 mg aux 4 semaines
    - C : Pamidronate 90 mg aux 4 semaines + thalidomide 400 mg PO id (réduction ad 50 mg PO id permise selon tolérance)
      - N. B. : Pas de thromboprophylaxie

# Étude IFM

**Table 3. Adverse events according to treatment arm**

	Percentage of adverse events (% grade 3-4)			<i>P</i>
	Arm A	Arm B	Arm C	
Peripheral neuropathy	8 (1)	15 (2)	68 (7)	< .001
Fatigue	3 (1)	7 (2)	34 (6)	< .001
Constipation	0	2 (0)	20 (1)	< .001
Neutropenia	0	2 (1)	7 (6)	.001
Cardiac	0	1 (0)	4 (1)	.04
Thrombosis	2 (1)	1 (1)	4 (2)	NS
Thrombocytopenia	2 (2)	2 (2)	3 (3)	NS
Anemia	2 (1)	2 (1)	2 (2)	NS
Infection	17 (4)	24 (7)	24 (6)	NS
Mood change	2 (0)	4 (0)	5 (1)	NS
Renal	2 (1)	1 (1)	3 (2)	NS
Osteonecrosis of the jaw	0	1	1	NS
Nausea	2 (0)	3 (1)	2 (0)	NS

NS indicates not significant.

# Étude du ALLG

(Australian Leukaemia and Lymphoma Group)

- 243 patients 18 ans et plus après simple transplantation autologue de cellules souches (HD Melphalan)
  - AP VS APT
    - AP : Prednisone 50 mg aux 2 jours
    - APT : Prednisone 50 mg aux 2 jours + Thalidomide : 200 mg PO id
      - Thalidomide : maximum de 12 mois
      - Prednisone : ad progression

# Étude du ALLG

- Résultats
  - Meilleure survie sans progression avec thalidomide à 1,2 et 3 ans
  - Pas de changement au niveau de la survie globale
- Tolérance
  - Plus de toxicités neurologiques avec thalidomide
  - Pas de différence au niveau des thromboembolies

# Plan de la présentation

1. Thérapie d'induction pour les patients éligibles à la greffe
2. Thérapie d'induction pour les patients non éligibles à la greffe
3. Thérapie de maintien
4. **Thérapie de sauvetage**
5. Traitement de soutien

# Thérapie de sauvetage

- **Salvage:**
  - ▶ Bendamustine (category 2B)
  - ▶ Bortezomib<sup>6</sup> (category 1)
  - ▶ Bortezomib/dexamethasone
  - ▶ Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 2B)
  - ▶ Bortezomib/liposomal doxorubicin<sup>6</sup> (category 1)
  - ▶ Cyclophosphamide-VAD
  - ▶ Dexamethasone
  - ▶ Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin (DCEP)
  - ▶ Dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide (DT-PACE)
  - ▶ High-dose cyclophosphamide
  - ▶ Lenalidomide/dexamethasone (category 1)
  - ▶ Lenalidomide
  - ▶ Repeat primary induction therapy (if relapse at > 6 mo)
  - ▶ Thalidomide
  - ▶ Thalidomide/dexamethasone

# Étude du MM-009

- 353 patients USA + Canada ayant reçu au moins une thérapie dans le passé
  - 2 groupes : cycles de 28 jours
    - 1 : Lenalidomide 25 mg PO ID Jours 1-21
    - 2 : Placebo Jours 1-21
  - 2 groupes : Dexaméthasone 40 mg PO ID Jours 1-4, 9-12 et 17 à 20 pour 4 cycles puis Jours 1 à 4 seulement par la suite
  - Suivi moyen : 17,6 mois

# Étude du MM-009

- Résultats ( $P < 0,001$ )

	Lenalidomide	Placebo
Réponse complète	61 %	19,9 %
Temps avant progression	11,1 mois	4,7 mois
Survie globale	29,6 mois	20,2 mois

- Tolérance

	Lenalidomide	Placebo
Effets indésirables grade 3 ou 4	85,3 %	73,1 %
Neutropénie	41,2 %	4,6 %
Thromboembolies veineuses	14,7 %	3,4 %

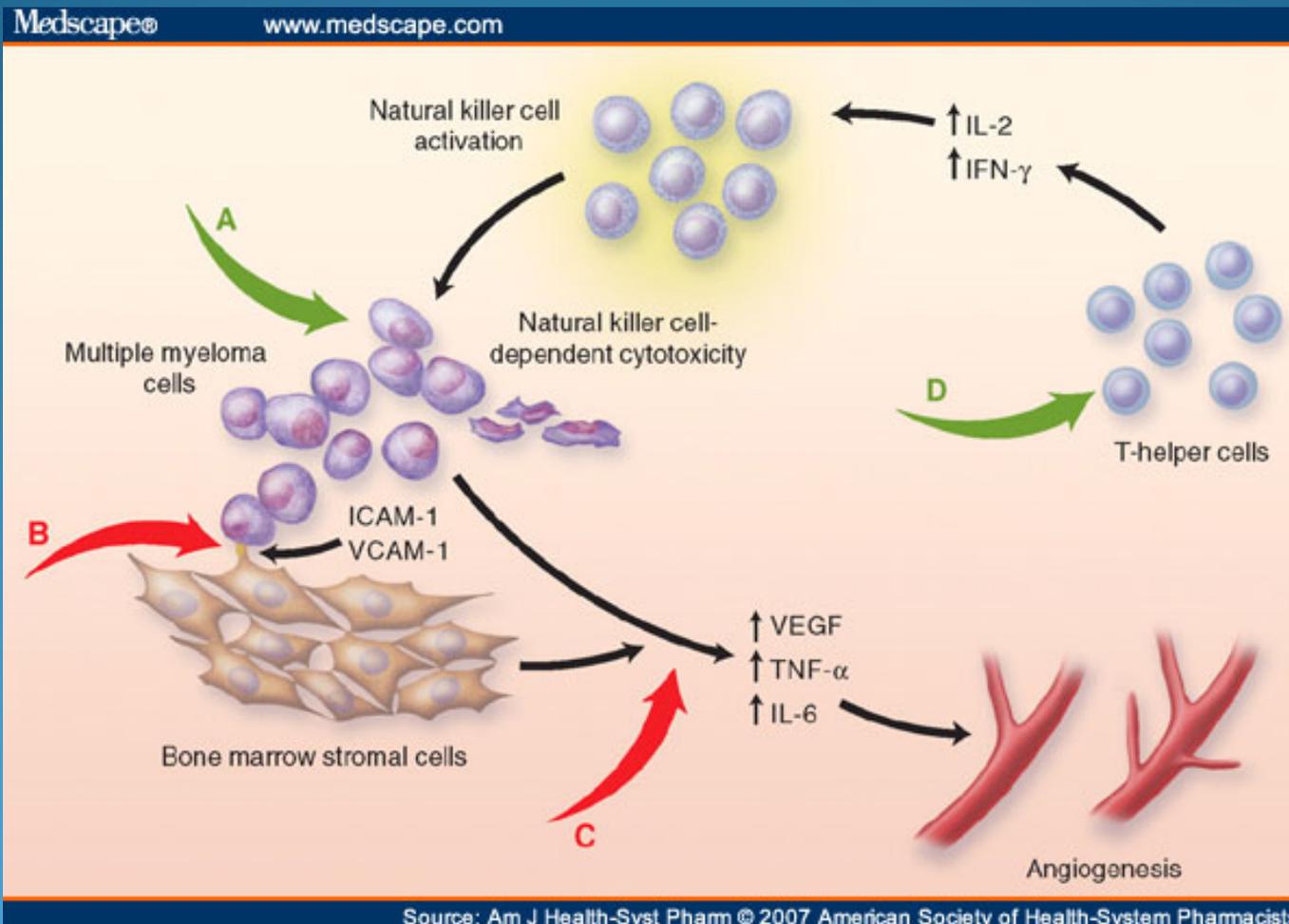
# Lenalidomide / Revlimid™

- Mécanisme d'action
  - Analogue structurel et fonctionnel de la thalidomide
  - Agent immunomodulateur
  - Inhiberait la production de cytokines pro-inflammatoires
    - TNF, TNF- $\alpha$ , IL-2 et IFN gamma
    - Serait 50 000 fois plus puissant sur le TNF-  $\alpha$  que la thalidomide
  - Protègerait les cellules C de l'apoptose
    - Régénération de la moelle épinière

# Lenalidomide

- Posologie
  - 25 mg PO HS 21 jours sur 28
  - Pratiquement toujours en association avec la dexaméthasone
    - 40 mg Jours 1,8,15 et 22
    - 40 mg Jours 1-4,9-12,17-20 x 4 cycles puis Jours 1,8,15 et 22
    - 20 mg Jours 1-4,9-12,17-20 x 4 cycles puis Jours 1-4
  - Ajustement en insuffisance rénale
    - Cl créatinine entre 30 et 50 ml/min : 10 mg
      - Considérer ↑ 15 mg après 2 cycles
    - Cl créatinine entre < 30 ml/min : 15 mg aux 2 jours
    - Dialyse : 5 mg 3 x/sem. après la dialyse

# Lenalidomide



# Lenalidomide

- Remboursement
  - Médicament d'exception pour syndrome myélodysplasique
  - Patient d'exception à la RAMQ pour myélome multiple
    - Programme de surveillance Rev-Aid<sup>MS</sup> de la compagnie Celgene<sup>®</sup>
      - Médecins enregistrés et pharmacies désignées
    - Sera évalué par le conseil du médicament pour la liste d'octobre 2010
      - Traitement du myélome multiple réfractaire ou récidivant

# Lenalidomide

- Principaux effets indésirables

- Anémie : 20 % ⇒ sévère 14 %
- Neutropénie : 64 % ⇒ sévère 62 %
- Thrombocytopénie : 62 % ⇒ sévère 53 %
- Fatigue : 36 % ⇒ sévère 6 %
- Constipation : 25 % ⇒ sévères < 1 %
- Thromboses/embolies : ⇒ sévères 8%/3 %
- Neuropathies périphériques : 36-37 % ⇒ sévères 8-14 %
- Douleurs musculo-squelettiques : 25 % ⇒ sévère 2 %
- Hypothyroïdie 8 % ⇒ sévères 1 %

# Lenalidomide

- Gestion de la neutropénie

Dose initiale	Neutrophiles ( x 10 <sup>9</sup> / litre)	Dose
25 mg	< 1,0 Jour 1 du cycle	Suspendre ad neutros ≥ 1,0 puis reprendre à 15 mg
	< 1,0 Jour 15 du cycle	Omettre le reste du cycle et reprendre au jour 1 du prochain cycle à 15 mg si neutros ≥ 1,0
15 mg	< 1,0 Jour 1 du cycle	Suspendre ad neutros ≥ 1,0 puis reprendre à 10 mg
	< 1,0 Jour 15 du cycle	Omettre le reste du cycle et reprendre au jour 1 du prochain cycle à 15 mg si neutros ≥ 1,0

# Lenalidomide

- Gestion de la neutropénie

Dose initiale	Neutrophiles ( x 10 <sup>9</sup> / litre)	Dose
10 mg	< 1,0 Jour 1 du cycle	Suspendre ad neutros $\geq$ 1,0 puis reprendre à 5 mg
	< 1,0 Jour 15 du cycle	Omettre le reste du cycle et reprendre au jour 1 du prochain cycle à 5 mg si neutros $\geq$ 1,0
5 mg	< 1,0 Jour 1 du cycle	Cesser le traitement
	< 1,0 Jour 15 du cycle	Cesser le traitement

# Lenalidomide

- Gestion de la thrombocytopénie

Dose initiale	Plaquettes ( x 10 <sup>9</sup> / litre)	Dose
25 mg	< 30 Jour 1 du cycle	Suspendre ad plaquettes $\geq 30$ et absence de saignements et pétéchies puis reprendre à 15 mg
	< 30 Jour 15 du cycle	Omettre le reste du cycle et reprendre au jour 1 du prochain cycle à 15 mg si plaquettes $\geq 30$
15 mg	< 1,0 Jour 1 du cycle	Suspendre ad plaquettes $\geq 30$ puis reprendre à 10 mg
	< 1,0 Jour 15 du cycle	Omettre le reste du cycle et reprendre au jour 1 du prochain cycle à 15 mg si plaquettes $\geq 30$

# Lenalidomide

- Gestion de la thrombocytopénie

Dose initiale	Plaquettes ( x 10 <sup>9</sup> / litre)	Dose
10 mg	< 1,0 Jour 1 du cycle	Suspendre ad plaquettes $\geq$ 30 et absence de saignements et pétéchies puis reprendre à 5 mg
	< 1,0 Jour 15 du cycle	Omettre le reste du cycle et reprendre au jour 1 du prochain cycle à 5 mg si plaquettes $\geq$ 30
5 mg	< 1,0 Jour 1 du cycle	Cesser le traitement
	< 1,0 Jour 15 du cycle	Cesser le traitement

# Plan de la présentation

1. Thérapie d'induction pour les patients éligibles à la greffe
2. Thérapie d'induction pour les patients non éligibles à la greffe
3. Thérapie de maintien
4. Thérapie de sauvetage
5. **Traitement de soutien**

# Thérapie de soutien

## Bone Disease

- Bisphosphonates (pamidronate and zoledronic acid)
  - All patients with documented bone disease including osteopenia (category 1)
  - Use of bisphosphonates in smoldering or stage I disease preferably in the context of a clinical trial. These patients should have bone survey yearly
  - Monitor for renal dysfunction with use of bisphosphonates
  - Monitor for osteonecrosis of the jaw

## Hypercalcemia

- Hydration/furosemide, bisphosphonates, steroids and/or calcitonin

## Anemia ([See NCCN Cancer and Treatment Related Anemia Guidelines](#))

- Consider erythropoietin for anemic patients

## Infection ([See NCCN Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Guidelines](#))

- Intravenous immunoglobulin therapy should be considered in the setting of recurrent life-threatening infection
- Consider pneumovax and influenza vaccine
- Consider PCP, herpes, and antifungal prophylaxis if high dose dexamethasone regimen
- Consider herpes zoster prophylaxis for patients treated with bortezomib

## Renal Dysfunction

- Maintain hydration to avoid renal failure
- Avoid use of NSAIDs
- Avoid IV contrast
- Plasmapheresis (category 2B)
- Not a contraindication to transplant
- Monitor for renal dysfunction with chronic use of bisphosphonates

## Coagulation/thrombosis

- Prophylactic anticoagulation recommended for patients receiving thalidomide-based, or lenalidomide with dexamethasone therapy

# Bisphosphonates et ostéonécrose



# Bisphosphonates et ostéonécrose

- Micro dommages après 6 à 12 mois de thérapie
- Facteurs de risques
  - Mauvaise hygiène buccale, tabagisme, âge > 65 ans, diabète, utilisation antérieure de stéroïdes ou de cyclosporine, insuffisance rénale, antécédent d'ostéonécrose
- Traitement
  - Prévention!!!
  - Examen dentaire préalable puis suivi

# L'avenir ???

## Cell Surface Targets

<b>Target</b>	<b>Agent</b>
CD40	anti-CD40 Ab
CD56	huN901-DM1
CD70	anti-CD70 Ab
CD27	anti-CD27 Ab
CD138	CD138 peptide
CS-1	HuLuc63
IL-6R	BE8, SANT7, other Abs
IGF1R	Anti-IGF1R Ab

# L'avenir ???

## Intracellular Targets

Target	Agent
Hsp90	KOS 953
Proteasome	NPI0052, PR171
Aggresome	Tubacin
HDAC	LBH
Akt	Perifosine
Bcl-2	ABT737, GX15-070, AT-101
XBP-1	XBP-1 peptide
Nitric oxide	JSK
Muc-1	NM3
MEK	AZD6244
NF- $\kappa$ B	NPI1387
STAT3	WP1066
Tubulin polymerization	5HPP-33
PKC	Enzastaurin
Ribonucleotide reductase	3,4-Dihydroxybenzohydroxamic acid
p38MAPK	SCIO469
Multiple kinases	Dasatinib
Natural products	EGCG
Others: p62 <sup>ZIP</sup> , Pleiotrophin, Plitidepsin, GSX100	

MERCI!  
THANK YOU!



FRAPAR.



# Essai clinique ECOG

- Étude de phase III avec 445 patients
  - Objectif : Comparer dexaméthasone “High-Dose” vs “Low-Dose”
  - Suivi moyen de 17 mois
- Traitement
  - Groupe A : Lenalidomide 25 mg PO ID 21 jours/28 + Dexaméthasone 40 mg jours 1-4,9-12,17-20
  - Groupe B : Lenalidomide 25 mg PO ID 21 jours/28 + Dexaméthasone 40 mg jours 1-4,9-12,17-20

# Essai clinique ECOG

- Résultats après 1 an  
(Groupe A vs B)

- Survie à 1 an
  - 87 % vs 96 % (P < 0,001)
- OR < 65 ans
  - 92 % vs 97 % (P = 0,022)
- OR ≥ 65 ans
  - 83 % vs 94 % (P = 0,002)

PFS : Progression-Free survival

CR : Complete response

OR : Overall Response

- Tolérabilité  
(Groupe A vs B)

- Neutropénie grade 3-4
  - 10 % vs 19 % (P = 0,01)
- Infections
  - 16 vs 6 (P < 0,001)
- Thromboembolies
  - 25 vs 9 (P < 0,001)
- Décès dans les 4 premiers mois
  - 5 vs 0,5 (P = 0,006)