

Mikulášský seminář CMG, 25. listopadu 2011, hotel Santon, Brno

Léčba LP Revlimid aktuální analýza dat RMG

Statistická analýza 513 pacientů
2007 – 06/2011

Vladimír Maisnar za CMG

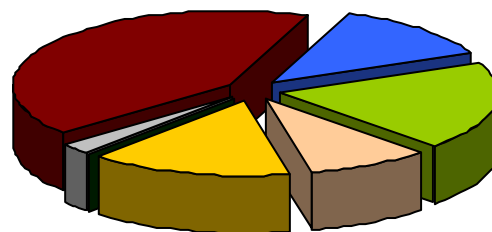
Pacienti léčení Revlimidem dle center

Celkový počet záznamů
N = 513

Brno
N = 215

Hradec Králové
N = 64

Jiné
N = 12



Olomouc
N = 99

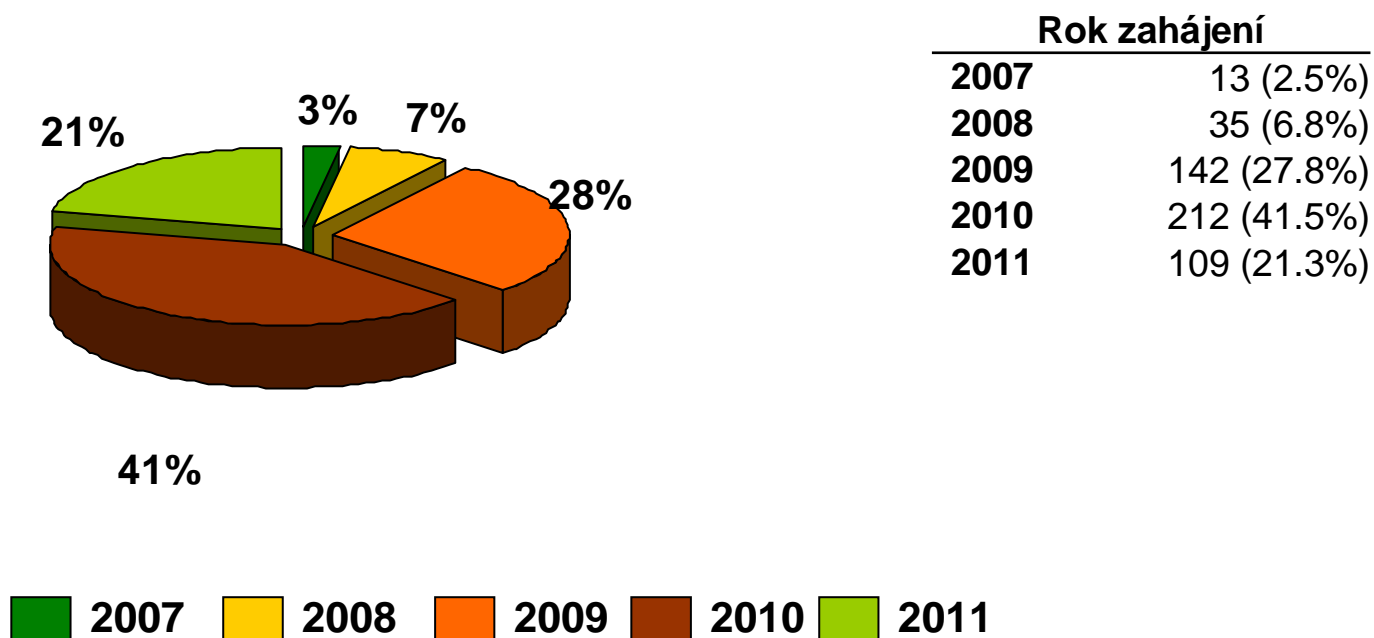
Plzeň
N = 0

VFN Praha
N = 76

FNKV
N = 47

Zahájení léčby Revlimidem

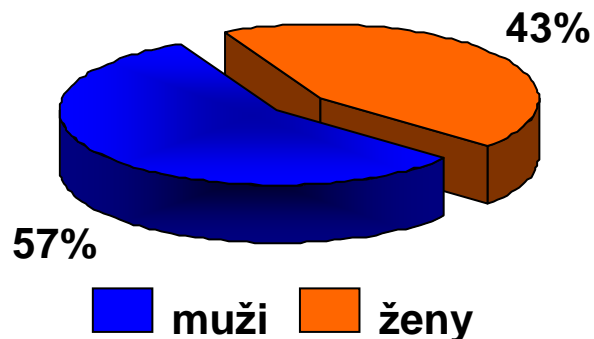
Rok zahájení*



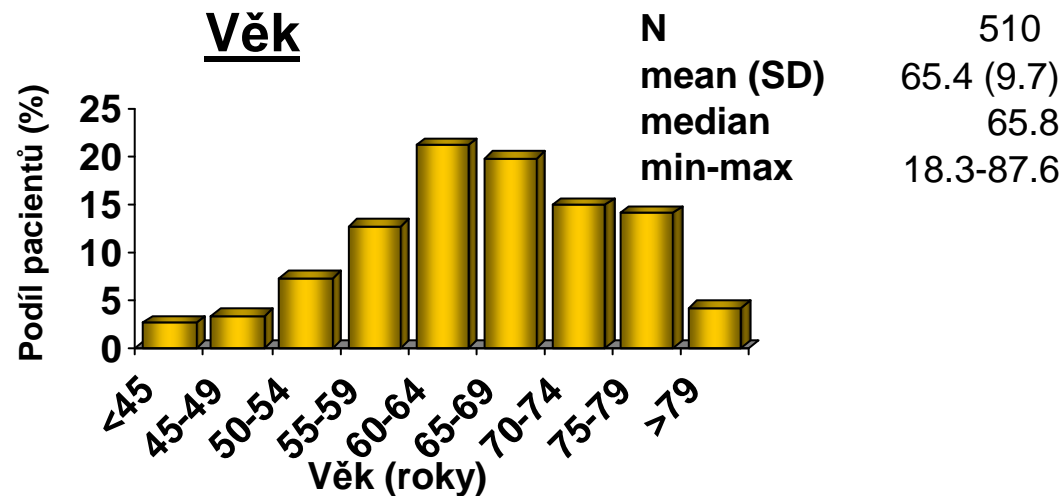
* Neznámo u 2 pacientů

Základní charakteristika souboru

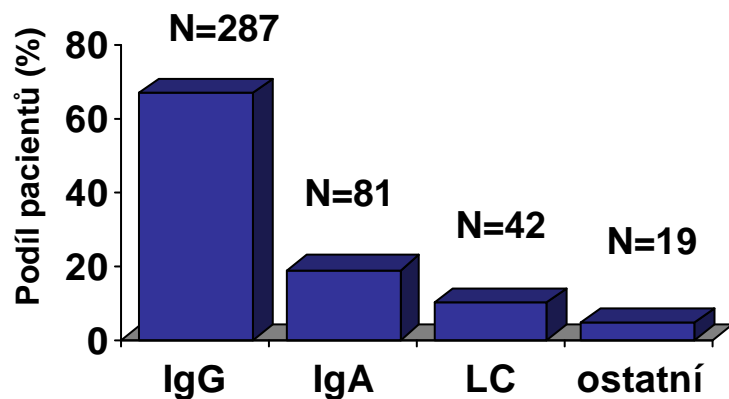
Pohlaví



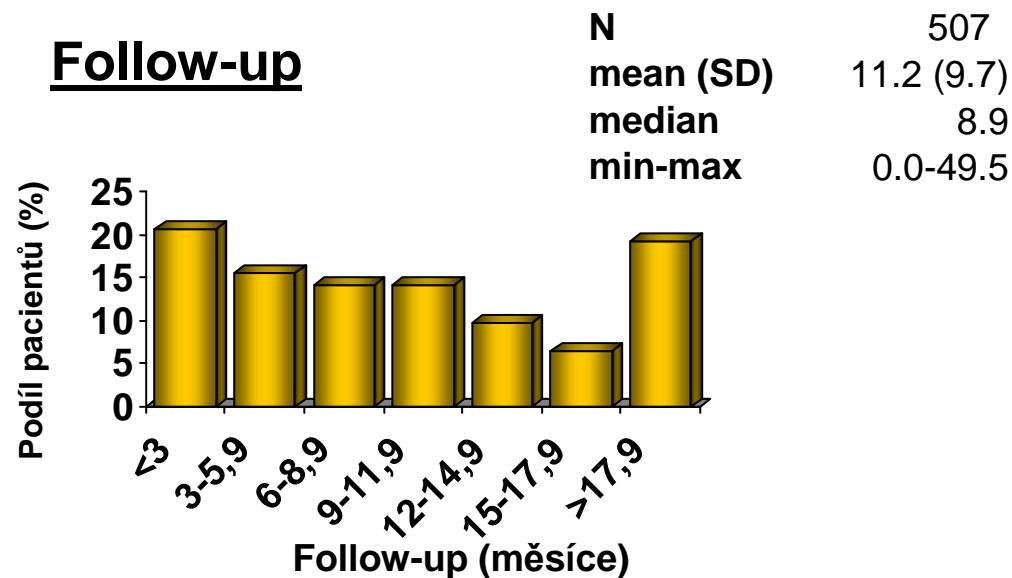
Věk



Typ paraproteinů

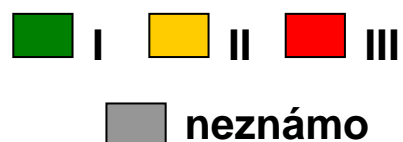
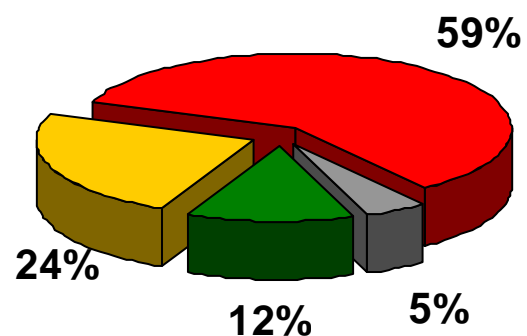


Follow-up

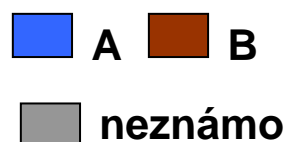
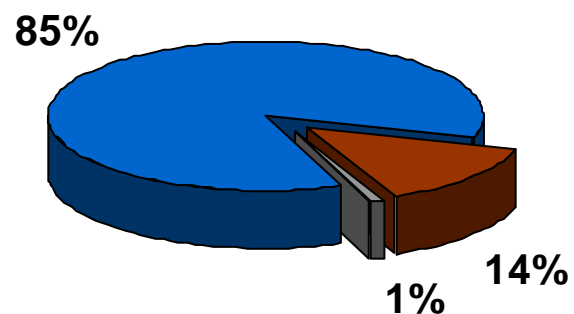


Základní charakteristika souboru (diagnóza)

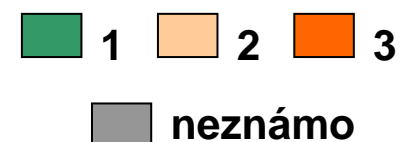
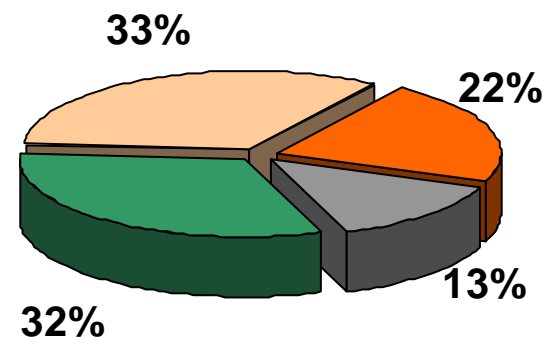
Stádium D-S



Stádium A-B

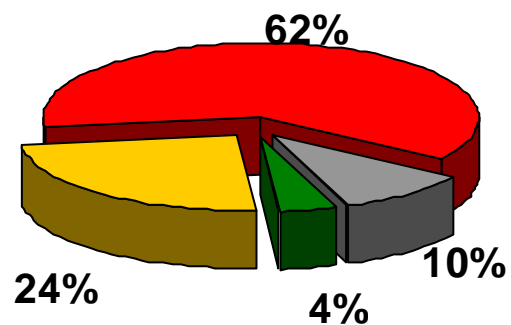


Stádium ISS

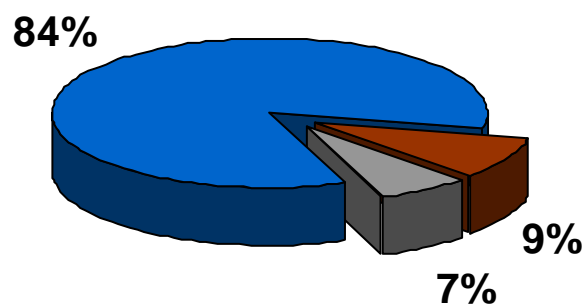


Základní charakteristika souboru (zahájení aktuální léčby)

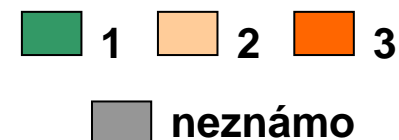
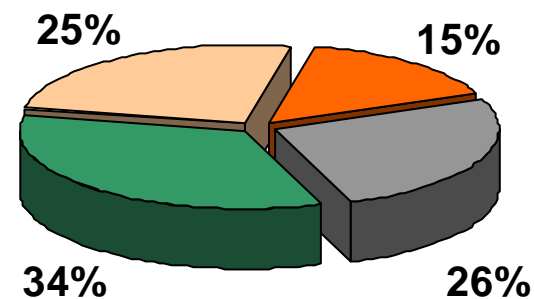
Stádium D-S



Stádium A-B

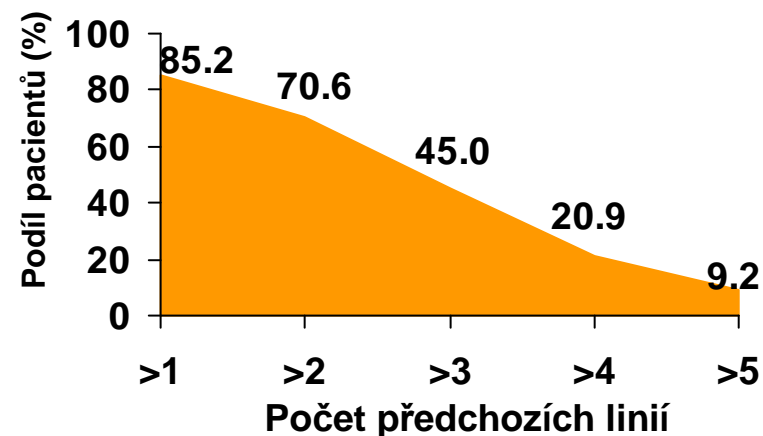
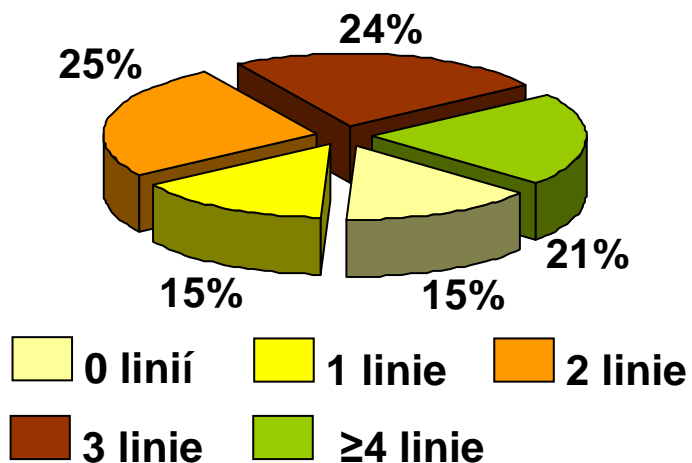


Stádium ISS



Před zahájením aktuální léčby

Počet předchozích linií



Počet předchozích linií	
0 linií	76 (14.8%)
1 linie	75 (14.6%)
2 linie	131 (25.5%)
3 linie	124 (24.2%)
4 linie	60 (11.7%)
5 linií	25 (4.9%)
6 linií	13 (2.5%)
7 linií	7 (1.4%)
8 linií	2 (0.4%)

N	513
mean (SD)	2.4 (1.6)
median	2.0
min-max	0.0-8.0

došlo k významnému posunu použití
do časnějších fází léčby:
2009 mean 3.2, 2010 3.0, **2011 medián 2.0**

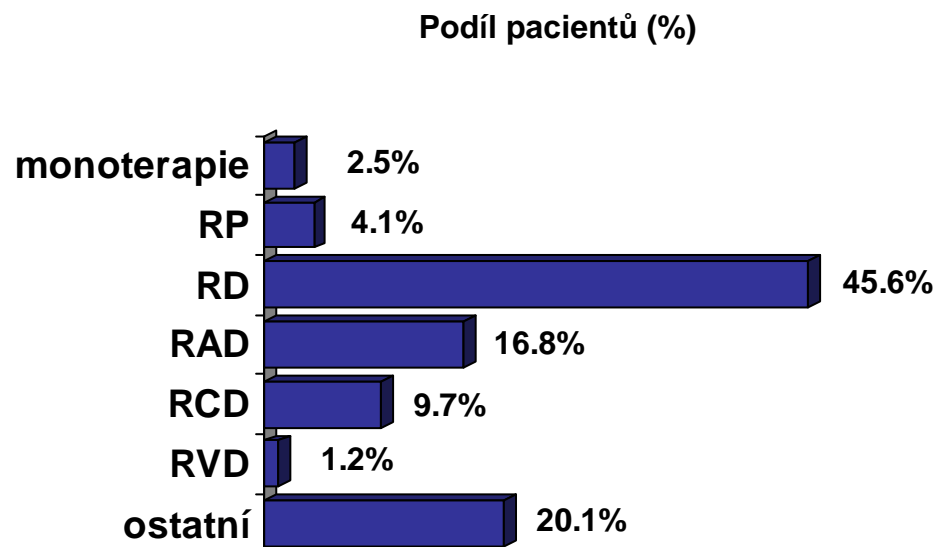
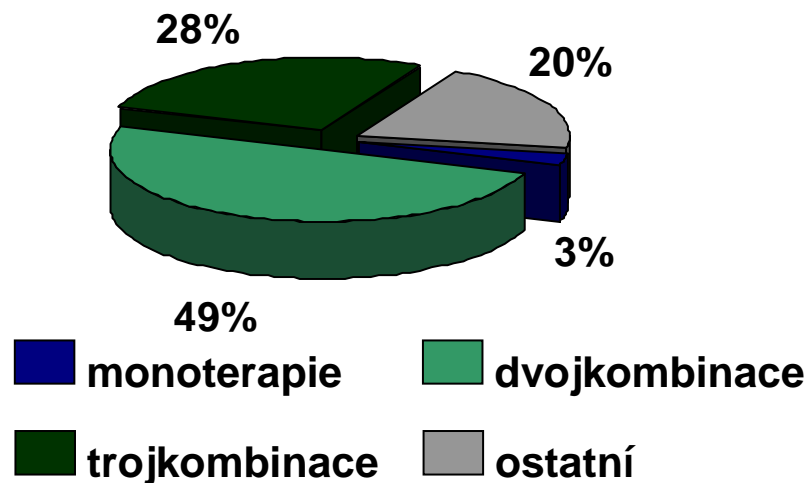
Léčba v různých fázích onemocnění



	2. linie	3. linie	4+ linie	celkem
RD therapy (Revlimide + Dexamethasone)	29 (38.7%)	45 (34.4%)	111 (48.1%)	185 (42.3%)
Other Revlimid based combination	14 (18.7%)	27 (20.6%)	30 (13.0%)	71 (16.2%)
RAD junior therapy (Revlimid-Adriamycin+ Dexamethasone)	7 (9.3%)	18 (13.7%)	20 (8.7%)	45 (10.3%)
RAD senior therapy	6 (8.0%)	12 (9.2%)	15 (6.5%)	33 (7.6%)
RCD junior therapy (Revlimide + Cyclophosphamide + Dexamethasone)	6 (8.0%)	8 (6.1%)	14 (6.1%)	28 (6.4%)
RCD senior therapy	2 (2.7%)	6 (4.6%)	9 (3.9%)	17 (3.9%)
RP junior therapy (Revlimide + Prednisone)	0 (0.0%)	2 (1.5%)	10 (4.3%)	12 (2.7%)
Revlimid monotherapy	5 (6.7%)	1 (0.8%)	5 (2.2%)	11 (2.5%)
RP senior therapy	1 (1.3%)	3 (2.3%)	5 (2.2%)	9 (2.1%)
RAD induction followed by Autologous stem cell transplantation	3 (4.0%)	3 (2.3%)	2 (0.9%)	8 (1.8%)
Other Revlimid based induction followed by Autologous stem cell transplantation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (2.6%)	6 (1.4%)
RVD therapy induction (Revlimide + Velcade + Dexamethasone)	1 (1.3%)	3 (2.3%)	1 (0.4%)	5 (1.1%)
RCD induction followed by Autologous stem cell transplantation	0 (0.0%)	1 (0.8%)	3 (1.3%)	4 (0.9%)
RD induction followed by Autologous stem cell transplantation	1 (1.3%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
RVD induction followed by Autologous stem cell transplantation	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Průběh léčby

Režim léčby

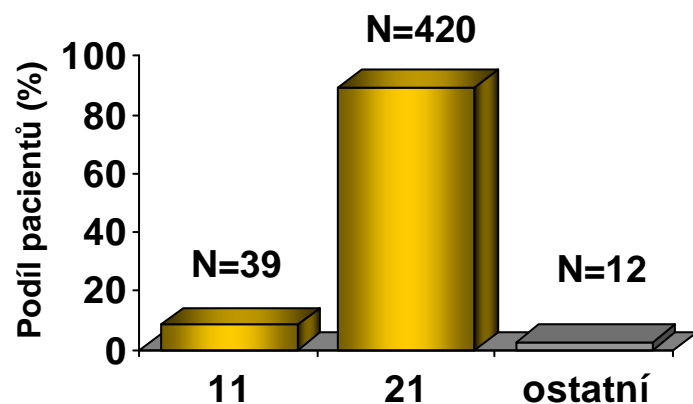


Přehled režimů léčby

monoterapie	13 (2.5%)
RP	21 (4.1%)
RD	234 (45.6%)
RAD	86 (16.8%)
RCD	50 (9.7%)
RVD	6 (1.2%)
ostatní	103 (20.1%)

⇒ podíl 2- a 3-kombinací nadále zůstává přibližně stejný

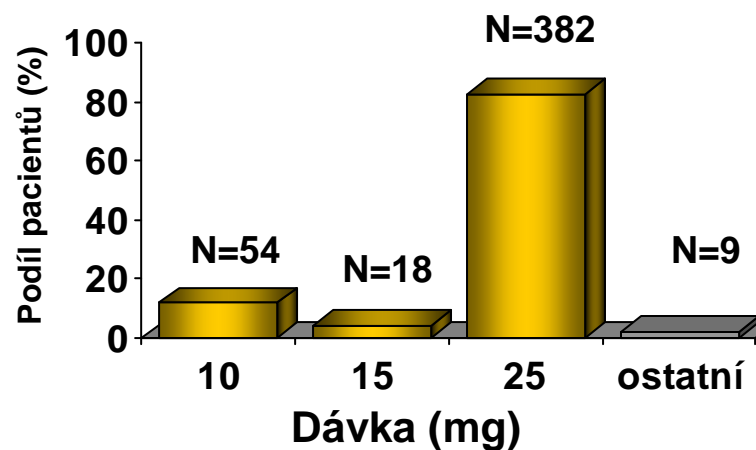
Počet dávek v cyklu



Plánovaný počet dávek v cyklu (N=471)

11	39 (8.3%)
21	420 (89.2%)
ostatní	12 (2.5%)

Dávka na začátku léčby



Dávka na začátku léčby (N=463)

10 mg	54 (11.7%)
15 mg	18 (3.9%)
25 mg	382 (82.5%)
ostatní	9 (1.9%)

Délka cyklu byla u všech pacientů 28 dnů.

Průměrná denní dávka (mg) dle linie



	Celkem	2007	2008	2009	2010	2011
Celkem						
Průměrná denní dávka	N=442	N=10	N=30	N=137	N=194	N=71
průměr (SD)	22.2 (6.8)	12.9 (7.8)	22.4 (5.0)	20.2 (6.1)	23.8 (7.3)	22.8 (5.1)
medián	25.0	10.0	25.0	25.0	25.0	25.0
min-max	1.1-100.0	1.6-25.0	10.0-33.3	1.1-36.8	1.3-100.0	5.0-25.4
1.linie						
Průměrná denní dávka	N=66	N=9	N=1		N=42	N=14
průměr (SD)	21.7 (12.0)	11.5 (6.9)	10.0	---	24.5 (13.1)	20.8 (7.1)
medián	25.0	10.0	10.0		25.0	25.0
min-max	1.6-100.0	1.6-25.0	10.0-10.0		9.3-100.0	5.0-25.0
Relaps celkem						
Průměrná denní dávka	N=376	N=1	N=29	N=137	N=152	N=57
průměr (SD)	22.2 (5.4)	25.0	22.8 (4.5)	20.2 (6.1)	23.6 (4.7)	23.2 (4.4)
medián	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
min-max	1.1-36.8	25.0-25.0	12.5-33.3	1.1-36.8	1.3-27.2	10.0-25.4
1.relaps						
Průměrná denní dávka	N=60		N=1	N=11	N=30	N=18
průměr (SD)	23.8 (4.2)	---	23.6	19.8 (7.7)	25.0 (0.2)	24.2 (3.5)
medián	25.0		23.6	25.0	25.0	25.0
min-max	1.1-25.0		23.6-23.6	1.1-25.0	23.9-25.0	10.0-25.0
2.relaps						
Průměrná denní dávka	N=108		N=2	N=34	N=49	N=23
průměr (SD)	22.6 (5.1)	---	23.8 (1.8)	21.1 (5.6)	23.0 (5.5)	23.9 (2.9)
medián	25.0		23.8	25.0	25.0	25.0
min-max	2.3-27.2		22.5-25.0	10.0-25.0	2.3-27.2	13.3-25.4
3. a vyšší relaps						
Průměrná denní dávka	N=208	N=1	N=26	N=92	N=73	N=16
průměr (SD)	21.6 (5.8)	25.0-25.0	22.7 (4.7)	19.9 (6.1)	23.4 (5.0)	21.3 (6.3)
medián	25.0	25.0	25.0	21.5	25.0	25.0
min-max	1.3-36.8	25.0-25.0	12.5-33.3	2.6-36.8	1.3-26.2	10.0-25.0

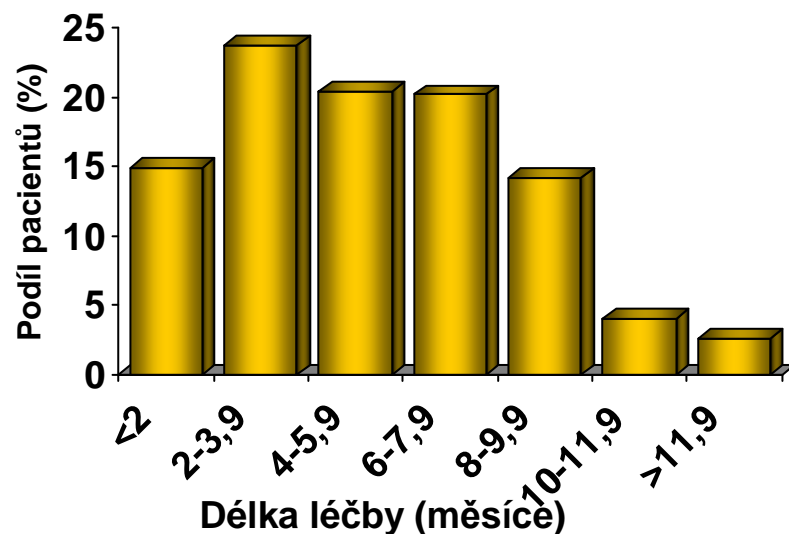
Průměrná denní dávka (mg) dle centra



	Celkem	2007	2008	2009	2010	2011
Brno						
Průměrná denní dávka	N=201	N=5	N=19	N=49	N=92	N=36
průměr (SD)	21.5 (8.2)	9.4 (0.9)	21.3 (5.1)	17.6 (6.0)	23.9 (9.4)	22.2 (5.5)
medián	25.0	10.0	23.6	17.6	25.0	25.0
min-max	2.5-100.0	8.1-10.0	10.0-25.0	10.0-25.0	2.5-100.0	5.0-25.4
Hradec Králové						
Průměrná denní dávka	N=52	---	N=2	N=18	N=26	N=6
průměr (SD)	23.4 (5.1)	---	29.2 (5.9)	21.7 (6.9)	24.9 (0.6)	20.6 (7.0)
medián	25.0	---	29.2	24.2	25.0	25.0
min-max	2.6-36.8	---	25.0-33.3	2.6-36.8	22.1-25.0	10.0-25.0
Olomouc						
Průměrná denní dávka	N=92	---	N=6	N=32	N=37	N=17
průměr (SD)	21.9 (5.5)	---	22.1 (4.1)	18.9 (6.4)	23.1 (5.0)	25.0 (0.0)
medián	25.0	---	23.8	18.5	25.0	25.0
min-max	1.1-25.8	---	14.4-25.0	1.1-25.0	1.3-25.8	25.0-25.0
FNKV						
Průměrná denní dávka	N=34	---	N=2	N=11	N=16	N=5
průměr (SD)	24.4 (3.2)	---	25.0 (0.0)	25.0 (0.0)	23.8 (4.7)	25.0 (0.0)
medián	25.0	---	25.0	25.0	25.0	25.0
min-max	6.3-25.0	---	25.0-25.0	25.0-25.0	6.3-25.0	25.0-25.0
VFN Praha						
Průměrná denní dávka	N=56	N=5	N=1	N=26	N=20	N=4
průměr (SD)	22.4 (6.0)	16.3 (10.2)	25.0	23.5 (3.3)	22.7 (6.9)	21.3 (7.5)
medián	25.0	20.0	25.0	25.0	25.0	25.0
min-max	1.6-25.0	1.6-25.0	25.0-25.0	15.0-25.0	2.3-25.0	10.0-25.0
Jiné						
Průměrná denní dávka	---	---	---	N=1	N=3	N=3
průměr (SD)	---	---	---	25.0	25.0 (0.0)	20.0 (8.7)
medián	---	---	---	25.0	25.0	25.0
min-max	---	---	---	25.0-25.0	25.0-25.0	10.0-25.0

Průběh léčby – léčba ukončena

Průběh léčby



Počet cyklů

N	406
mean (SD)	5.1 (2.7)
median	4.0
min-max	0.5-19.0

Délka léčby

N	396
mean (SD)	5.5 (3.3) měsíce
median	5.2 měsíce
min-max	0.1-26.0 měsíce

Celková kumulativní dávka

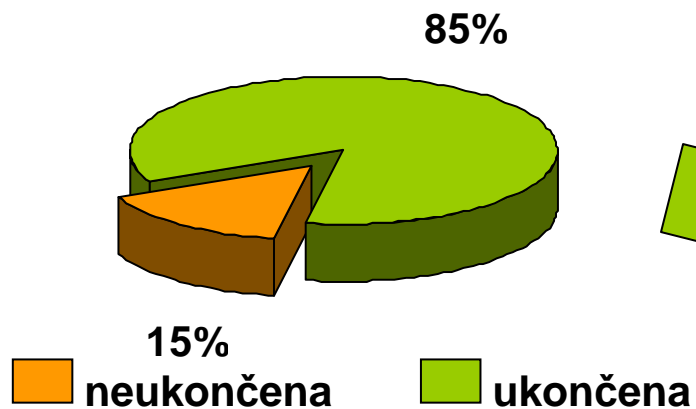
N	403
mean (SD)	2 108.9 (1 330.2) mg
median	1 925.0 mg
min-max	20.0-5 775.0 mg

Průměrná denní dávka

N	403
mean (SD)	22.1 (7.0) mg
median	25.0 mg
min-max	1.1-100.0 mg

Průběh léčby

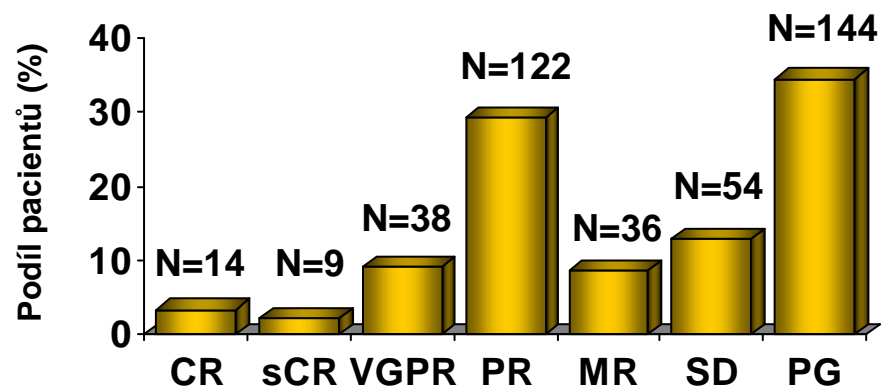
Léčba



Léčebná odpověď (N=417)

sCR	9 (2.2%)
CR	14 (3.4%)
VGPR	38 (9.1%)
PR	122 (29.3%)
MR	36 (8.6%)
SD	54 (12.9%)
PG	144 (34.5%)

Léčebná odpověď



		2009	2010
ORR	183 (43.9%)	14 (22%)	49 (36,3%)
CBR	219 (52.5%)		

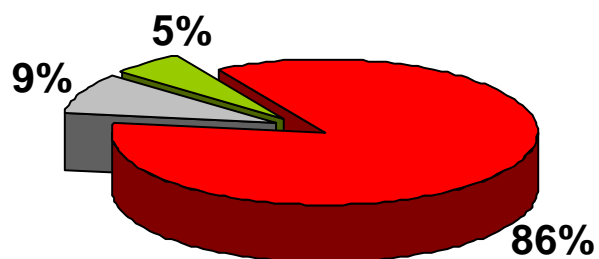
ORR = léčebná odpověď PR a lepší

CBR = léčebná odpověď MR a lepší

... léčebná odpověď musí vydržet > 60 dnů !

Nežádoucí příhody

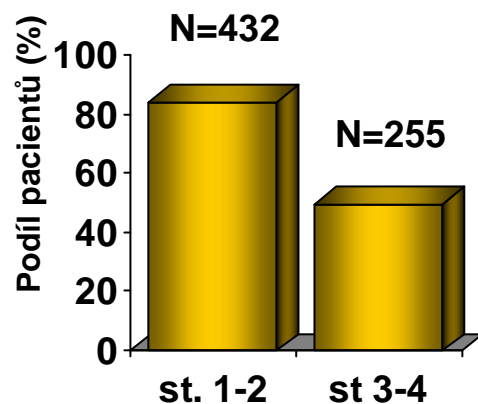
Výskyt



■ ne ■ ano
■ neuvedeno

Přehled

	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
Trombocyt. před léčbou (N=463)	343 (74.1%)	92 (19.9%)	14 (3.0%)	10 (2.2%)	4 (0.9%)
Neuropatie vstupně (N=464)	252 (54.3%)	114 (24.6%)	78 (16.8%)	17 (3.7%)	3 (0.6%)
Neuropatie po léčbě (N=425)	269 (63.3%)	93 (21.9%)	49 (11.5%)	14 (3.3%)	(0.0%)
Nausea, zvracení (N=427)	366 (85.7%)	41 (9.6%)	16 (3.7%)	4 (0.9%)	(0.0%)
Nechutenství (N=429)	363 (84.6%)	44 (10.3%)	20 (4.7%)	2 (0.5%)	(0.0%)
Průjem (N=427)	356 (83.4%)	37 (8.7%)	27 (6.3%)	7 (1.6%)	(0.0%)
Zácpa (N=428)	374 (87.4%)	32 (7.5%)	19 (4.4%)	3 (0.7%)	(0.0%)
Únava, slabost (N=431)	220 (51.0%)	132 (30.6%)	68 (15.8%)	11 (2.6%)	(0.0%)
Trombosa, embolie (N=427)	403 (94.4%)	2 (0.5%)	5 (1.2%)	15 (3.5%)	2 (0.5%)
Infekční komplikace (N=431)*	187 (43.4%)	55 (12.8%)	118 (27.4%)	58 (13.5%)	9 (2.1%)
Trombocytopenie (N=428)	180 (42.1%)	119 (27.8%)	52 (12.1%)	46 (10.7%)	31 (7.2%)
Neutropenie (N=428)**	137 (32.0%)	69 (16.1%)	64 (15.0%)	122 (28.5%)	35 (8.2%)
Anemie (N=427)	89 (20.8%)	116 (27.2%)	155 (36.3%)	53 (12.4%)	14 (3.3%)

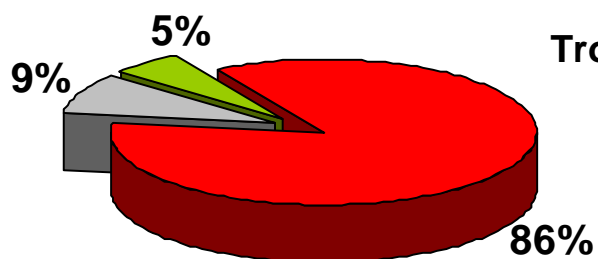


*U 4 pacientů byl NÚ st. 5.

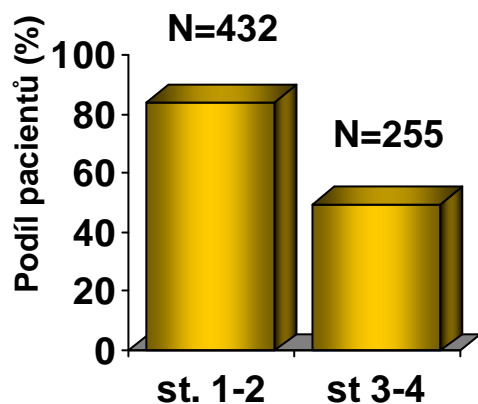
** U 1 pacienta byl NÚ st.5.

Nežádoucí příhody

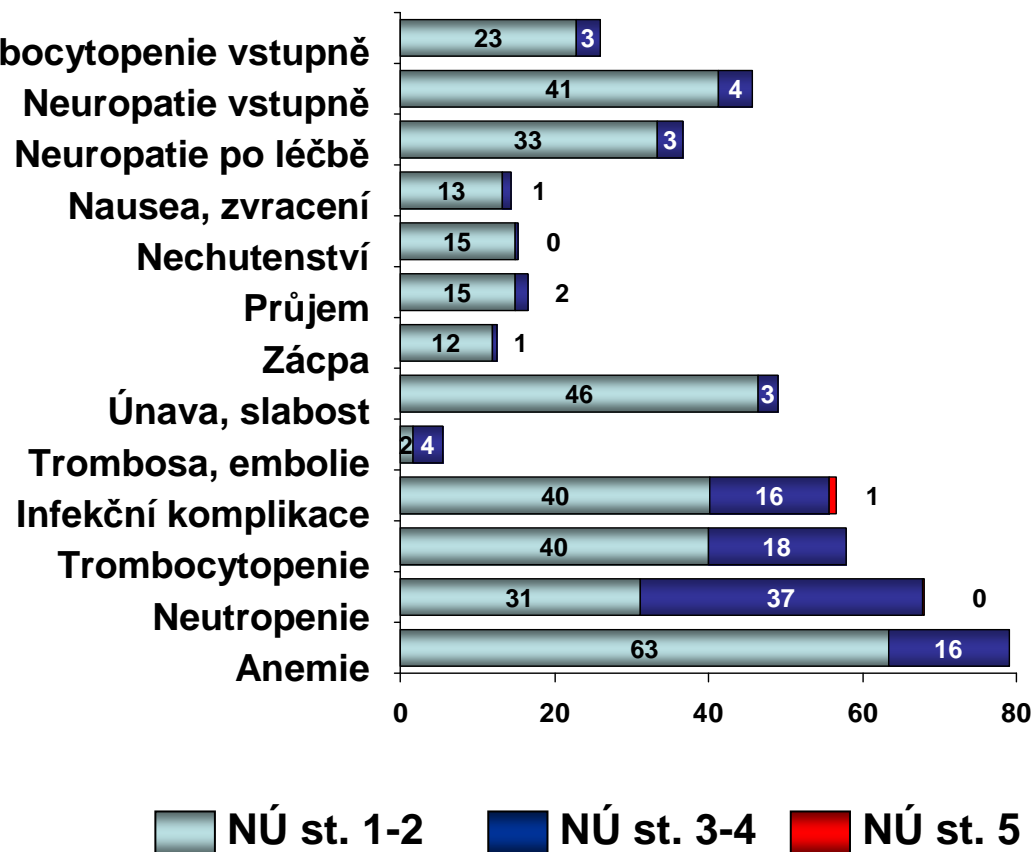
Výskyt



■ ne ■ ano
■ neuvedeno



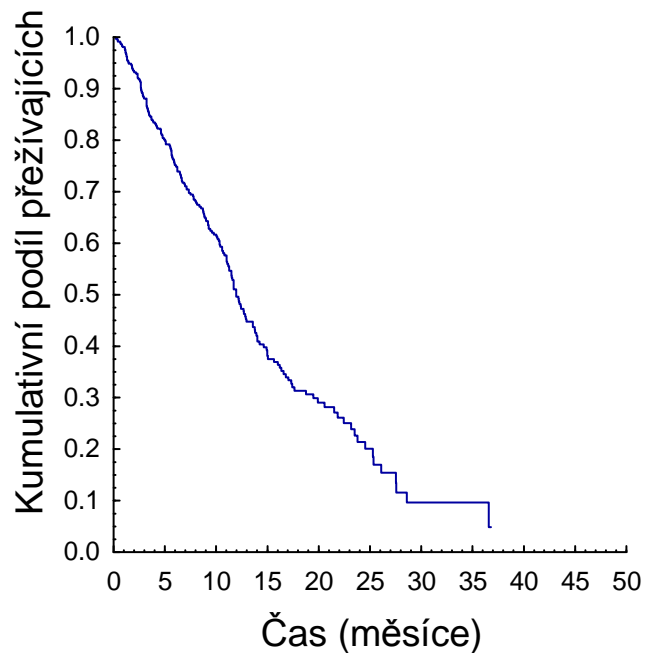
Přehled



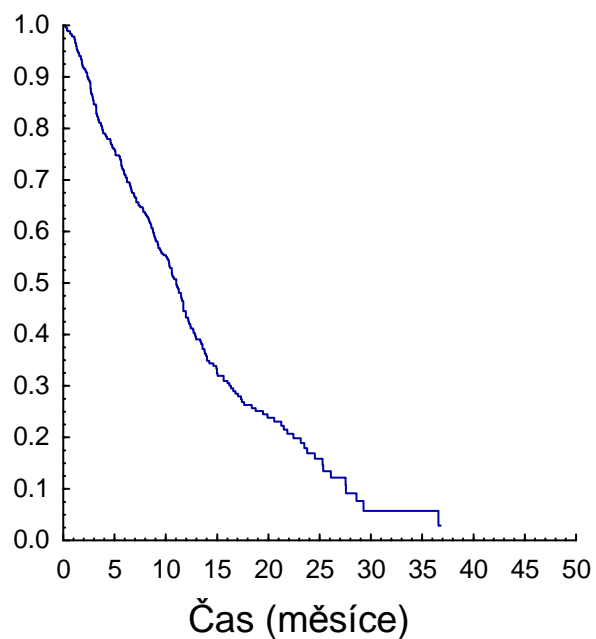
■ NÚ st. 1-2 ■ NÚ st. 3-4 ■ NÚ st. 5

Analýza přežití u pacientů s ukončenou léčbou

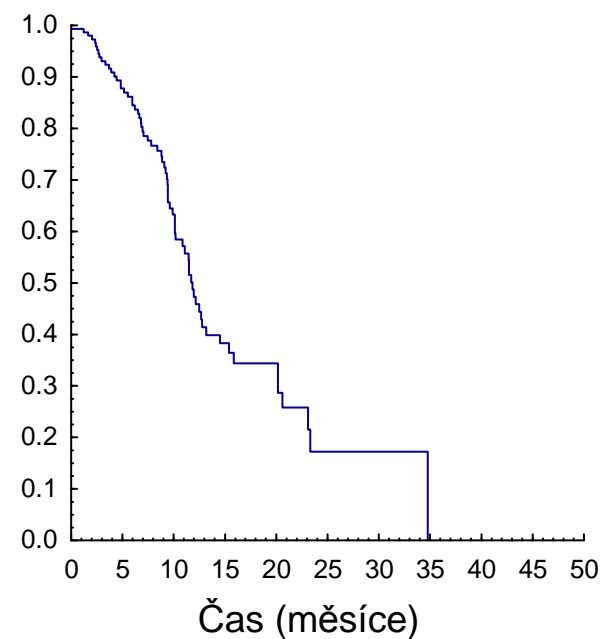
TTP



PFS



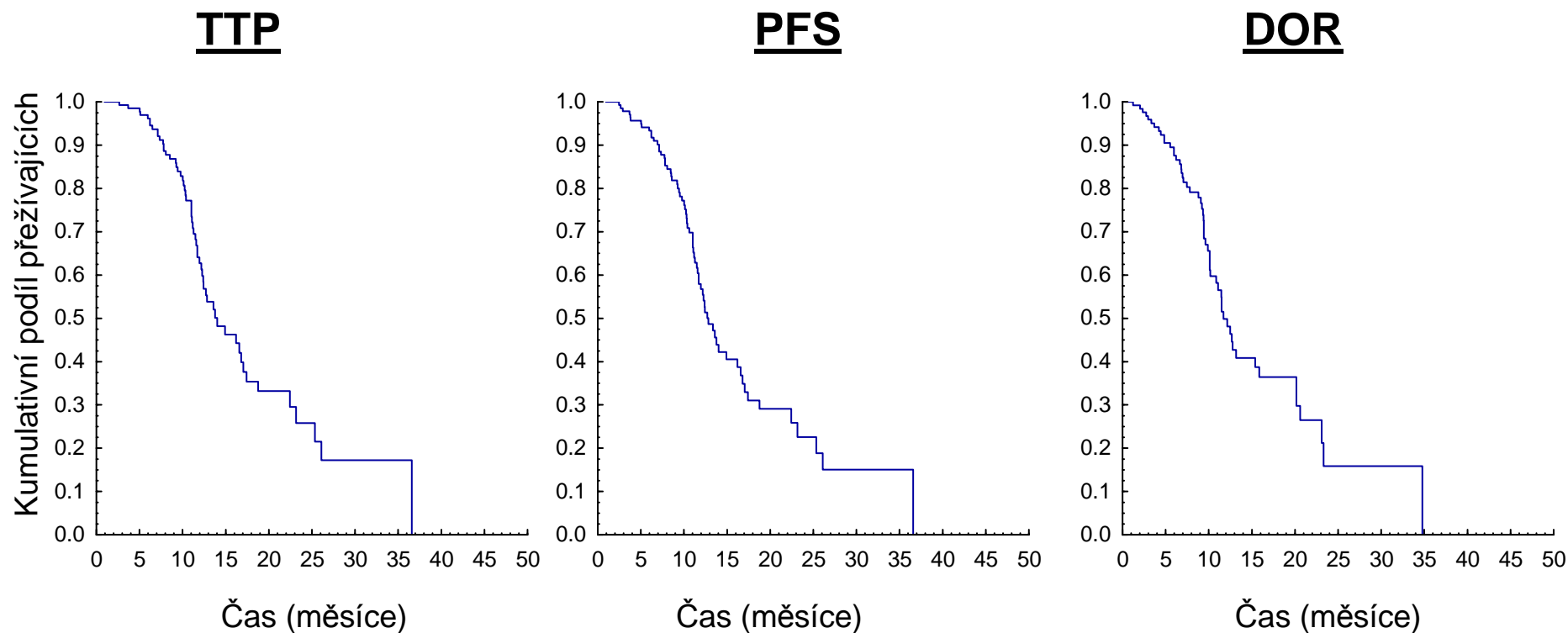
DOR



	TTP	PFS	DOR
N	373	373	157
Medián přežití	12.0 měsíce	11.0 měsíce	11.8 měsíce
jednoleté přežití	49.6%	43.3%	47.3%
5-95% IS	43.7-55.5%	37.7-48.9%	36.8-57.8%

pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití u senzitivních pacientů

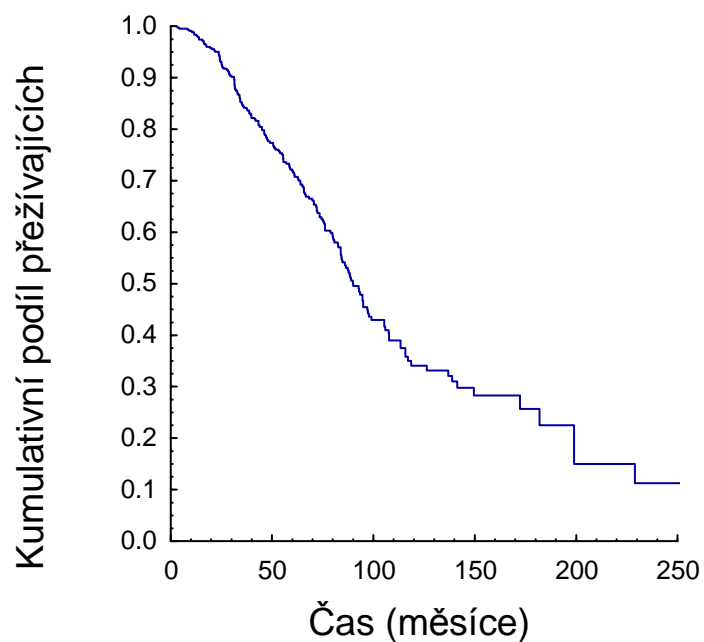


	TTP	PFS	DOR
N	144	144	135
Medián přežití	14.0 měsíce	12.9 měsíce	11.7 měsíce
jednoleté přežití	62.8%	56.7%	49.9%
5-95% IS	52.7-72.9%	46.9-66.6%	38.4-61.3%

pouze pacienti s relapsem

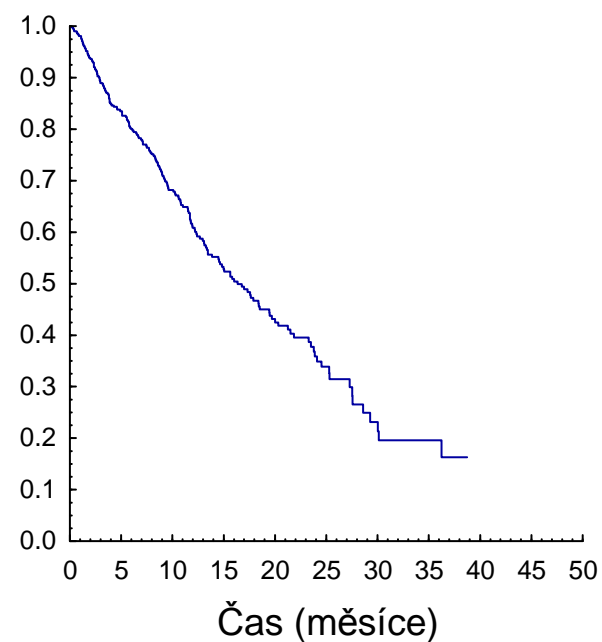
Analýza přežití

OS od diagnózy



	N=432
Medián přežití	90.1 měsíců
pětileté přežití	72.2 %
5-95% IS	67.5-76.9 %

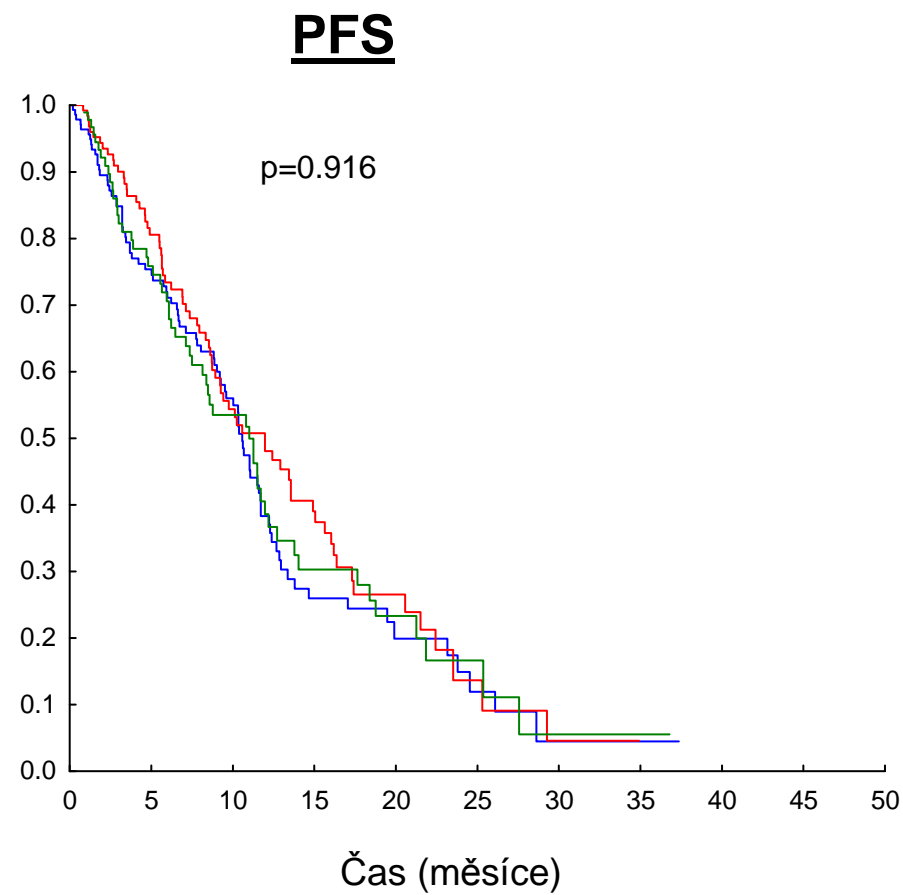
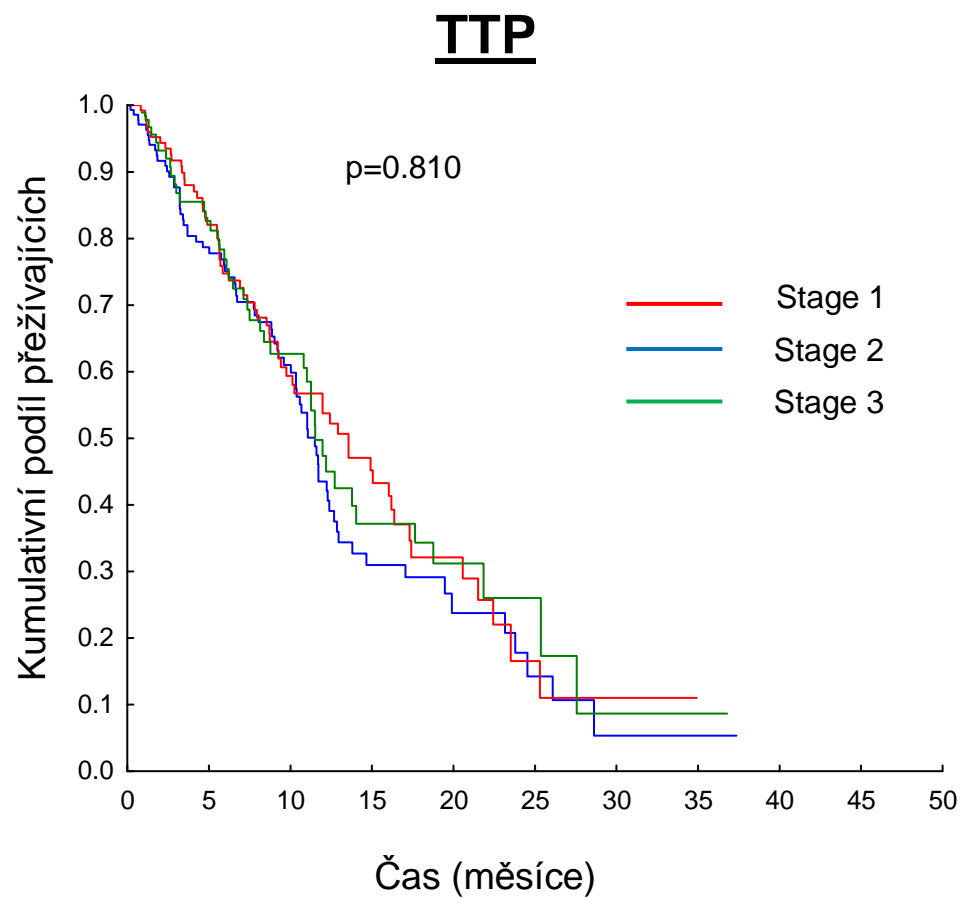
OS od zahájení aktuální léčby



	N=432
Medián přežití	16.4 měsíce
jednoleté přežití	60.9 %
5-95% IS	55.5-66.3 %

pouze pacienti s relapsem

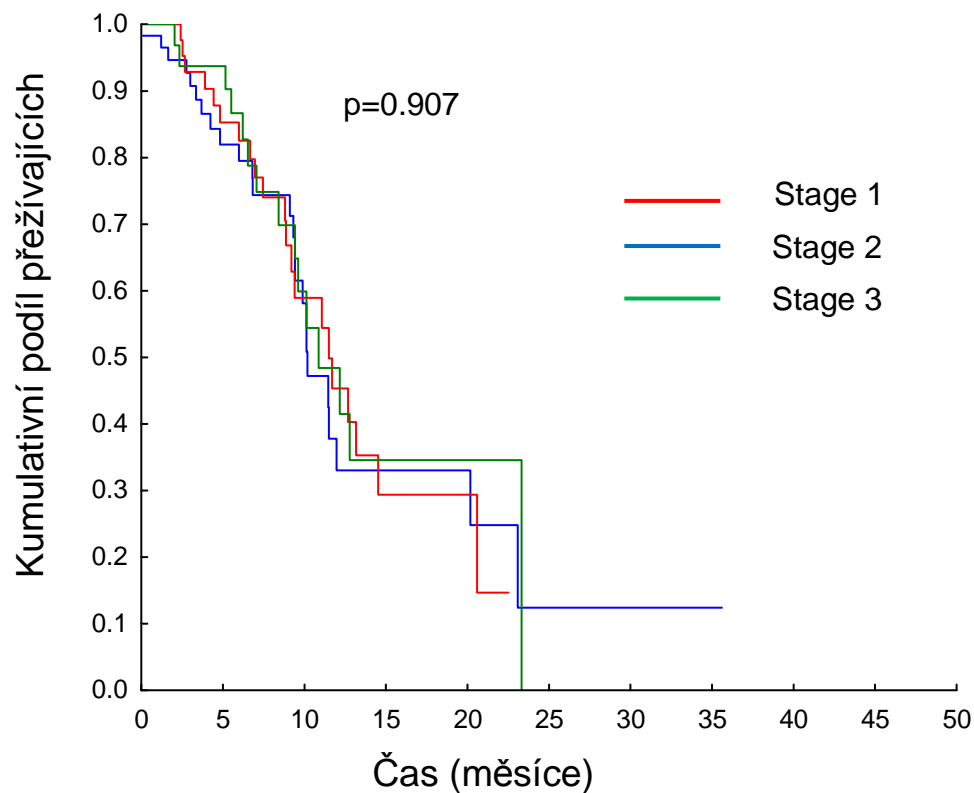
Analýza přežití dle ISS



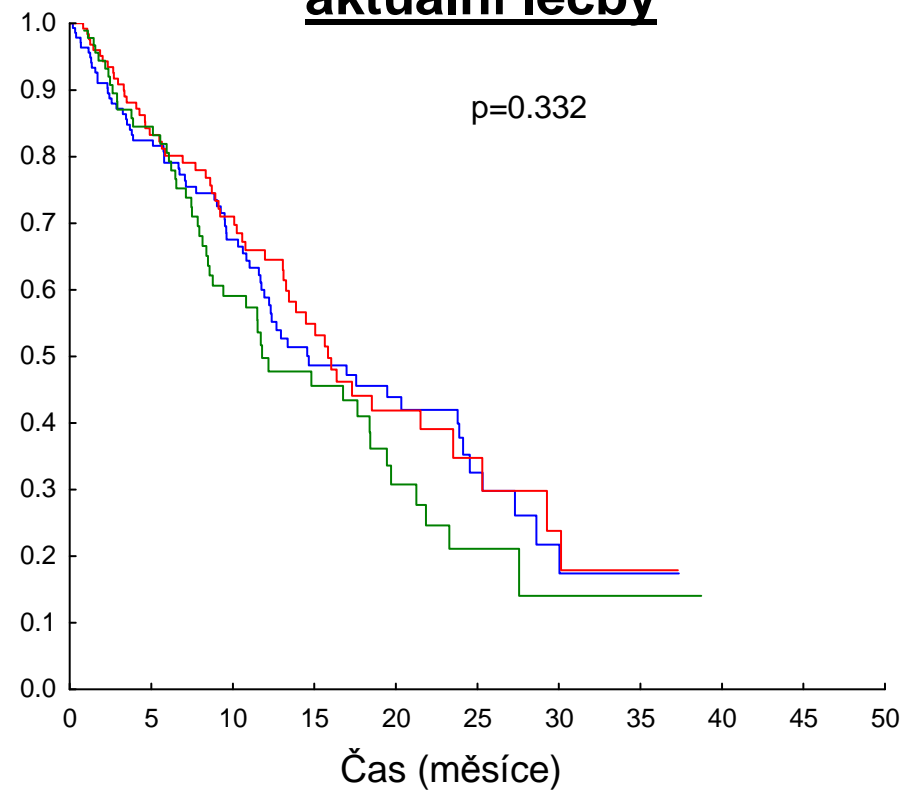
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle ISS

DOR



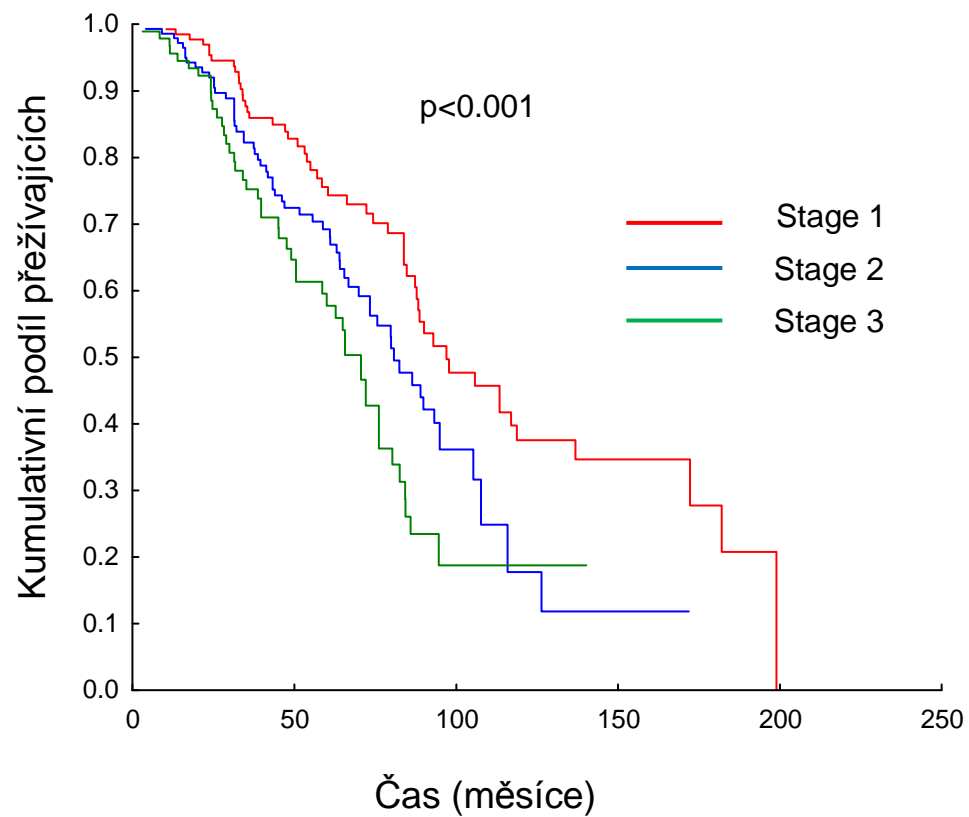
OS od zahájení aktuální léčby



Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

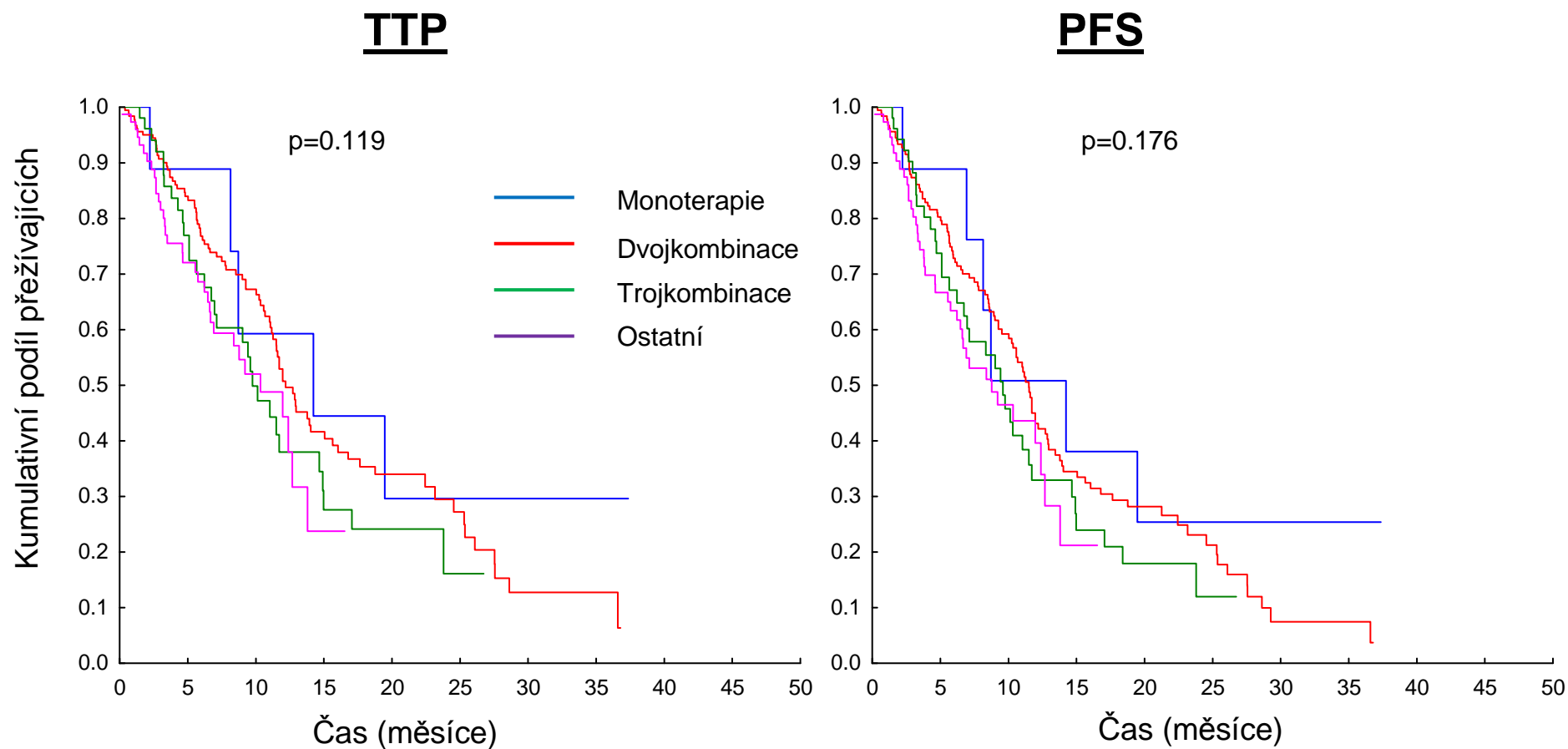
Analýza přežití dle ISS

OS od diagnózy



Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

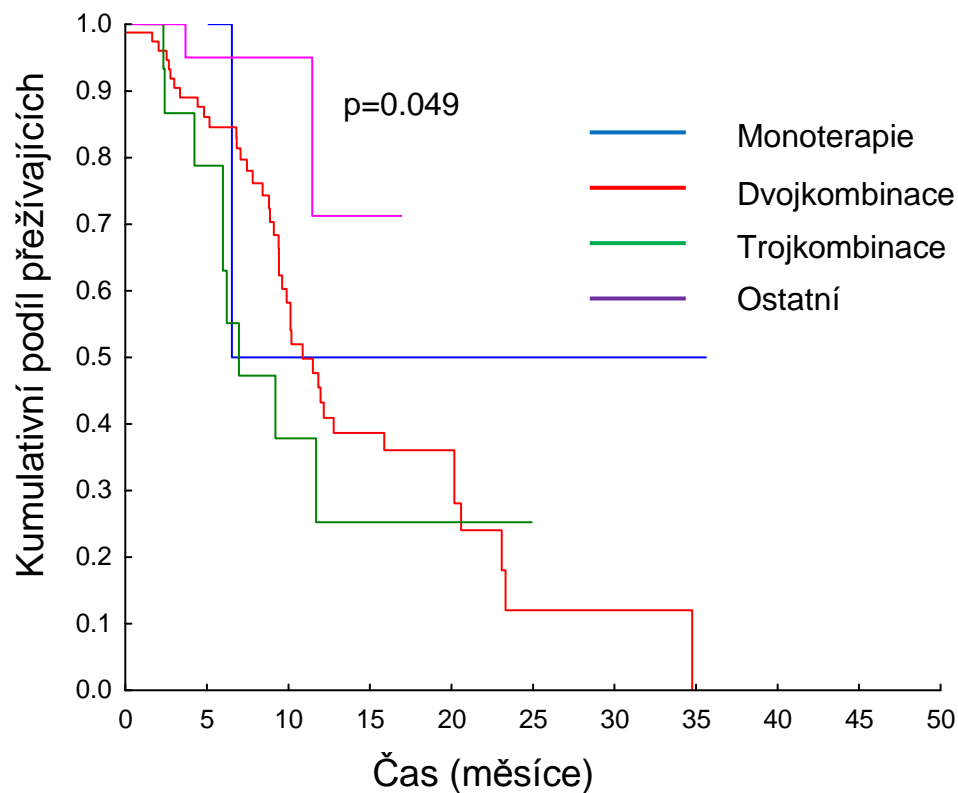
Analýza přežití dle kombinace léčby



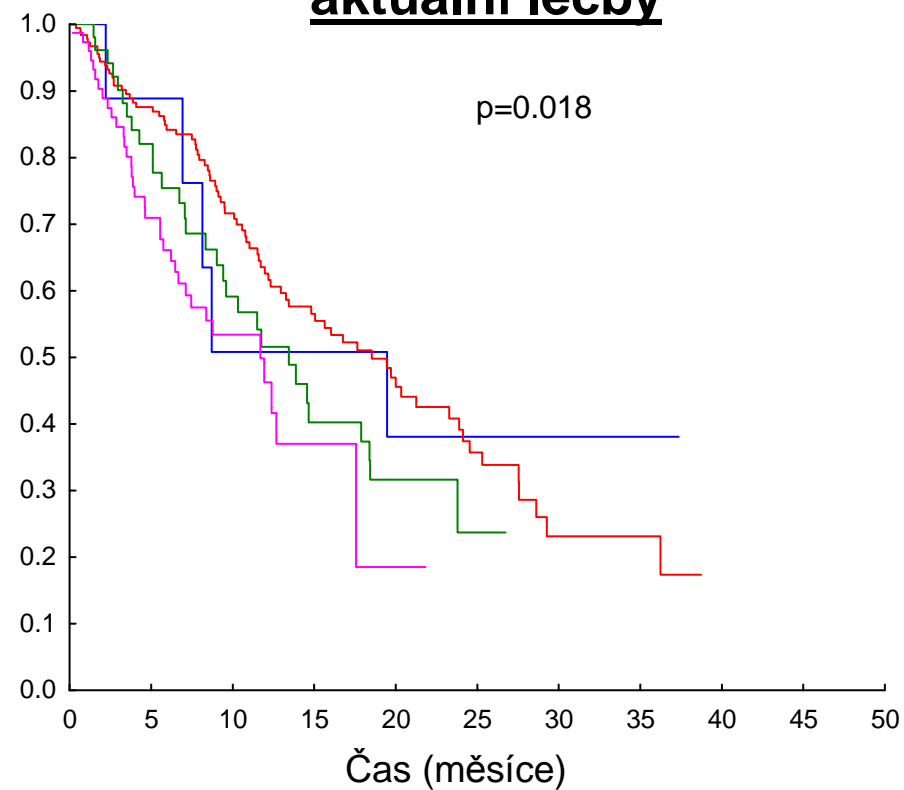
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle kombinace léčby

DOR



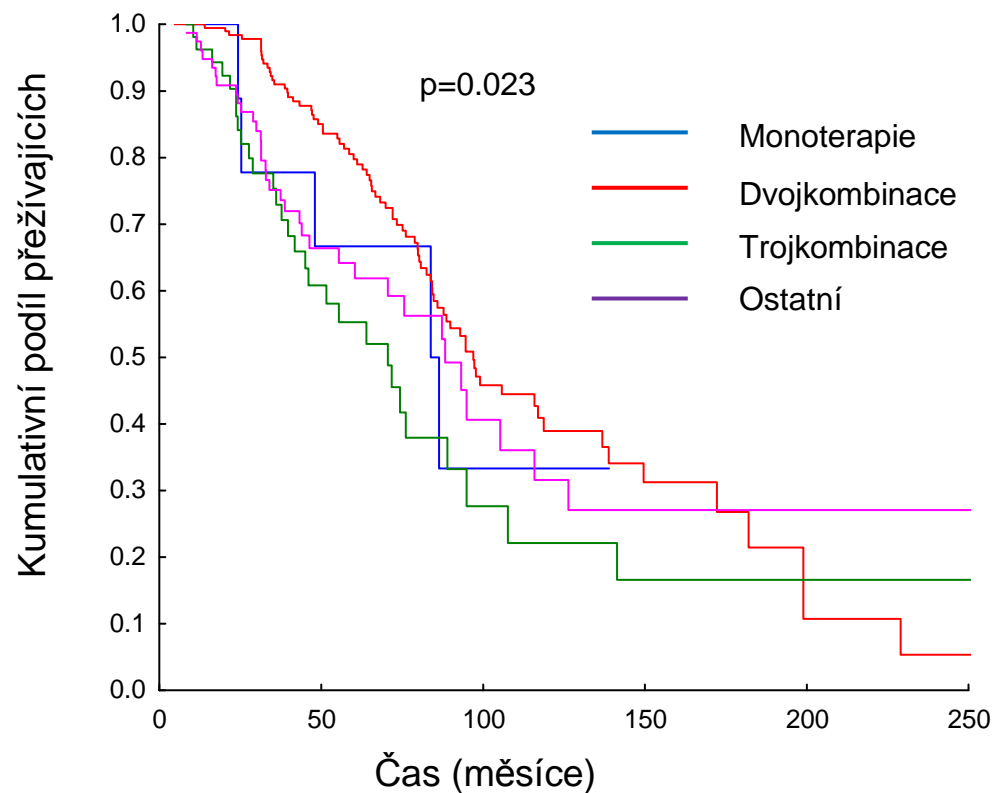
OS od zahájení aktuální léčby



Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle kombinace léčby

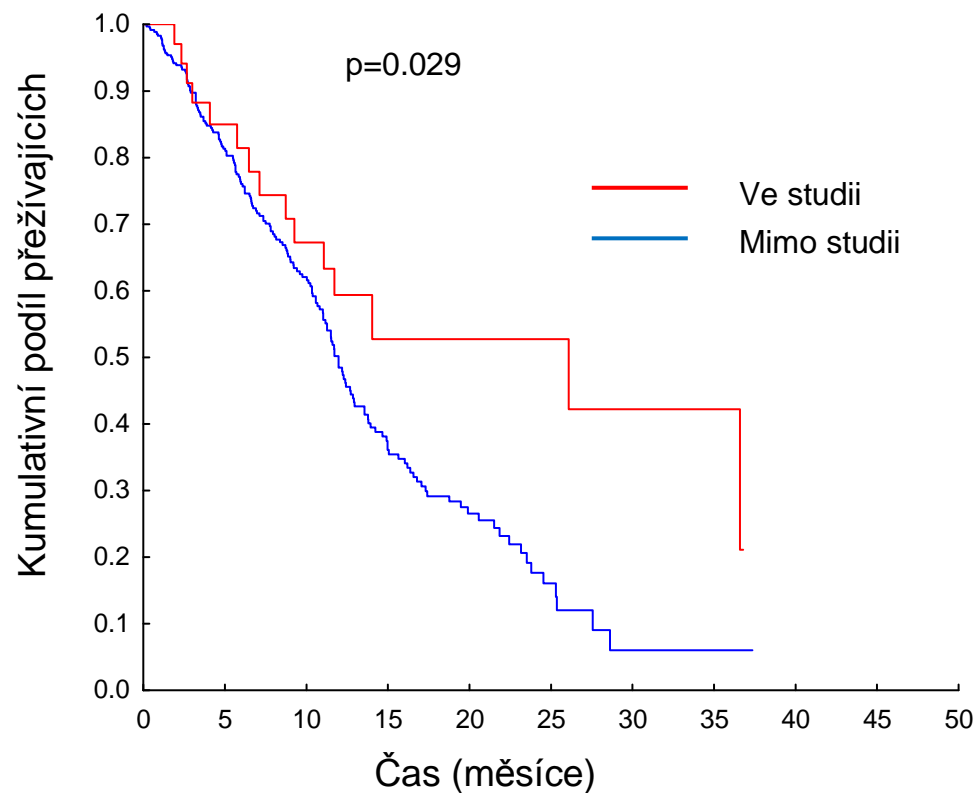
OS od diagnózy



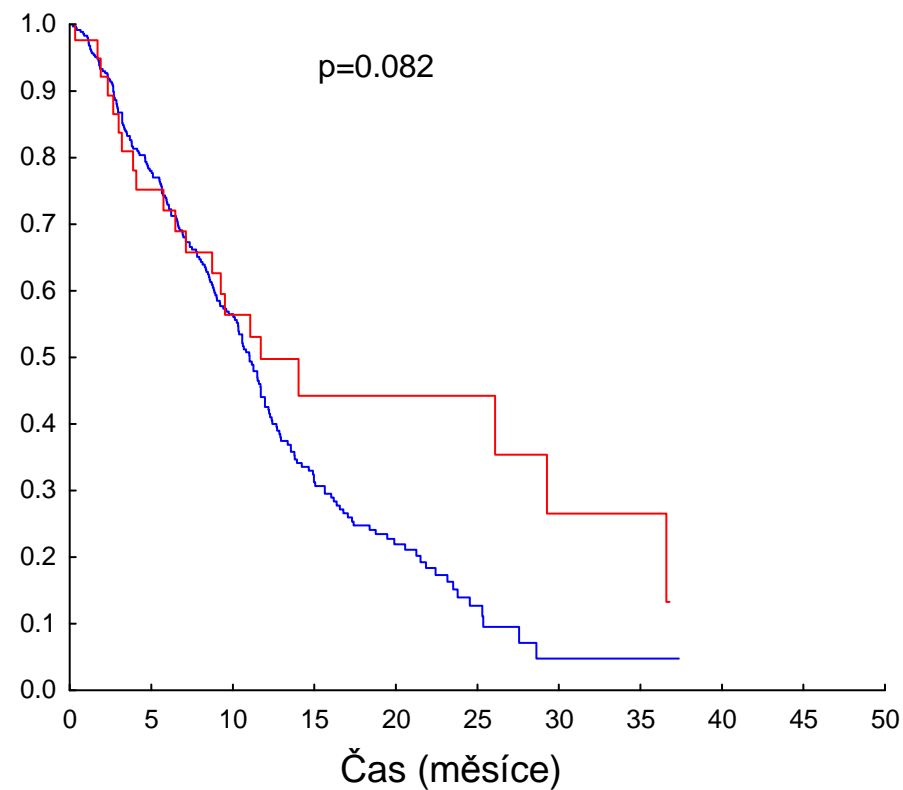
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle začlenění do studie

TTP



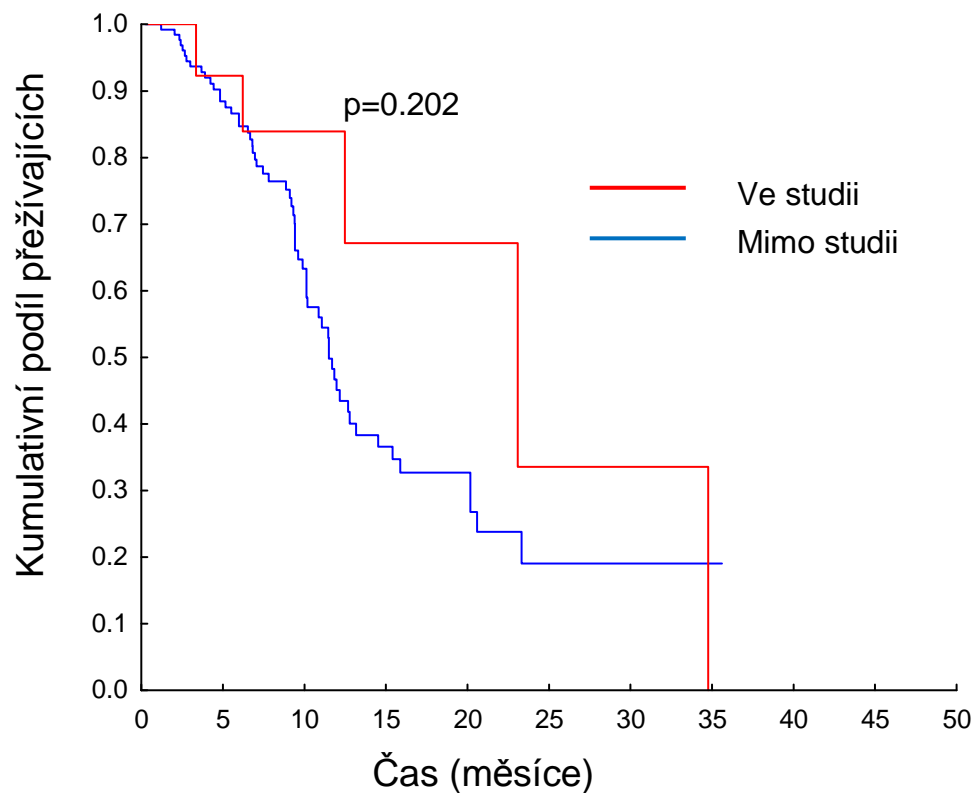
PFS



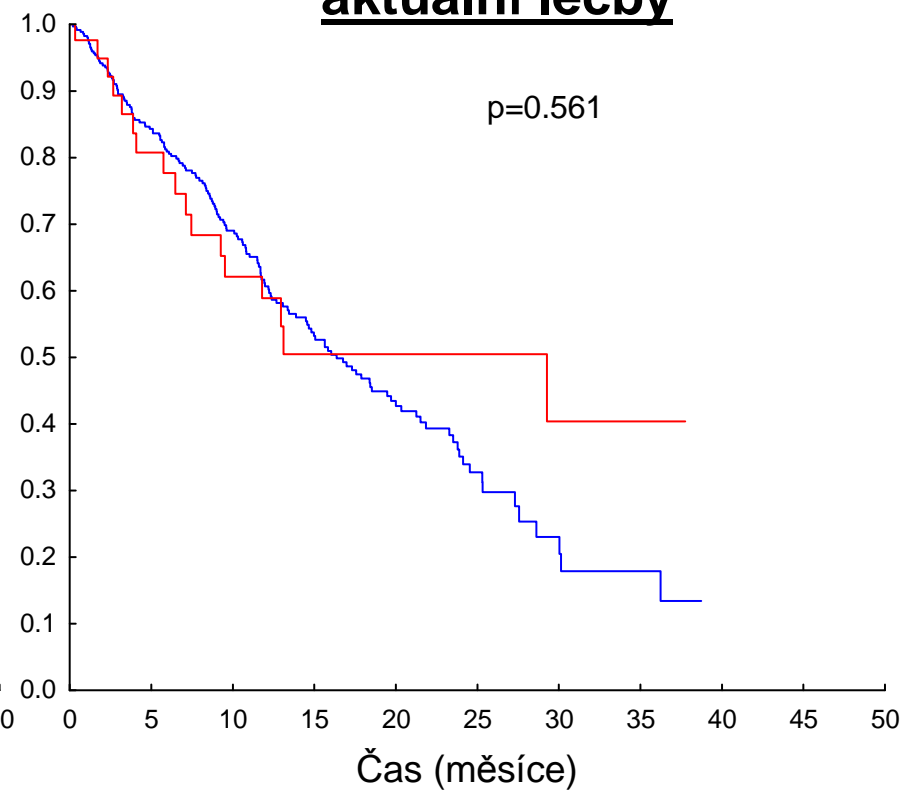
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle začlenění do studie

DOR



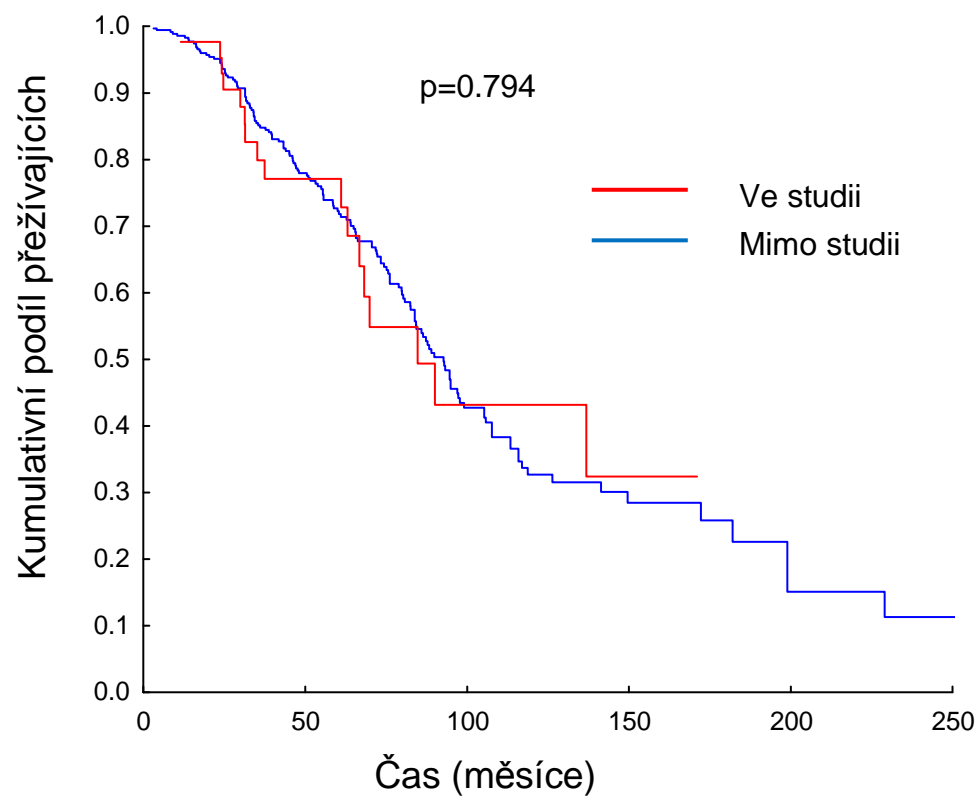
OS od zahájení aktuální léčby



Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle začlenění do studie

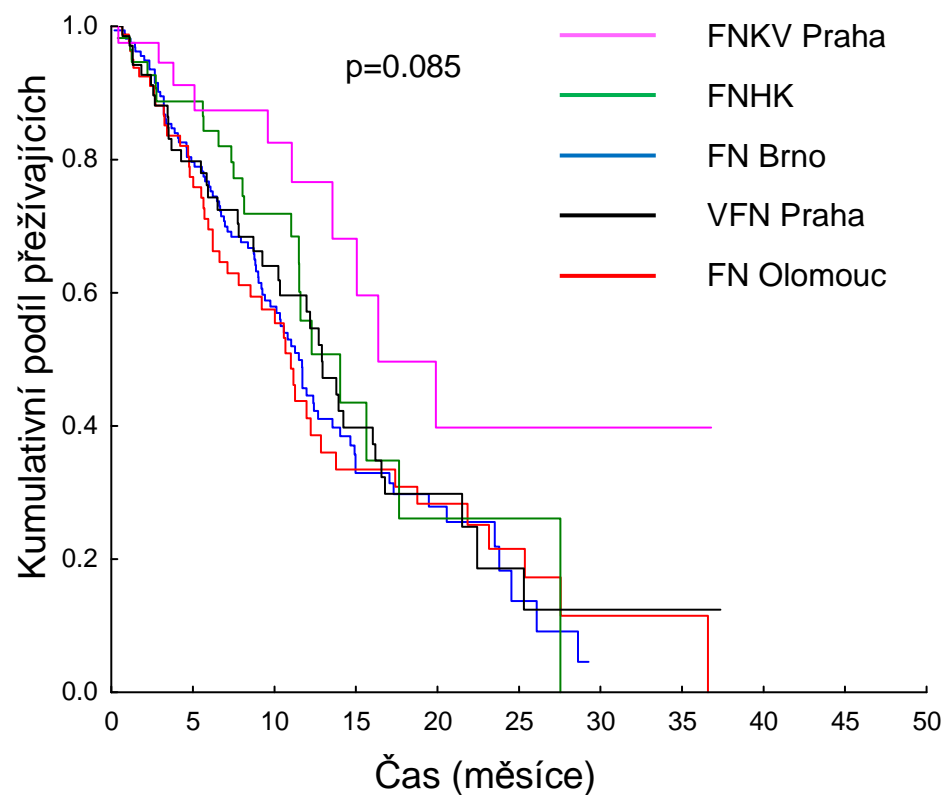
OS od diagnózy



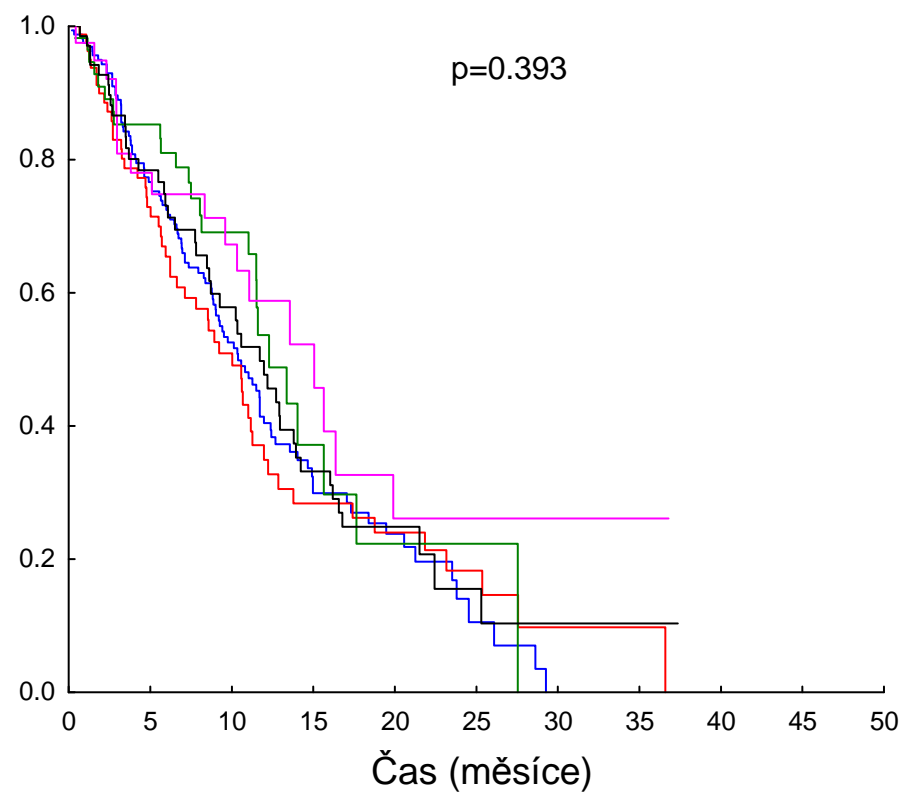
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle centra

TTP



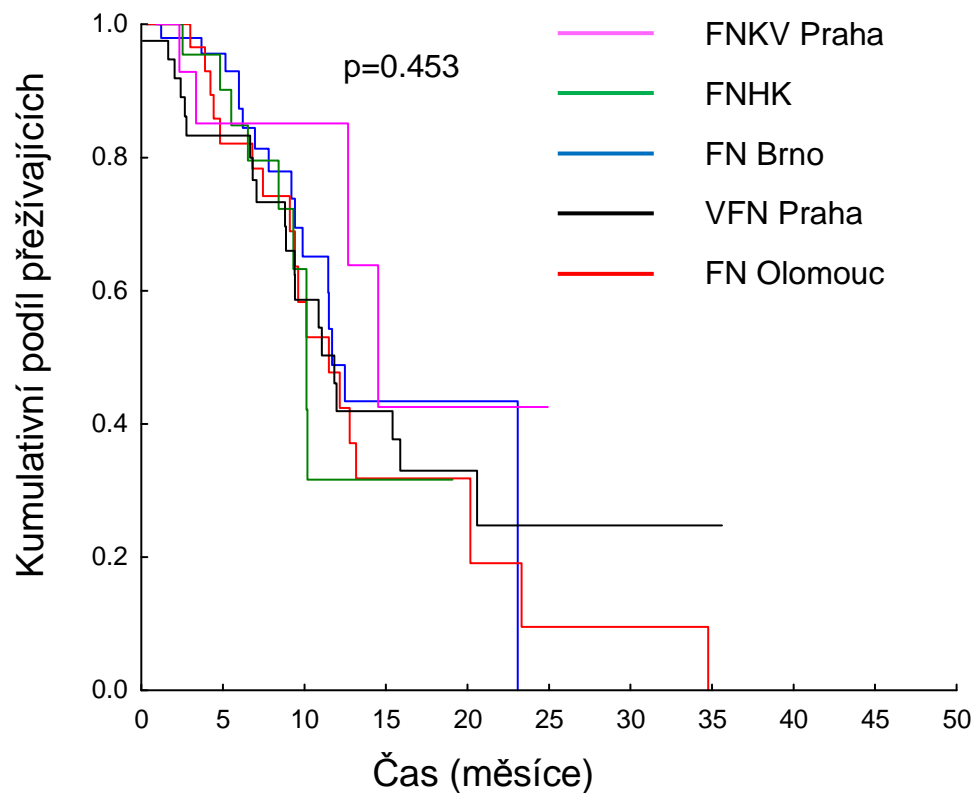
PFS



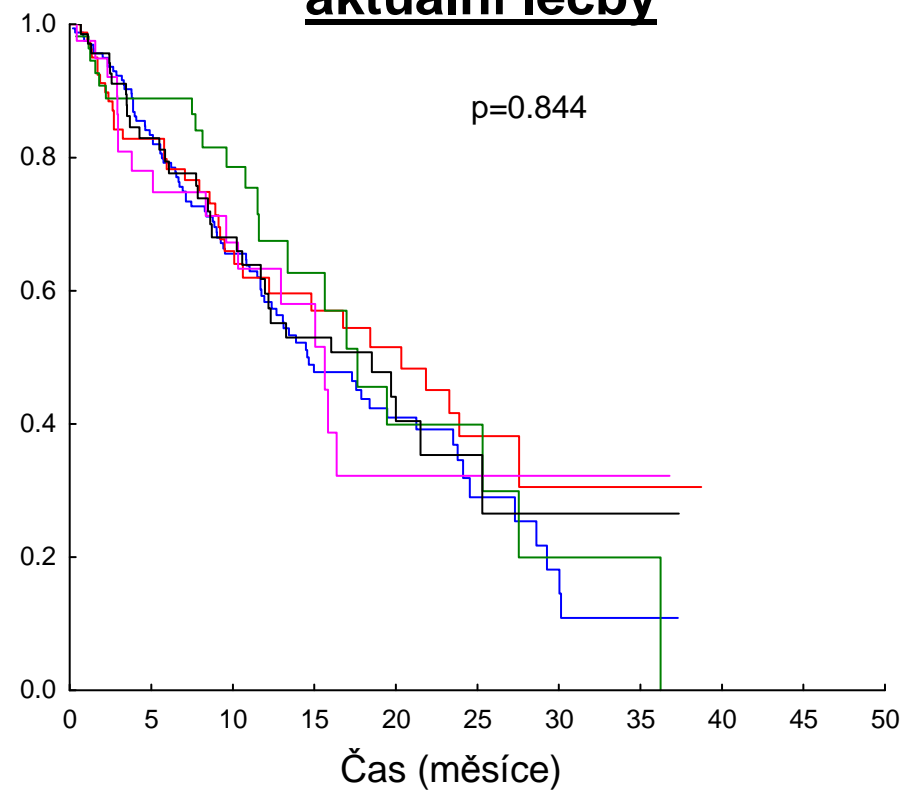
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle centra

DOR



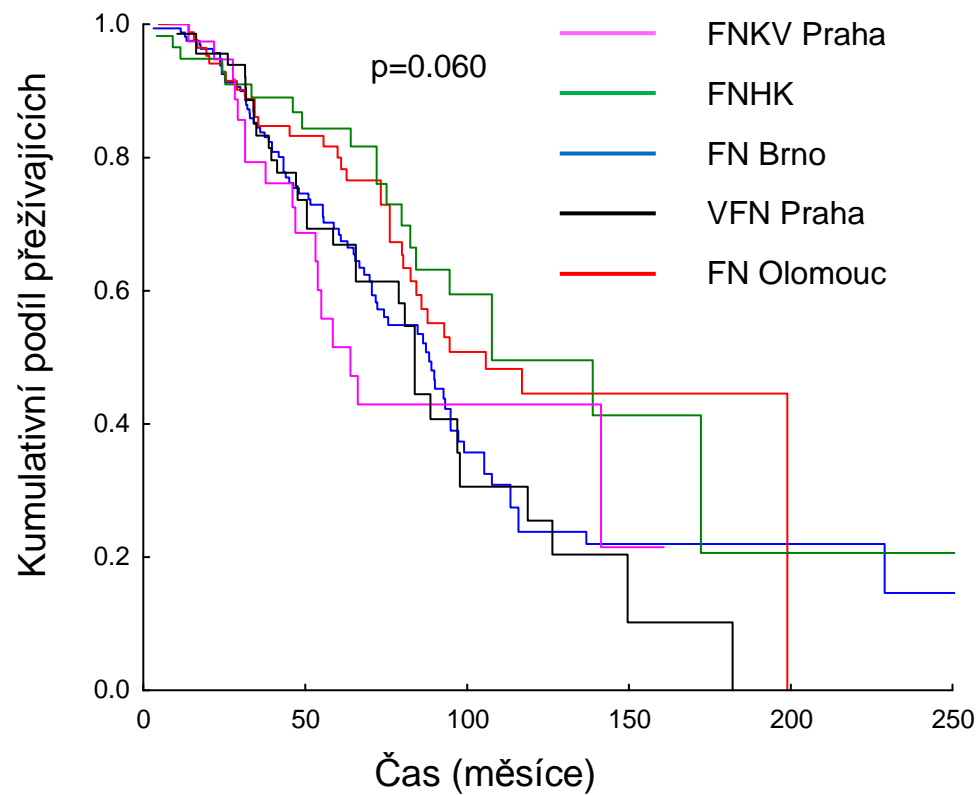
OS od zahájení aktuální léčby



Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle centra

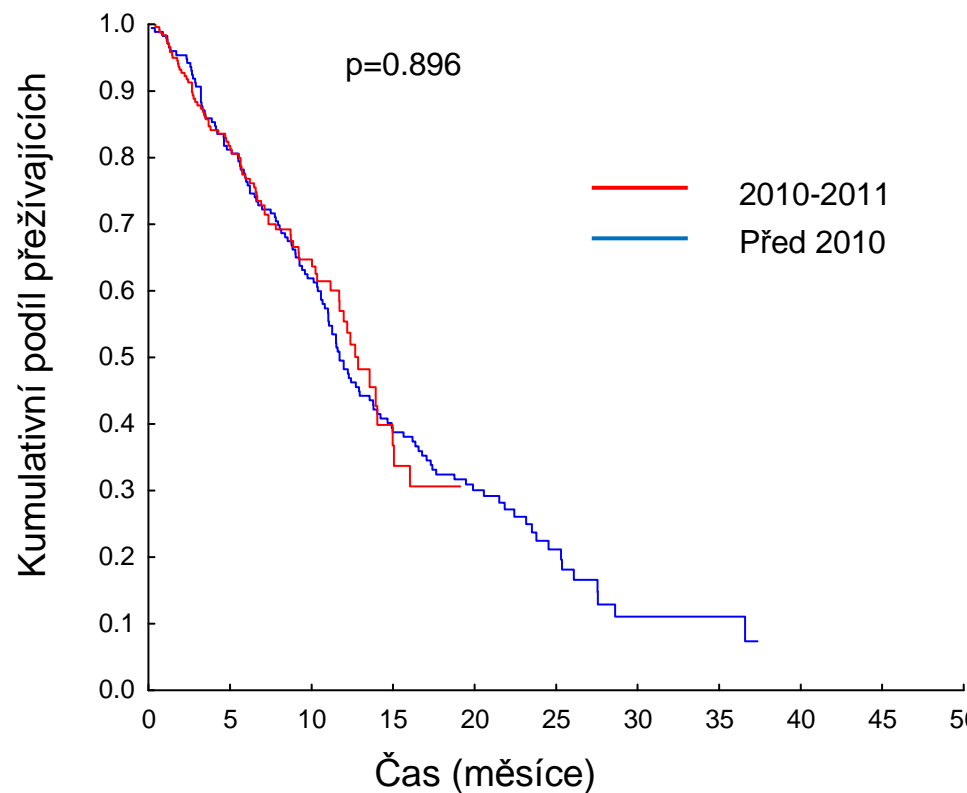
OS od diagnózy



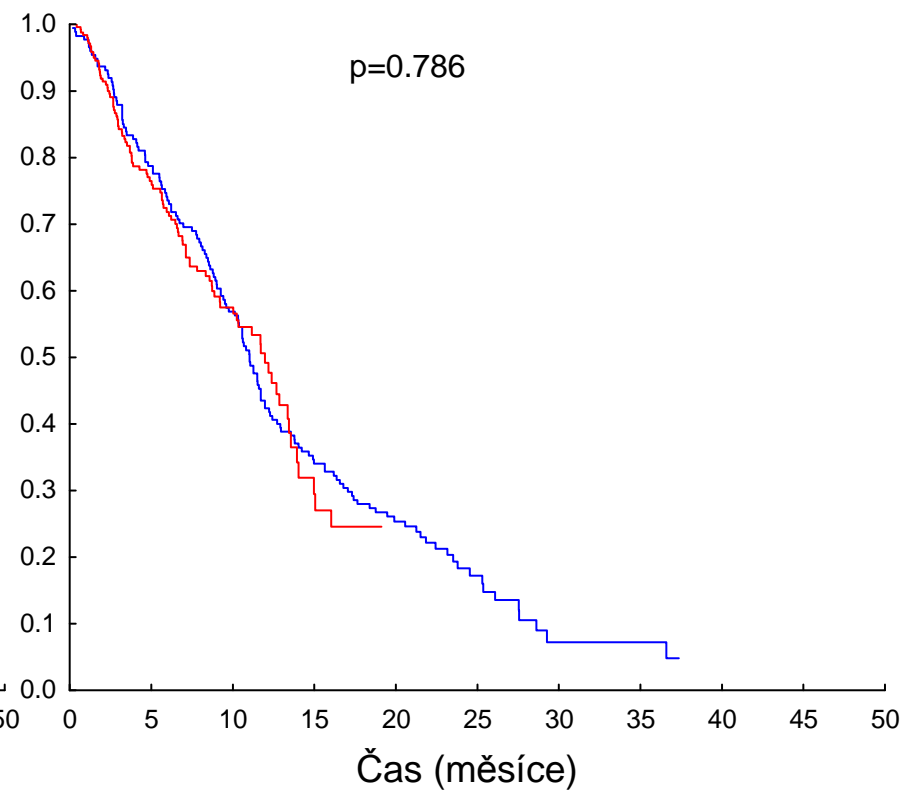
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle data zahájení léčby

TTP



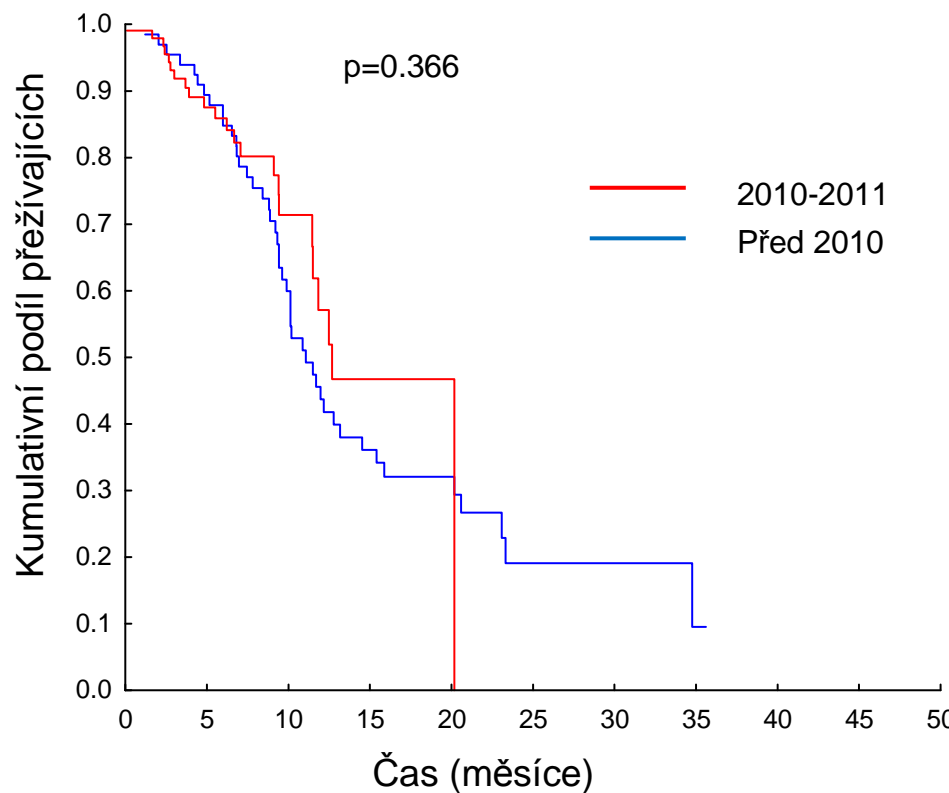
PFS



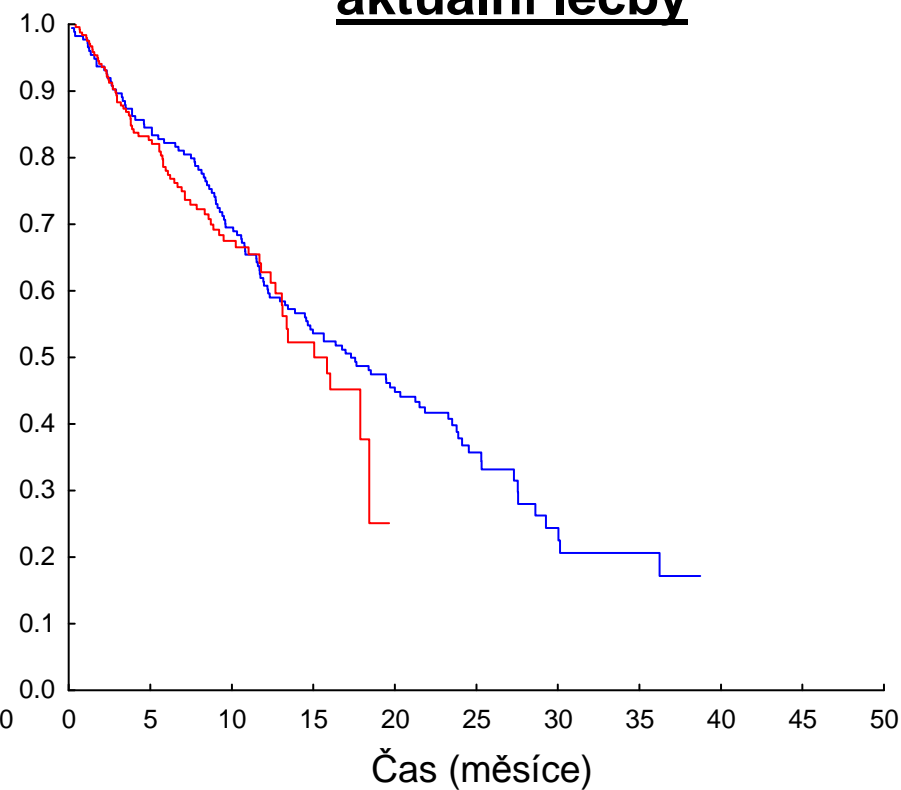
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle data zahájení léčby

DOR



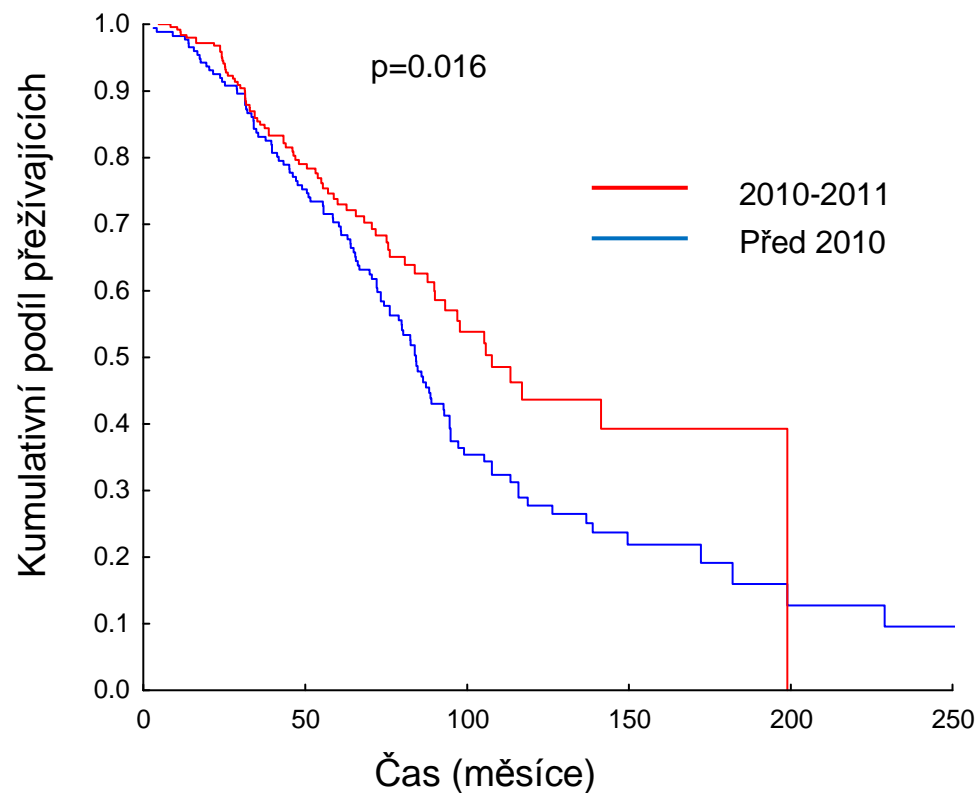
OS od zahájení aktuální léčby



Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle data zahájení léčby

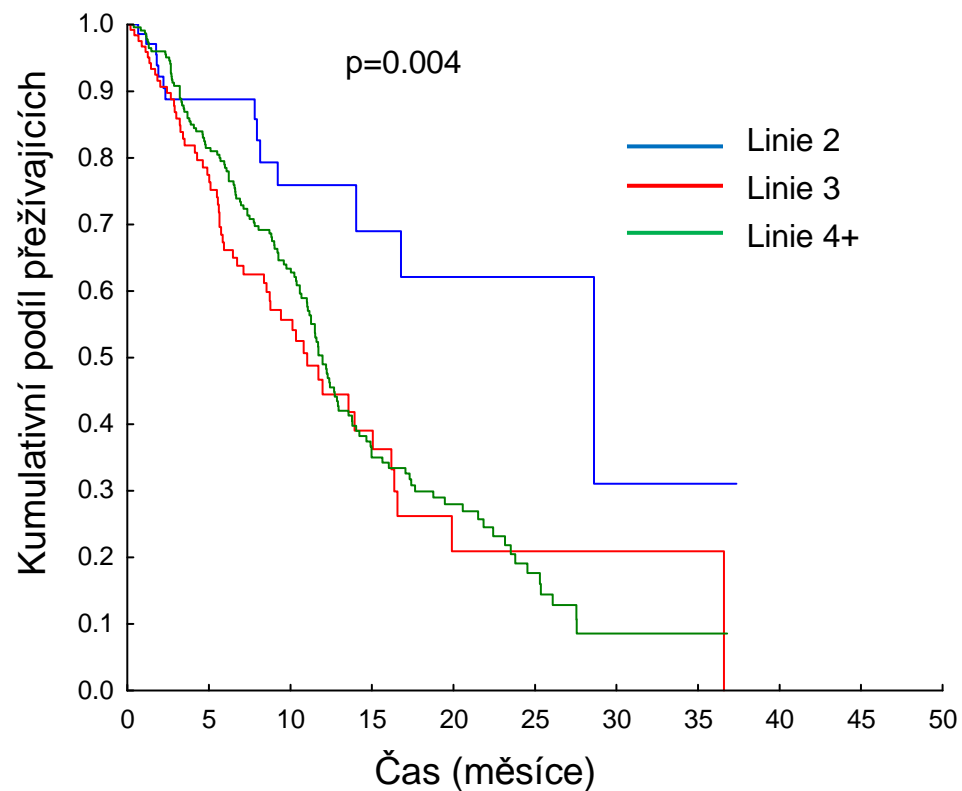
OS od diagnózy



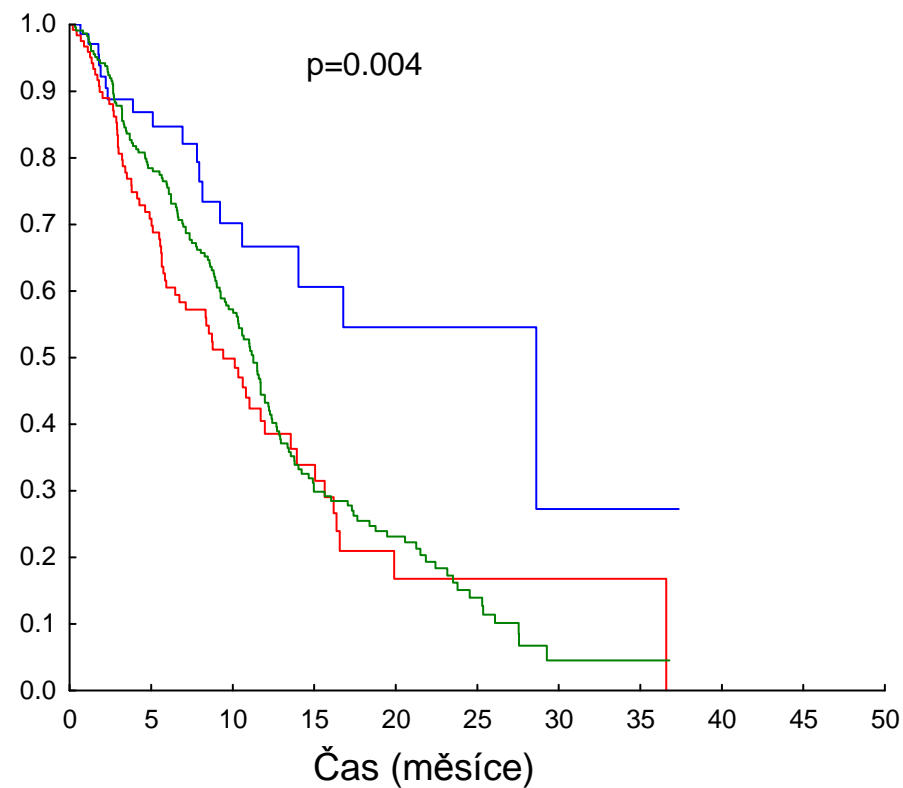
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle linie nasazení léčby

TTP



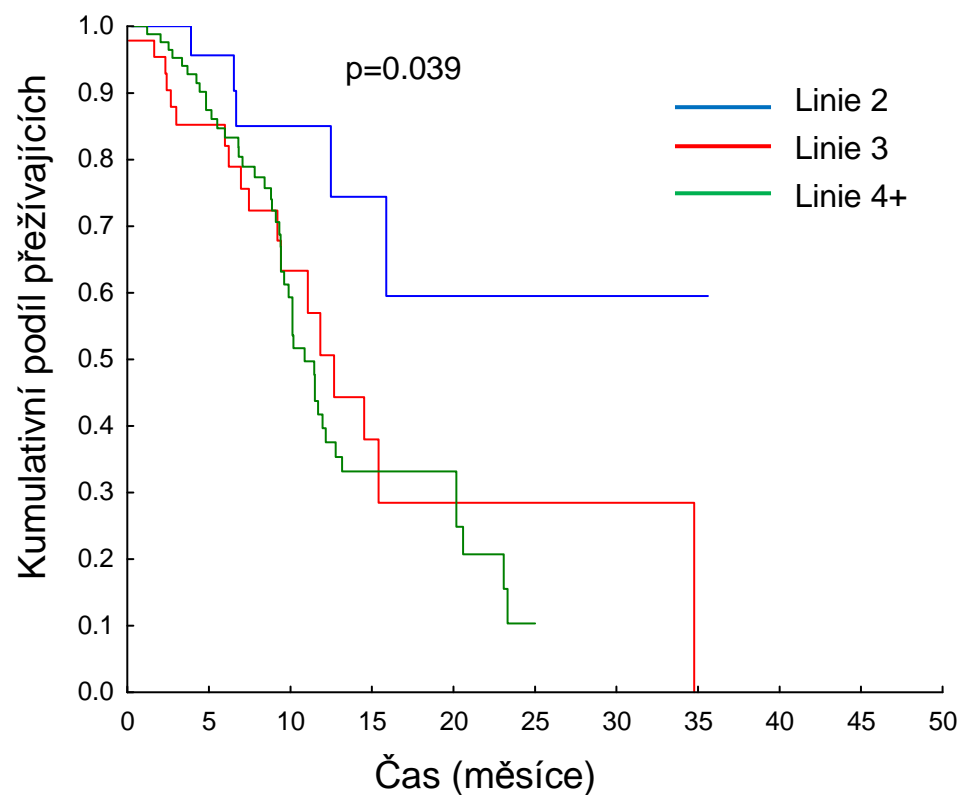
PFS



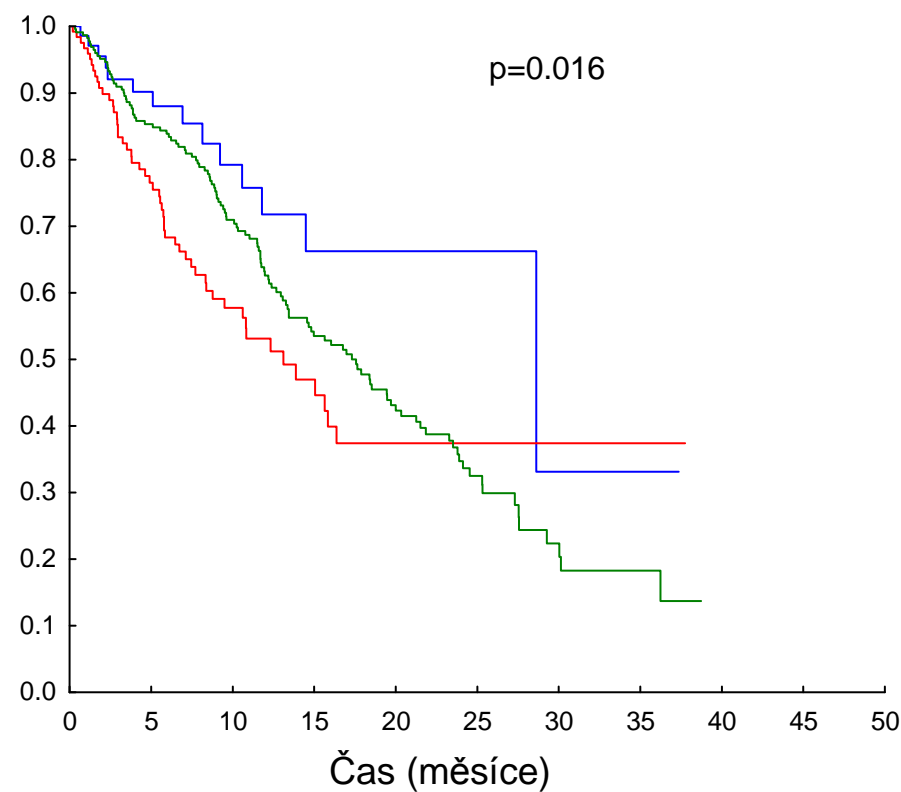
Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle linie nasazení léčby

DOR



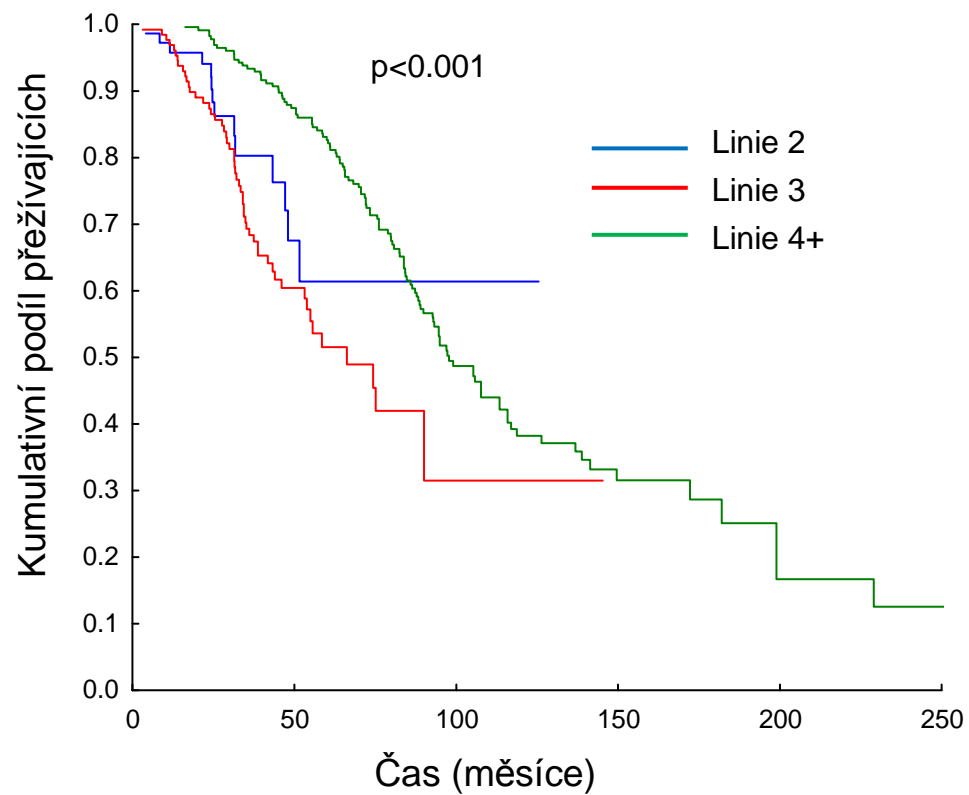
OS od zahájení aktuální léčby



Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Analýza přežití dle linie nasazení léčby

OS od diagnózy



Statistická významnost testována log rank testem; pouze pacienti s relapsem

Závěry: léčba MM LP Revlimid v ČR

- **nadále výrazně horší výsledky než registrační studie MM-009 a MM-010**
 - ORR cca 60% **x** současných 43.9% v ČR
 - CR cca 15% **x** současných 5.6% v ČR
 - OS od zahájení léčby 32.4 měsíce **x** 16.4 měsíce v ČR
 - **x obdobný výsledek jen u TTP: 11.2 měsíce x 12 měsíců v ČR**
- vysvětlením je např. „výběr“ nemocných do studií, větší předléčenost a vyšší věk našeho souboru (63 x 66 let), „česká“ improvizace při nedostupnosti 10 a 15mg = 25mg ob den atd.
- obdobné jsou zkušenosti týkající se výskytu NÚ léčby