

Revlimid v 1.relapsu myelomu – včasnost a délka léčby jako rozhodující faktory efektu léčby

Ivan Špička

I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN

Univerzita Karlova v Praze

Disclosures

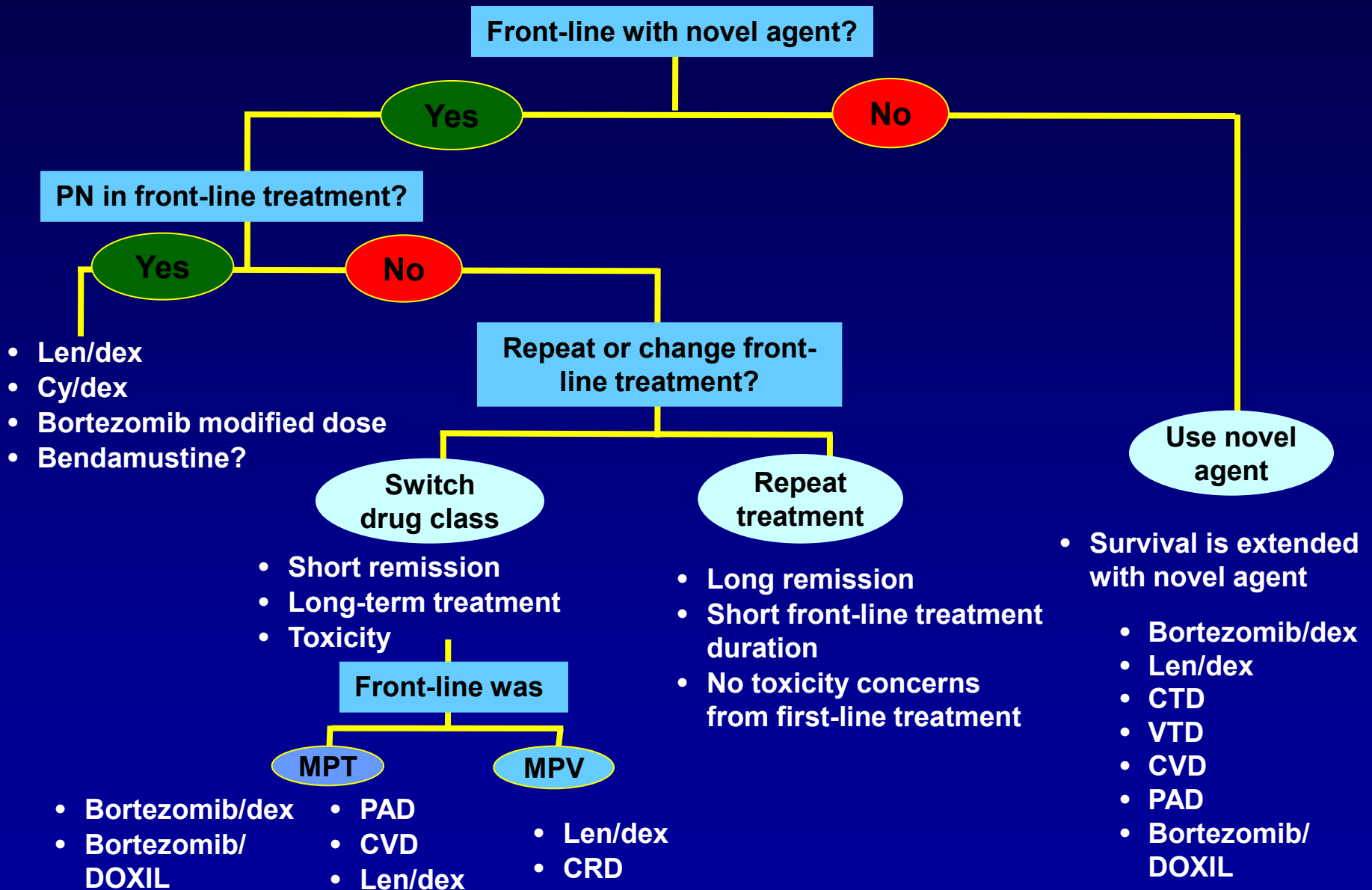
Research Support/P.I.	
Employee	
Consultant	
Major Stockholder	
Speakers Bureau, CR	Janssen-Cilag, Celgene, Novartis
Honoraria, CR	Janssen-Cilag, Celgene, Novartis, Amgen
Scientific Advisory Board, CR	Janssen-Cilag, Celgene

Otázky pro Revlimid v r. 2011

- správné časování
- **udržovací léčba**
- primoléčba (s ASCT/náhrada)
- **kombinace/nové preparáty**

- vliv cytogenetiky
- **nežádoucí účinky – management**
- další indikace

Treatment at relapse



Jak ovlivní timing relapsu výběr terapie?

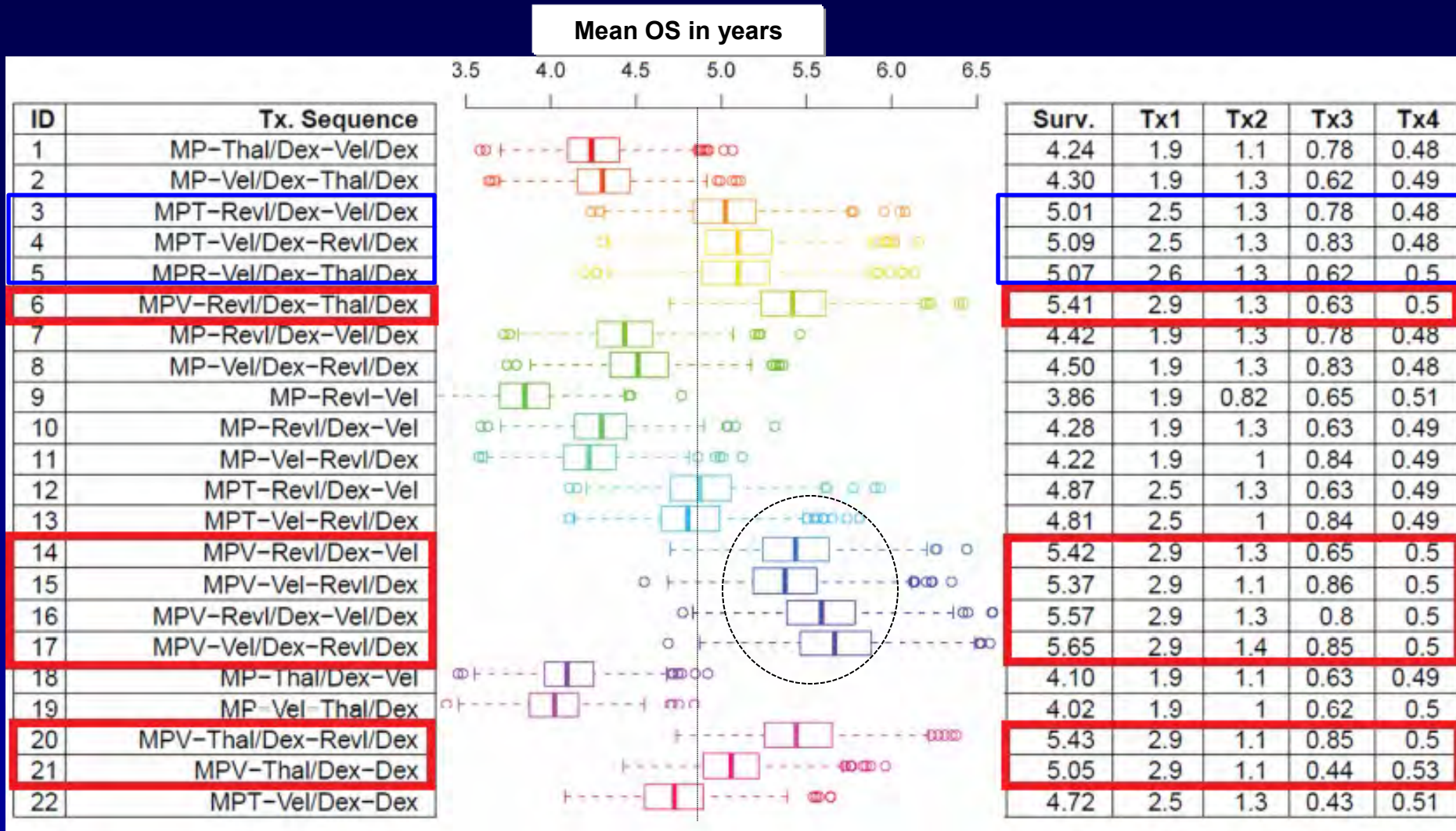
- Trvání 1. remise je hlavním faktorem určujícím povahu léčby relapsu
- Relaps/progrese během terapie (**agresivní** relaps): naznačuje **resistentní nemoc**
- **Časný** relaps, během 6 měsíců
 - **Zvážit terapeutické alternativy**
- **Pozdní** relaps: za >1 rok
 - **Zvážit re-terapii nebo terapeutické alternativy**

Modelování postupů k určení optimálních sekvencí u MM

- **Cíl**
 - Vytvořit model ke srovnání OS u různých sekvencí léčby
- **Pacienti a Metody**
 - Systematické review
 - Léčebné protokoly kombinací s novými léky u non-transplant pac.:
57 relevantních klinických studií s 83 léčebnými rameny a 8449 pac.
 - Model
 - Odhad OS jednotlivých léčebných sekvencí na základě analýzy vztahu mezi odpovědí a TTP po každé linii léčby

→ Otázka – jaký je aditivní efekt jednotlivých léčebných protokolů na OS jako výsledek různého řazení protokolů a vliv TNT jednotlivých linií?

Optimal treatment sequencing in MM: overview of OS per line of treatment per sequences



→ Starting with one of the novel agents (+MP) increases OS compared to starting with MP alone

Phase II trial of Len + Dex for newly diagnosed MM: response

EBMT response category	Patients responding, %* (n = 31)	No transplant, % (n = 21)
≥ PR	91	86
CR	18	24
VGPR or nCR	38	43
PR	35	19

*N = 34.

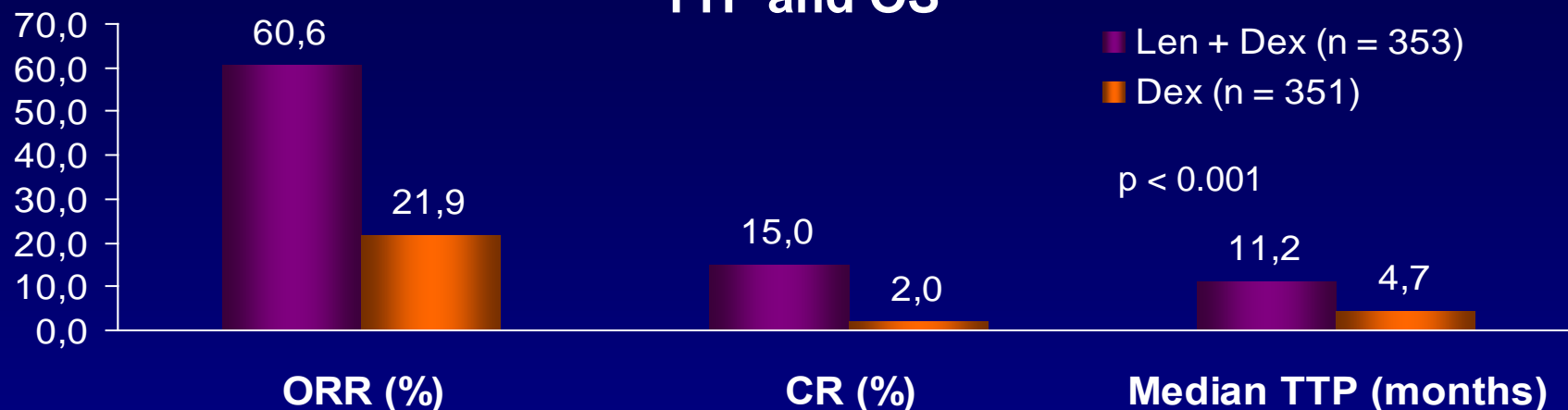
Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM): Final results of a multicenter phase I/II study.
K. C. Anderson, ASCO 2010

Best responses (%) to Len-Bz-dex

All (N66)	Phase II (N35)
CR/nCR 39	57
>VGPR 67	74
>PR 100	100

MM-009 and MM-010: pooled response rates

TTP and OS



	Len + Dex (n = 353)	Dex (n = 351)	p value
Median OS, months	35.0	31.0	< 0.05
Median OS in patients with 1 prior treatment, months	Not yet reached	35.3	0.24
Median OS in patients with > 1 prior treatment, months	32.4	27.3	< 0.05

MM-009 and MM-010: overall survival after adjustment for crossover to lenalidomide

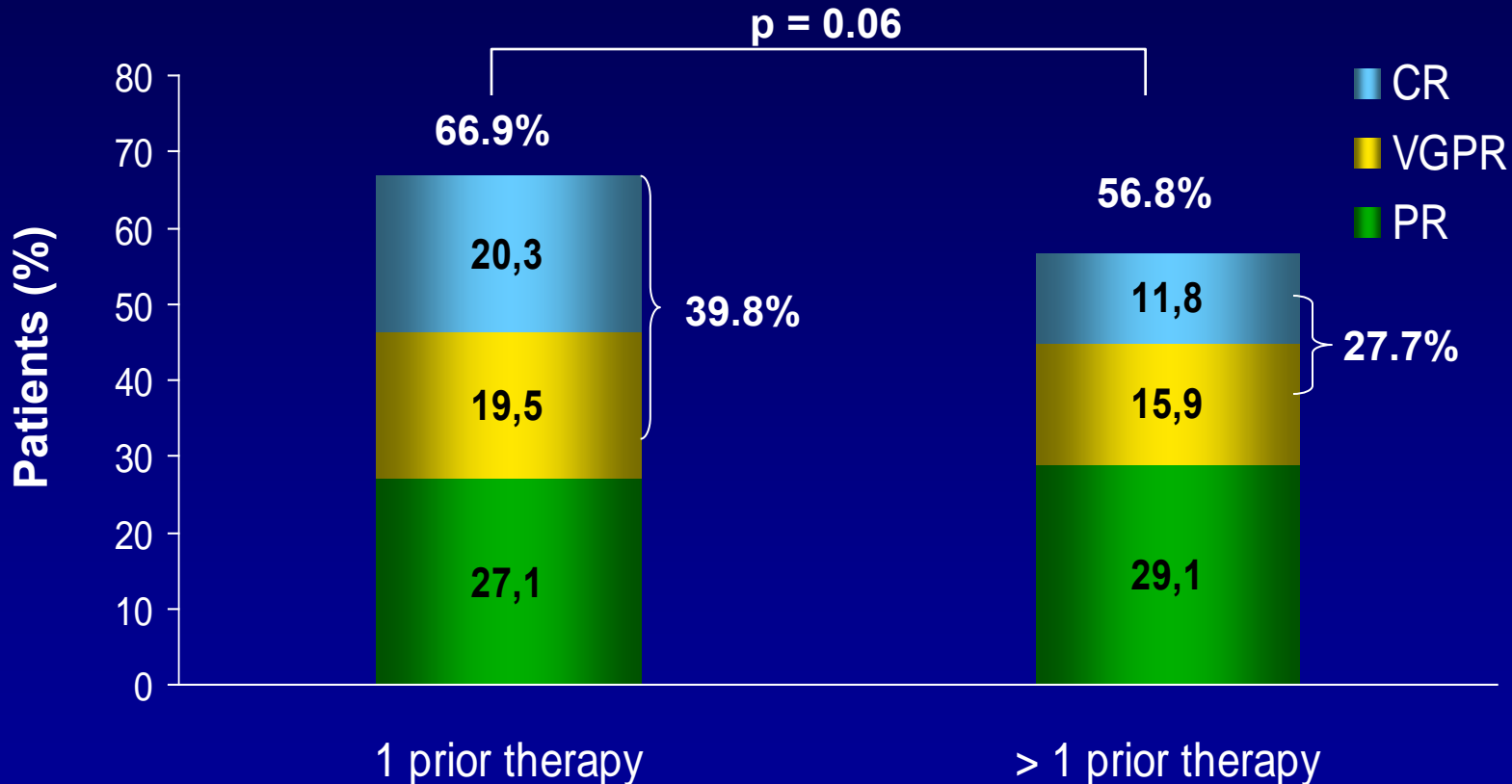
Lifetime simulation model of survival

	Mean survival, life years	
	Dex	Len + Dex
1 prior therapy	2.2	5.6
≥ 2 prior therapies	1.5	4.2

- Lenalidomide delivers significantly larger survival gains when adjustment is made for crossover

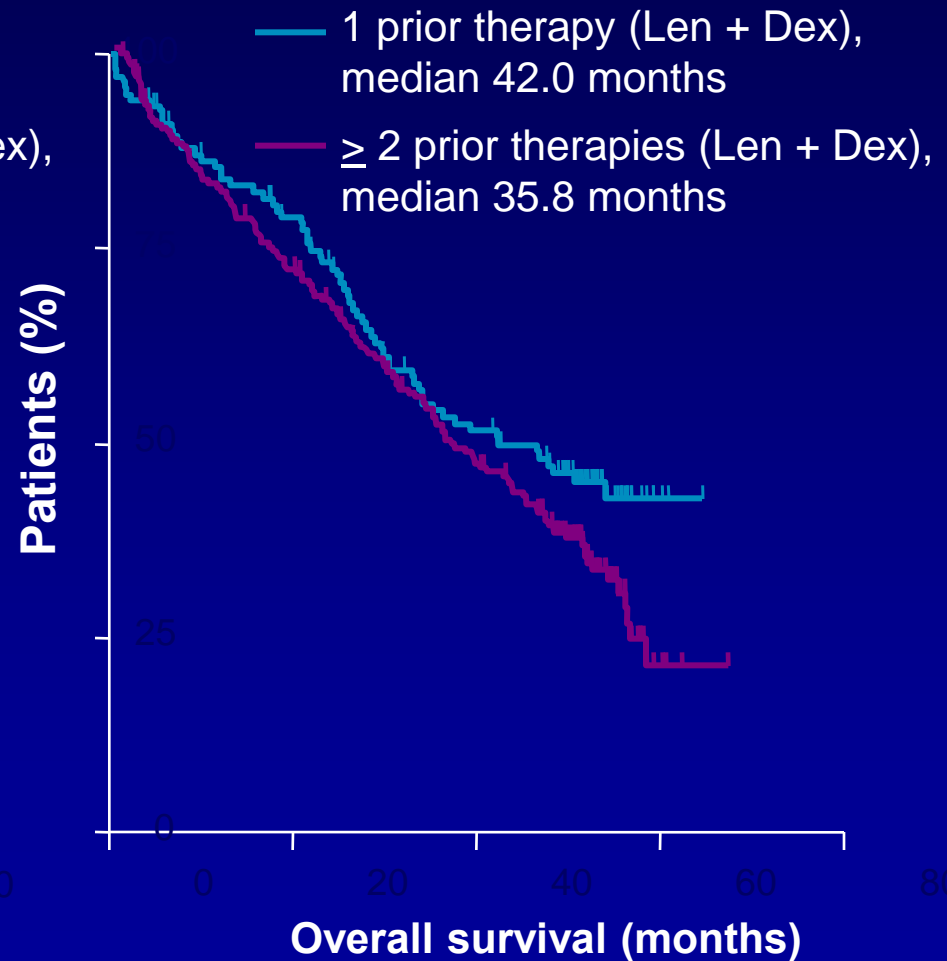
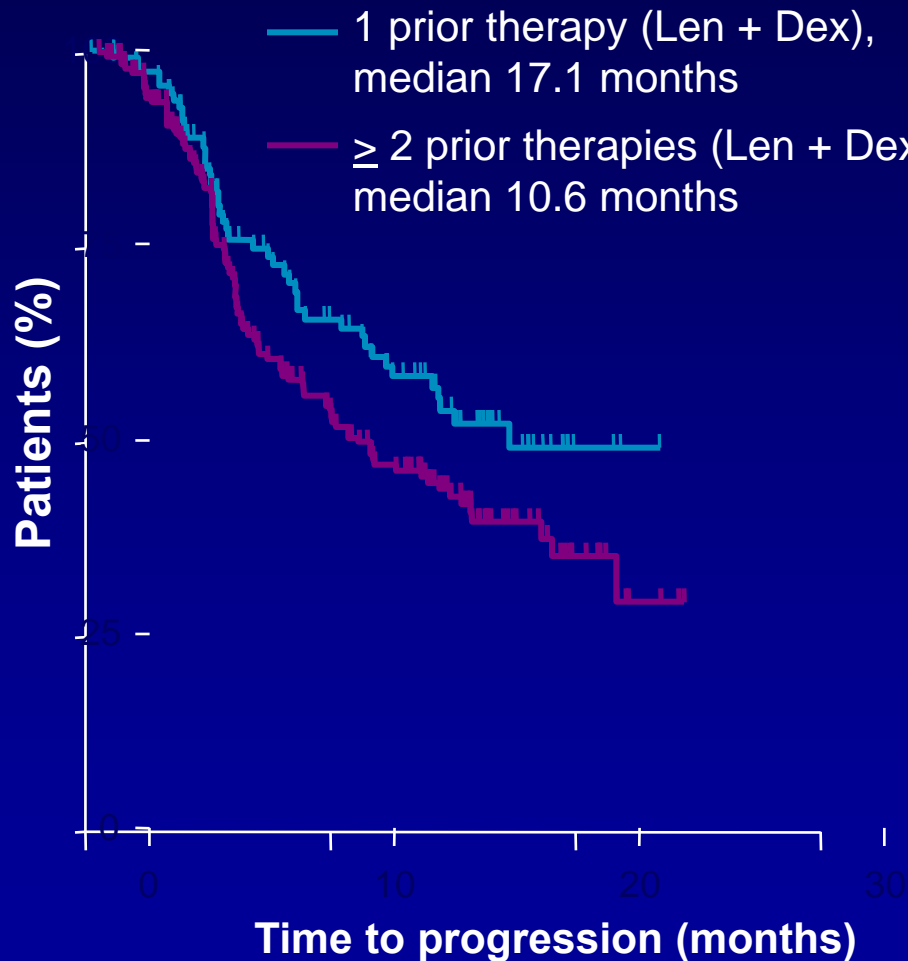
Treatment with Len + Dex at first relapse achieves VGPR or better in 40% of patients

MM-009 and MM-010: prospective subgroup analysis



CR or VGPR rate significantly higher with second-line than with later therapy (39.8% vs 27.7%; p = 0.028)

TTP and OS further improved when Len + Dex is used at first relapse



Multivariate analysis: number of prior therapies is a key predictor of outcome

MM-009 and MM-010: prospective subgroup analysis

- After controlling for other baseline variables there were only 2 significant predictors of time to progression
 - β_2 -microglobulin concentration ($p < 0.0001$)
 - number of prior therapies ($p = 0.0032$)
- Prior thalidomide or bortezomib treatment did not affect time to progression

Prospective subgroup analysis of Phase III trials (MM-009 and MM-010): Len/dex following prior thalidomide therapy

	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 mos	4.7 mos	<0.001	8.4 mos	4.6 mos	<0.001
PFS (median)	13.2 mos	4.7 mos	<0.001	8.4 mos	4.6 mos	<0.001
OS (median)	36.1 mos	32 mos	0.04	33.3 mos	28.7 mos	NS

Within the group of patients treated with len/dex: **TTP and PFS were significantly shorter in patients with prior exposure to thalidomide** (TTP: *P*=0.04, PFS: *P*=0.02)

Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America

Donna M. Weber, M.D., Christine Chen, M.D., Ruben Niesvizky, M.D.,

N ENGL J MED 357;21 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 22, 2007

→ *“Most results of treatment with lenalidomide plus dexamethasone were superior even among patients treated previously with thalidomide.*

However, the shorter time to progression in these patients suggests some degree of cross-resistance between lenalidomide and thalidomide.”

Secondary response to IMiD according to initial IMiD response (N=183)

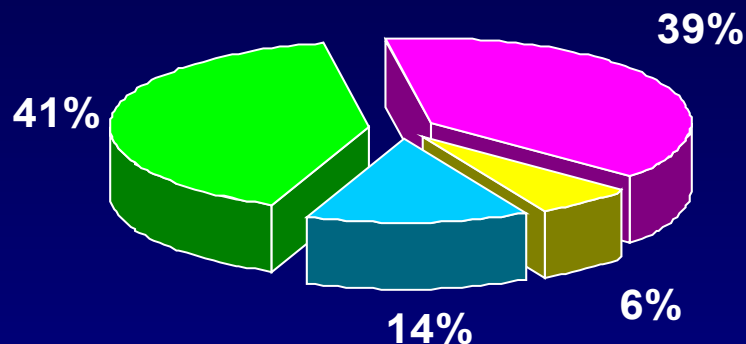
Response to first-line IMiD therapy	L - P n=7	L - L n=55	L - T n=15	T - P n=10	T - L n=71	T - T n=25
≥ VGPR (%)	4 PR (100)	5 ≥VGPR (38) 3 PR (23) 3 <PR (23)	1 PR (20) 3 <PR (60)	1 ≥VGPR (33) 1 PR (33) 1 <PR (33)	1 ≥VGPR (22) 1 PR (11) 3 <PR (33)	1 PR (25) 3 <PR (75)
PR (%)	1 PR (33) 1 <PR (33)	4 ≥VGPR (11) 8 PR (23) 13 <PR (37)	1 ≥VGPR (25) 3 <PR (75)	3 ≥VGPR (75) 1 PR (25)	4 ≥VGPR (11) 7 PR (18) 19 <PR (50)	5 PR (38) 6 <PR (46)
< PR (%)	0	2 ≥VGPR (29) 4 <PR (57)	1 PR (17) 3 <PR (50)	2 PR (67) 1 <PR (33)	1 ≥VGPR (4) 9 PR (36) 5 <PR (14)	5 <PR (63)
ORR (≥PR)	83%	52%	25%	80%	46%	30%

T: thalidomide, L: lenalidomide, P: pomalidomide

Re-treatment with a different IMiD compound (especially pomalidomide after thal or len), is associated with a high response rate

Analýza 2010 – charakteristika souboru

Počet předchozích linií



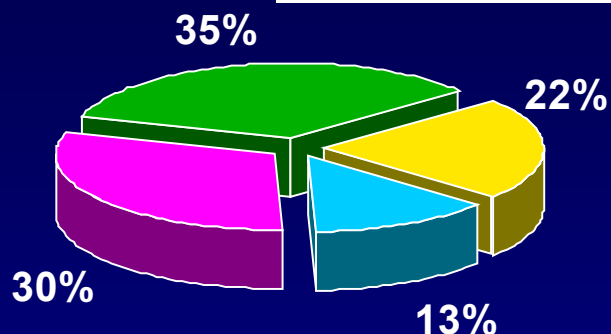
■ 1 linie ■ 2 linie ■ 3 linie ■ 4 linie

Počet předchozích linií

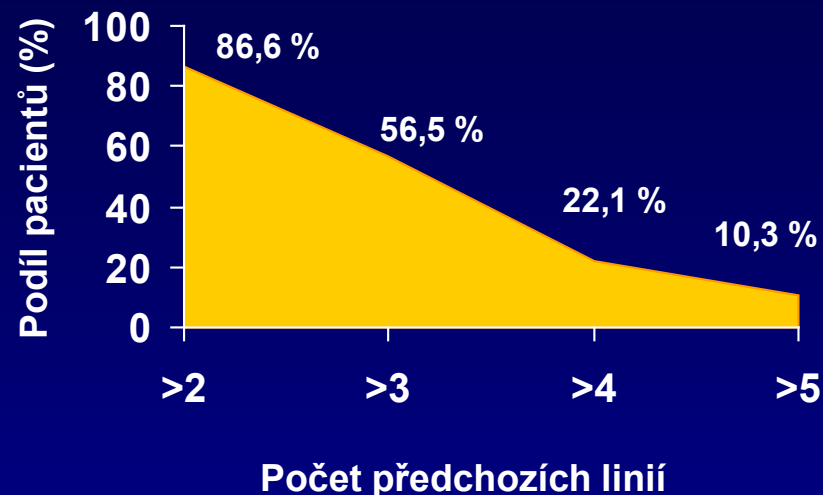
1 linie	6 (6.0%)
2 linie	14 (14.0%)
3 linie	41 (41.0%)
4 linie	20 (20.0%)
5 linií	10 (10.0%)
6 linií	6 (6.0%)
7 linií	3 (3.0%)

Analýza 2011 – charakteristika souboru

Počet předchozích linií



1 linie 2 linie 3 linie ≥4 linie



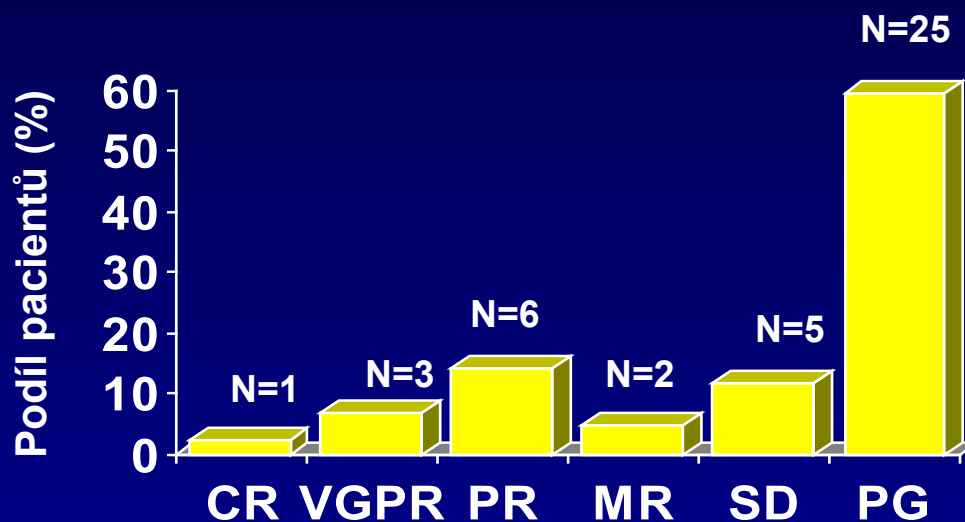
Počet předchozích linií

Počet předchozích linií	N	Podíl (%)
1 linie	35	13.4%
2 linie	79	30.2%
3 linie	90	34.4%
4 linie	31	11.8%
5 linií	15	5.7%
6 linií	7	2.7%
7 linií	4	1.5%
8 linií	1	0.4%

N	225
mean (SD)	2.8 (1.3)
median	3.0
min-max	1.0-8.0

2010 – výsledky léčby

Léčebná odpověď



Léčebná odpověď (N=42)	
CR	1 (2.4%)
VGPR	3 (7.1%)
PR	6 (14.3%)
MR	2 (4.8%)
SD	5 (11.9%)
PG	25 (59.5%)

ORR 10 (23.8%)

CBR 12 (28.6%)

ORR = léčebná odpověď PR a lepší

CBR = léčebná odpověď MR a lepší

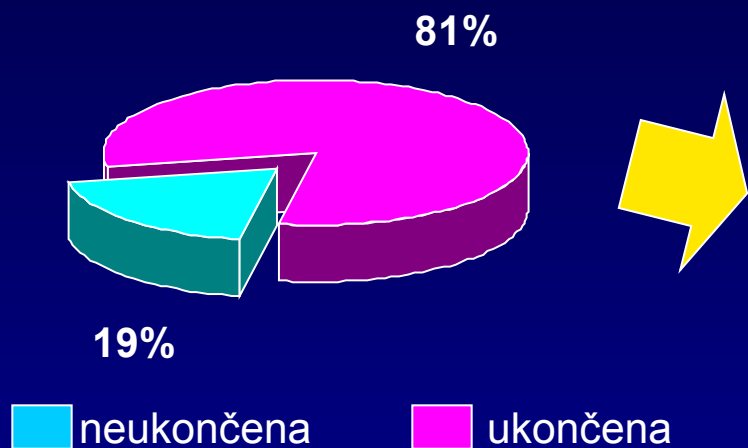
Léčba

Neukončena 41%

Ukončena - 59%

2011 - výsledky léčby

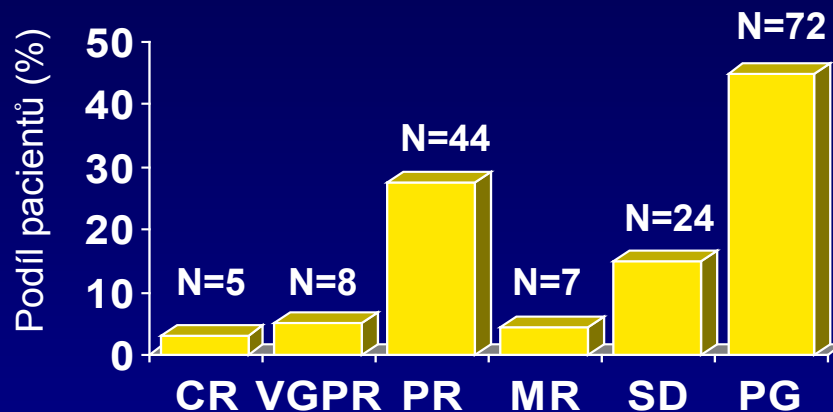
Léčba



Léčebná odpověď (N=160)

CR	5 (3.1%)
VGPR	8 (5.0%)
PR	44 (27.5%)
MR	7 (4.4%)
SD	24 (15.0%)
PG	72 (45.0%)

Léčebná odpověď



ORR 57 (35.6%)

CBR 64 (40.0%)

ORR = léčebná odpověď PR a lepší

CBR = léčebná odpověď MR a lepší

Zdůvodnění kontinuální terapie

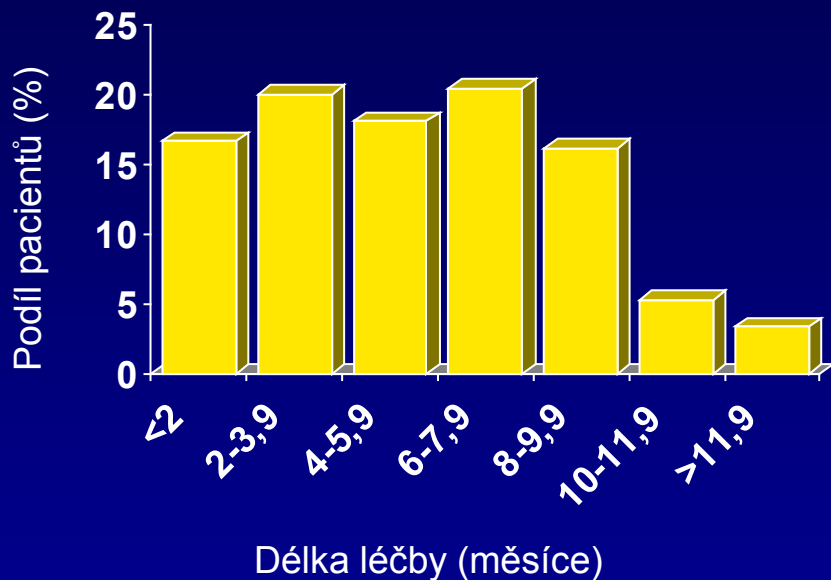
- Delší léčba vede k lepší kontrole nemoci
- Hloubka odpovědi má prognostický dopad
 - avšak – rozdíly podle věku/křehkosti pacientů
- Delší doba léčba je spojena s
 - delším trváním odpovědi
 - delším celkovým přežitím - OS
- Snášlivost/tolerabilita nových léků umožňuje dlouhodobou léčbu

Potenciální rizika kontinuální terapie

- **Nežádoucí účinky dlouhodobé léčby**
 - snížení kvality života
 - vliv na následný výběr terapie
- **Snížené přežití po relapsu**
 - selekce rezistentních klonů
 - dostupnost non-cross-působících preparátů

2011 – délka léčby

Průběh léčby



Počet cyklů

N	211
mean (SD)	5.4 (2.9)
median	5.0
min-max	0.5-19.0

Délka léčby

N	210
mean (SD)	5.8 (3.6) měsíce
median	5.4 měsíce
min-max	0.1-26.0 měsíce

Celková kumulativní dávka

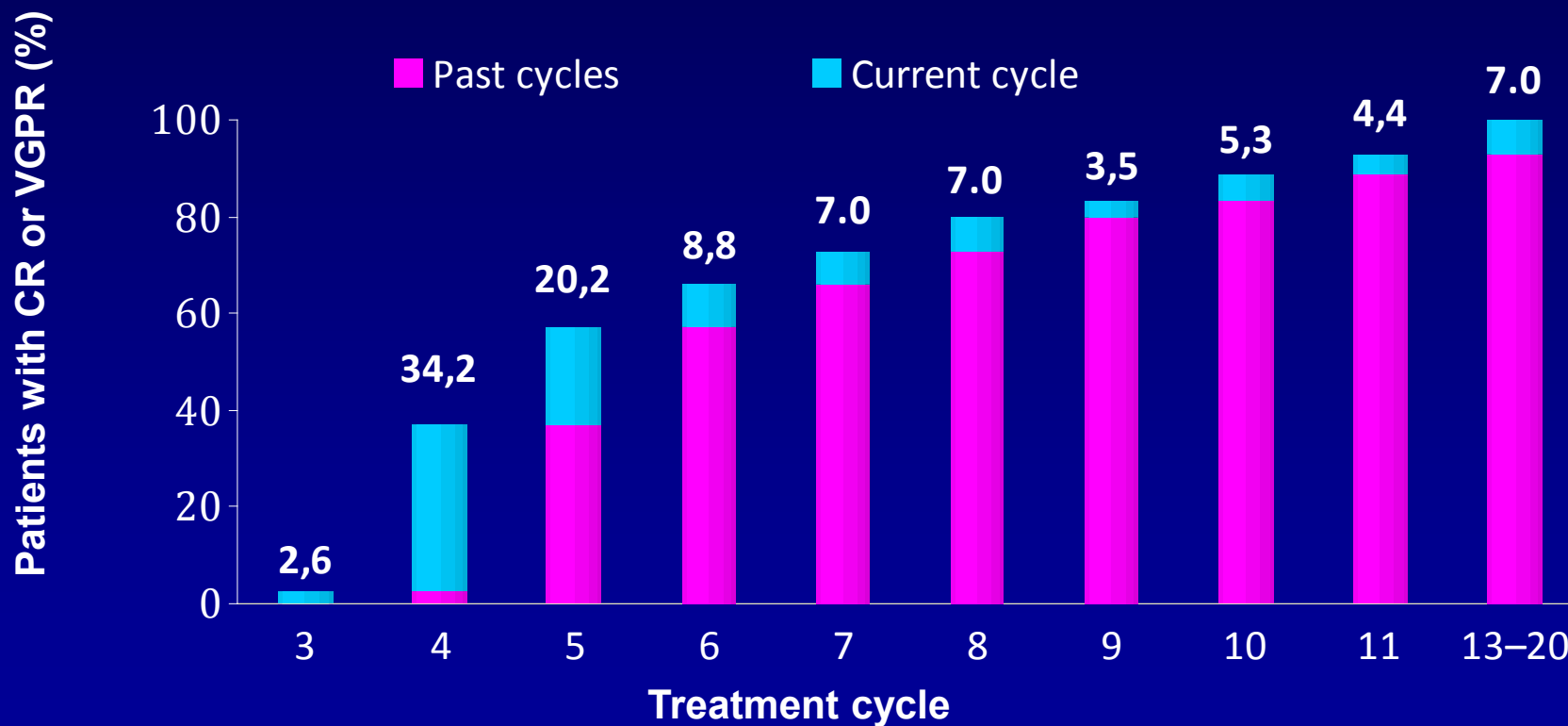
N	209
mean (SD)	2 263.9 (1 348.8) mg
median	2 100.0 mg
min-max	40.0-5 775.0 mg

Průměrná denní dávka

N	209
mean (SD)	22.2 (5.1) mg
median	25.0 mg
min-max	10.0-36.8 mg

Long-term treatment with Len + Dex improves depth of response

MM-009 and MM-010: CR or VGPR achieved in 114 of 353 patients treated with Len + Dex

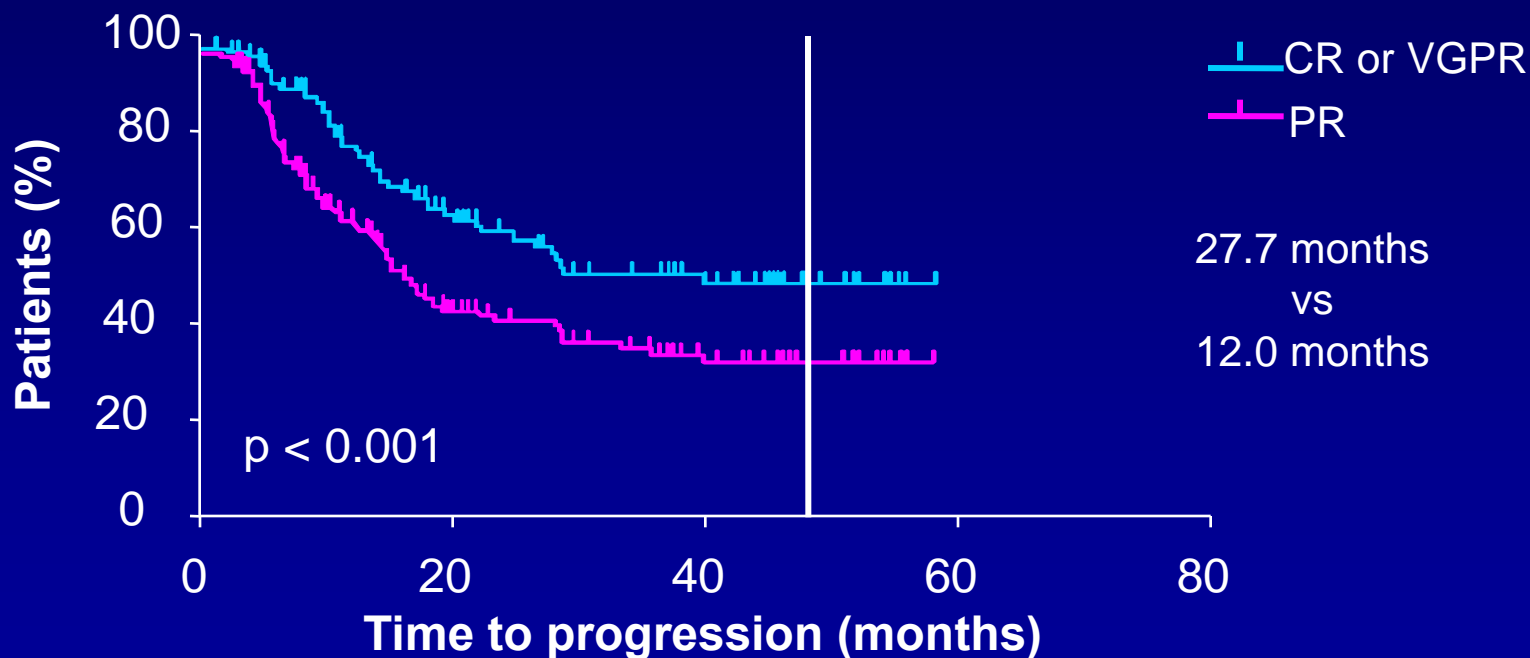


Continuing Len + Dex treatment results in additional late CR or VGPR

Patients having a VGPR or better with Len + Dex treatment have longer TTP

Pooled analysis of MM-009 and MM-010 (N = 114)

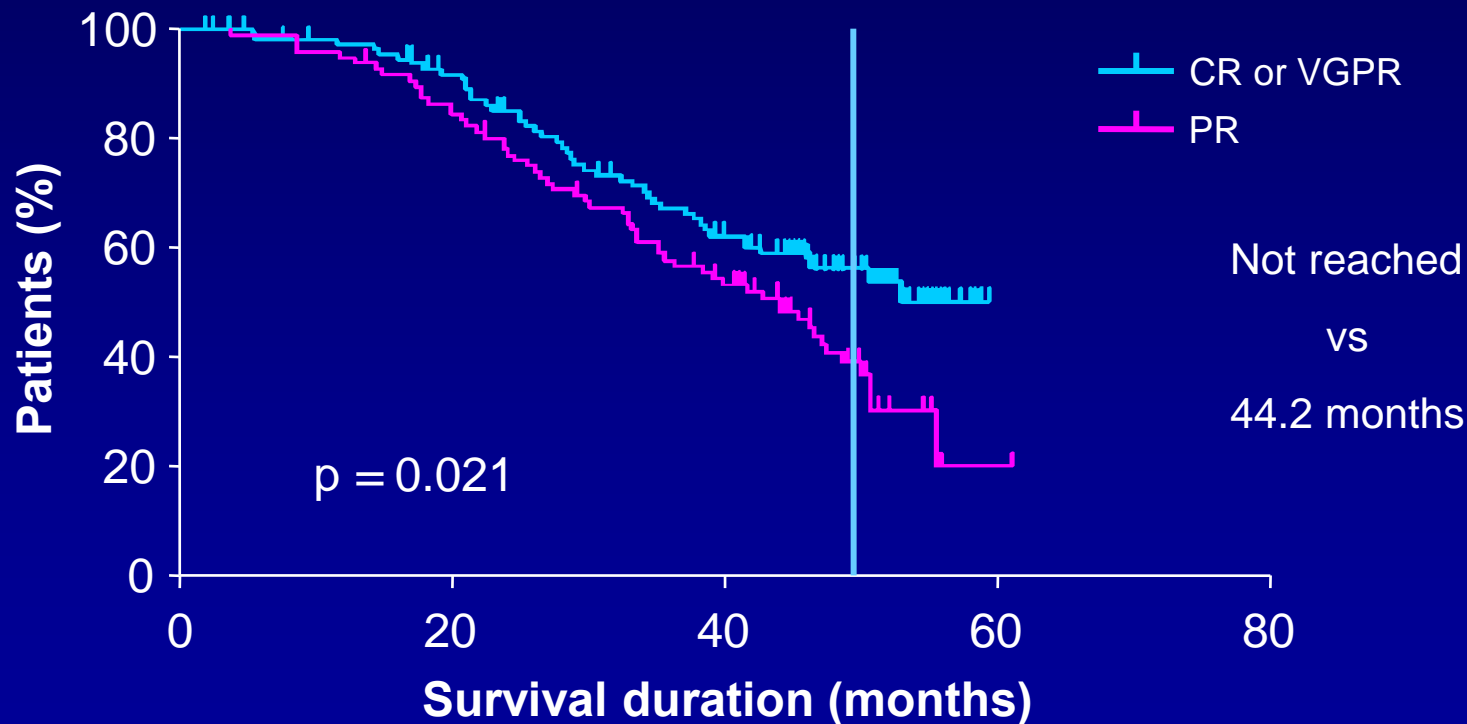
Median follow-up 48 months



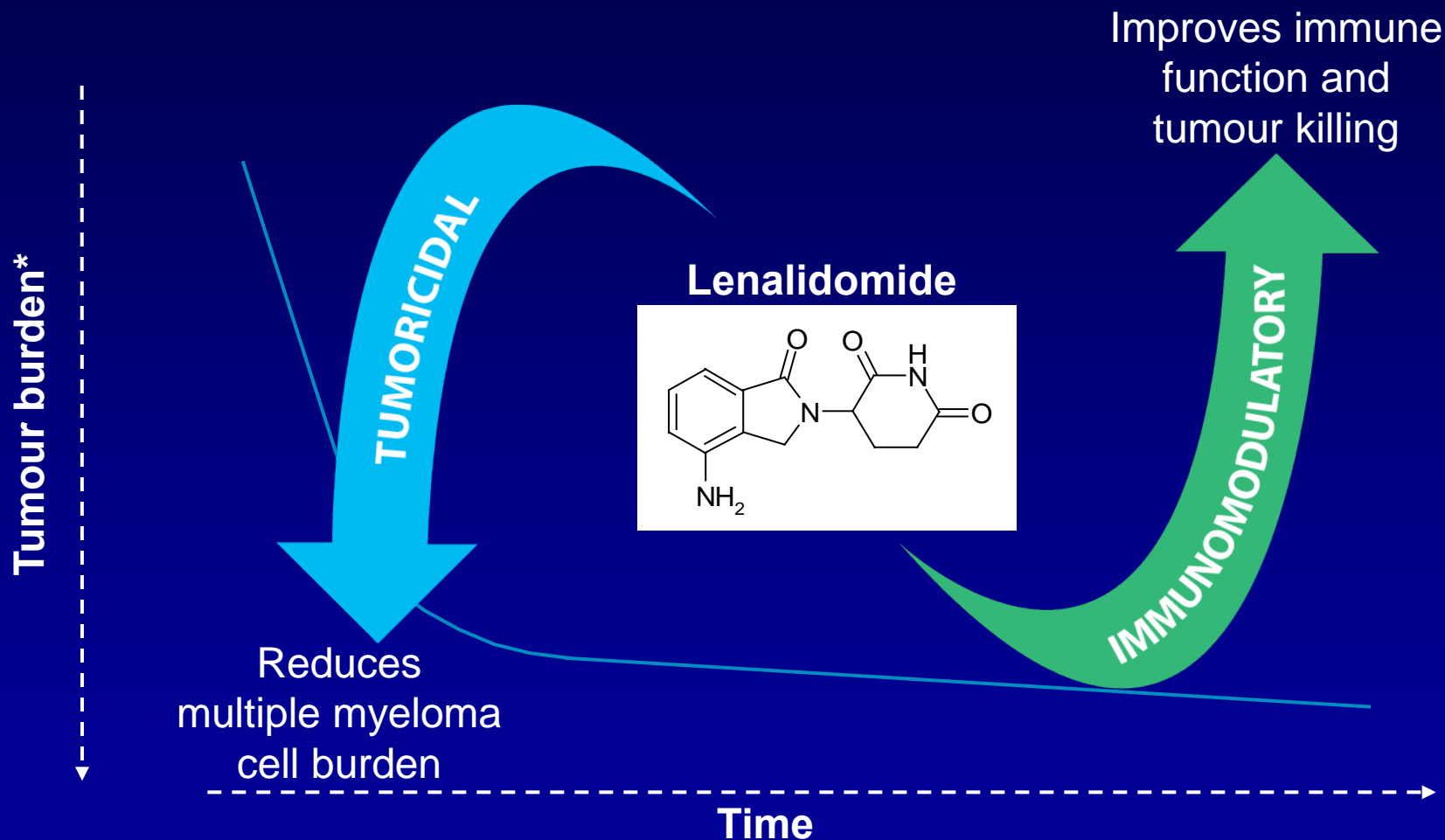
Patients having a VGPR or better with Len + Dex treatment have longer OS

Pooled analysis of MM-009 and MM-010 (N = 114)

Median follow-up 48 months



Tumouricidal and immunomodulatory effects of Len induce a sustained response



Graph line is a schematic representation of an idealized response, not based on actual data.

* Tumour burden as estimated by measurement of bone marrow plasmacytosis, M protein, β_2 -microglobulin, or lactate dehydrogenase.

For references see Appendix.

Souhrn – revlimid u MM 2011

- Svět - udržovací léčba – benefit/cost/risk
- ČR – posun do 2. (resp.dřívější linie) znamená
2x více PR, častěji KR, o 25% méně PG
podstatné zvýšení ORR
- Délka léčby – 5 měs., kumulativní d. 2100 mg (50%!!!)
 - rev.ob den, křehkost pac.
 - stále nižší ORR, CBR