

VIII. Národní Workshop Mnohočetného Myelomu

Mikulov 24.04.2010

Revlimid v léčbě myelomu u nemocných s renální insuficiencí

MUDr. Jan Straub

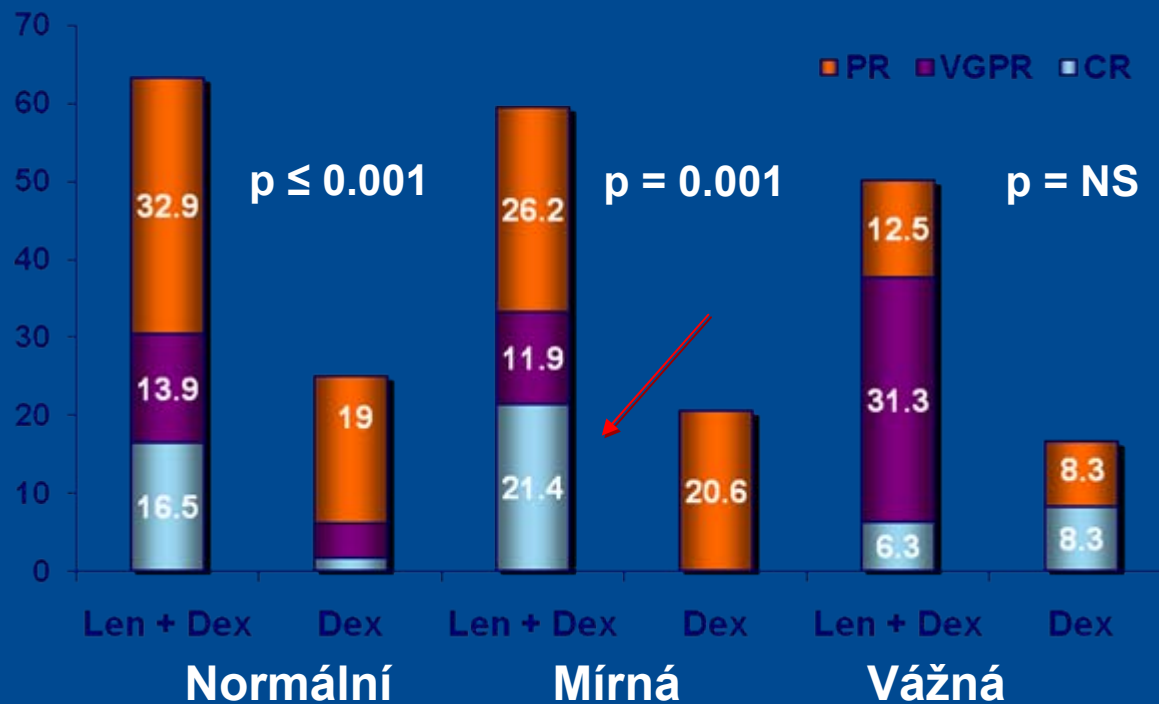


Závěry s ASH 2009 – Len-Dex u rr MM s úpravou dávkování v závislosti na stupni renální insuficience

Soubor nemocných	≥ PR, %
Celkem pacientů (N = 46)	60
Předchozí thalidomid (n = 34)	
Thalidomid-refrakterní (68%)	43
Předchozí bortezomib (n = 36)	
Bortezomib-refrakterní (56%)	76
Renální insuficience	
Ano (28%)	60
Ne (72%)	58

- Dávkování Lenalidomidu den 1–21 každý 28-denní cyklus, podle clearance kreatininu
 - > 50 ml/min: 25 mg/den
 - 30–50 ml/min: 10 mg/den
 - 15–< 30 ml/min: 15 mg ob den
 - Dialyzovaný pac. 15 mg, 3x týdně
- Dexamethazon 40 mg/day dny 1–4 a 15–18 první 4 cykly, poté jen den 1–4
- 10 pacientů mělo redukci Len z důvodu ren. insuf.
- U 4 pacientů s RI se renální funkce zlepšily

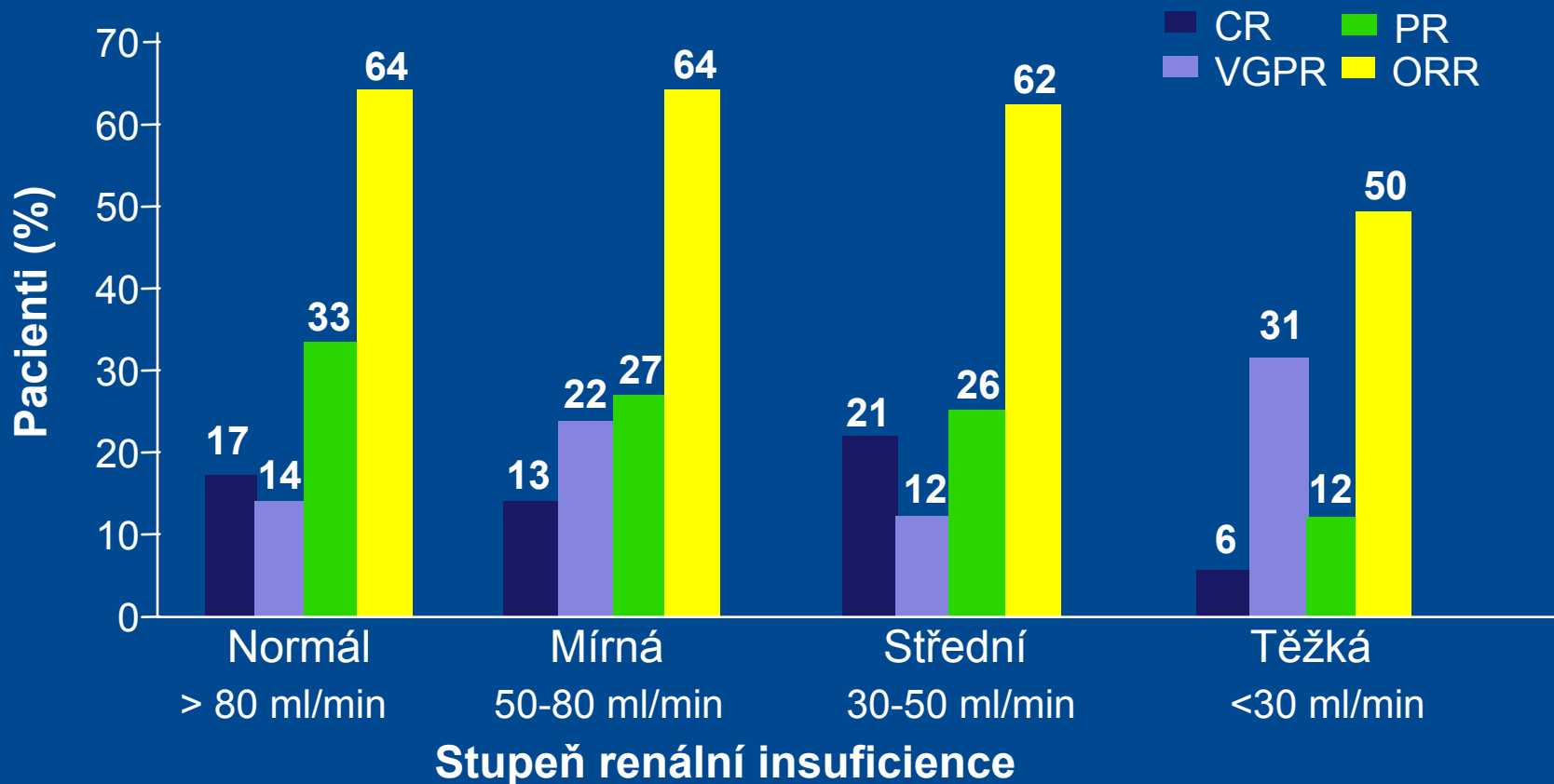
Výsledky kombinované léčby Len + Dex proti monoterapii dexametazonem u nemocných s normální či sníženou renální funkcí



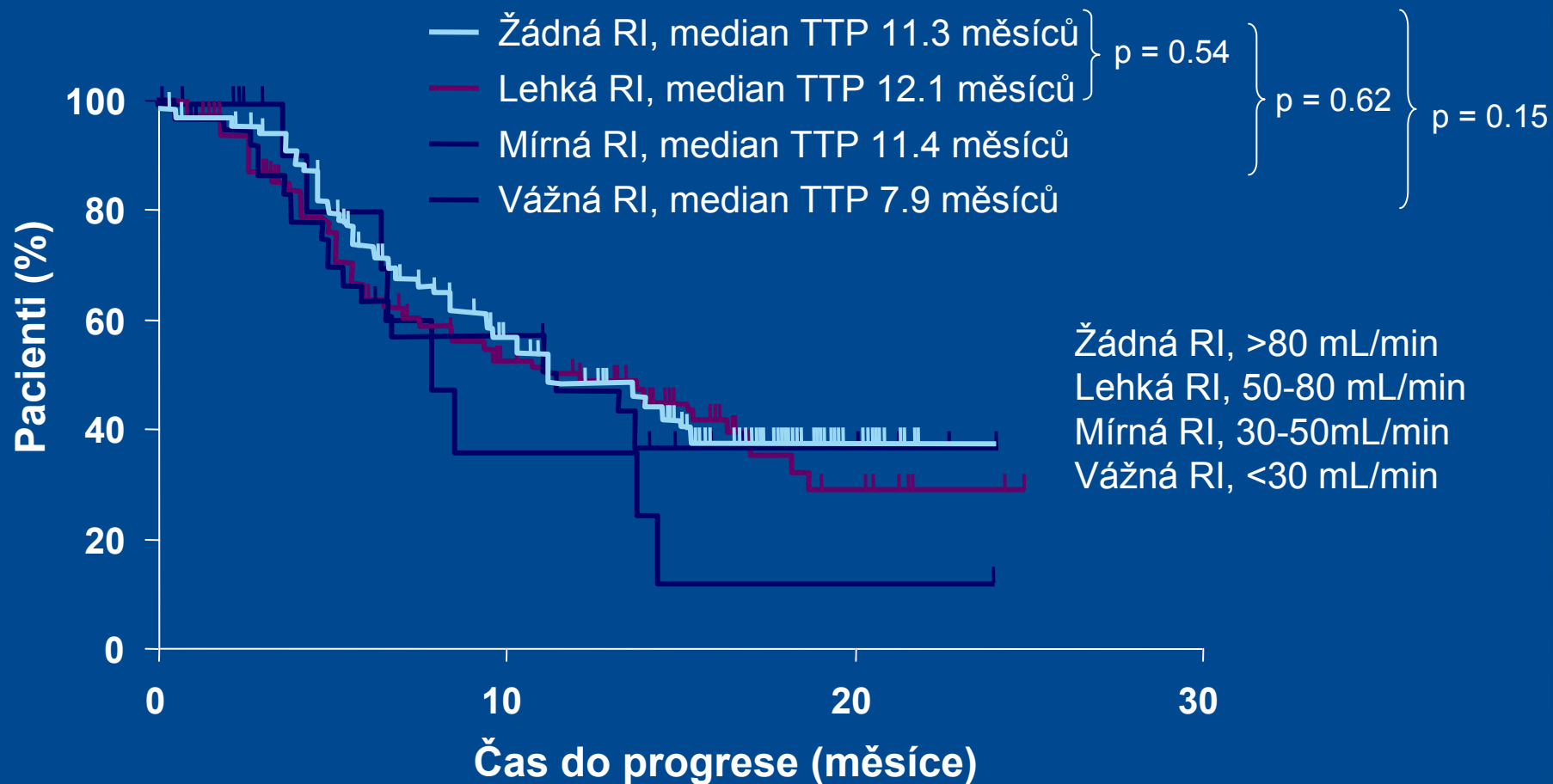
Měsíce	Normální (> 80 ml/min)		Mírná (≥ 30 < 50 ml/min)		Vážná (< 30 ml/min)	
	Len + Dex	Dex	Len + Dex	Dex	Len + Dex	Dex
Median TTP	11.3	4.7	11.4	2.8	7.9	4.7
Median OS	NR	101.2	30.4	12.5	18.6	16.9

Efekt léčby Len + Dex u nemocných s myelomem dle renálních funkcí

MM-009 and MM-010: podskupina pacientů s renální insuficiencí



TTP u nemocných léčených kombinací Len + Dex s myelomem dle renálních funkcí



Hematotoxicita a VTE ve vztahu k renálním funkcím u nemocných s relabujícím či refrakterním myelomem léčených kombinací Len-Dex

Retrospektivní zhodnocení podskupiny nemocných s RI ve studii MM-009 and MM-010

Nežádoucí účinky, %	Normální (> 80 ml/min)		Mírná ($\geq 30 < 50$ ml/min)		Vážná (< 30 ml/min)	
	Len + Dex	Dex	Len + Dex	Dex	Len + Dex	Dex
Neutropenie	31.0	4.3	42.9	5.9	37.5	8.3
Trombocytopenie	7.0	5.5	19.0	17.6	37.5	>0.0
VTE	11.4	1.8	14.3	2.9	6.3	8.3

Retrospektivní analýza účinnosti a bezpečnosti terapie Len + Dex u dialyzovaných nemocných

Španělská multicentrická studie u nemocných s relapsem myelomu

Odpoověď, n (%)	N = 14
Kompletní remise	4 (29)
Velmi dobrá parciální remise	1 (7)
Parciální remise	3 (21)
Nezávislost na dialýze	1 (7)
Nežádoucí účinek, n (%)	N = 15
Vše	13 (87)
Stupeň 3 neutropenie	8 (53)
Stupeň 3 či 4 infekční komplikace	7 (47)

Kazuistiky

Léčba Len – Dex u nemocných
s myelomem a renální insuficiencí
Primoterapie

Pacient 1

MM s renální insuficiencí

- Muž 52 let
- 7/2009 viróza s horečkami, nechutenství, nauzea, hubnutí, palpitace
- 11/2009 dušnost – dg. Selhání ledvin s uremickou perikarditidou, anemie.
- 11/2009 monoklon. gamapatie IgG kappa s myelomovou ledvinou
- Dg.: Myelom IgG kappa, KS III B, ISS 3, vstupně pp v séru 2,5 g/l, FLC v séru 144 mg/l (po plazmaferéze), ve dřeni 20% infiltrace, pokročilé postižení skeletu.

Pacient 1

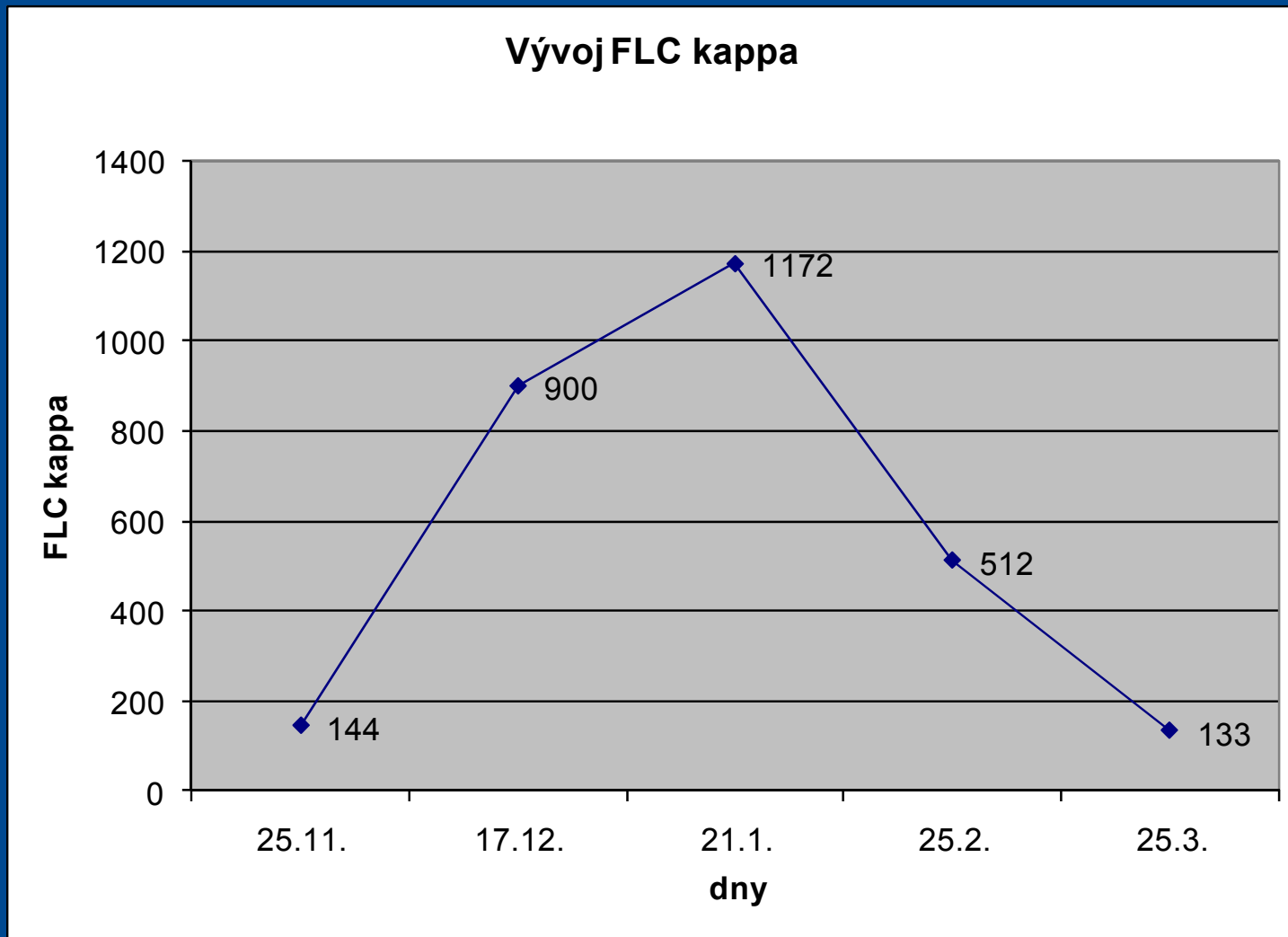
- **Terapie**
- 11/2009: 4-denní pulz dexamethazonem 40 mg/den
- Od 11/2009 2 cykly Revlimid – Dexamethazon
Revlimid 5 mg denně 21 dní – 7 dní pauza

Pro neutropenii snížení dávky Revlimid 10 mg/3xtýdně po dialýze, neutro již bez výraznějšího poklesu

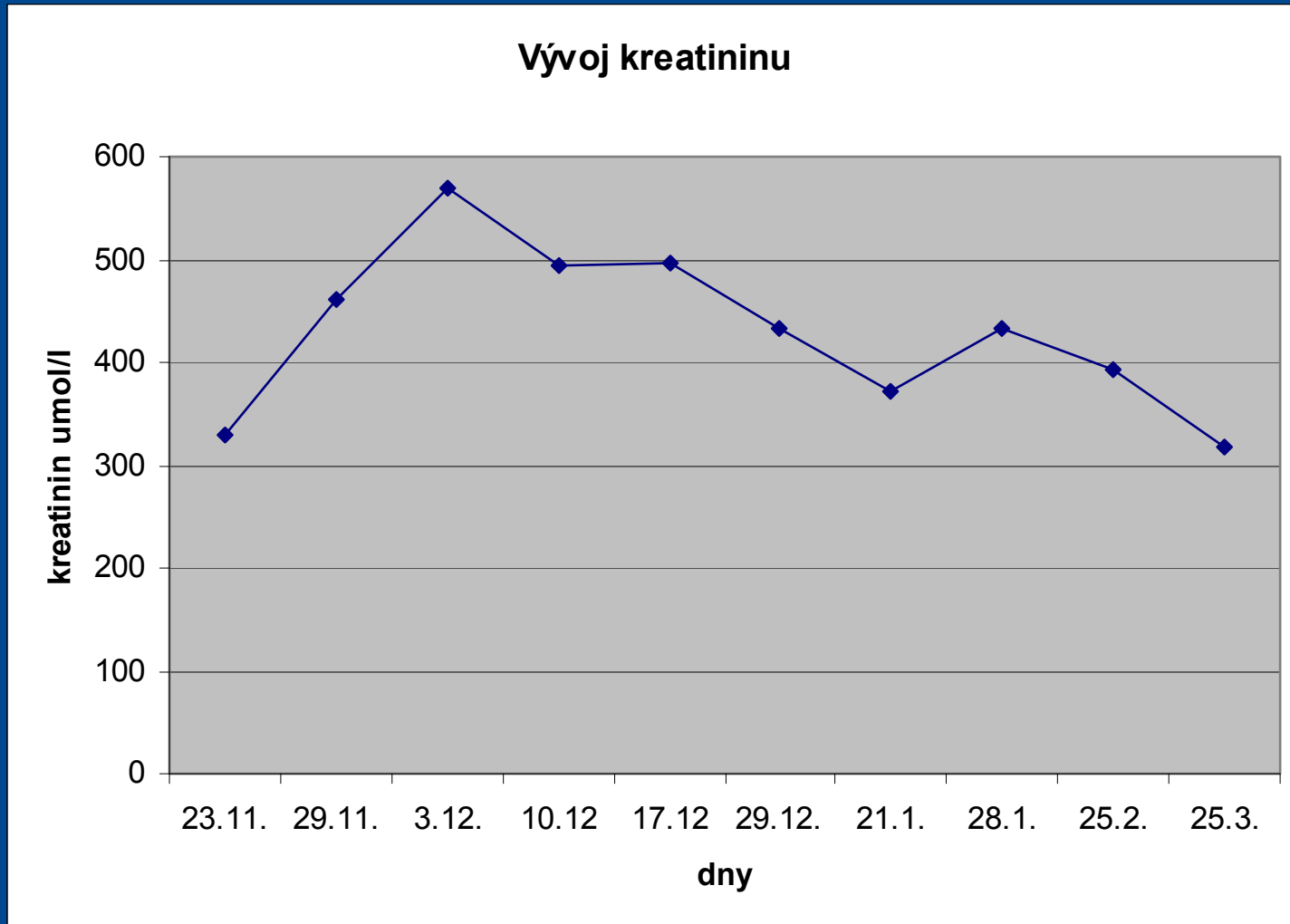
Nehematologické komplikace:

opakovaně porucha srdečního rytmu – fibriloflutter síní

Vývoj FLC během léčby



Vývoj kreatininu během léčby



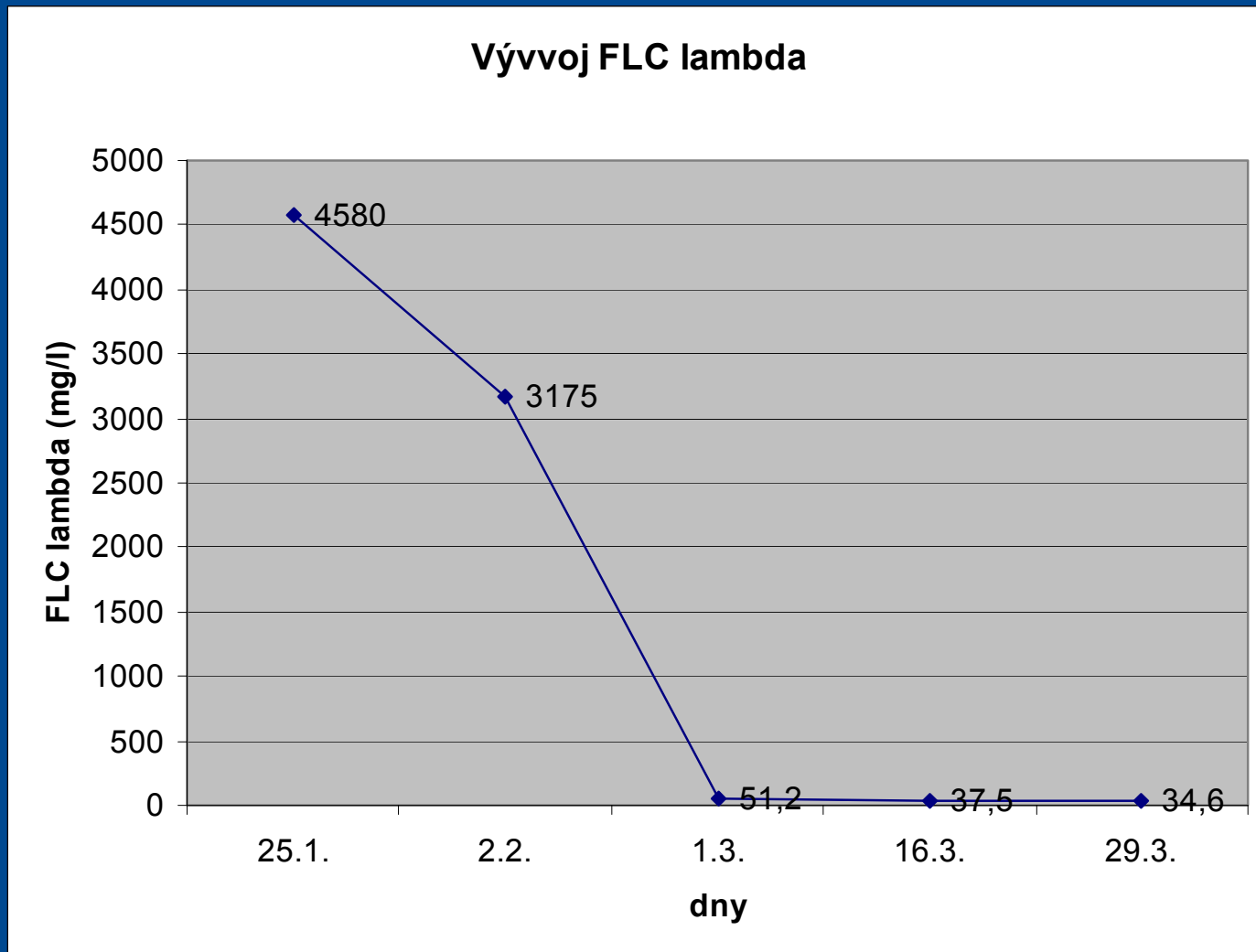
Pacientka 2 s MM a renální insuficiencí

- Žena 65 let
- 12/09 bolesti v LS oblasti, 1/2010 dg. Mnohočetný Myelom
- **Symptomatický MM, BJB lambda, KSIIIB, ISS 3, renální insuficience s nefrotickým sy., dg. 1/2010, PP 2,43g/l, FCL lambda 4850mg/l, v KD 18% infiltrace dle FACS, 70% infiltrace KD dle histologie, generalizované postižení skeletu,**

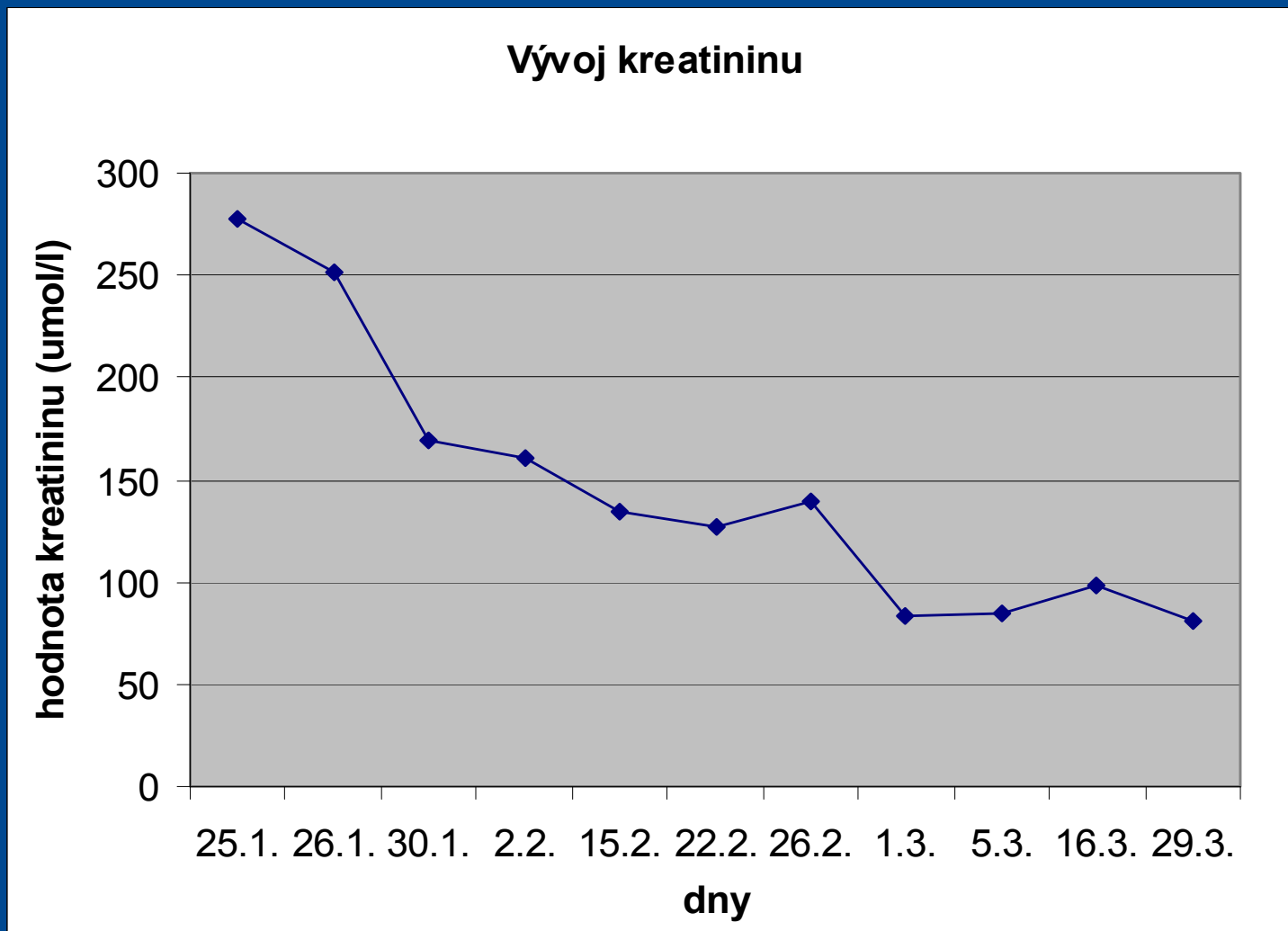
Pacientka 2

- Terapie:
- Od 25.1.2010 pulz dexametazonu
- Od 1.2. Revlimid 10 mg/den 21 dní, 7 dní pauza, + dexametazon
- Od 1.3. Revlimid pro normalizaci ren. funkcí zvýšen na 25 mg/den 21 dní, 7 dní pauza, + dexametazon
- Nyní nemocná po 3. cyklu s normalizací ren. funkcí, KO uspokojivý

Vývoj FLC během léčby



Vývoj kreatininu během léčby



Jak dávkovat lenalidomid u nemocných s renální insuficiencí

Dávková intenzita lenalidomidu dle renálních funkcí

Stupeň renální inuficience	Dávka lenalidomidu
Lehký ($Cl_{Cr} \geq 50$ ml/min / 0,83 ml/s)	25 mg/den (plná dávka)
Střední ($30 \leq Cl_{Cr} < 50$ ml/min) (0,5 $\leq Cl_{Cr} < 0,83$ ml/s)	10 mg/den*
Těžký ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min / 0,5 ml/s bez dialýzy)	15 mg ob den**
Renální selhání ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, 0,5 ml/s s dialýzou)	5 mg denně, v den dialýzy podat po dialýze

* Dávka může být zvýšena na 15 mg/den po 2 cyklech, pokud není dosaženo léčebné odpovědi a nemocný léčbu toleruje

** Dávka může být zvýšena na 10 mg/den pokud nemocný léčbu toleruje

Post ASH 2009

Abstract #1886

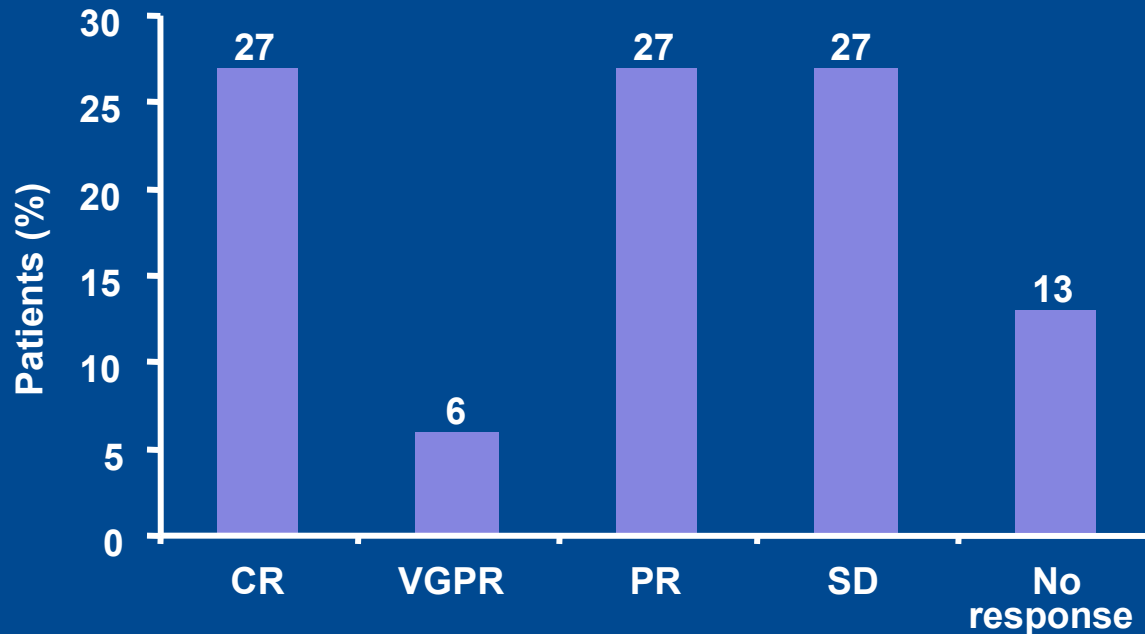
Activity and Safety of Lenalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients with Advanced Renal Failure: a Spanish Multicenter Retrospective Study

M. Roig, A. Ibañez, I. García, J.A. Vera, C. Aguilar,
R. del Campo, N. Gonzalez, R. Martínez, L.
Palomera, I. Picon, J.N. Rodríguez, M.A. Sanz, J. de
la Rubia

Španělská retrospektivní analýza

- Design studie: retrospektivní analýza u pacientů s MM v dialyzačním programu při léčbě lenalidomidem
- 15 pacientů s relabovaným či rezistentním MM z 10 španělských pracovišť léčených lenalidomidem v letech 2007 – 2010
- Primární cíl: stanovit bezpečnost a účinnost režimů s lenalidomidem u nemocných s MM potřebujících dialyzační léčbu

Účinnost lenalidomidu u nemocných s MM v dialyzačním programu



Při mediánu 11-ti měsíčního sledování

- Medián doby do dosažení max. léčebné odpovědi nebyl dosažen
- Medián celkového přežití byl 20 měsíců
- Median PFS byl 15 měsíců

Bezpečnost lenalidomidu u nemocných s MM v dialyzačním programu

Nežádoucí účinek	Stupeň 1/2, n (%)	Stupeň 3/4, n (%)
Neutropenie	3 (20)	6 (40)
Trombocytopenie	5 (33)	1 (7)
Febrilní neutropenie	0 (0)	2 (13)
Infekce ^a	0 (0)	7 (47)
Anémie	2 (13)	0 (0)
Hepatotoxicita	0 (0)	2 (13)
Srdeční poruchy ^b	0 (0)	1 (7)

- 13 pacientů (87%) utrpělo nežádoucí účinek
- 7 pacientů (47%) zemřelo
 - 4 pacienti (27%) jako výsledek infekčních komplikací
 - 3 pacienti (20%) jako výsledek progresivní nemoci

Závěry autorů

- Neutropenie a infekce patří k nejčastějším komplikacím léčby, častějším než ve studiích (MM-009 [21.4%] a MM-010 [11.3%])
 - Většina úmrtí v této studii byla na infekční komplikace
- Tyto výsledky podtrhují důležitost pečlivého sledování nemocných s MM s renálním selháním
- Je třeba dalších studií k určení všech aspektů léčby lenalidovými režimy u nemocných s MM v renálním selhání

1. Roig M, et al. *Blood*. 2009;114(22):749 [poster presentation].

2. Weber D et al. *N Engl J Med*. 2007;357:2133-42.

3. Dimopoulos M et al. *N Engl J Med*. 2007;357:2123-32.

Abstract #3871

Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma; Dosing of Lenalidomide According to Renal Function and Effect On Renal Impairment

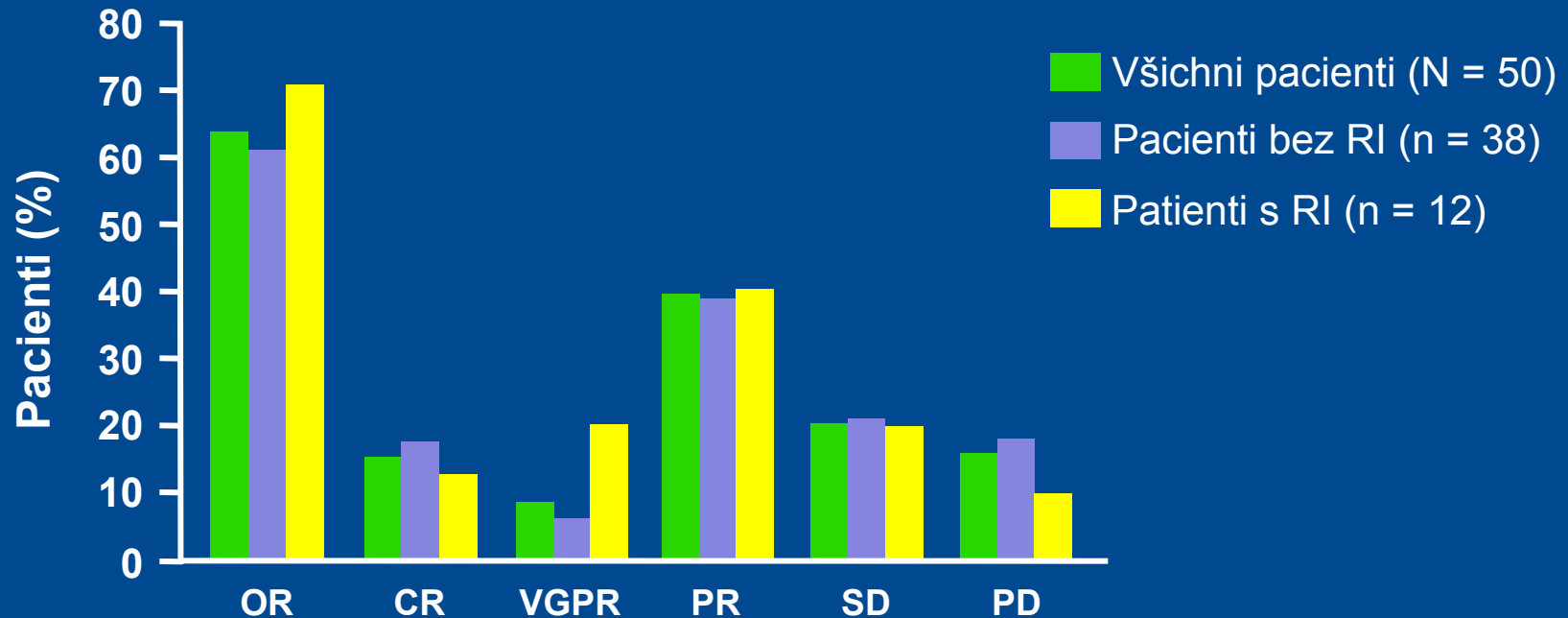
M.A. Dimopoulos, D. Christoulas, M. Roussou, E. Kastritis, M. Migkou, M. Gavriatopoulou, M. Gkatzamanidou, M. Iakovaki, C. Matsouka, D. Mparmparoussi, E. Psimenou, I. Grapsa, E. Efastathiou, E. Terpos

Design studie

50 pacientů s polyneuropatií \geq st. 2 bylo léčeno kombinací RD, bez ohledu na performance status a renální funkce

- Soubor obsahoval i pacienty refrakterní na thalidomid, bortezomib či dexamethason
- Lenalidomid byl podáván den 1-21 (ve 28-denním cyklu) podle clearance kreatininu
 - 25 mg/den za > 50 mL/min
 - 10 mg/den za 30-50 mL/min
 - 15 mg každý druhý den za 15-30 mL/min
 - 15 mg 3 \times týdně v den po dialýze pro pacienty na dialýze
- Primární cíl: zhodnotit efekt a toxicitu kombinace RD u nemocných s renální insuficiencí včetně pac. refrakterních na thalidomid/bortezomib

Léčebná odpověď na lenalidomid s dexamethasonem u renální insuficience



- Odpověď \geq PR byla obdobná ve skupině s či bez RI (70% vs 60.5%)
- 70% bortezomib-refrakterních nemocných dosáhlo \geq PR
- 41.7% thalidomid-refrakterních nemocných dosáhlo \geq PR
- Vyšší hodnota LD byla výrazným prediktivním faktorem horší léčebné odpovědi.

Přežití nemocných

- Median PFS všech pacientů byl 8 měsíců
 - 9 měsíců u nemocných s RI a 8 měsíců u nemocných s norm. funkcí ledvin ($P = .770$)
- Median OS všech pacientů byl 16 měsíců
 - 14 měsíců u nemocných s RI a 16 měsíců u nemocných s norm. funkcí ledvin ($P = .910$)
- Léčba kombinací RD vedla ke zlepšení renálních funkcí u 4/12 pacientů s renální insuficiencí
- Nebyl statistický rozdíl v incidenci AEs mezi pacienty s norm. funkcí ledvin a renální insuficiencí

Závěry autorů

- Režim RD je účinný u relabujících a refrakterních pacientů včetně výrazně předléčených nemocných, včetně terapie s thalidomidem a bortezomibem, a to dokonce u pacientů na tyto léky rezistentních
- Při dodržení správné redukce dávky může být režim RD podáván i u pacientů s renální insuficiencí bez výrazné toxicity
- Navíc může dojít u nemocných s renální insuficiencí ke zlepšení renálních funkcí.

Děkuji za pozornost