

Kombinované režimy pro rok 2012

návrh k diskuzi

L. Zahradová

Návrhy režimů

Účinnost a toxicita používaných režimů v indukci a konsolidaci

- návrhy indukce a konsolidace

1. Junioři - nemocní vhodní k AT

2. Senioři - nemocní nevhodní k AT

Junioři
pacienti < 65 let

Indukční léčba před AT

Vztah mezi maximální odpovědí před AT a OS (konvenční léčba)

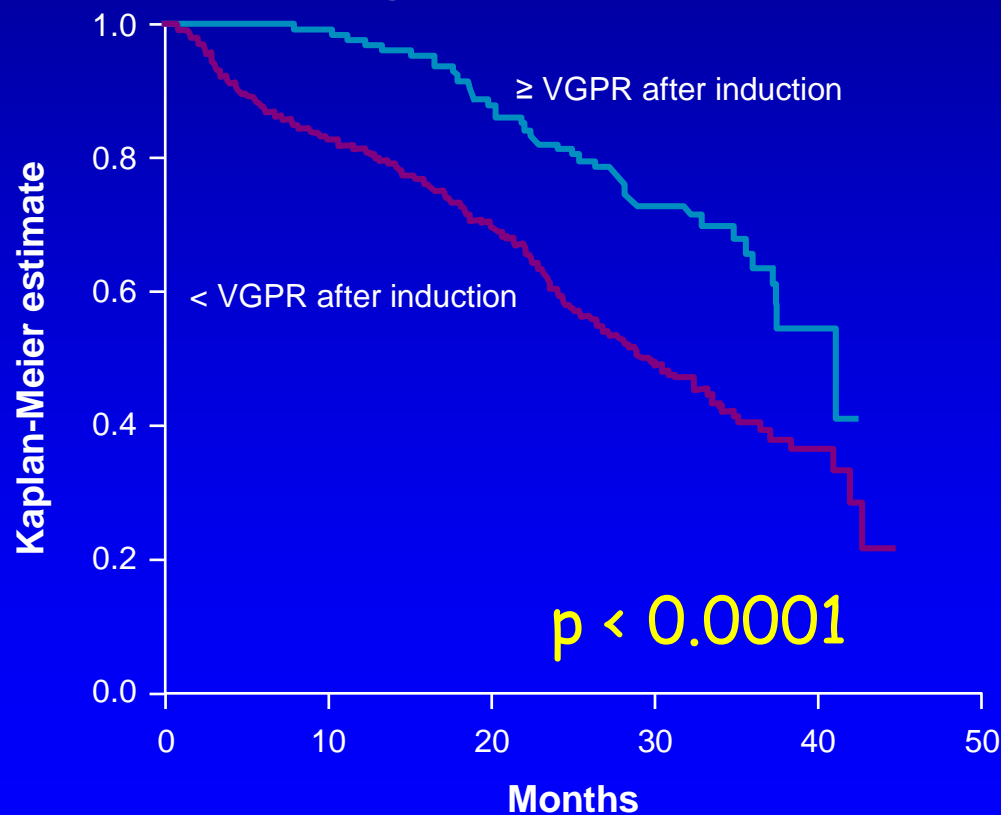
Study	Maximal response		Pre-transplant response	
	Comparison	p value	Comparison	p value
Prospective				
IFM90 ^{1,2}	CR/VGPR vs PR vs other	< 0.00001		
MRC VII ³	CR vs PR vs MR	0.00002		
TT1 ⁴	CR vs PR	0.2496		
TT2 ^{5,6}	CR vs PR/NR	< 0.05 ¹		
IFM94-02 ⁷	Maximal response	< 0.001 ¹		
IFM99C ⁸	CR/VGPR vs PR	< 0.0000 ¹	CR/VGPR vs PR	0.98
NMSG 5/94 ⁹	CR vs PR/NR	0.38		
Bologna ¹⁰	VGPR or better vs other	0.002		
GMA ¹¹	CR/MRD vs other	0.22		
Combined		< 0.00001		
Retrospective				
Nadal ¹²	CR vs no CR	0.006		
Krejci ¹³	CR vs no CR	< 0.001	CR/VGPR vs Other	0.876
Lahuerta ¹⁴	CR IF- vs nCR/PR vs NR	< 0.00001 ²		
Alvares ¹⁵	CR vs no CR	0.023	Response vs No response	0.0085
Galli ¹⁶	CR vs PR/NR	0.7985	CR vs No CR	0.3139
Alexanian ¹⁷	PR to CR after HDT vs PR after HDT	0.03		
O'Shea ¹⁸	CR vs PR vs MR	0.0003	CR vs PR vs MR	0.06
Davies ¹⁹	CR vs PR	> 0.05 ²	Response vs No response	0.4 ²
Bjorkstrand ²⁰	CR or PR vs NR	0.001	Response vs No response	0.0009 ²
Terpos ²¹	CR vs PR	0.65	CR/PR vs Other	0.98
Majolino ²²			CR/PR vs NR	0.026 ²
Combined		< 0.00001		0.0006
Overall		< 0.00001		0.0015

1. Attal M, Harousseau JL. *Semin Hematol.* 2001;38:226-30. 2. Attal M, et al. *N Engl J Med.* 1996; 335:91-7. 3. Child JA, et al. *N Engl J Med.* 2003;348:1875-83. 4. Barlogie B, et al. *Blood.* 1999;93:55-65. 5. Barlogie B, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:1021-30. 6. Tricot G, et al. *Blood.* 2005; 106:1157[abstract]. 7. Attal M, et al. *N Engl J Med.* 2003; 349:2495-505. 8. Harousseau J-L, et al. *Blood.* 2006; 108: [abstract 877a]. 9. Lenhoff S, et al. *Haematologica.* 2006;91:1228-33. 10. Cavo M, et al. *Blood.* 2006; 108:878a[abstract]. 11. Femand J-P, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:9227-33. 12. Nadal E, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:61-4. 13. Krejci M, et al. *Haematologica.* 2006;91[suppl. 2]:225. 14. Lahuerta JJ, et al. *Br J Haematol.* 2000;109:438-46. 15. Alvares CL, et al. *Br J Haematol.* 2005;129:607-14. 16. Galli M, et al. *Haematology.* 2005; 90:1643-9. 17. Alexanian R, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:1037-43. 18. O'Shea D, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37:731-7. 19. Davies FE, et al. *Br J Haematol.* 2001;112:814-9. 20. Bjorkstrand BO, et al. *Leuk Lymphoma.* 1994;15:265-72. 21. Terpos E, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31:163-70. 22. Majolino I, et al. *Haematologica.* 1999;84:844-52.

Důležitost dosažení kvalitní CR u indukční léčby VD or VAD

Dosažení nejméně nCR je předpokladem pro prodloužení PFS

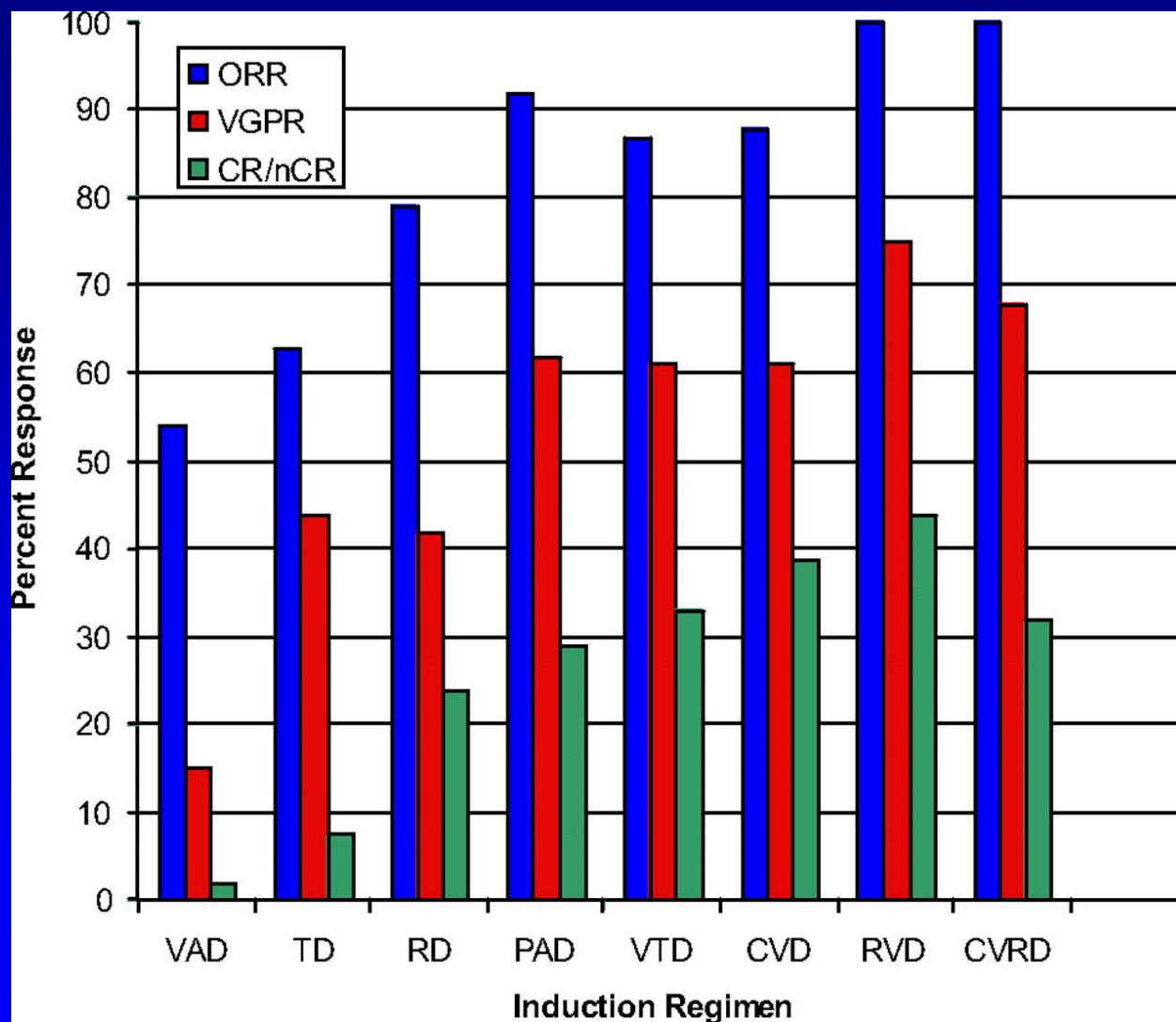
Progression-free survival



Multivariate analysis

Variable	Relative risk (95% CI)	p value
t(4;14) ± del(17p)	1.5 (1.0–2.1)	0.0621
ISS stage 2 and 3	1.8 (1.4–2.4)	< 0.0001
Best response < VGPR	2.0 (1.5–2.7)	< 0.0001
Response to induction < VGPR	2.3 (1.6–3.2)	< 0.0001

Souhrn studií s novými léky v indukci

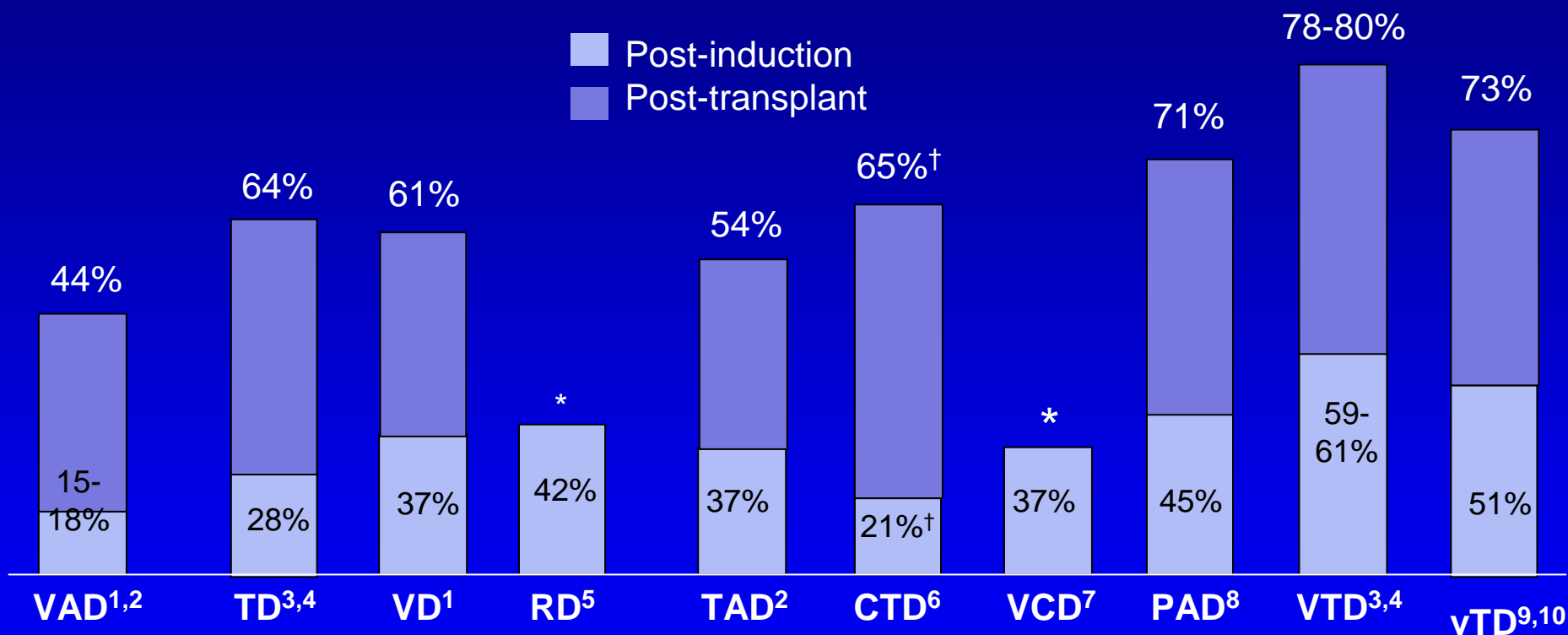


Stewart AK, Richardson PG, San Miguel JF Blood 2009

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

Souhrn studií s novými léky v indukci

≥ VGPR rates post-induction and post-transplant



*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

Fáze 3: VD vs vTD jako indukce před AT

IFM 2007-02 study

Response rates	VD	vTD	<i>P</i>
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

Fáze 3: VTD vs TD jako 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

Závěr

Režim v indukci musí být:

- účinný
- s rychlým nástupem účinku
- bezpečný

Možnosti:

Bortezomib based

+ glukokortikoid (low dose dexametazon)

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

+/- cyklofosfamid nebo adriamycin

Junioři
pacienti < 65 let

Konsolidace po AT
Udržovací léčba

Konsolidace

- léčba s cílem prohloubit LO
- neměla by trvat déle než 6 měsíců

Udržovací léčba

- léčba s cílem udržet nemoc v klidové fázi
- do relapsu nebo limitovanou dobu?

Junioři
pacienti < 65 let

Konsolidace po AT

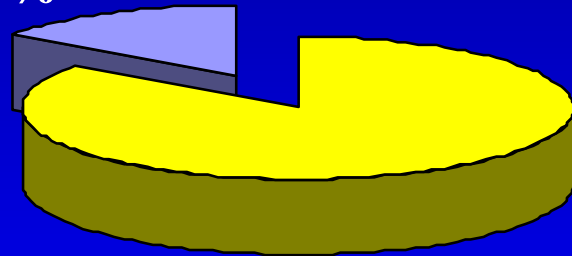
Vliv konsolidace VTD ve VGPR po AT

Odpověď po AT

VGPR 85%

CR 15%

15%



85%

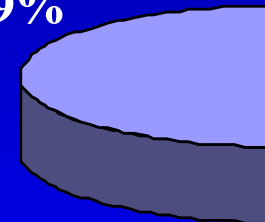
■ VGPR

Odpověď po VTD

VGPR 49%

CR 49%

49%



49%

■ CR

4x VTD ve VGPR po AT

V - 1,6mg/m² á týden

T - 200mg/d

Bortezomib v konsolidaci

Léčba	n	Výsledky
Bortezomib konsolidace vs observace (Fáze 3 NMSG)¹	168 162	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikantně vyšší CR/nCR s konsolidací bortezomibem (49% vs 33%, $P < 0.01$) • Menší množství relapsů s konsolidací bortezomibem (6% vs 12%, $P = 0.08$)
VTD konsolidace²	39	<ul style="list-style-type: none"> • IF- CR stoupá z 15% po AT na 49% po konsolidaci • Molekulární remise stoupá z 3% po AT na 18% po konsolidaci • 42 měs. follow up: bez relapsu u nemocných v molekulární remisi
VTD³ (GIMEMA trial: VTD vs TD v indukci a konsolidaci)	236 238	<ul style="list-style-type: none"> • Konsolidace VTD signifikantně zlepšuje kvalitu odpovědi, zejména z méně než CR a alespoň nCR do CR a CR+nCR

Bortezomib v udržovací léčbě – běžící studie např.

• **HOVON 65 MM / GMMG-HD4: thal vs bortezomib po VAD vs PAD indukci⁴**

1. Mellqvist *et al.* ASH 2009 (Abstract 530); oral presentation

2. Ladetto *et al.* *J Clin Oncol* 2010; 28:2077-84

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

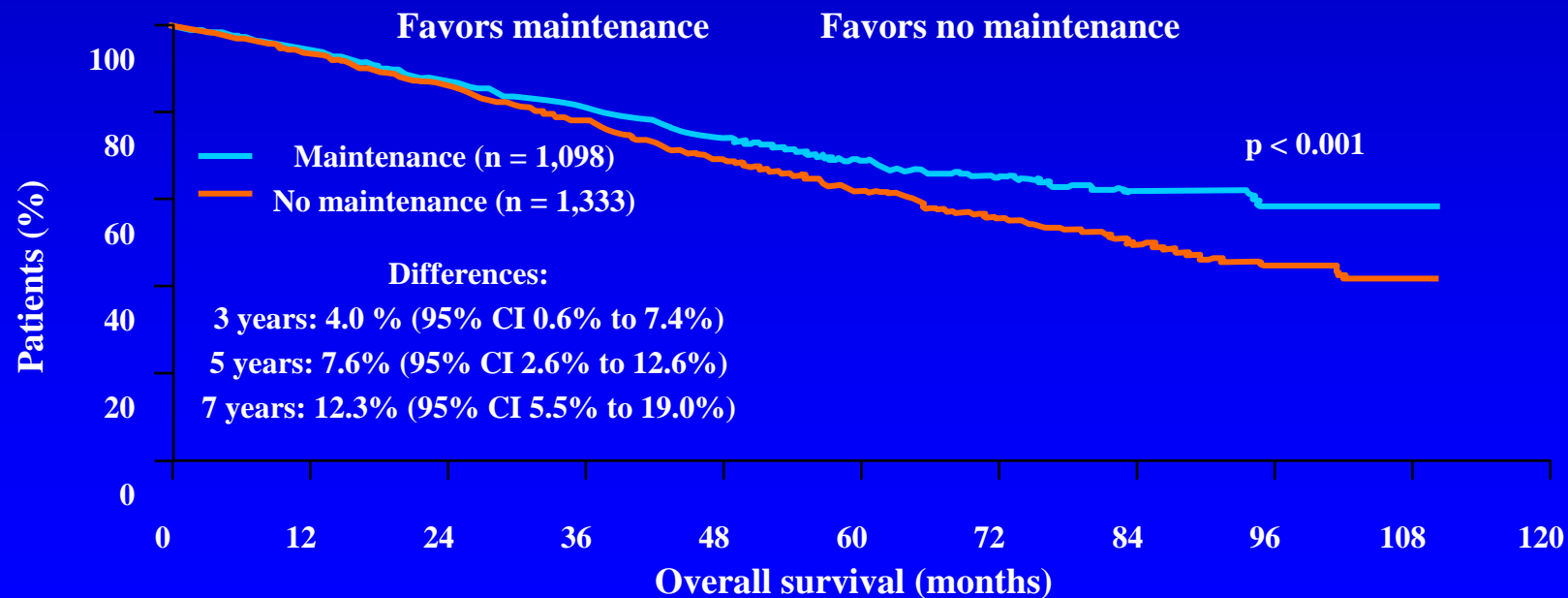
4. Sonneveld *et al.* EHA 2009 (abstract 473); oral presentation

Junioři
pacienti < 65 let

Udržovací léčba

ÚL thalidomidem a OS: Meta-analýza randomizovaných studií

Study	Number of patients	Odds ratio (95% CI)	p-value for interaction
IFM-99-02 ¹²	597	0.61 (0.33–1.13)	0.040
Spencer et al. ¹⁴	243	0.43 (0.21–0.91)	0.004
Total therapy 2 ¹⁸	668	0.82 (0.60–1.12)	0.090
Ludwig et al. ²³	128	0.93 (0.53–1.66)	0.810
Myeloma IX assuming effective salvage therapy	820	0.77 (0.55–1.07)	0.040
All studies	2456	0.75 (0.64–0.87)	< 0.001



ÚL lenalidomidem po AT

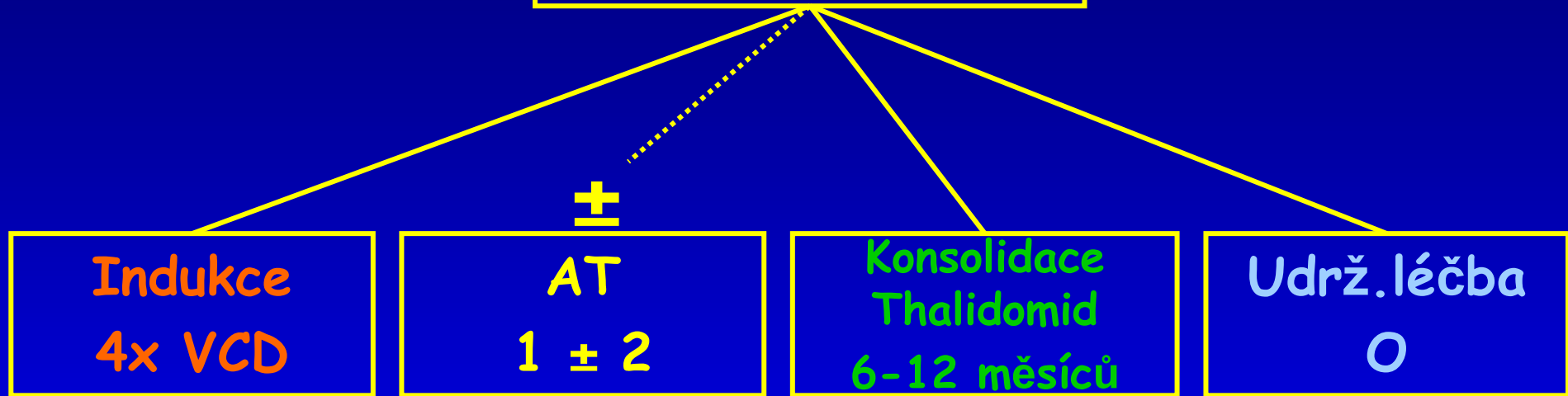
Léčba	Výsledky																
<p>IFM 2005-02 studie¹ Konsolidace: lenalidomid (25 mg/d, 21 dní/měs, po dobu 2 měs)</p> <p>Udržovací léčba: lenalidomid (10 až 15 mg/d) nebo placebo do progrese</p> <p>n=614</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Před konsolidací: CR 13%, ≥ VGPR 58% • Po konsolidaci: CR 19%, ≥ VGPR 68% • Po udržovací léčbě (medián follow-upu 12 měs): <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lenalidomid</th> <th>Placebo</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medián PFS</td> <td>Nedosaženo</td> <td>24 měs</td> <td>< 10⁻⁷</td> </tr> <tr> <td>3-leté PFS</td> <td>68%</td> <td>34%</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>3-leté OS</td> <td>88%</td> <td>80%</td> <td>n/a</td> </tr> </tbody> </table>		Lenalidomid	Placebo	P	Medián PFS	Nedosaženo	24 měs	< 10 ⁻⁷	3-leté PFS	68%	34%	n/a	3-leté OS	88%	80%	n/a
	Lenalidomid	Placebo	P														
Medián PFS	Nedosaženo	24 měs	< 10 ⁻⁷														
3-leté PFS	68%	34%	n/a														
3-leté OS	88%	80%	n/a														
<p>CALGB 100104 studie² Udržovací léčba : lenalidomid 10 mg (5-15 mg) do progrese</p> <p>n=418</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Medián follow-upu od AT: 12 měs • Medián TTP: nedosaženo pro lenalidomid vs 25.5 měs pro placebo, P=0.0001 																

1. Attal *et al.* ASCO 2010 (Abstract 8018); oral presentation

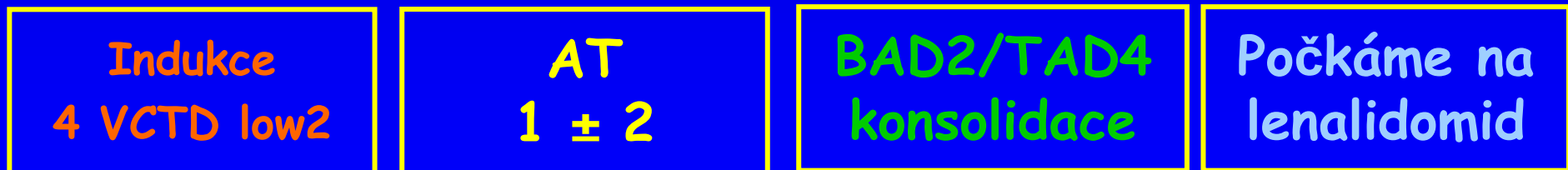
2. McCarthy *et al.* ASCO 2010 (Abstract 8017); oral presentation

Stará verze léčby v ČR

Nová DG. JUNIOŘI



Nová verze léčby v ČR



Senioři
pacienti > 65 let nebo nevhodní k AT

Indukční léčba

Primoléčba u starších nemocných

	MP ¹	MPT ¹	MPR ²	VMP ³	VMPT- VT ³
No. Pts	126	129	53	253	250
CR	3%	16%	23%	24%	38%
VGPR	5%	9%	25%	26%	21%
≥ PR	52%	84%	81%	81%	89%

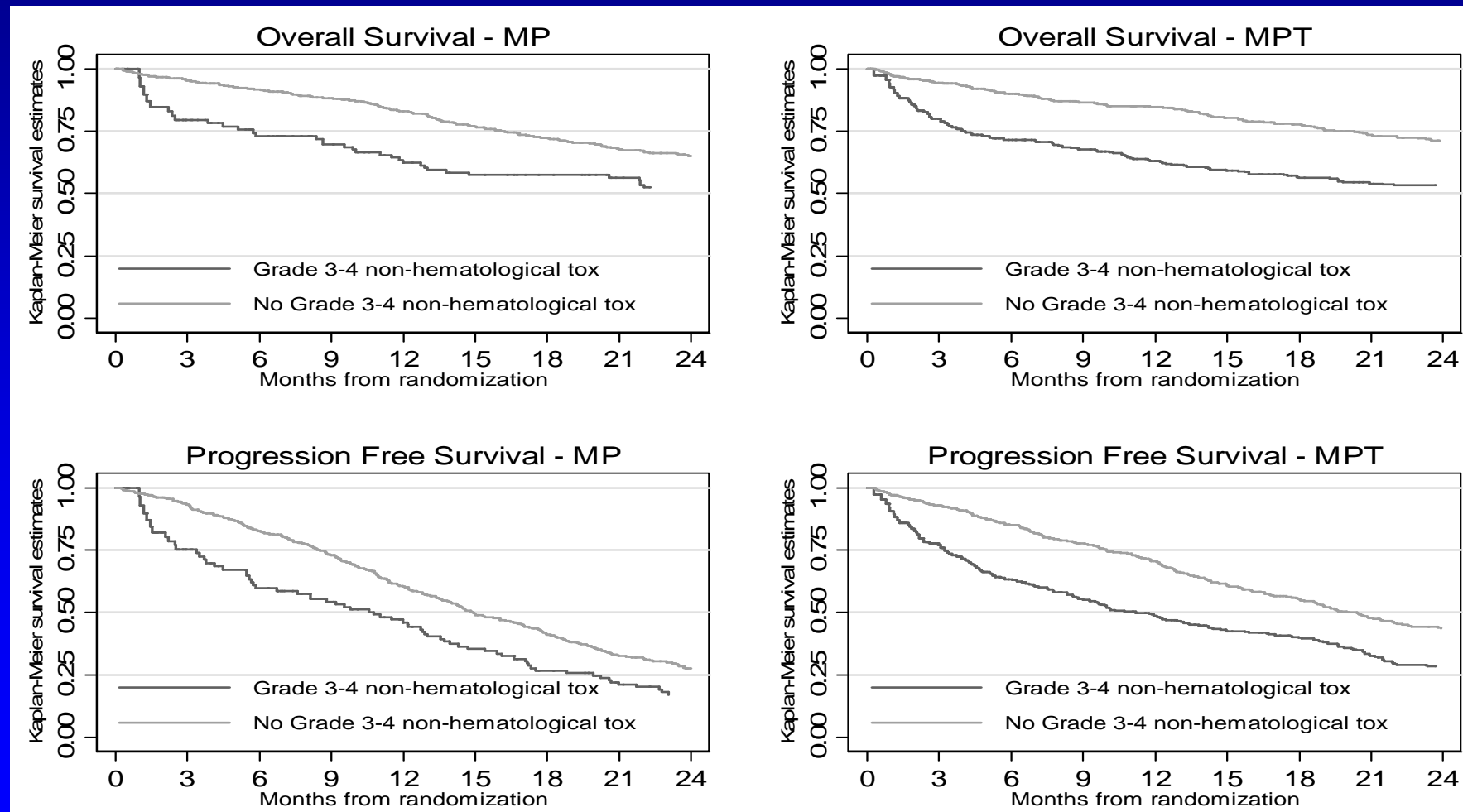
V = Velcade; M= Melphalan; P = Prednisone; T= Thalidomide; R= Lenalidomide

1 Palumbo et al. *Lancet* 2006; 367: 825–31; 2 Palumbo et al. *J Clin Onc* 2007; 25: 4459–4465.

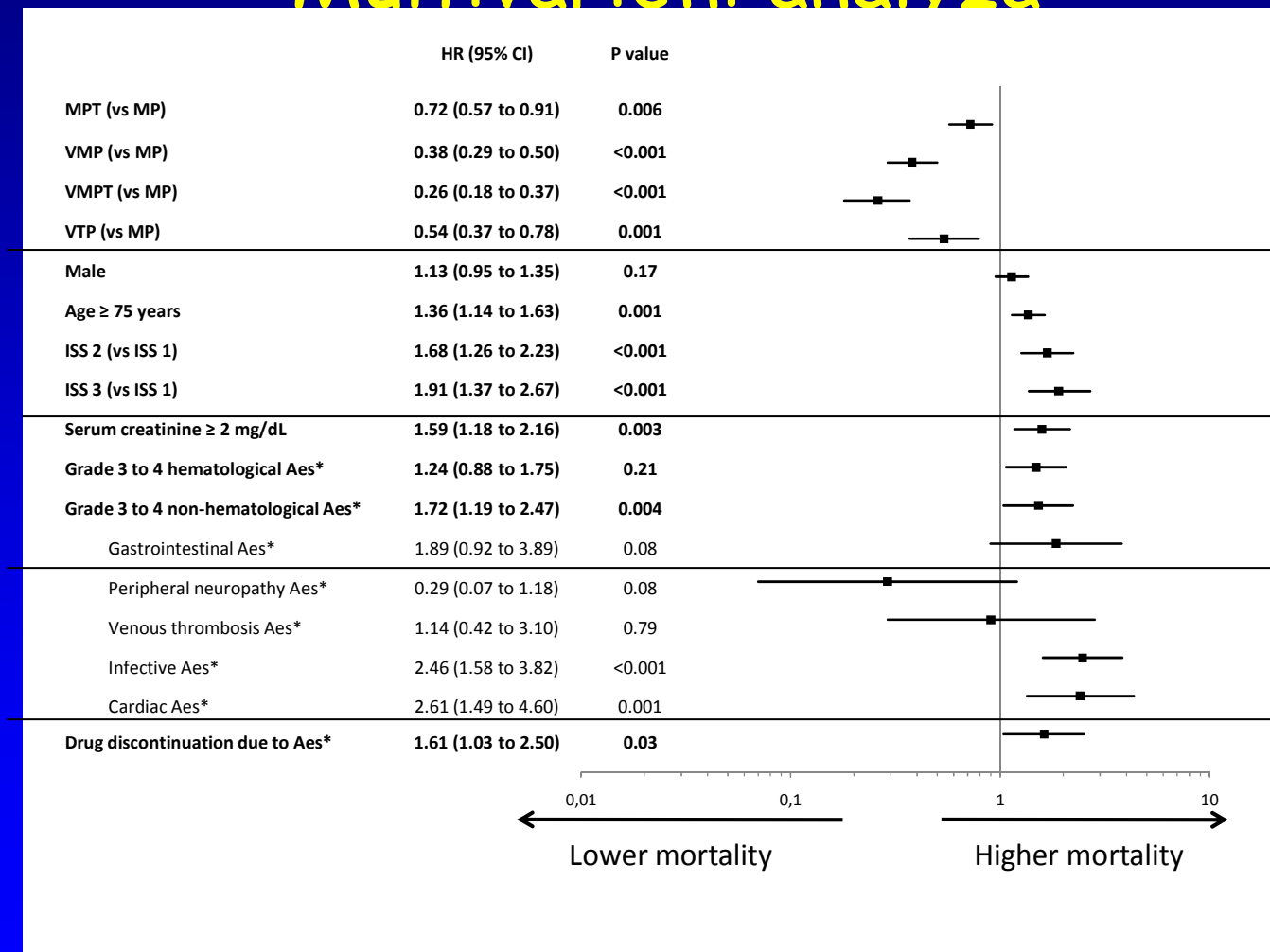
2 Palumbo et al. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:145–50; 3 Palumbo et al. *ASH* 2009.

Vliv nežádoucích účinků na výsledky léčby

Bezpečnostní meta-analýza 6 MPT studií¹



Věk, poškození orgánů, ukončení léčby - - vliv na přežití u 1435 nemocných Multivariční analýza



Bringhen et al submitted

„Křehcí“ nemocní: léčebný algorytmus

Redukce dávek

Agent	Dose level 0	Dose level - 1	Dose level - 2
Bortezomib	1.3 mg/m ² twice / wk d 1,4,8,11 / 3 wks	1.3 mg/m ² once / wk d 1,8,15,22 / 5 wks	1.0 mg/m ² once / wk d 1,8,15,22 / 5 wks
Thalidomide	100 mg/d	50 mg/d	50 mg qod
Lenalidomide	25 mg/d d 1-21 / 4 wks	15 mg/d d 1-21 / 4 wks	10 mg/d d 1-21 / 4 wks
Dexamethasone	40 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wk	20 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wk	10 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wk
Melphalan	0.25 mg/kg d 1-4 / 4-6 wks	0.18 mg/kg d 1-4 / 4-6 wks	0.13 mg/kg d 1-4 / 4-6 wks
Prednisone	50 mg qod	25 mg qod	12.5 mg qod
Cyclophosphamide	100 mg/d d 1-21 / 4 wks	50 mg/d d 1-21 / 4 wks	50 mg qod d 1-21 / 4 wks

Wk, week; d, day; qod, every other day

Palumbo & Anderson, New Engl J Med 2011

Závěr

Režim v indukci musí být:

- účinný
- s rychlým nástupem účinku
- bezpečný

Možnosti:

Bortezomib based (low dose)

+ glukokortikoid (low dose dexametazon; prednison)

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

+/- cyklofosfamid

Senioři
pacienti > 65 let nebo nevhodní k AT

Konsolidace
Udržovací léčba

GIMEMA (MPVT-VT vs MPV): léčebné odpovědi a dlouhodobé výsledky

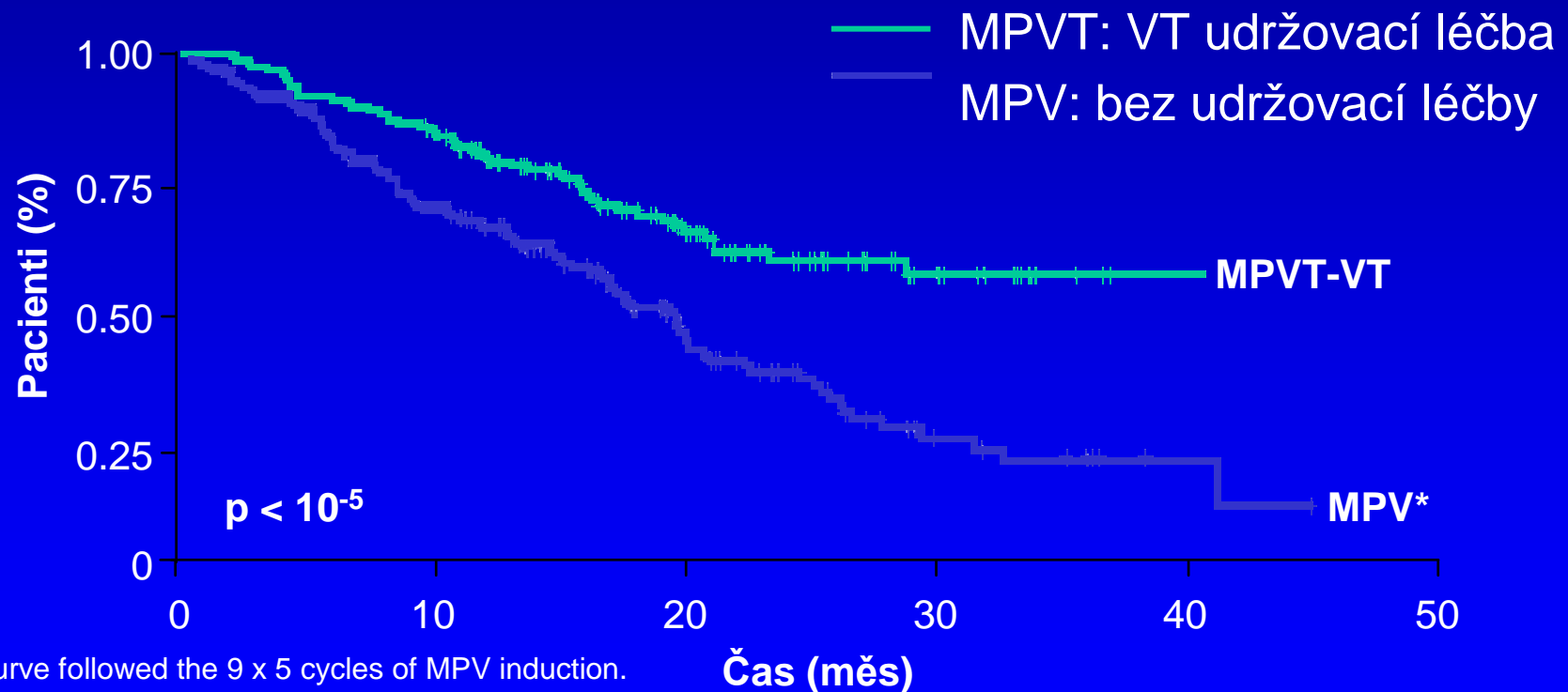
Response	Patients		p value
	MPVT-VT (n = 250)	MPV (n = 253)	
CR (%)	42	24	< 0.0001
≥ VGPR (%)	64	50	0.001
≥ PR (%)	90	81	0.007
OS at 3 years (%)	85	80	0.35
PFS median (months)	37	27	< 0.0001
Time to next therapy (months)	Not reached	38	< 0.0001

Palumbo A, et al. Blood. 2010;116:[abstract 620].

Updated data presented at ASH 2010

GIMEMA (MPVT-VT vs MPV): 52% snížené riziko progresu v udržovací léčbě VT vs bez udržovací léčby

Medián trvání udržovací léčby: 18 měs



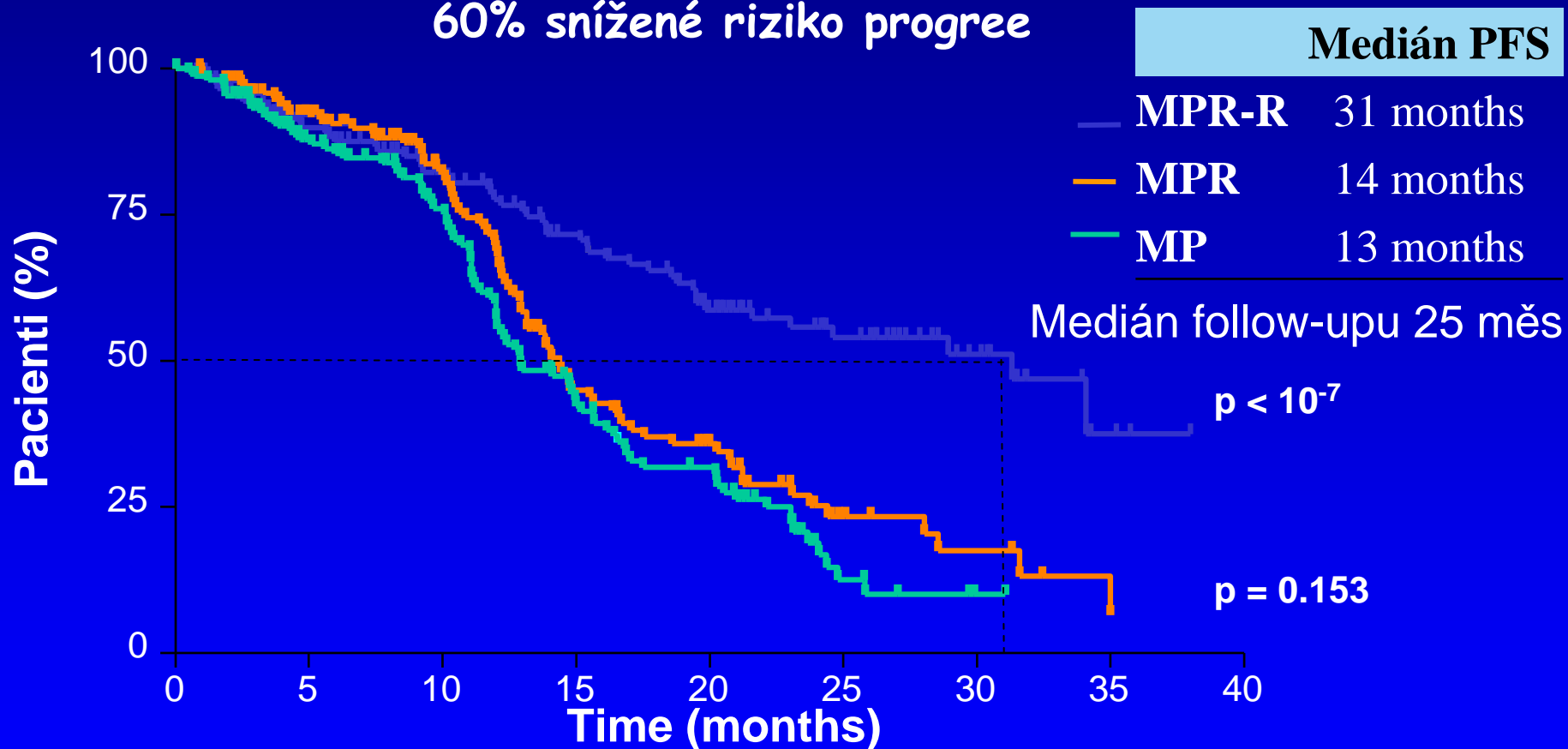
* MPV curve followed the 9 x 5 cycles of MPV induction.

Palumbo A, et al. Blood. 2010;116:[abstract 620].

Updated data presented at ASH 2010.

MM-015: MPR-R vs MPR nebo MP signifikantně zlepšuje PFS

Všichni nemocní
60% snížené riziko progree



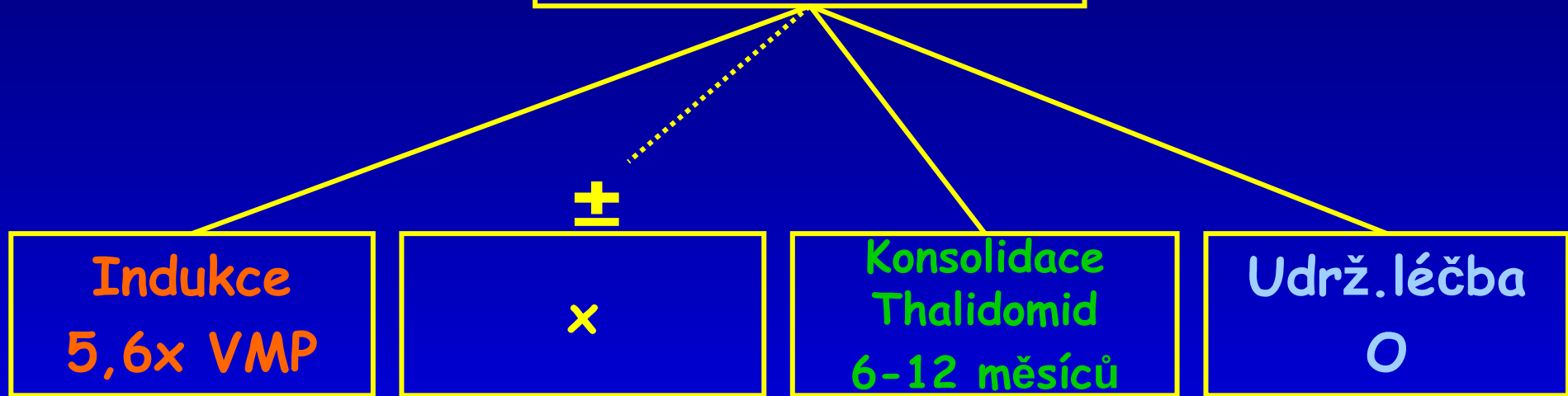
*Analysis based on data up to May 2010.

Palumbo A, et al. Blood. 2010;116:[abstract 622].

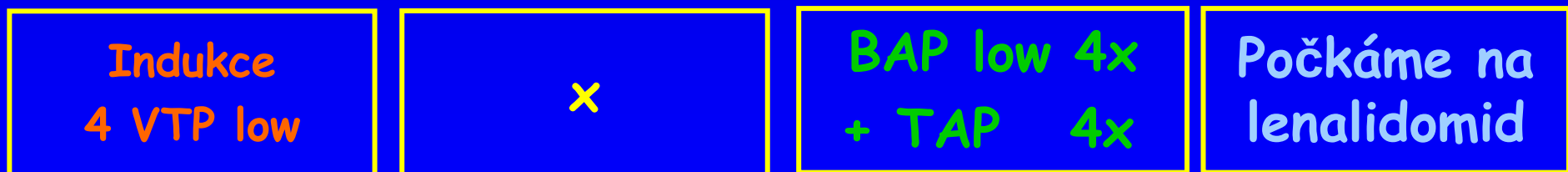
Updated data presented at ASH 2010

Stará verze léčby v ČR

Nová DG. SENIOŘI



Nová verze léčby v ČR



Plán

Diskuze o režimech na rok 2012, změna guidelines u nemocných léčených mimo studie

Cíl: bezpečné dosažení maximální léčebné odpovědi

Děkuji za pozornost



Fáze 2: VTD vs VTDC v indukci

Efficacy, %	VTD	VTDC
Post-induction	n=49	n=48
ORR	100	96
VGPR	69	69
Combined CR*	51	44
Post-ASCT	n=38	n=27
ORR	100	100
VGPR	87	85
Combined CR	76	78

Safety, %	VTD	VTDC
Any AE	98	96
SAE	22	41
≥Grade 3 AE	47	57
Discontinuations due to AEs	6	6
≥Grade 3 hematological AEs		
Lymphocytopenia	39	77
Anemia	8	18
Neutropenia	14	18
Thrombocytopenia	6	6
PN		
All grades	35	29
Grade 3/4	10	8

Dávkování

V – 1,3mg/m² v den 1,4,8,11

T – 100mg/den

C – 400mg i.v. v den 1,8