

# The impact of new drugs in the high dose strategy

座長

清水 一之 先生  
名古屋市立緑市民病院 院長

演者

Michel Attal, M.D.  
Service d'hématologie, Hôpital Purpan,  
Toulouse, France

抄 録

日時

11月20日(土)  
12:10~13:00

会場

富山国際会議場 3F  
メインホール(A会場)

# The impact of new drugs in the high dose strategy

Michel Attal. Service d'hématologie, Hôpital Purpan, 31059 Toulouse, France.

In young patients, new drugs have been evaluated to improve the outcome of high dose therapy supported with autologous transplantation. This abstract will focus on the impact of these new drugs in the transplantation setting: 1) during induction therapy, 2) combined with the high dose regimen, and 3) used as maintenance therapy post transplantation.

## ***New drugs during the induction phase:***

Thalidomide-based regimens: Thalidomide was the first novel agent to be used in this setting, either in combination with Dexamethasone (TD), or in combination with Adriamycin and Dexamethasone (TAD), or in combination with Cyclophosphamide and Dexamethasone (CTD). Thalidomide-based regimen were superior in terms of: CR rate before ASCT, CR rate after ASCT, and PFS. However, these combinations with Thalidomide induced a high incidence of deep-vein thrombosis (DVT).

Bortezomib-based regimens: Bortezomib has more recently been evaluated as induction treatment before ASCT either combined with Dexamethasone (VD) or included into multiagent combinations (VTD or PAD). In all these studies, Bortezomib-based regimen were superior in terms of: CR rate before ASCT, CR rate after ASCT, and PFS. However, these combinations with Bortezomib induced a high incidence of neuropathy.

Lenalidomide-based regimens: Experience with Lenalidomide in induction treatment is more limited. A small pilot study of Lenalidomide plus Dexamethasone (RD) in newly diagnosed patients showed an overall response rate of 91% with 56% CR plus VGPR. More recently, the association of Lenalidomide plus Bortezomib plus Dexamethasone (RVD) was tested in a pilot Phase I/II study with an impressive overall response rate (98%) and VGPR rate (72%). In this pilot study, the stem cell collection was adequate.

## ***New drugs combined with the high dose regimen:***

Based on the synergy of Bortezomib with alkylants, studies of a combination of high-dose Melphalan plus Bortezomib as preparative regimen prior to ASCT have been performed. A phase II study, conducted by the IFM in 53 patients with de novo myeloma, reported an impressive response rate 3 months after ASCT: 72% of VGPR including 38% of CR. These results are encouraging and justify further phase III studies.

## ***New drugs as maintenance therapy after transplantation:***

Thalidomide was the first novel agent to be used. Four randomized trials have been published. In 3 of these studies, Thalidomide was found to improve the CR rate, the EFS and the OS. However, its tolerance was limited in this setting. The role of Bortezomib and Lenalidomide is currently evaluated and will be presented during the meeting.

## ***Conclusions:***

If new drugs have considerably modified the prognosis of elderly patients, their impact in the high dose strategy could be even greater. With the new induction and high dose regimens, a 70% or 80% of CR or near CR rate can be expected and effective maintenance strategies will significantly prolong their duration. Whether such a CR rate, efficiently maintained, will be associated with a percentage of "cure" will be answered by ongoing studies.



# 大量化学療法ストラテジーにおける新規薬剤の影響

フランス トゥールーズ、ピュルバン病院 血液内科 Michel Attal

若年患者における自家移植(ASCT)を伴う大量化学療法の治療結果を改善するため、新規薬剤が評価されている。この抄録は、移植を前提とした、1) 導入療法、2) 大量化学療法レジメンとの併用、3) 移植後の維持療法における新規薬剤の影響、に焦点を当てる。

## 導入期の新規薬剤

Thalidomideベースのレジメン サリドマイドは、導入療法で使われた最初の新規薬剤である。デキサメタゾンとの併用療法(TD)、アドリマイシンとデキサメタゾンとの併用療法(TAD)、シクロホスファミドとデキサメタゾンとの併用療法(CTD)として使用されている。サリドマイドベースのレジメンは、ASCT前後の完全寛解(CR)、及び無増悪生存(PFS)において優れていた。しかしながらサリドマイドを併用したこれらの療法では、深部静脈血栓症の発現率が高くなる。

Bortezomibベースのレジメン ボルテゾミブは最近、デキサメタゾンとの併用療法(VD)、または多剤併用療法(VTD、PAD)でASCT前の導入療法として評価されている。これら全ての試験において、ボルテゾミブベースのレジメンではASCT前後のCR、PFSにおいて優れていた。しかしながらボルテゾミブを併用したこれらの療法では、末梢神経障害の発現率が高くなる。

Lenalidomideベースのレジメン 導入療法におけるレナリドミドの知見は、より限られている。新規診断患者を対象としたレナリドミド+デキサメタゾン併用療法(RD)の小規模パイロット試験では、91%の全奏効率(CR+VGPRの56%を含む)を示した。ごく最近では、レナリドミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用療法(RVD)でのパイロット第I/II相試験が行われ、全奏効率98%、VGPR 72%という優れた結果が得られた。このパイロット試験において幹細胞採取は十分可能であった。

## 高用量レジメンと新規薬剤の併用

ボルテゾミブとアルキル化剤の相乗効果に基づき、高用量メルファラン+ボルテゾミブの併用試験がASCT前のレジメンとして行われている。IFMが行った新規骨髄腫患者53例を対象とした第II相試験が報告され、移植3カ月後の奏効率はVGPR以上72%(CR38%を含む)と優れた奏効が認められた。これらの結果は第III相試験の実施を促進させ、意義のあるものと考ええる。

## 移植後維持療法での新規薬剤

サリドマイドは、新規薬剤のなかで維持療法として最初に使われた薬剤であり、4つの無作為化試験が報告されている。そのなかの3試験において、サリドマイドによるCR、無イベント生存(EFS)と全生存(OS)の改善が認められた。しかしながら移植後の維持療法としての耐薬性は限られている。ボルテゾミブとレナリドミドの役割は現在評価されており、本研究会で報告される。

## 結論

新規薬剤が高齢患者の予後を大幅に改善させるのであれば、大量化学療法ストラテジーにおける新規薬剤の影響はさらに大きくなる可能性がある。新規薬剤導入療法と高用量レジメンでは、70~80%のCRまたはnear CRが期待でき、効果的な維持療法ストラテジーはそれらの期間をさらに延長するだろう。このように効果的に維持されたCRが疾患の『治癒』に関連するかは、現在進行中の試験によって明確になるだろう。



藤本製薬株式会社