



Approach to Myeloma Patient

Meir Preis MD, PhD

Director, Institute of Hematology,
Carmel Medical Center





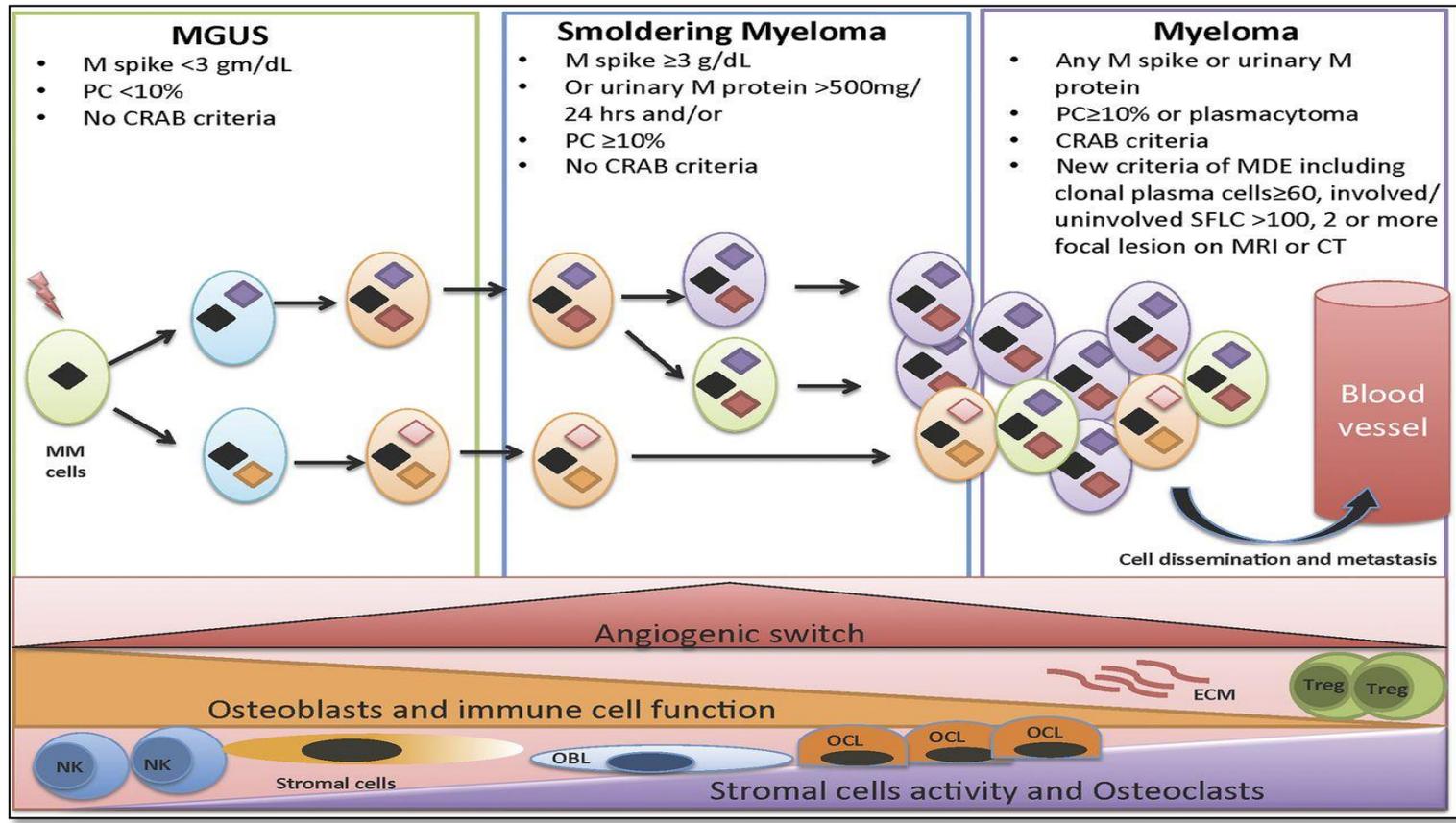
גילוי נאות



- המידע המופיע במצגת נבדק על ידי כולל בדיקה עצמאית של העבודות והנתונים שפורסמו.
- חלק מהמידע פורסם בצורת תקציר והוצג בכנס ועדיין לא פורסם ב- peer review journal.
- חלק מהתרופות עדיין לא קיבלו אישור מטעם רשויות רגולטוריות בארץ לשימוש מעבר למחקר קליני.
- אין לי אינטרס כספי או אחר בתרופות המדוברות ולא קיבלתי כל תשלום מהחברות המשווקות את התרופות.
- לא הייתי שותף למחקר קליני בתרופות המדוברות.



- מיאלומה נפוצה מהווה כ- 1% מכלל המחלות הממאירות וכ- 13% מהמחלות ההמטולוגיות הממאירות
- הגיל הממוצע בעת האבחנה – 70 שנה.



Ghobrial, IM, et al., Blood. 2014;124:3380-3388

הפרוגנוזה במיאלומה תלויה במספר גורמים – שלב המחלה, התגובה לטיפול, ומאפיינים מולקולריים יחודיים:

Standard Risk

- Hyperdiploidity
- t(11;14)
- t(6;14)

Intermediate Risk

- t(4;14)
- Deletion 13
- Hypodiploidity

High Risk (15% of Pt)

- 17p deletion
- t(14;16)
- t(14;20)
- LDH > 2xULN
- Plasma cell leukemia

8-10 שנים ←



→ 2-3 שנים



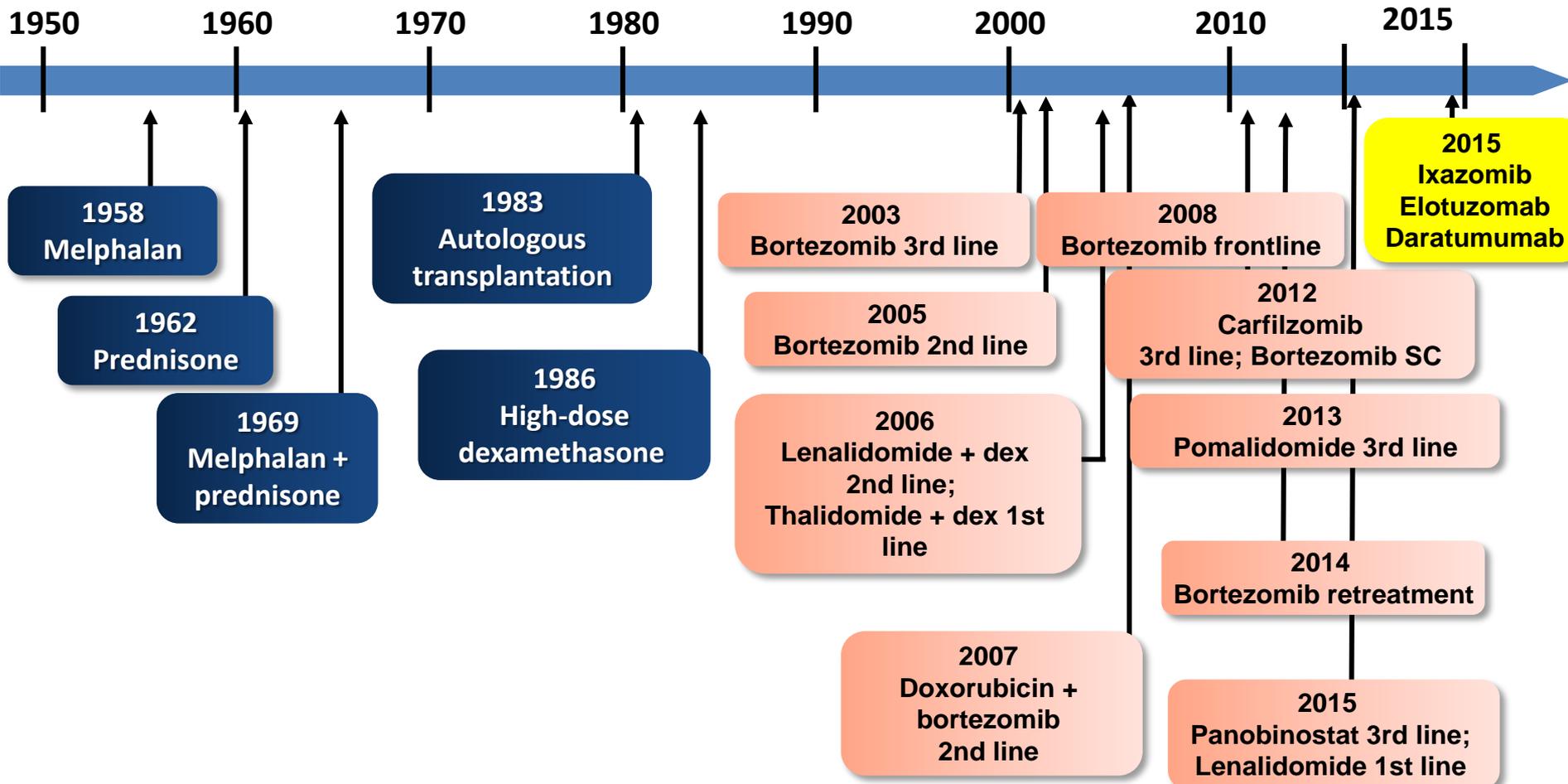
המרחב הטיפולי

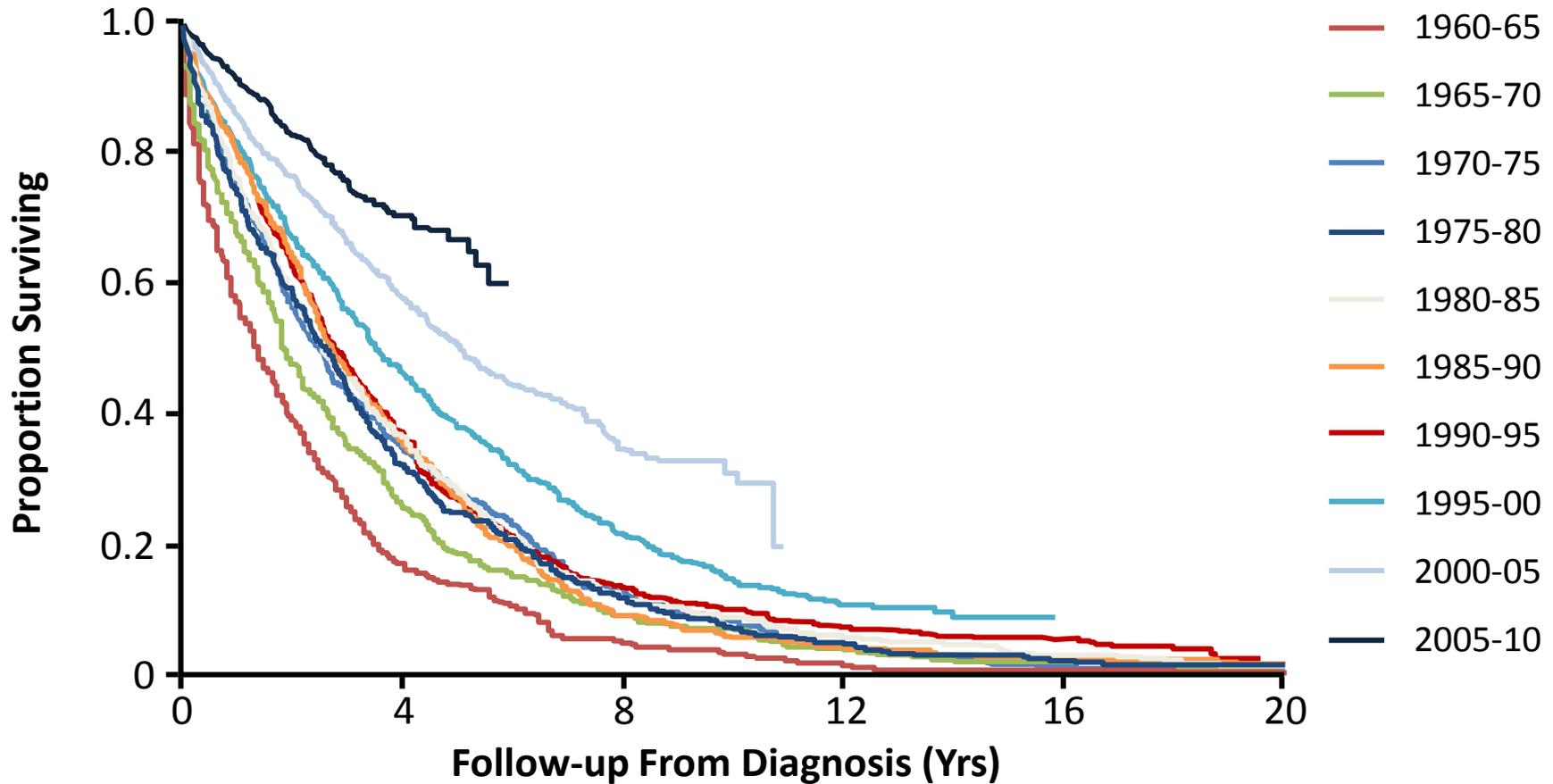
מרכז רפואי כרמל ע"ש ליידי דיוויס
The Lady Davis CARMEL MEDICAL CENTER



הטיפולים ה"קלאסיים"

Novel Agents FDA Approved in MM





השיפור המשמעותי ביותר התקבל במטופלים מעל גיל 65

התרופות מהדור המתקדם



Proteasome Inhibitors

Bortezomib - Approved for first line or at relapse

Carfilzomib – Approved for third line at relapse

Ixazomib – FDA

IMiDs

Thalidomide - Approved for first line or at relapse

Revlimid (lenalidomide)- Approved for second line

Pomalidomide- Approved for third line

HDAC Inhibitors

Panobinostat
FDA Approved for relapse

טיפול משולב הוא המפתח להתגבר על מנגנוני העמידות ושיפור בהישרדות ארוכת הטווח

MAB – Anti SLAMF7

Elotuzumab –FDA approved for relapse

MAB – Anti CD38

Daratumumab – FDA approved for relapse



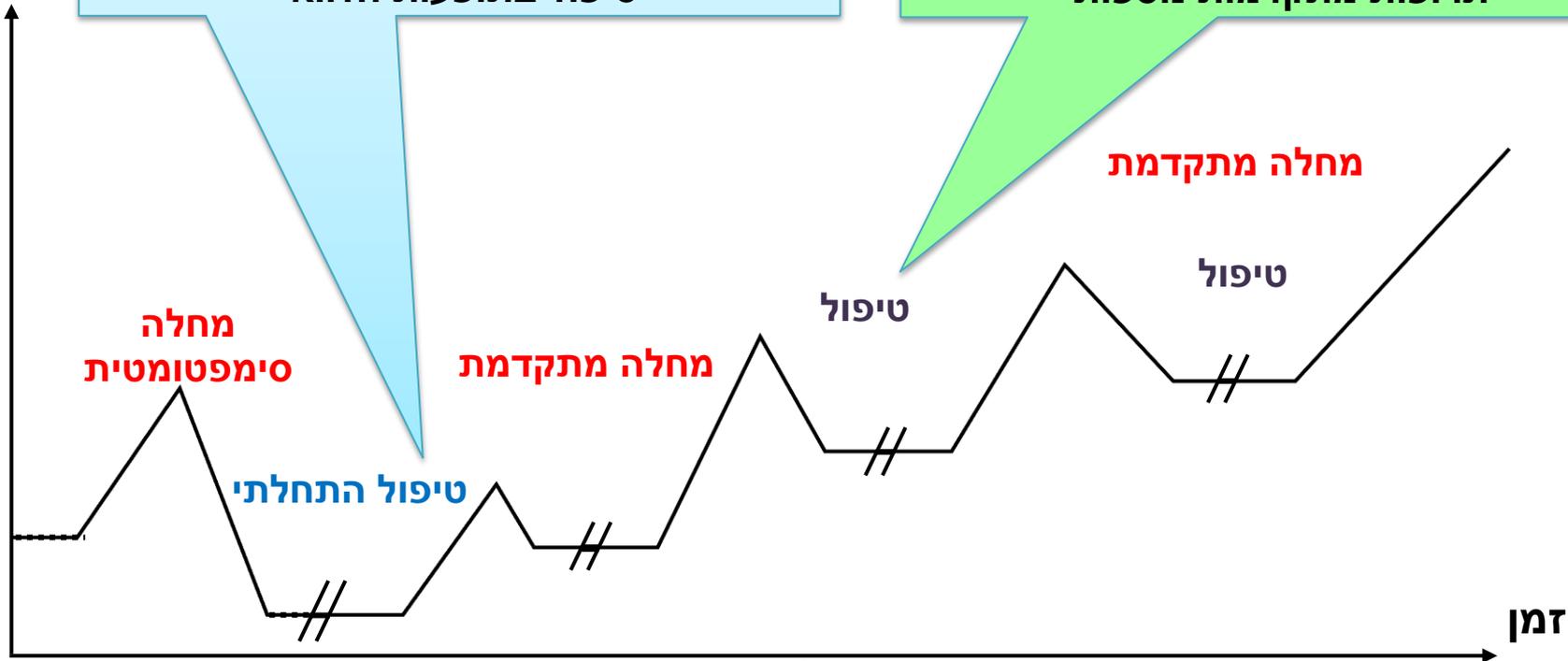
התקדמות

הבנה טובה יותר של מנגנוני המחלה
טיפול טוב יותר = מחלה כרונית
תרופות מתקדמות (לא כימותרפיה)
טיפול בתופעות הלוואי

אתגרים

עדיין מחלה שאינה ניתנת לריפוי
איזה טיפול מתאים יותר למטופל
האיזון בין הטיפול לתופעות הלוואי
תרופות מתקדמות נוספות

מצב המחלה



Disease burden





הטיפול ההתחלתי



גיל, מצב תיפקודי, מחלות נוספות, העדפת המטופל

מטופלים שאינם מועמדים להשתלה

Induction treatment

Maintenance

טיפול אינטנסיבי

Induction treatment (4-6 cycles)

Stem cell harvest

Stem cell transplantation

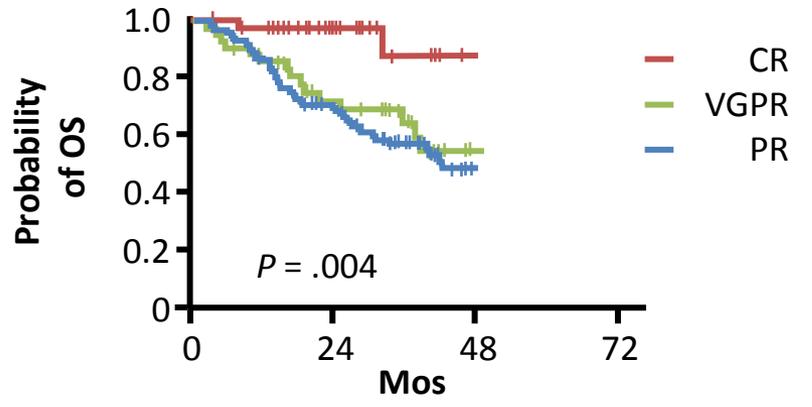
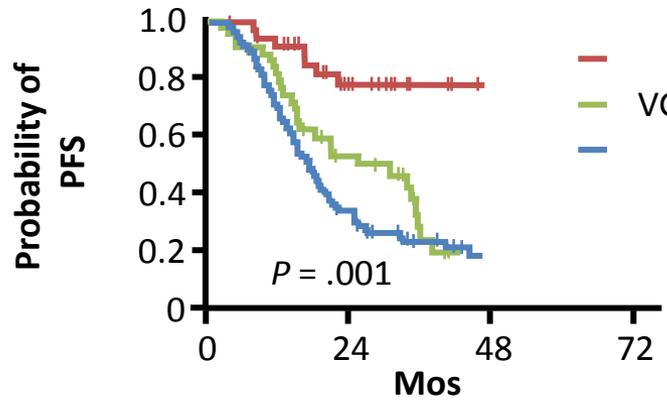
Consolidation therapy ?

Maintenance



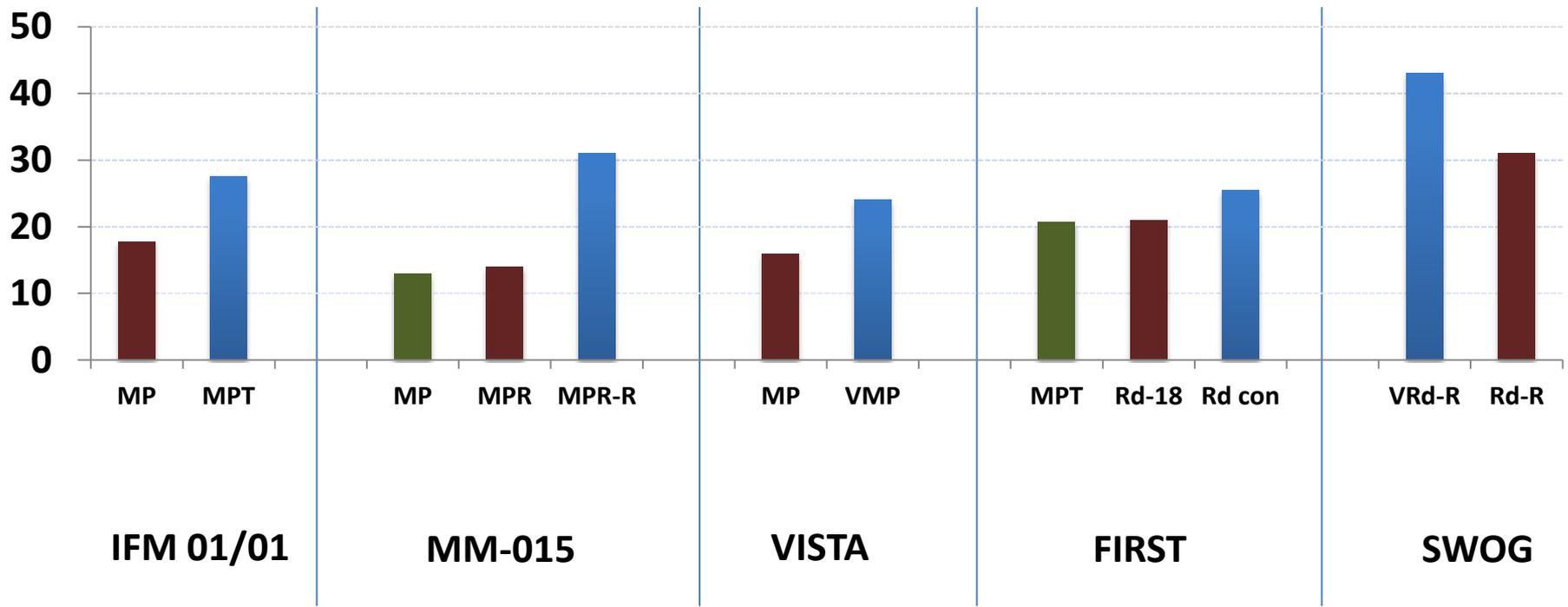
תגובה מלאה במטופלים מבוגרים שטופלו בתרופות מהדור המתקדם קשורה באופן ישיר לתגובה ארוכה יותר

Pts Older Than 75 Yrs of Age



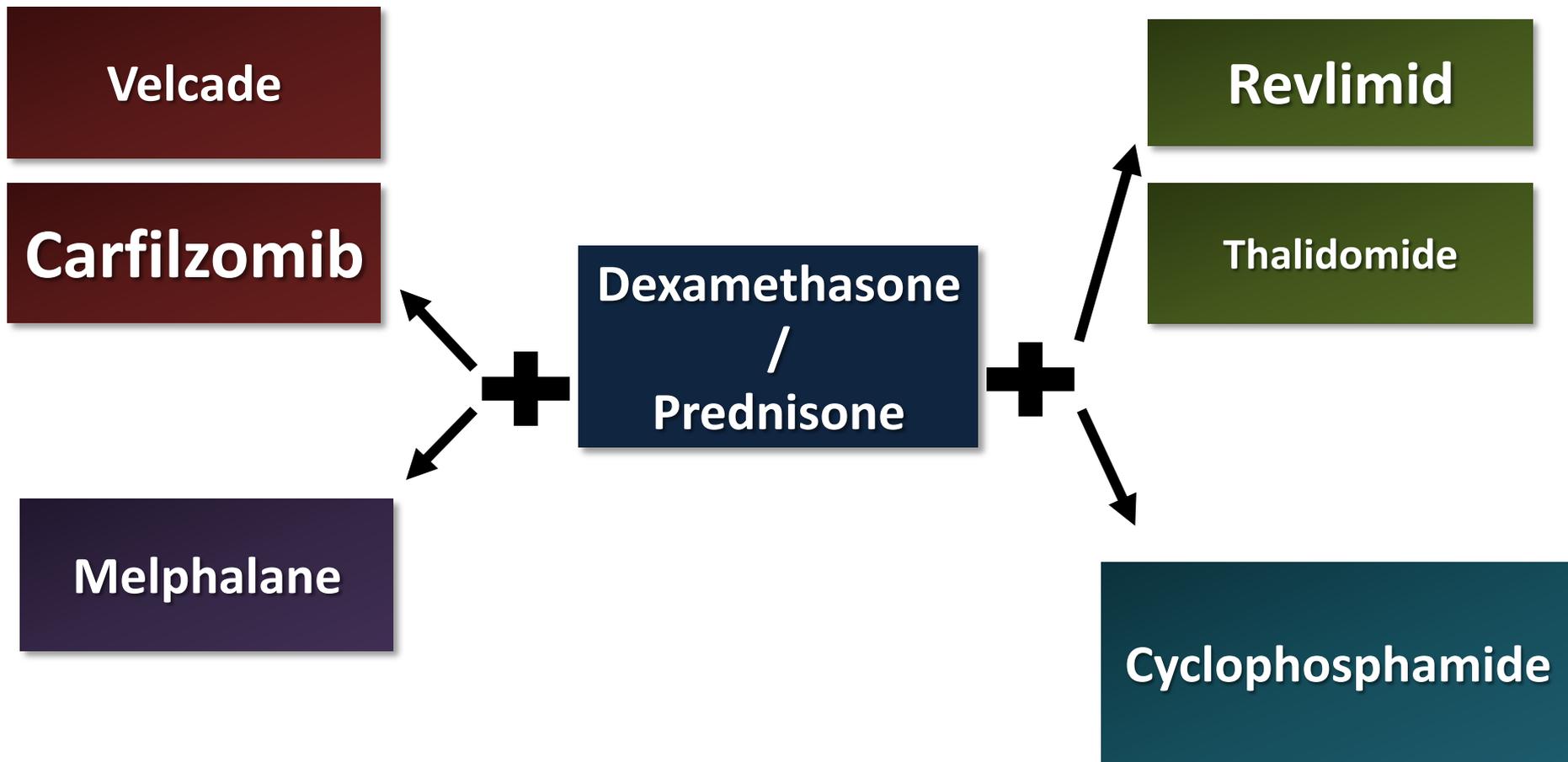
Gay F, et al. Blood. 2011;117:3025-3031.

Phase III studies in transplant ineligible patients - PFS (Mos)

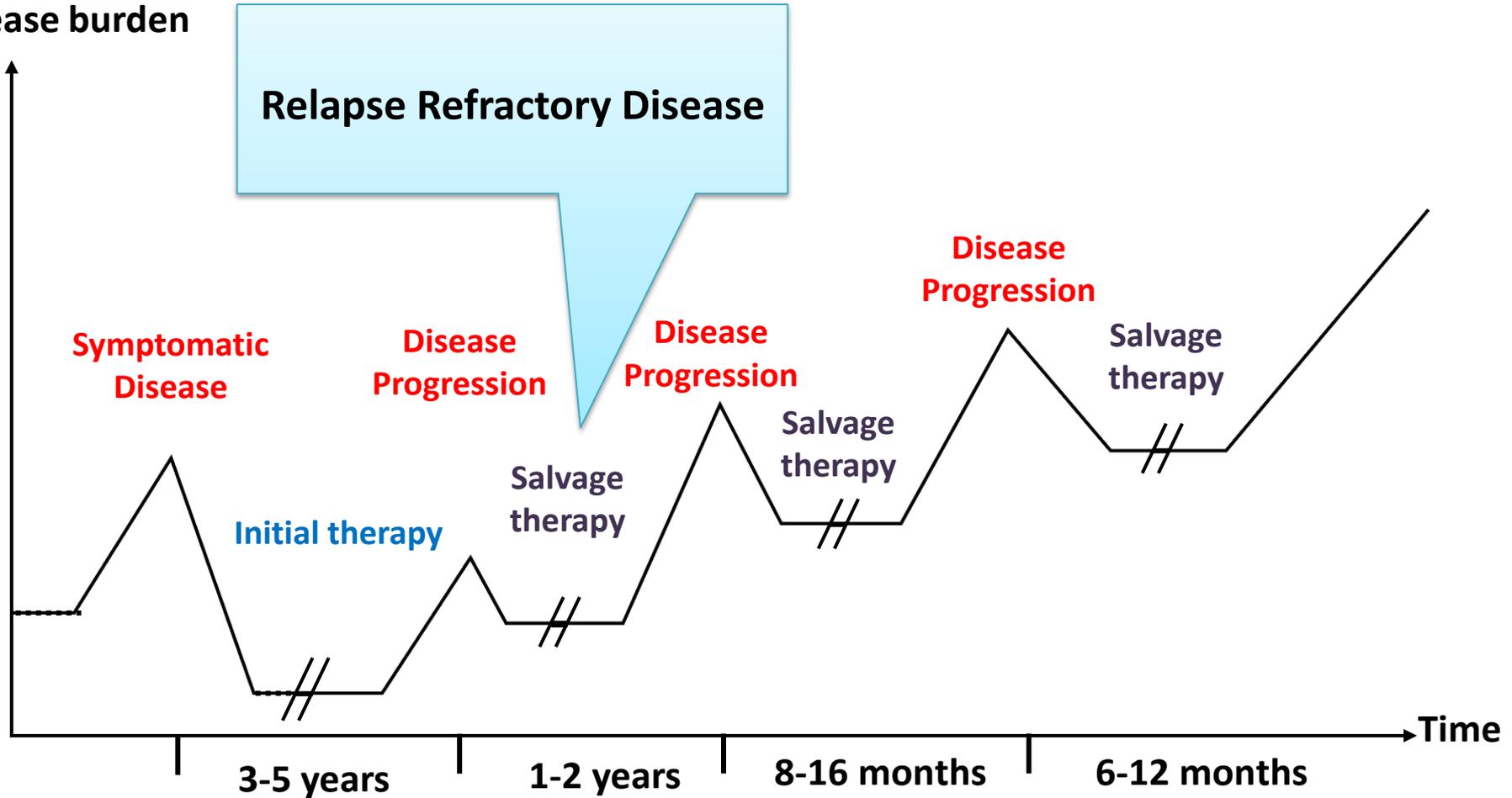




מה הכי מתאים?



Disease burden





2nd line

- Repeat primary induction therapy (if relapse >6 month)
- Revlimid + Dexamethasone
- Velcade based therapy (if relapse > 6 month from use)
- Clinical trial
- Cytotoxic based chemotherapy
- Autologus stem cell transplant



3rd line

- Any of the 2nd line therapy if not used
- Clinical trial
- Carfilzomib + Dexamethasone or Pomalidomide + Dexamethasone
- Cytotoxic based chemotherapy



4th line and following

- Any of the 2nd or 3rd line therapy if not used
- Clinical trial
- Cytotoxic based chemotherapy



מה לגבי תופעות הלוואי?



		PN	Myopathy	VTE	Thrombocytopenia	Neutropenia	Lymphopenia	Anemia	Decreased NK cells	Infection	Pneumonia	Fatigue	Nausea	Diarrhea	Constipation	High blood glucose	Infusion reaction	Osteoporosis	Rash	Edema	Mood disorders	
PIs	Bortezomib	X			X				X		X	X	X	X								
	Carfilzomib				X	X	X	X		X	X	X	X									X
	Thalidomide	X	X		X						X	X			X				X	X		
IMiDs	Lenalidomide		X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X				X	X		
	Pomalidomide		X	X	X		X			X	X			X					X			
	Cyclophosphamide				X	X	X		X		X				X							
Chemotherapy	Melphalan				X	X	X				X	X		X								
	Dexamethasone		X	X					X		X					X	X		X	X		
Corticosteroids	Prednisone		X	X					X		X					X	X		X	X		
	Panobinostat				X	X	X	X		X	X			X								
HDACis	Vorinostat				X		X				X	X	X									
	Elotuzumab						X		X	X	X	X				X	X					
mAbs	Daratumumab				X			X									X					

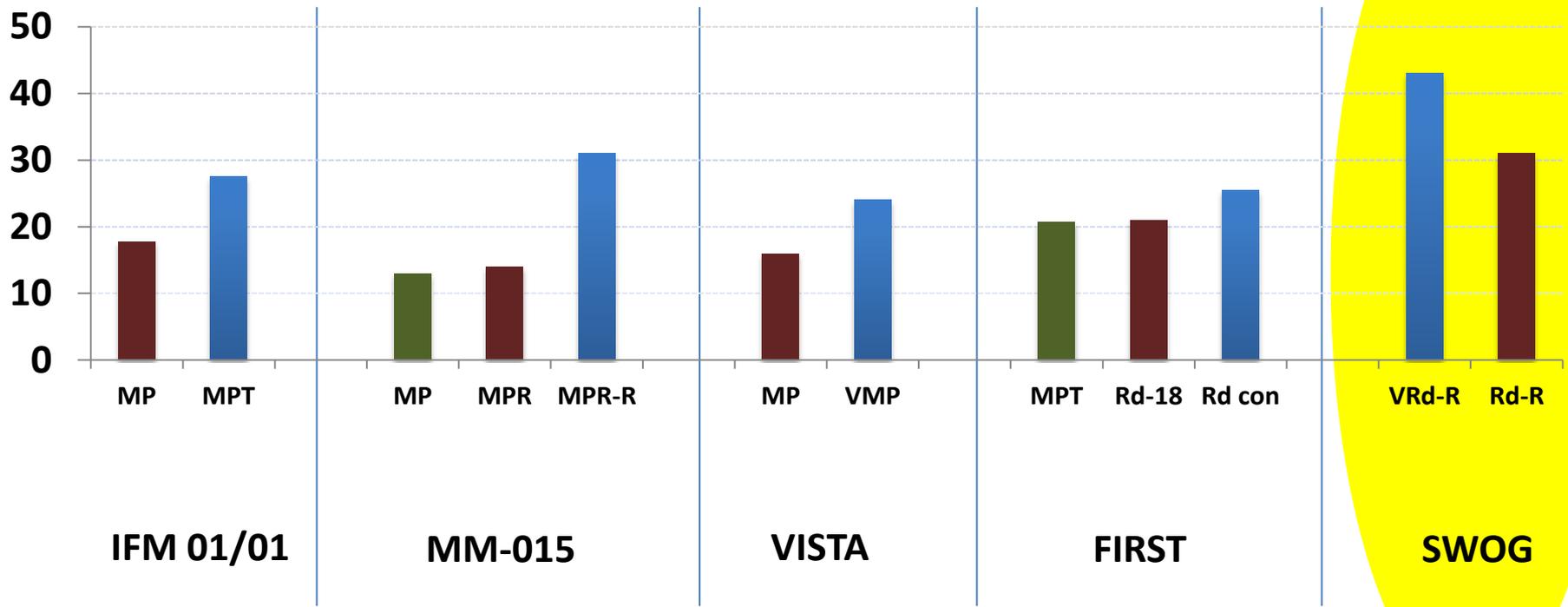
Drug	התאמת המינון בהתאם לגיל וגורמי הסיכון		
	No Risk Factors	At Least 1 Risk Factor Adjusted Dose	At Least 1 Risk Factor Plus Occurrence of Grade 3/4 Nonhematologic AE
Bortezomib	1.3 mg/m ² 2x/wk Days 1, 4, 8, 11 q3w	1.3 mg/m ² qw Days 1,8,15,22 q5w	1.0 mg/m ² qw Days 1,8,15,22 q5w
Lenalidomide	25 mg/day Days 1-21 of 28-day cycle	15 mg/day Days 1-21 of 28-day cycle	10 mg/day Days 1-21 of 28-day cycle
Dexamethasone	40 mg/wk Days 1, 8, 15, 22 q4w	20 mg/wk Days 1, 8, 15, 22 q4w	10 mg/wk Days 1, 8, 15, 22 q4w
Melphalan	0.25 mg/kg or 9 mg/m ² Days 1-4 q4-6w	0.18 mg/kg or 7.5 mg/m ² Days 1-4 q4-6w	0.13 mg/kg or 5 mg/m ² Days 1-4 q4-6w
Thalidomide	100 mg/day	50 mg/day	50 mg/day

*Geriatric assessment, risk factors:

- Older than 75 yrs of age
- Mild, moderate, or severe frailty (eg, weakness, poor endurance, weight loss, low physical activity, and slow gait speed)
- Comorbidities: cardiac, pulmonary, hepatic, or renal dysfunction

Palumbo A, et al. Blood. 2015;125:2068-2074.

Phase III studies in transplant ineligible patients - PFS (Mos)



Revlimid Dexamethsone	Revlimid Velcade Dexamethasone	תופעות הלוואי
16%	13%	אנמיה
21%	19%	נויטרופניה
14%	16%	עייפות
3%	23%	נוירופתיה
2%	8%	שלשולים
2%	8%	התייבשות
11%	7%	סוכר גבוה

האם שיפור של 12 חודש ב- PFS "שווה" את הסיכון של התפתחות נוירופתיה ?

Phase III SWOG S0777 study

Kramer: You know you're not supposed to brush your teeth for 24 hours before you go to the dentist.

Jerry: I think you're thinking of 'You're not supposed to eat 24 hours before surgery'.

Kramer: Oh, you gotta eat before surgery. You need your strength.



מטרת הטיפול

מרכיבי הצוות המטפל

מה היכולת שלנו

מהם רצונותיו

מי הוא המטופל





מודל השותפות



- המודל המקובל בעבר היה הגישה הפטרנליסטית או "ד"ר תחליט אתה!"
- השינוי החל עם ההבנה כי גישה טיפולית שבה המטופל נמצא במרכז מביא לתוצאות טובות יותר
- הגישה הזו חייבה מעורבות של גורמים נוספים בתהליך יצירת השותפות
- המטופל רואה בסיעוד ובגורמים אחרים כגון עובדת סוציאלית חשיבות בטיפולו.
- הסיעוד הוא גורם מרכזי במודל השותפות ומהווה גורם "מסנגר" עבור האינטרסים של המטופל.



מעגל השותפות



Revlimid Dexamethsone	Revlimid Velcade Dexamethasone	תופעות הלוואי
16%	13%	אנמיה
21%	19%	נויטרופניה
14%	16%	עייפות
3%	23%	נוירופתיה
2%	8%	שלשולים
2%	8%	התייבשות
11%	7%	סוכר גבוה

האם שיפור של 12 חודש ב- PFS "שווה" את הסיכון של התפתחות נוירופתיה ?

Phase III SWOG S0777 study



הזמנת המטופל להשתתף



הצגת האפשרויות



מתן מידע לגבי היתרונות והסיכונים

Kane HL, et al. CA Cancer J Clin. 2014;64:377-388.



הצעדים לבניית שותפות



היחודיות של המטופל



דיון רב צדדי



יצירת השותפות בטיפול

Kane HL, et al. CA Cancer J Clin. 2014;64:377-388.





יתרונות השותפות



טווח ארוך

- הצמדות טובה יותר לפרוטוקול הטיפול
- איכות חיים גבוהה יותר
- תוצאות טיפול טובות יותר



טווח קצר

- ביטחון רב יותר בהחלטות הטיפוליות
- שביעות רצון גבוהה יותר מהטיפול
- אמון רב יותר בצוות המטפל
- הערכה עצמית גבוהה יותר
- פחות חרטות
- הפחתה במתח וחרדה בסביבת המטופל

Kane HL, et al. CA Cancer J Clin. 2014;64:377-388.



סיכום בנייים



- הטיפול במיאלומה עבר שינוי דרמטי בעשור האחרון עם מספר רב של טיפולים חדשים.
- טיפולים אילו מתאימים ברובם גם למטופלים מבוגרים.
- גיל אינו צריך לשמש מגבלה במתן טיפול.
- לאור מגוון הטיפולים יש צורך בהעברת אינפורמציה רבה בין המטפל למטופל
- התאמת הטיפול מחייבת דיון בין המטפל למטופל על הטיפול – יתרונות וחסרונות
- יצירת שותפות והבנה על מטרות הטיפול חשובה להצלחת הטיפול ולאיכות חיי המטופל.





תודה רבה !