

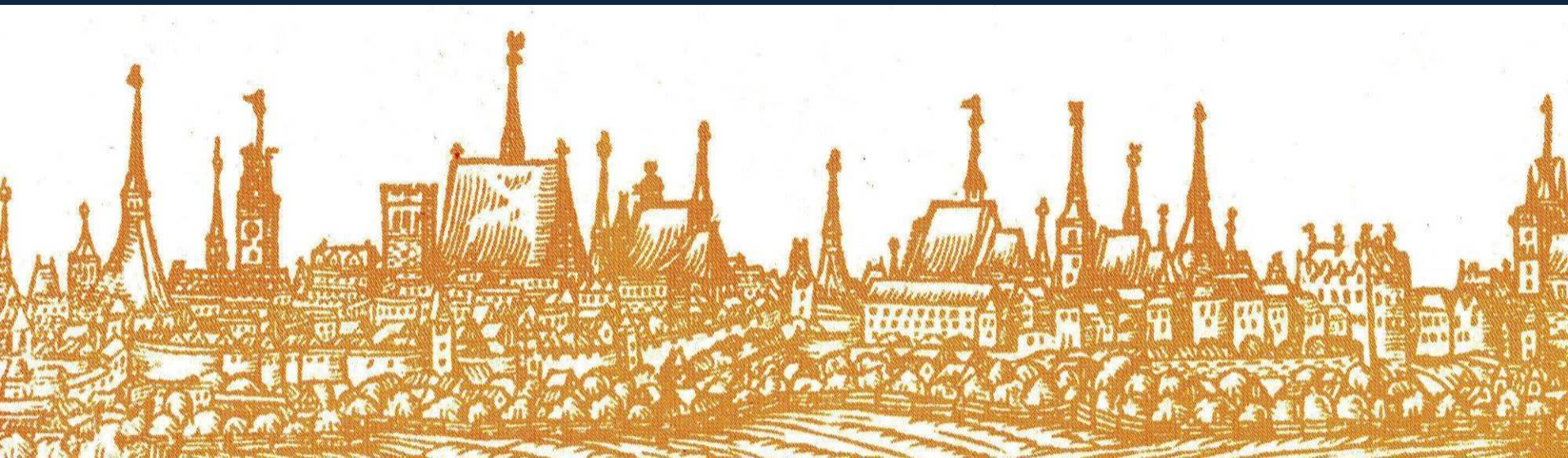
ANALÝZA REŽIMŮ CTD V RELAPSU A V PRIMÁRNÍ TERAPII MM V ČR A VE SVĚTĚ

V. Ščudla¹, M. Zemanová¹, R. Hájek², E. Gregora³, J. Minařík¹,
L. Pour², T. Pika¹, Z. Adam², J. Bačovský¹

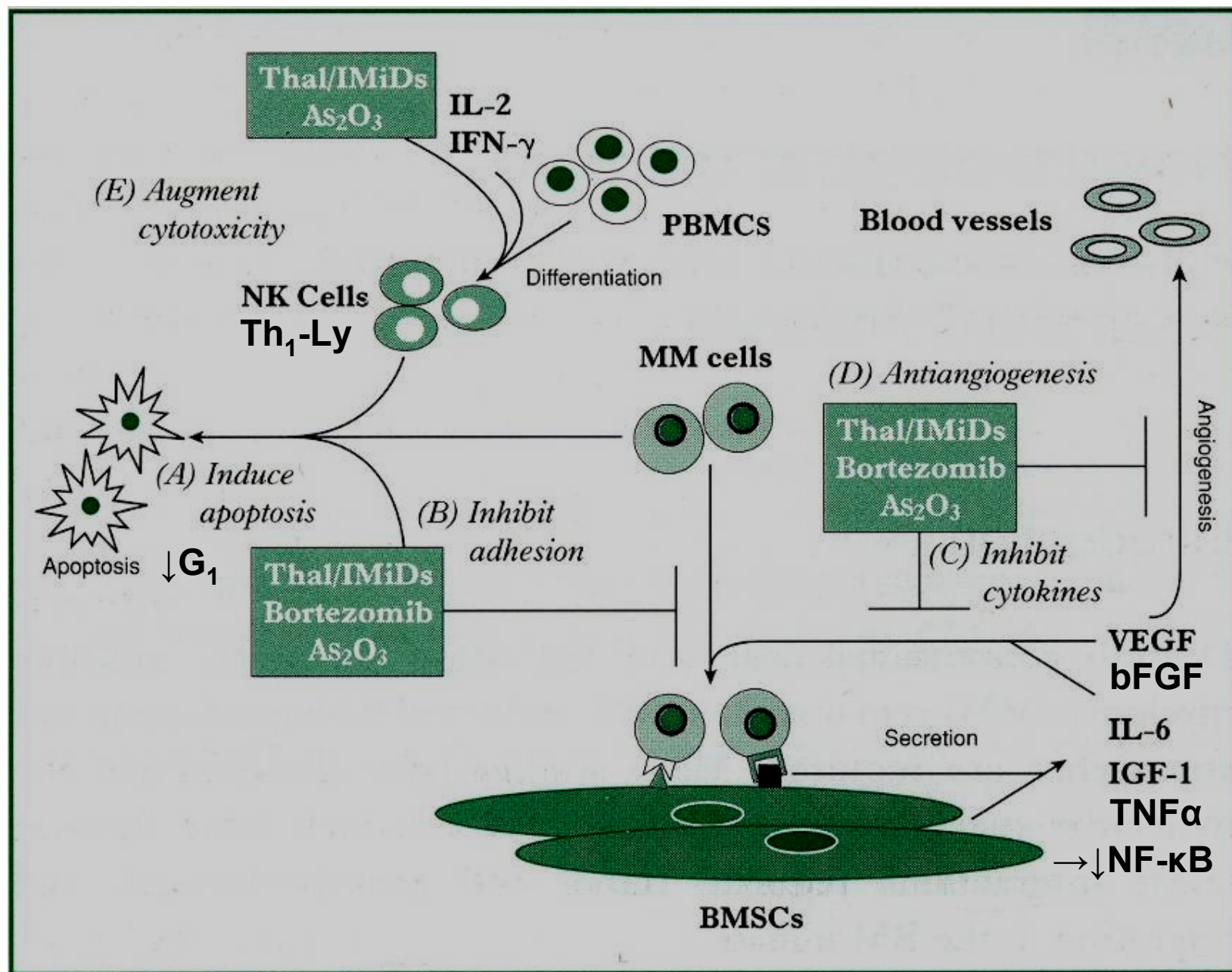
¹III. Interní klinika LF UP a FN Olomouc

²Interní Hemato-onkologická klinika FN Brno – Bohunice

³Odd. klinické hematologie FNKV Praha, za Českou myelomovou skupinu



THALIDOMID / IMiDs – mechanismus účinku u MM



CTD - východiska

- **Thalidomid – zvyšuje protinádorovou aktivitu CFA u MM**
 - ne pouze „synergie“ ale i zvýšení Thal $t_{1/2}$ v plazmě a v nádor. tkáni **3.9x** s korepondujícím zvýšením v oblasti pod koncentrační křivkou (Chung, 2004)
 - Thal se proto může podávat u CTD v nižší dávce a celkově i déle
 - nedoporučuje se dávka > 200 mg/den
- **Synergie Thalidomidu a Dexamethazonu**
- **Není rozdíl ve sběru PBSC při T-Dex vs VAD**
 - při (před) mobilizaci Thal přerušit
 - ❖ ale GMG a HOVON
 - pac. s Thal významně nižší sklizeň PBSC
 - ale dostatečný počet PBSC bez neg. vlivu na „engraftment“
- **CTD – efektivní, dobře tolerované schéma s dobrou a spolehlivou odezvou v léčbě MM**
(Olomouc – od 2002)

Kombinace CTD

	N = pac.	Thalidomid	Cyklofosfamid	Dexametazon
<i>Gonzales-Porras, J.F. San Miguel; Salamanca</i>	59	200-800mg /den	50mg /den p.o.	40mg, D 1-4 á 3 týdny
<i>A.Anagnostopoulou, M.Dimopoulos; Athény</i>	53	400mg / D 1-4, 15-18	150mg /m ² i.v. 1.-5.den	20mg, D 1-5, 15-18 á 4 týdny
<i>M.Kropff, ..J.Kienast; SRN, Itálie</i>	60	100-400mg /den	300mg /m ² i.v. 1.-3.den, á 12h	20mg /m ² D 1-4, 9-12, 17-20
<i>C.Kyriakou, K.L.Yong; Londýn</i>	23	50-200mg /den	400mg /m ² i.v. týdně	40mg, D 1-4 á 4 týdny
<i>T.Caravita, S.Amadori; Řím</i>	12	100-200mg /den	500mg i.v. týdně	40mg, D 1-4 á 4 týdny
<i>F.Di Raimondo, G.A.Palumbo; Catania</i>	40	200mg /den	100mg /den p.o.	40mg, D 1-4 á 4 týdny

THALIDOMID - Schéma režimu CTD (CMG)

- **CTD senior (>65 let):** á - 28 dnů
Thalidomid 100mg 0-0-1 p.o. den kontinuálně
CFA 50mg p.o. den kontinuálně
Dexametazon 20mg, den p.o. 1.-4., 15.-18.den
- **CTD junior (<65 let):** á - 28 dnů
Thalidomid 200mg p.o. denně
CFA 500mg/m² i.v. 1.+ 15. den
Dexametazon 40mg p.o. 1.-4., 15.-18.den
- **Profylaxe:** *LMWH 50-100MU/kg – kontinuálně
Omeprazol a KCl při Dexametazonu
kontrola EMG a klin.stavu (neuropatie DKK)
prevence obstrukce, péče o pokožku
ev. Cotrimoxazol 480mg 1 den, Flukonazol 100mg
2x1den*

THALIDOMID – iniciální zkušenosti v léčbě MM – 2. linie (1)

□ MM – progrese/relaps/rezistence

➤ *Singhal S, et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory myeloma. NEJM 1999; 341: 1565-1571 (OR < 50% Mlg: 25%)*

➤ Thal – MONOTERAPIE

- < 15 publikací 2001-2003 (2007)
- **ORR (KR + PR + MR) – 42%** (28-66%)
 - **KR + PR ~ 30%**, OS – 2 roky 48%
 - DVT - ~ 5%, PN ~ 50-60% (dle délky léčby)

➤ Thal – Dex

- < 10 publikací (2001-2006)
- **ORR – 55%** (41-65%)
- TTR < i s nízkou dávkou (*Thal* ≤ 200 mg)
- ↓ nežádoucích účinků
- ↑ DVT > 10%
- minimální myelosuprese

THALIDOMID – léčba MM v 2. linii kombinované režimy (2)

□ MM – progrese/relaps/resistence

➤ Thal – kombinované režimy

- ~ 20 publikací (2002 – 2006)

➤ THAL

❖T:	ORR (%)	(Autor)
- VAD	48	(Oakervee, 2002)
- MD	45	(Srkalovic, 2002)
- VAD	80	(Agrowal, 2003)
- CED	86	(Molhler, 2003)
- VD	92	(Zangari, 2003)
- DPACE	61	(Lee, 2003)
- AD	76	(Suvannasanh, 2005)
- VA	65	(Chanan-Khan, 2005)
- VAD	75	(Hussein, 2006)
- CP	69	(Offidani, 2006)
- MP	41	(Palumbo, 2006)
- CID	78	(Glasmacher, 2007)
- CD-Vel	92	(Kim, 2009)

➤ ORR

75 (41-92)%

PR ~ 50%

CTD – léčba „refrakterní“ fáze MM

Autor	ORR (%) (RR)		Citace
• Dimopoulos, MA.	84	(60)	<i>Haematol J</i> 2004; 5: 112-117
• Sidra, G.	84	(71)	<i>Haematologica</i> 2006; 91: 862-863
• Garcia-Sanz, R.	85	(60)	<i>Leukemia</i> 2004; 18: 856-863
• Zemanová, M.(CMG)	80		<i>Hematol Transf</i> 2008; 14: 38-39
CTD junior	89		
CTD senior	75		
• Kyriakou, C.	79		<i>Brit J Hematol</i> 2005; 129:
• Garcia-Sanz, R.	76		<i>Hematol J</i> 2002; 3: 43-48
• Caravita, T.	75		<i>Hematol J</i> 2003; 4(S1): 238
• Kropff, MH.	72		<i>Hematol J</i> 2003 4(S1): 236
• Di Raimondo, F.	71		<i>Hematol J</i> 2003; 4(S1): 241
• Gonzales-Porras	61		<i>IMMW</i> 2003, abstr No 326
• Mangles, SE	87		<i>Haematologica</i> 92; (S2): 169
• Suvannasankha,A.	63		<i>Oncologist</i> 2007; 12: 99-106
• Roussou, M.	67		<i>Leuk Lymphoma</i> 2007; 48: 754-758

□ ORR – 76 (61-89)%

CTD – soubor předléčených nemocných (CMG)

- **TERAPIE CTD:** 2004-12/2006, hodnocení: $\leq 6/2008$
 - „follow up“ od terapie – M 21.7 měs.

- **N – 126 pac.**

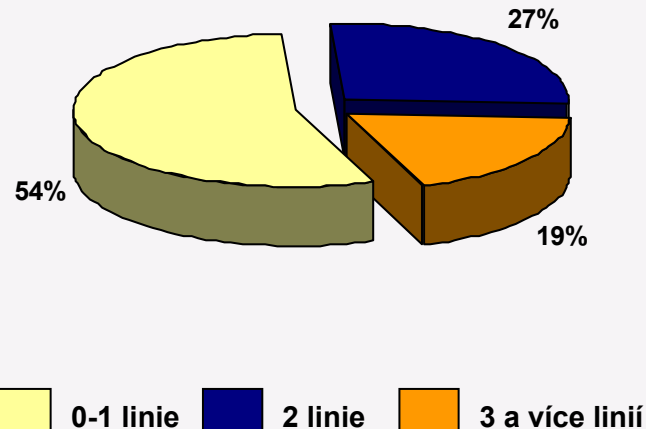
- 3. IK FN Olomouc – 70, IHOK Brno – 48, OKH FNKV Praha – 8 pac.
- M/Ž – 0.9, M – 63 let
- St. D-S: 3/27/70%, B – 17%
 - IPI: 28/44/28%

- **PŘEDLÉČENOST**

- ❖ **PŘEDCHOZÍ TERAPIE**

		%
• HDT-ASCT	51/116	(47)
• Thal	17/116	(17)
• Velcade	12/116	(11)
• KT	29/116	(25)
(VAD, M2, MP, CIDex)		

Linie léčby – před CTD



CTD - Léčebná odpověď (CMG)

Léčebná odpověď (N=109)

ORR **78 (71.6%)**

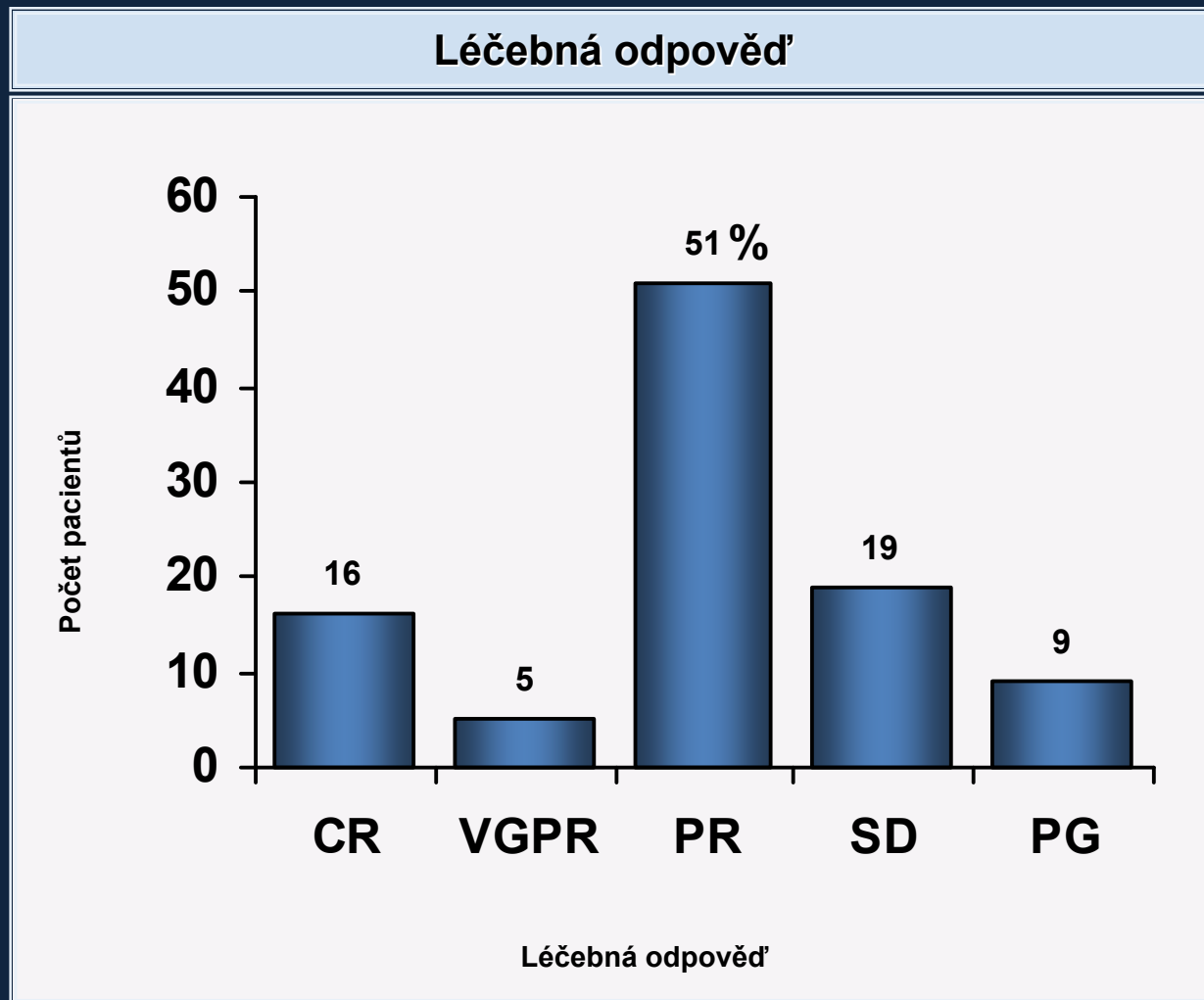
CR **17 (15.6%)**

VGPR **5 (4.6%)**

PR **56 (51.4%)**

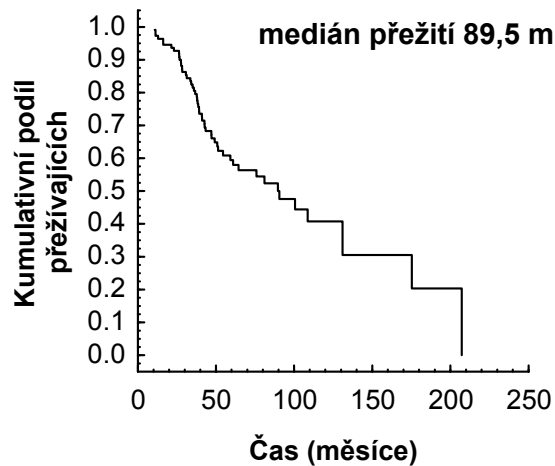
SD **21 (19.3%)**

PG **10 (9.2%)**

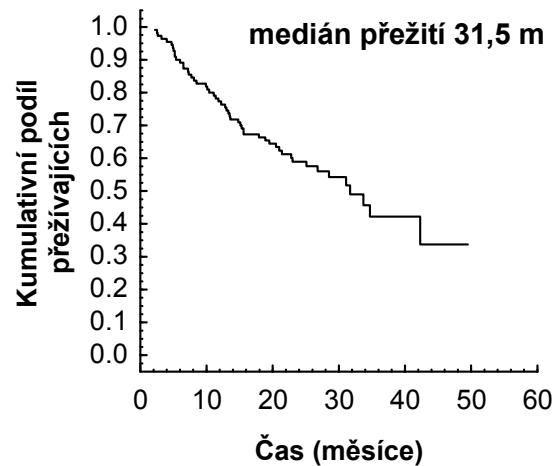


CTD - Analýza přežití (CMG)

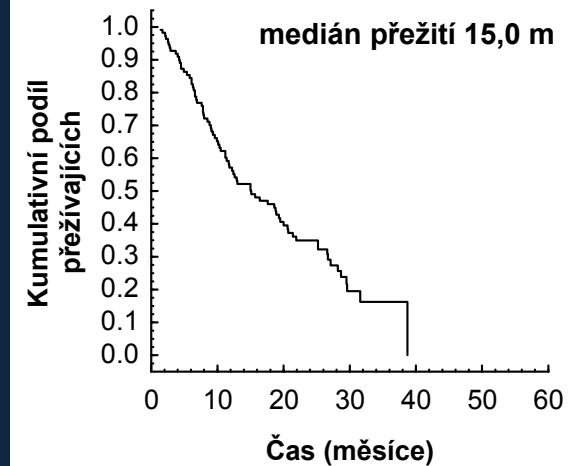
OS (od diagnózy)



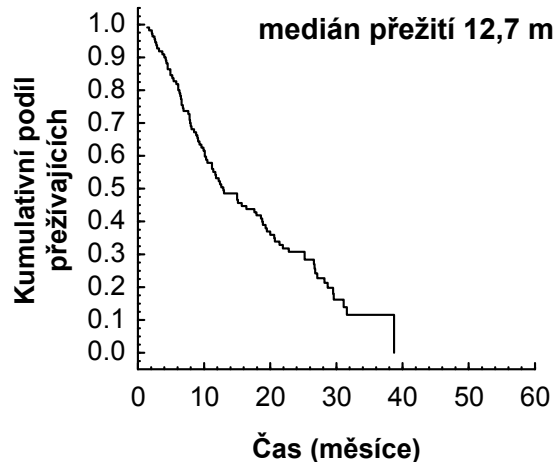
OS (od zahájení léčby)



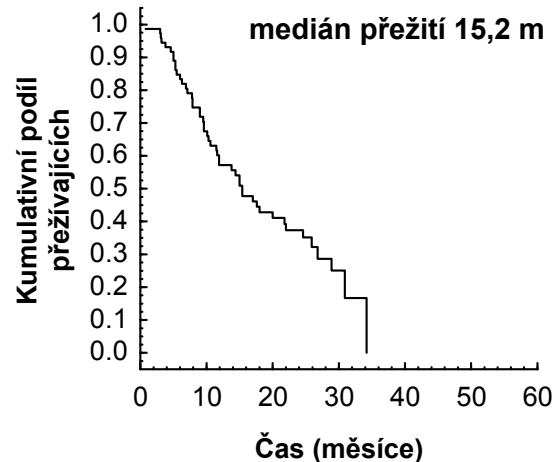
TTP



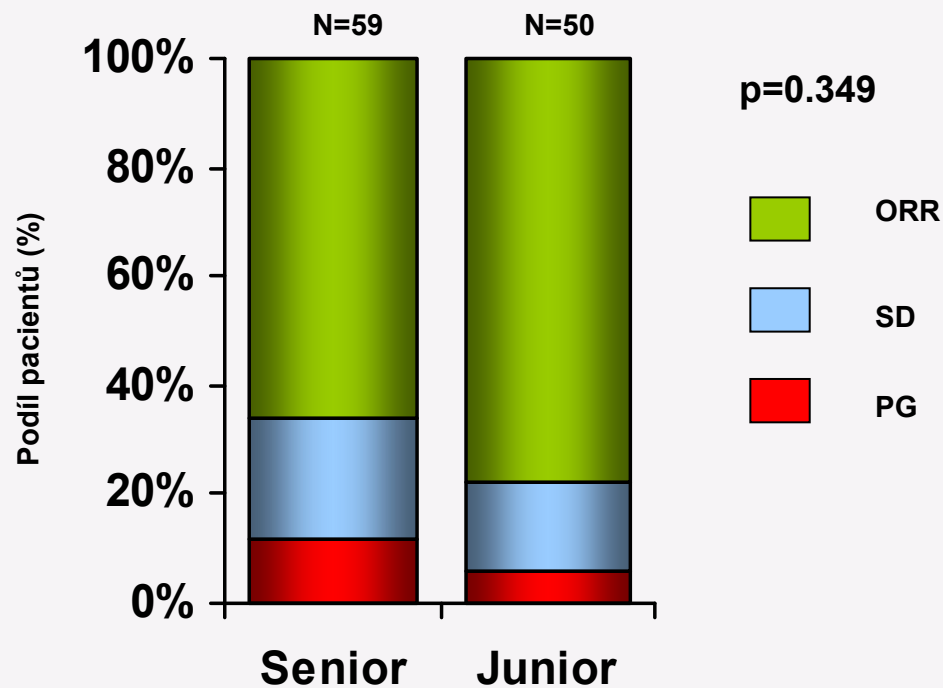
PFS



DOR



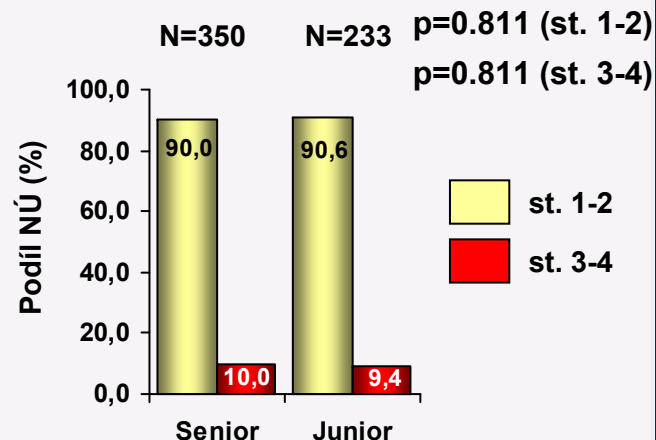
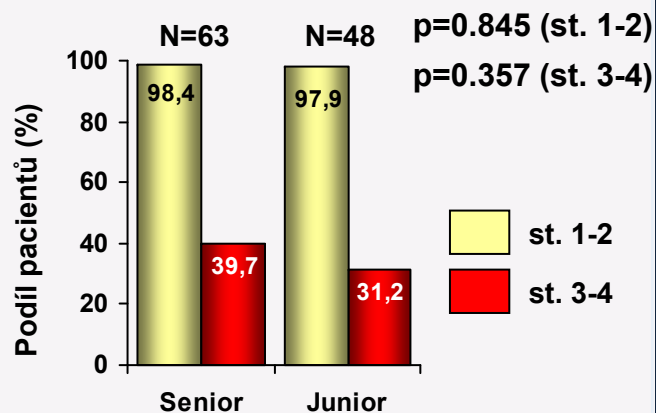
CTD – senior vs. junior – léčebná odpověď (CMG)



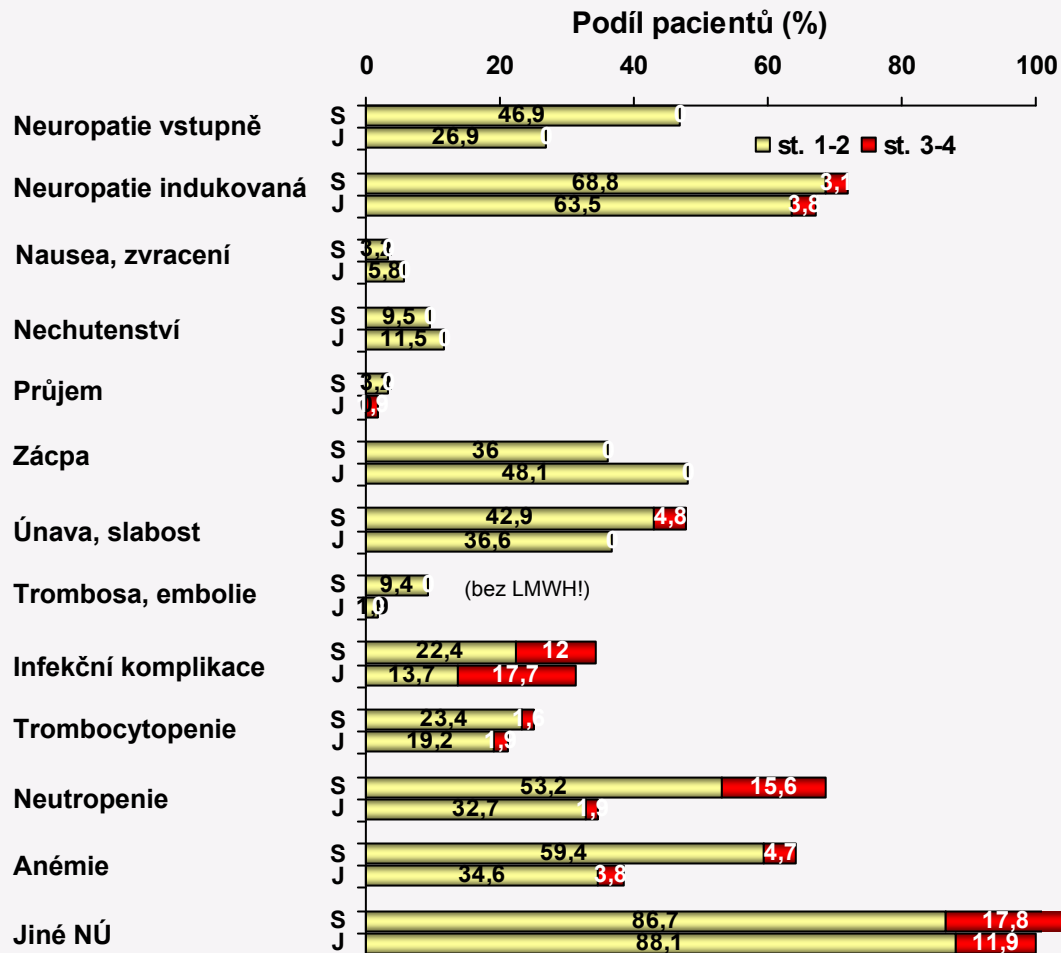
	<u>Senior</u>	<u>Junior</u>
ORR	66%	78%
SD	22%	16%
PR	12%	6%

CTD - Nežádoucí účinky (CMG) – „senior vs. junior“

Nežádoucí účinky



Přehled nežádoucích účinků



- Jiné: třes, změny psychiky, retence tek., dekompenzace DM, suchost kůže, exantém...
- Infekce: HCD, IMC, kandidosa, herpes zoster, 2x salmonelová sepe

THALIDOMID – kombinované režimy v 1. linii u seniorů (>65)

	n	věk	Režim	RR (%)	KR (%)
• Rajkumar V, 2001	16	60 (38-75)	T- (200-800 mg)	38	-
• Rajkumar V, 2002	50	61 (33-78)	T-Dex	64	-
• Weber D, 2003	28	-	T-Dex (100-600 mg)	72	16
• Offidani M, 2006	50	71 (65-78)	T-AD	98	48
• Palumbo A, 2006 (GIMEMA)	255	72 (60-85)	T-MP vs MP	76 vs. 48	16 vs 2
• Rajkumar V, 2006	207	65 (38-83)	T-Dex	63	4
• Facon T, 2006 (IFM 99-06)	124	- (65-75)	T-MP vs MP	81 vs 40	15 vs 2
• Hulin, 2007 (IFM 01-01)		> 75	T-MP vs MP	83 vs 39	7 vs 1
• Ludwig H, 2007			T-Dex vs MP	43 vs 38	8 vs 3
• Wang L, 2009	30	-	T-V	93 (2 cykly) 100 (8 cyklů)	18 31

- T-MP standardní režim, dostupná cena, p.o. léčba

ORR – 76% (43-100%)

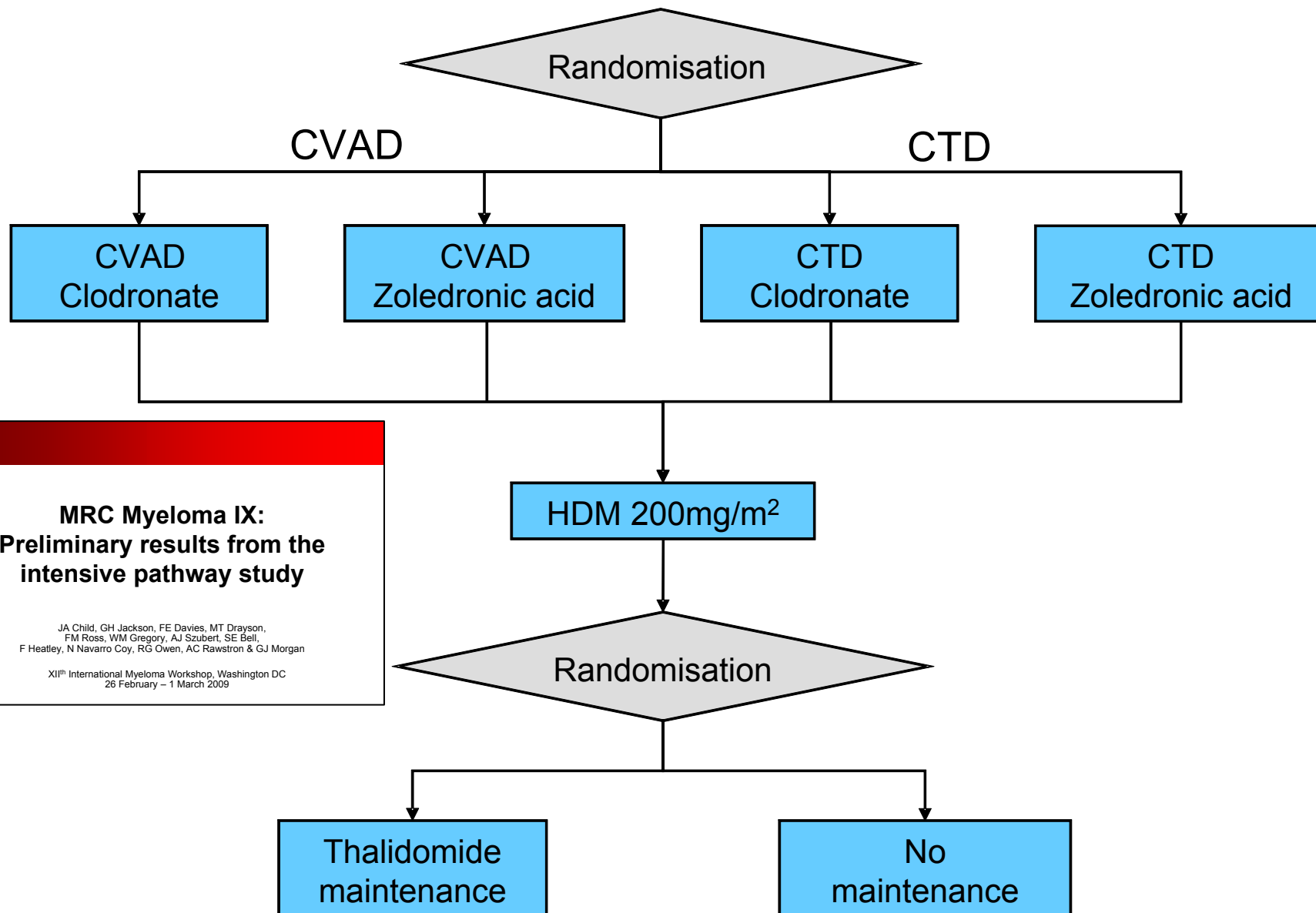
THALIDOMID – v indukční léčbě před ASCT (mimo CTD)

	Režim	ORR (%)	KR (%)
• <i>Badros, 2005</i>	T-VD-PACE	100	
• <i>Goldschmidt, 2005</i>	T-AD vs VAD	80 vs 63	7 vs 3
• <i>Cavo M, 2005</i>	T-Dex vs VAD	76 vs 52	
• <i>Zervas, 2004</i>	T-VAD vs VAD	81 vs 66	
• <i>Rajkumar SV, 2006 (ECOG)</i>	T-Dex vs Dex	63 vs 46	8 vs 3
• <i>Rajkumar SV, 2006 (MM 003)</i>	T-Dex vs Dex	63 vs 46	
• <i>Cavo M, 2009</i>	T-Dex (RI)	74	
• <i>Child JA, Morgan GJ, 2009</i> <i>(MRC Myeloma IV)</i>	T-CD vs CVAD (po ASCT)	91 vs 82 93 vs 98	21 vs 14 65 vs 48

❖ VAD je „mrtev“, T-Dex suboptimální

ORR – 80 (63-100) %

Intensive pathway - schema (Child JA, Morgan JJ, 2009)

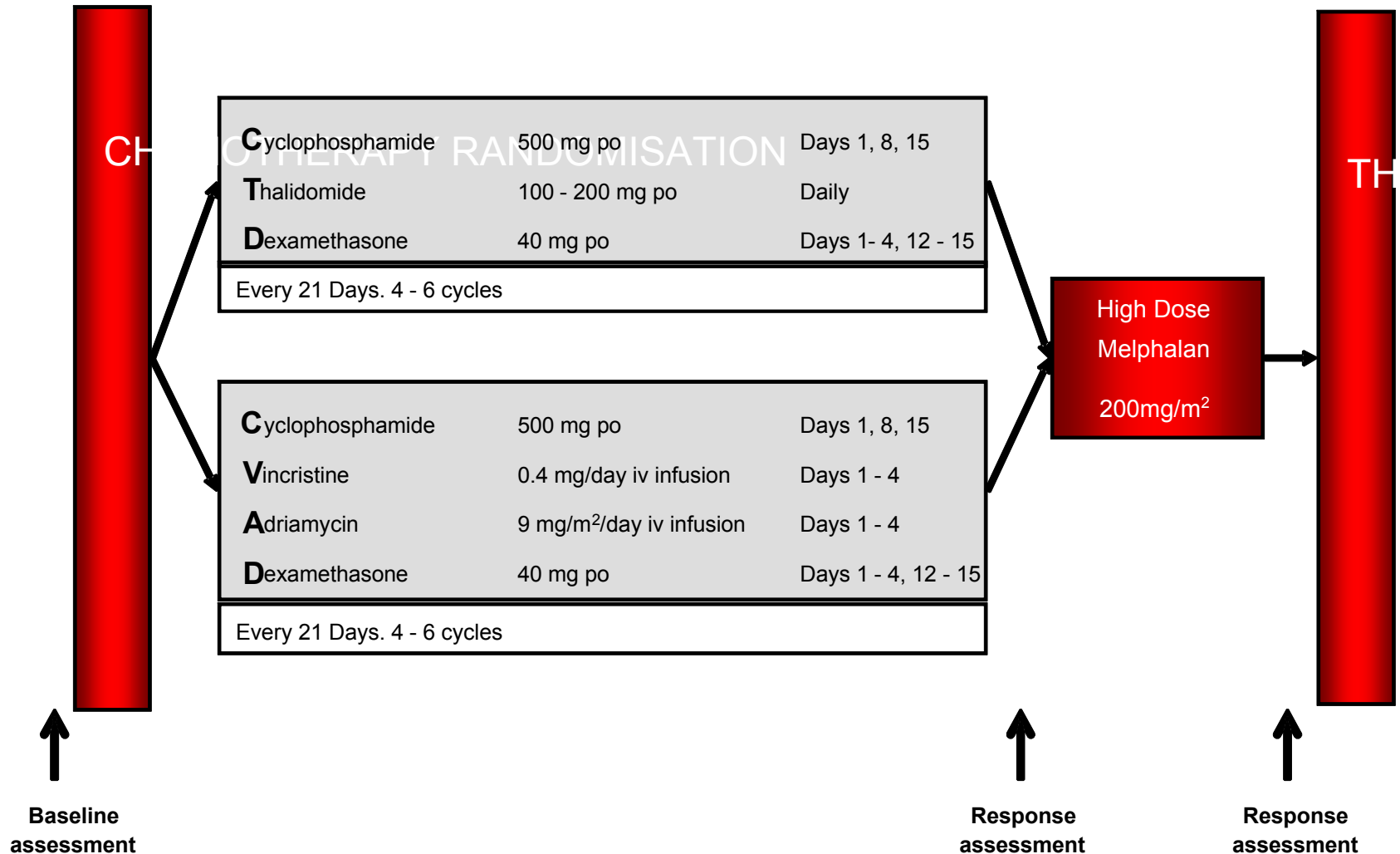


MRC Myeloma IX: Preliminary results from the intensive pathway study

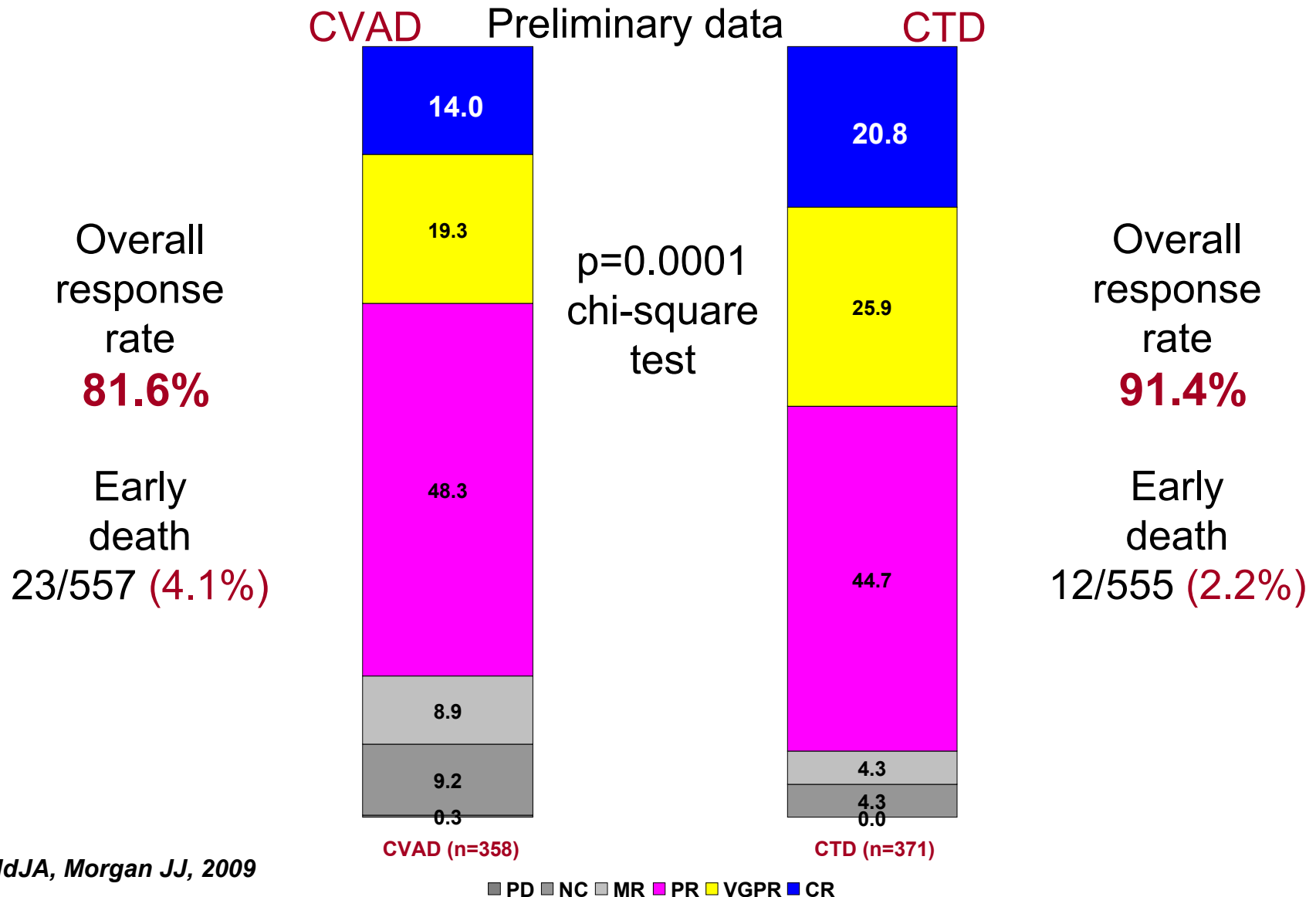
JA Child, GH Jackson, FE Davies, MT Drayson,
FM Ross, WM Gregory, AJ Szubert, SE Bell,
F Heatley, N Navarro Coy, RG Owen, AC Rawstron & GJ Morgan

XIIth International Myeloma Workshop, Washington DC
26 February – 1 March 2009

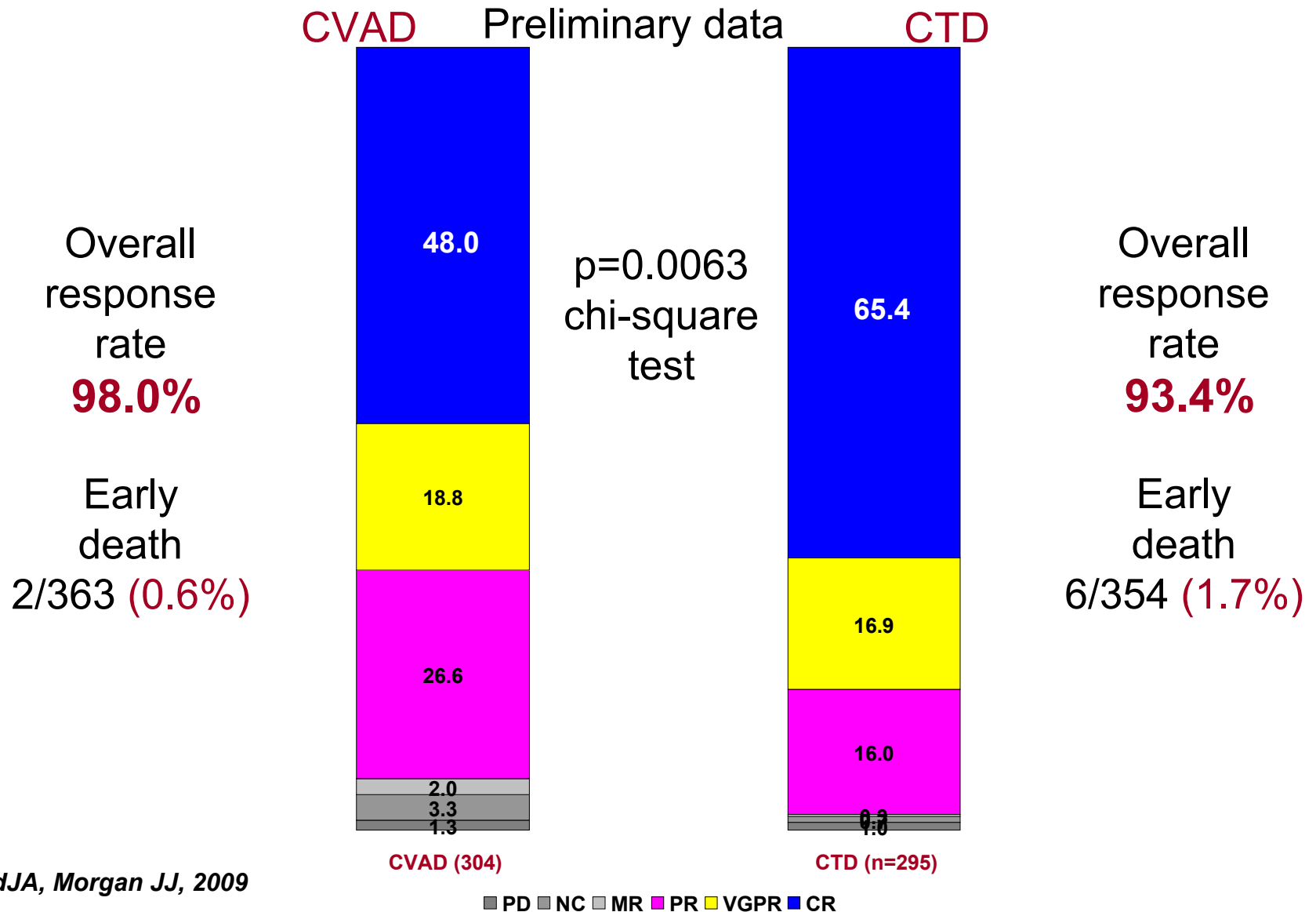
Intensive pathway – chemotherapy regimens



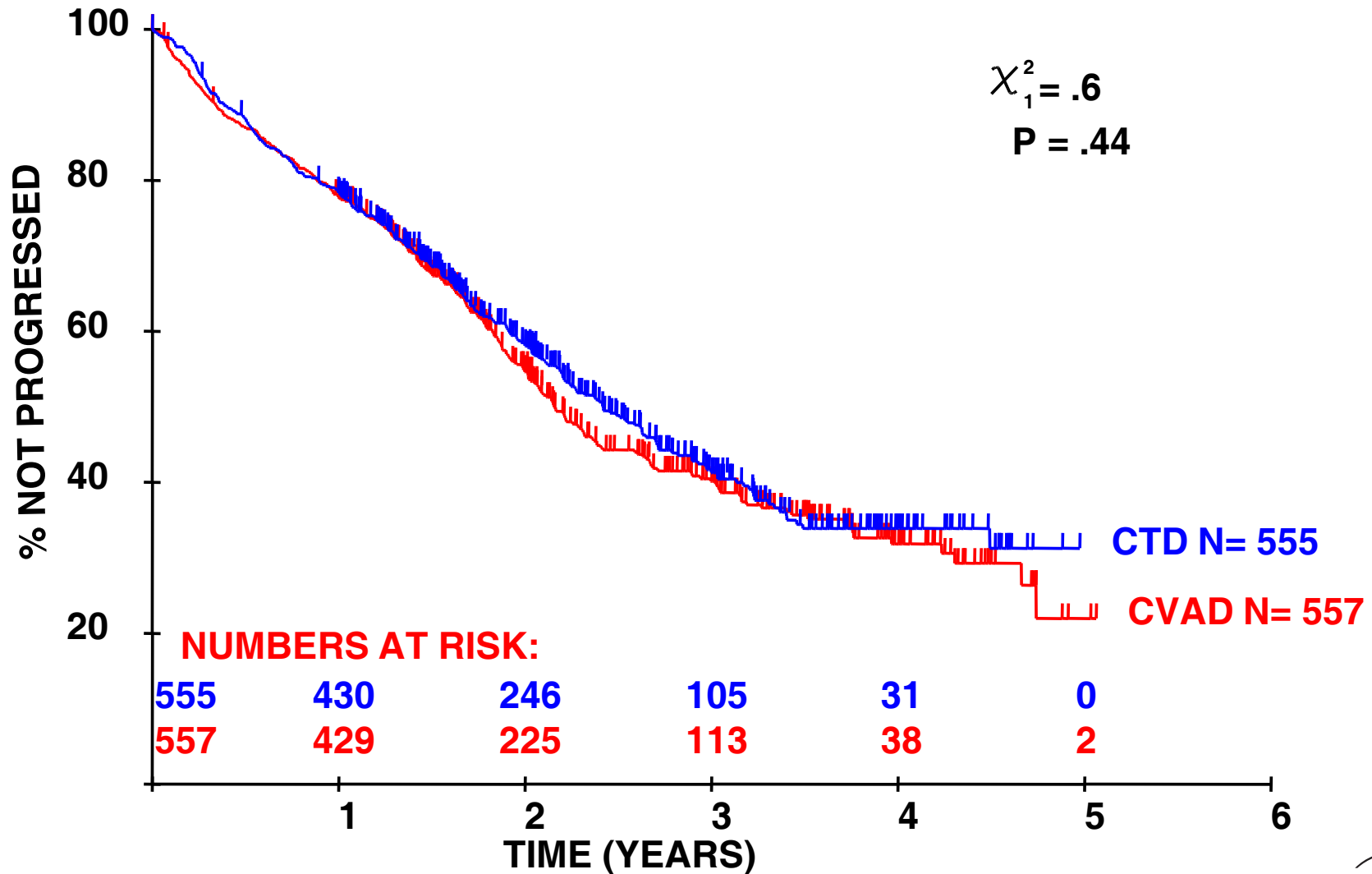
Response post induction chemotherapy



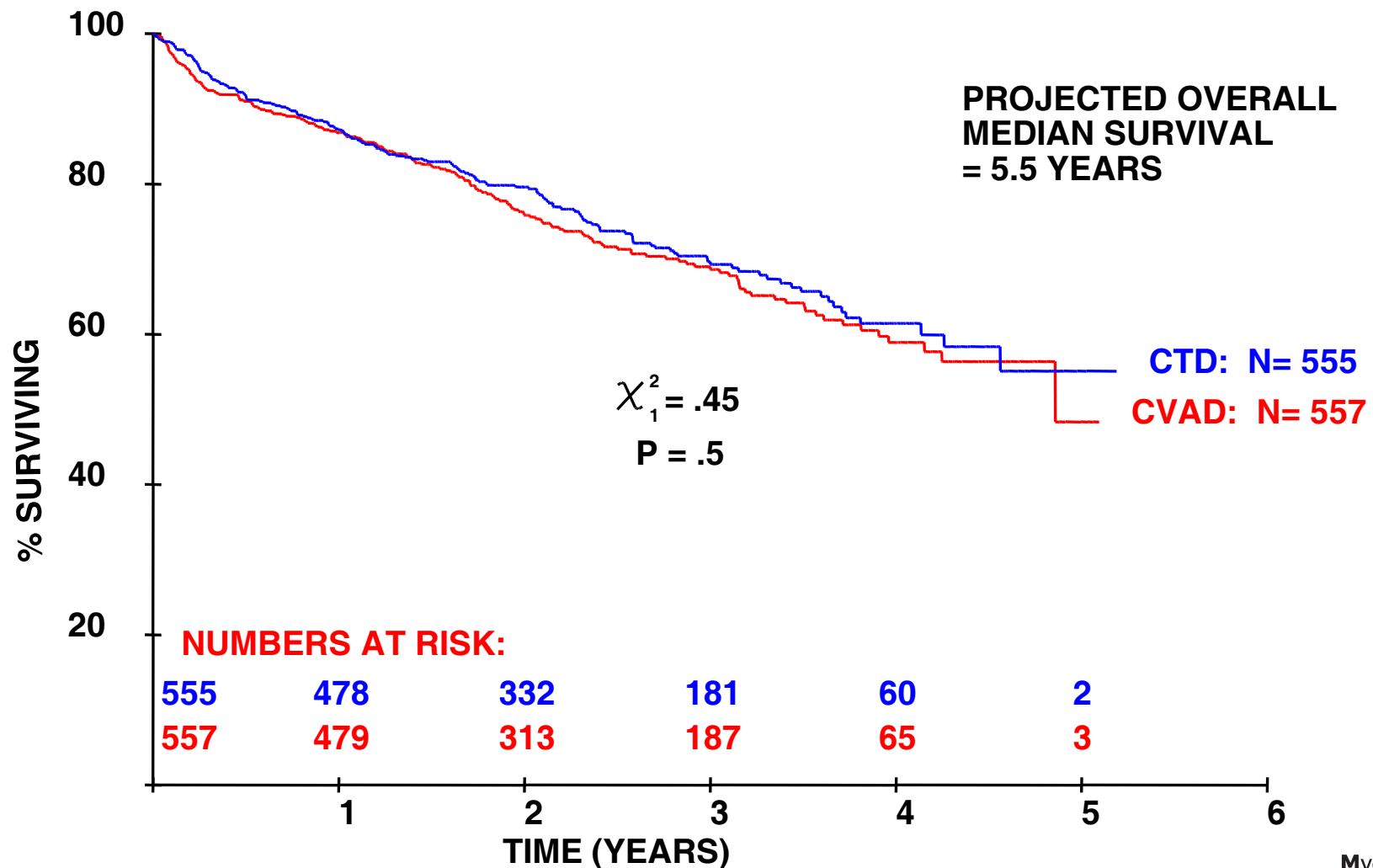
Response rates post HDM



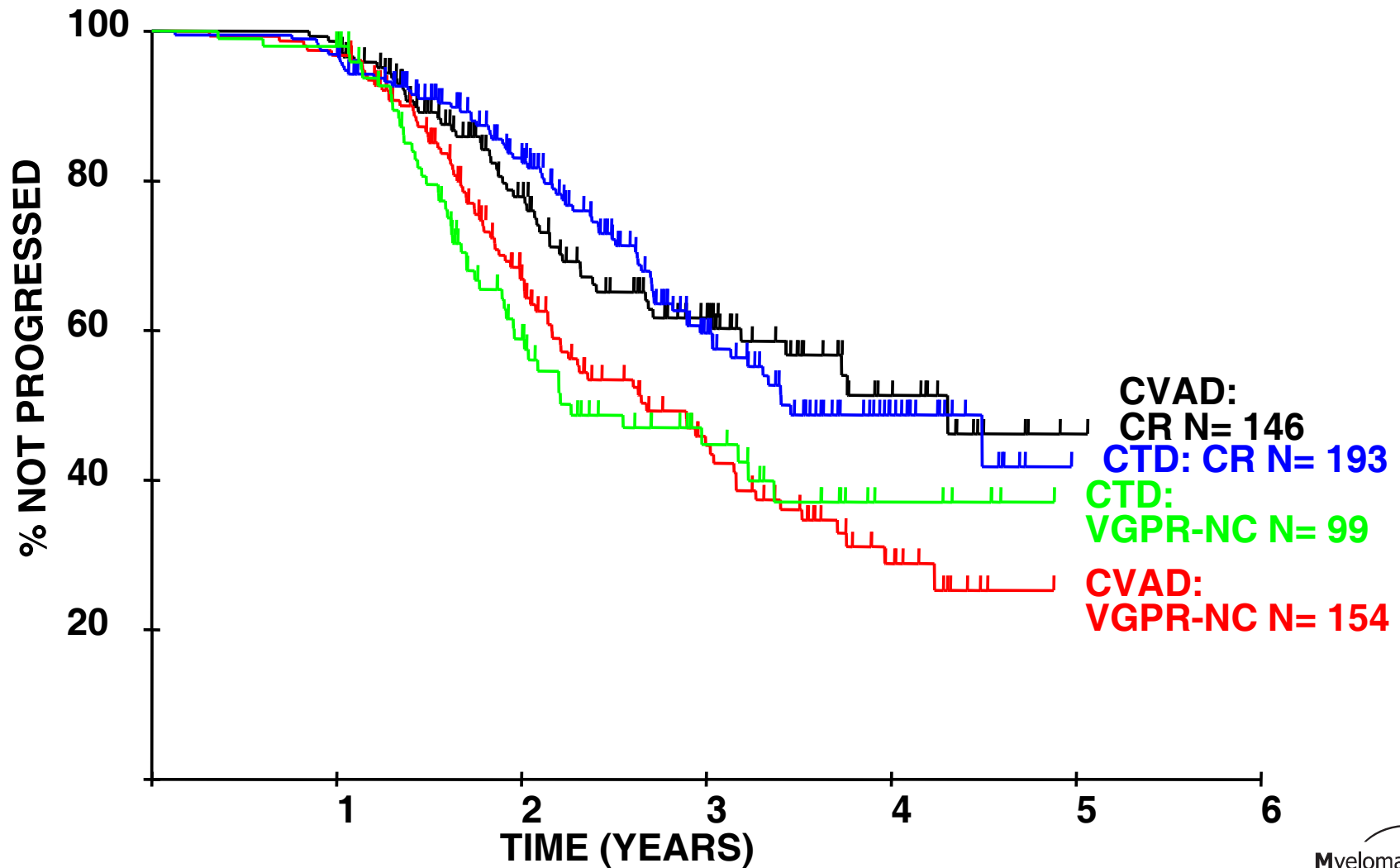
Progression-free survival by treatment



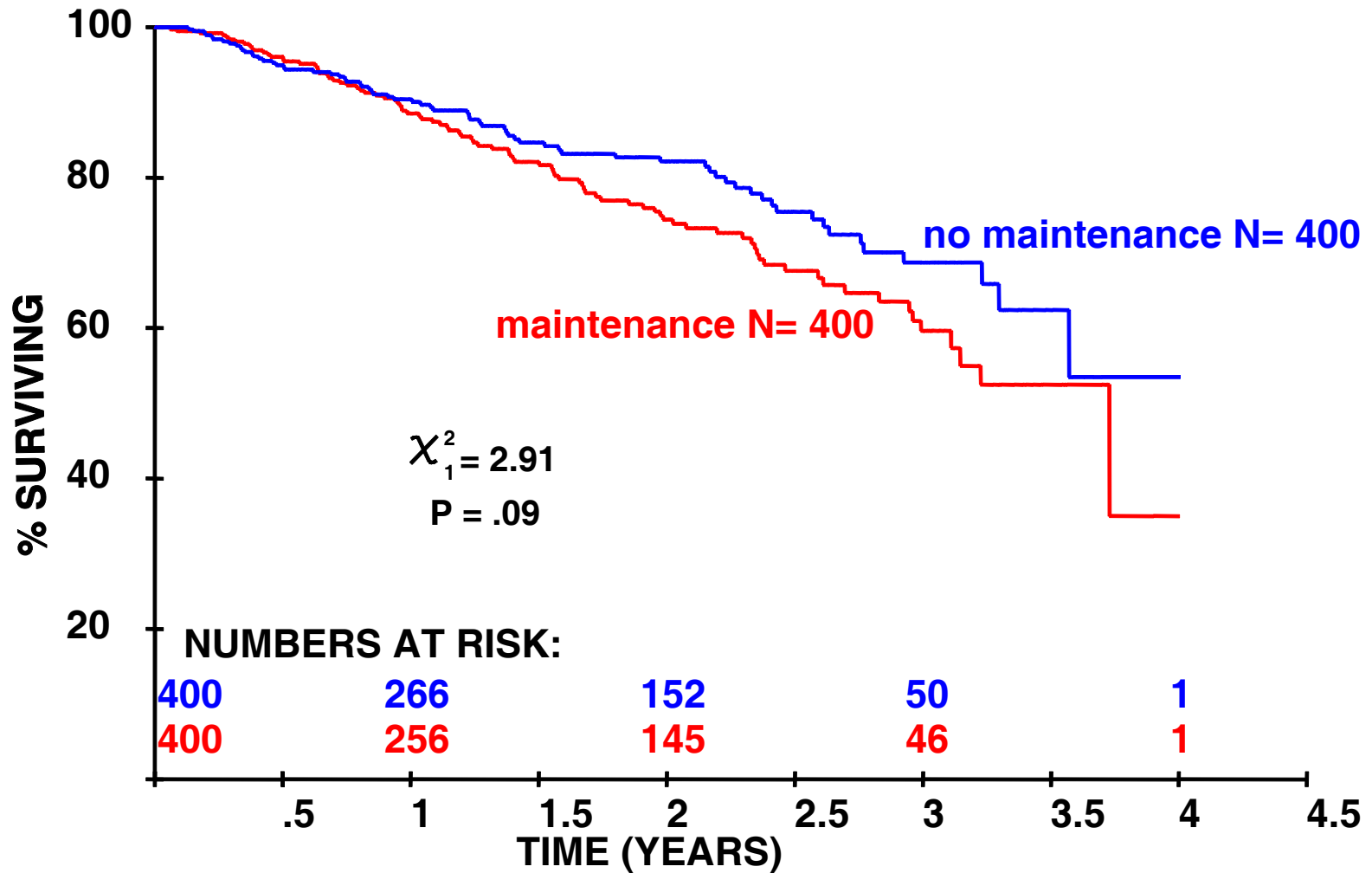
Overall survival by treatment



PFS by post-HDM response & treatment



Overall survival by maintenance therapy



ChildJA, Morgan JJ, 2009

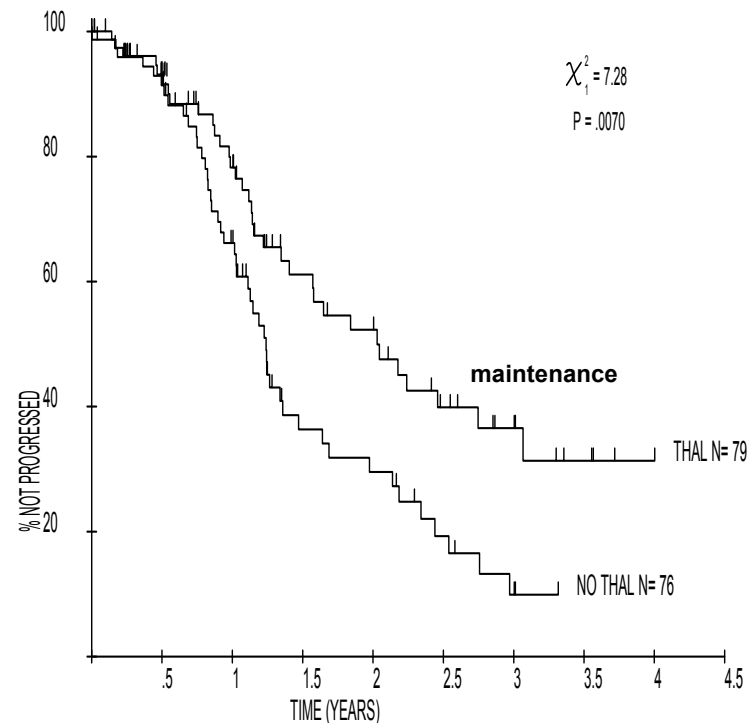
- No survival benefit for thalidomide maintenance in either pathway

Impact of maintenance on PFS and survival after relapse in the intensive arm

Child JA, Morgan JJ, 2009

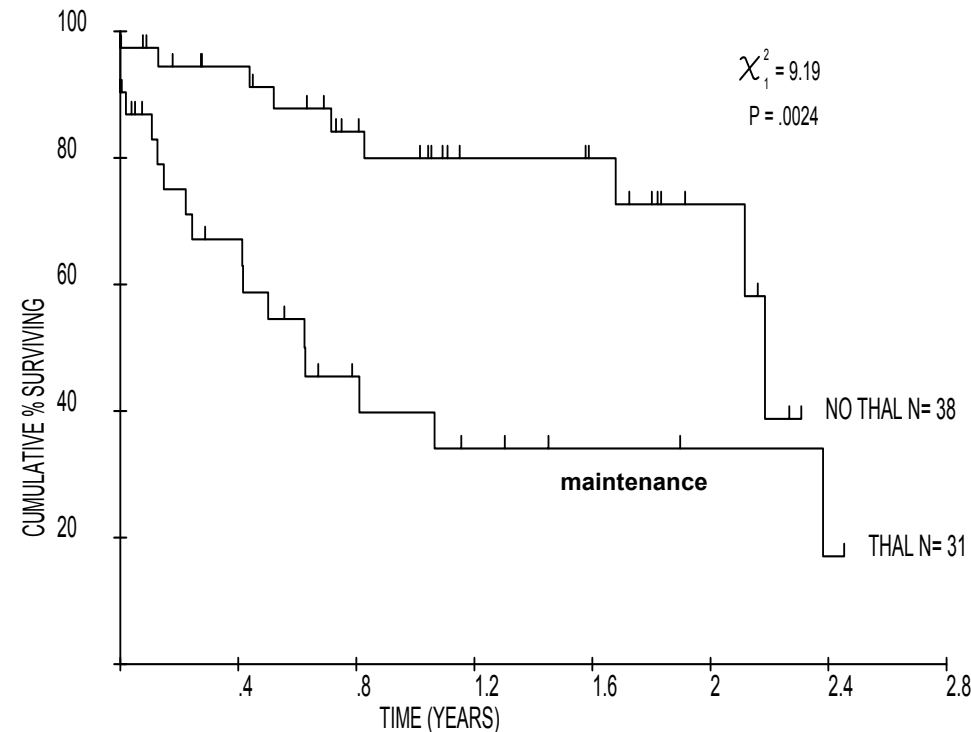
PFS for PRs post intensive treatment

PFS BY MAINTENANCE TREATMENT - INTENSIVE PATIENTS
FOR PRs ONLY (POST INDUCTION RESPONSE)



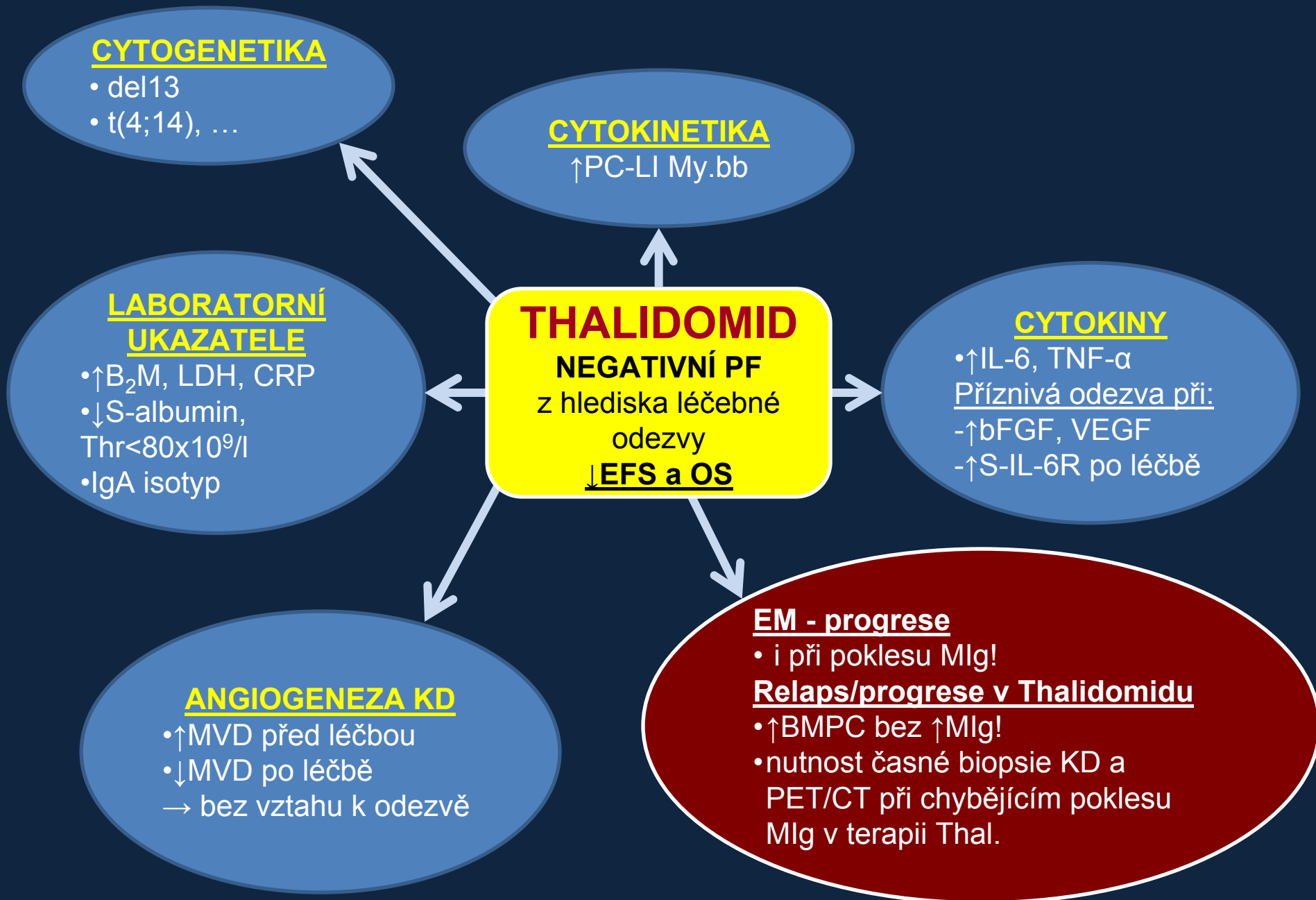
Survival after relapse for PRs post intensive treatment

PRs (POST INDUCTION RESPONSE) - INTENSIVE PATIENTS ONLY
SURVIVAL AFTER RELAPSE BY MAINTENANCE TREATMENT



• Patients in PR post-induction have a significantly improved PFS with thalidomide maintenance ("consolidation") but die rapidly after relapse

THALIDOMID – negativní PF z hlediska léčebné odezvy



ZÁVĚR – hodnocení režimu CTD v současných podmínkách (I)

➤ VÝHODY

- **velmi dobrá tolerance**, možnost perorální modifikace (senioři)
- účinnost nízké dávky Thalidomidu i u předléčených nemocných
- v poučených rukou přijatelná, podchytitelná toxicita
- ambulantní režim (*viz. Guidelines CMG 2009*)
- nízký výskyt časných úmrtí (4%)
- ekonomická dostupnost – 7 tis. Kč/měs. (VZP)

□ CTD

- **Použitelnost v léčbě 1. linie u „seniorů“ (alternativa MPT)**
- **Léčba 2. linie** – relaps/progrese/resistence
 - **po HDT-ASCT** (*pokud nebyl Thal v indukční terapii*)
 - **u seniorů** léčených KT (*pokud nebyl Thal v indukční terapii*)
 - překonání chemoresistence na KT

ZÁVĚR – hodnocení režimu CTD v současných podmínkách (II)

❑ CTD – indukční léčba před HDT-ASCT

➤ Použitelnost v indukční léčbě před HDT-ASCT

- **v podmínkách** nedostupnosti bortezomibu a lenalidomidu jako léčba 1. linie v ČR
- **vysoký výskyt** KR (21%) a ORR (91%) před a po HDT-ASCT (KR-65% a ORR-93%)
- **dlouhý interval PFS**, ale otázka OS (?)
- **zlepšení pravděpodobné OS** na 7 roků ve srovnání s historickou studií MRC u nemocných $\geq$ MR po HDT-ASCT
- **uspokojivý náběr PBSC** při dostatečném odstupu od ukončení Thalidomidu (?)

➤ **Přínos Thalidomidu v udržovací léčbě pro prodloužení OS je nejistý** – rozhodnou výsledky probíhajících studií

❖ **Indikace CTD se v léčbě 1. a 2. linie ale zužuje s narůstající dostupností bortezomibu a lenalidomidu**

- **perspektivně i pomalidomidu, panobinostatu, vorinostatu, perifosinu, carfilzomibu, ...**



Děkuji za pozornost