

# Evropský konsensus pro použití lenalidomidu v RRMM v roce 2011 a léčebné postupy v ČR

Ivan Špička

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

Univerzita Karlova v Praze



# Léčebný cíl pro pacienty s MM

- Mnohočetný myelom je charakterizován opakovaným růstem reziduálních nádorových populací a imunosupresí
  - většina pacientů relabuje do 3 let bez ohledu na vstupní terapii
  - kontinuální terapie do co nejlepší odpovědi může prodloužit PFS
- Ideální terapie má být zaměřena proti nádorové progresi, průvodné imunosupresi a má být současně perorální a dobře tolerovaná při dlouhodobém podávání

# Optimální čas pro zahájení léčby Lenalidomid + Dex (consensus panel opinion)

- **Kombinace Lenalidomid + Dex je nejúčinnější v 1.relapsu nemoci**

- CR + VGPR je vyšší, pokud je Lenalidomid + Dex podáván v 1. relapsu (39.8% vs 27.7%,  $p = 0.025$ )

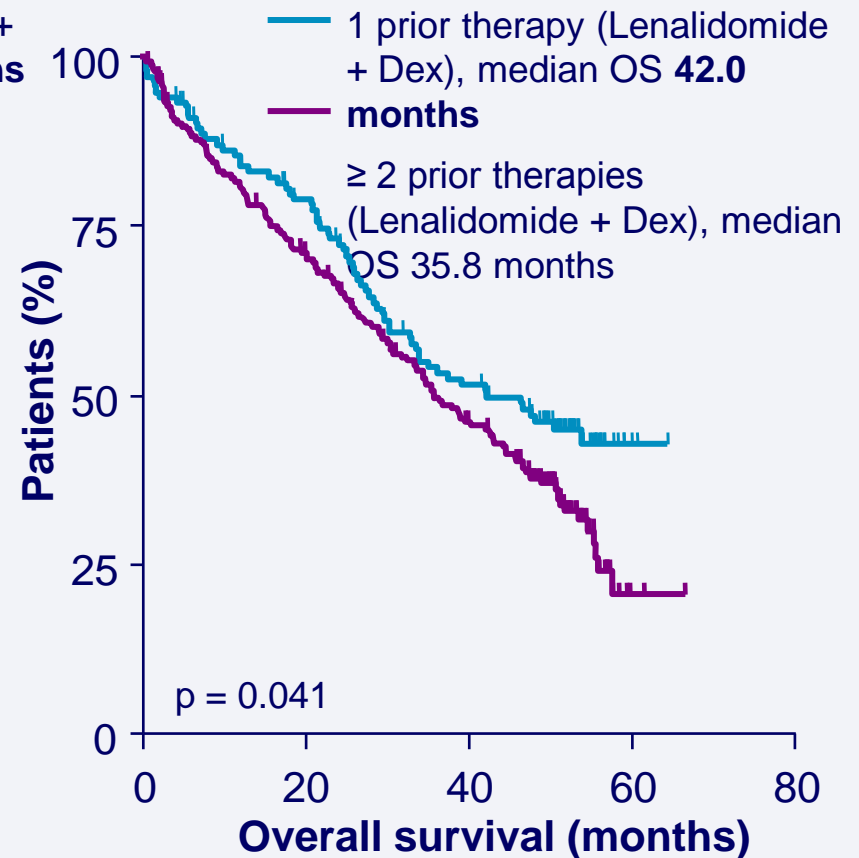
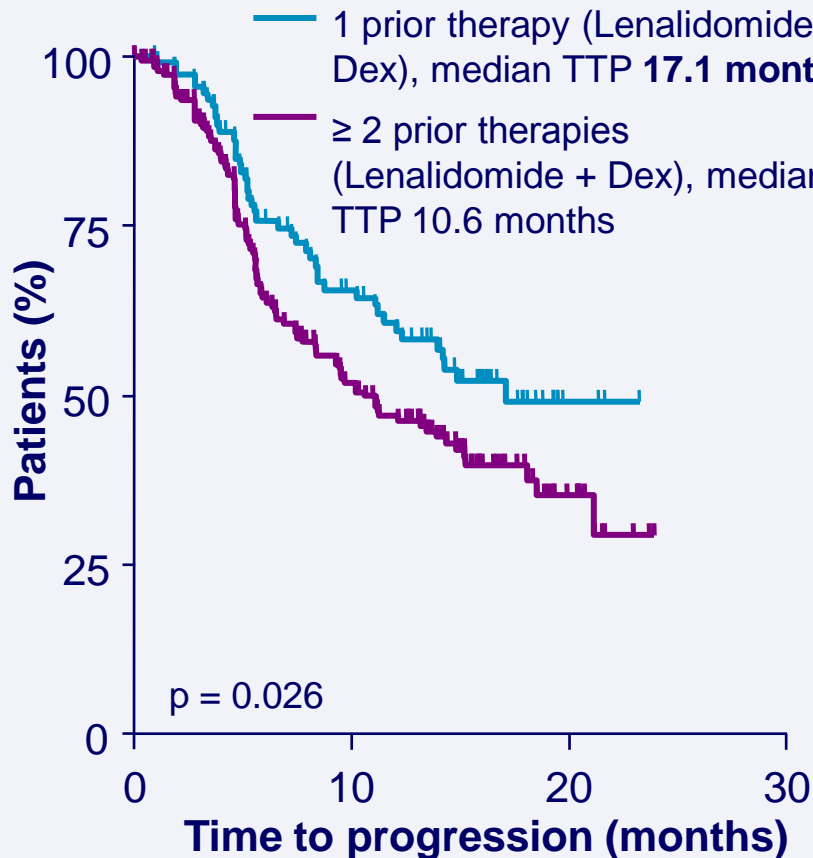
- **Lenalidomid+ Dex může být použit vždy – bez ohledu na typ předchozí terapie**

- Účinnost je nezávislá na předchozí terapii – ASCT, bortezomib, či thalidomid

- Thalidomid-refrakterní nemocni mohou reagovat méně

# Delší TTP a OS když byl Lenalidomid + Dex použit v prvním relapsu raději než jako záchranná léčba

## MM-009 and MM-010: pooled analysis



# Monitorace pacientů

- Bez vstupní cytopenie – po 2 týdnech v 2-3 cyklech
- Vstupně neutropenie/trombocytopenie – častěji, podle klinického průběhu
- Renální insuficience – častěji, podle klinického průběhu
- Při odpovědi je v dalším průběhu léčby dostatečný monitoring 1x měsíčně před zahájením cyklu

# Doporučená počáteční dávka pro Lenalidomid podle RI a neutropenie nebo trombocytopenie

	Renal function <sup>1,2</sup>			
	Normal CL <sub>Cr</sub> ≥ 50 mL/min	Moderate RI 30 mL/min ≤ CL <sub>Cr</sub> < 50mL/min	Severe RI CL <sub>Cr</sub> < 30 mL/min	End-stage renal disease CL <sub>Cr</sub> < 30 mL/min (requiring dialysis)
If baseline ANC <sup>1,2</sup> > 1,000/μL and platelets > 50,000/μL*	25 mg once daily	10 mg once daily	15 mg every other day	5 mg once daily
If baseline ANC <sup>2</sup> < 1,000/μL or platelets < 50,000/μL*	15 mg once daily**	15 mg every other day**	5 mg once daily**	5 mg every other day**
	G-CSF support / platelet transfusion as needed; monitor frequently			

\* SmPC recommends not starting lenalidomide at ANC < 1,000/μL and/or platelets < 30,000–75,000/μL (depending upon bone marrow infiltration by plasma cells).

\*\* Recommendations not according to SmPC; opinion of consensus panel.

Adjust the dose at subsequent cycles if changes in CL<sub>Cr</sub> or blood cell count occur

1. Revlimid® SmPC. Celgene Europe Limited (Windsor, UK). Last updated 31/01/2011.

2. Dimopoulos MA, et al. Leukemia. [Epub ahead of print 2011 Feb 4].

# Dávkování dexametazonu

Low-dose dexamethazon zejména u staších nemocných

**Věk (rok)**

**Dexamethazon**

≤ 65	40 mg/den, dny 1–4 a 15–18 v každém 28-denním cyklu, po první 4 cykly
65–75	40 mg/den týdně
≥ 75	20 mg/den týdně

# Optimální doba trvání léčby Lenalidomid + Dex

- U pacientů s léčebnou odpovědí má být doba léčby lenalidomid+ Dex až do progrese choroby; stejný postup je doporučen u pacientů se stabilizací nemoci, pokud není k dispozici jiná léčba
- Léčba má pokračovat v nejlépe tolerovaných dávkách obou léků
- Opatrnost při dlouhodobé léčbě Dex
- (Opatrnost při dlouhodobé léčbě Len)



# Prevence a opatření při myelosupresi

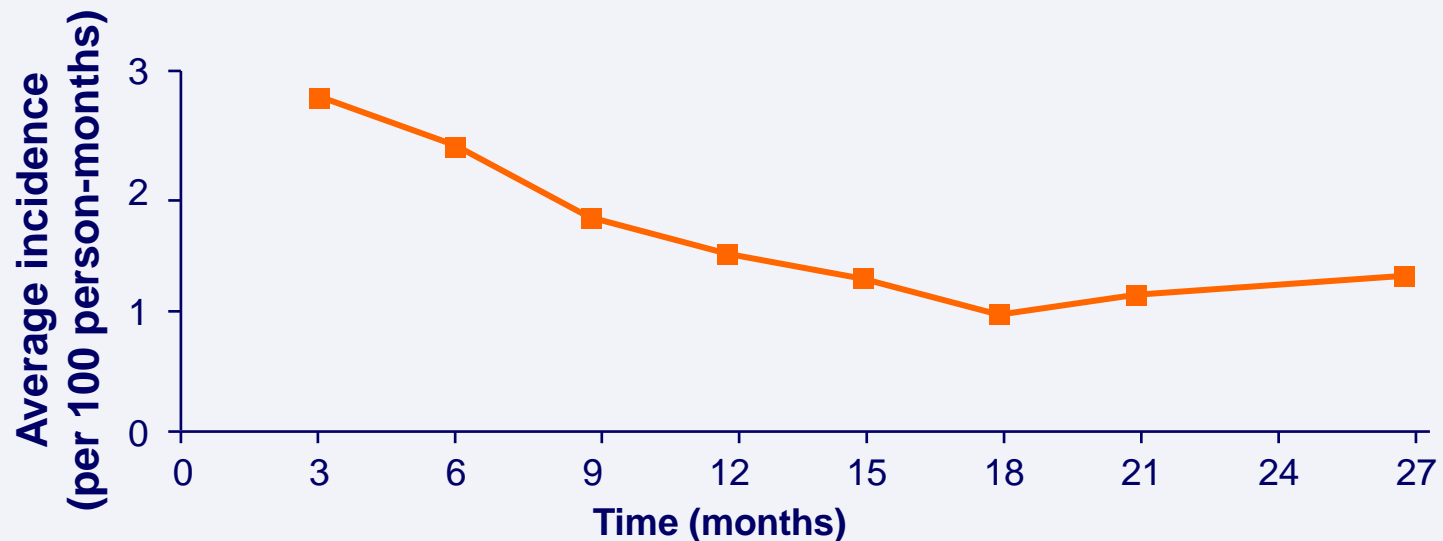
- Neutropenie a trombocytopenie u pacientů léčených Lenalidomidem + Dex je předvídatelná a zvládnutelná
- Neutropenie může být řešena s pomocí růstových faktorů nebo úpravou dávky Lenalidomidu
- Thrombocytopenie může být řešena kombinací převodů destiček a úpravou dávky Lenalidomidu

# Míra rizika neutropenie se snižovala s časem u pacientů s pokračující léčbou Lenalidomid+ Dex

## MM-009 and MM-010 subgroup analysis

### Neutropenia

This subanalysis looked at 212 (out of 353) patients who achieved  $\geq$  partial response

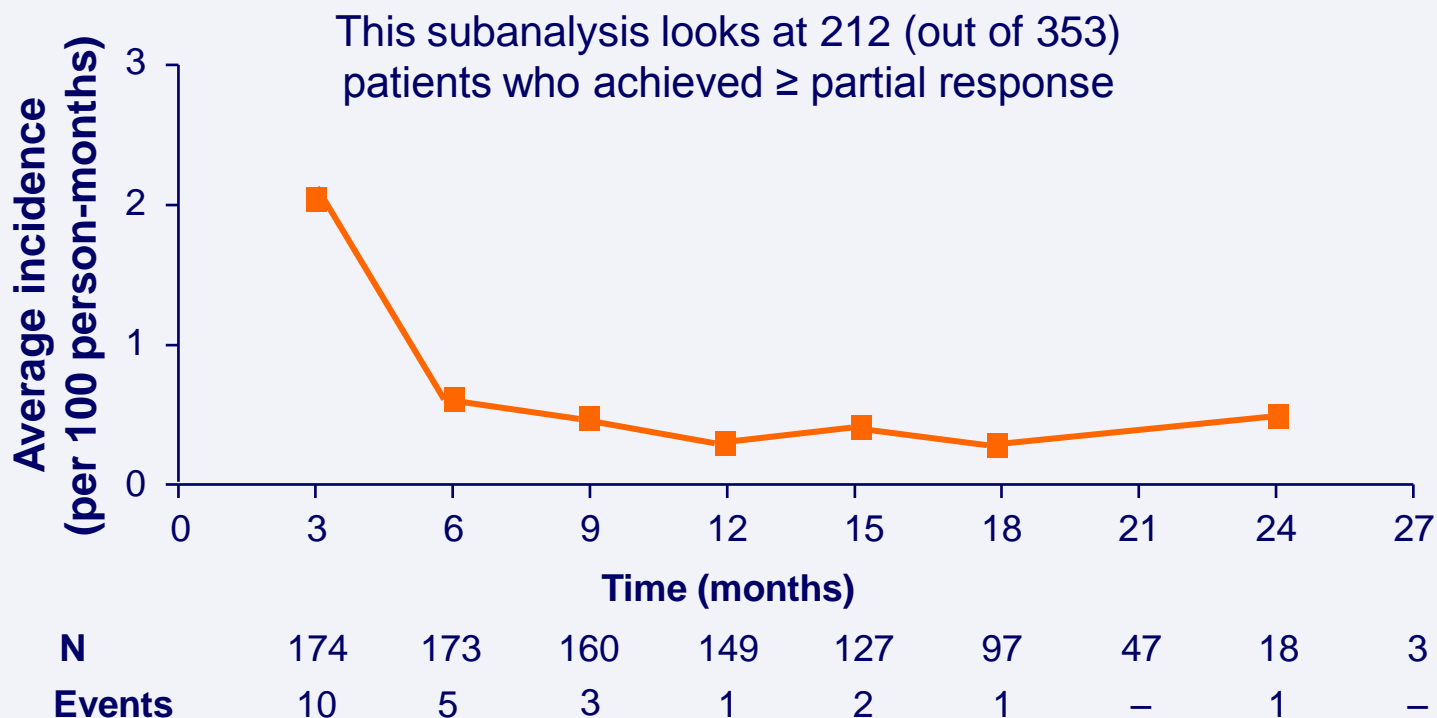


<b>N</b>	174	173	160	149	127	97	47	18	3
<b>Events</b>	14	24	25	26	24	17	11	—	1

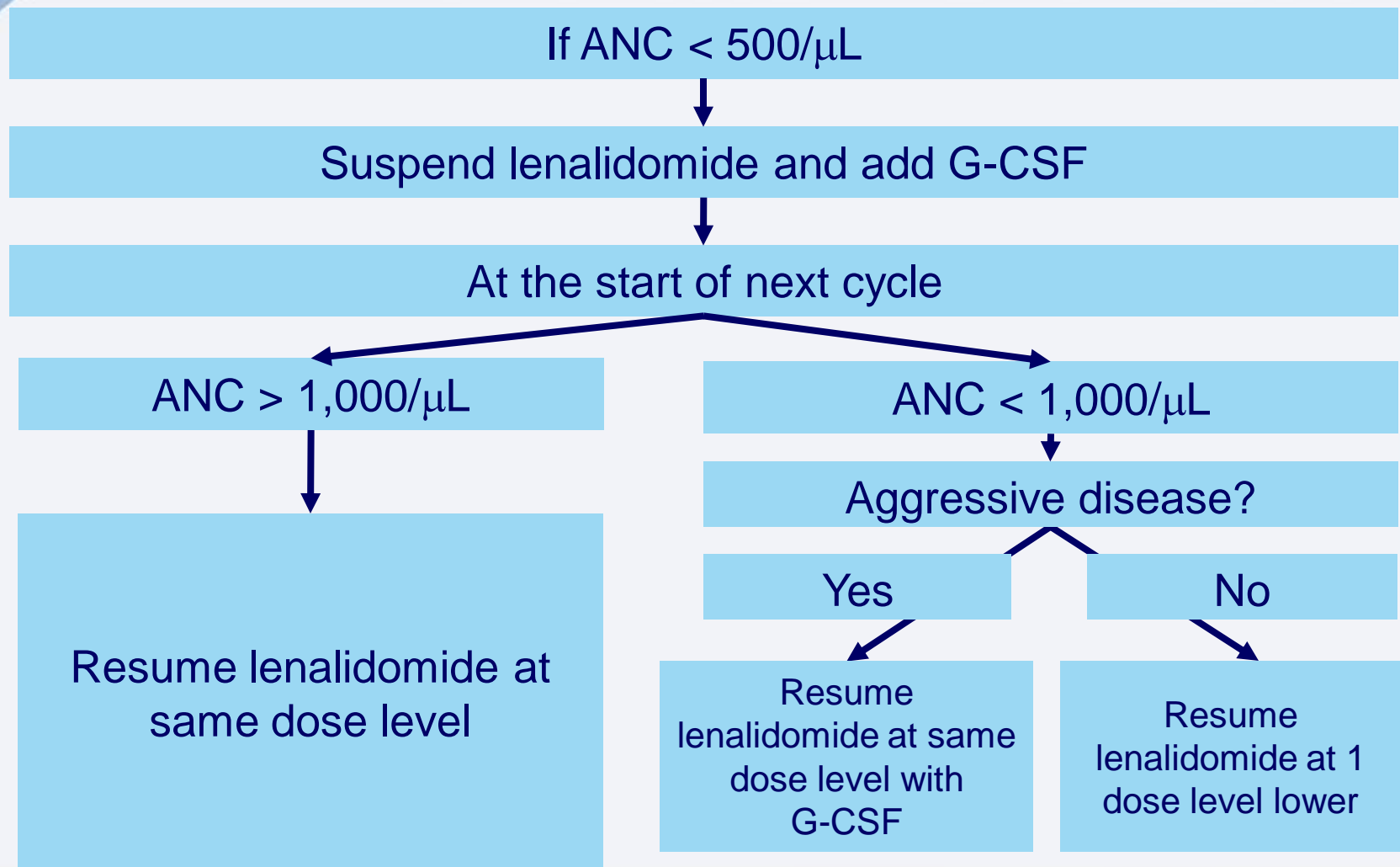
# Míra rizika thrombocytopenie se snižovala s časem u pacientů s pokračující léčbou Lenalidomid + Dex

## MM-009 and MM-010 subgroup analysis

### Thrombocytopenia



# Management neutropenie: konsenzuální názor panelu



# Opatření a prevence tromboembolie (VTE)

- Tromboprofylaxe má být zvažena/užita u všech pacientů léčených Lenalidomidem + Dex a má trvat po celou dobu terapie\*
- Léčba Lenalidomid + Dex má pokračovat pokud je stabilizovaná úroveň antikoagulace y
- Profylaxe pomocí Aspirinu je dostatečná u pacientů se standardním rizikem VTE; LMWH je doporučen při vysokém riziku VTE\*
- LMWH profylaxe má pokračovat alespoň první 4 cykly léčby; pak mohou být nemocní převedeni na profylaxi aspirinem\*

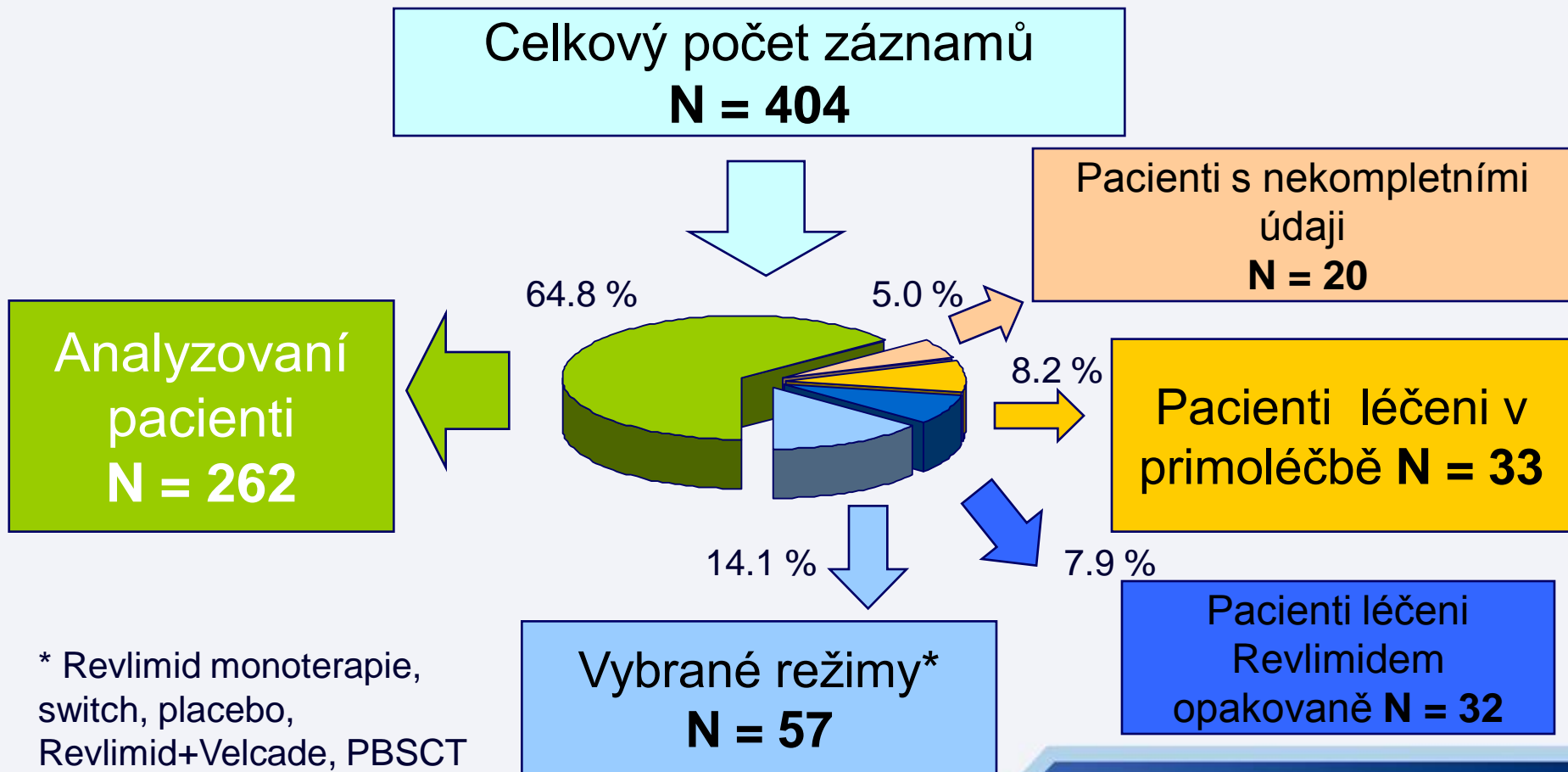
\* Není v souladu s SPC; jedná se o názor panelu expertů.

# Individuální a s léčbou související rizikové faktory pro VTE u MM pacientů

- 
- ```
graph LR; A["1. High-dose Dex  
2. Use of erythropoietin  
3. Immobilization  
4. Previous history of VTE"] --> B("Increased risk of VTE")
```
1. High-dose Dex
  2. Use of erythropoietin
  3. Immobilization
  4. Previous history of VTE

**Increased  
risk of VTE**

# Pacienti léčení Revlimidem k 31.12.2010



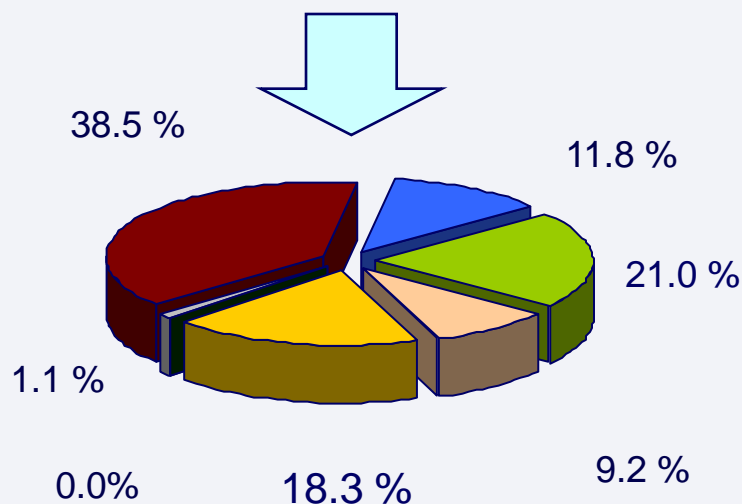
# Pacienti léčení Revlimidem dle center

Celkový počet záznamů  
N = 262

Brno  
N = 101

Jiné  
N = 3

Plzeň  
N = 0



Hradec Králové  
N = 31

Olomouc  
N = 55

FNKV  
N = 24

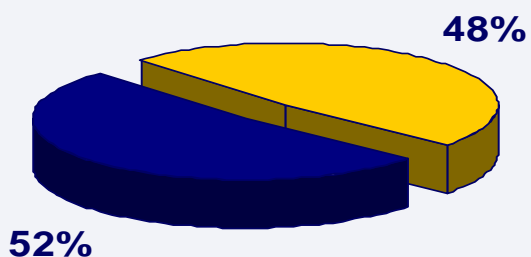
VFN Praha  
N = 48



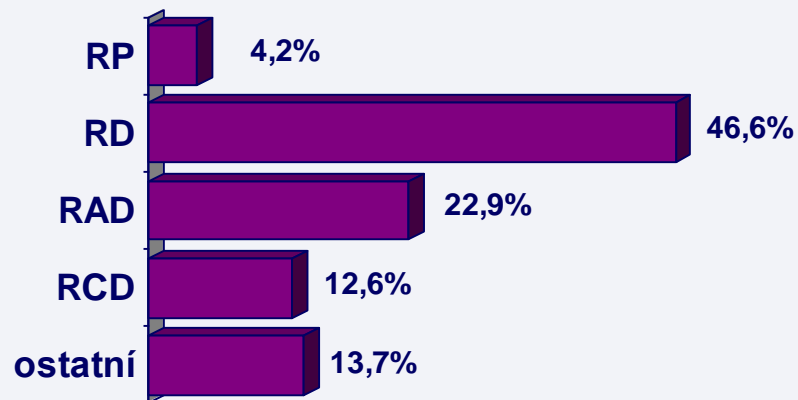
# Průběh léčby

## Režim léčby

Podíl pacientů (%)



 dvojkombinace     trojkombinace

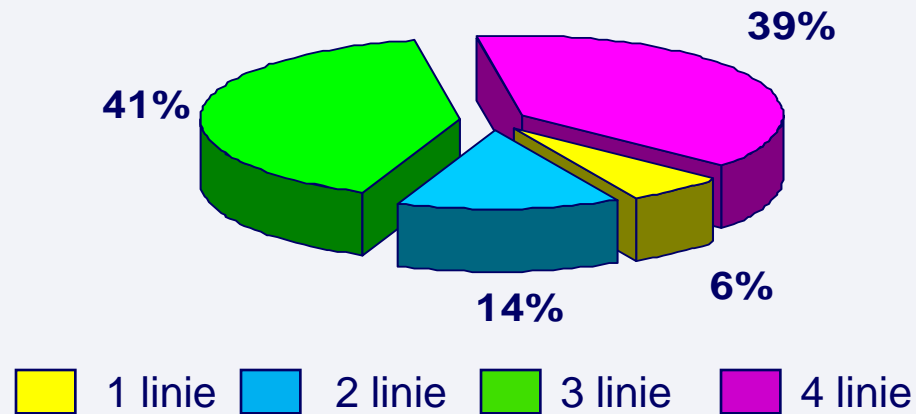


### Přehled režimů léčby

|         |             |
|---------|-------------|
| RP      | 11 (4.2%)   |
| RD      | 122 (46.6%) |
| RAD     | 60 (22.9%)  |
| RCD     | 33 (12.6%)  |
| ostatní | 36 (13.7%)  |

# Analýza 2010 – charakteristika souboru

## Počet předchozích linií

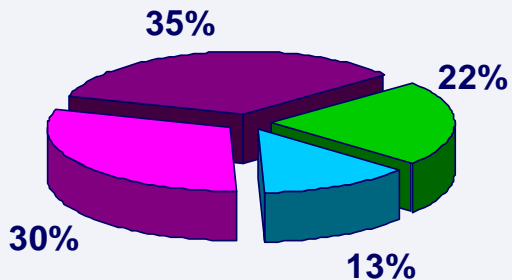


### Počet předchozích linií

|         |            |
|---------|------------|
| 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

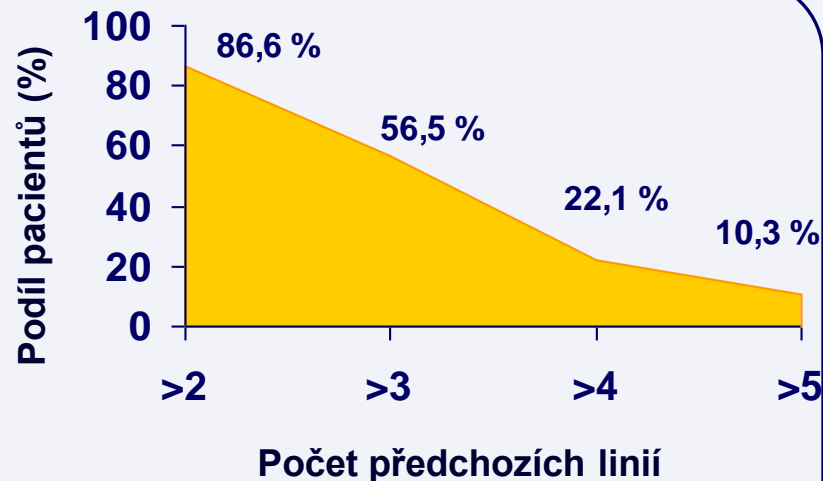
## Počet předchozích linií



1 linie 2 linie 3 linie  $\geq 4$  linií

Počet  
předchozích linií

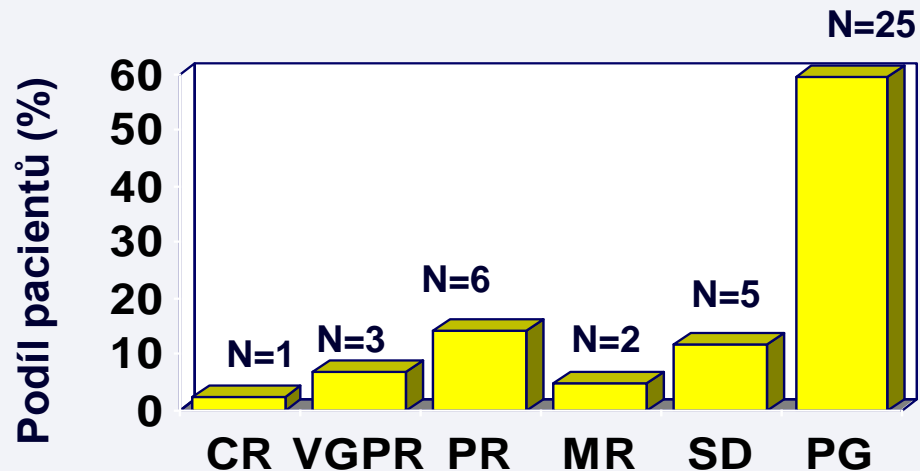
|         |            |
|---------|------------|
| 1 linie | 35 (13.4%) |
| 2 linie | 79 (30.2%) |
| 3 linie | 90 (34.4%) |
| 4 linie | 31 (11.8%) |
| 5 linií | 15 (5.7%)  |
| 6 linií | 7 (2.7%)   |
| 7 linií | 4 (1.5%)   |
| 8 linií | 1 (0.4%)   |



|           |           |
|-----------|-----------|
| N         | 225       |
| mean (SD) |           |
| median    | 2.8 (1.3) |
| min-max   | 3.0       |
|           | 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**

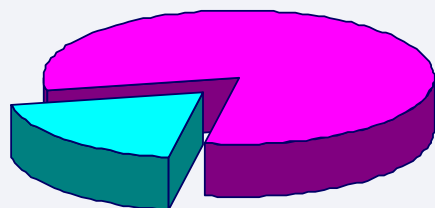
Neukončena 41%

Ukončena - 59%

# 2011 - výsledky léčby

## Léčba

81%



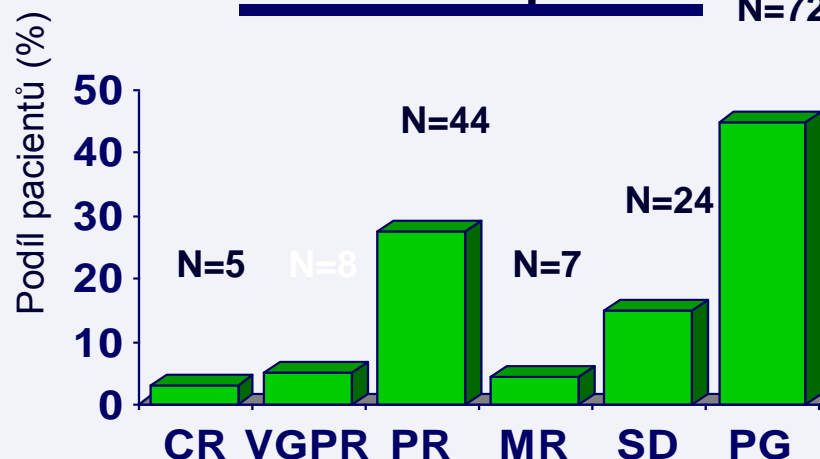
19%  
neukončena      ukončena

## 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

N=72



**ORR**      57 (35.6%)

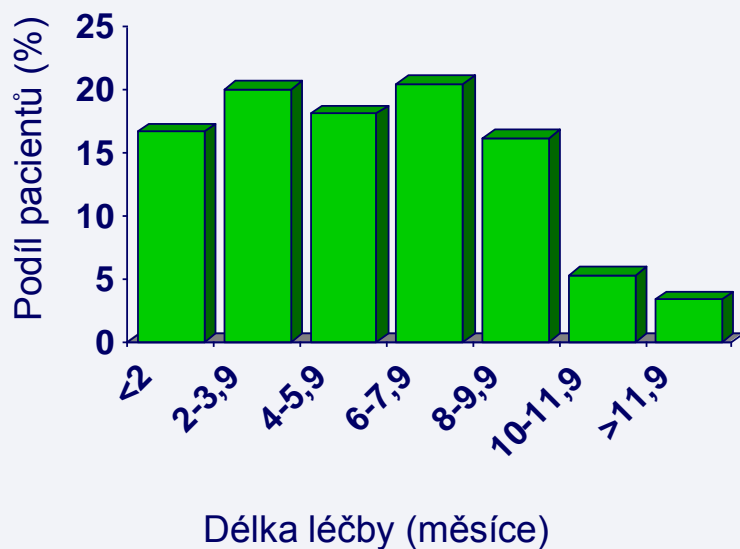
**CBR**      64 (40.0%)

ORR = léčebná odpověď PR a lepší

CBR = léčebná odpověď MR a lepší

# 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

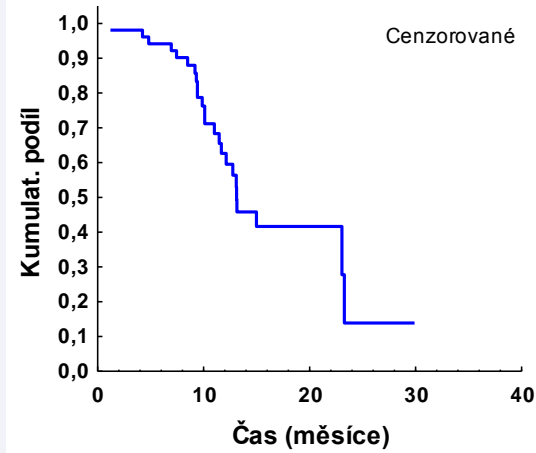
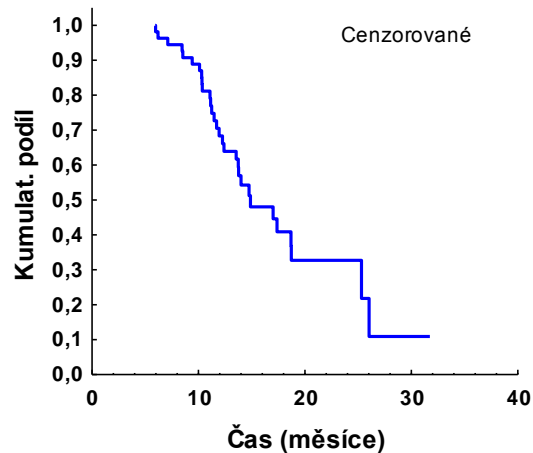
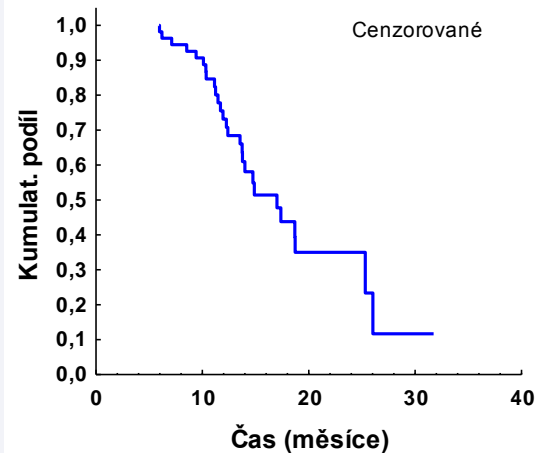
|           |               |
|-----------|---------------|
| N         | 209           |
| mean (SD) | 22.2 (5.1) mg |
| median    | 25.0 mg       |
| min-max   | 10.0-36.8 mg  |

# Analýza přežití u senzitivních pacientů

**TTP**

**PFS**

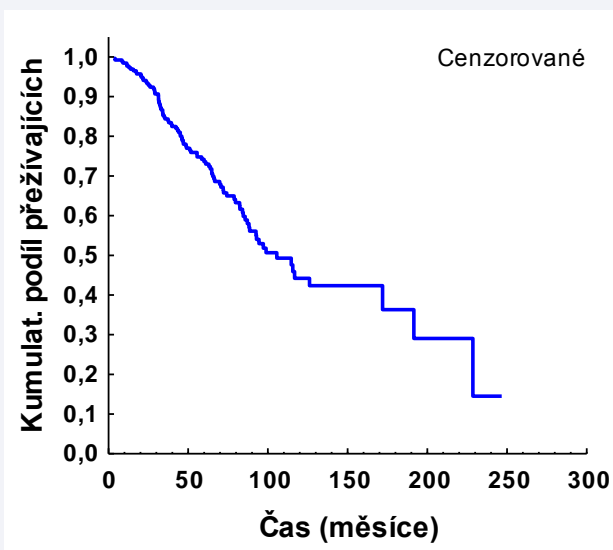
**DOR**



|                       | <b>TTP</b>  | <b>PFS</b>  | <b>DOR</b>  |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>N</b>              | 55          | 55          | 52          |
| <b>Medián přežití</b> | 17.0 měsíce | 14.9 měsíce | 13.1 měsíce |

# Analýza přežití

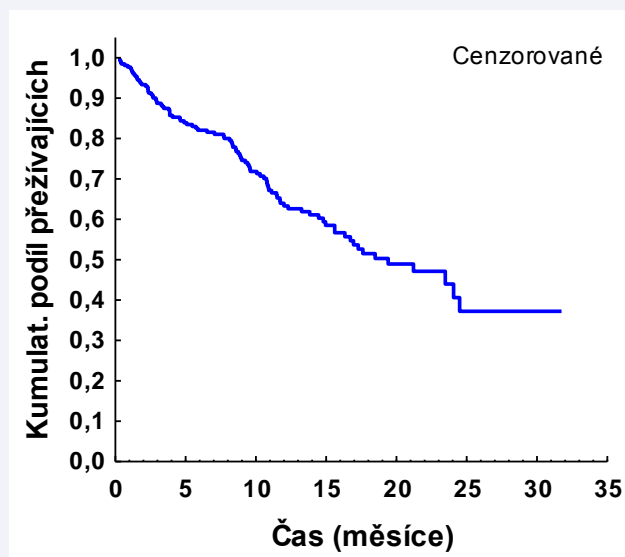
## OS od diagnózy



**Medián přežití**  
**pětileté přežití**

**N=260**  
105.6 měsíců  
73.6 %

## OS od zahájení aktuální léčby



**Medián přežití**  
**jednoleté přežití**

**N=261**  
19.4 měsíce  
63.3 %