

Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression

Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al., *Journal of Clinical Oncology* 25, 2007, 3892-3901

Úvod:

Bortezomib je inhibitor proteasomu s prokázanou účinností u relabovaného nebo refrakterního mnohočetného myelomu (MM). Zároveň existuje určitá synergie potencující účinek dalších cytostatik. K ověření zmíněného předpokladu autoři této studie srovnávali léčebné výsledky bortezomibu v monoterapii a v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD).

Metodika:

Do studie bylo zařazeno celkem 646 pacientů s MM relabovaným nebo refrakterním na předchozí léčbu (mimo bortezomibu a refrakterity k antracyklinům). Všichni pacienti dostávali bortezomib v dávce 1,3 mg/m² (i. v. bolus v den 1, 4, 8 a 11). Randomizace spočívala v přidání PLD v dávce 30 mg/m² (i. v. infuze v den 4). Léčebné cykly se v intervalu 21 dní opakovaly až do progresse onemocnění, nezvladatelné toxicity nebo celkového počtu 8 cyklů.

Primárním cílem studie byla doba do progresse (TTP), sekundárními pak celkové přežití (OS), přežití bez progresse nemoci (PFS), léčebná odpověď a bezpečnost.

Výsledky:

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny v následující tabulce:

	bortezomib	bortezomib + PLD	
medián TTP	6,5 měsíce	9,3 měsíce	p = 0,000004
medián PFS	6,5 měsíce	9,0 měsíce	p = 0,000026
15měsíční OS	65 %	76 %	p = 0,03
odpověď			
CR + PR	41 %	44 %	p = 0,43
CR + VGPR	19 %	27 %	p = 0,0157
medián trvání odpovědi	7,0 měsíce	10,2 měsíce	p = 0,0008

CR = kompletní remise, VGPR = velmi dobrá parciální remise, PR = parciální remise

Rozdíl v době do progresse byl statisticky významný i u pacientů po předchozí léčbě thalidomidem, lenalidomidem, antracykliny i po autologní transplantaci.

Nežádoucí účinky léčby byly častější při kombinaci bortezomibu s PLD: nejvíce nevolnost, zvracení, průjem, neutropenie, stomatitida a hand-foot syndrom. Přidání PLD nezvýšilo výskyt periferní neuropatie, febrilní neutropenie, krvácení, trombembolie ani kardiálních příhod.

Závěr:

U pacientů s mnohočetným myelomem relabovaným či refrakterním na předchozí terapii zlepšuje bortezomib v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem míru léčebné odpovědi, dobu do progresse i přežití. Tato kombinace nezvyšuje riziko trombembolických příhod, a je tak vhodná zvláště pro pacienty s kontraindikací kortikoidů nebo antitrombotické léčby.