

Thalidomid v léčbě MM léčebný potenciál a toxicita

Straub J., Hájek R., Špička I.

Setkání předsednictva CMG 30.9.2005

Použití Thalidomidu

- monoterapie
- kombinace - s kortikoidy
 - s chemoterapií
 - s další experimentální terapií
- primoterapie
- léčba relapsu
- udržovací léčba

Nežádoucí účinky Thalidomidu

- polyneuropatie
- zácpa
- sedace, únava
- leukopenie
- kožní změny, hypotenze, edémy
- teratogeneze
- *DVT v kombinaci s kortikoidy*
- *Frekvence AE stoupá s dávkou*

Protinádorová aktivita Thalidomidu u refrakterního MM

- Singhal at all, N.Engl.J.Med. 1999,Nov.
- 84 předléčených nemocných -
- monoterapie Thalidomid 200-800 mg/den
- pokles pp > 90% - 8 nemocných
25-75% - 19 nemocných
- Léčebná odpověď - 32%

Thalidomid v léčbě MM

- v relapsu

Autor	n pac.	Léčba	odpověď	trvání odp.
Singal	84 relab.	Thal. 200-800	32%	
Barlogie	84 relab. refrakt.	Thal.200-800 mg/den	25%	OS ve 2. l. 48%
Dimopoulos	44 relab. refrakt.	Thal.200-400 mg/den + Dex.	55%	Median OS 12,6 měs.
Palumbo	77 relab.	Thal.100 refrakt. mg/den + Dex.	41%	PFS 12 měs.

Thalidomid v primoléčbě MM

Autor	n pac.	Léčba	odpověď	trvání odp.
Rajkumar	31	časné st.	Thal.200 mg/den	34% PFS ve 2. l. 33%
Weber	28	primo- terapie	Thal.200 mg/den + Dex.	thal.36% thal.+ Dx 72%
Cavo	100	primo- terapie	Thal.200 mg/den + Dex.	49% CR 17%

Thalidomid v primoléčbě MM - ASH 2004

- **ECOG trial** 207 pac., věk. medián 65 let

Thalidomid 200 mg/den + Dexamethazon vs dexamethazon.:

RR 63% / 41% ($P = >0,16$) *DVT 3+4.st 18% / 3%,
neuropatie 3.+4.st. 7% / 3%, celk. toxicita 4.st - 34%/17%*

- **Italy study:** 200 pac. , věk. medián 72 let

Thalidomid 100 mg/den + Melph. 4 mg/m² 7 dní á 28 d.

+ Prednison 40 mg/m² 7 dní á 28 d.

Výsledky: **MPT vs MP : RR 77,1% / 46,7%**

CR 27,7% / 5,4%, EFS ve 26 m. 67,8% / 32,4 %

DVT 19% / 2%, neuropatie 35% / 27%, hemat. tox. 22/27%

MP vs MPT vs Mel 100 2x Facon a kol.

- 350 pac., primoléčba, 28 měsíců sledování
- **RR 34% vs. 84% vs 71%**

- ve skupině MPT

36% polyneuropatií

12% DVT

Udržovací terapie

Francouzská skupina (Attal)

Thalidomid + pamidronat	vs	pamidronat	vs.	bez léčby
197 nemocných		194		197
<i>PFS po 36 měsících</i>				
56%		37%		34%
OS po 36 měsících				
83%		78%		78%
Kostní komplikace				
24%		26%		65%

Udržovací terapie

UK MRC Myeloma IX. study

- monoterapie Thalidomid 50 – 300 mg
- 100 nemocných
- medián sledování 19 měsíců
- 60% stop terapie – 40% pro AE
20% pro progresi
- PFS 18 měsíců thal.>200 mg/den 79%
thal.<200 mg/den 63%

Periferní neuropatie

■ Asociovaná s thalidomidem

vyskytuje se až u 70% pacientů

závisí zejména na předléčenosti neurotox.

léky, preexistující neuropatii a délce aplikace thalidomidu

■ Asociovaná s bortezomidem

vyskytuje se až u 71% pacientů - Gr 3-4,

u většiny reverzibilní

Thalidomid x Lenalidomid

■ Thalidomid

široce užívaný ve studiích, jasně prokázaná účinnost v léčbě pokročilých i časných stádiích MM s vyšší účinností v kombinacích s kortikoidy.

CAVE: Výrazné nežádoucí účinky - neuropatie, únava, DVT

■ Lenalidomid

zatím jen malé studie, výrazný efekt v léčbě pokročilých stádií MM.

CAVE: Nutné větší studie

Lenalidomid fáze II studie CC - 5013

- **90 pac. s relapsem myelomu**
- **Lenalidomid 15 mg 2xD / 30 mg 1xD**
+ dexamethazon 40 mg při progresi
(po 4 týdnech, či SD po 8 týdnech)
- **Výsledky dle EBMT:**
RR 38% , **CR 6%**, **PR 18%**, **MR 14%**, **SD 47%**,
PD 14%
- **nesignifikantní somnolence, zácpa či neuropatie**

Lenalidomid + dexamethazon

v primoterapii

Rajkumar ASH 2004

- **331 pac. v primoterapii**
- **Lenalidomid 25 mg/d 3 týdny, týden pauza**
+ dexamethazon 40 mg/d 1- 4. + 9-12.+ 17.-20. den
- **Výsledky:**

RR 85% ,

- **toxicita grade 4 žádná**
grade 3 u 6 pac.: anemie, neutropenie,
pneumonie, srdeční arytmie.

Lenalidomid + dexametazon versus dexametazon v primoterapii - *IMW 4/05*

- 692 pac. v primoterapii (2 studie)

	median TTP	RR
Lenalidomid + dex.	Nedosažen	51%
	11	48%
Dexametazon	5	18%
	5	23%

Závěr

- Thalidomid je účinný v primoléčbě, léčbě relapsu, výrazně lépe v kombinaci – min. s kortikoidy
(+ Velcade, Adriamycin, Cyklofosfamid, Melphalan)
- Nyní zkoušen i v udržovací léčbě v monoterapii
- Efekt závislý na dávce
- AE také závislé na dávce – optimum 100-200 mg/den ???
- Výhodnější se zdá lenalidomid – výrazně nižší AE

Děkuji za pozornost

- CMG 2006
- Thalidomid ano ? – ne ?
- V jaké dávce a kombinaci ?
- V jaké fázi ?