

# Souhrn zkušeností s používáním přípravku Revlimid v ČR za rok 2009

Statistická analýza 80 pacientů

MUDr. Evžen Gregora  
OKH FNKV, Praha

Mikulášský seminář CMG a MM skupiny IHOK

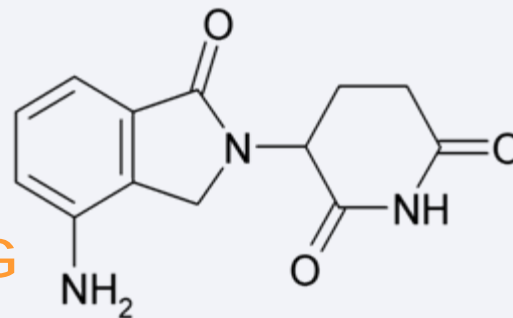
27.11. 2009

# Současnost Revlimidu® v léčbě nemocných s MM v rámci ČR

- ✓ látka patří do skupiny imunomodulačních léčiv zvaných IMiDy vzniklá modifikací thalidomidu s cílem zlepšení jeho protinádorového působení a současně i bezpečnostního profilu

- ✓ v ČR dostupná od jara roku 2008

- ✓ k dispozici **data všech center CMG**

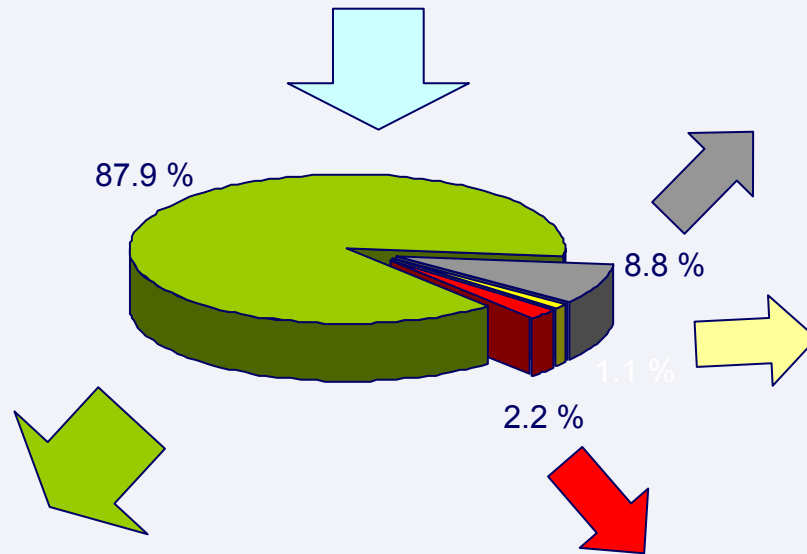


- ✓ pacientům nejčastěji podáván Revlimid tbl. v dávce 25mg/den (D1-21) v 28-denních cyklech spolu s kortikoidy ve formě 40mg Dexamethasonu D1, 8, 15 a 22 převážně v rámci léčby 2. a dalších relapsů onemocnění

# Pacienti léčení Revlimidem<sup>®</sup> k 30.6.2009 (zdroj: datová lišta CMG)

**Celkový počet záznamů  
N = 91**

**Pacienti s transplantací  
N = 8**



**Pacient léčen  
Revlimidem opakovaně  
N = 1**

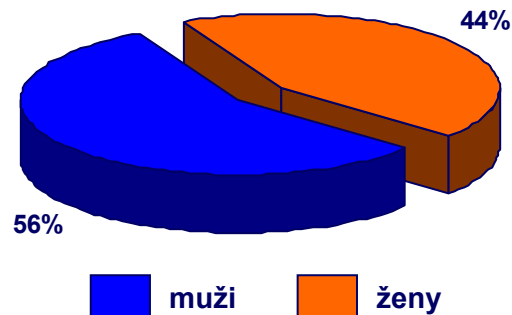
**Analyzovaní pacienti  
N = 80**

**Pacienti v primoléčbě  
N = 2**

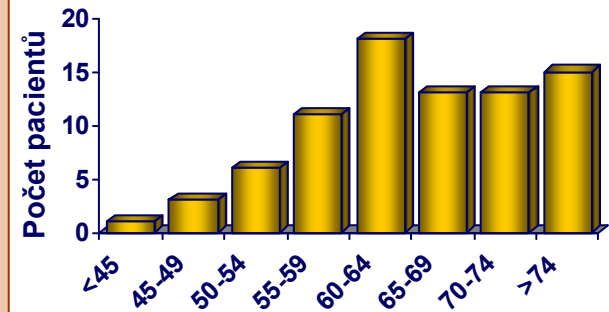
# Základní charakteristiky souboru (v době stanovení diagnózy)

Základní charakteristiky	
<b>Pohlaví</b>	
muži	45 (56.3%)
ženy	35 (43.7%)
<b>Věk (zahájení terapie)</b>	
průměr (SD)	65.7 (9.4)
medián	65.2
min-max	37.2-87.7
<b>Typ paraproteinu</b>	
IgG	51 (63.8%)
IgA	15 (18.8%)
IgM	2 (2.5%)
BJ	4 (5.0%)
nesekreční	2 (2.5%)
IgG+BJ	1 (1.3%)
IgG+ biklonální	1 (1.3%)
IgA+BJ	1 (1.3%)
IgA+biklon.	2 (2.5%)
IgA+BJ+biklon.	1 (1.3%)

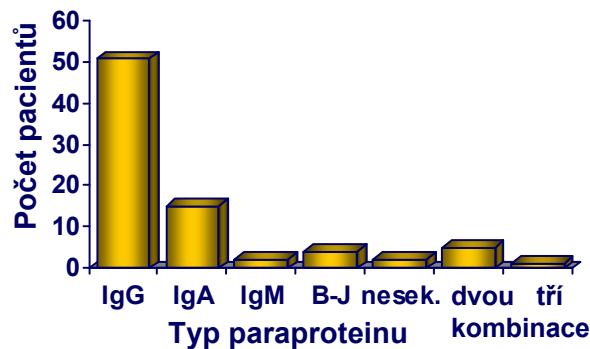
## Pohlaví



## Věk

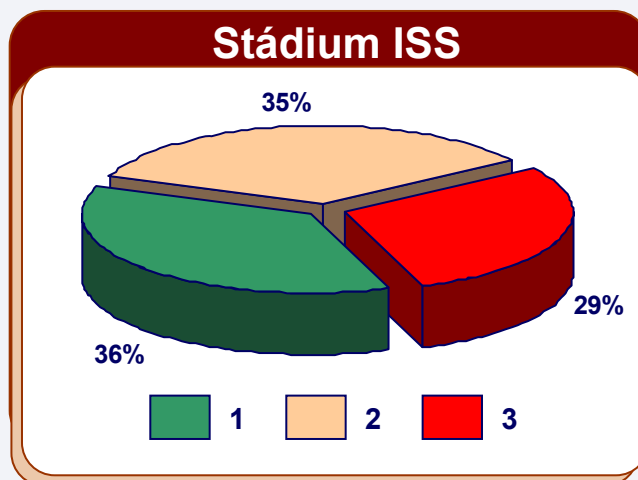
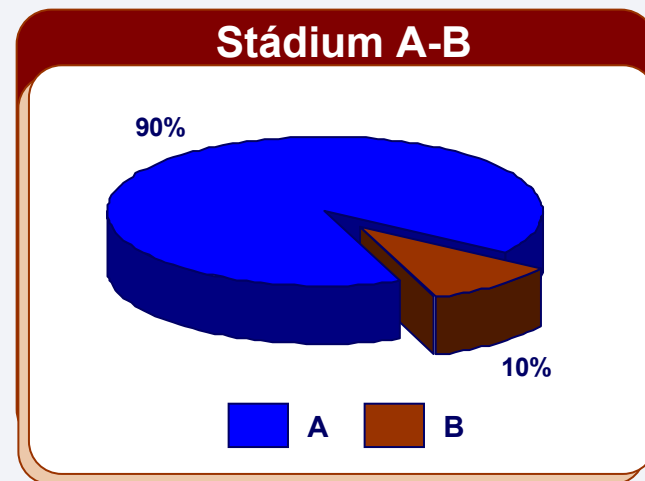
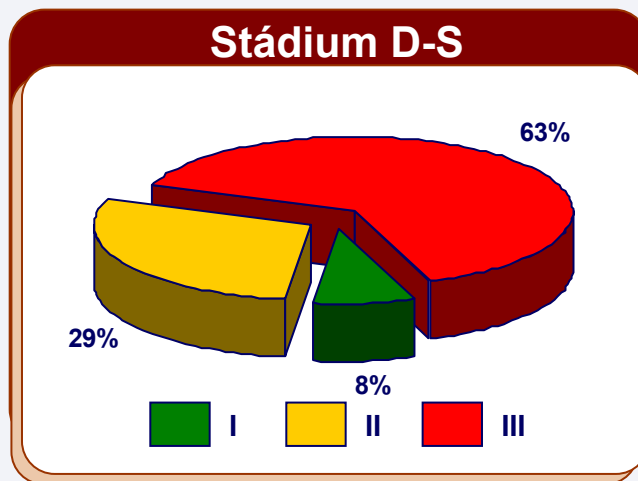


## Typ paraproteinu



# Základní charakteristiky souboru (v době stanovení diagnózy)

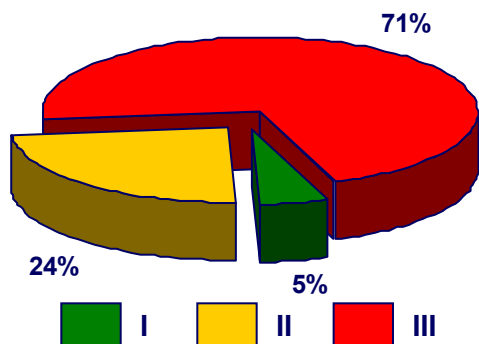
Základní charakteristiky	
<b>Stádium dle Durie-Salmona</b>	
I	6 (7.5%)
II	23 (28.8%)
III	51 (63.8%)
<b>Stádium A/B</b>	
A	72 (90.0%)
B	8 (10.0%)
<b>Stádium ISS (N=66)</b>	
1	24 (36.4%)
2	23 (34.8%)
3	19 (28.8%)



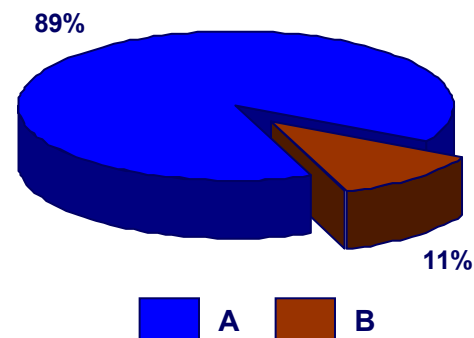
# Základní charakteristiky souboru (v době zahájení aktuální léčby)

Základní charakteristiky	
<b>Stádium dle Durie-Salmona</b>	
I	4 (5.0%)
II	19 (23.8%)
III	57 (71.3%)
<b>Stádium A/B (N=79)</b>	
A	70 (88.6%)
B	9 (11.4%)
<b>Stádium ISS (N=74)</b>	
1	33 (44.6%)
2	23 (31.1%)
3	18 (24.3%)

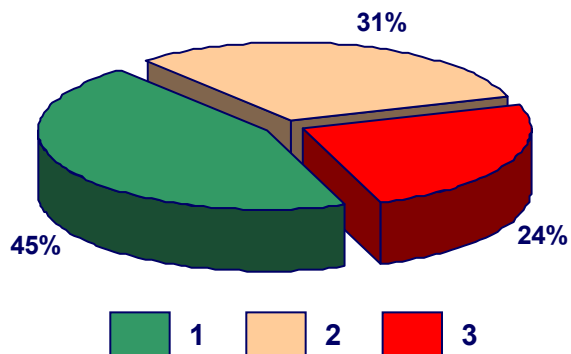
### Stádium D-S



### Stádium A-B



### Stádium ISS

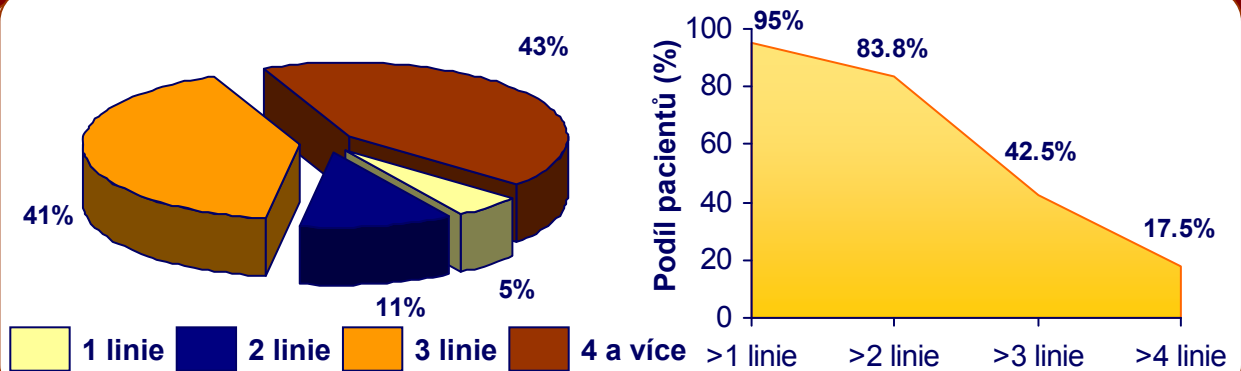


# Charakteristika souboru z pohledu dosavadní léčby MM

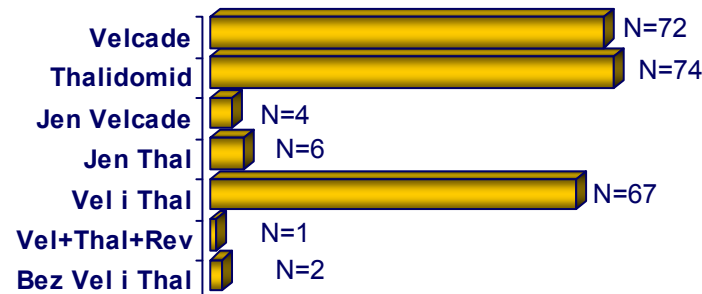
Před aktuální léčbou	
<b>Počet linií předchozí léčby</b>	
1 linie	4 (5.0%)
2 linie	9 (11.3%)
3 linie	33 (41.3%)
4 linie	20 (25.0%)
5 linií	7 (8.8%)
6 linií	4 (5.0%)
7 linií	2 (2.5%)
8 linií	1 (1.3%)
<b>Počet linií předchozí léčby</b>	
průměr (SD)	3.5 (1.4) linie
medián	3.0 linie
min-max	1-8 linií
<b>Předchozí léčba</b>	
Velcade	72 (90.0%)
Thalidomid	74 (92.5%)
Jen Velcade	4 (5.0%)
Jen Thalidomid	6 (7.5%)
Vel i Thal	67 (81.3%)
Vel + Thal + Rev.*	1 (1.3%)
Bez V, bez Th	2 (2.5%)

\* Jeden pacient měl v předchozí léčbě uveden Revlimid s poznámkou, že se možná jednalo o placebo.

## Počet linií předchozí léčby



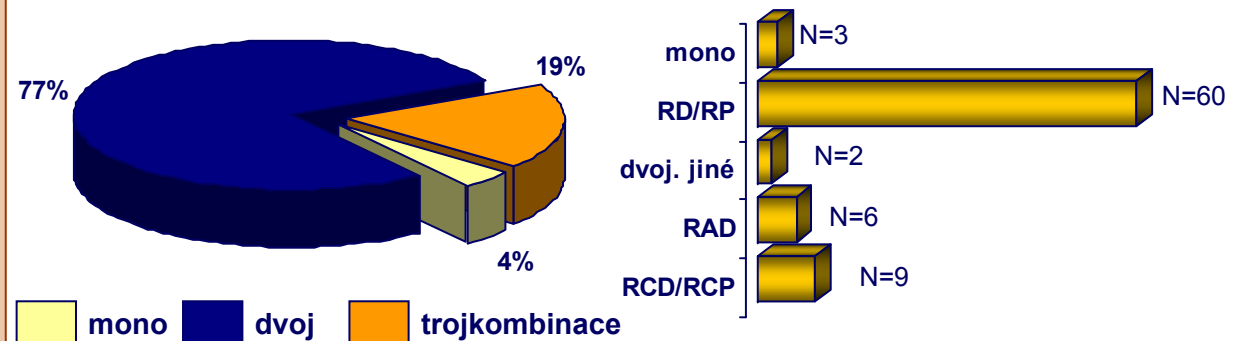
## Předchozí léčba



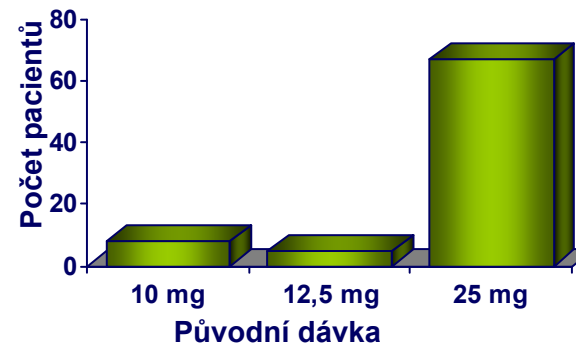
# Průběh aktuální léčby přípravkem Revlimid<sup>®</sup> – režimy a dávkování

Aktuální léčba	
<b>Režim léčby</b>	
monoterapie	3 (3.8%)
dvojkombinace	62 (77.5%)
trojkombinace	15 (18.8%)
<b>Režim léčby</b>	
monoterapie	3 (3.8%)
RD/RP	60 (75.0%)
dvojkomb. jiné	2 (2.5%)
RAD	6 (7.5%)
RCD/RCP	9 (11.3%)
<b>Dávka při zahájení</b>	
10 mg	8 (10.0%)
12,5 mg	5 (6.2%)
25 mg	67 (83.8%)
<b>Dávka při zahájení</b>	
< 25 mg	13 (16.2%)
25 mg	67 (83.8%)

## Režim léčby



## Dávka při zahájení

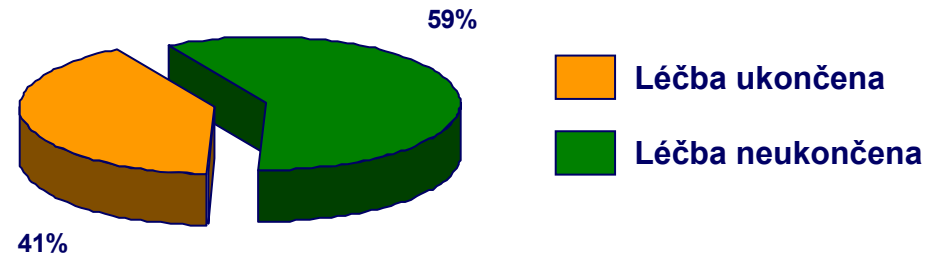




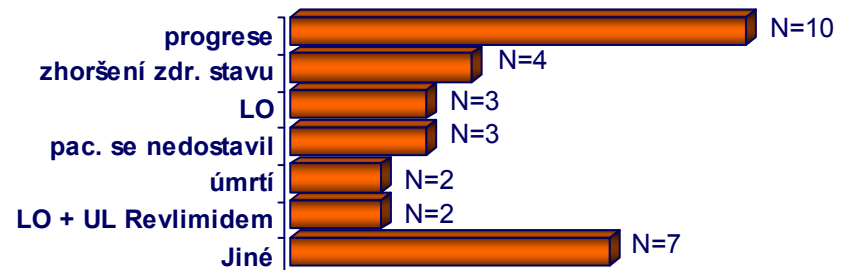
# Průběh aktuální léčby přípravkem Revlimid® – ukončení léčby

Aktuální léčba	
<b>Ukončení léčby</b>	
ne (pokračující)	47 (58.8%)
ano	33 (41.2%)
<b>Důvody ukončení léčby (N=31)</b>	
progrese	10 (32.3%)
zhošení zdrav. stavu	4 (12.9%)
LO	3 (9.7%)
pac. se nedostavil	3 (9.7%)
úmrť	2 (6.5%)
LO + UL Revlimidem	2 (6.5%)
progrese, NÚ	1 (3.2%)
LO + NÚ	1 (3.2%)
nedostat. LO + NÚ	1 (3.2%)
nedostatečná LO	1 (3.2%)
hematologická toxicita	1 (3.2%)
přání pac. a změna v úhradové politice	1 (3.2%)
nalezen dárce k allo-ASCT	1 (3.2%)

## Ukončení léčby



## Důvod ukončení



# Průběh aktuální léčby přípravkem Revlimid<sup>®</sup> – léčebná odpověď

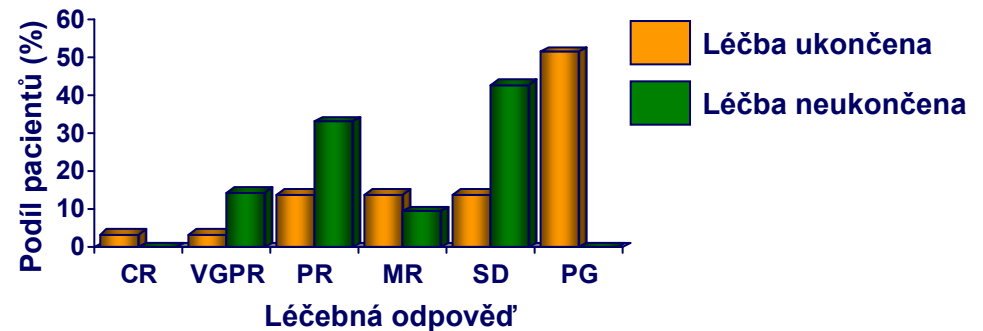
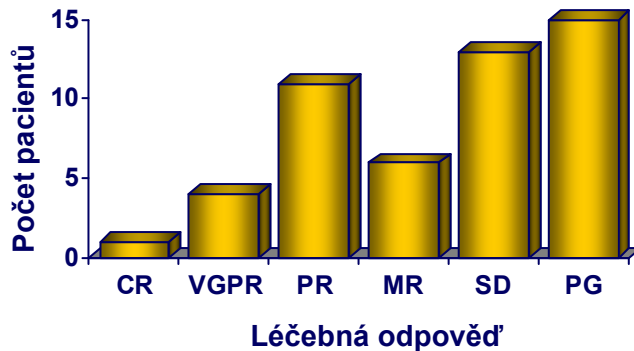
Aktuální léčba			
Léčebná odpověď	N=50	Léčba ukončena N=29	Léčba neukončena N=21
CR	1 (2.0%)	1 (3.4%)	0 (0.0%)
VGPR	4 (8.0%)	1 (3.4%)	3 (14.3%)
PR	11 (22.0%)	4 (13.8%)	7 (33.3%)
MR	6 (12.0%)	4 (13.8%)	2 (9.5%)
SD	13 (26.0%)	4 (13.8%)	9 (42.9%)
PG	15 (30.0%)	15 (51.7%)	0 (0.0%)

Aktuální léčba			
Léčebná odpověď	N=50	Léčba ukončena N=29	Léčba neukončena N=21
ORR	16 (32.0%)	6 (20.7%)	10 (47.6%)
CBR	22 (44.0%)	10 (34.5%)	12 (57.1%)
Senzitivní	16 (32.0%)	6 (20.7%)	10 (47.6%)
Rezistentní	34 (68.0%)	23 (79.3%)	11 (52.4%)

**ORR = léčebná odpověď PR a lepší**

**CBR = léčebná odpověď MR a lepší**

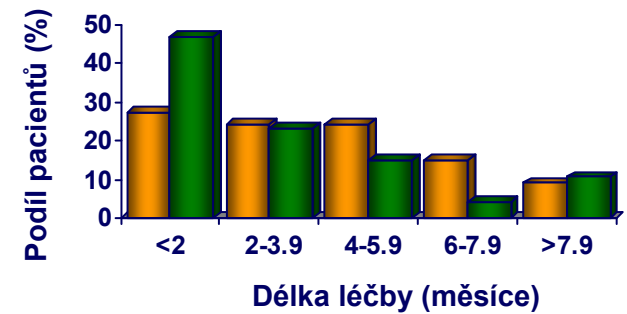
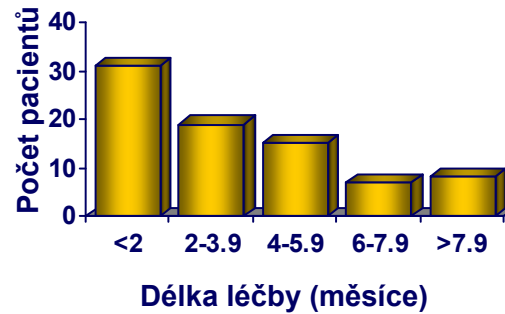
## Léčebná odpověď



# Průběh aktuální léčby přípravkem Revlimid® - délka léčby

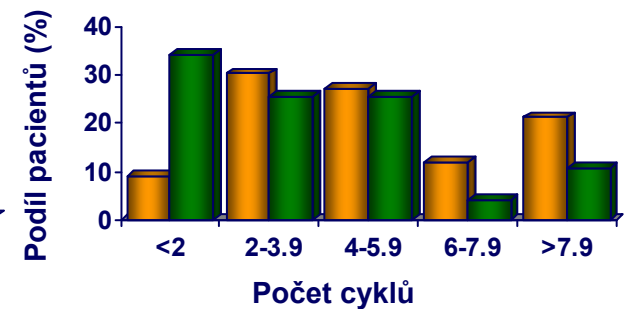
## Délka léčby

	Celkem	Léčba ukončena	Léčba neukončena
N	80	33	47
průměr	3.6	4.2	3.1
min-max	0.03-10.7	0.3-9.1	0.03-10.7



## Počet cyklů

	Celkem	Léčba ukončena	Léčba neukončena
N	80	33	47
průměr	3.7	4.5	3.3
min-max	0.5-9.0	0.5-9.0	1.0-9.0

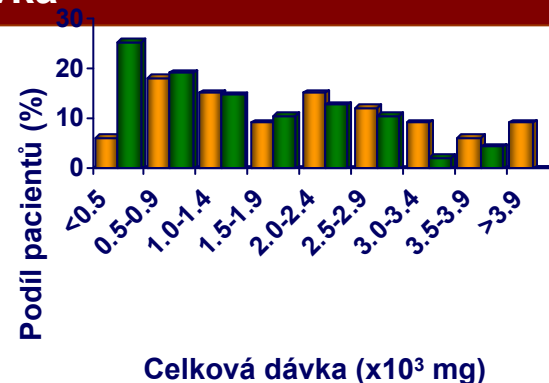
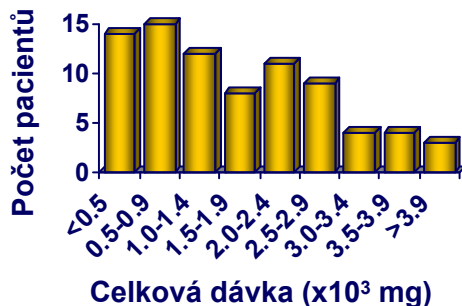


■ Léčba ukončena
 ■ Léčba neukončena

# Průběh aktuální léčby přípravkem Revlimid® - dávkování

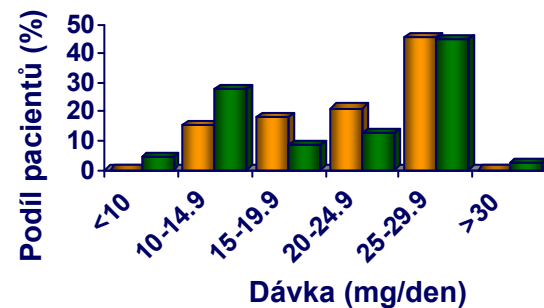
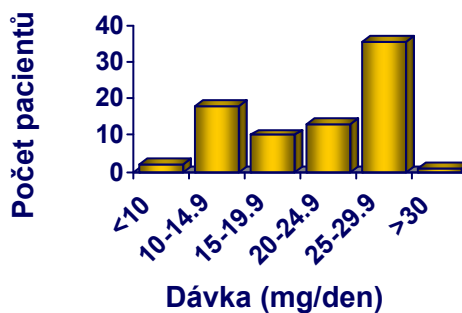
## Celková kumulativní dávka

	Celkem	Léčba ukončena	Léčba neukončena
N	80	33	47
průměr	1616.9	2054.6	1309.5
min-max	25-4550	250-4550	25-3675



## Průměrná denní dávka

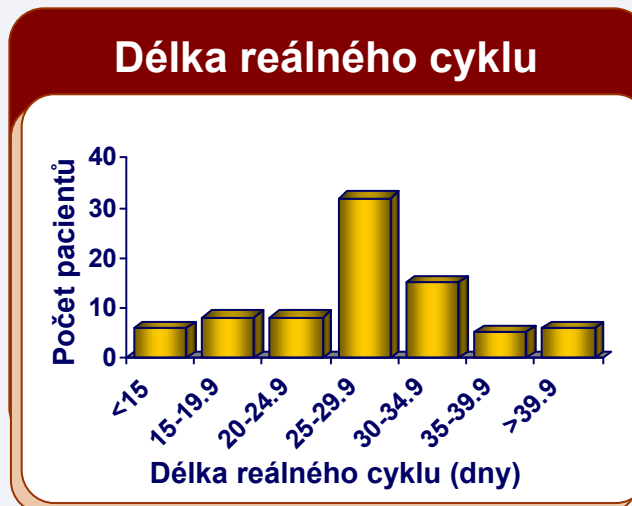
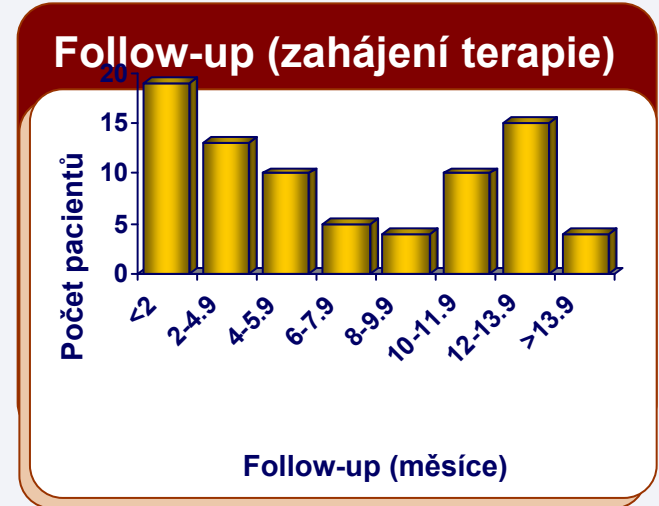
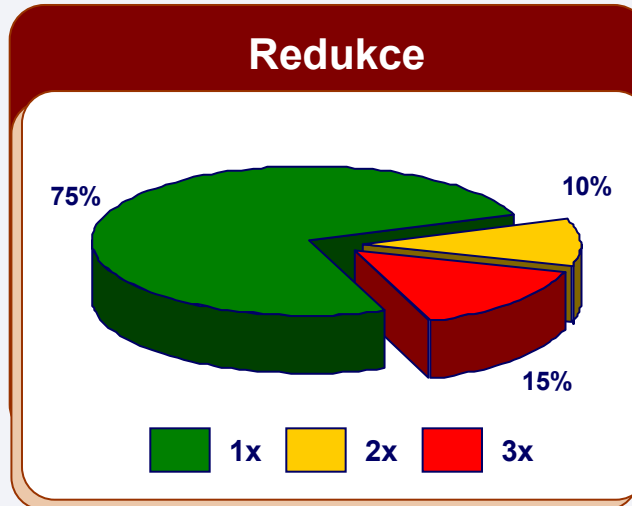
	Celkem	Léčba ukončena	Léčba neukončena
N	80	33	47
průměr	20.6	21.4	20.1
min-max	9.5-44.0	12.5-25.7	9.5-44.0



■ Léčba ukončena    
 ■ Léčba neukončena

# Průběh aktuální léčby přípravkem Revlimid® - „realita“ dávkování

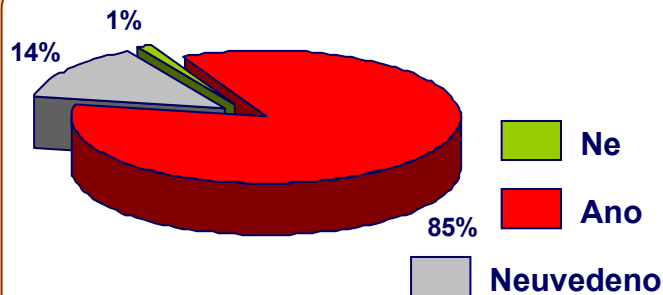
Aktuální léčba	
<b>Redukce (N=20)</b>	
1x	15 (75.0%)
2x	2 (10.0%)
3x	3 (15.0%)
<b>Přerušeni</b>	
počet pacientů	32
počet přerušeni	56
<b>follow-up (zahájení terapie)</b>	
průměr (SD)	6.8 (5.3) m
medián	5.3 m
min-max	0.03-21.8 m
<b>TNT (N=5)</b>	
průměr (SD)	5.7 (3.5) m
medián	4.0 m
min-max	3.0-11.3 m
<b>TFI (N=5)</b>	
průměr (SD)	2.6 (2.7) m
medián	2.6 m
min-max	0.1-6.9 m
<b>Délka reálného cyklu (dny)</b>	
průměr (SD)	27.3 (8.4) m
medián	27.9 m
min-max	1.0-49.0 m



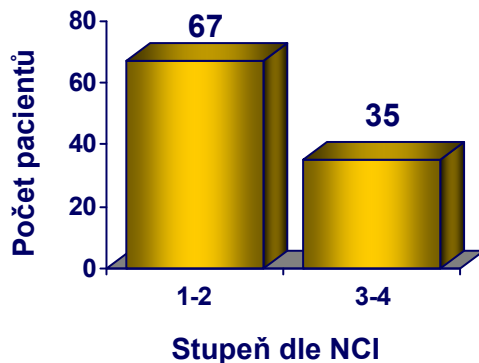
TNT = Time to Next Therapy  
TFI = Treatment Free interval

# Shrnutí nežádoucích účinků aktuální léčby Revlimidem® (1)

## Nežádoucí účinky



**Pacienti s NÚ (N=68)**



## Přehled nežádoucích účinků

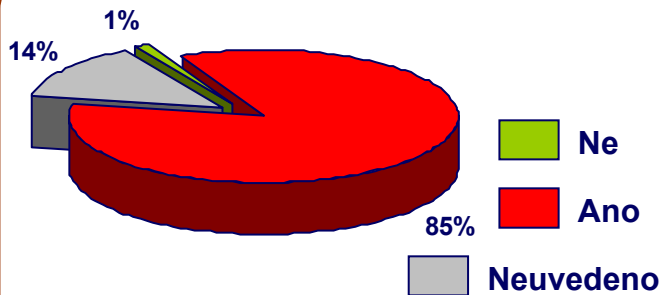
	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
Neuropatie vstupně (N=68)	24 (35.3%)	16 (23.5%)	20 (29.4%)	8 (11.8%)	0 (0.0%)
Neuropatie po léčbě (N=66)	39 (59.1%)	8 (12.1%)	15 (22.7%)	4 (6.1%)	0 (0.0%)
Nausea, zvracení (N=66)	58 (87.9%)	8 (12.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nechutenství (N=66)	57 (86.4%)	7 (10.6%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Průjem (N=66)	51 (77.3%)	13 (19.7%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Zácpa (N=66)	55 (83.3%)	11 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Únava, slabost (N=66)	24 (36.4%)	34 (51.5%)	6 (9.1%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Trombosa, embolie (N=66)	62 (93.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)
Infekční komplikace (N=67)	34 (50.7%)	11 (16.4%)	16 (23.9%)	3 (4.5%)	3 (4.5%)
Trombocytopenie (N=66)	30 (45.5%)	21 (31.8%)	9 (13.6%)	4 (6.1%)	2 (3.0%)
Neutropenie (N=66)	22 (33.3%)	11 (16.7%)	14 (21.2%)	16 (24.2%)	3 (4.5%)
Anemie (N=66)	24 (36.4%)	17 (25.8%)	19 (28.8%)	5 (7.6%)	1 (1.5%)
Jiné NÚ (N=66)*	41 (62.1%)	11 (16.7%)	5 (7.6%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)

\*U 3 pacientů byl u NÚ st. 1-2 zaznamenán NÚ bez upřesnění stupně, u 2 pacientů byl u NÚ st. 3-4 zaznamenán NÚ bez upřesnění stupně.

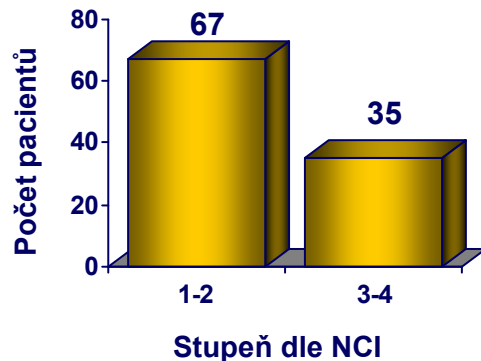
**Celkem bylo zaznamenáno 351 nežádoucích účinků u 68 pacientů. Nežádoucích účinků stupně 1-2 bylo celkem 290, stupně 3-4 celkem 61.**

# Shrnutí nežádoucích účinků aktuální léčby Revlimidem® (2)

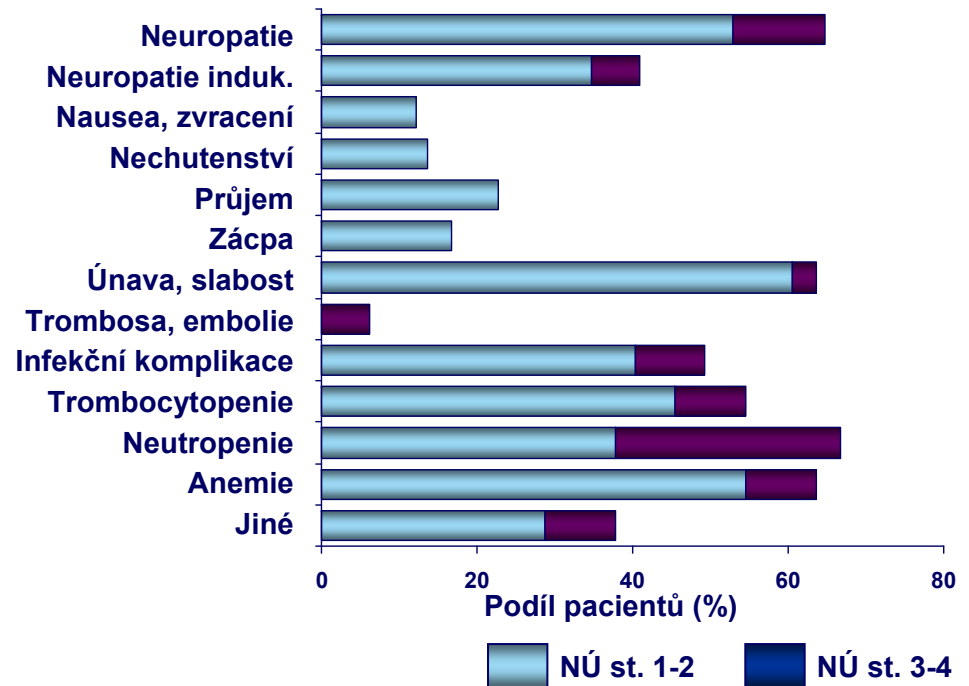
## Nežádoucí účinky



Pacienti s NÚ (N=68)



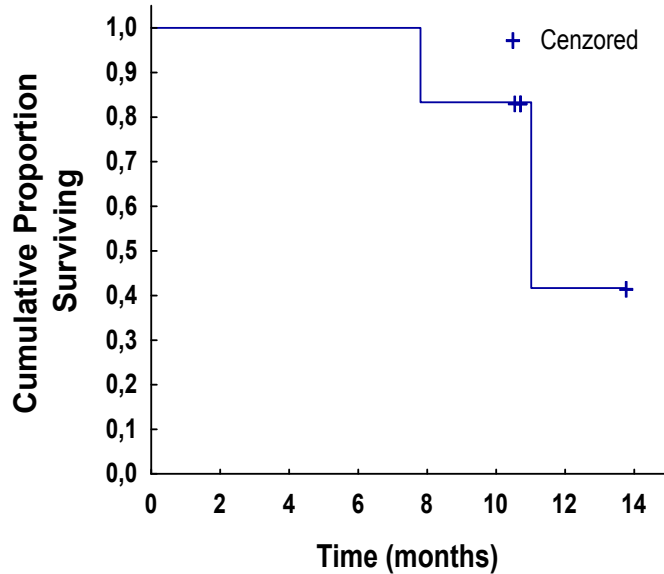
## Přehled nežádoucích účinků



Celkem bylo zaznamenáno 351 nežádoucích účinků u 68 pacientů. Nežádoucích účinků stupně 1-2 bylo celkem 290, stupně 3-4 celkem 61.

# Analýza přežití u senzitivních pacientů (léčba ukončena, min. PR)

## PFS



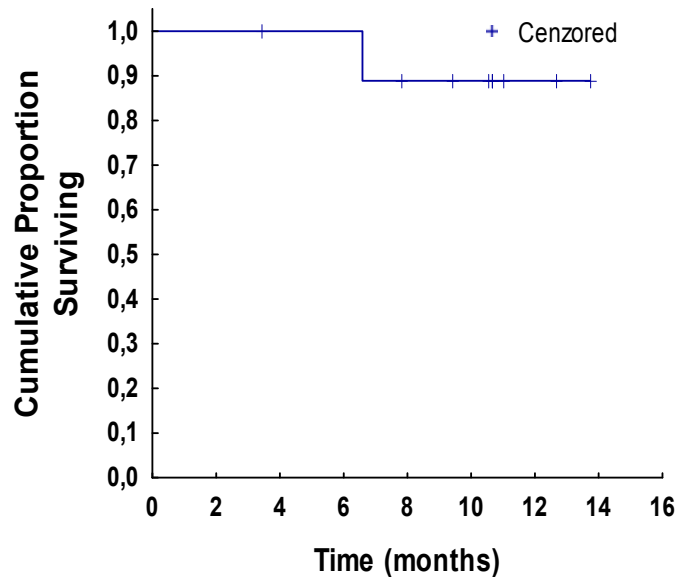
	N=6
medián přežití	--
6-ti měsíční přežití	100 %

TTP ani DOR nelze stanovit, neboť u žádného pacienta zatím nedošlo k progresi onemocnění (= malý počet).



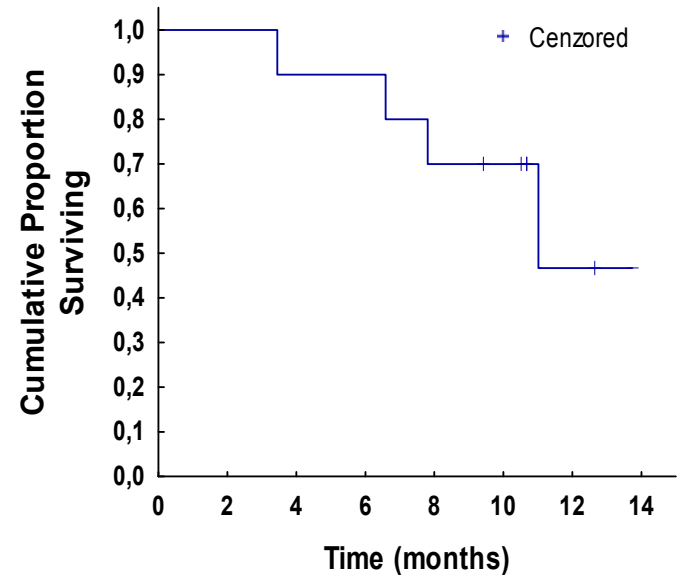
# Analýza přežití u CBR („celkový benefit“ = včetně MR) pacientů

## TTP



	N=10
medián přežití	--
6-ti měsíční přežití	100%

## PFS



	N=10
medián přežití	10.6 měsíce
6-ti měsíční přežití	90.0%

# Dutch Named Patient Program

- 185 patients with myeloma were included in 2007 between march and November, evaluation of 117 patients

## Lenalidomide

<b>25 mg</b>	<b>109</b>	<b>93%</b>
<b>≤ 15 mg</b>	<b>8</b>	<b>7%</b>

## Dexamethasone

<b>High dose</b>	<b>7</b>	<b>6%</b>	<b>40 mg d 1-4, 9-12, 17-20</b>
<b>Intermediate</b>	<b>48</b>	<b>42%</b>	<b>40 mg d 1-4, 15-18</b>
<b>Low</b>	<b>13</b>	<b>11%</b>	<b>40 mg d 1, 8, 15, 22</b>

**= asi hlavní rozdíl mezi naším a nizozemským souborem !**

# Patient characteristics

- Age: Median 61 years (range 36-83 years)
- Sex: 63% male, 37% female
- **Previous lines of treatment: median 3 (1- 7)**
  - 1 line 5%
  - 2 lines 21%
  - ≥ 3 lines 73%

*u nás 84% ≥ 3 linie*

- **Previous treatments**

	<b>D</b>	<b>MM 009/010</b>	<b>ČR</b>
<i>Treatment lines</i>	<b>3</b>	2	3
<i>Autologous SCT</i>	66%	55%	?
<i>Allogeneic SCT</i>	27%	0	?
<i>Thalidomide</i>	<b>91%</b>	<b>31%</b>	<b>93%</b>
<i>Bortezomib</i>	<b>68%</b>	<b>4.5%</b>	<b>90%</b>

# Response rate

– <i>Partial remission</i>	49	43,8 %
– <i>VGPR (&gt; 90% reduction)</i>	21	18,8 %
– <i>Complete response</i>	7	6,3 %

– <b><i>Total response rate</i></b>	<b>77</b>	<b>68,9%</b>
-------------------------------------	-----------	--------------

– <i>Stable disease (min. 3 months)</i>	19	17,0 %
---	----	--------

– *Maximal response after a median of 3 cycles (range 1-11)*

- **ORR v MM-009/-010 byla cca 60%, u nás zatím jen 32% !?!**

# Response rate

- **No significant differences in response rate ( $\geq$  PR) for:**
  - Previous thalidomide (*91% of patients had prior thalidomide*)
  - Previous bortezomib
  - Dexamethasone scheme
  - Cytogenetics\*
  - B2-microglobuline

*\*Unfavourable= t(4;14), (14;16), 17p-, del 13 (incl. FISH), hypodiploidy*

***Patients with relapse after allogeneic-SCT had a significant better response***

# Toxicity of lenalidomide treatment

• <b>Hematological (N=74)</b>	<b>D</b>	<b>ČR</b>
- ≥ CTC 3	43,3%	46%
• <b>Infections</b>		
- total	30%	49%
- ≥ CTC 3	16% (1 fatal)	9%
• <b>PNP (N=101)</b>		
- new	10%	0
- increase	16%	naopak
• <b>Venous thrombosis</b>		
- total	5%	6%
• <b>Other</b>		
- total ≥ CTC 3	11%	9%
<b>TRM</b>	<b>1,7%</b>	<b>?</b>

# Conclusions Dutch NPP

- Lenalidomide is feasible and remarkable effective in this heavily pre-treated patient group
  - *even after median 3 lines of treatment including thalidomide response is 69% and TTP 8 and OS 22 months*
  - *patients MM09/10 studies had received median 2 lines and only a minority had received thal (31%) or bortezomib (4.5%)*
- High incidence of infections warrants antibiotic prophylaxis
- High incidence of dose reductions warrants use of growth factors?
- Low incidence of VTE confirms efficacy of aspirin prophylaxis
- **This high efficacy warrants early application of lenalidomide**

# Revlimid, Endoxan, and Prednison (REP)

- Relapse treatment for 13 patients: pilot
- Heavily pretreated myeloma patients
  - Median **6 lines** of preceding chemotherapy
    - 9/13 (73%) autoSCT
    - 7/13 (55%) alloSCT
    - 12/13 (91%) thalidomide
    - 12/13 (91%) velcade
- **13/13 (100%) lenalidomide/dexa refractory**



# Response, n=13

• CR	2	}	<b>61%</b>
• VGPR	2		
• PR	2		
• MR	2		
• SD	3		
• Progression	2	}	<b>23%</b>
		}	<b>16%</b>

# Follow-up

- 2 patients relapsed 4.5 and 8 months
- 2 patients stil in CR after 10.5 and 12 months

*REP will be subject of first relapse  
HOVON study*

**Děkuji za pozornost**