



*„Maximální využití potenciálu přípravku Revlimid při léčbě nemocných s mnohočetným myelomem.“*

## **Souhrn současných zkušeností s přípravkem Revlimid® (lenalidomid) v ČR**

**Doc. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.**

**VII. národní workshop – Mnohočetný myelom  
Velké Bílovice 24. 4. 2009**

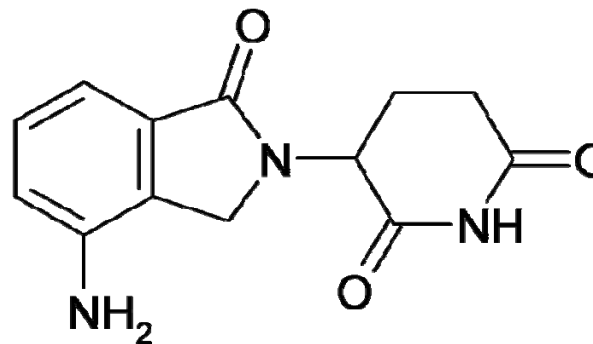


# Revlimid® (lenalidomid) v léčbě nemocných s MM

- ✓ látka patřící do skupiny imunomodulačních léčiv zvaných IMiDy vzniklá modifikací thalidomidu s cílem zlepšení jeho protinádorového působení a současně i bezpečnostního profilu

- ✓ v ČR dostupná od jara roku 2008

- ✓ k dispozici data všech center CMG

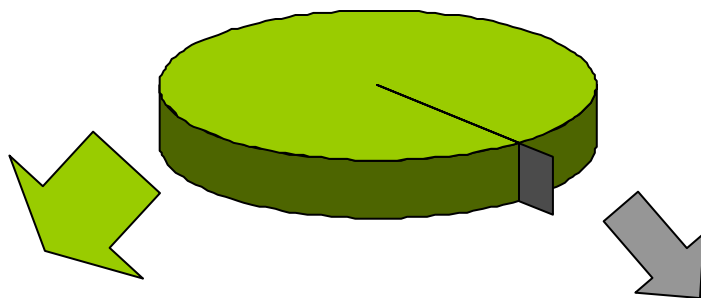
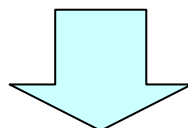


- ✓ pacientům byl podáván Revlimid v dávce 25mg/den (D1-21) v 28-denních cyklech spolu s kortikoidy ve formě 40mg Dexamethasonu D1, 8, 15 a 22



# Pacienti dosud léčení Revlimidem<sup>®</sup> (lenalidomidem)

**Celkový počet pacientů  
n = 38**



**Léčba zahájena  
n = 38**

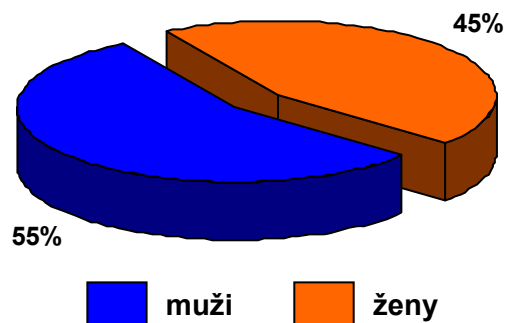
**Léčba ještě nezahájena  
n = 0**



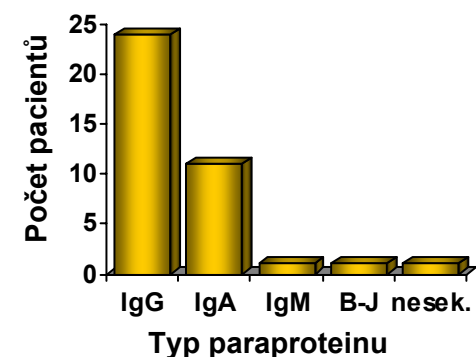
# Základní charakteristiky souboru (v době stanovení diagnózy)

Základní charakteristika	
<b>Pohlaví</b>	
muži	21 (55.3%)
ženy	17 (44.7%)
<b>Věk (celkový)</b>	
průměr (SD)	64.7 (9.3)
medián	65.8
min-max	37.8-79.8
<b>Věk (zahájení terapie)</b>	
průměr (SD)	63.7 (9.7)
medián	65.1
min-max	37.2-79.4
<b>Typ paraproteinu</b>	
IgG	24 (63.2%)
IgA	11 (28.9%)
IgM	1 (2.6%)
B-J	1 (2.6%)
nesecernující	1 (2.6%)

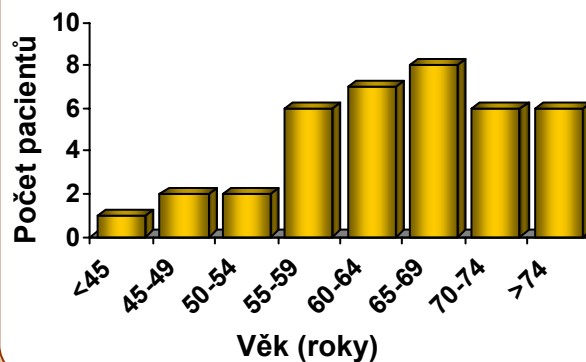
### Pohlaví



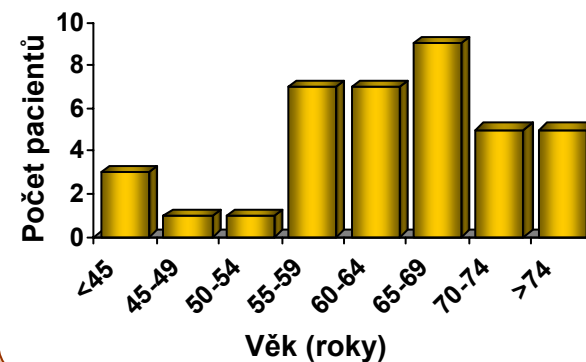
### Typ paraproteinu



### Věk (celkový)

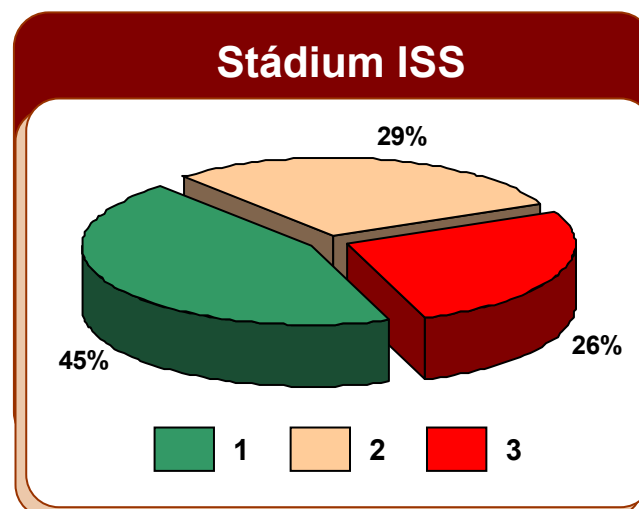
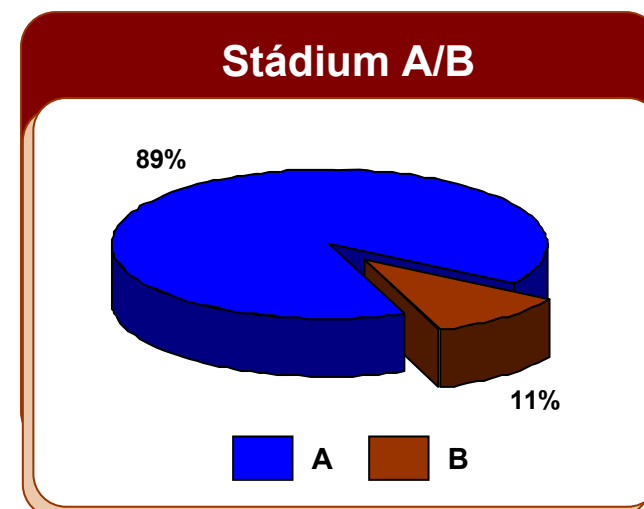
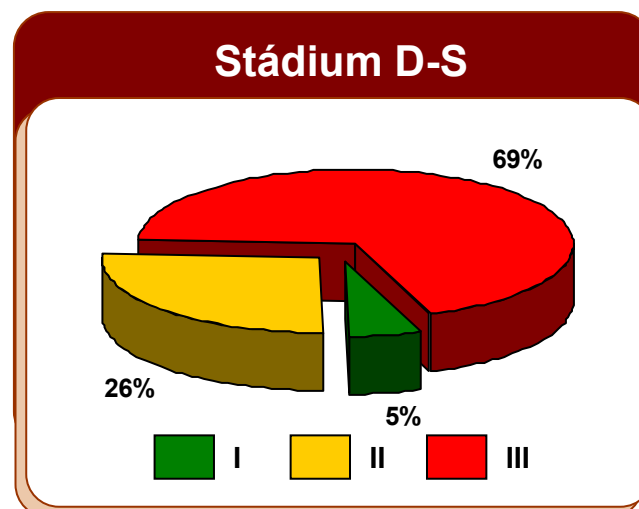


### Věk (zahájení terapie)



# Základní charakteristiky souboru (v době stanovení diagnózy)

Základní charakteristika	
<b>Stádium D-S</b>	
I	2 (5.3%)
II	10 (26.3%)
III	26 (68.4%)
<b>Stádium A/B</b>	
A	34 (89.5%)
B	4 (10.5%)
<b>Stádium ISS (n=34)</b>	
1	15 (44.1%)
2	10 (29.4%)
3	9 (26.5%)

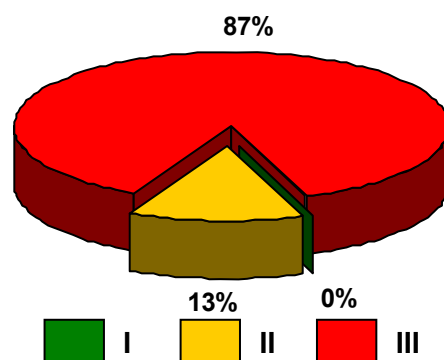




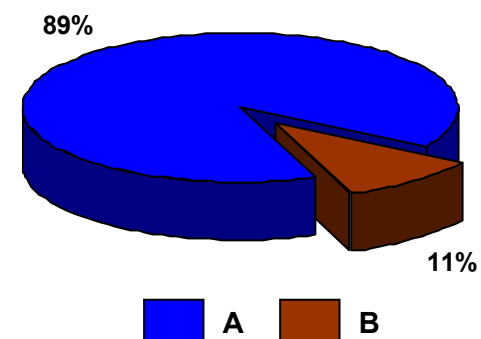
# Základní charakteristiky souboru (v době zahájení aktuální léčby)

Základní charakteristika	
<b>Stádium D-S</b>	
I	0 (0.0%)
II	5 (13.2%)
III	33 (86.8%)
<b>Stádium A/B (n=37)</b>	
A	33 (89.2%)
B	4 (10.8%)
<b>Stádium ISS</b>	
1	16 (42.1%)
2	7 (18.4%)
3	15 (39.5%)
<b>Follow-up (zahájení terapie)</b>	
průměr (SD)	8.5 (3.1) m
medián	8.8 m
min-max	2.8-18.0 m

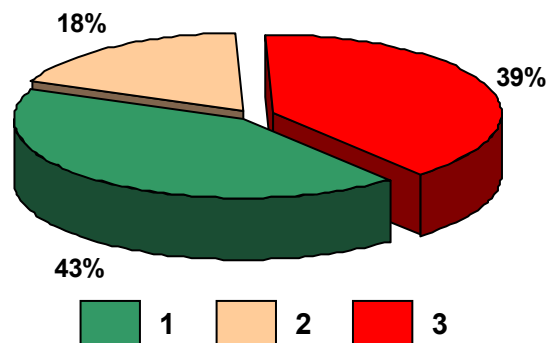
### Stádium D-S



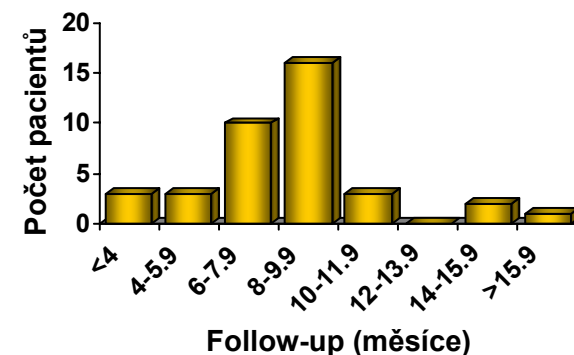
### Stádium A/B



### Stádium ISS



### Follow-up (zahájení terapie)

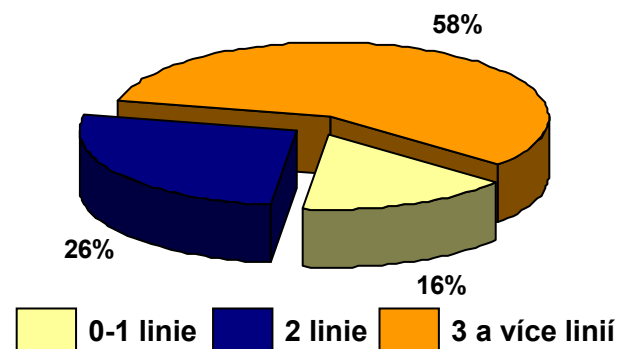




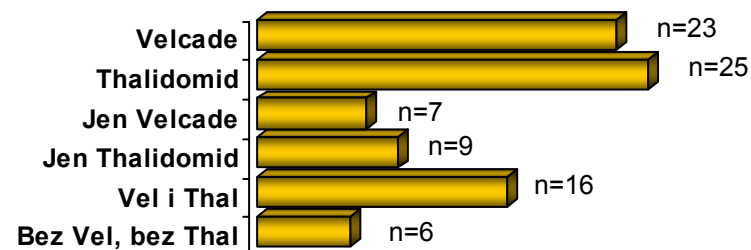
# Před zahájením aktuální léčby Revlimidem® (lenalidomidem)

Před aktuální léčbou	
<b>Počet linií předchozí léčby</b>	
žádná linie	1 (2.6%)
1 linie	5 (13.2%)
2 linie	10 (26.3%)
3 linie	14 (36.8%)
4 linie	2 (5.3%)
5 linií	1 (2.6%)
6 linií	2 (5.3%)
7 linií	2 (5.3%)
8 linií	1 (2.6%)
<b>Počet linií předchozí léčby</b>	
průměr (SD)	3.0 (1.8) linie
medián	3.0 linie
min-max	0-8 linií
<b>Předchozí léčba</b>	
Velcade	23 (60.5%)
Thalidomid	25 (65.8%)
Jen Velcade	7 (18.4%)
Jen Thalidomid	9 (23.7%)
Vel i Thal	16 (42.1%)
Bez V, bez Th	6 (15.8%)

## Počet linií předchozí léčby



## Předchozí léčba

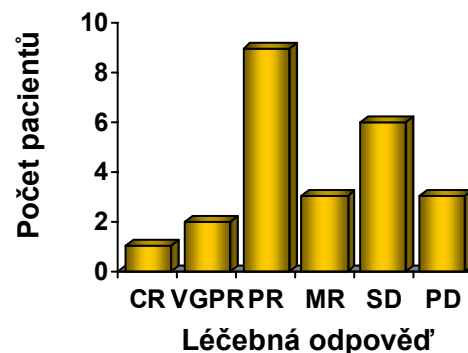




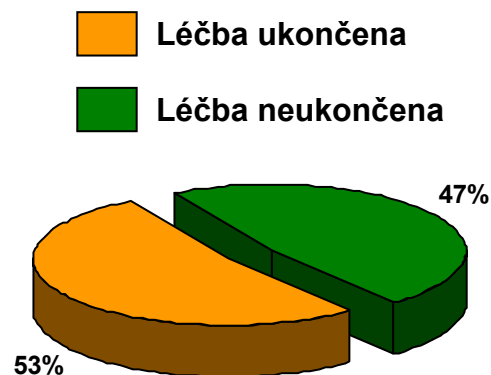
# Průběh aktuální léčby Revlimidem<sup>®</sup> (lenalidomidem)

Základní charakteristika	
<b>Léčebná odpověď (n=24)</b>	
<b>ORR</b>	<b>12 (50.0%)</b>
CR	1 (4.2%)
VGPR	2 (8.3%)
PR	9 (37.5%)
MR	3 (12.5%)
SD	6 (25.0%)
PD	3 (12.5%)
<b>Ukončení léčby</b>	
ne (pokračující)	18 (47,4%)
ano	20 (52,6%)
<b>Důvody ukončení léčby</b>	
úmrť	6 (30.0%)
progrese	4 (20.0%)
LO	2 (10.0%)
hematol. toxicita	2 (10.0%)
LO + NÚ	1 (5.0%)
NÚ + progrese	1 (5.0%)
nedostateč. LO	1 (5.0%)
max počet cyklů – 8 cyklů	1 (5.0%)
celkové zhoršení stavu	1 (5.0%)
nalezen dárce k allo-ASCT	1 (5.0%)

## Léčebná odpověď



## Ukončení léčby



### Důvody ukončení léčby (N=20)

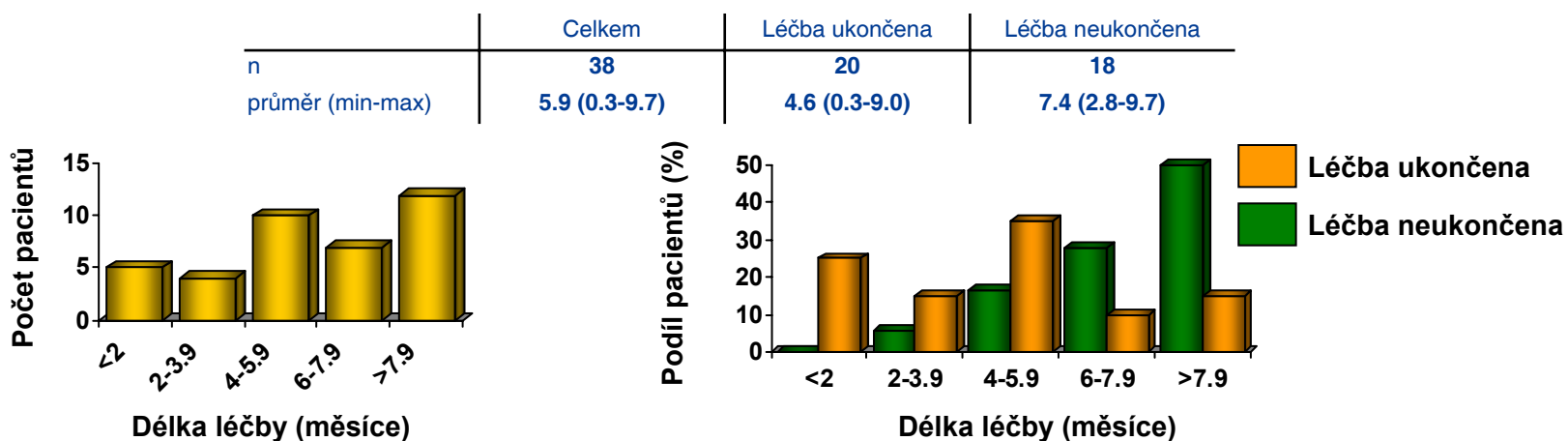
úmrť	6 (30.0%)
progrese	4 (20.0%)
LO	2 (10.0%)
hematologická toxicita	2 (10.0%)
LO + NÚ	1 (5.0%)
NÚ + progrese	1 (5.0%)
nedostatečná LO	1 (5.0%)
max. počet cyklů	1 (5.0%)
celkové zhoršení stavu	1 (5.0%)
nalezen dárce k allo-ASCT	1 (5.0%)



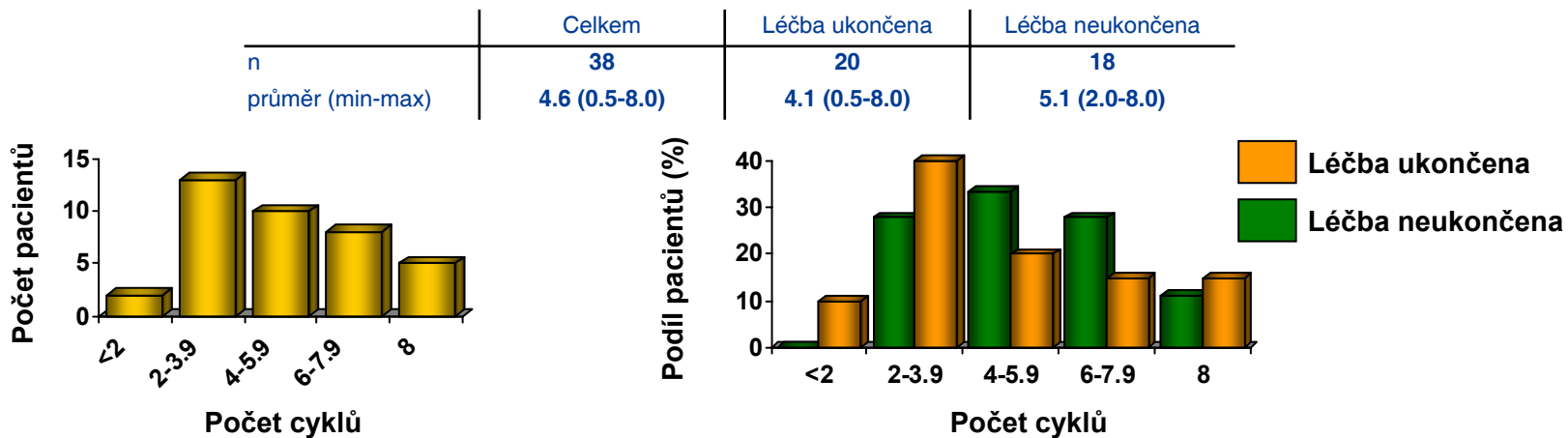


# Průběh aktuální léčby Revlimidem<sup>®</sup> (lenalidomidem)

## Délka léčby



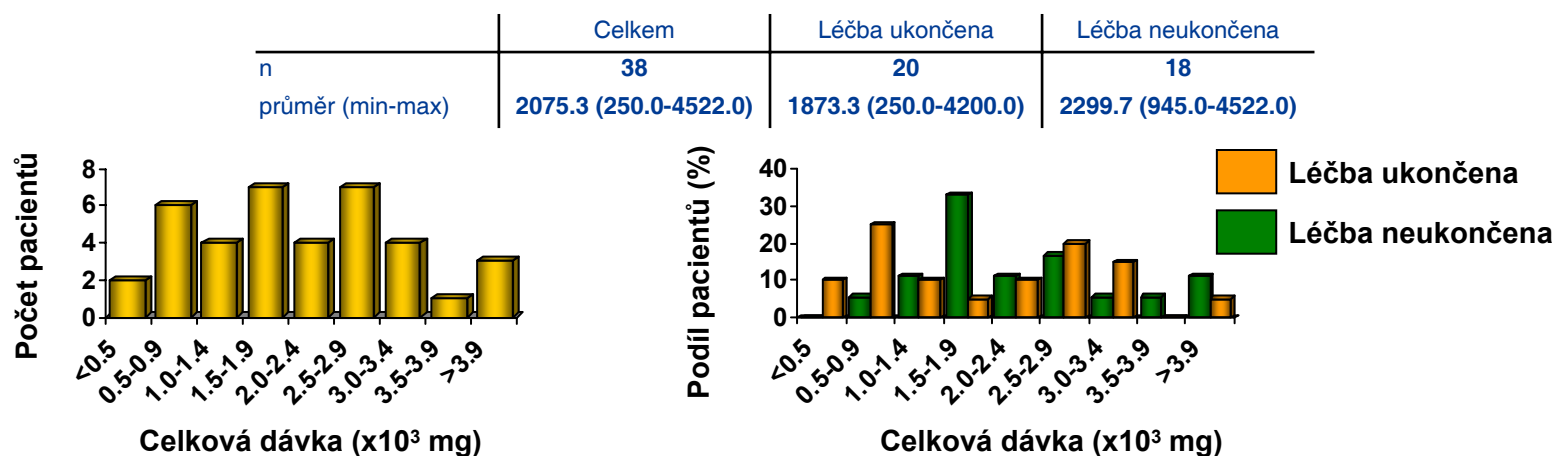
## Počet cyklů



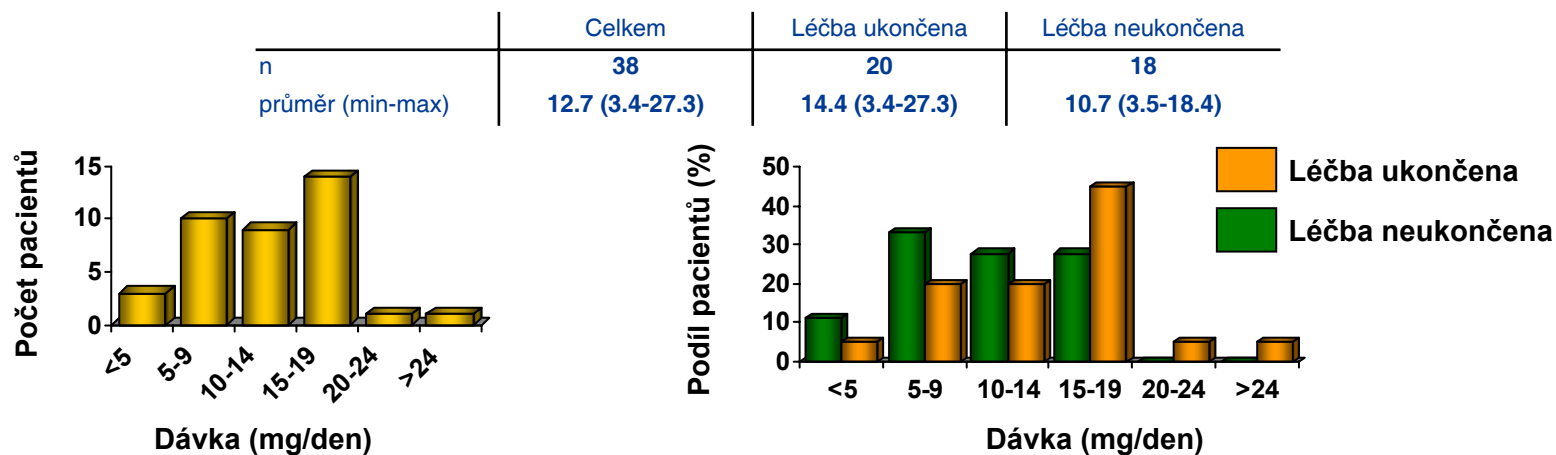


# Průběh aktuální léčby Revlimidem® (lenalidomidem)

## Celková kumulativní dávka (1 cyklus = 21x25mg = 525mg)



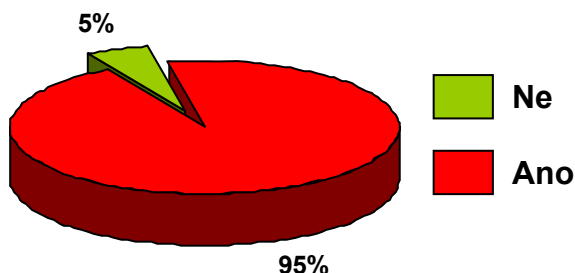
## Dávka na den (=celková kumulativní dávka/délka léčby)



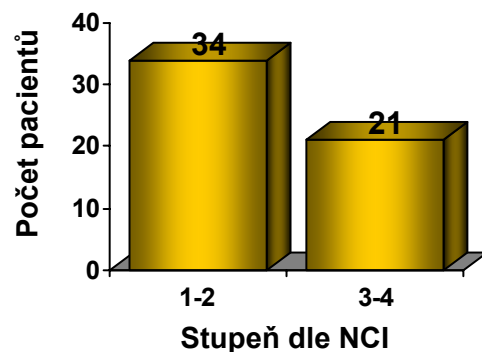


# Nežádoucí účinky v průběhu léčby Revlimidem® (lenalidomidem)

## Nežádoucí účinky



**Pacienti s NÚ (n=36)**



## Přehled nežádoucích účinků léčby

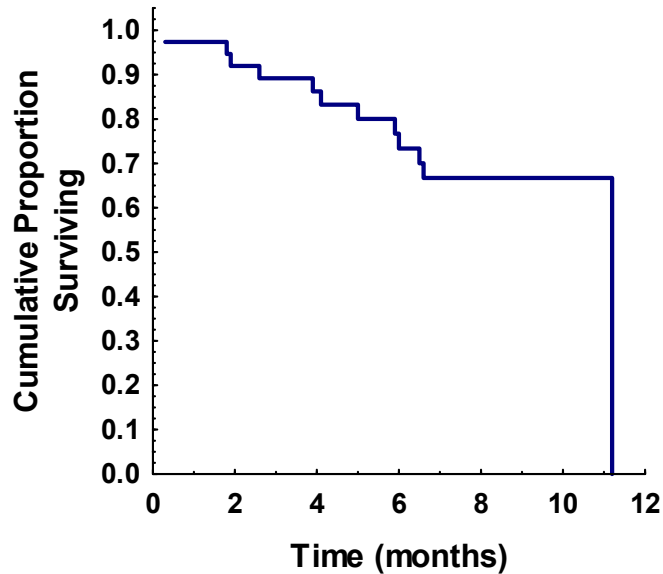
	žádné	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
Neuropatie vstupně (n=35)	15 (42.9%)	9 (25.7%)	8 (22.9%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)
Neuropatie induk. (n=35)	20 (57.1%)	4 (11.4%)	7 (20.0%)	4 (11.4%)	0 (0.0%)
Nausea, zvracení (n=35)	32 (91.4%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nechutenství (n=35)	32 (91.4%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Průjem (n=35)	30 (85.7%)	4 (11.4%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Zácpa (n=35)	27 (77.1%)	7 (20.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Únava, slabost (n=35)	13 (37.1%)	16 (45.7%)	6 (17.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trombosa, embolie (n=35)	32 (91.4%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infekční komplikace (n=35)	20 (57.1%)	4 (11.4%)	9 (25.7%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)
Trombocytopenie (n=37)	11 (29.7%)	15 (40.5%)	4 (10.8%)	6 (16.2%)	1 (2.7%)
Neutropenie (n=37)	13 (35.1%)	5 (13.5%)	6 (16.2%)	10 (27.0%)	3 (8.1%)
Anemie (n=36)	11 (30.6%)	11 (30.6%)	9 (25.0%)	4 (11.1%)	1 (2.8%)
Jiné NÚ (n=36)	21 (58.3%)	11 (30.6%)	10 (27.8%)	6 (16.7%)	0 (0.0%)

Celkem bylo zaznamenáno 196 nežádoucích účinků u 36 pacientů. Nežádoucích účinků stupně 1-2 bylo celkem 153, stupně 3-4 celkem 40, z toho komplikace ve smyslu TEN se přes profylaxi LMWH vyskytly u 3 nemocných (8.6%).



# Výsledky statistické analýzy hodnotitelných léčebných intervalů

## TTP

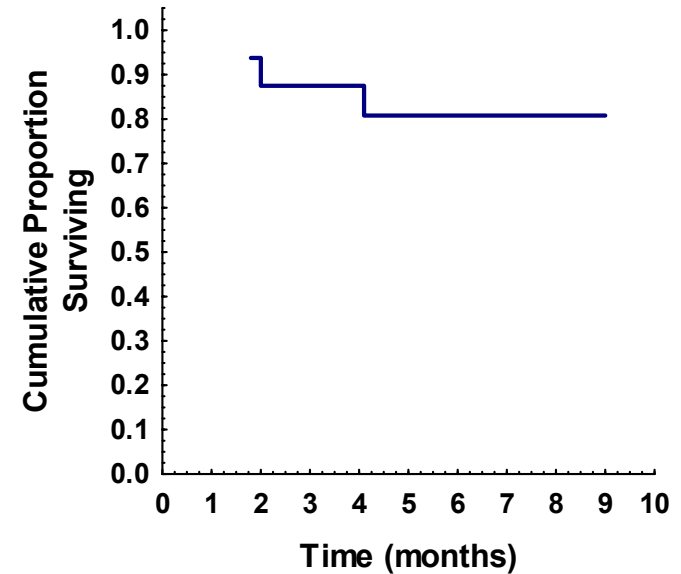


	n = 38
medián přežití	7.8 měsíce
6-ti měsíční přežití	73.4%

**TTP – „Time To Progression“**

= od zahájení léčby do progrese nebo úmrtí na MM

## DOR



	n = 16
medián přežití	---
6-ti měsíční přežití	80.8%

**DOR – „Duration Of Response“**

= od dosažení PR do progrese nebo úmrtí na MM



# Výsledky analýzy Revlimidových studií fáze III: MM-009 a MM-010

**TTP i PFS bylo výrazně kratší u nemocných dříve léčených thalidomidem !**  
 (TTP:  $p=0.004$ , PFS:  $p=0.02$ )

	No prior exposure to thalidomide			Prior exposure to thalidomide		
	Len/Dex (n=226)	Dex (n=204)	<i>p</i>	Len/Dex (n=127)	Dex (n=147)	<i>p</i>
CR	19%	2.5%	–	7.9%	1.4%	–
VGPR	19.5%	4.4%	–	13.4%	0.7%	–
CR + PR	64.6%	27.5%	<0.001	53.5%	14.3%	<0.001
TTP (median)	13.9 months	4.7 months	<0.001	8.4 months	4.6 months	<0.001
PFS (median)	13.2 months	4.7 months	<0.001	8.4 months	4.6 months	<0.001
OS (median)	36.1 months	32 months	0.04	33.3 months	28.7 months	ns



# Len + Dex more effective than Dex despite thalidomide resistance

## MM-009 and MM-010: prospective subgroup analysis

	T1 (n = 124)		T2 (n = 65)		T3 (n = 44)	
	Len + Dex (n = 54)	Dex (n = 70)	Len + Dex (n = 31)	Dex (n = 34)	Len + Dex (n = 20)	Dex (n = 24)
ORR, %	65	17	42	6	50	21
CR	11	1	7	3	5	0
VGPR	13	1	13	3	20	0
PR	41	14	23	0	25	21
Median TTP, months	9.3	4.6	7.8	3.7	7.2	3.7

**T1** (thalidomide sensitive): responded to thalidomide; no progression during thalidomide therapy

**T2** (thalidomide relapsed): responded to thalidomide; progressed during thalidomide therapy

**T3** (thalidomide refractory): no response to thalidomide; progressed during thalidomide therapy

All differences between Len + Dex and Dex:  $p < 0.05$ .



# Závěry našeho statistického vyhodnocení

- ✓ **zatím stále nezralá data vzhledem ke krátkému sledování (< 1 rok)**
  - ✓ **dosavadní celkovou léčebnou odpověď (ORR = 50%) nutno považovat vzhledem ke stupni předléčení našich nemocných za velmi uspokojivou (1x CR, 2x VGPR a 9x PR u 24 nemocných)**
  - ✓ **nejvíce limitující pro léčbu Revlimidem je hematologická toxicita, léčebné režimy bude nutné ještě dále optimalizovat !**
  - ✓ **výskyt TEN byl díky použité antikoagulační terapii LMWH minimální a nezávažný (pouze u 3 nemocných = 8,6%)**
  - ✓ **od počátku letošního roku máme v rukou další z „účinných léků MM“**
-



**Děkuji za pozornost !**