

Současná role thalidomidu u MM

Výsledky randomizovaných studií s thalidomidem u seniorů

J. Minařík, V. Ščudla

III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Charakteristika

- Nový lék v terapii MM
- Nepatří mezi konvenční chemoterapeutika
- Imunomodulační aktivita
 - Blokáda angiogeneze
 - Přímý cytotoxický účinek
 - Down-regulace IL-6, TNF- α , snížení vazby NF- κ B
 - Inhibice adheze nádorových buněk
 - Indukce apoptózy
- Synergie s konvenčními chemoterapeutiky

Charakteristika

- Hledání vhodného dávkovacího schématu
- Doba podávání thalidomidu
- Toxicita
 - Neuropatie
 - Hluboká žilní tromboza
 - Zácpa
 - Alergické exantémy
 - Demence, psychózy
- Opakované podávání

Současná role thalidomidu u MM

A) Relaps/ refrakterní MM	1) Thal monoterapie 2) Thal+Dex 3) kombinace
B) Indukce před ASCT	4) TD účinnější než VAD
C) Udržovací terapie	5) Thal prodlužuje EFS
D) Primoléčba u seniorů	6) MPT- nový zlatý standard

A) Refrakterní MM

1) Thalidomid v monoterapii

Autor	ORR	Citace
Yakoub-Agha	66%	<i>Hematol J 2002; 3: 185-92</i>
Petrucci	63%	<i>Hematol J 2003; 4(suppl 1):59</i>
Dmoszynska	56%	<i>Hematol J 2003; 4(suppl 1): 34</i>
Maisnar	55%	<i>Eur J. Haem 2007; 79: 305-309</i>
Tosi	46%	<i>Haematologica 2002; 87:408-14</i>
Wu	45%	<i>Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146:1445-8</i>
Neben	42%	<i>Br J Haematol 2001; 115: 605-8</i>
Barlogie	37%	<i>Blood 2001; 98: 492-4</i>
Grosbois	32%	<i>Blood 2001; 98: 163a</i>
Milshkin	28%	<i>Blood 2003; 102: 69-77</i>
Neuwirtová, Špička	48%	<i>Transfuz Hemat dnes 2002; 8 (1): 13-19</i>
Celková odpověď	42% (CR + PR + MR) CR + PR \cong 30%	

A) Refrakterní MM

2) Thalidomid + Dexametazon

Autor	ORR	Citace
Fernand et al	65%	<i>Blood. 2006;108: Abstract 3563.</i>
Caravita et al	57%	<i>IMMW 2003, Abstract 333</i>
Palumbo et al	56%	<i>Haematologica. 2001;86:399–403.</i>
Dimopoulos et al.	55%	<i>Ann Oncol.2001;12:991–995.</i>
Durie et al	55%	<i>IMMW 2003, Abstract 325</i>
Anagnostopoulos et al	47%	<i>Brit J. Haem. 2003; 121 (5):768-777</i>
Palumbo et al	41%	<i>Haematologica. 2001;86:399–403</i>
Celková odpověď	54%	

A) Refrakterní MM

3) Thalidomid v kombinacích

Autor	Režim	ORR	Citace
Zangari	Velcade + Thal + Dex	92%	<i>Blood 2003; 102:830.</i>
Moehler	Thal-CED	86%	<i>Blood 2003; 102:2562</i>
Agrawal	Doxil VD- Thal	80%	<i>Blood 2003; 102:831.</i>
Offidani	TAD	76%	<i>Haematologica. 2006;91:133–136</i>
Hussein	VAD-Thal	75%	<i>Mayo Clin Proc. 2006;81:889–895</i>
Suvannasank	CP-Thal	69%	<i>ASCO 2005, Abstract 6591</i>
Chanan-Khan	Thal + Velcade + Doxil	65%	<i>Leuk Lymphoma 2005;46:1103-4</i>
Offidani	MT	59%	<i>Hematol J. 2004;5:312–317</i>
Oakervee	VAD-Thal	48%	<i>Brit J Haem 2002; 117: 65</i>
Srkalovic	MD-Thal	45%	<i>Med Oncol 2002; 19(4):219-226</i>
Palumbo	M i.v. PT	41%	<i>Eur J Hematol. 2006;76:273–277</i>

A) Refrakterní MM

3) Thalidomid v kombinaci CTD

Autor	ORR	citace
<i>Dimopoulos et al.</i>	84%	<i>Hematol J 2004; 5: 112-7</i>
<i>Sidra et al</i>	83,8%	<i>Haematologica 2006; 91(6):862-863</i>
<i>Garcia-Sanz, San Miguel et al.</i>	83%	<i>Leukemia 2004; 18: 856-63</i>
Zemanová za CMG	80%	<i>Hemat Transf 2007, Neoplasma, in press</i>
<i>Williams et al</i>	71-83%	<i>Blood 2004; 104: Suppl., No. 1499.</i>
<i>Kyriakou et al.</i>	79%	<i>BritJ Hemat 2005, 129</i>
<i>Garcia-Sanz, San Miguel et al.</i>	77%	<i>Hematol J 2002 3(1):43-8</i>
<i>Caravita et al</i>	75%	<i>Hematol J 2003; 4 , S1: 238</i>
<i>Kropff et al</i>	72%	<i>Hematol J 2003; 4, S1: 236</i>
<i>Di Raimondo et al</i>	71%	<i>Hematol J 2003; 4, S1: 241.</i>
<i>Gonzales-Porras et al</i>	61%	<i>IMMW 2003, Abstract 326</i>

B) Thalidomid v indukci před ASCT

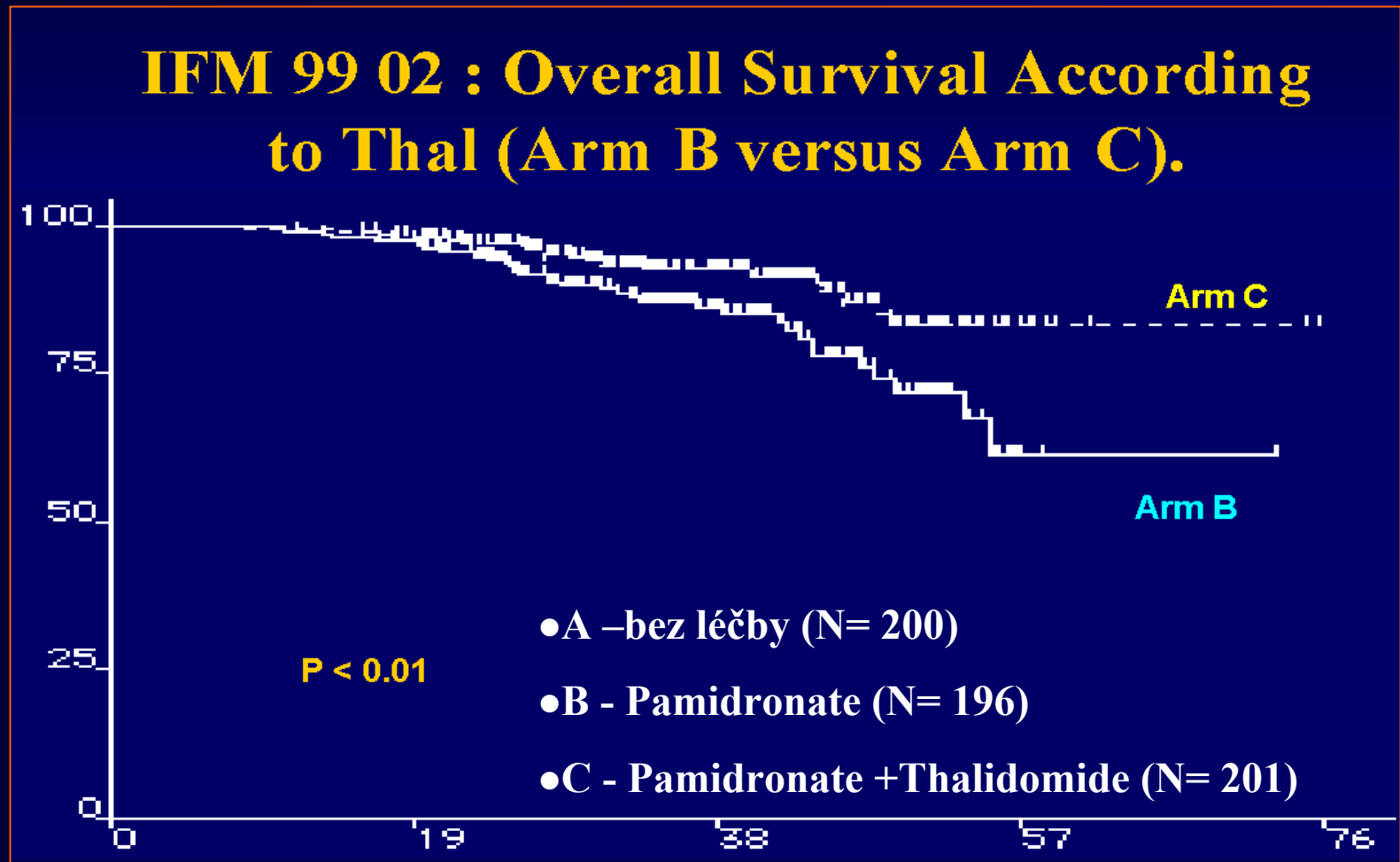
Autor	Režim	ORR	Citace
Badros	VDT-PACE (cisplatina, doxorubicin, cyklofosamid, etoposid)	100%	<i>Blood 2005; 106: 771a Abstract 2747</i>
Sidra	CDT	87%	<i>Haematologica 2006; 91: 862- 863</i>
Goldschmidt	TAD vs VAD	80% vs 63%	<i>Blood 2005; 106:128a, Abstract 424</i>
Cavo	Thal+Dex vs VAD	76% vs 52%	<i>Blood 2005;106(1):35-9</i>
Zervas	T-VAD	74%	<i>Ann Oncol 2004; 15: 134-138</i>
Weber	Thal+dex vs thal	72% vs 36%	<i>J Clin Oncol 2003; 21: 16-19</i>
Rajkumar	Thal+dex	64%	<i>J Clin Oncol 2002; 20:4319-4323</i>
Rajkumar	Thal-Dex vs Dex	63% vs 41%	<i>J Clin Oncol 2006;24: 431</i>
Barlogie	Polychemoterapie + thal vs polychemoterapie	60% vs 40%	<i>N Engl J Med 2006; 354(10):1021-30</i>
Rajkumar	Thal	34%	<i>Leukemia 2003; 17: 775-779</i>

C) Udržovací léčba thalidomidem

<i>Attal Blood 2006</i>	<i>Thal vs Pamidronat vs bez terapie</i>	<i>3-leté EFS 52% vs 37% vs 36%</i> <i>4-leté OS 87% vs 74% vs 77%</i> <i>CR +VGPR: 67% vs 57% vs 55%</i>
<i>Spencer ASH 2006</i>	<i>Thal+Pred vs Pred</i>	<i>2-leté PFS 66% vs 40%</i> <i>2-leté OS 91% vs 80%</i> <i>CR 24% vs 15%</i>
<i>Offidani ASH 2006</i>	<i>Thal+Dex vs IFN vs Dex</i>	<i>> EFS</i> <i>> OS</i>
<i>Barlogie NEJM 2006</i>	<i>Thal</i>	<i>5-leté PFS 56% vs 44%</i> <i>beze změny OS</i> <i>CR 62% vs 43%</i>
<i>Abdelkefi ASH 2006</i>	<i>ASCT+thal vs 2xASCT</i>	<i>2-leté PFS 84% vs 70%</i> <i>CR 67% vs 51%</i>

* po ASCT + „standart risk“ pacienti

C) Udržovací léčba thalidomidem



D) Primoléčba thalidomidem u seniorů

Randomizované studie u seniorů:

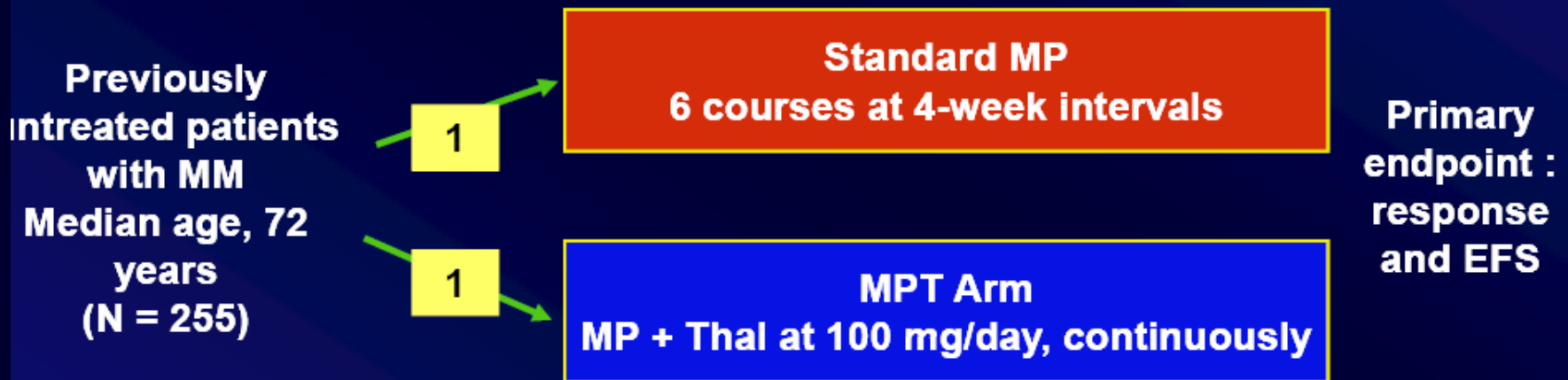
- 1) Studie GIMEMA (Palumbo et al): MPT vs MP
- 2) Studie IFM 01-01 (Hulin et al): MPT vs MP+placebo
- 3) Studie IFM 99-06 (Facon et al): MPT vs MP vs Mel100

Režim	ORR	Citace
MPT vs MP	76% vs 48%	<i>Palumbo A et al. Lancet 2006; 367: 825–831</i>
MPT vs MP+placebo	89% vs 39%	<i>Hulin et al. J Clin Oncol 2007; 25: 441</i>
MPT vs Mel100 vs MP	76% vs 65% vs 35%	<i>Facon et al J Clin Oncol 2006;24: 1</i>

D) Primoléčba thalidomidem u seniorů - GIMEMA

MP vs MPT in Newly Diagnosed Myeloma Patients, Aged 60-85 Years

GIMEMA Trial Design

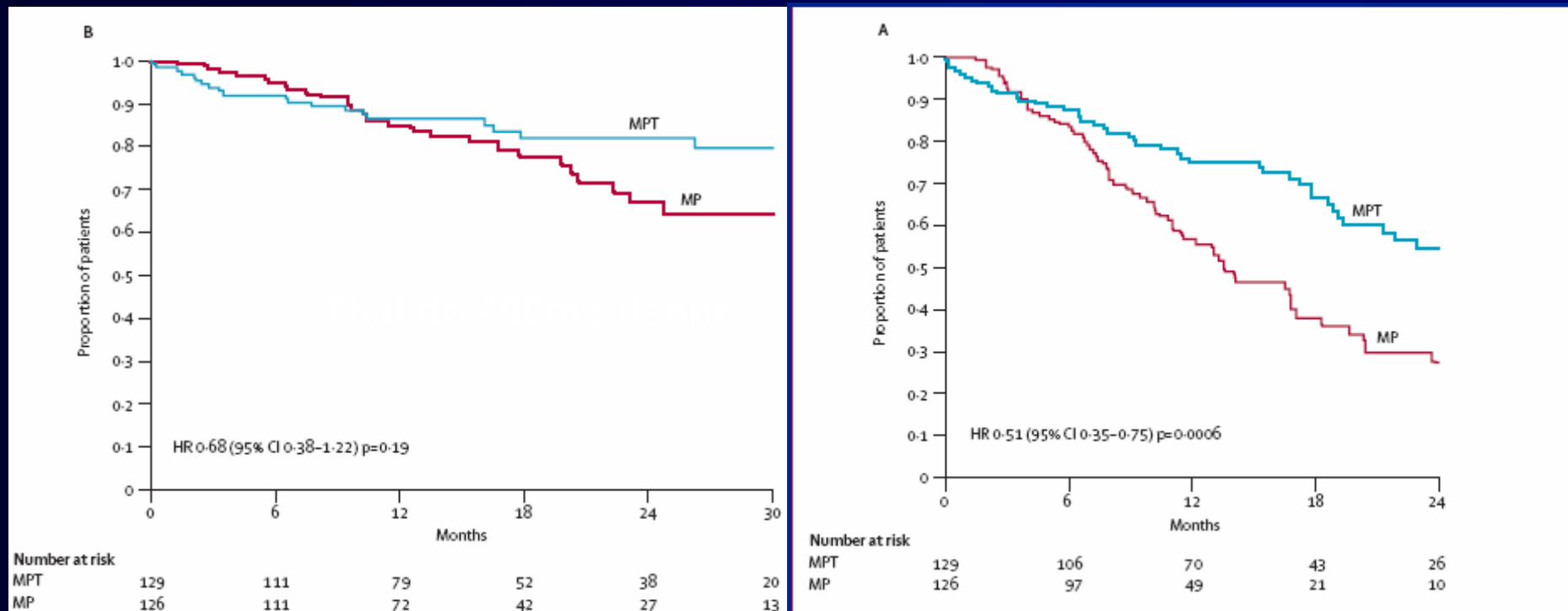


D) Primoléčba thalidomidem u seniorů - GIMEMA

MPT vs MP

Overall survival

Event-free survival



D) Primoléčba thalidomidem u seniorů - GIMEMA

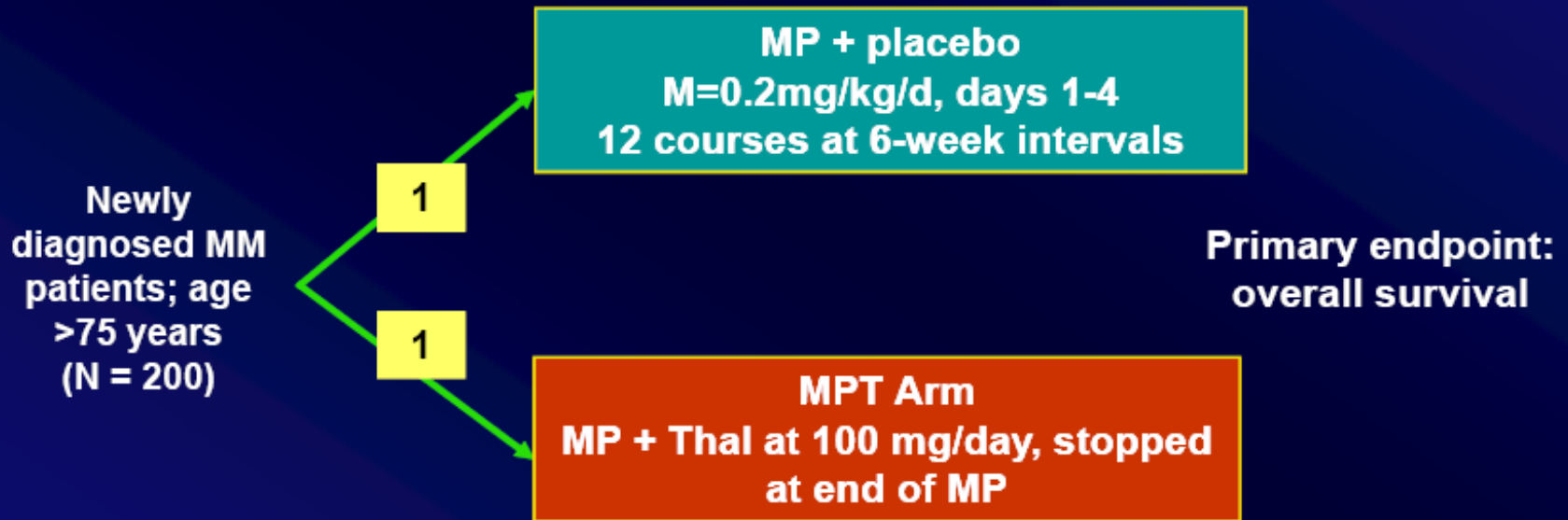
MPT vs MP

	MPT	MP
2-leté EFS	54%	27%
3-leté OS	80%	64%
ORR	76%	47,6%
CR + uCR	27,9%	7,2%
Trombembolismus – v prvních 4 měsících – až 20%, s enoxaparinem 3%		

D) Primoléčba thalidomidem u seniorů – IFM 01-01

MP vs MPT in Newly Diagnosed Myeloma Patients, Aged >75 Years

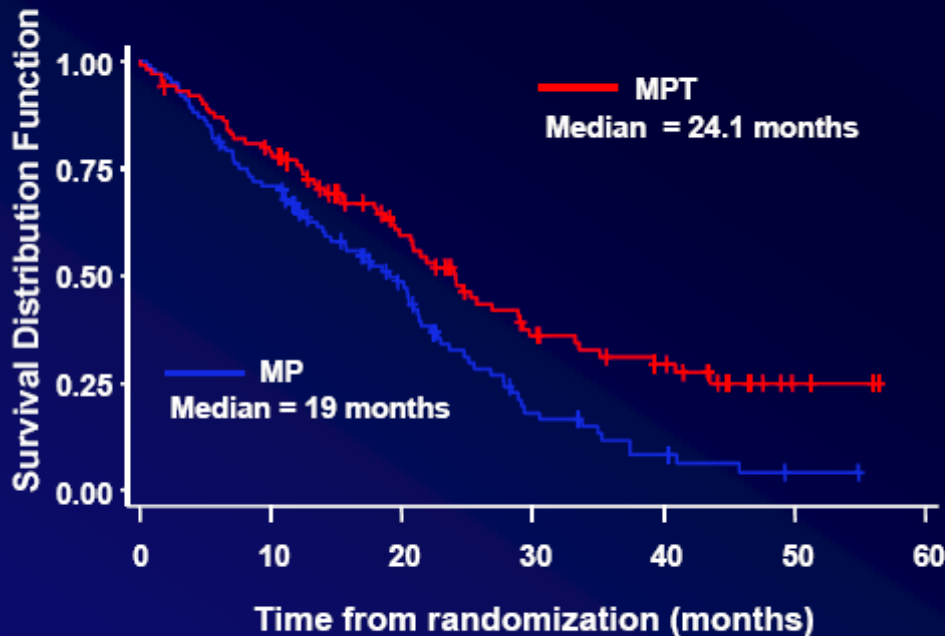
IFM 01-01 Trial Design



D) Primoléčba thalidomidem u seniorů – IFM 01-01

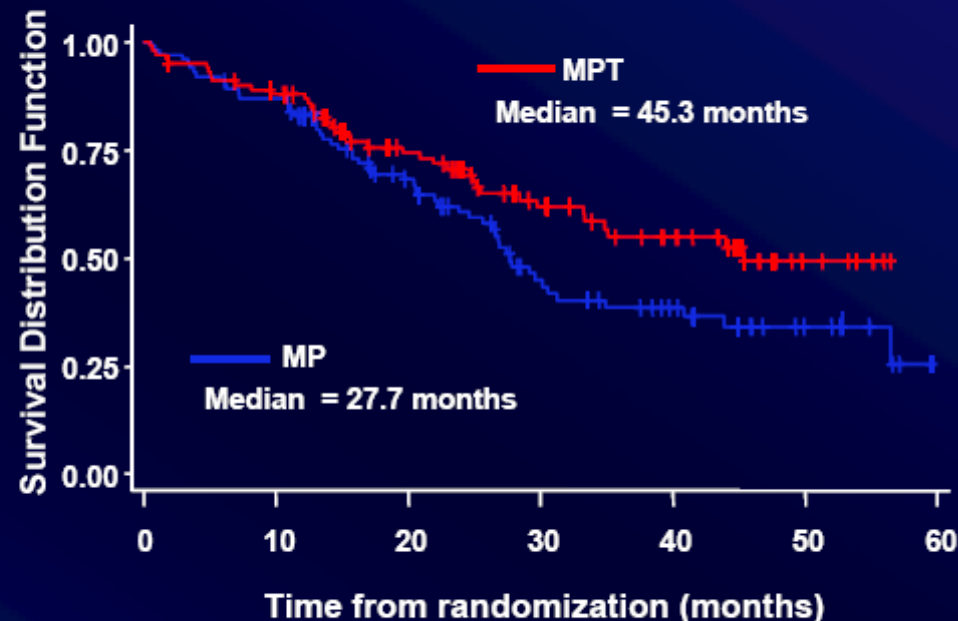
MPT vs MP+ placebo

PFS



Log-Rank test $p=0.001$

OS



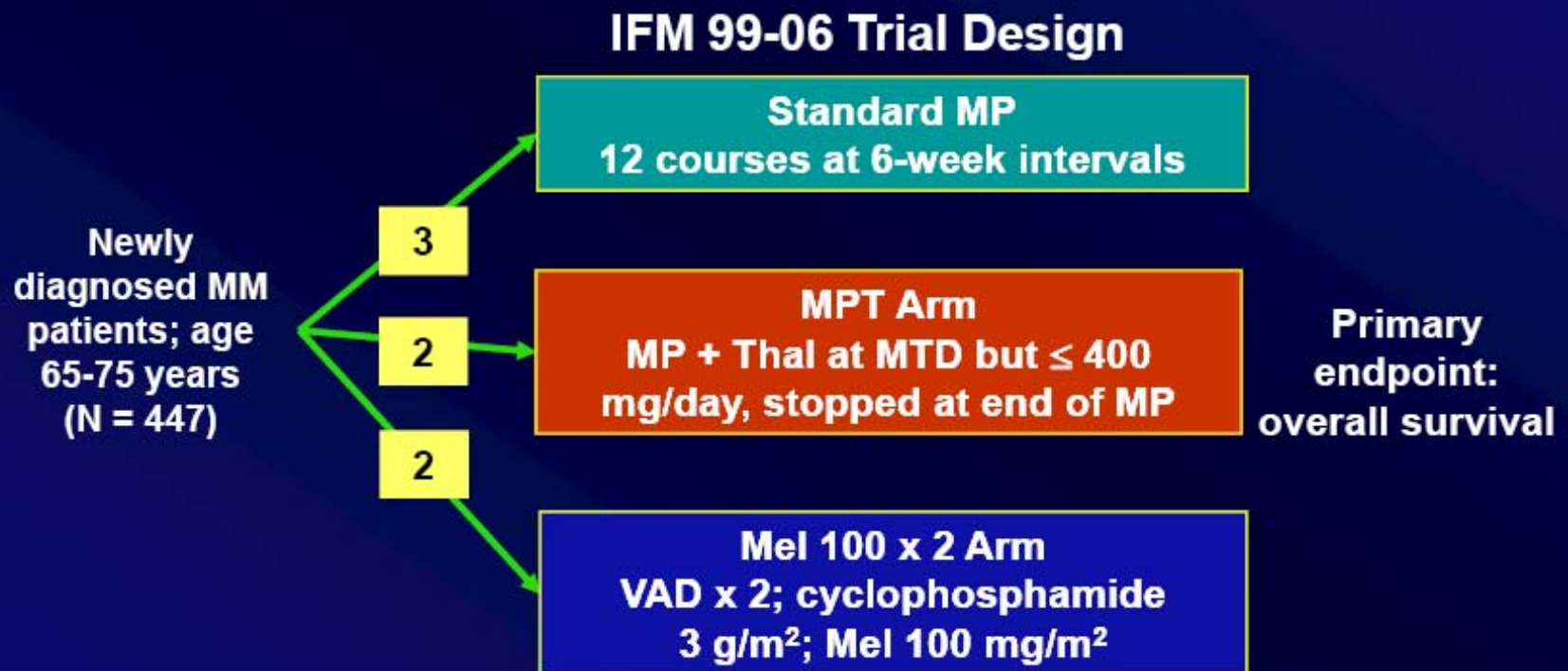
Log-Rank test $p=0.05$

D) Primoléčba thalidomidem u seniorů – IFM 01-01

	MPT	MP+placebo
OS (měsíce)	45,3	27,7
PFS (měsíce)	24,1	19
PR	61%	31%
CR	7%	1%
VGPR	22%	8%

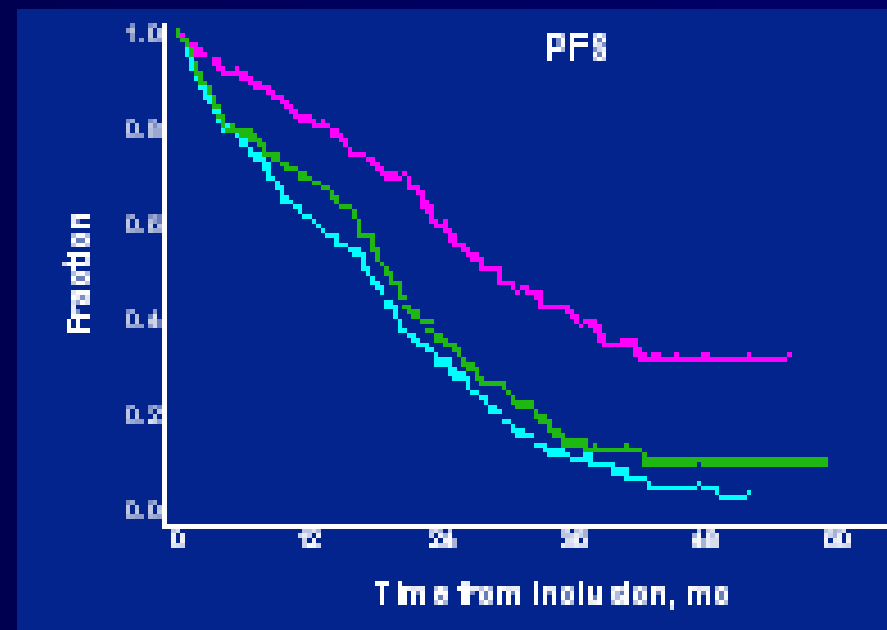
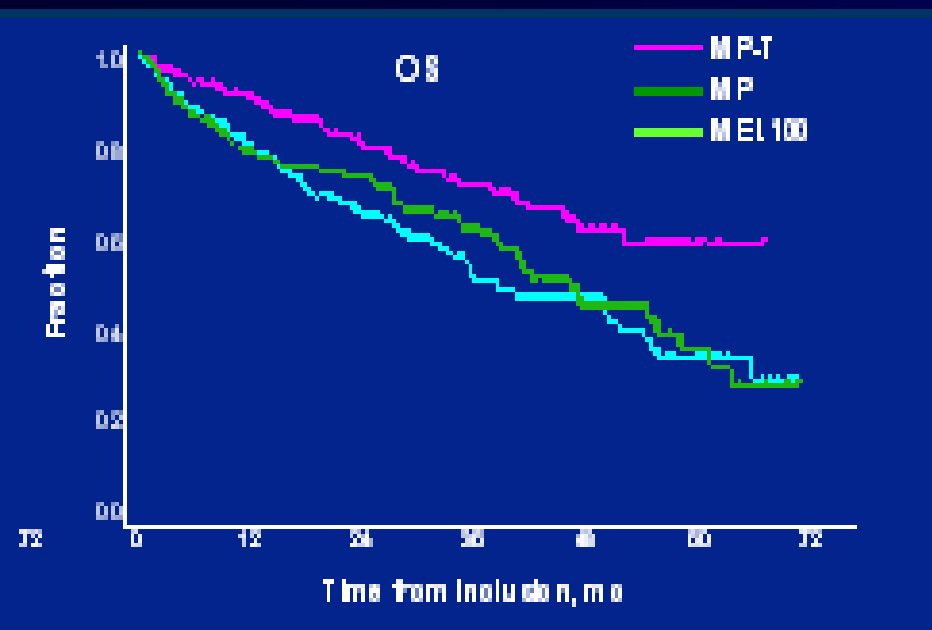
D) Primoléčba thalidomidem u seniorů – IFM 99-06

MP vs MPT vs Mel 100 in Newly Diagnosed Myeloma Patients, Aged 65-75 Years



D) Primoléčba thalidomidem u seniorů

MPT vs MP vs Me100



D) Primoléčba thalidomidem u seniorů

MPT vs MP vs Mel100

	MPT	MP	Mel100
OS (měsíce)	51,6	33,2	38,3
PFS	29,5	17,2	19,0
ORR	76%	35%	65%
CR	13%	2%	18%
VGPR	47%	7%	43%

- **Není rozdíl v OS ani PFS při Thal>200mg a Thal≤200mg**
- **MPT ruší nepříznivý efekt stádia IPI, del 13**

Závěry

- Thalidomid – účinný v různých fázích MM:
 - Refrakterní/relabující onemocnění
 - Vyšší účinnost kombinovaných režimů
 - Indukční chemoterapie před ASCT
 - Udržovací chemoterapie
- Primoléčba:
- **MPT – nový zlatý standard v léčbě MM u seniorů**
- Potvrzení účinnosti v primoléčbě randomizovanými studii – ORR, CR, PFS i OS
- Toxicita – kumulativní - nižší dávky (50-100mg denně) – srovnatelná účinnost



Děkuji za pozornost