

KLINICKÁ STUDIE CMG 2002 - OZNÁMENÍ ZAHÁJENÍ NOVÉ MEZINÁRODNÍ RANDOMIZOVANÉ KLINICKÉ MULTICENTRICKÉ STUDIE ČESKÉ MYELOMOVÉ SKUPINY

CLINICAL TRIAL CMG 2002 – START OF THE NEW INTERNATIONAL MULTICENTRIC RANDOMIZED TRIAL SPONSORED BY CZECH MYELOMA GROUP

KREJČÍ M., HÁJEK R.

ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA, kancelář Jihlavská 20, Brno 639 00, Česká republika, r.hajek@fnbrno.cz, tel. 420 5 47192413

Souhrn: Česká myelomová skupina zahájila 15.3.2002 novou klinickou studii s označením CMG 2002, na které se bude podílet více než 55 center v České republice a Slovenské republice. Základní vstupní schéma, vstupní kritéria a časová rozvaha je obsahem tohoto oznámení.

Klíčová slova: myelom, randomizovaná studie

Summary: New randomized trial of Czech Myeloma Group for newly diagnosed patients with multiple myeloma was started on March 15, 2002. Shortcut of the new trial is CMG 2002. Basic schedule of the trial CMG 2002, inclusion criteria and timing of the trial is the content of this brief introduction of the trial CMG 2002.

Key words: myeloma, randomized trial

1. Úvod

V březnu roku 2002 byl ukončen náběr nemocných do klinické studie 4W, jejíž průběžné výsledky jsou uvedeny výše. Současně Česká myelomová skupina zahájila náběr do nové velké randomizované multicentrické klinické studie. Studii nejčastěji uvidíte označenou zkratkou „CMG 2002“, neboť úplný název studie je poměrně dlouhý („Interferon alfa po provedení autologní transplantace oproti udržovací léčbě interferonem alfa po provedení autologní transplantace a konsolidační chemoterapie CED u nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem“).

Nová studie CMG 2002 pokračuje v trendu 90-tých let a podobně jako ve studii 4W nabízí všem vhodným nemocným do 65 let věku s nově diagnostikovaným MM optimální léčebný přístup současnosti - vysokodávkovanou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek. Při této léčbě je dosaženo vyššího počtu léčebných odpovědí a delšího průměrného přežití nemocných (nejméně o 1 rok) než při standardní chemoterapii (2, 3, 6). Tento postup dnes považujeme za standardní léčebný krok s velmi dobrými léčebnými výsledky a nízkým rizikem pro nemocné, neboť úmrtnost při vlastní transplantaci je dokonce nižší než v průběhu standardní indukční léčby (viz výsledky klinické studie 4W uvedené v této publikaci).

Přestože jsou výsledky transplantační léčby nadějně, zůstává MM i nadále nevyléčitelným onemocněním a relaps onemocnění je stále neodvratnou skutečností. Přitom více než 2/3 nemocných dosáhne zpravidla velmi dobré remise onemocnění. Patříme mezi výzkumné skupiny spatřující klíčový bod pro **udržení onemocnění v dlouhodobém klidu** ve volbě potransplantační strategie, kde se nachází i výzkumný cíl studie CMG 2002. Nemocní jsou randomizováni do dvou skupin dostávajících rozdílnou potransplantační léčbu. Metaanalýza řady randomizovaných studií prokázala, že použití interferonu alfa (IFN) prodlužuje dobu do relapsu onemocnění (EFS) asi o 6 měsíců a celkově přežití (OS) asi o 5 měsíců, jestliže je IFN použit po standardní léčbě (9). Data z registru EBMT podporují podávání IFN po provedení transplantace, u nemocných reagujících na léčbu bylo pozorováno prodloužení EFS a OS (4). Z jiných postupů jsou v rámci potransplantační léčby zkoušeny různé typy imunoterapie, konsolidační chemoterapie, inhibitory angiogeneze a další (1, 7, 8). V některých klinických studiích byl analyzován význam podání několika cyklů chemoterapie po transplantaci (5, 7). Jedním z neméně důležitých záměrů České myelomové studie realizované prostřednictvím klinických studií je zajistit dostupnost účinnějších léčebných metod co nejvíce nemocným. Velký důraz je proto kladen na spolupráci regionálních hematologů a onkologů s transplantačními centry. Do studie CMG 2002 se zapojila všechna transplantační centra v České republice a přinejmenším 3 transplantační centra ve Slovenské republice. Prav-

děpodobná je spolupráce nejméně 50-60 hematologů a onkologů na společném projektu ve dvou blízkých zemích. Plánovaný je náběr nejméně 300 nemocných, respektive randomizace nejméně 250 nemocných po provedení autologní transplantace. Jen při dokonalé spolupráci může být předpokládaného počtu nemocných dosaženo. Níže jsou uvedeny základní údaje o zahájené klinické studii včetně důležitých kontaktních adres.

2. Cíle studie

Hlavní cíl: zhodnotit možný přínos několika cyklů konsolidační chemoterapie CED (cyklofosamid, etoposid, dexametazon) po transplantaci s následnou udržovací léčbou IFN oproti samotné udržovací léčbě IFN po transplantaci.

Primární výstupy: Doba do relapsu onemocnění (od dne transplantace do relapsu či progresu onemocnění dle kritérií EBMT). Dlouhodobé přežití (od vstupu do studie = den zahájení léčby po úmrtí nemocného).

Vedlejší cíle studie: zhodnotit léčebnou odpověď na jednotlivé etapy léčby, zvláště porovnat indukční část (VAD & VID). Podobně zhodnotit toxicitu léčby a zvláště toxicitu léčby a kvalitu života po transplantační léčbě.

Sekundární výstupy: léčebná odpověď dle kritérií EBMT, toxicita léčby dle kritérií WHO, kvalita života dle kritérií EORTC

3. Vstupní kritéria:

Do CMG 2002 lze zařadit pacienty s nově diagnostikovaným sekrečním MM do 65 let věku bez přítomnosti jiného závažného onemocnění, které by bylo kontraindikací transplantační léčby. Samozřejmostí je plná informovanost nemocného o léčebném postupu a podepsání informovaného souhlasu s účastí v CMG 2002 před začleněním pacienta do studie, rovněž tak schválení etickou komisí nemocnice, povolení ŠUKL či ŠUKL a pojištění nemocných v klinické studii.

Kritéria pro zařazení subjektů do klinického hodnocení (vstupní kritéria):

- stádium I, II, III mnohočetného myelomu podle kritérií Durie-Salmon (Durie Cancer 1975). Je vyžadována jasná indikace k léčbě. Stádia II a III jsou automatickou indikací k léčbě, u stádia I vždy nutno zdůvodnit zahájení léčby.
- jedná se o sekreční myelom s přítomností paraproteinu v séru či moči s možností vyjádření kvantity monoklonálního proteinu v g/l
- nemocní dříve neléčení chemoterapií
- věk nemocných od 18 do 65 let (výjimečně je možné zvážit zařazení nemocných až do 70 let v případě dobrého biologického stavu nemocného a nekomplikovaného průběhu léčby)
- pravděpodobnost přežití minimálně 6 měsíců

- adekvátní jaterní funkce: bilirubin, ALT a AST < 3,0 x norma
- podepsaný informovaný souhlas s účastí na studii
- souhlas etické komise se studií při registraci nemocného

Kritéria pro nezařazení subjektů do klinického hodnocení (vylučující kritéria):

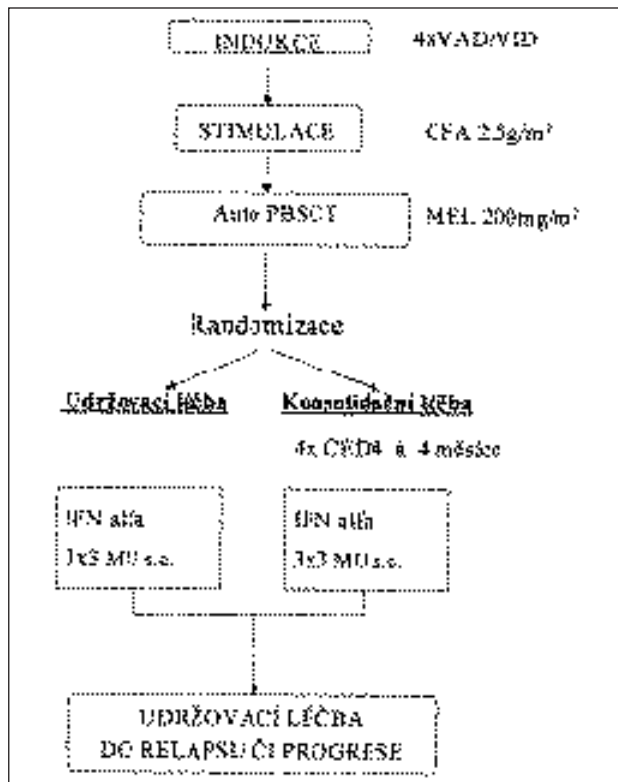
- nesekreční, solitární, extramedulární myelom nebo MM s nemožností přesného určení množství monoklonálního paraproteinu v g/l, MM předléčený 2 a více cykly chemoterapie nebo dříve léčený MM
- lékařské, sociálně-ekonomické či psychické faktory, které by bránily nutné spolupráci na studii
- nemocný s jiným závažným onemocněním a kontraindikací pro intenzivní léčbu MM*
- manifestní srdeční selhávání (NYHA stupeň III-IV) nebo ejekční frakce levé komory menší než 50 %
- je přítomno závažné plicní onemocnění (zhoršení výsledků funkčního vyš. plic pod 50 % náležité hodnoty)
- jiné nádorové onemocnění léčené během posledních 5 let, výjimkou jsou bazaliomy či carcinoima in situ
- pozitivní těhotenský test nebo kojení

* závažná renální insuficience není kontraindikací zařazení do studie, jde-li o myelomovou ledvinu

4. Léčba

Léčebné schéma studie CMG 2002 je uvedeno v tabulce 1. Všich-

Tabulka 1: Léčebné schéma klinické studie CMG 2002.



Literatura:

1. Anderson K. C. et al.: Novel biologically based therapies for myeloma. VIII. International Myeloma Workshop, Banff Canada 2001, Abstract book, 46 (S27).
2. Attal M., Harousseau J. L., Stoppa A. M. et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 1996, 335: 91-97.
3. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D. H. et al.: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood 1997; 89: 789-793.
4. Björkstrand B., Svensson H., Goldschmidt H. et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 2001; 27: 511-515.
5. Desikan R., Fassas A., Munshi N. et al.: Intensive consolidation therapy after

ni nemocní dostanou zprvu 4 série chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon) nebo VID (vinkristin, idarubicin, dexametazon). Poté následuje šetrný ambulantně proveditelný stimulační režim (cyklofosfamid 2,5 g/m² den 1. + G-CSF 5 µg/kg od dne 3.) s následným sběrem periferních hematopoetických buněk (PBSC). Pak je provedena autologní transplantace PBSC, jako přípravný předtransplantační režim je podáván melfalan 200 mg/m². Po úplné obnově krvetvorby budou pacienti randomizováni do 2 skupin. První skupina bude dlouhodobě užívat IFN v dávce 3 x týdně 3 milióny jednotek podkožně až do relapsu či progresu onemocnění. Druhá skupina bude léčena zprvu 4 cykly chemoterapie CED v čtyřměsíčních intervalech (cyklofosfamid 300-400 mg/m² den 1-4, etoposid 30-40mg/m² den 1-4 a dexametazon 40 mg p.o. den 1-4), poté bude rovněž aplikován IFN v dávce 3x týdně 3 milióny jednotek s.c. dlouhodobě až do známké progresu či relapsu nemoci. Detaily o klinické studii CMG 2002 i další informace najdete na www.myeloma.cz, na vyžádání zašleme klinický protokol studie. V tabulce č. 2 jsou stručně uvedeny základní informace a časový plán klinické studie.

5. Závěr

Do klinické studie CMG 2002 bylo prozatím za 4 měsíce zařazeno prvních 20 pacientů. Chtěli bychom požádat všechny hematology a onkology v České i Slovenské republice o spolupráci na klinické studii CMG 2002. Bližší informace a podrobnosti zájemcům rádi sdělíme. Na internetových stránkách (www.myeloma.cz nebo www.myeloma.cmg.cz) naleznete informace o nejbližších transplantačních centrech. Na telefonu 420 5 4719 2413 vám sdělíme všechny nezbytné údaje pro spolupráci a rovněž pomůžeme při zahájení klinické studie. Česká myelomová skupina je garantem klinické studie a věříme, že při společné práci budeme ještě úspěšnější než v případě klinické studie 4W. Děkujeme předem.

Tabulka 2: Základní údaje o klinické studii CMG 2002 a její časový plán.

<u>Hlavní řešitel:</u>	Roman Hájek, Vlastimil Ščudla, Ivan Špička
<u>Referenční centra:</u>	Bánska Bystrica, Bratislava 2x, Brno, Hradec Králové, Košice, Martin, Plzeň, Praha 2x, Česká myelomová skupina
<u>Sponzor studie:</u>	Česká myelomová skupina
<u>Typ studie:</u>	Prospektivní multicentrická randomizovaná
<u>Počet nemocných:</u>	300 nemocných zařazených/250 nemocných randomizovaných.
<u>Náběr nemocných:</u>	48 měsíců.
<u>Sledování nemocných:</u>	do úmrtí nebo do ukončení vyhodnocení studie. Vyžadované minimum je 60 měsíců po provedení transplantace.
<u>Časové periody dle plánu:</u>	
– indukční léčba (4x vstupní chemoterapie á 4 týdny)	1.- 4. měsíc
– stimulace a sběr štěpu (trvá asi 14 dnů)	5. měsíc
– provedení autologní transplantace (14-21 dnů)	6. měsíc
– randomizace do dvou skupin	7.- 8. měsíc (1. měsíc po TKD)
– zahájení udržovací léčby IFN (1. skupina)	8. měsíc (2. měsíc po TKD)
– zahájení chemoterapie po transplantaci (2. skupina)	10. měsíc (4. měsíc po TKD)
– zahájení udržovací léčby IFN (2. skupina)	24. měsíc (18. měsíc po TKD)
– sledování všech nemocných	do úmrtí (minimum 60 měsíců po transplantaci)

tandem transplants further improves the outcome of multiple myeloma (MM) patients. Blood 2000, 96: (Suppl 1), 168a (abstr. 730).

6. Lenhoff S., Hjorth M., Holmberg E. et al.: Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group. Blood 2000, 95: 7-11.
7. Powles R., Sirohi B., Kulkarni S. et al.: Acute lymphoblastic leukaemia-type intensive chemotherapy to eliminate minimal residual disease after high-dose melphalan and autologous transplantation in multiple myeloma - a phase I/II feasibility and tolerance study of 17 patients. Bone Marrow Transplant 2000, 25: 949-56.
8. Singhal S., Mehta J., Desikan R. et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 1999, 341: 1565-1571.
9. Wheatley K.: A meta-analysis of trials of interferon as therapy for myeloma. VII. International Multiple Myeloma Workshop, Stockholm Sweden 1999, Abstract book, S5