



Jak dosáhnout maximalizace efektu léčby lenalidomidem? Cíle vs. realita

Ivan Špička

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

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

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 |

Východisko:

IMldy, zvl.pak lenalidomid, patří spolu s inhibitory proteazomu ke klíčovým lékům pro pacienty s MM na počátku 21.století

- Přes 5 let používání lenalidomidu v ČR jsou výsledky „nedostatečné“
- Jedním z hlavních, možná hlavní příčinou je úhradová podmínka
- Je nutné přijmout Soubor Opatření do jejich zrušení
- Protože přínos pro pacienty je neoddiskutovatelný

3 cesty maximalizace účinku

- **Včasné a správné nasazení léku**
- **Nalezení vhodných kombinací**
- **Dostatečná délka léčby**
- *Specifičnost v ČR – stop rules 4.cyklus ?!*

Včasné a správné nasazení léku

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

Analysis of Second-Line Lenalidomide Following Initial Relapse in the MM-015 Trial

Meletios A. Dimopoulos¹, Maria Teresa Petrucci²,
Robin Foa³, John V. Catalano⁴, Martin Kropff⁵,
Zhinuan Yu⁶, Lindsay Herbein⁶,
Christian J. Jacques⁶, Antonio Palumbo⁷

¹Department of Clinical Therapeutics, University of Athens School of Medicine, Athens, Greece;

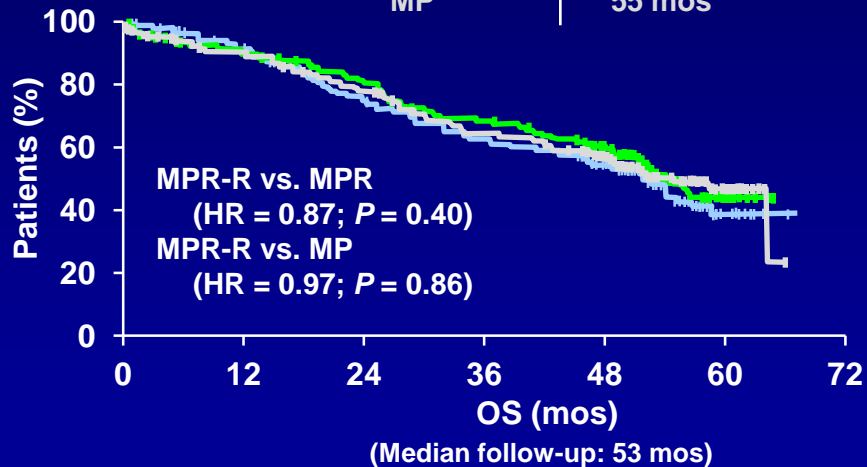
²Division of Hematology, University La Sapienza, Rome, Italy; ³Department of Cellular Biotechnologies and Hematology, Division of Hematology, University La Sapienza, Rome, Italy; ⁴Frankston Hospital and Department of Clinical Haematology, Monash University, Frankston, Australia; ⁵University of Muenster, Muenster, Germany; ⁶Celgene Corporation, Summit, NJ, USA; ⁷Division of Hematology, University of Torino, AOU S. Giovanni Battista, Torino, Italy

MM-015: Overall Survival

(Update July 2012)

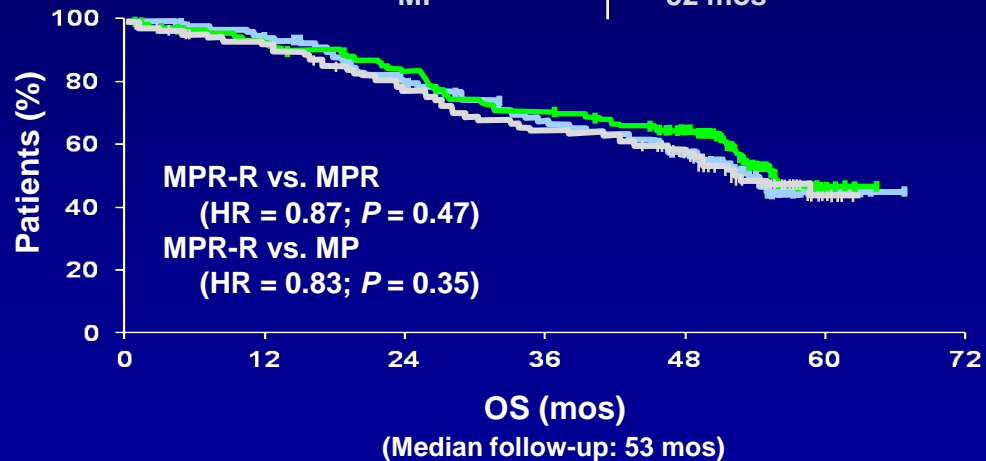
All patients

| | Median OS |
|-------|-----------|
| MPR-R | 54 mos |
| MPR | 52 mos |
| MP | 55 mos |



Stratum age 65–75 yrs

| | Median OS |
|-------|-----------|
| MPR-R | 56 mos |
| MPR | 54 mos |
| MP | 52 mos |



HR, hazard ratio; mos, months; MP, melphalan, prednisone, and placebo followed by placebo maintenance; MPR, melphalan, prednisone, and lenalidomide followed by placebo maintenance; MPR-R, melphalan, prednisone, and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance; OS, overall survival.

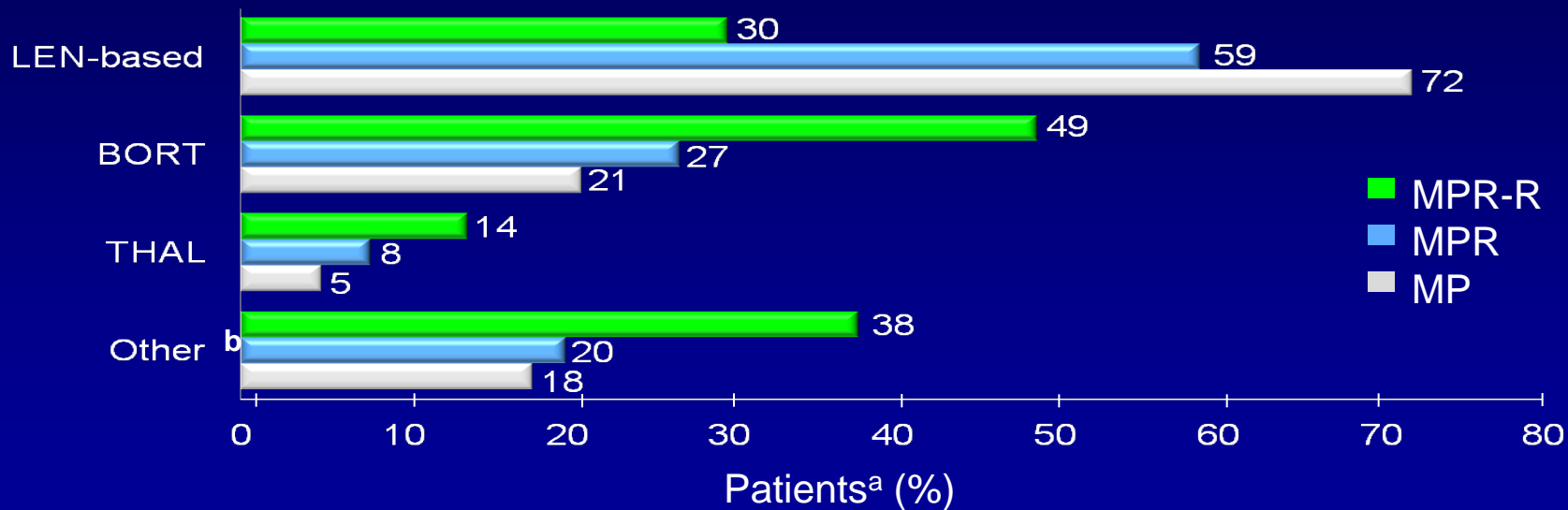
MM-015: Baseline Characteristics for Pts Who Received 2nd Line Therapy

| Patient Characteristics | MPR-R (n = 81/152) | MPR (n = 118/153) | MP (n = 126/154) |
|---|-----------------------|----------------------|---------------------|
| Median age, yrs (range) | 71 (65–84) | 71 (65–86) | 71 (65–83) |
| Age > 75 yrs (%) | 21 | 19 | 21 |
| Male (%) | 46 | 54 | 50 |
| ISS stage III (%) | 51 | 49 | 48 |
| Median Karnofsky performance scale, % (range) | 80 (60–100) | 80 (60–100) | 90 (60–100) |
| Anemia (%) ^a | 33 | 41 | 32 |
| Hypercalcemia (%) ^b | 7 | 5 | 5 |
| Bone lesions (%) | 75 | 76 | 71 |
| CrCl < 60 mL/ min (%) | 47 | 40 | 45 |

^aAnemia was defined as hemoglobin level < 10 g/ dL or 2 g/ dL less than lower limit of normal. ^bHypercalcemia was defined as serum calcium > 11.5 mg/ L or upper limit of normal.

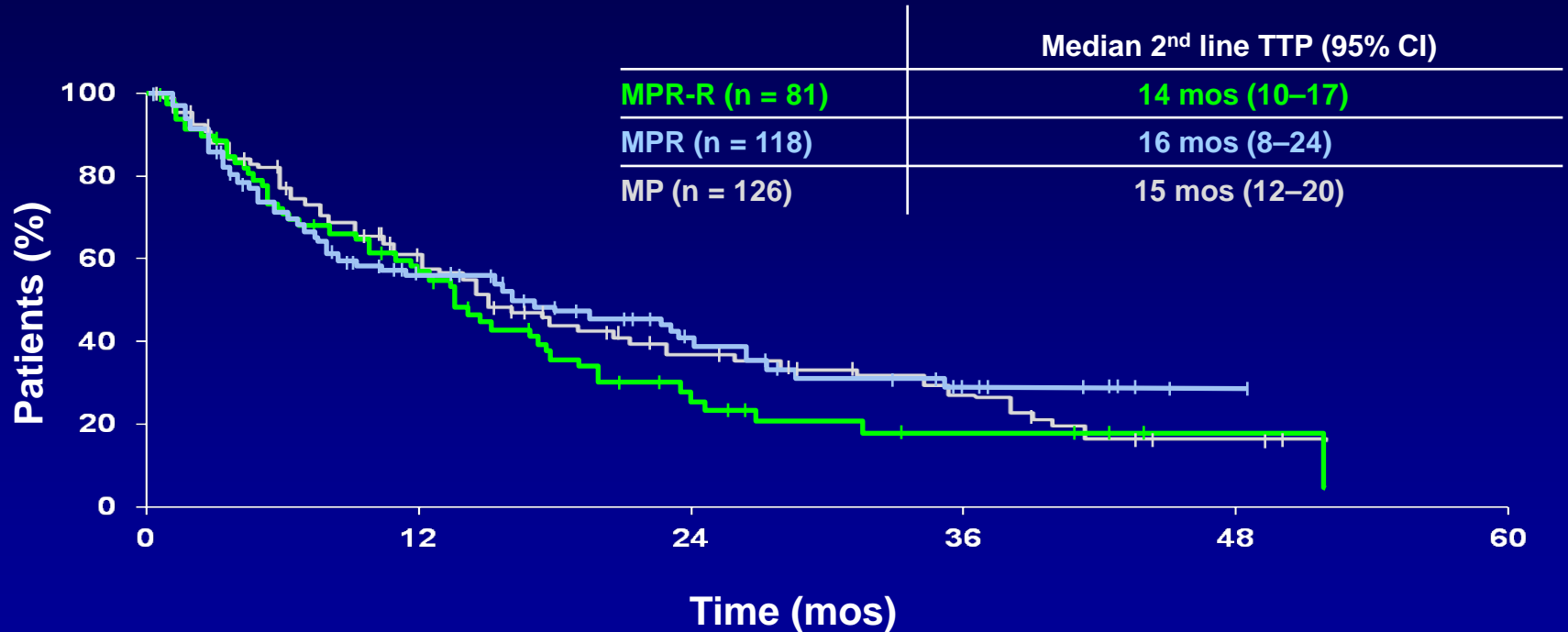
Dimopoulos MA, et al. Blood. 2012;120:abstract 944.

MM-015: Type of 2nd Line Therapy (OLEP or investigator's choice)



^aPts may have received more than one drug as 2nd line therapy. ^bOther therapy includes antineoplastic agents, bendamustine, carmustine, cyclophosphamide, doxorubicin, epirubicin, etoposide, etoposide phosphate, fotemustine, investigational drug, melphalan, monoclonal antibodies, other antineoplastic agents, vincristine, and vincristine sulfate. Dimopoulos MA, et al. Blood. 2012;120:abstract 944.

MM-015: Time From 2nd to 3rd Line Therapy



MP: melphalan-prednisone; MPR: melphalan-prednisone-lenalidomide; MPR-R: melphalan-prednisone-lenalidomide followed by lenalidomide maintenance.

Závěry: 2. linie léčby

Vliv 1.linie léčby na výsledky 2.linie:

- TTP 2.linie bylo podobné ve třech ramenech
- Kombinace MPR-R nevyvolala rezistentní relapsy

Vliv 2.linie léčby na výsledky 2.linie:

- Po MPR a MP: dlouhé TTP po 2. linii léčby s LEN-DEX (23 a 18 měsíců resp.)
- Po MPR-R: zvýšení dávky LEN a/nebo přidání DEX vyvolalo zvládnutí onemocnění u některých pacientů s biochemickým relapsem

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

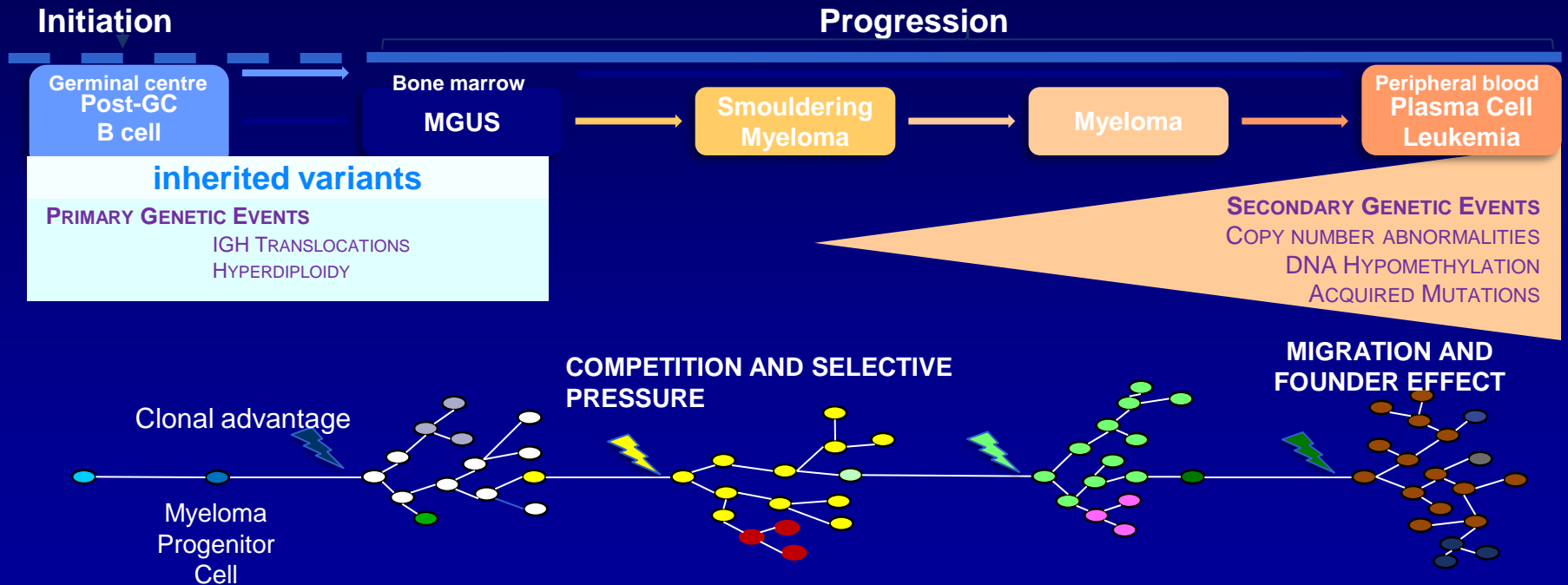
| Response to first-line IMiD therapy | L - P n=7 | L - L n=55 | L - T n=15 | T - P n=10 | T - L n=71 | T - T n=25 |
|-------------------------------------|-------------------------|--|----------------------------|---|--|-------------------------|
| ≥ VGPR (%) | 4 PR (100) | 5 ≥VGPR (38) 3 PR (23) 3 <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

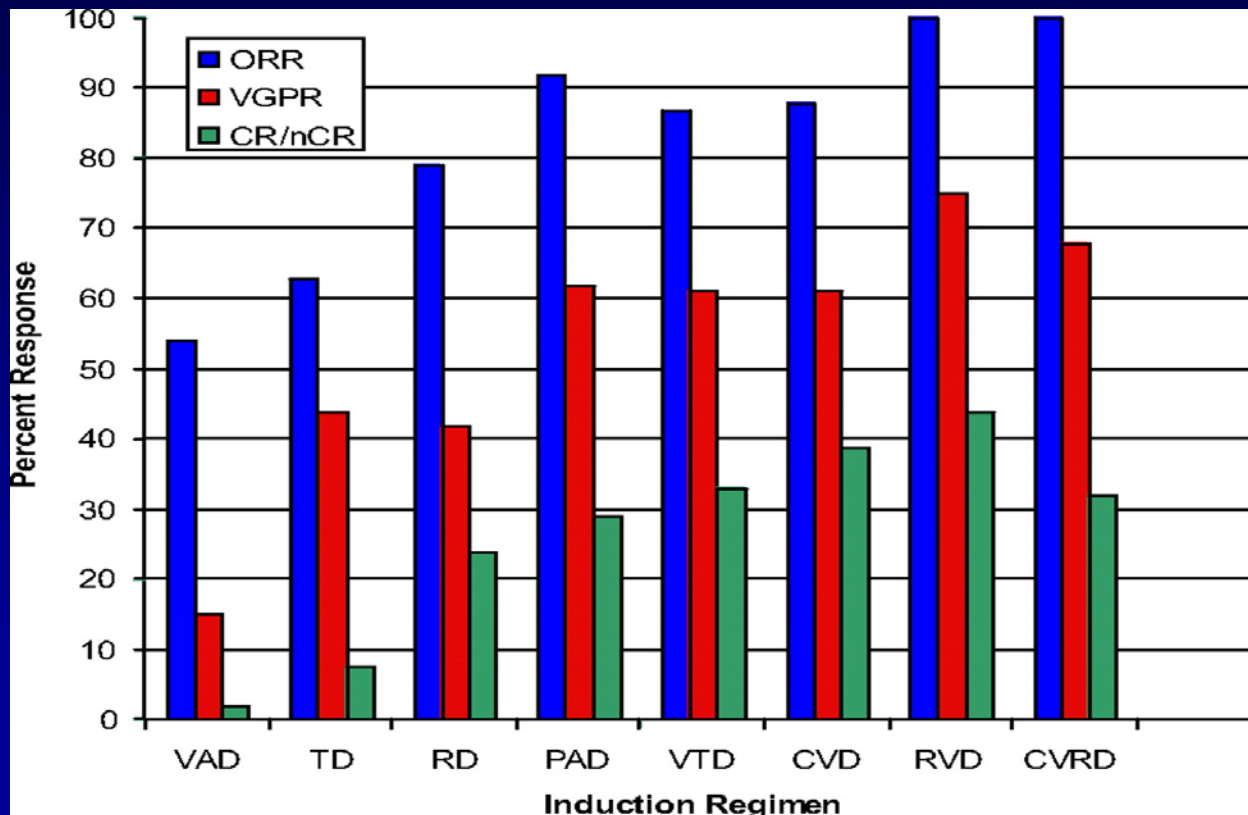
Re-treatment with a different IMiD compound (especially pomalidomide after thal or len), is associated with a high response rate

Nalezení vhodných kombinací

Multiple stepwise genetic alterations and clonal evolution lead to non-responsive aggressive multiple myeloma



Combinations in the upfront treatment of MM



Dostatečná délka léčby

Optimální doba trvání léčby Lenalidomid + Dex

- U pacientů s léčebnou odpovědí má být doba léčby lenalidomid+ Dex až do progresu 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)

Efficacy and Safety Profile of Long Term Exposure to Lenalidomide in Relapsed Multiple Myeloma

G Fouquet¹, S Tardy², H Demarquette¹, S Bonnet¹, J Gay¹, H Debarri¹,
C Herbaux¹, J Michel², A Perrot², C Serrier², D Miljkovic³, C Boccacio³,
H Avet-Loiseau⁴, T Facon¹, C Hulin² and X Leleu¹

| | 2-3 years n = 22 | ≥ 3 years n = 28 |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| Patients exposed to Len, N (%) | | |
| ORR (≥ PR) | 22 (100) | 27 (96.4) |
| ≥ VGPR | 18 (81.8) | 19 (67.8) |
| Months | Median | Range |
| Time to first response | 2 | 1-5 |
| Time to best response | 4.5 | 2-9 |

- ORR was similar across number of previous relapses
 - ≥ VGPR rate was lower in patients at third relapse and beyond (50%; *P* = ns)

Výsledky

Délka léčby a doba do progresu (TTP)

- Medián follow-up byl 4 roky
- Medián trvání Len/Dex pro celkovou kohortu byl 3 roky (2-7)
 - Délka léčby byla podobná napříč věkovými kategoriemi a počty předchozích relapsů
 - 28 pacientů (56%) dostávalo Len/Dex ≥ 3 roky, pro tuto skupinu byl medián délky léčby na Len/Dex 4 roky (3-7)
- Medián TTP nebyl dosažen
 - 4-letý výskyt TTP byl 51.5% pro celou studijní populaci
 - Pozorovaný výskyt TTP v 37 měsících byl 78.3% u pacientů vystavených účinkům Len/ Dex do dobu 2-3 let a 91.3% u pacientů vystavených účinkům ≥ 3 roky (OR 11.052 [95%CI, 0.94-129.91], $P = 0.025$)

Závěry autorů

- Současná studie poskytuje odhady odpovědí, TTP a bezpečnosti u skupiny MM pacientů dlouhodobě léčených Lenalidomidem v relapsu.
- 62% pacientů zůstalo na Lenalidomidu déle než 3 roky, což svědčí o účinnosti a dobrém bezpečnostním profilu Lenalidomidu v relapsu bez ohledu na věk a počet předchozích terapií.
- V této studii nebyl dlouhodobě pozorován žádný zvýšený výskyt nežádoucích účinků včetně SPM.

Experience With long-term Lenalidomide treatment in the clinical setting: Results from the UK Revlimid® Treatment Continuation Scheme™ (TCS)

Cathy D. Williams¹, Mathew Simcock², Imran Lodhi³, Suzanne K. Robinson², Faith E. Davies⁴

- Patients with RRMM who received 2 prior lines of therapy and Len+Dex within the TCS
- 1,779 patients with RRMM from 193 treatment centres in England, Wales and Scotland were evaluable
- 65% patients (n = 835) initiated Len treatment according to the recommended starting dose of 25 mg/day

| Baseline Characteristics | N = 1,779 |
|--------------------------|-----------|
| Age, years | |
| Median | 69 |
| Range | 23-91 |
| Age groups, n (%) | |
| < 65 years | 624 (35) |
| ≥ 65 to < 75 years | 702 (40) |
| ≥ 75 years | 453 (25) |

Dose modifications

- Dose modifications were reported in 48% (n = 851) of all patients
- For those patients who started on Len 25 mg/day and received ≥ 1 cycle, 48% (n = 492) of patients required no dose adjustments
- There was a positive relationship between dose adjustment and duration of treatment:
 - Patients who had at least one dose adjustment received a higher mean number of treatment cycles than patients who had no dose adjustment (15.0 vs 7.3, $P < 0.0001$)
- There was a significant negative correlation between age and the number of cycles administered ($P = 0.004$)

Závěry autorů:¹

- Tento velký soubor údajů (N = 1,779) z prostředí klinické praxe ukazuje, jak počáteční dávka Len a úpravy dávky mají vliv na délku léčby pacientů s RRMM v Anglii, Walesu a Skotsku.
- Byla pozorována pozitivní korelace mezi doporučenou počáteční dávkou Lenalidomidu 25 mg/den a delším trváním léčby
- Věk (< 75 let) byl spojován se zvýšenou pravděpodobností s dosažením léčby 24 měsíců
- Individuální modifikace dávek Lenalidomidu během léčby byly spojovány s prodlouženou délkou léčby v této úpravě
 - Také výsledky ze studií fáze 3 MM-009/-010 ukázaly, že patřičně upravené dávky umožňují pacientům zvládnout nežádoucí účinky a zůstat na léčbě²
- Délka léčby pozorovaná v této analýze byla stejná se zjištěními v klinické studii fáze 3
 - Medián délky léčby Lenalidomidem byl 9,2 měsíců u pacientů s 2 předchozími terapiemi³
- Další analýza s delším „follow-up“ bude vypracována po zadání pacientů do databáze

1. Williams C, et al. Poster presentation ASH 2012; abstract 4067.

2. San-Miguel JF, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:38–43.

3. Stadtmauer EA, et al. *Eur J Haematol*. 2009;82:426–32.

**Situace v ČR, úhradová
podmínka a co s tím**

Situace v ČR, stop rules a co s tím 1:

- **Současné používané režimy**
 - CTD, CD, (CVD, VD) před ASCT
 - MPT, MPV
- **Nová data otvírají lepší možnosti léčby 1.linie**
 - VTD, VRD, VCD, PAD před ASCT
 - MPR-R , VMPT-VT; VMP-VT , Rd
- **Pokračující léčba zvyšuje trvání odpovědi**
- **Individualizace léčby pro starší pacienty je nutná pro udržení možnost dlouhodobé terapie**

Situace v ČR, stop rules a co s tím 2:

- *Rozdíly mezi centry !!!*

1/ Správná indikace, včasnost léčby

2/ Rozšíření kombinace při nedostatečném úvodním efektu – VČAS před 4.cyklem

Vložení kombinace před 4.cyklem

- účinek se může projevit až po 5 a více měsících
- SD je také účinek (i když to nemáme říkat)

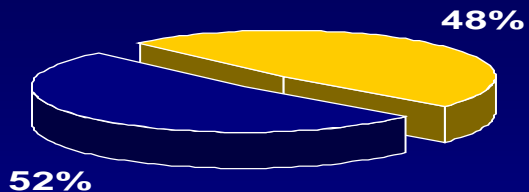
3/ Řešení toxicity

- růstové faktory
- modifikace dávky, prodloužení cyklu

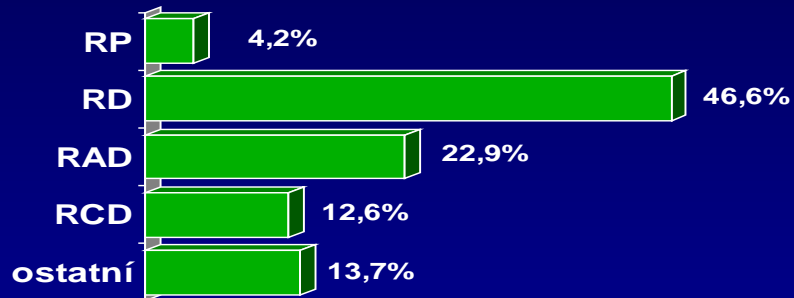
Léčebné kombinace v ČR

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%) |

Počet cyklů léčby Revlimid: VFN Praha

Ve studii (N=17)¹

| Relaps | N | Průměr (95% IS) | Medián (min; max) |
|--------|----|------------------|-------------------------|
| 1. | 6 | 10,0 (5,6; 14,4) | 10,0 (5,0; 20,0) |
| 2. | 4 | 10,8 (4,6; 17,0) | 8,6 (6,0; 20,0) |
| 3. | 2 | 11,0 (9,0; 13,0) | 11,0 (10,0; 12,0) |
| Celkem | 12 | 10,4 (7,6; 13,3) | 10,0 (5,0; 20,0) |

Mimo studii (N=73)²

| Relaps | N | Průměr (95% IS) | Medián (min; max) |
|--------|----|-----------------|------------------------|
| 1. | 21 | 6,0 (4,9; 7,1) | 7,0 (1,0; 10,0) |
| 2. | 25 | 5,2 (4,1; 6,3) | 5,0 (1,0; 10,0) |
| 3. | 14 | 6,1 (4,8; 7,4) | 6,5 (1,0; 9,0) |
| Celkem | 60 | 5,7 (5,0; 6,3) | 6,0 (1,0; 10,0) |

Poznámka: ¹ Neuveďeno u 5 pacientů, ² Neuveďeno u 13 pacientů