

# Dosavadní zkušenosti s léčbou lenalidomidem v České republice

**Luděk Pour**

Ščudla V., Maisnar V., Gregora E., Schützová M., Špička I., Holánek M.,  
Bačovský J., Straub J.,  
Adam Z., Hájek R.

Společná analýza České myelomové skupiny

OHD

26.6.2009

# Lenalidomid

**Imunomodulační látka patřící mezi IMiDy.**

**Sloučenina strukturou podobná Thalidomidu**

- Perorální preparát
- Neindukuje vznik neuropatie

**Účinek**

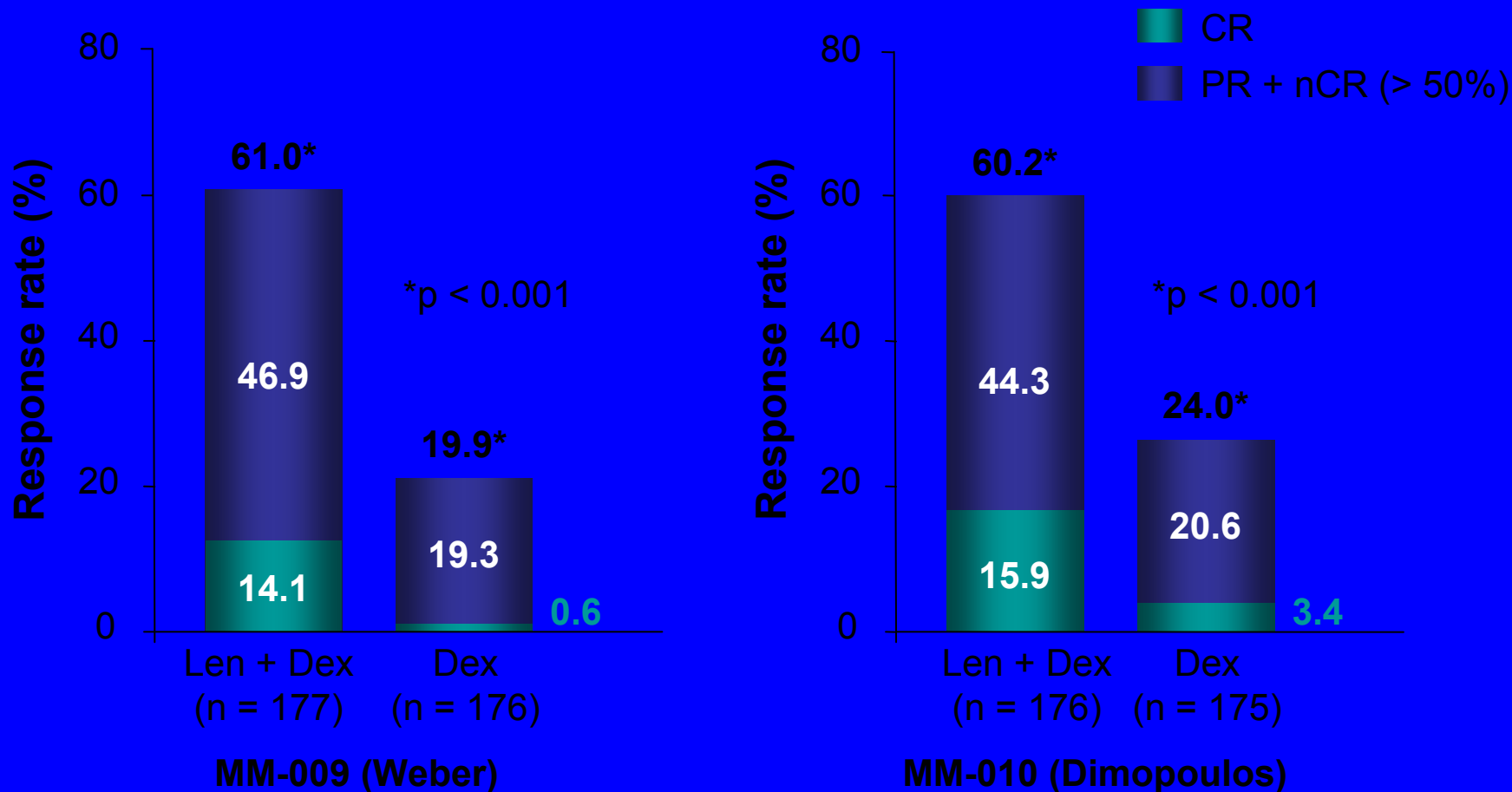
- antiangiogenní
- imunomodulační
- přímý protinádorový

# Indikace v EU a ČR dle SPC přípravku revlimid z 2.6.2008

**Revlimid v kombinaci s dexamethasonem je indikován pro léčbu pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již byli léčeni alespoň jednou léčebnou linií**

# MM-009 and MM-010: Len + Dex vs Dex

## EBMT response data



# Nejčastější nežádoucí účinky

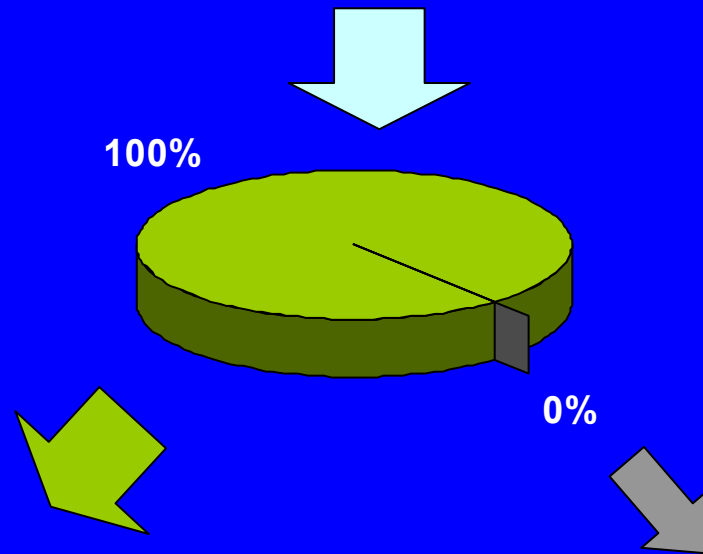
Nežádoucí účinek	Revlimid/Dex (n=346)	Placebo/Dex (n=345)
Neutropenie	28%	5%
Trombocytopenie	17%	10%
Anemie	24%	17%
Trombembolismus	12%	4%
Zácpa	39%	19%
Průjem	29%	25%
Nespavost	32%	37%
Horečka	23%	19%

# Nejčastější nežádoucí účinky

<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Revlimid/Dex (n=346)</b>	<b>Placebo/Dex (n=345)</b>
<b>Nevolnost</b>	<b>22%</b>	<b>19%</b>
<b>Bolesti hlavy</b>	<b>21%</b>	<b>21%</b>
<b>Periferní otoky</b>	<b>21%</b>	<b>19%</b>
<b>Závratě</b>	<b>21%</b>	<b>15%</b>
<b>Dušnost</b>	<b>20%</b>	<b>15%</b>
<b>Třes</b>	<b>20%</b>	<b>7%</b>
<b>Váhový úbytek</b>	<b>18%</b>	<b>14%</b>
<b>Únava</b>	<b>38%</b>	<b>37%</b>
<b>Vyrážka</b>	<b>16%</b>	<b>8%</b>
<b>Bolesti zad</b>	<b>15%</b>	<b>14%</b>
<b>Hyperglykémie</b>	<b>15%</b>	<b>14%</b>
<b>Svalová slabost</b>	<b>15%</b>	<b>15%</b>

# Pacienti s léčbou lenalidomid

Celkový počet pacientů  
**N = 38**



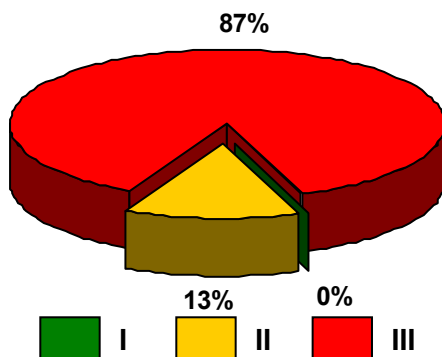
Léčba zahájena  
**N = 38**

Léčba ještě nezahájena  
**N = 0**

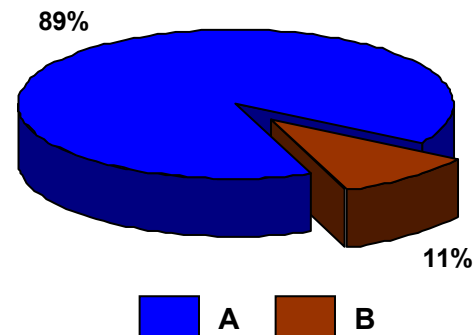
# Základní charakteristika souboru

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

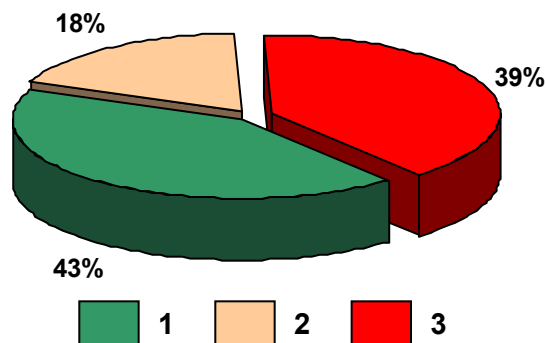
## Stádium D-S



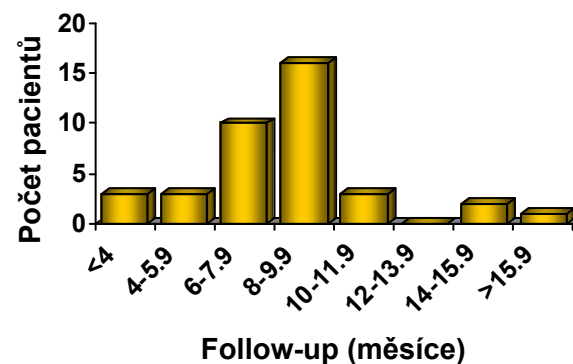
## Stádium A-B



## Stádium ISS



## Follow-up (zahájení terapie)

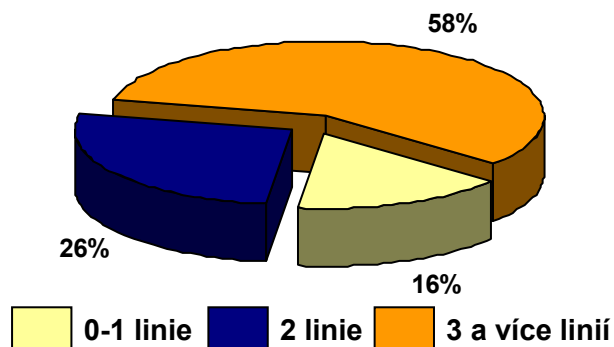




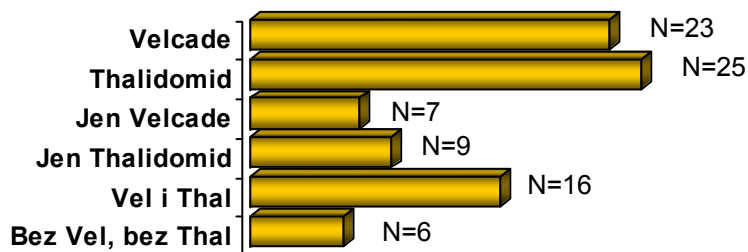
# Počet předcházejících léčebných linií

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

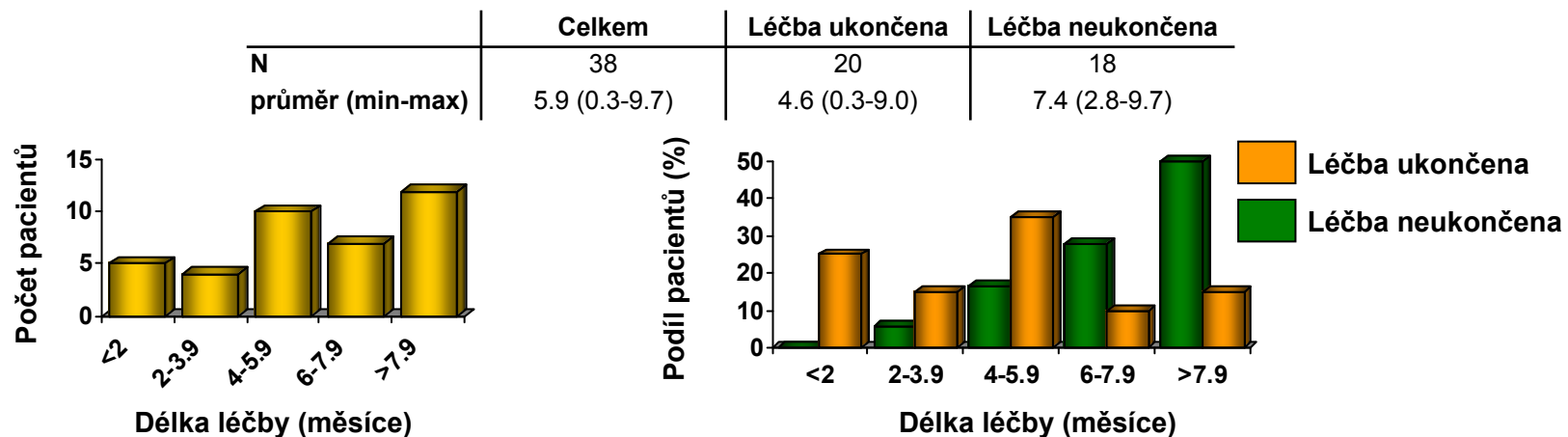


## Předchozí léčba

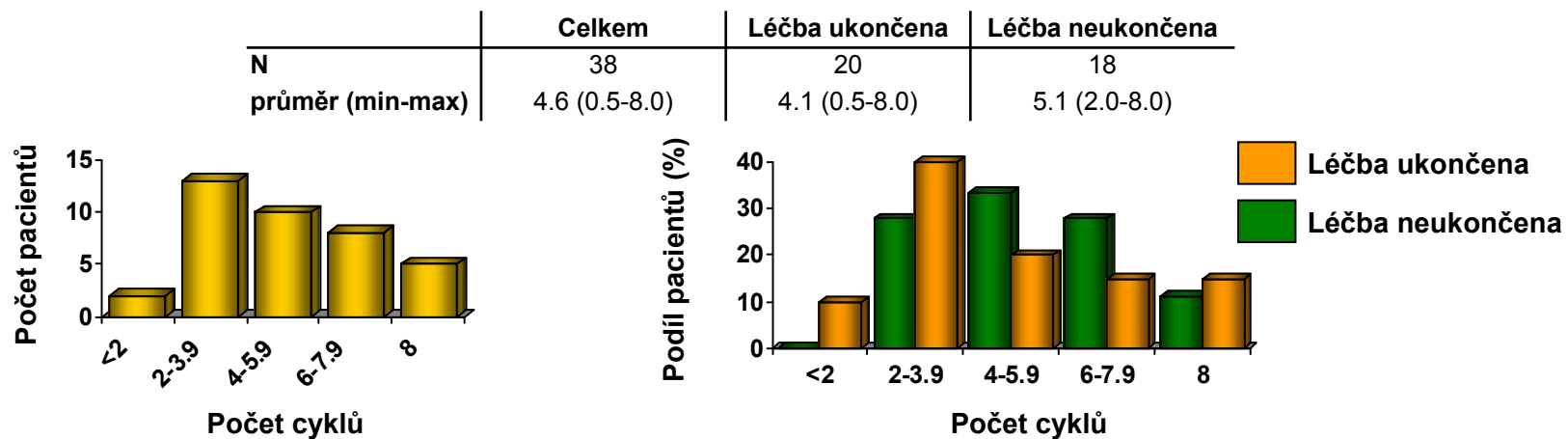


# Průběh léčby

## Délka léčby



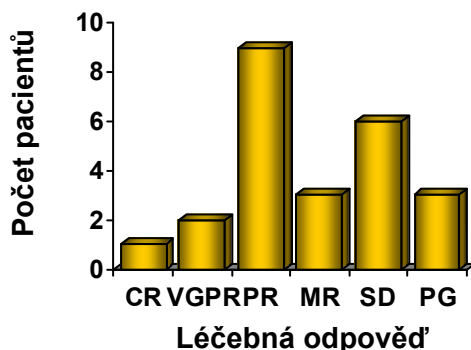
## Počet cyklů



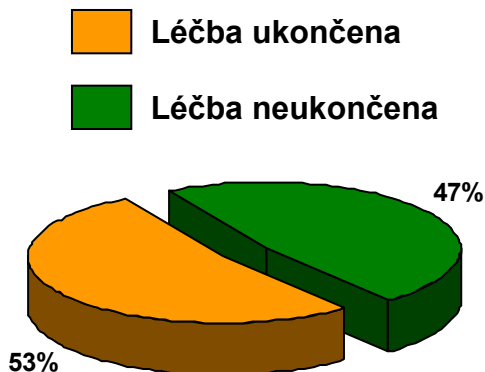
# Léčebná odpověď

Základní charakteristika	
Léčebná odpověď (N=25)	
ORR	12 (50.0%)
CR	1 (4.2%)
VGPR	2 (8.3%)
PR	9 (37.5%)
MR	3 (12.5%)
SD	6 (25.0%)
PG	3 (12.5%)
Ukončení léčby	
ne (pokračující)	18 (47,4%)
ano	20 (52,6%)
Důvody ukončení léčby	
úmrtí	6 (30.0%)
progrese	4 (20.0%)
LO	2 (10.0%)
Hematol. tox.	2 (10.0%)
LO+NÚ	1 (5.0%)
NÚ+progrese	1 (5.0%)
nedostat. 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

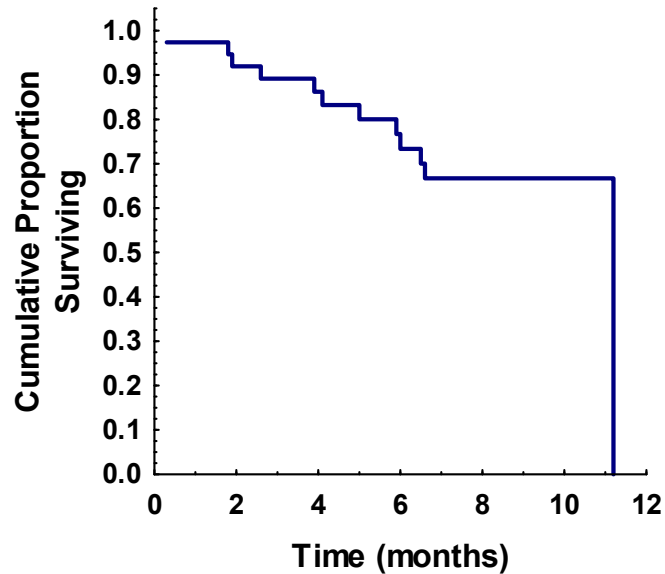


### Důvody ukončení léčby (N=20)

úmrtí	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%)

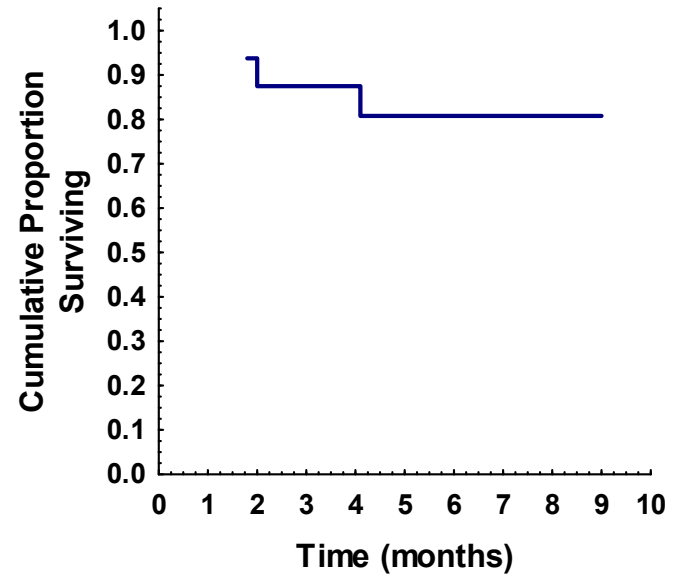
# Analýza přežití

## TTP



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

## DOR



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

# Hematologická toxicita – výsledky CMG

	<b>St. 0</b>	<b>St. 1</b>	<b>St. 2</b>	<b>St. 3</b>	<b>St. 4</b>
<b>Trombocytopenie</b> <b>(N=37)</b>	11 (29.7%)	15 (40.5%)	4 (10.8%)	6 (16.2%)	1 (2.7%)
<b>Neutropenie</b> <b>(N=37)</b>	13 (35.1%)	5 (13.5%)	6 (16.2%)	10 (27.0%)	3 (8.1%)
<b>Anemie</b> <b>(N=36)</b>	11 (30.6%)	11 (30.6%)	9 (25.0%)	4 (11.1%)	1 (2.8%)

# Infekční komplikace – výsledky CMG

	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
<b>Infekční komplikace (N=35)</b>	17(48,5%)	2 (5,7%)	12(34,2%)	5(14,2%)	1(5,7%)
<b>MMY 009</b>		46,3%		18,6%	2,9%

# Ostatní výsledky

N=35	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4	RS
<b>Neuropatie induk.</b>	0	0	0	0	NS
<b>Trombosa</b>	0	0	0	0	NS
<b>Nausea, zvracení</b>	3 (8.6%)	0	0	0	NS
<b>Nechutenství</b>	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0	0	18%
<b>Průjem</b>	4 (11.4%)	1 (2.9%)	0	0	29%
<b>Zácpa</b>	7 (20.0%)	1 (2.9%)	0	0	39%
<b>Únava, slabost</b>	16 (45.7%)	6 (17.1%)	0	0	38%
<b>Jiné NÚ</b>	11 (30.6%)	10 (27.8%)	6 (16.7%)	0	NA

# Souhrn

- Kombinace lenalidomid dexamethason je účinná u relabovaných nemocných
- **Subjektivně léčba dobře vnímána**
- Výrazná hematologická toxicita
- **Související infekční komplikace – velmi nebezpečné**
- Éra optimalizace léčebných režimů



# Protokoly CMG pro léčbu lenalidomidem

- **Kombinované režimy mají vyšší ORR**
- **Delší intervaly přežití ?**
- **Dávka lenalidomidu 25 mg pro velmi předléčené a starší pacienty příliš vysoká**
- **Melfalan není vhodný do kombinace**
- **Cyclofosfamid- předcházející léčba CTD, CVD**

## Režim RAD junior (Cyklus se opakuje za 28 dní)

### Charakteristika režimu:

Konvenční režim pro léčbu mnohočetného myelomu v relapsu či progresi onemocnění. Je vhodný pro nemocné do 65 let. Součástí režimu RAD je Revlimid (lenalidomid), adriamycin (Doxorubicin) a dexametazon.

### Rozpis režimu:

<b>Revlimid 25 mg / den</b>	<b>p.o.</b>	<b>den 1. - 21.</b>
(Podání ráno po jídle)		

<b>Adriamycin 18 mg/m<sup>2</sup>/den</b>	<b>i.v.</b>	<b>den 1.</b>
(Krátkodobá infuze do periférní žíly v 250 ml FR)		

<b>Dexametazon 40 mg/den</b>	<b>p.o.</b>	<b>den 1. – 4. a 15. – 18.</b>
(Podání ráno po jídle)		

**Nezbytná opatření:** LMWH v dostatečné dávce

**Doporučená opatření:** omeprazol 1-2x20mg/den a fakultativně flukonazol 100mg 1x1 při dexametazonu, cotrimoxazol 480mg 1x1, fakultativně růstový faktor

**.Režimová opatření :** Kontrola krevního obrazu 15.den po podání lenalidomidu.

**Režim RAD senior**  
**(Cyklus se opakuje za 28 dní)**

**Charakteristika režimu:**

Konvenční režim pro léčbu mnohočetného myelomu v relapsu či progresi onemocnění. Je vhodný pro nemocné nad 65 let. Součástí režimu RAD je Revlimid (lenalidomid), adriamycin (Doxorubicin) a dexametazon.

**Rozpis režimu:**

**Revlimid 10 mg p.o.**  
(Podání ráno po jídle)

**den 1.- 21.**

**Adriamycin 18 mg/m<sup>2</sup>/den - i.v.**  
(Krátkodobá infuze do periférní žíly v 250 ml FR)

**den 1.**

**Dexametazon 20 mg/den p.o.**  
(Podání ráno po jídle)

**den 1. - 4. a 15. - 18.**

**Nezbytná opatření:** LMWH v dostatečné dávce

**Doporučená opatření:** omeprazol 1-2x20mg/den a fakultativně flukonazol 100mg 1x1 při dexametazonu, cotrimoxazol 480mg 1x1, fakultativně růstový faktor

**Režimová opatření :** Kontrola krevního obrazu 15.den

## Závěr I

- První výsledky CMG mají podobné výsledky jako studie registrační.
- Polovina velmi předléčených pacientů odpovídá na léčbu
- Intervaly přežití budou patrně kratší, právě z důvodu velké předléčenosti pacientů
- Potvrzen zásadní přínos lenalidomidu pro relabované pacienty

## Závěr II

- **Podobný toxický profil jako v registračních studiích**
- Hematologická toxicita, zejména u předléčených nemocných souvisí s dávkou
- Související infekční komplikace – více než 50% léčených potřebuje antibiotika
- **Při profylaxi není TEN zásadní problém**
- **Éra optimalizace léčba – úloha RAD**
  - » **OHD 2010**

Děkuji za pozornost

