

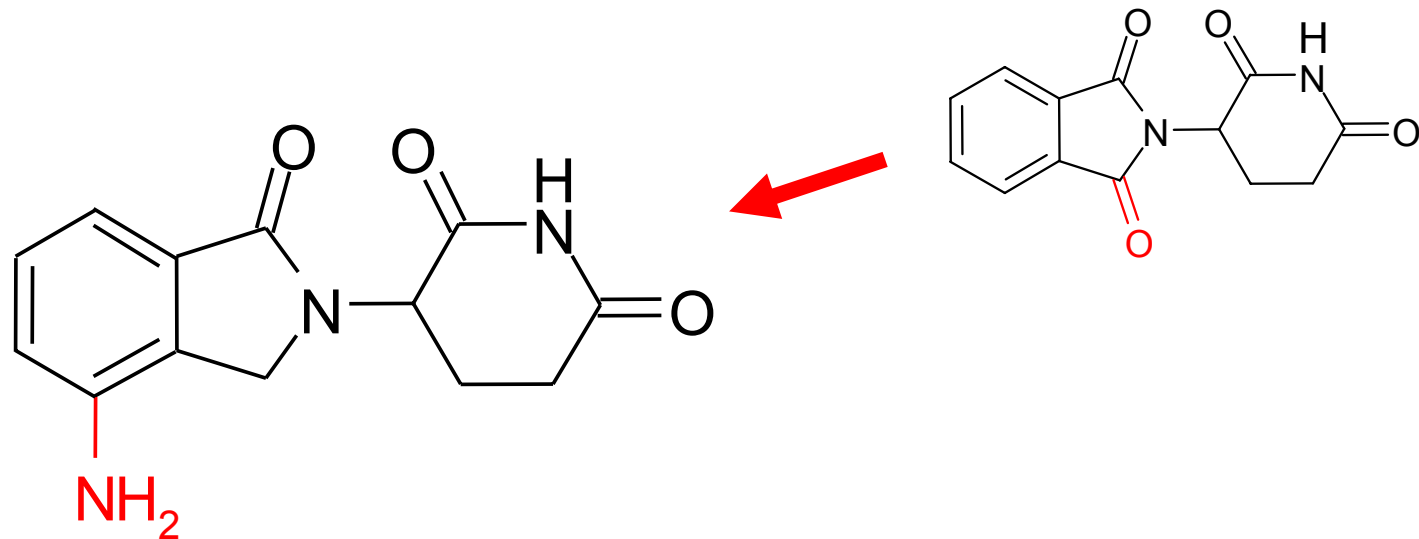


Dávkování přípravku Revlimid při léčbě pacientů s mnohočetným myelomem

Účinná látka LENALIDOMID

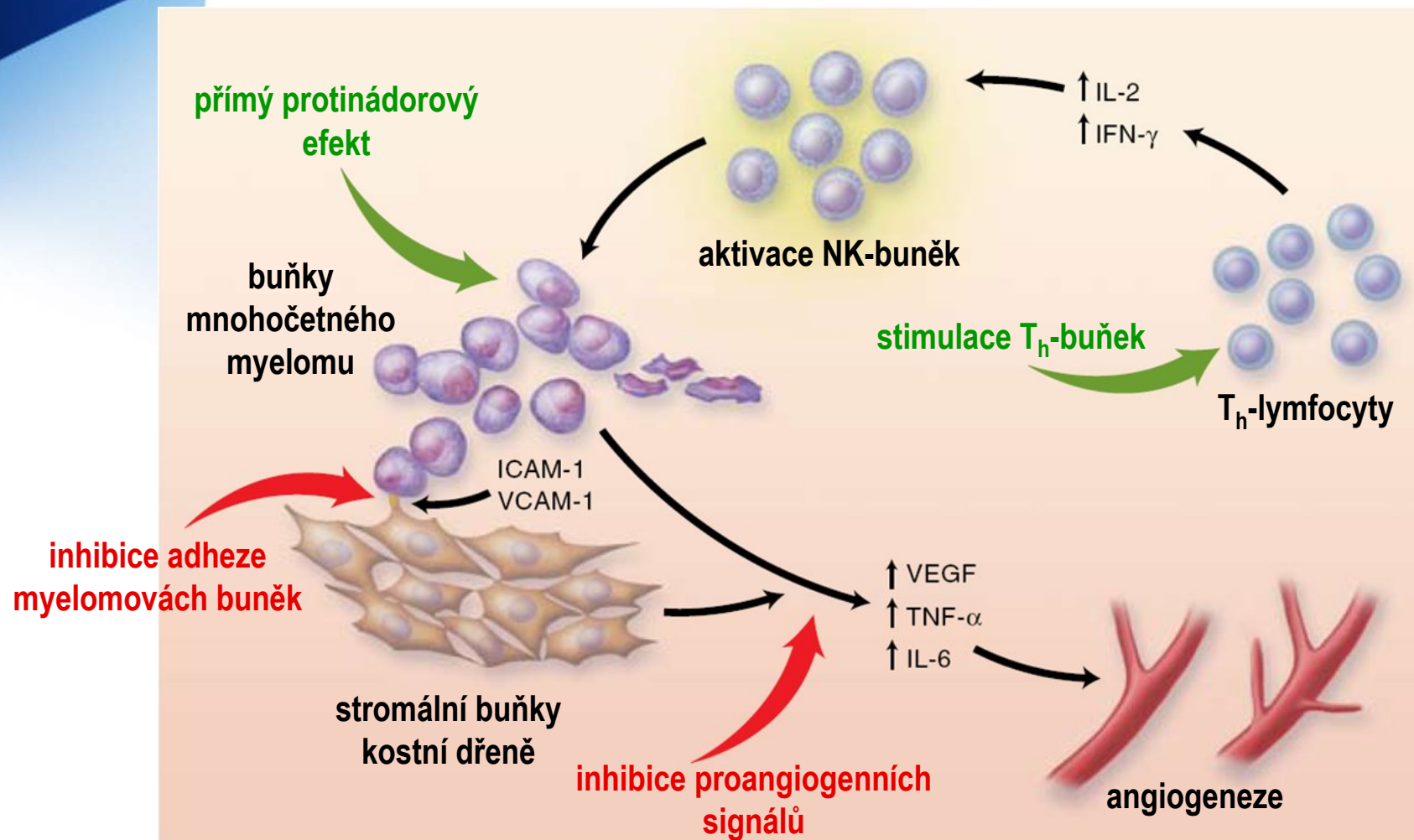
Doc.MUDr.Jaroslav Bačovský,CSc.

Lenalidomid, derivát thalidomidu

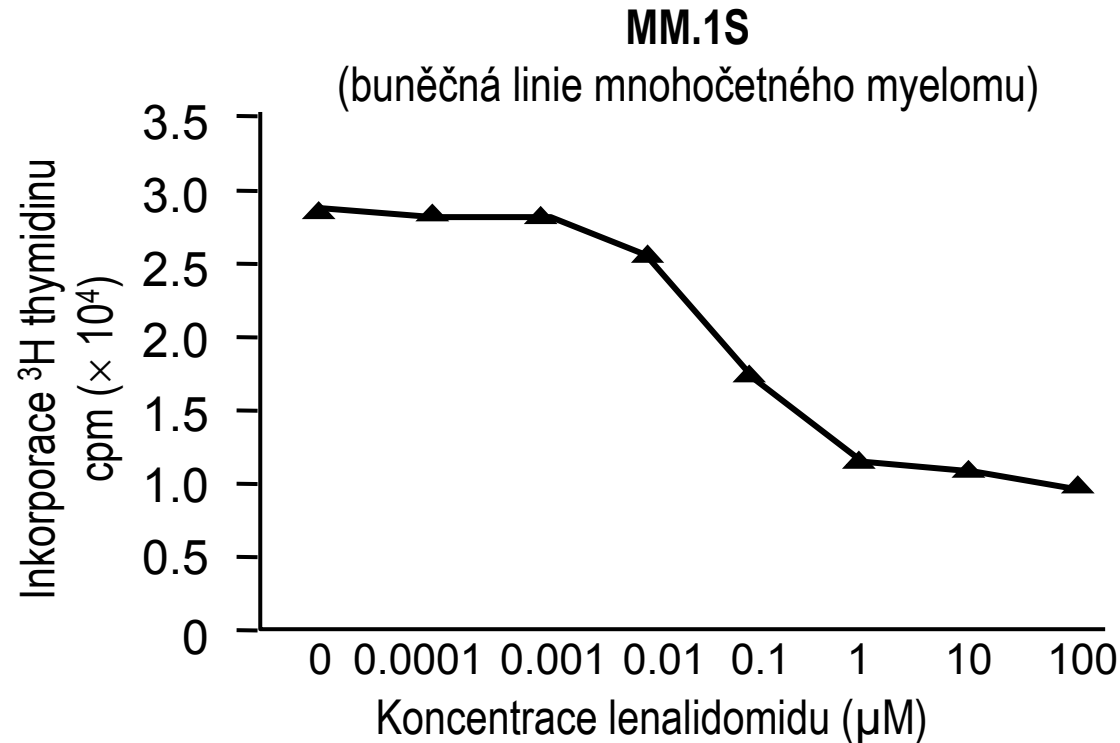


- **Silnější imunomodulační efekt než thalidomid**
 - Vyšší inhibice $\text{TNF-}\alpha$
 - Zvýšená stimulace proliferace T-buněk
 - Rozšířená stimulace produkce IL-2 a $\text{IFN-}\gamma$
- **Odlišné spektrum vedlejších účinků, které jsou současnými léčebnými postupy kontrolovatelné**
 - vyšší výskyt neutropenie a trombocytopenie
 - nezpůsobuje zácpu, polyneuropatii a sedaci

Mechanismus účinku II



Vliv lenalidomidu na proliferační aktivitu buněk MM *in vitro*



cpm = counts per minute

IC₅₀ = 0,5µM (103,6 ng/ml, koncentrace, kdy sledovaný účinek dosahuje 50% maxima)

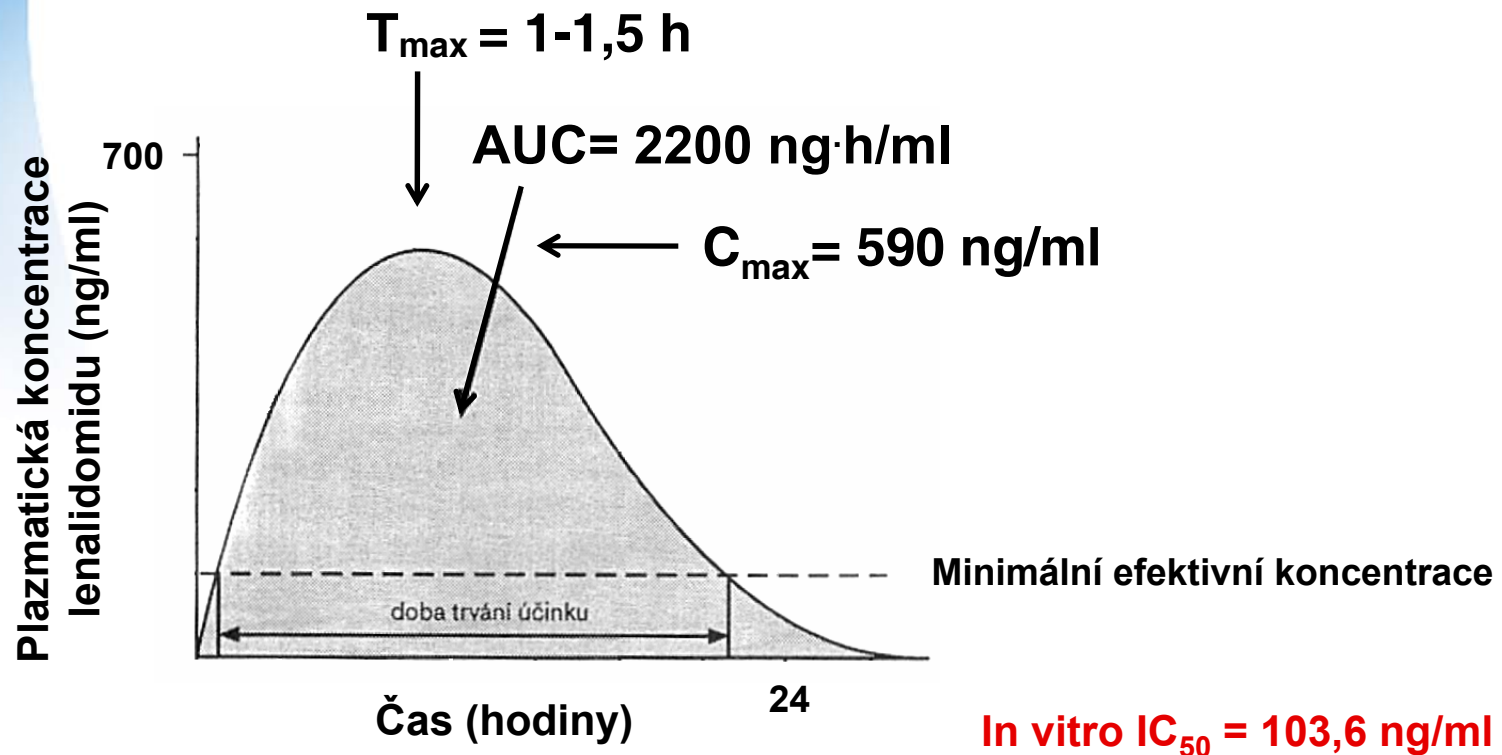
- Inkorporace ³H thymidinu do DNA odráží úroveň syntézy DNA a tím proliferační aktivitu buněk



Vliv lenalidomidu na proliferační aktivitu buněk MM *in vitro*

- **In vitro byl prokázán na koncentraci závislý přímý antiproliferační účinek na buňky mnohočetného myelomu s $IC_{50} = 103,6$ ng/ml**

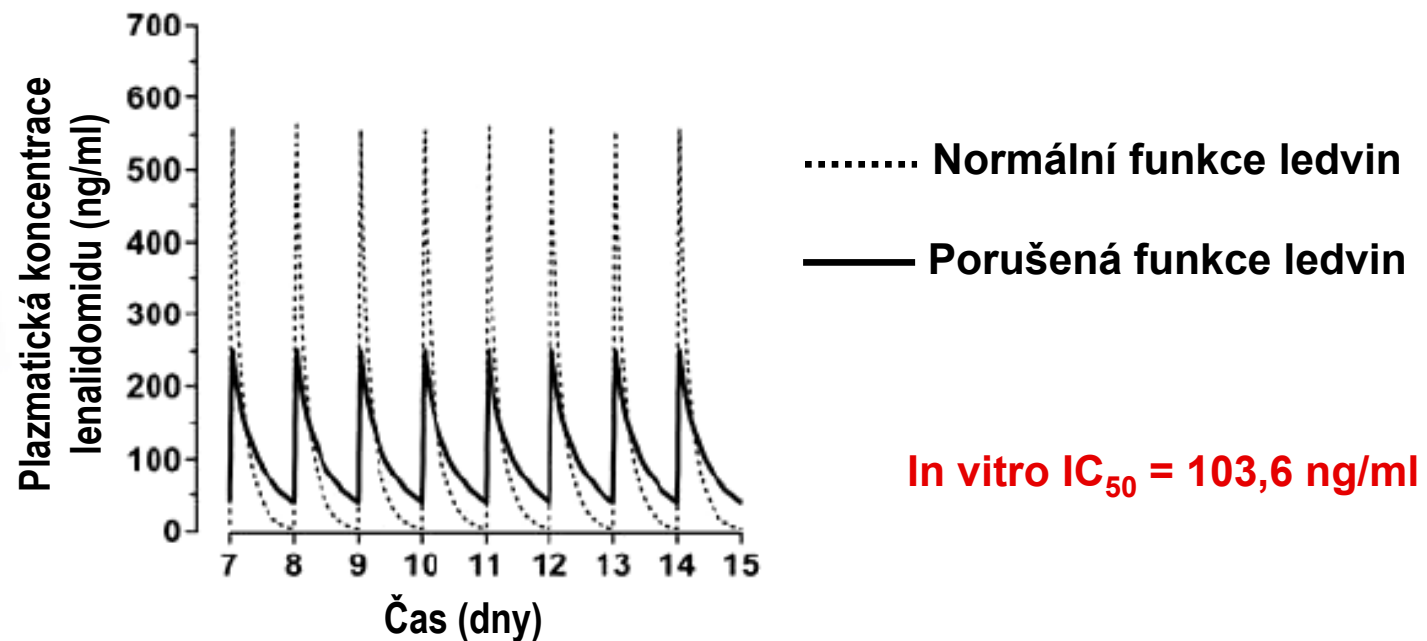
- Po p.o. podání se velmi **rychle vstřebává**, $T_{max} = 1-1,5h$ (čas maximální plazmatické koncentrace)
- V rozmezí testovaných dávek je **lineární vztah mezi dávkou, C_{max} a AUC** (maximální plazmatickou koncentrací a area under the curve v grafu závislosti plazmatické koncentrace léčiva na čase)
- Většina lenalidomidu je vylučována ledvinami v nezměněné podobě, **biologický poločas eliminace je 3-4h**
- Není metabolizován ani **neinteraguje se systémem cytochromu P-450**
- Při opakovaném podávání se **v organismu neakumuluje**
- Při užívání s jídlem se snižuje C_{max} o **36%**, **AUC se nemění**



- Schematické znázornění závislosti plazmatické koncentrace lenalidomidu na čase při jednorázovém podání 25 mg p.o.

- **Biologický poločas eliminace je čas, za který se plazmatická koncentrace léčiva sníží na 1/2**
- **Z obecné farmakologie vyplývá, že za dobu 4-5 biologických poločasů eliminace se sníží hladina látky přibližně o 95% a eliminace je téměř ukončena**

- **U lenalidomidu je biologický poločas eliminace 3-4h**
- **95% lenalidomidu je eliminováno za 12-20h**
- **Lenalidomid je do 24h téměř zcela vyloučen**



- Simulovaný steady state u pacientů s normální funkcí ledvin potvrzuje pokles plazmatické koncentrace lenalidomidu k nulovým hodnotám do 24h po p.o. podání

Farmakokinetika - shrnutí

- Lenalidomid se po p.o. podání rychle vstřebává
- Neinteraguje se systémem cytochromu P450
- Při opakovaném podávání se v organizmu neakumuluje
- Má velmi rychlý biologický poločas eliminace (3-4h)
- Do 24h po p.o. podání je téměř zcela eliminován
- Při užívání s jídlem se snižuje C_{\max} o 36%, AUC se nemění
- Nízká interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů



MM-009 and MM-010: studie Len + Dex u relabujícího/refrakterního MM

North American MM-009 (48 centres USA, Canada): Weber
International MM-010 (50 centres Europe, Australia, Israel): Dimopoulos

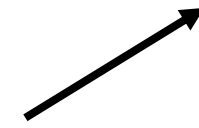
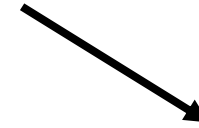
Inclusion criteria

- ≤ 3 prior therapies
- No Dex resistance
- Normal hepatic and renal function

Len 25 mg days 1–21
Placebo days 22–28
Dex 40 mg days 1–4,
9–12, 17–20

× 4 courses

Placebo days 1–28
Dex 40 mg days 1–4,
9–12, 17–20



**Continue
until PD**

Same, except
Dex days 1–4

Primary end-point: TTP (by Bladé criteria)

Secondary end-points: OS, RR, safety, 1st skeletal-related event, PS

Additional stratification by β_2 M concentration (≤ 2.5 mg/ml vs > 2.5 mg/ml), prior transplant (0 vs ≥ 1), and prior MM treatment regimens (< 1 vs ≥ 1)



Dávkování lenalidomidu

- Maximální tolerovaná denní dávka byla stanovena na 25 mg 1x denně
- Klinické studie fáze III (MM-009 a MM-010) prokázaly účinnost lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem u relabujícího/refrakterního mnohočetného myelomu
- Testované dávkování lenalidomidu bylo **25 mg 1x denně 1.-21. den 28 denního cyklu** s pokračováním léčby do progresse onemocnění
- V případě vedlejších účinků grade 3 nebo 4 byla povolena **redukce dávky na 15, 10 a 5 mg vždy 1x denně**
- Toto dávkování a redukce dávky jsou na základě studií doporučeny pro klinickou praxi



Vybrané nežádoucí účinky dle studií MM-009 a MM-010

- Neutropenie (grade 3 a 4) 30-40%
- Febrilní neutropenie 3,4%
- Trombocytopenie 11-15%
- U starších nemocných **nebyl prokázán vyšší výskyt nežádoucích účinků** (porovnávané věkové skupiny: <65 let, 65-75 let, >75 let)
- V uvedených věkových skupinách byla **srovnatelná odpověď na léčbu**
- **Stejný výskyt nežádoucích účinků** byl zaznamenán také mezi pacienty po 1 linii terapie a pacienty po 2 a více liniích terapie

Dimopoulos M, et al. N Engl J Med 2007; 357(21):2123-2132. Weber DM, et al. N Engl J Med 2007; 357(21):2133-2142. Chanan-Khan A, et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112:3701. Reece DE, et al. ASH Annual Meeting Abstracts 2006;108:3550. Lonial S, et al. Haematologica 2007; 92(suppl.2): abstrakt n. PO-663.



Úprava dávky lenalidomidu při neutropenii dle SPC

Počáteční dávka	25 mg
Dávková hladina 1	15 mg
Dávková hladina 2	10 mg
Dávková hladina 3	5 mg

Neutropenie

Pokud počet neutrofilů

poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (když je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou)

vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (když jsou pozorovány i jiné hematologické toxicity závislé na dávce než neutropenie)

při každém následném poklesu pod $< 0,5 \times 10^9/l$
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Doporučená léčba

Přerušení léčby lenalidomidem
Pokračování léčby počáteční dávkou lenalidomidu jednou denně

Pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1 jednou denně

Přerušení léčby lenalidomidem

Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina 1, 2 nebo 3) jednou denně.
Nepodávejte méně než 5 mg/den.



Úprava dávky lenalidomidu při trombocytopenii dle SPC

Počáteční dávka	25 mg
Dávková hladina 1	15 mg
Dávková hladina 2	10 mg
Dávková hladina 3	5 mg

Trombocytopenie

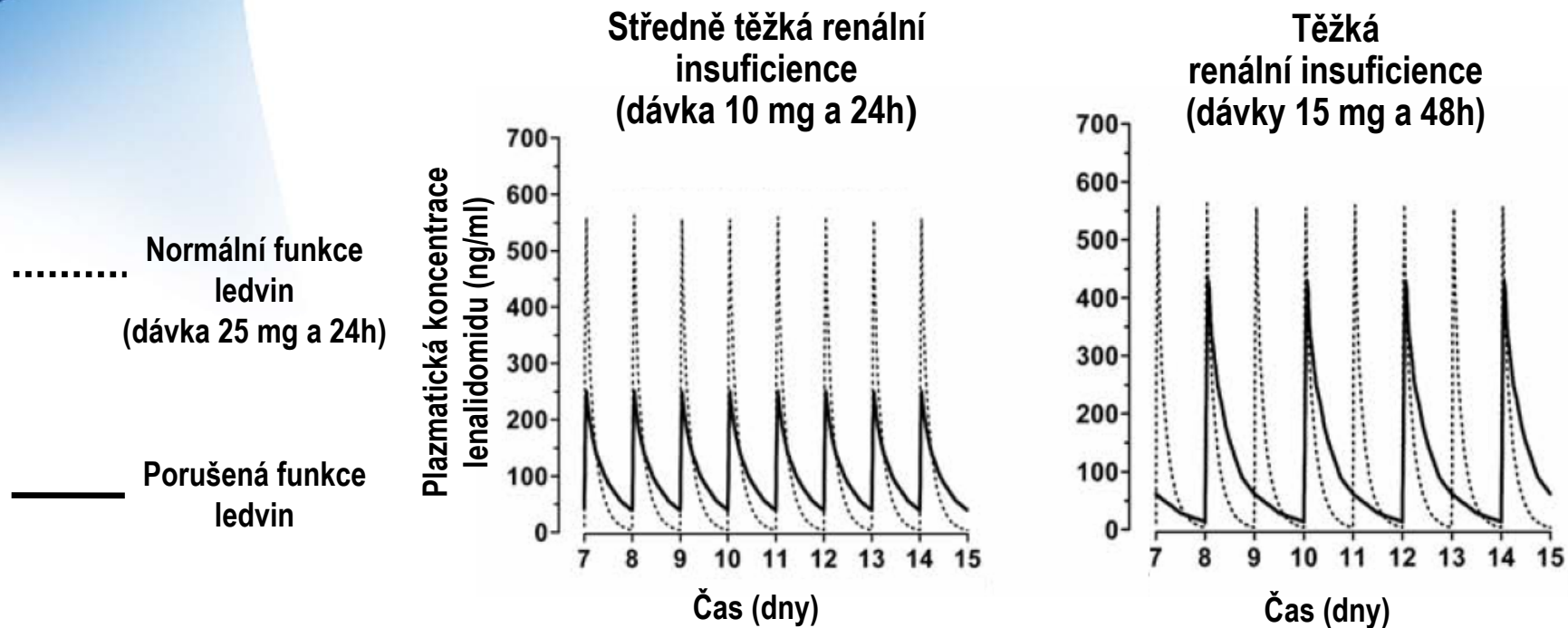
Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
poprvé klesne na $< 30 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1
při každém následném poklesu pod $30 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina 2 nebo 3) jednou denně. Nepodávejte méně než 5 mg/den.



Úprava dávky lenalidomidu u pacientů se sníženou funkcí ledvin

- Většina lenalidomidu je vylučována ledvinami v nezměněné podobě
- Při zhoršení renálních funkcí dochází k **prodloužení biologického poločasu eliminace a zvýšení AUC**
- Farmakokinetika byla určena studií zahrnující pacienty s neonkologickou příčinou renální insuficience
- Úprava dávkování je navržena tak, **aby AUC v steady state zůstala stejná** u pacientů s různě závažnou renální insuficiencí jako u zdravých jedinců

Simulovaný steady state u pacientů se sníženou funkcí ledvin



- Plazmatická koncentrace lenalidomidu u pacientů s renální insuficiencí **neklesá k nulovým hodnotám** ani při úpravě dávkování



Úprava dávky lenalidomidu při snížené funkci ledvin dle SPC

Funkce ledvin (clearance kreatininu-CLcr)	Úprava dávky
Mírná porucha funkce ledvin (CLcr \geq 60 ml/min)	25 mg jednou denně (plná dávka)
Střední porucha funkce ledvin (30 \leq CLcr < 60 ml/min)	10 mg jednou denně*
Těžká porucha funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	15 mg obden
Konečné stadium onemocnění ledvin (<i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	Dříve 15 mg 3x týdně, chystaná změna SPC – 5 mg denně

* dávku lze po 2 cyklech zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud pacient na léčbu nereaguje a léčbu toleruje.



Alternativní dávkování lenalidomidu při nutnosti redukce dávky

U pacientů s normální funkcí ledvin
25 mg 1x za 48h *nebo* 15 mg 1x za 24h ???

- Plazmatické koncentrace lenalidomidu **klesají k nulové hodnotě** do 24h po p.o. podání
- Pacienti s dávkováním 1x za 48h tak **mají minimálně polovinu cyklu téměř nulovou plazmatickou koncentraci lenalidomidu**
- Dávkování 1x za 24h bylo potvrzeno jako účinné ve studiích MM-009 a MM-010
- Studie zahrnují i pacienty s vynucenou redukcí dávky
- Při dávkování 25 mg 1x za 48h je **AUC cca. o 17% nižší** než při dávkování 15 mg 1x za 24h
- Při nižší AUC a absenci účinné koncentrace lze předpokládat **nižší účinnost léčby při dávkování 1x za 48h**



Dávkování 1x za 24h vs. 1x za 48h, studie University of Arkansas

- Porovnáním dávkování jednou denně vs. jednou za dva dny se zabývala studie na University of Arkansas
- 54 pacientů s refrakterním/relabovaným MM po autologní transplantaci krvetvorných buněk
- Porovnávaná dávkování:
 - **25 mg** lenalidomidu **1x denně** 20 dnů
 - **50 mg** lenalidomidu **1x za dva dny** 20 dnů
- 28 denní cykly s překlenovacími nízkými dávkami lenalidomidu
- Dexamethason přidán do terapie od třetího cyklu

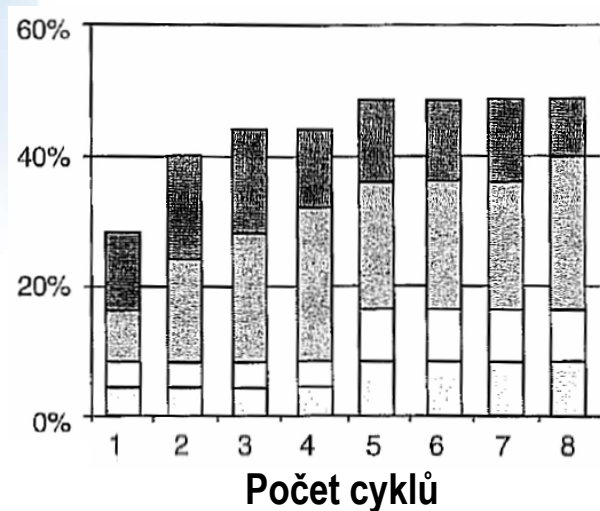


Dávkování 1x za 24h vs. 1x za 48h, studie University of Arkansas

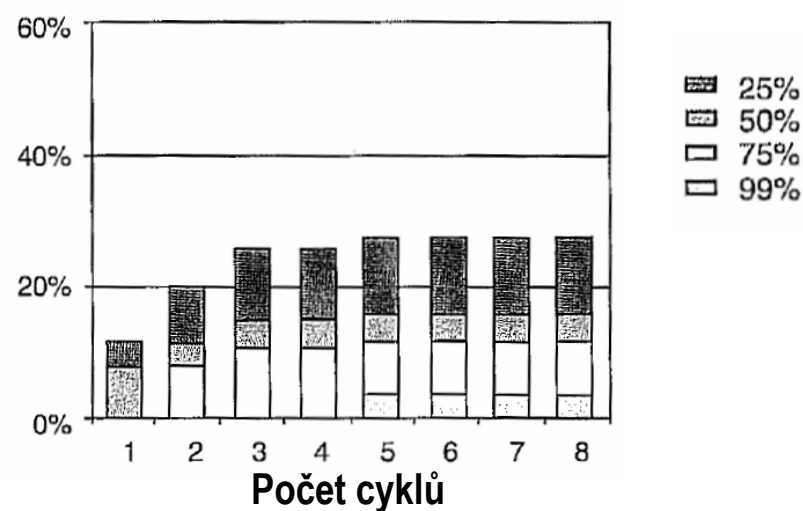
P= 0,041

Procentuální zastoupení pacientů s
příslušnou mírou poklesu
paraproteinu

25 mg denně 20 dnů



50 mg a 2 dny 20 dnů



- Kumulativní procentuální pokles paraproteinu po jednotlivých cyklech



Dávkování 1x za 24h vs. 1x za 48h, studie University of Arkansas

- Redukce paraproteinu byla **vyšší ve skupině 25 mg**
 - po 8 cyklech dosáhlo alespoň 50% redukce paraproteinu 40% pacientů ve skupině 25 mg oproti 14% pacientů ve skupině 50 mg ($p=0,041$)
- Dávkování **25 mg 1x denně bylo účinnější** než dávkování 50 mg 1x za dva dny
- Výsledky potvrzují předpokládanou **vyšší účinnost léčby při dávkování 1x denně** v nižších dávkách oproti dávkování 1x za dva dny ve dvojnásobných dávkách



Dávkování 1x za 24h vs. 1x za 48h, shrnutí

- **Dávkování 1x denně je účinnější než 1x za dva dny**
- **Pacienti s dávkou 1x za 48h nemají polovinu cyklu účinnou plazmatickou koncentrací lenalidomidu**
 - **In vitro antiproliferační účinek na buňky MM s $IC_{50} = 103,6$ ng/ml**
- **Lepší terapeutické výsledky při dávkování 1x za 24h potvrzují i výsledky studie University of Arkansas**
- **Analogicky lze předpokládat také vyšší účinek dávky 15 mg 1x denně oproti dávce 25 mg 1x za dva dny**

ZÁVĚR 1

- **Lenalidomid je účinnější než thalidomid**
- **Do 24h po p.o. podání je téměř zcela eliminován**
- **Nebyl prokázán vyšší výskyt nežádoucích účinků u starších pacientů ani u více předléčených pacientů**
- **Dávkování 1x za 24h má lepší terapeutický efekt než dávkování 1x za 48h v dvojnásobné dávce**



Dávkování Lenalidomidu - závěr 2.

- **Nežádoucí účinky Lenalidomidu mohou být částečně eliminovány nebo úspěšně řešeny úpravou dávky a/nebo použitím růstových faktorů.**



Dávkování Lenalidomidu - závěr 3.

- Doporučená dávka Lenalidomidu je 25 mg denně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28-denním cyklu.
 - Tolerance je jiná dle stavu předléčenosti a míře renální insuficience, dávku je třeba v průběhu léčby upravit.
 - Stále se hledá optimální dávka .V kombinovaných režimech je dávka 25 mg pravděpodobně vysoká a dávky 15mg a 10 mg se testují.
 - Dávku je třeba titrovat, je třeba včas použít růstové faktory
-



Dávkování Lenalidomidu - závěr 4.

- Je nezbytné redukovat dávku Lenalidomidu u renální insuficience, (70 % se vylučuje ledvinami), jinak hrozí vyšší riziko toxických účinků, zejména myelosuprese.
- Myelosuprese je nejzávažnějším vedlejším účinkem a je spojena s vyšší incidencí závažných infekčních komplikací.
- Je vhodné kontrolovat KO 1x za 7 -14 dnů dle stavu pacienta a zvolit adekvátní opatření, přechodné vysazení léku, redukce dávky, použití růstových faktorů, zvláště u nemocných kde je onemocnění aktivní a nechce dávku Lenalidomidu redukovat.
- U rizikových pac. vhodné vybavení pacienta „antibiotickým balíčkem první pomoci “ .



Dávkování Lenalidomidu - závěr 5.

- **Anemie tox. gr 2 HB 80: pokračovat v léčbě**
- **Anemie tox. gr 3 HB 65: zastavit ,pokračovat v léčbě až se upraví na gr.2**
- **Neutropenie : tox. gr. 3 ANC $\leq 1,0$ - přerušit LEN 25mg , týdně KO, pokud ANC $> 1,0$ stejná dávka,pokud ale i jiná hem. toxicita redukce na LEN 15 mg. Při každém dalším poklesu pod ANC $\leq 1,0$ -přerušit LEN. Po vzestupu na ANC $> 1,0$ nasazení dávky LEN o 5 mg nižší.**
- **Trombocytopenie :tox. gr. 4 ,pod Tr 30: přerušit LEN.**
- **Po vzestupu nad Tr 30 LEN 15 mg denně,**
- **Při každém dalším poklesu pod Tr 30 – přerušt LEN, po upravě Tr nad 30 nasadit LEN v o 5 mg nižší dávce.**



Děkujeme za pozornost