

Kombinované režimy pro rok 2013/2014

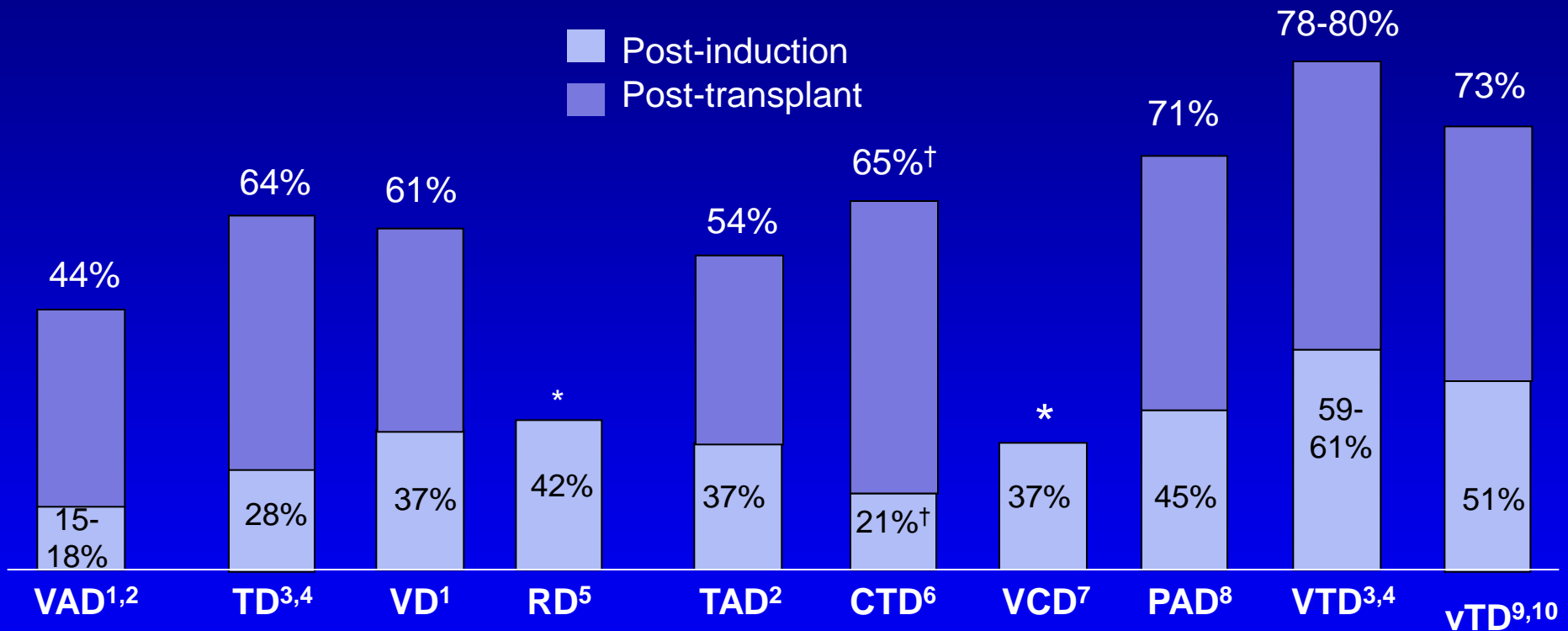
Lenka Zahradová
za CMG

Režim v indukčním režimu před AT

- důležité dosažení CR/VGPR
- rychlý nástup účinku
- bezpečnost

Souhrn studií s novými léky v indukci

≥ VGPR po indukci a po transplantaci



*Post-transplant data not available

†CR only

1. Harousseau *et al.* *J Clin Oncol.* 2010 Sep 7 [Epub]

2. Lokhorst *et al.* *Blood* 2010;115:1113–20

3. Cavo *et al.* *ASH* 2009 (Abstract 351); oral presentation

4. Rosinol *et al.* *ASH* 2009 (Abstract 130); oral presentation

5. Rajkumar *et al.* *Lancet Oncol* 2010;11:29–37

6. Morgan *et al.* *ASH* 2009 (Abstract 352); oral presentation

7. Einsele *et al.* *ASH* 2009 (abstract 131); oral presentation

8. Sonneveld *et al.* *EHA* 2009 (abstract 473); oral presentation

9. Moreau *et al.* *ASCO* 2010 (abstract 8014); oral presentation

10. Harousseau *et al.* *EHA* 2010 (abstract 1097); oral presentation

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Fáze 3: VD vs vTD jako indukce před AT

IFM 2007-02

Response rates	VD	vTD	P
Post-induction			
CR	12%	13%	0.74
≥nCR	22%	32%	0.104
≥VGPR	35%	51%	0.037
≥PR	81%	90%	0.079
Post-transplant			
CR	33%	30%	0.65
≥nCR	54%	61%	0.35
≥VGPR	59%	73%	0.037
≥PR	84%	90%	0.23

Není rozdíl v toxicitách mezi režimy s výjimkou PNP

St. ≥2 PNP: VD **28%**
vTD **15%**, P=0.03

St. ≥3 PNP: VD **6%**
vTD **3%** P=0.34

Dávkování

V - 1,3mg/m² v den 1,4,8,11

v - 1mg/m² v den 1,4,8,11

T - 100mg/den

Moreau et al. ASCO 2010 (abstract 8014); oral presentation
Harousseau et al. EHA 2010 (abstract 1097); oral presentation

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

GINEMA: VTD vs TD indukce před AT

Léčebná odpověď po indukci

≥nCR: VTD 31%, TD 11%, $p < 0.0001$

Toxicita

AE gr. 3/4: VTD 56%, TD 33%, $p < 0.0001$

PNP gr. 3/4: VTD 10%, TD 5,2%, $p = 0.0004$

Dávkování

V - 1,3mg/m² v den 1,4,8,11

T - 200mg/den

Cavo et al. Lancet 2010;376:2075-85

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

PETHEMA: TD vs. VTD vs. VBMCP/VBAD/Velcade v indukci před AT

	QT + V (n=129)	TD (n=127)	VTD (n=130)
Post-induction			
CR (%)	21*	14*	35*
VGPR (%)	15	15	25
PR (%)	39	33	25
PD (%)	12 [†]	23	7 [‡]
Post-transplant			
CR (%)	38 [¥]	24 [¥]	46 [¥]
VGPR (%)	13	16	19
PR (%)	22	18	12
PD (%)	2	1	2
Toxicity gr. ≥3			
Hematologic (%)	28 [°]	5 [°]	18 [°]
PNP (%)	9	5 [×]	12 [×]

Rosinol et al. Haematologica 2011; 96 (s1): S69(Abtract P-138);poster presentation at IMW 2011

Rosiňol et al. Blood 2012; 120 (8) :1589 -1596

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Fáze II: VTD vs. CVTD

LO srovnatelná: CR 29% vs. 31%

≥ VGPR 69%

ORR 100% vs. 96%

3leté OS 80%

Nežádoucí účinky:

- AE gr. 3/4: 47% vs. 22% (SAE 57% vs. 41%)
- Kvalita života horší v rameni CVTD

Ludwig H et al. JCO 2013;31(2): 247-55

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Fáze III: S.c. vs. i.v. bortezomib (MMY-3021)

Bortezomib IV
(n=73)

Bortezomib SC
(n=145)

Primary endpoint: response after 4 cycles (single agent bortezomib)

ORR	42%	42%
CR	8%	6%
≥nCR	14%	12%
≥VGPR	16%	17%

Response after 8 cycles (bortezomib +/- dex)

ORR	52%	52%
CR	12%	10%
≥nCR	22%	20%
≥VGPR	25%	25%

Moreau et al. Lancet Oncol 2011;12:431-440

Moreau et al. Haematologica 2011; 96 (s1): S87 (Abstract P-196); poster presentation at IMW 2011

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

MMY-3021: Intervaly hodnocení léčebné odpovědi

	Bortezomib IV	Bortezomib SC	P
Median time to first response	1.4 months	1.4 months	
Median time to best response	1.5 months	1.6 months	
Median duration of response	8.8 months	9.7 months	
TTP	9.4 months	10.4 months	0.38657
PFS (months)	8.0	10.2	0.295
1-year OS	76.7%	72.6%	

Moreau et al. *Lancet Oncol* 2011;12:431-440

Moreau et al. *Haematologica* 2011; 96 (s1): S87 (Abstract P-196); poster presentation at IMW 2011

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

MMY-3021: Nežádoucí účinky

	Bortezomib IV (n=74)	Bortezomib SC (n=147)	p- value
AEs, grade ≥ 3, %	70	57	
Discontinuations due to AEs, %	27	22	
Grade 3/4 hematological events			
Hemoglobin	12	14	
WBC	18	8	
ANC	28	22	
Platelets	23	18	
Any PN event, %	53	38	0.04
Grade ≥ 2, %	41	24	0.01
Grade ≥ 3, %	16	6	0.03

Moreau et al. Lancet Oncol 2011;12:431-440

Moreau et al. Haematologica 2011; 96 (s1): S87 (Abstract P-196); poster presentation at IMW 2011

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Režim VTD

- Změna informace v SPC:

VELCADE je v kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a thalidomidem indikován k indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

- v EU je režim VTD registrován v indukci před AT

- V ČR se na registraci pracuje

Režim VTD v ČR

- lze použít po schválení thalidomidu RL

Použití v jednotlivých centrech:

- VFN: 1x
- Olomouc: 3x
- Hradec Králové: 4x
- Havířov: 1x
- Brno: 10x (+5x)
- Ostrava: 1x

(Nový Jičín)

Závěr

Režim v indukci musí být:

- účinný
- s rychlým nástupem účinku
- bezpečný

VTD - optimální bezpečný režim s dobrým poměrem cost/benefit

Stará verze léčby v ČR

Nová DG. JUNIOŘI

Indukce
4x VCD

AT
1 2

Konsolidace
Thalidomid
6-12 měsíců

Udrž.léčba
0

Nová verze léčby v ČR

Indukce
4 VTD low2

AT
1 2

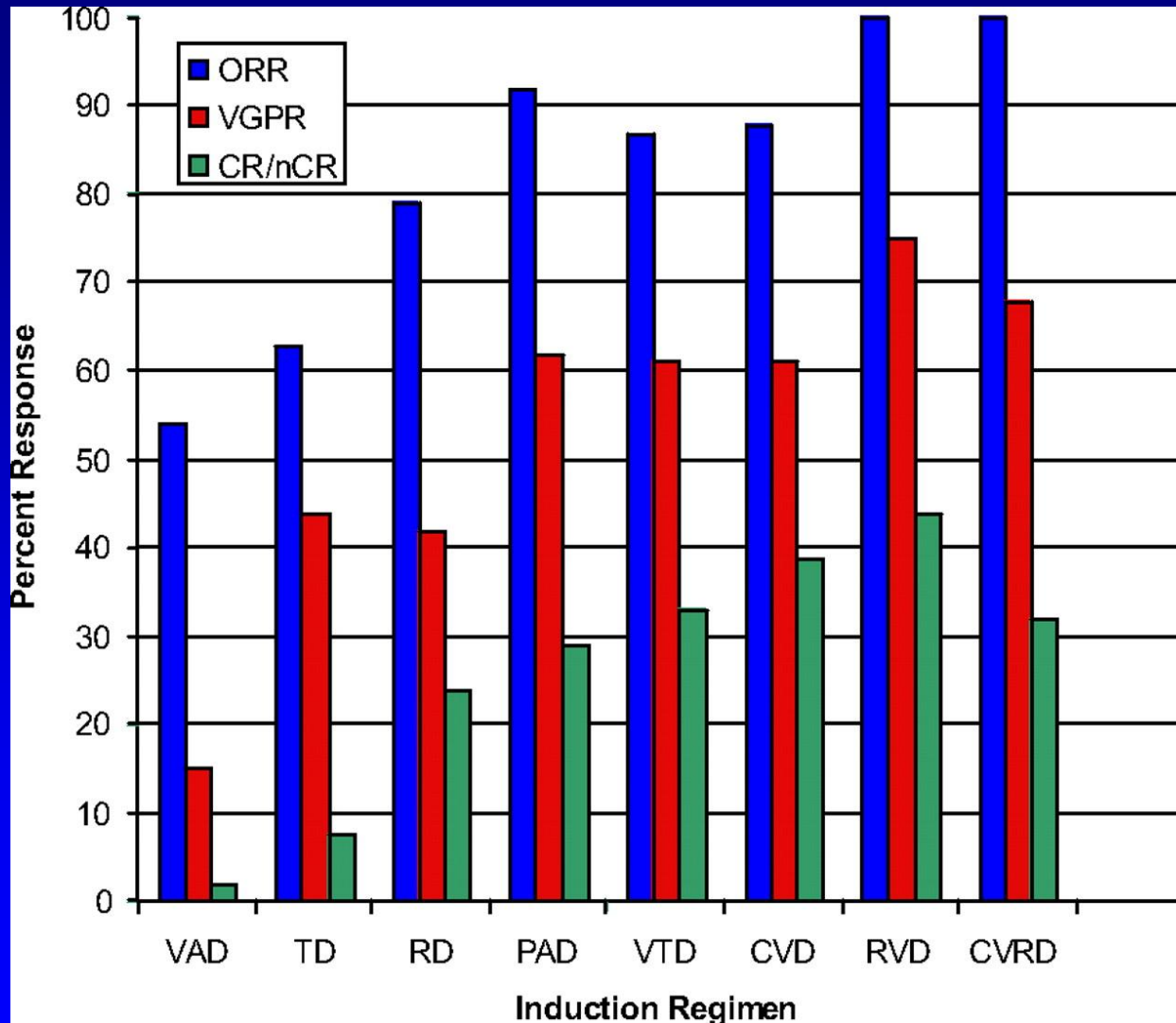
BAD2/TAD4
konsolidace

Počkáme na
lenalidomid

Děkuji za pozornost



Souhrn studií s novými léky v indukci



Stewart AK, Richardson PG, San Miguel JF Blood 2009

Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem

Optimální režimy

Možnosti:

Bortezomib based (low dose)

+ glukokortikoid (low dose dexametazon;
prednison)

+/- thalidomid (low dose, max. 100mg/d)

+/- cyklofosfamid

Optimální režim - VTD