



Udržovací léčba lenalidomidem 2015 – Homér, EMA, SÚKL, Dostojevskij

- **Ivan Špička**
- **Univerzita Karlova v Praze**
 - **1. lékařská fakulta**
- **I. interní klinika – klinika hematologie 1.LF a VFN**



Situace v r.2015

- Udržovací léčba,
zvláště lenalidomidem,
signifikantně
prodloužuje PFS u
pacientů s MM

Výsledky meta-analýzy

Lenalidomid maintenance a PFS

| Study name | HR | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
| IFM 05-02 | 0.500 | 0.410 | 0.610 | <0.001 |
| CALGB 100104 | 0.480 | 0.363 | 0.635 | <0.001 |
| MM-015 | 0.340 | 0.179 | 0.645 | <0.001 |
| RV-MM-PI-209 | 0.520 | 0.402 | 0.673 | <0.001 |
| SUMMARY ESTIMATE | 0.491 | 0.425 | 0.560 | <0.001 |

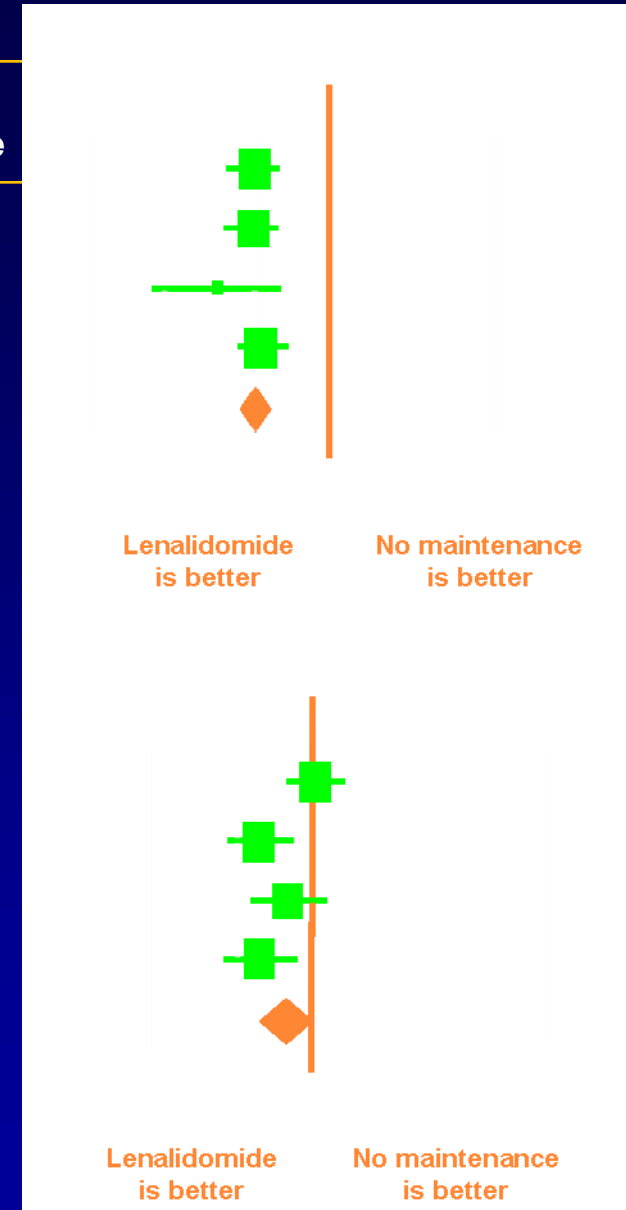
HR for death or progression; LEN vs. no maintenance.

Cochran Q = 1.51, p = 0.68, I² = 0%

Lenalidomid maintenance a OS

| Study name | HR | Lower limit | Upper limit | p-Value |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| IFM 05-02 | 1.060 | 0.820 | 1.375 | 0.664 |
| CALGB 100104 | 0.610 | 0.424 | 0.878 | 0.008 |
| MM-015 | 0.790 | 0.528 | 1.181 | 0.251 |
| RV-MM-PI-209 | 0.620 | 0.417 | 0.923 | 0.018 |
| SUMMARY ESTIMATE | 0.767 | 0.574 | 1.023 | 0.071 |

HR for death; LEN vs. no maintenance. Cochran Q = 8.11, p = 0.044, I² = 63%





Řecká mytologie – setí dračích zubů





Summary of SPM across the 3 trials (MM-015, IFM 2005-02 and CALGB 100104)

| Study | MM-015 ¹ | | | | IFM 2005-02 ² | | | CALGB 100104 ³ | | | Combined data from three trials | |
|--|-----------------------------|----------------------|----------------|-----------------|--------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|----------------|-----------------|---------------------------------|-------------------|
| | Len induct + main (N = 150) | Len induct (N = 152) | PBO (N = 153) | Total (N = 455) | Len (N = 306) | PBO (N = 302) | Total (N = 608) | Len (N = 231) | PBO (N = 229) | Total (N = 460) | All Len (N = 839) | All PBO (N = 684) |
| Haematological malignancies (%) | 7 (4.7) | 5 (3.3) | 1 (0.7) | 13 (2.9) | 13 (4.2) | 5 (1.7) | 18 (3.0) | 8 (3.5) | 1 (0.4) | 9 (2.0) | 33 (3.9) | 7 (1.0) |
| AML/MDS | 5 | 5 | 1 | | 5 | 4 | | 6 | 0 | | 21 (2.5) | 5 (0.7) |
| ALL [‡] | 1 | 0 | 0 | | 3 | 0 | | 1 | 0 | | 5 (0.6) | 0 |
| Hodgkin lymphoma | 0 | 0 | 0 | | 4 | 0 | | 1 | 0 | | 5 (0.6) | 0 |
| non-Hodgkin lymphoma | 0 | 0 | 0 | | 1 | 1 | | 0 | 1 | | 1 (0.1) | 2 (0.3) |
| chronic myelomonocytic leukaemia | 1 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 1 (0.1) | 0 |
| Solid tumours (%) | 5 (3.3) | 4 (2.6) | 3 (2.0) | 12 (2.6) | 10 (3.3) | 4 (1.3) | 14 (2.3) | 10 (4.3) | 5 (2.2) | 15 (3.3) | 29 (3.5) | 12 (1.8) |
| Non-melanoma skin cancers (%) | NR | NR | NR | NR | 5 (1.6) | 3 (1.0) | 8 (1.3) | 4 (1.7) | 3 (1.3) | 7 (1.5) | 9 (1.1) | 6 (0.9) |
| Total (%) | 12 (8.0) | 9 (5.9) | 4 (2.6) | 25 (5.5) | 26* (8.5) | 11** (3.6) | 37 (6.1) | 22 (9.5) | 9 (3.9) | 31 (6.7) | | |

[‡] Includes 1 T-ALL in MM-015 and 4 B-ALL in IFM 2005-02 and CALGB 100104

*26 patients and 32 second primary malignancies in the lenalidomide group.

**11 patients and 12 second primary malignancies reported in the placebo group.

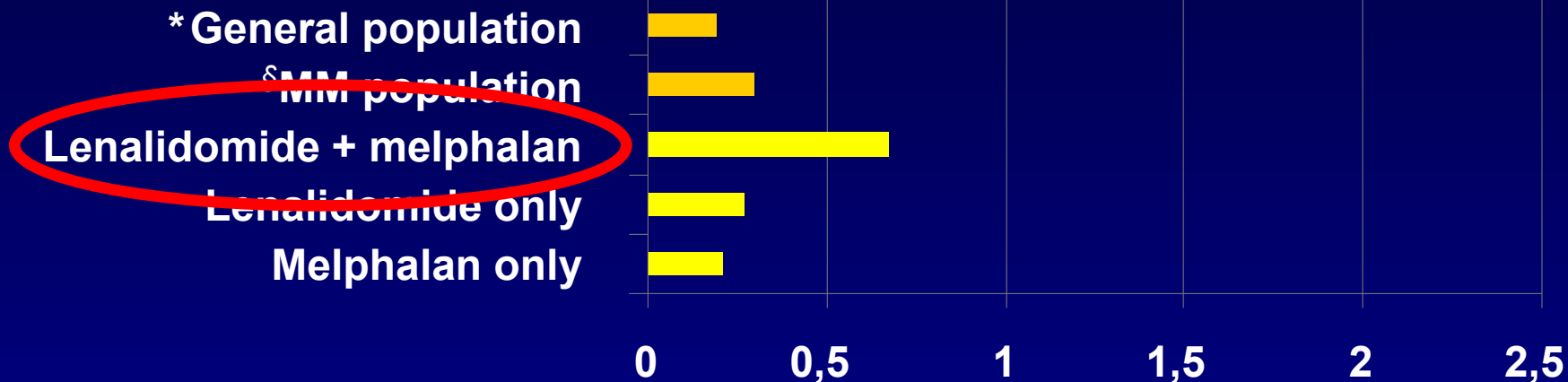
NR = not reported



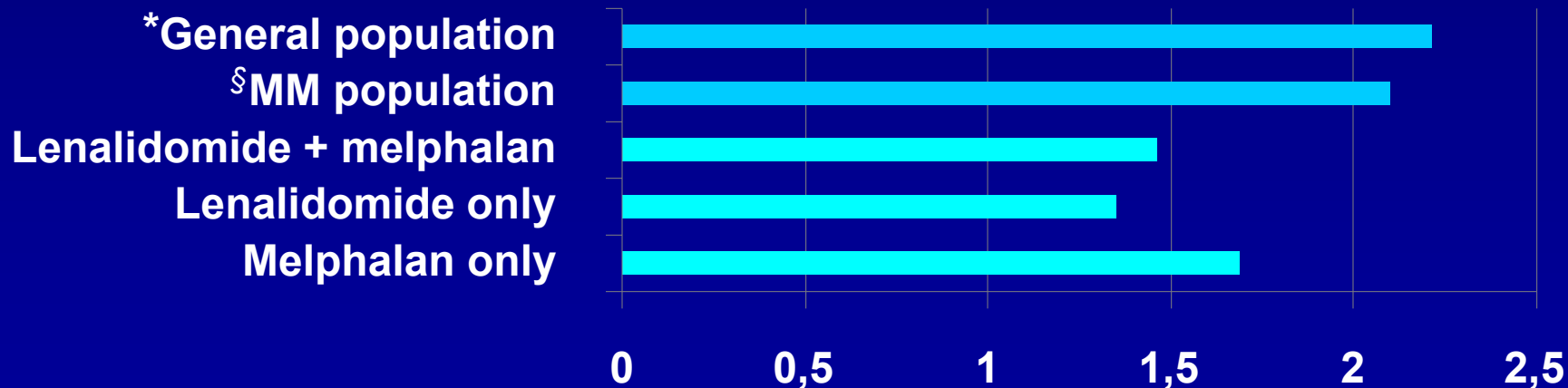
Summary SPMs - 1

Incidence rate per 100 per year

Hematologic SPMs



Solid SPMs



Incidence Rate per 100 per year

* Mailankody et al., 2011; § Chakraborty et al., 2012



FIRST studie: Sekundární Primární Malignity

1,623 pacientů



| | Kontinuální Rd (n=532) | Rd 18 (n=540) | MPT (n=541) |
|--|---------------------------|------------------|-----------------|
| Hematologické malignity, n (%) | 2 (0.4) | 2 (0.4) | 12 (2.2) |
| AML | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 4 (0.7) |
| MDS | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 6 (1.1) |
| MDS to AML | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.4) |
| B-cell | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Solidní tumory, n (%) | 15 (2.8) | 29 (5.4) | 15 (2.8) |
| Invasivní SPM, n (%) | 17 (3.2) | 30 (5.6) | 27 (5.0) |
| Pacienti s ≥ 1 NMSC (non-invasivní), n (%) | 22 (4.1) | 17 (3.1) | 21 (3.9) |
| Celkem pacienti s SPM, n (%) | 37 (7.0) | 44 (8.1) | 47 (8.7) |

AML, acute myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndromes; MPT, melphalan, prednisolone, thalidomide; NMSC; nonmelanoma skin cancer; Rd, lenalidomide plus low-dose dexamethasone; SPM, second primary malignancy.

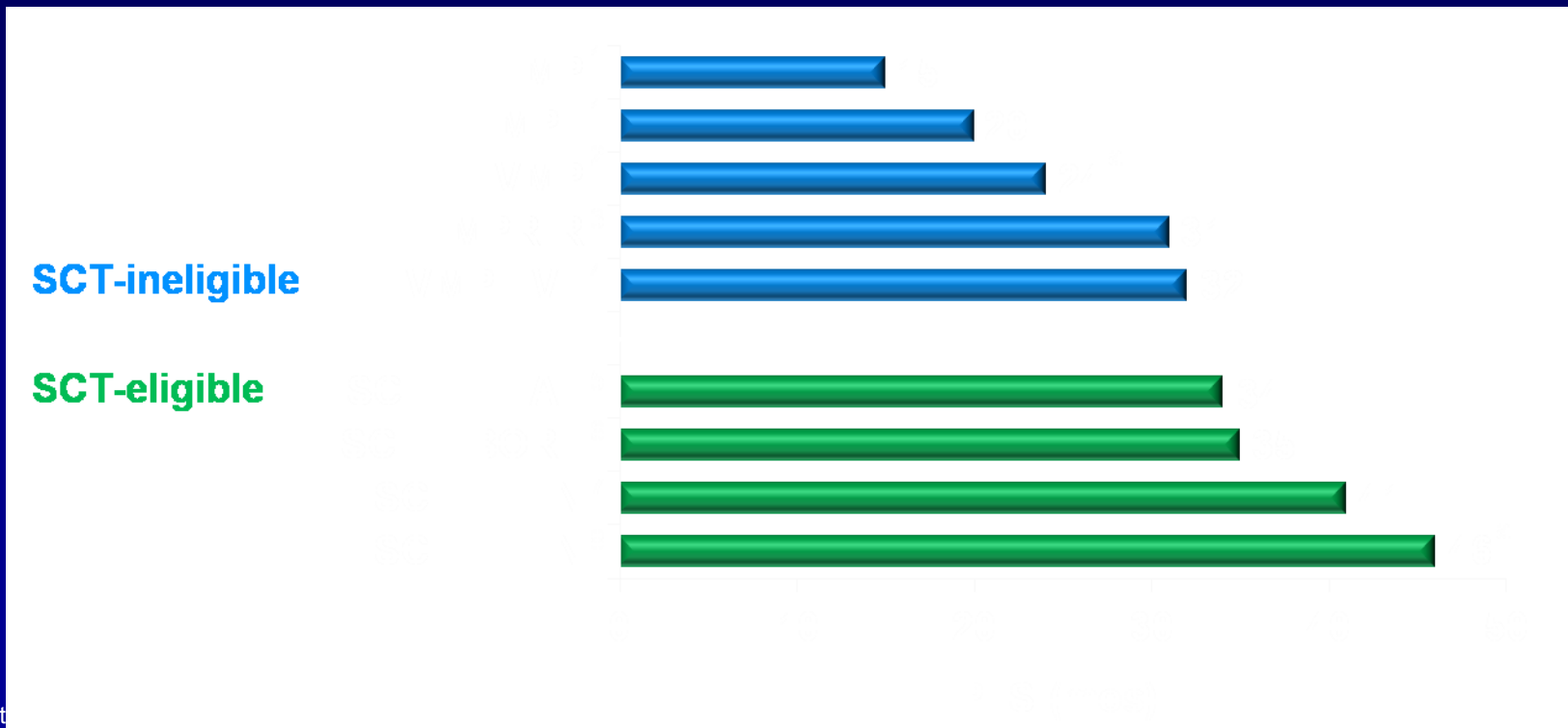


Situace v r.2015

- Udržovací léčba,
zvláště lenalidomidem,
signifikantně prodlužuje
PFS u pacientů s MM
- Důkazy

Zlepšení výsledků podle Tx 1.linie

- Nové léky a udržovací terapie prodloužily PFS po primoléčbě MM¹⁻⁸
- Množství dostupných účinných salvage postupů (vč.experimentálních) zlepšily dlouhodobé výsledky
- PFS je také odrazem bezpečnosti léčby, neboť zahrnuje všechny příčiny jejího selhání (např. toxicitu)⁹



^a TTP report
BORT: bortezomib, LEN: lenalidomide, MM: multiple myeloma, MP: melphalan, prednisone, MP-T: melphalan, prednisone, thalidomide with thalidomide maintenance; MPT: melphalan, prednisone, thalidomide; PFS: progression-free survival; SCT: stem cell transplant; THAL: thalidomide; TTP: time to progression; Tx: treatment; VMP: bortezomib, melphalan, prednisone; VMPT-VT: VMPT with bortezomib and thalidomide maintenance.

1. Fayers PM, et al. *Blood*. 2011;118:1239-1247. 2. San Miguel JF, et al. *N Engl J Med*. 2008;359:906-917. 3. Palumbo A, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1759. 4. Palumbo A, et al. *Blood*. 2012;120:200 [oral presentation]. 5. Lokhorst HM, et al. *Blood*. 2010;115:1113-1120. 6. Sonneveld P, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30:2946-2955. 7. Attal M, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1782-1791. 8. McCarthy PL, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1770-1781. 9. Anderson KC, et al. *Leukemia*. 2008;22:231-239.

Trvání remise predikuje dobu OS

- Měření OS ve studiích s novými léky vyžaduje dlouhou dobu sledování¹
- OS je ovlivněno cross-over postupy a účinnou léčbou v dalších liniích Tx¹⁻³
- Analýza 153 studií zahrnující 230 režimů 22,696 pacientů s MM prokázala, že TDEs („time-dependent endpoints - TTP, PFS a EFS) může predikovat délku OS¹
 - **Každý 1 měsíc prodloužení mediánu TDE znamená prodloužení OS o 2.5 měsíců**

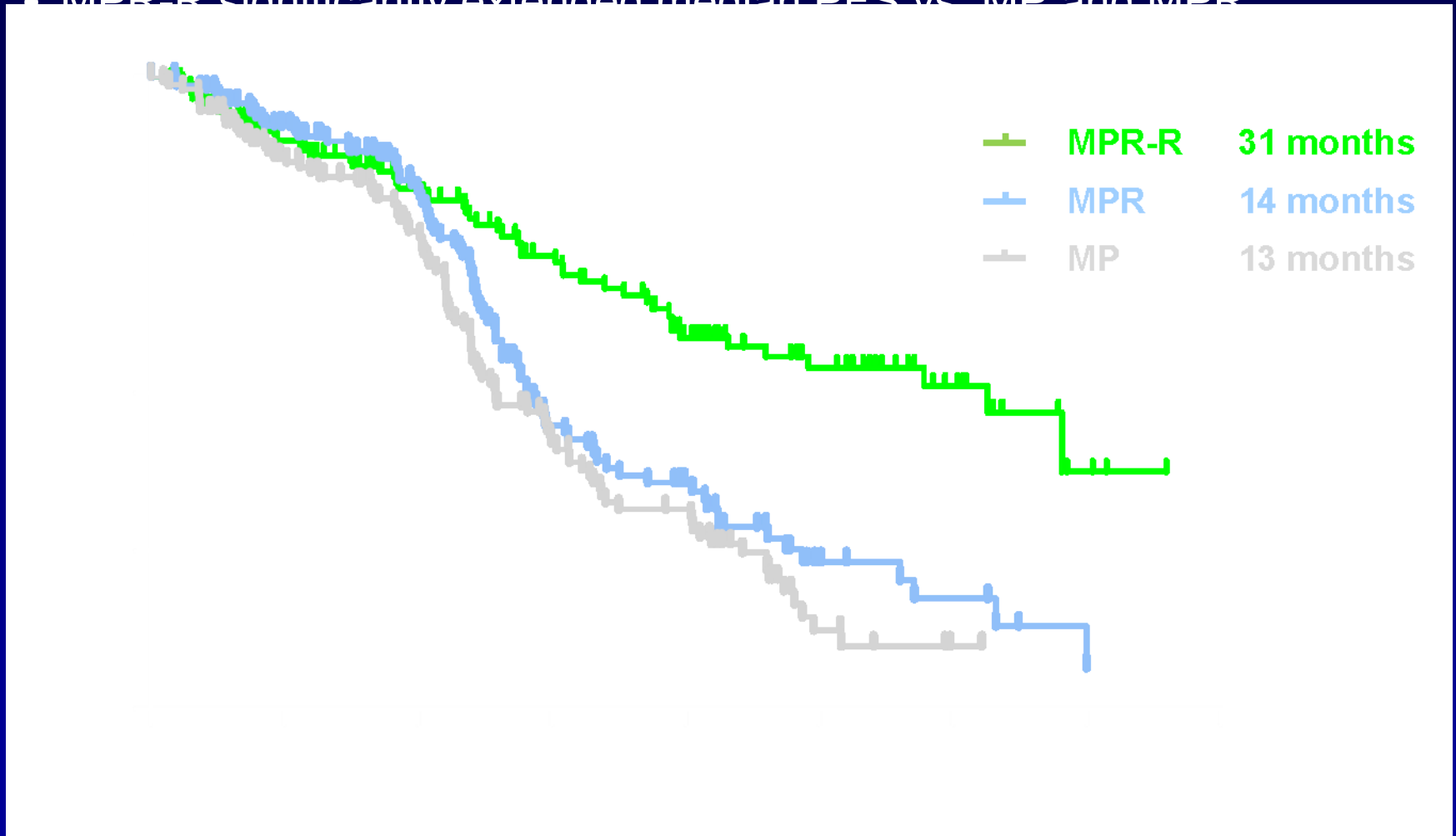
| Endpoint ¹ | Korelační koeficient | P-value |
|-----------------------|----------------------|----------|
| TTP | 0.51 | 0.003 |
| PFS | 0.75 | < 0.0001 |
| EFS | 0.84 | < 0.0001 |

EFS: event-free survival; MM: multiple myeloma; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; pt: patients; TDE: time-dependent endpoint; TTP: time to progression; Tx: treatment.

MM-015: kontinuální LEN u NDMM

Progression-Free Survival

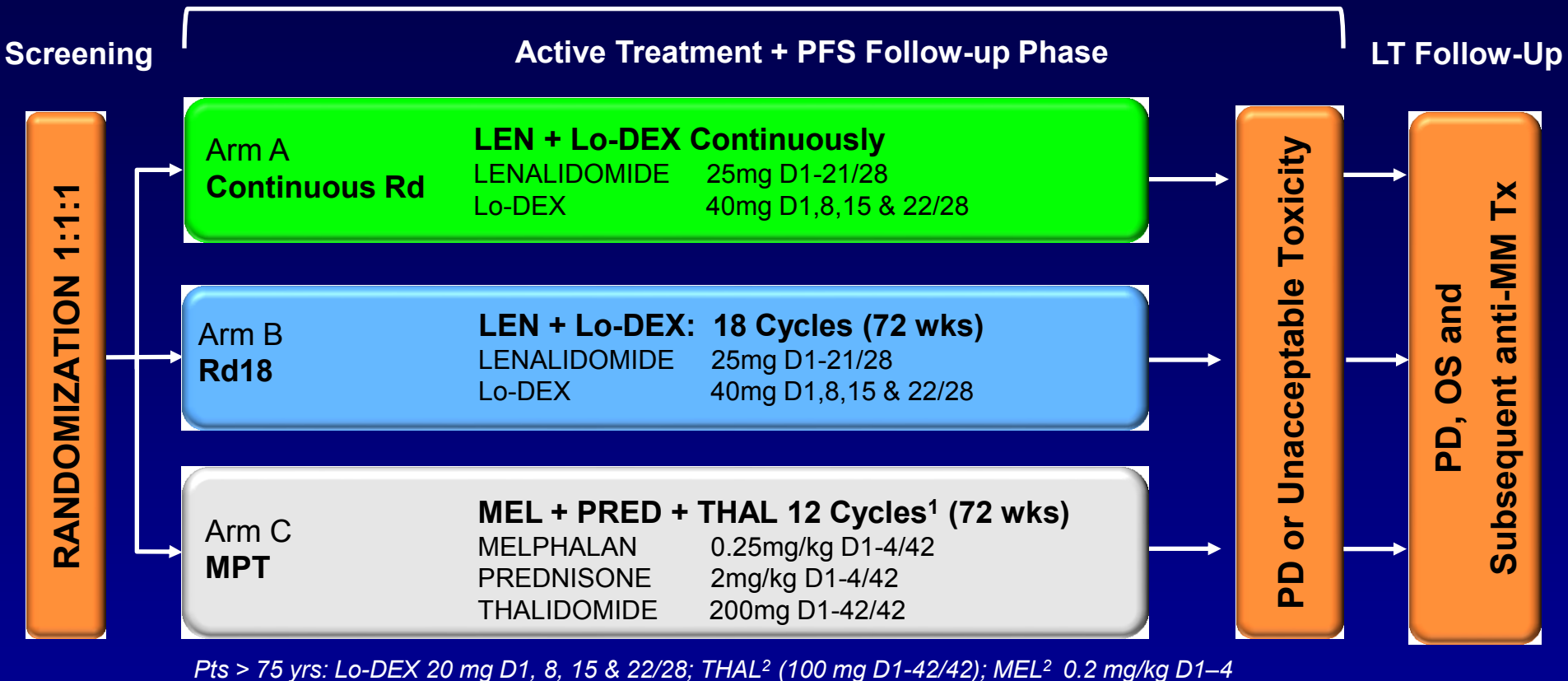
- MPR-R significantly extended median PFS vs. MP and MPR



HR: hazard ratio; MP: melphalan-prednisone; MPR: melphalan-prednisone-lenalidomide; MPR-R: melphalan-prednisone-lenalidomide followed by lenalidomide maintenance; N/A: not applicable; PFS: progression-free survival.



FIRST Trial: Study Design



- Stratification: age, country and ISS stage

ISS, International Staging System; LT, long-term; PD, progressive disease; OS, overall survival

¹Facon T, et al. Lancet 2007;370:1209-18; ²Hulin C, et al. JCO. 2009;27:3664-70.

Facon T, et al. Blood. 2013;122:abstract 2.

FIRST studie: výsledky

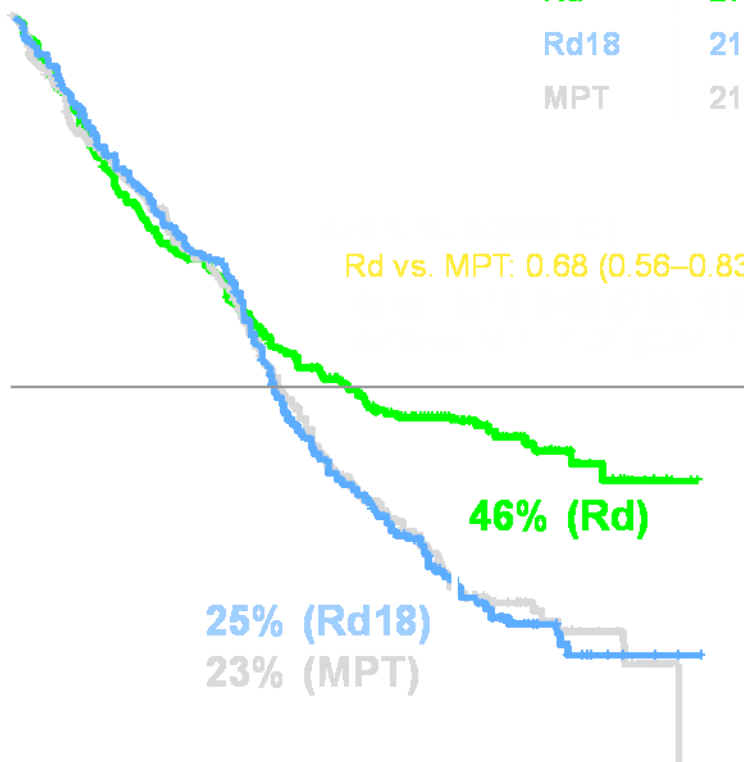
- 1,623 pacientů randomizováno
 - 121 mělo kontinuální LEN (Rd větev)
- Medián follow-up: 37 měs
- PFS bylo signifikantně delší při kontinuálním Rd
 - Kont.léčba Rd znamená 28% snížení rizika progresse nebo smrti vs. MPT (HR=0.72; $P=0.00006$)
- OS prodloužené u kont.léčby Rd
 - Kontinuální Rd znamenalo 22% snížení rizika smrti vs. MPT (HR=0.78; $P=0.01685$); předem určená mez ($P<0.0096$) nebyla překročena
 - **U NDMM pacientů nevhodných k ASCT určila studie FIRST kontinuální Rd jako nový standard péče**

FIRST Trial - Age Analysis: PFS

Age ≤ 75 yrs

| | |
|-------------|-------------|
| Rd | 27.4 |
| Rd18 | 21.3 |
| MPT | 21.8 |

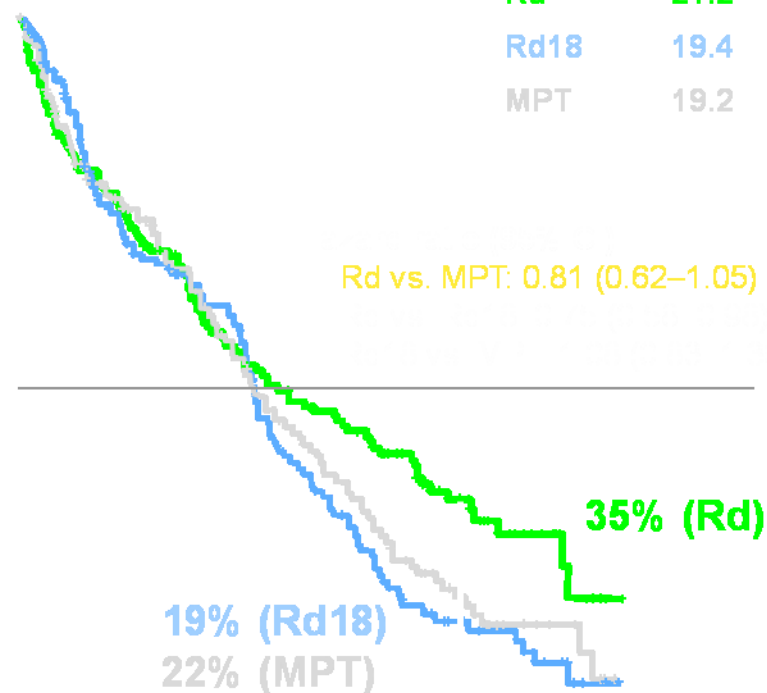
Rd vs. MPT: 0.68 (0.56–0.83)



Age > 75 yrs

| | |
|-------------|-------------|
| Rd | 21.2 |
| Rd18 | 19.4 |
| MPT | 19.2 |

Rd vs. MPT: 0.81 (0.62–1.05)



MM-015 & MM-020: Závěry autorů

PFS2

- V MM-015, PFS2 bylo prodloužené u MPR-R vs. MP (HR=0.71; $P=0.013$)¹
- V MM-020, PFS2 bylo signifikantně delší u kontinuálního Rd vs. MPT (HR=0.78; $P=0.0051$)²

Důsledky

- Ve studii MM-015 1.linie LEN-based Tx vedla k dlouhodobému PFS i s ohledem na vliv/efekt léčby 2.linie¹
 - Přínosy MPR-R byly zjevné bez ohledu na další Tx¹
 - **Kontinuální LEN-based terapie neměla vliv na efekt další léčby¹**
 - **Kombinovaná kontinuální terapie MPR je účinnější než sekvenční užití MP a LEN¹**
- V MM-020 kontinuální Rd signifikantně zlepšil PFS proti MPT²
 - Všechny sekundární cíle studie podporují klinický přínos kontinuálního Rd

^aPFS2 was a secondary endpoint of the FIRST trial.

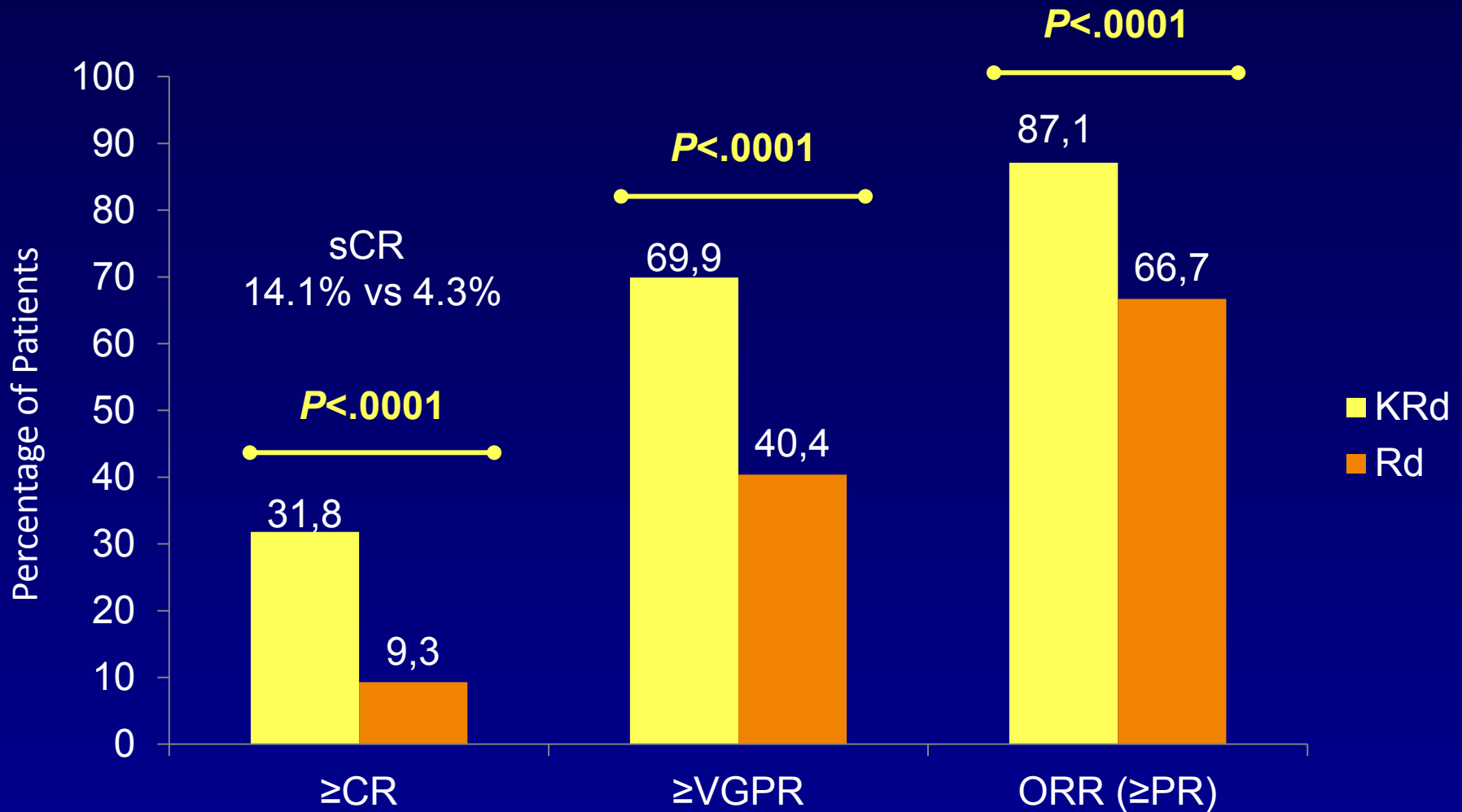
LEN: lenalidomide; MP: melphalan, prednisone; MPR: melphalan, prednisone, lenalidomide; MPR-R: melphalan, prednisone, lenalidomide with lenalidomide maintenance; MPT: melphalan, prednisone, thalidomide; OS: overall survival; Rd: lenalidomide plus low-dose dexamethasone; Tx: treatment.

1. Dimopoulos MA, et al. *Blood*. 2013;122:abstract 405. 2. Facon T, et al. *Blood*. 2013;122:abstract 2

Interim Results From ASPIRE, a Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma

- A. Keith Stewart,¹ S. Vincent Rajkumar,² Meletios A. Dimopoulos,³ Tamás Masszi,⁴ Ivan Spicka,⁵ Albert Oriol,⁶ Roman Hájek,⁷ Laura Rosiñol,⁸ David S. Siegel,⁹ Georgi G. Mihaylov,¹⁰ Vesselina Goranova-Marinova,¹¹ Péter Rajnics,¹² Aleksandr Suvorov,¹³ Ruben Niesvizky,¹⁴ Andrzej Jakubowiak,¹⁵ Jesus F. San Miguel,¹⁶ Heinz Ludwig,¹⁷ Naseem Zojwalla,¹⁸ Philippe Moreau¹⁹ and Antonio Palumbo²⁰
- ¹Division of Hematology/Oncology, Research, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; ²Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ³Alexandra Hospital, Athens, Greece; ⁴St. István and St. László Hospital, Budapest, Hungary; ⁵Clinical Department of Haematology of the First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic; ⁶Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain; ⁷Department of Haematooncology, University Hospital Ostrava, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic; ⁸Hematology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ⁹John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ; ¹⁰Clinic for Hematology, University Hospital Sofia, Sofia, Bulgaria; ¹¹Clinic of Hematology, University Hospital "Sv.Georgi", Plovdiv, Bulgaria; ¹²Mór Kaposi Teaching Hospital, Kaposvár, Hungary; ¹³Hematology Department, First Republican Clinical Hospital of Udmurt Republic, Izhevsk, Russia; ¹⁴Center for Myeloma, New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, New York, NY; ¹⁵KCBD, University of Chicago, Chicago, IL; ¹⁶Clinica Universidad de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain; ¹⁷Department of Medicine I, Wilhelminen Cancer Research Institute, Wilhelminenhospital, Vienna, Vienna, Austria; ¹⁸Onyx Pharmaceuticals Inc., an Amgen subsidiary, South San Francisco, CA; ¹⁹Hematology Department, University Hospital Hotel-Dieu, Nantes, France; ²⁰Myeloma Unit, Division of Hematology, University of Torino, Torino, Italy.

Secondary Endpoints: Response



- Median duration of response was 28.6 months in the KRd group and 21.2 months in the Rd group

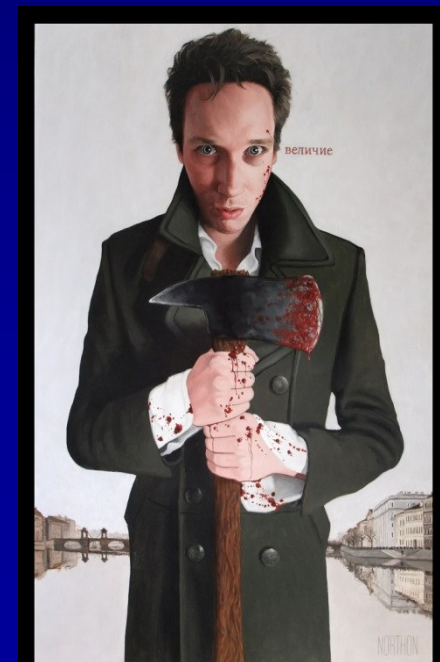
Závěry studie ASPIRE

- AEs vedly k méně častému ukončení léčby ve skupině KRd a tito nemocní zůstali na terapii déle
 - Kardiální a renální příhody byly pozorovány shodně či méně často jako v předchozích studiích s monoterapií carfilzomibem
- KRd konzistentně zlepšuje kvalitu života (Global Health Status) proti Rd i v době po podání 18 cyklů terapie
- **KRd reprezentuje nový standard péče u RRMM**



Zločin -EMA, SÚKL a trest (nemocní s MM)

- Udržovací léčba lenalidomidem,
i při znalosti výsledků meta-analýz,
studií 015, CALGB, EU-PASS
a FIRST není do r. 2014
schválena





Zločin -EMA, SÚKL a trest (nemocní s MM)

• **AVŠAK,**

• **dle poslední verze SPC:**

- *Lenalidomid u **NDMM** v kombinaci s dexamethasonem až **do progresu** onemocnění u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci*
- *Lenalidomid u **NDMM** v kombinaci s melfalanem a prednisonem **s následnou udržovací monoterapií** u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty na transplantaci*

