

Analýza režimů CVD v relapsu mnohočetného myelomu v České republice

za Českou myelomovou skupinu

L.Zahradová, L.Pour, Z.Adam, E.Gregora, M. Schützová,
V.Koza, P.Pavlíček, M.Krejčí, V.Sandocká, M.al Sahmani,
A.Křivanová, D.Králová, R.Hájek

Nové léky

- bortezomib, thalidomid, lenalidomid

Nežádoucí účinky bortezomibu

- Polyneuropatie
- Únava, slabost
- Hypotenze
- Hematologická toxicita

Cíle projektu

Cíle projektu:

- nalézt optimální léčebná schémata: starší pacienti, pacienti v horším klinickém stavu
- minimalizace akutních a dlouhodobých nežádoucích účinků
- optimalizace účinnosti vs. toxicity

CVD režimy

Délka obou cyklů je 28 dní

CVD junior

Cyklofosfamid 500mg/m ² i.v.	den 1 a 15
Velcade 1.3mg/m ² i.v.	den 1, 4, 8 a 15
Dexametazon 40mg p.o.	den 1-4 a 15-18

CVD senior

Cyklofosfamid 50mg p.o.	denně
Velcade 1.3mg/m ² i.v.	den 1 a 15
Dexametazon 20mg p.o.	den 1-4 a 15-18

Hodnocení pacienti

Kritéria pro zařazení do analýzy:

- režim CVD podáván pro relaps onemocnění
- alespoň 4 cykly CVD
- méně než 4 cykly pokud léčba ukončena pro progresi onem. nebo toxicitu

Vylučovací kritéria:

- podání méně než 4 cyklů CVD
- modifikace režimu

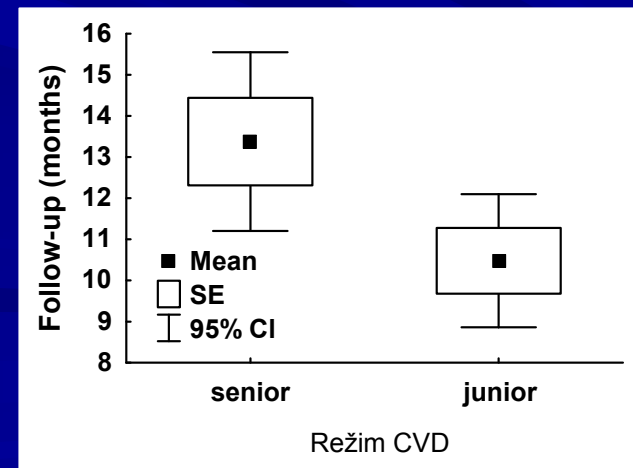
Soubor pacientů

Celkový počet léčených pacientů	111
Zařazení pacienti	71
Vyřazení pacienti	40
CVD senior	30
CVD junior	41

Důvody vyřazení	
Nízký počet cyklů – bez progresu	25 (52.1%)
Nestandardní modifikace režimu	5 (12,5%)
Kombinace režimů	6 (15%)
Nejsou linie léčby	2 (4.2%)
Nesekreční MM	3 (6.3%)

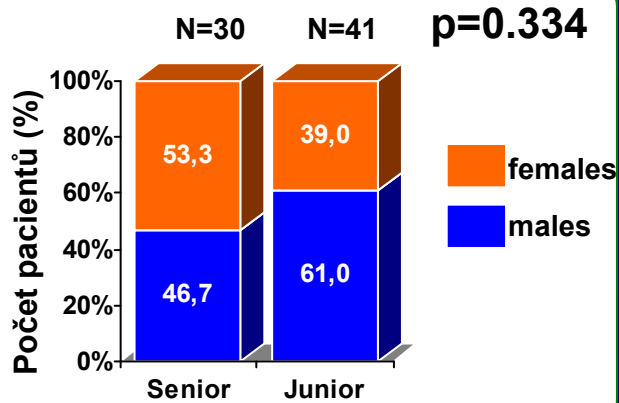
Follow-up (od zahájení léčby)

	senior	junior
N	30	41
průměr (SD)	13.4 (5.8)	10.5 (5.1)
medián	13.9	9.1
min-max	4.0-23.2	2.1-23.0

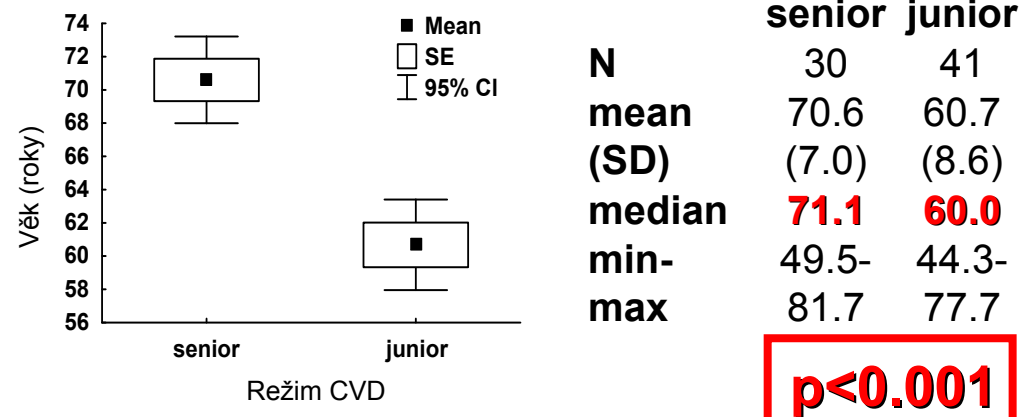


Charakteristika pacientů – I

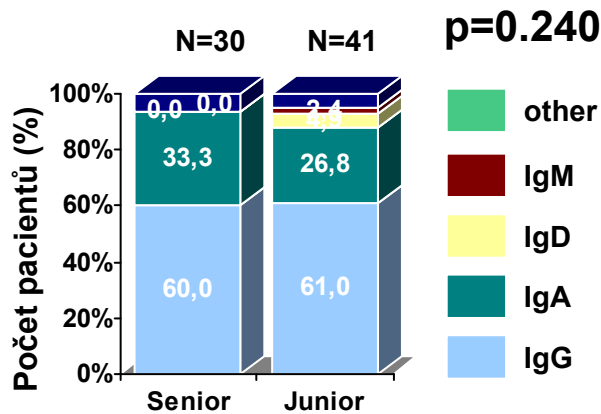
Pohlaví



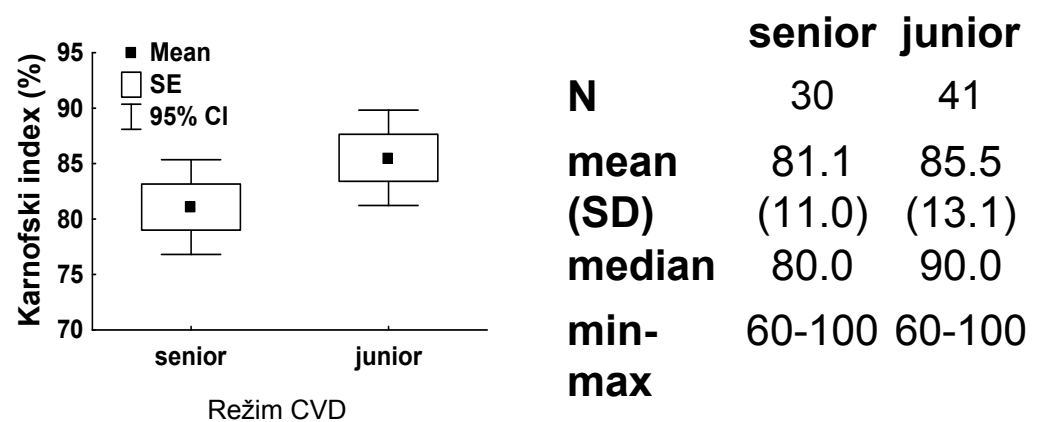
Věk (zahájení léčby)



Typ paraproteinu

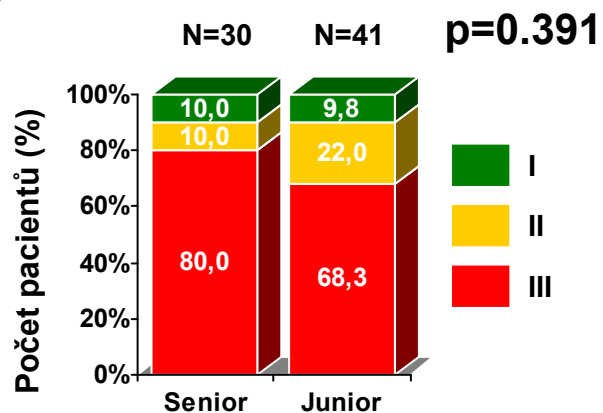


Karnofski performance status

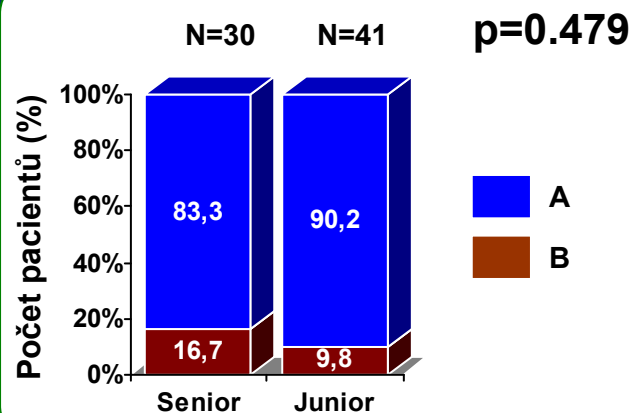


Charakteristika pacientů – II

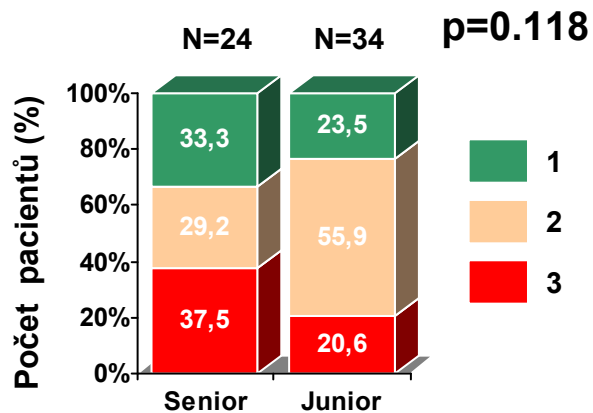
Stádium D-S



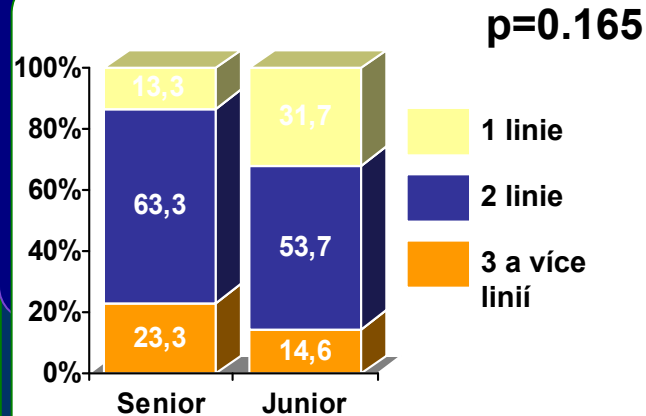
Stádium A-B



Stádium ISS

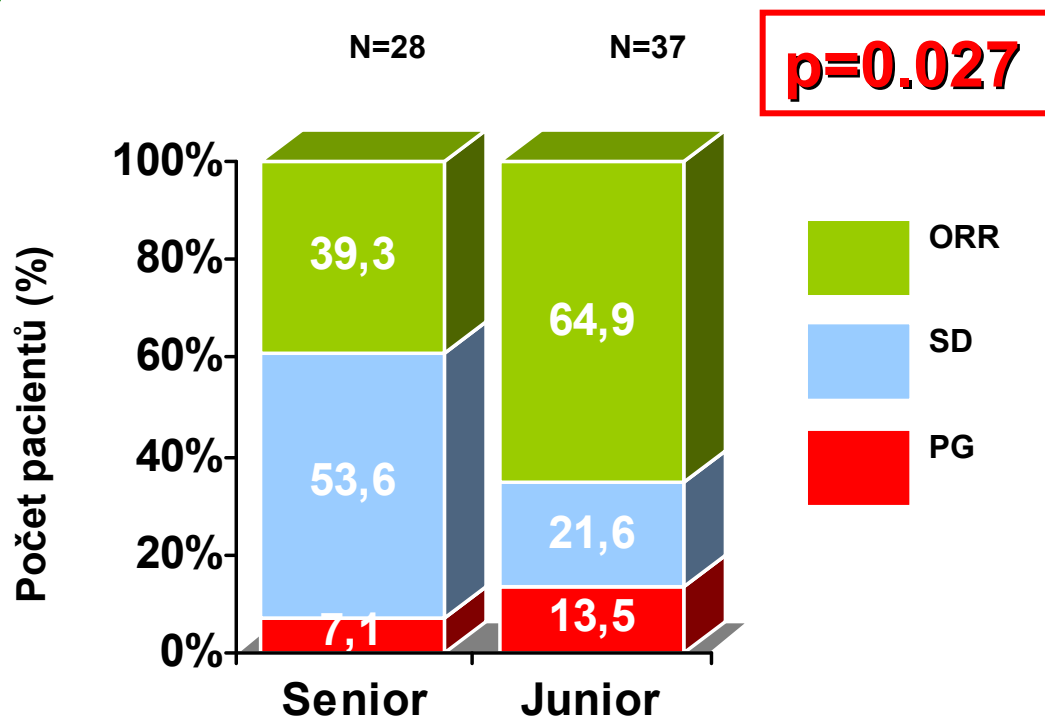


Předchozí linie léčby



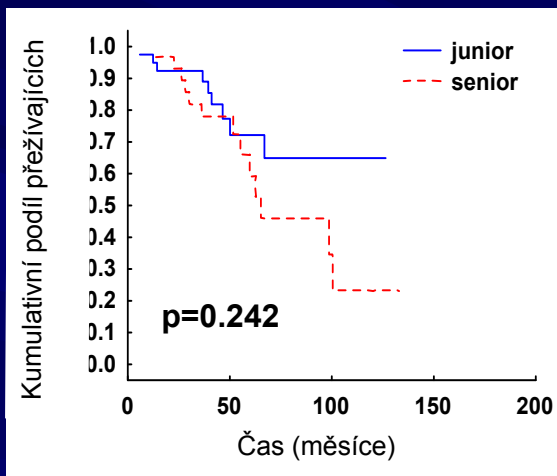
Výsledky - I

Overall Response Rate

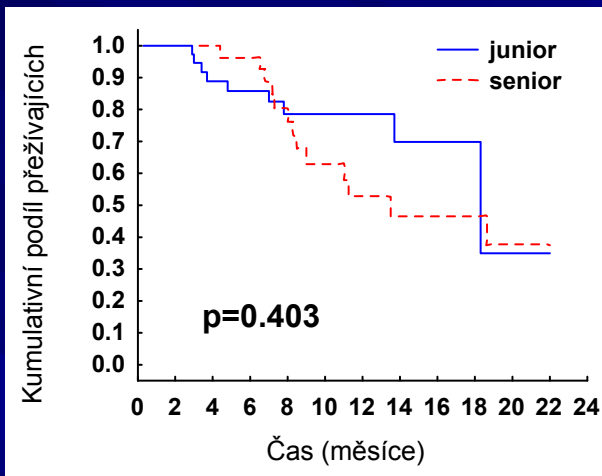


Výsledky - II

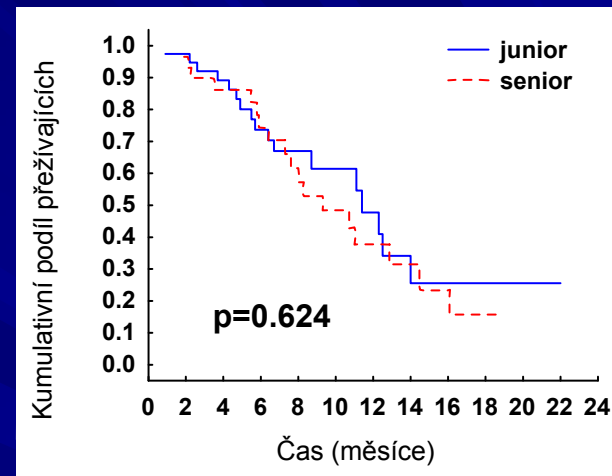
OS (od diagnózy)



OS (od začátku léčby)



TTP



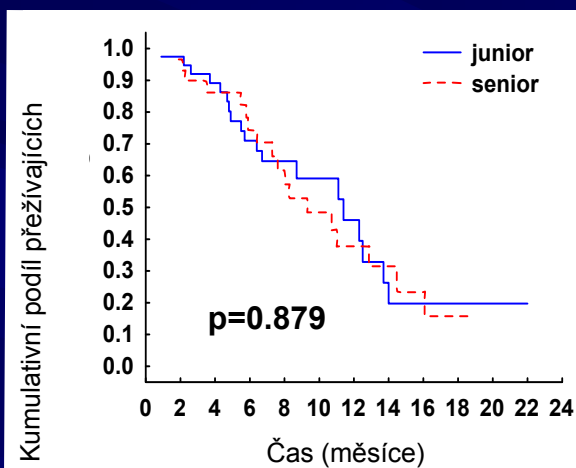
	senior	junior
N	30	40
medián	63.8 měsíců	---

	senior	junior
N	30	40
medián	12.3 měsíců	16.3 měsíců

	senior	junior
N	29	39
medián	8.9 měsíců	11.3 měsíců

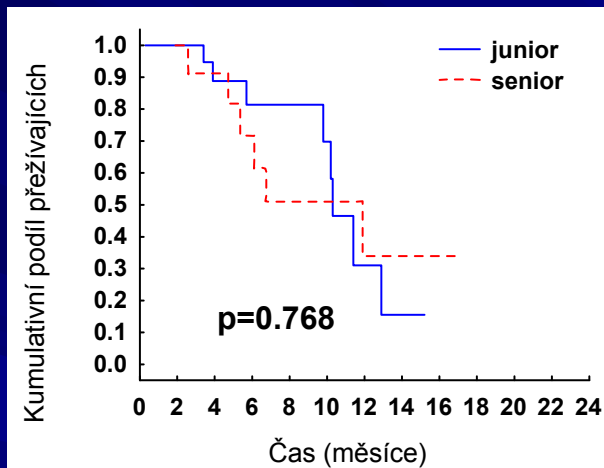
Výsledky - III

PFS



	senior	junior
N	29	39
medián	8.9	11.2
	měsíců	měsíců

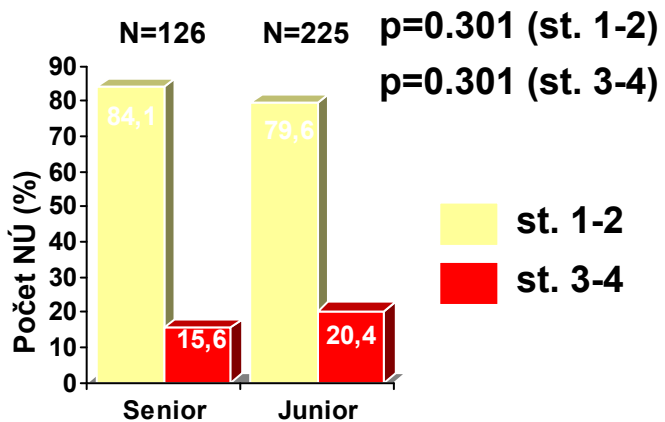
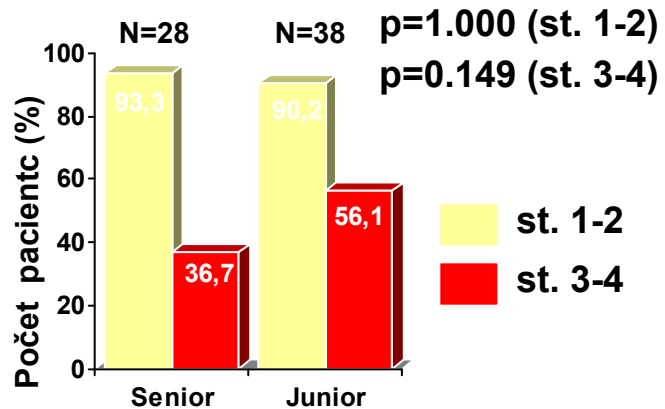
DOR



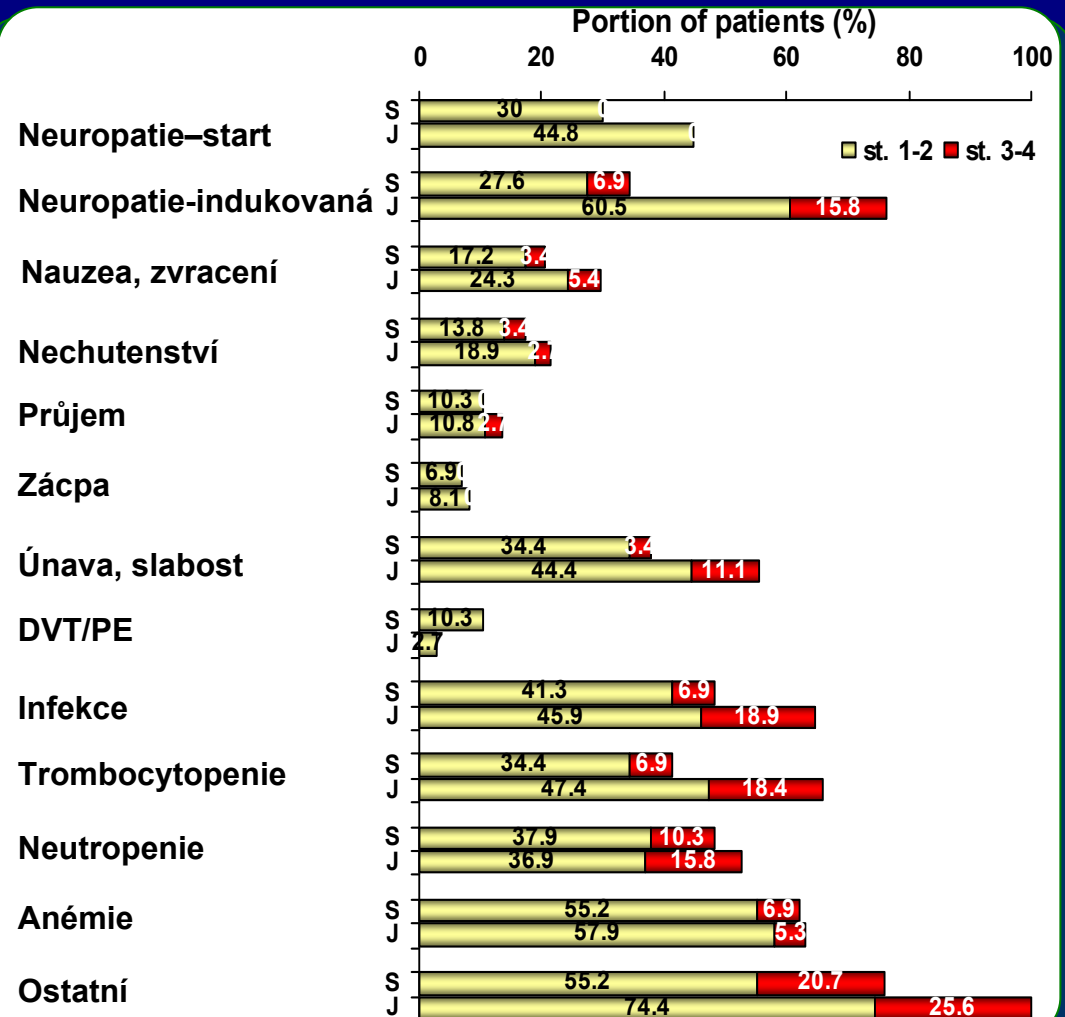
	senior	junior
N	13	23
medián	7.0	10.3
	měsíců	měsíců

Výsledky - IV

Nežádoucí účinky

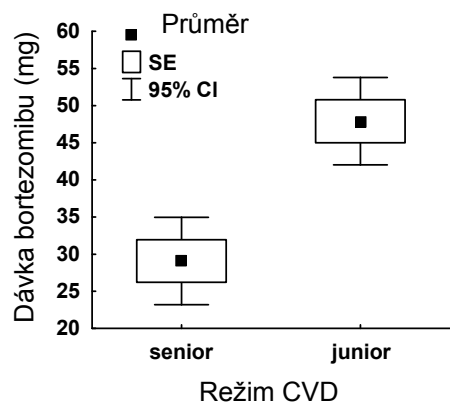


Souhrn nežádoucích účinků



Průběh léčby - I

Celková dávka bortezomibu



mg	senior	junior
N	30	41
průměr (SD)	29.1 (14.6)	47.9 (17.4)
medián	28.2	46.9
min-max	8.7-62.4	9.7-88.9

p<0.001

Důvody k ukončení léčby

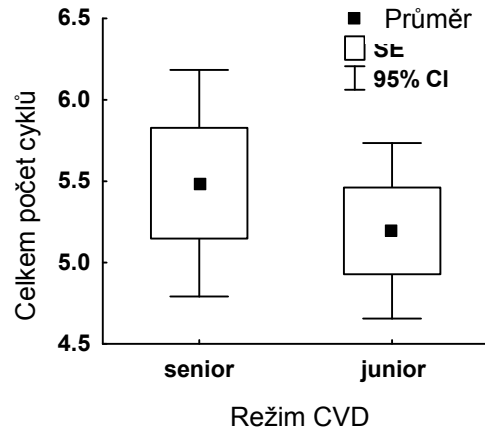
	senior (N=26)	junior (N=34)
ORR	6 (23.1%)	14 (41.2%)
SD or MR	10 (38.5%)	7 (20.6%)
progrese	4 (15.4%)	6 (17.6%)
toxicita	1 (3.8%)	2 (5.9%)
max. počet cyklů	5 (19.2%)	2 (5.9%)
jiné	0 (0.0%)	3 (8.8%)

Redukce bortezomibu

Počet pacientů	senior (N=30)	junior (N=41)
celkem	2 (6.7%)	11 (26.8%)
Redukce 1.st	1 (3.3%)	8 (19.5%)
Redukce 2.st	1 (3.3%)	2 (4.9%)
jiné	0 (0.0%)	2 (4.9%)

Průběh léčby - II

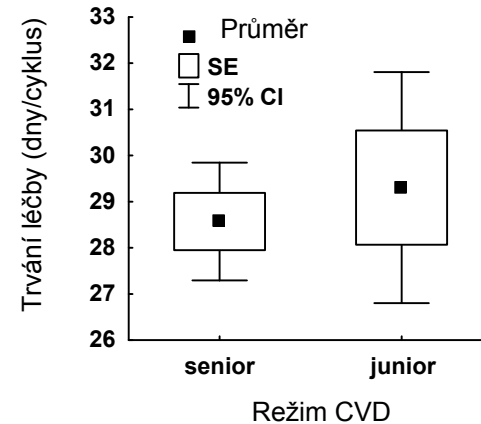
Počet cyklů (celkem)



	senior	junior
N	30	41
průměr (SD)	5.5 (1.9)	5.2 (1.7)
medián	5.7	5.0
min-max	2.0-8.0	2.0-9.0

p=0.495

Délka jednoho cyklu

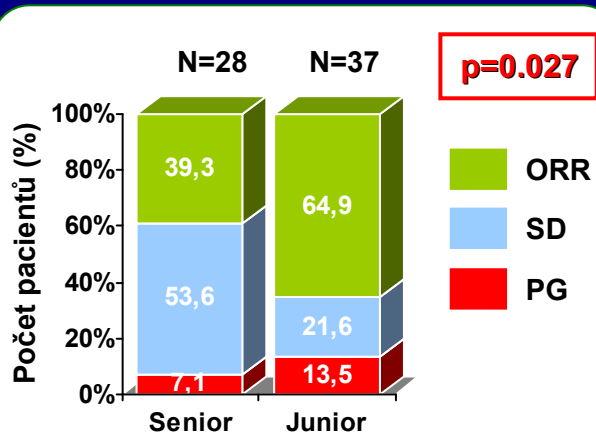


	senior	junior
N	30	41
průměr (SD)	28.6 (3.3)	29.3 (7.8)
medián	29.5	28.6
min-max	20.2-33.8	2.3-53.8

p=0.642

Průběh léčby - III

Léčebná odpověď

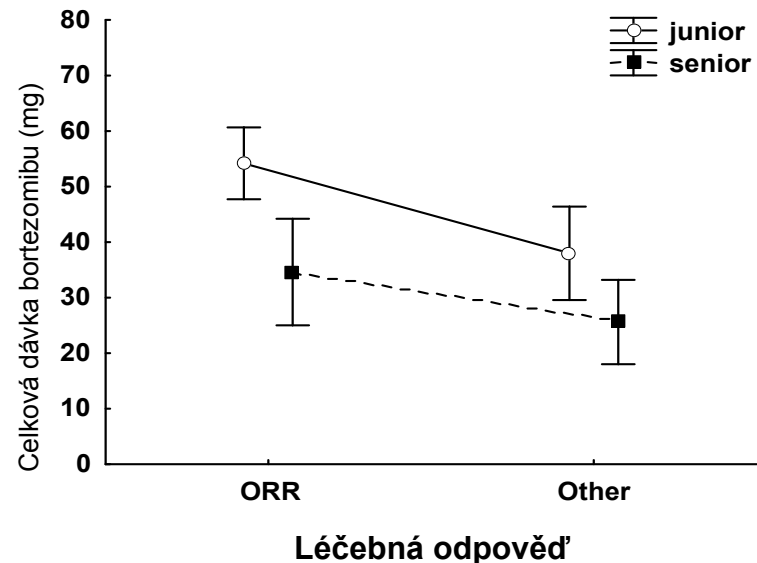


Bez ohledu na podaný režim je celková dávka Velcade u léčebné odpovědi ORR mnohem vyšší než u ostatních léčebných odpovědí.

Léčebná odpověď je závislá na kumulativní dávce Velcade.

Vztah léčebné odpovědi a celkové dávky bortezomibu

	Senior	Junior	p-hodnota
ORR – Celková dávka	N=10	N=22	
průměr (SD)	34.6 (13.1)	54.2 (17.3)	0.003
medián	32.3	54.6	
min-max	17.5-62.4	9.7-88.9	
Ostatní-Celková dávka	N=16	N=13	
průměr (SD)	25.6 (14.7)	38.0 (13.0)	0.025
medián	20.8	40.3	
min-max	8.7-61.3	18.4-56.0	
p-hodnota	0.128	0.006	



Závěr

- Bylo hodnoceno 111 pacientů léčených režimy CVD senior a CVD junior ve třech centrech v ČR (Brno, Praha FNKV, Plzeň).
- Cílem projektu byla **optimalizace kombinovaných režimů s Velcadem**: snížení toxicity při zachování léčebné účinnosti u starších pacientů nebo pacientů v horším vstupním klinickém stavu (Karnofski status).
- Léčebná **účinnost** je lepší u režimu CVD junior (CVD senior vs. junior - ORR 39,3% vs. 64,9; $p=0,027$).
- **ALE**: nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v OS, TTP, PFS a DOR

Závěr

- **Tolerance** redukovaného režimu CVD senior u starších pacientů je **obdobná** jako tolerance standardního režimu CVD junior u mladších pacientů (AE gr.1-2 93,3% vs 79,6%; AE gr.3-4 15,9% vs. 20,4%) **ALE:** AE gr.4 se u režimu CVD senior nevyskytla vůbec (0% vs.18,6%)
- **Délka jednotlivých cyklů a počet podaných cyklů je srovnatelný**
- **Léčebná odpověď je závislá na kumulativní dávce Velcade**

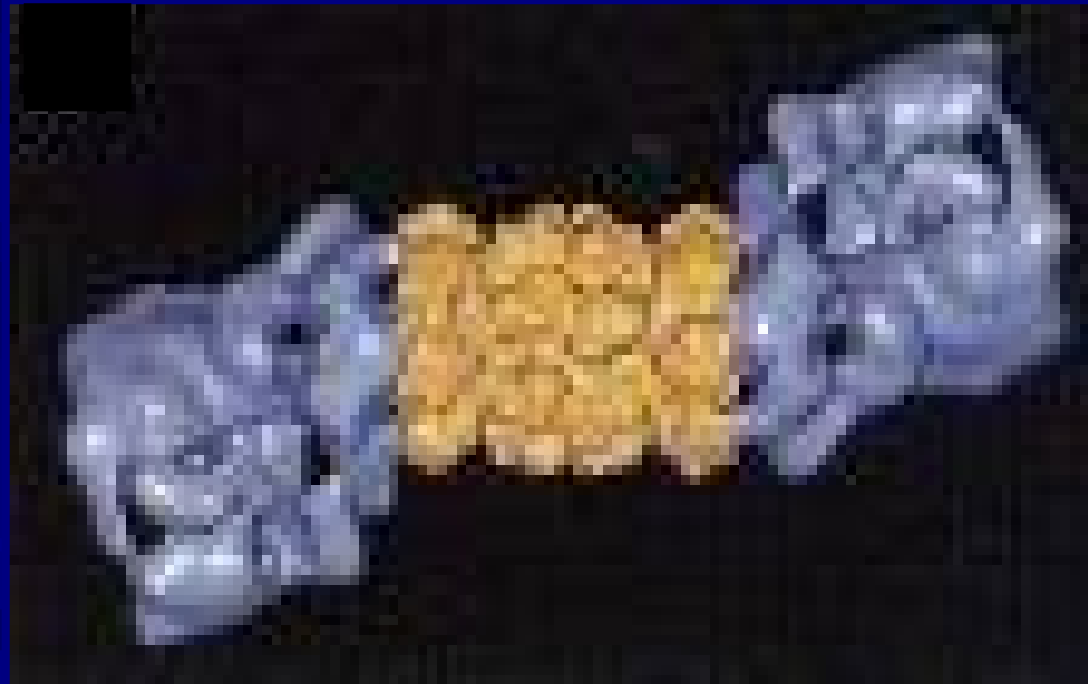
Režim CVD senior s redukovanou intenzitou je dobrou léčebnou možností u starších pacientů s horším vstupním klinickým stavem.

PODĚKOVÁNÍ

- Interní hematologická klinika FN Brno
R.Hájek, Z.Adam, L.Pour, M.Krejčí, A.Křivanová, V.Sandocká, M.al Sahmani
Přednosta: prof.MUDr.Jiří Vorlíček, DrSc.
- Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady
E.Gregora, P.Pavlíček
Přednosta: doc.MUDr.Tomáš Kozák, PhD., MBA.
- Hematologické oddělení FN Plzeň
M.Schützová, V.Koza
Primář: prim.MUDr.Vladimír Koza
- Univerzitní výzkumné centrum-Česká myelomová skupina
D.Králová
prof.MUDr.Roman Hájek, CSc.

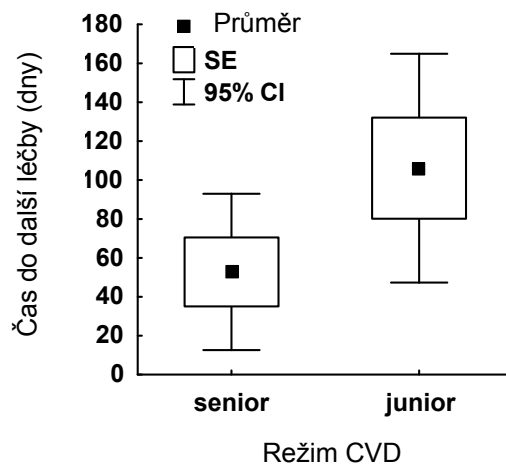
- Tým datamanažerek - J.Pelcová, I.Buchtová, K.Krásná, L.Ficeková

Děkuji za pozornost



Průběh léčby - IV

Doba do zahájení další léčby



dny	senior	junior
N	10	10
průměr (SD)	52.8 (56.1)	106.1 (82.2)
median	39.5	101.0
min-	0.0-	11.0-
max	154.0	228.0

p=0.107