

# Liečba novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu -novinky z ASH

MUDr. Ľ. Demitrovičová

NOÚ, Bratislava

Myelómové fórum 2017

# Ciele liečby MM

- **Určenie ideálnej kombinácie liekov s minimálnou toxicitou** v rôznych fázach liečby myelómu
- kombinované režimy nových liekov navzájom (IMiD + PI) alebo s alkylačnými látkami a kortikoidmi dosahujú hlbšie remisie, predlžujú trvanie remisie a tým aj celkové prežívanie
- **V prvej línii:** dosiahnutie maximálnej možnej odpovede, s minimálnou toxicitou a so zlepšením výkonnostného stavu
- **Dôležité je predĺžiť trvanie 1.remisie** (konsolidačná, udržiavacia liečba)

# Prvolíniová liečba

- Indukčná liečba s následnou ASCT je štandard liečby novodiagnostikovaných pacientov s MM mladších ako 65 rokov, tiež fit pacientov v dobrom klinickom stave mladších ako 70 rokov (vek, PS, komorbidity)
- Pridanie nových liekov do indukčnej liečby (Thal, Bor, Len) zvýšilo počet odpovedí, VGPR stúplo z 15% (VAD) až na 70%
- Dosiahnutie KR a príp. MRD negativity je nezávislý prediktor dlhšieho PFS a OS bez ohľadu na vek

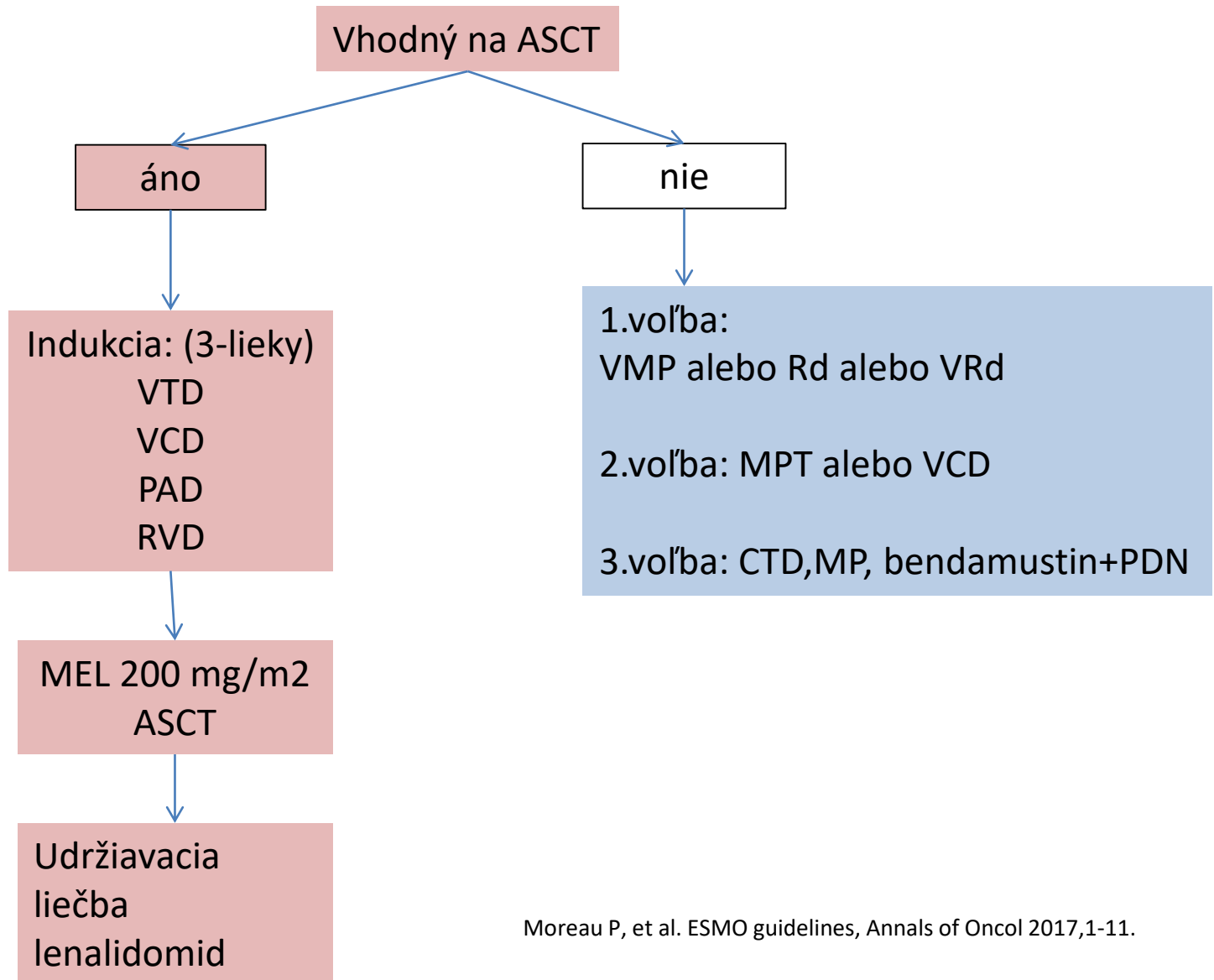
# Indukčná liečba u pacientov vhodných na ASCT

- 3-kombinácia, ktorej základom je **bortezomib+DXM** je štandardom v prvolíniovej liečbe (+ thalidomid **VTD**, +cyklofosfamid **VCD**, +doxorubicin **PAD**, +lenalidomid **RVD**)
- Kombinácia nových liekov IMID+PI →lepšie výsledky ako kombinácie PI+ cyklofosfamid
- **Európa: VTD (VCD)**
- **USA: RVD**
- Preferovaným prvolíniovým režimom (NCCN a ASH) je **RVD** (lenalidomid, bortezomib, DXM), v štúdii fázy II. dosiahol 100% odpovedí (74% VGPR, 52% KR)<sup>1</sup>
- v štúdii IFM 2008 po indukcii RVD 58% VGPR, po ASCT počet VGPR stúpol na 70% a po konsolidačnej liečbe RVD VGPR 87% <sup>2</sup>
- KRd- karfilzomib nemá registráciu v 1.línii, vhodná kombinácia u pac. s PN, prebieha štúdia fáza 3 KRd vs RVD –ENDURANCE
- 3-kombinácia je účinnejšia ako 2-kombinácia
- 4 cykly indukčnej liečby pred zberom KKB (max. 6)

Richardson PG, et al. Blood 2010; 116: 679-686.2. Roussel M, et al. J Clin Oncol 2014; 25:2712-7.

Moureau P et al. Blood 2015;125(20):3076-3084. Moreau P, et al. ESMO guidelines, Annals of Oncol 2017,1-11.

# Prvolíniová liečba NDMM



# NCCN Guidelines version 3.2017

## Iniciálna liečba pacientov vhodných na ASCT:

### Preferované režimy: \*

- bortezomib/CFA/DXM (kat.2A)
- bortezomib/doxorubicin/DXM ( kat.1)
- bortezomib/lenalidomide/DXM (kat.1)

### Ostatné režimy:

- bortezomib/DXM (kat.1)
- bortezomib/thalidomide/DXM (kat.1)
- carfilzomib/lenalidomide/DXM
- ixazomib/lenalidomide/DXM
- lenalidomide/DXM (kat.1)

## Iniciálna liečba pre pacientov nevhodných na ASCT:

### Preferované režimy:

- bortezomib/CFA/DXM
- bortezomib/lenalidomide/DXM ( kat.1)
- lenalidomide/low-dose DXM ( kat.1)

### Ostatné režimy:

- bortezomib/DXM
- carfilzomib/lenalidomide/DXM ( kat.2B)
- Ixazomib/lenalidomide/DXM

## Udržiavacia liečba:

- bortezomib
- lenalidomide ( kat.1)

\* podľa účinnosti a toxicity

	režim	n	ORR (%)	VGPR (%)	CR (%)
IFM 2005-01 <sup>1</sup>	VAD x4	242	63	15	1
	VD x4	240	78	38	6
GIMEMA MM-B02005 <sup>2</sup>	VTD x3	236	93	62	19
	TD x3	238	79	28	5
PETHEMA GEM05MENOS6 5 <sup>3</sup>	TDx6	127	62	29	14
	VTD x6	130	85	60	35
IFM 2007-02 <sup>4</sup>	VD x4	99	81	36	12
	VTD x4	100	88	49	13
HOVON-65/GMMG-HD4 <sup>5</sup>	VADx3-CAD	414	54	14	2
	PADx3-CAD	413	78	42	7
Fáza 2-KTd <sup>6</sup>	KTD	91	90	68	25
Fáza 2-RVD <sup>7</sup>	RVD	66	100	74	52
Fáza 2- KRd <sup>8</sup>	KRD	53	98	81	62
EVOLUTION <sup>9</sup>	CyVD	33	75	41	22
	RVD	42	85	51	24
	VDCyR	48	88	58	25
F 2-IFM 2008 <sup>10</sup>	RVD	31	94	58	23

- 1.Harousseau JL et al. J Clin Oncol 2010;28(30):4621-4629. 2.Cavo M. et al. Lancet 2010;376(9758):2075-2085.  
3. Rosiñol L et al. Blood 2012;120(8):1589-1596. 4. Moreau P. et al. Blood 2011;118(22):5752-5758.  
5.Sonneveld P et al. J Clin Oncol 2012;30(24): 2946-2955. 6. Sonneveld P et al. Blood 2015;125(3):449-456.  
7. Richardson PG et al. Blood 2010;116(5):679-686. 8. Jakubowiak AJ et al. Blood 2012;120(9):1801-1809.  
9.Kumar S et al. Blood 2012;119(19):4375-4382.10. Roussel M et al. J Clin Oncol 2014; 32:2712-2717

# Indukčné režimy

- **VTD**: BOR 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. d.1,8,15,22, THAL 100-200 mg p.o. d.1-21, DXM 20 mg d.1,2, 8,9, 15,6, 22,23.
- **VCD**: CFA 300 mg/m<sup>2</sup> p.o.d.1,8,15,22, BOR 1,3 mg/m<sup>2</sup> d.1,8,15,22, DXM 40mg p.o. d.1,8,15,22, á 28 dní.
- **VRd**: Revlimid 25 mg d.1-14 (21), BOR 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. d.1,8,15 (1,4,8,11), DXM 20mg v deň podania BOR a deň po BOR, á 21 dní ( á 28 dní)

**VCD vs PAD**<sup>1</sup>: rovnako efektívne, VCD je menej toxický

n=504, ≥VGPR 37.0 versus 34.3%, progresia (PD) 0.4% (VCD) versus 4.8% (PAD), neuropatia (≥ 2°) vyššia v skupine PAD (14.9 versus 8.4%, P=0.03), TECH vyššie na ramene PAD (32.7 versus 24.0%)

**VTD vs VCD**<sup>2</sup>: VTD účinnejší, spojený s vyššou toxicitou ( polyneuropatia)

N=340, ≥ VGPR 66.3% na VTD vs 56.2% na VCD (P = .05),  
ORR vyššie na ramene VTD 92.3% vs 83.4% na VCD (P = .01)



# KRd indukčná liečba (IFM)

- Fáza 2 u ND MM: prvolíniová liečba 4xKRd → ASCT → 4x KRd konsolidácia → lenalidomid v udržiavacej liečbe 1 rok 10 mg d.1-21
- N=46, medián veku 56 rokov
- Indukcia KRd= carfilzomib 20/36 mg/m<sup>2</sup> d.1,2,8,9,15,16, LEN 25 mg d.1-21, DXM 20 mg d.1,2,8,9,15,16, 22,23
- Primárny cieľ: sCR po konsolidácii

	Po indukcii (n=46)	Po ASCT (n=42)	Po konsolidácii (n=42)
MRD negat(FC)	19/30 63%	25/31 81%	32/36 89%
KR+sKR	25,5%	45%	69%
VGPR	58%	43%	23,5%
PR	14%	9,5%	5%
<b>ORR</b>	<b>97,5%</b>	<b>97,5%</b>	<b>97,5%</b>

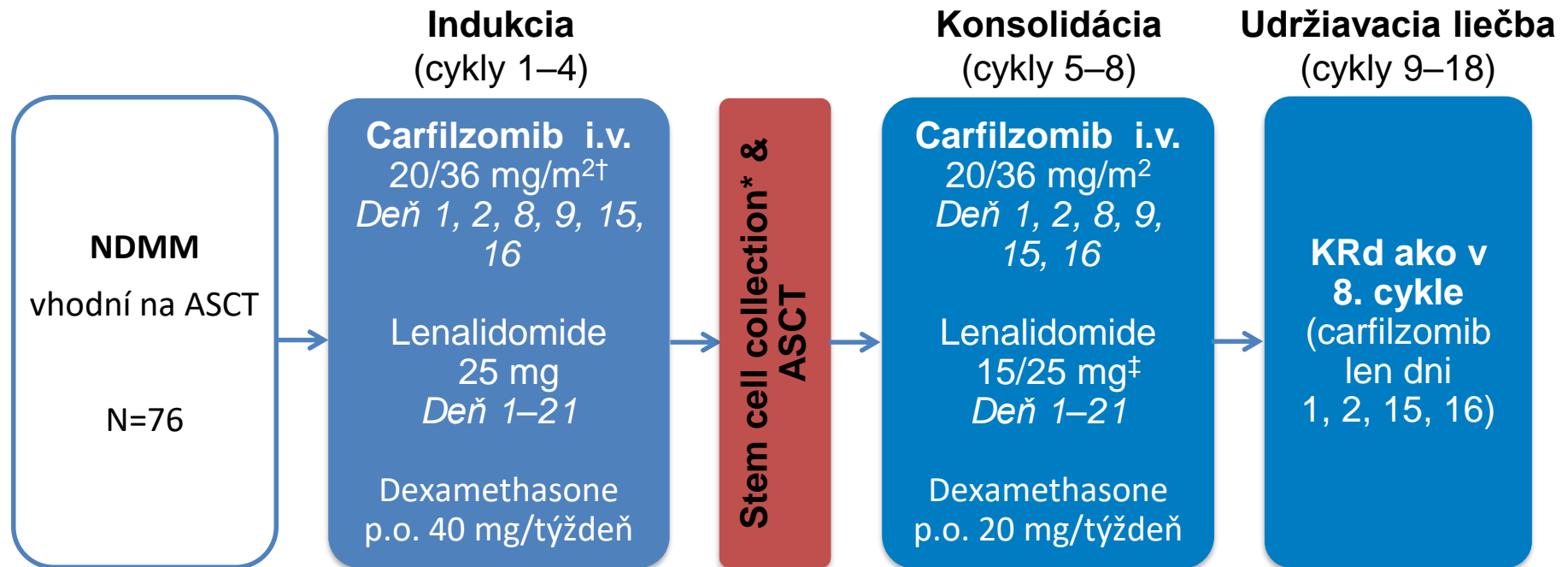
mPFS:nebol dosiahnutý

AE: kardiovaskulárne, trombóza

# IRd v indukčnej liečbe, IXAZOMIB v udržiavacej liečbe (IFM)

- Fáza 2 u ND MM: **indukcia 3x IRd** (IXA 4 mg d.1,8,15 p.o., LEN 25 mg d.1-21, DXM 40mg d.1,8,15,22) → **ASCT** → **2x IRd +6xIR** → **12-mes. udržiavacia liečba IXA 4 mg d.1,8,15,22**
- N=42 pac
- Po indukcii 3x IRd → ORR 81%, VGPR 24%,KR 12%
- Po ASCT → VGPR 78%, KR 38%
- **Po konsolidácii → ≥ VGPR 80%, KR 44%**
- **Tolerancia liečby dobrá:** žiadna pečňová a obličková toxicita, žiadne kardiálne zlyhanie a ICHS, žiadna gr.3-4 neuropatia
- AE gr. 3-4: infekcie, 1x FiP, 1x trombóza

# Fáza 2 štúdia KRd + ASCT u NDMM



28-day cycles

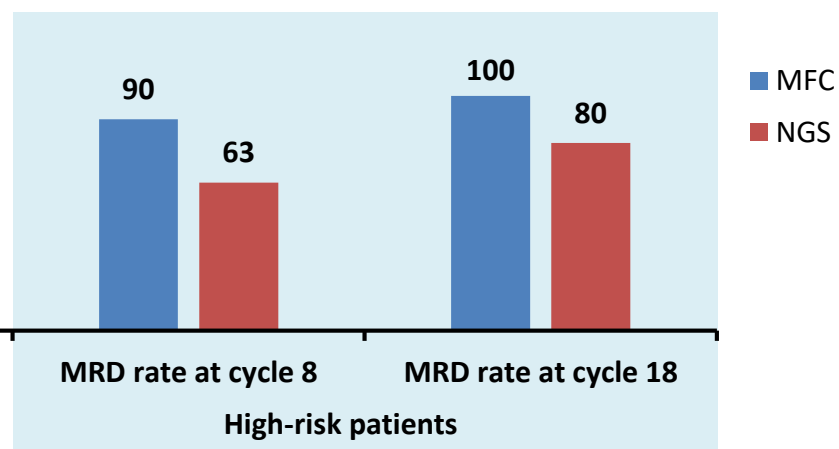
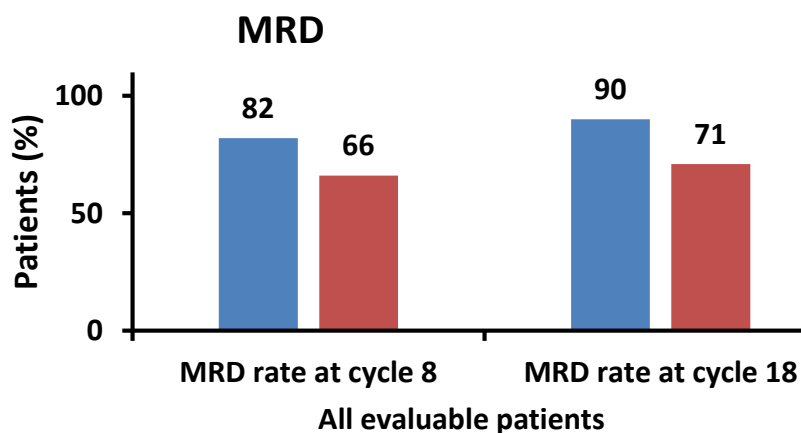
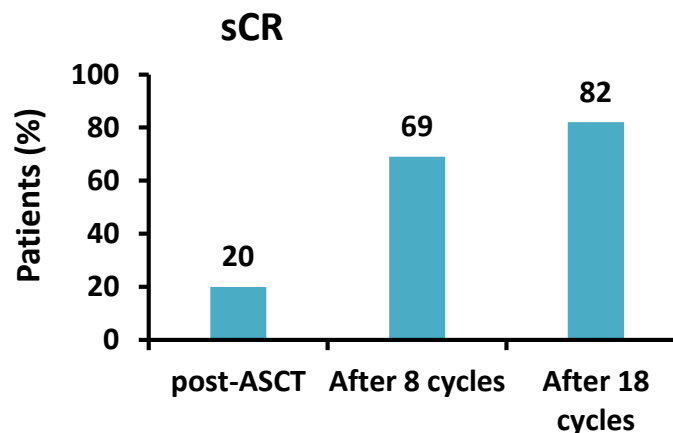
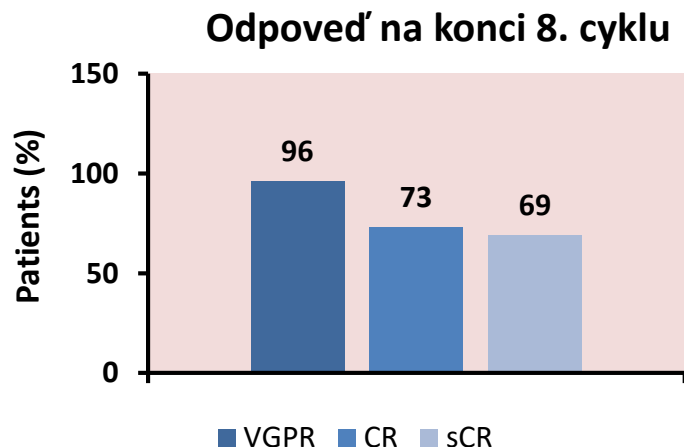
Lenalidomide odporučený v monoterapii po 18. cykle (mimo štúdie)

- **Primary endpoint:** sCR na konci 8. cyklu

† 20 mg/m<sup>2</sup> given on day 1, 2 in cycle 1 only. \* G-CSF and plerixafor, melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>. ‡ 15 mg in cycle 5 with option to escalate to prior dose

# KRd + ASCT: odpovede

2-r. PFS 97%, 2-r. OS 99% pri mediáne follow up 17,5 mes



# Liečba HR NDMM

- Prvá línia pac. vhodných na ASCT so **štandardnou cytogenetikou**:
- indukcia triplet (VTD,VRD, aj VCD, PAD) 4-6 cyklov,
- Zber na aspoň 2 ASCT → 1-2 ASCT
- Ak nebola dosiahnutá aspoň VGPR po 1.ASCT → 2.ASCT alebo konsolidácia a/alebo udržiavacia liečba
- Ak  $\geq$ VGPR po 1.ASCT → veľa expertov doporučuje udržiavaciu liečbu (je registrovaný lenalidomid)
  
- Prvá línia pac. vhodných na ASCT + **high risk cytogenetika (t(4;14), t(14;16), del 17p)**:
- Indukcia kombináciou bortezomib (karfilzomib) +IMiD 4-6 cyklov
- → tandem ASCT
- → konsolidačná liečba s bortezomibom aspoň 1 rok
- → udržiavacia liečba (nie thalidomid, p.o.- lenalidomid, štúdie s ixazomibom)
- → alogénna SCT: limitované dáta, ktoré by podporili túto indikáciu

Panel expertov: poskytnúť čo najlepšiu liečbu všetkým, high risk= štand.riziko \*

# ASCT

- Štandardný predtransplantačný režim je **Melfalan 200mg/m<sup>2</sup>**
- Nové štúdie potvrdili, že aj pri použití nových liekov v indukčnej liečbe **má význam vykonať včasnú ASCT**, ktorá jednak prehĺbuje odpoveď a predlžuje PFS a OS
- Dôvody: - zabráni klonovej evolúcii
- - zlepši odpoveď (→ MRD negatívny MM), predĺži PFS a OS
- **Single vs tandem ASCT ( do 6 mes)**
- Metaanalýza ukázala, že tandemovou ASCT sa zvyšuje počet odpovedí, ale nie je rozdiel v OS
- **Tandemová ASCT → ak pacient dosiahol < VGPR po 1.ASCT alebo s high risk MM (cytog)**

# Štúdie potvrdzujúce význam včasnej ASCT v ére nových liekov

štúdia	indukcia	ASCT/konsolidácia	Udržiavacia liečba	PFS	OS	Salvage ASCT pri relapse
GIMEMA RV-209 <sup>1</sup>	Rd x4	Tandem ASCT vs MPRx6	LEN vs žiadna udrž.	mPFS: 43 mes (ASCT) vs 22,4 m (MPR)	4-r.OS:81% vs 65%	6% (ASCT) vs 70% (MPR)
RV-MM-EMN-441 <sup>2</sup>	Rdx4	1 alebo 2 ASCT vs CRDx6	LEN vs LEN/PDN	mPFS: 43 mes (ASCT) vs 28 mes(CRD)	4-r.OS:86% vs 73%	21% (ASCT) vs 43% (CRD)
IFM/DFCI 2009 <sup>3</sup>	RVDx3	ASCT+2xRVD vs 5xRVD	LEN v oboch ramenách	3-r. PFS: 61% (ASCT) vs 48% (RVD)	3-r.OS: 88% v oboch ramenách	
EMN02/HO95 <sup>4</sup>	VCDx3-4	1.rand.:ASCT vs VMP 2.rand. VRDx2vs žiadna	LEN v oboch ramenách	3-r.PFS: 66% (ASCT) vs 57% (VMP)	Nebol rozdiel	

1.Palumbo A et al. N Engl J Med 2014;371(10):895-905.

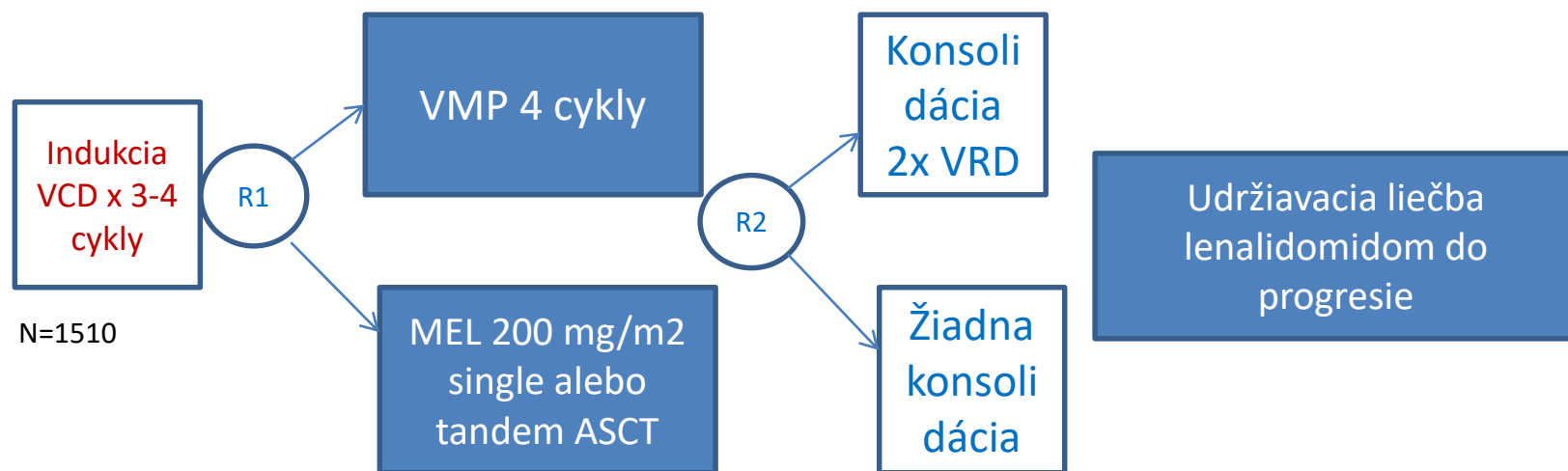
2.Gay F, et al. Lancet Oncol. 2015;16(16):1617-1629.

3.Attal M,et al. Blood 2015;1226(23), abstract 391.

4.Cavo M,et al. J Clin Oncol.2016; 34, abstract 8000.

# EMN02/HO95 MM trial

<sup>1</sup> **Úloha včasnej 1. ASCT vs intenzifikácia VMP:** mPFS signifikantne dlhší na ramene ASCT (NR vs 44 mes), 3-r. PFS 66% vs 57%,  $\geq$  VGPR 85% (ASCT) vs 74% (VMP), bez rozdielu v OS  
Klinický benefit tandem ASCT bol zrejмый u pac. s nepriaznivými progn. znakmi



<sup>2</sup> **Single vs double ASCT:** mPFS 45 mes (single) a nebol dosiahnutý (double), 3-r.PFS 60% vs 73%, na základe PFS: tandem SCT je účinnejšia ako single, OS bez rozdielu

<sup>3</sup> **Úloha konsolidácie VRD:** 3-r.PFS od R2: 65% s konsolidáciou vs 60% bez konsolidácie, mPFS nebol dosiahnutý, 3-r. OS od R2 86% vs 87% (potrebné je dlhšie sledovanie)



# Single vs tandem ASCT

Štúdia	1. ASCT	Konsolidácia po 1.ASCT	Udržiav. liečba	EFS	OS	Salvage ASCT pri relapse
IFM94 <sup>1</sup>	Single ASCT vs tandem ASCT	Žiadna vs ASCT	Interferon $\alpha$	Medián EFS: 25 (single) vs 30 mes (tandem)	Medián OS: 48 vs 58 mes	22% vs 26% (tandem)
Bologna 76 <sup>2</sup>	ASCT	Žiadna vs ASCT	Interferon $\alpha$	Medián EFS: 23 (single) vs 25 mes (tandem)	7-r.OS:46% vs 43% (tandem)	33% vs 10% (tandem)
GMMG-HD2 <sup>3</sup>	ASCT	Žiadna vs 2.ASCT	Interferon $\alpha$	Medián EFS:25 m (single) vs 28,7 mes(tandem)	Medián OS:73 vs 75 mes (tandem)	26% vs 24% (tandem)
BMT CTN 0702 <sup>4</sup> StaMINA	ASCT	RVDx4 vs 2.ASCT vs žiadna	LEN do progresie	38. mes -PFS: 57% vs 56% vs 52%	86% vs 82% vs 83% mOS:NR	NR

Odpovede vyššie pri tandemovej ASCT, ale bez rozdielu v OS

**US trial (StaMINA):** porovnateľné PFS a OS, pridanie konsolidácie RVD alebo 2.ASCT nie je lepšie ako single ASCT + udržiavacia liečba lenalidomidom

1. Attal M, et al. N Engl J Med 2003;349(26):2495-2502.

2. Cavo M, et al. J Clin Oncol 2007; 25(17):2434-2441.

3. Mai EK, et al. Br J Hematol 2016;173(5):731-741. 4. Stadtmauer EA, et al. Blood 2016; 128: LBA1

# Konsolidácia po ASCT

- Cieľom je zlepšenie odpovede po ASCT ( MRD negat. ) a predĺženie trvania odpovede
- Randomizované štúdie potvrdili zlepšenie odpovede po konsolidačnej CHT, avšak nebol pozorovaný rozdiel v OS <sup>1</sup>

	Konsolid. liečba	ORR, %	PFS	OS
GIMEMA <sup>2</sup>	VTD vs TD	KR: VTD 63→73 TD:55→61	3-r.PFGS:60% vs 48%	3-r.OS:90% vs 88%
Nordic MG <sup>3</sup>	V vs žiadna	KR: V:20→45 Žiadna:21→35	mPFS: 27 vs 20 mes	mOS: nebol dosiahnutý v každom ramene
German <sup>4</sup>	V vs žiadna	≥VGPR:V:55→62 Žiadna:59→	mPFS:33,6 vs 27,8 mes	mOS: nebol dosiahnutý v každom ramene

V ére nových liekov použitých v indukčnej liečbe, nie je zatiaľ jednoznačný dôkaz, že by sa mala systematicky používať konsolidačná liečba\*

1.McCarthy PL, Holstein SA. ASH educ. book 2016:504-511. 2.Cavo M, et al. Blood 2012;120(1):9-19. 3. Mellquist UH,et al. Blood 2013;121(23):4647-4654. 4.Straka C, et al. J Clin Oncol 2015;33:abstract 8511.

\* Moreau P, et al. ESMO guidelines, Aanalns of Oncol 2017,1-11

# Udržiavacia liečba po ASCT

- **Thalidomid:** nepriniesol zlepšenie u pacientov s high risk cytogenetikou  
medián trvania liečby cca 1 rok kvôli toxicite
- **Lenalidomid:** 3 randomizované štúdie, EMA registrácia bola uskutočnená na podklade dvoch štúdií: IFM 2005-02 (Attal 2012) a CALGB 100104 (McCarthy 2012)

štúdia	n	Indukcia	dávka	Trvanie	EFS alebo PFS (udržiav. vs žiadna)	OS (udržiav. vs žiadna)
CALGB 100104 (McCarthy) <sup>1</sup>	460	≤2 režimy; 94% Thal, Len+- Bor	10 mg ( 15 mg) kontin.	Do progresie	<b>Medián TTP: 53 vs 27 mes</b> P (<0,001)	<b>NR vs 76 mes</b> (mFU 65 mes)
IFM 2005-02 (Attal) <sup>2</sup>	614	46% VAD, 46% VD, 21% tandem ASCT	2 cykly konsolidácie Len 25mg (1-21), Len 10 mg kontin. (15 mg)	Liečba zastavená s mediánom 2 roky (1-3 roky) pre SPM	<b>Medián PFS: 41 mes vs 23 mes</b> P (<0,001)	74 vs 76% (mFU 45 mes)
GIMEMA RV-209 (Palumbo) <sup>3</sup>	402	4x Len/Dex →tandem ASCT alebo MPR	Len 10 mg 3 tý, 1 týždeň ex	Do progresie	<b>medián PFS:42 vs 22 mes</b> P (<0,001)	4-r. OS:73% vs 75%

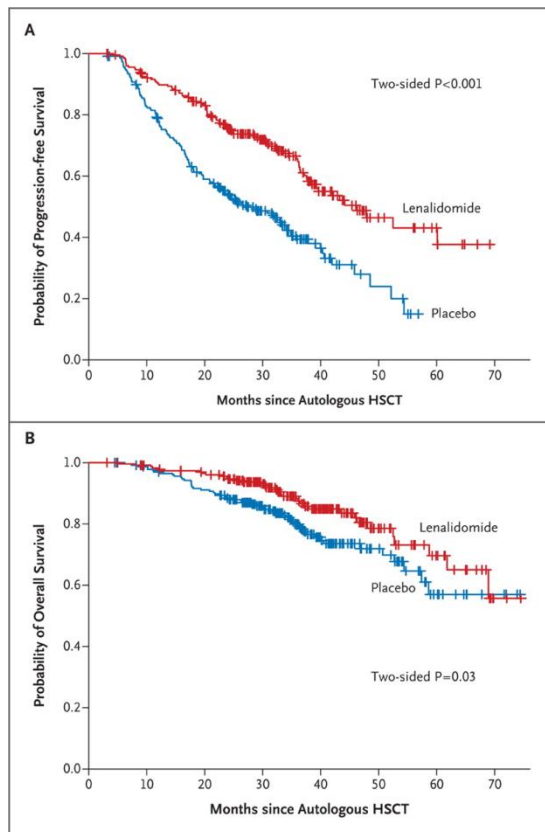
1.McCarthy PL et al.N Engl J Med 2012; 366 (19):1770-1781. Holstein SA, et al. J Clin Oncol 2015;33, abstract 8523.

2.Attal M, et al. N Engl J Med 2012; 366 (19):1782-1791.Attal M, et al.Blood 2013;122, abstarct 406.

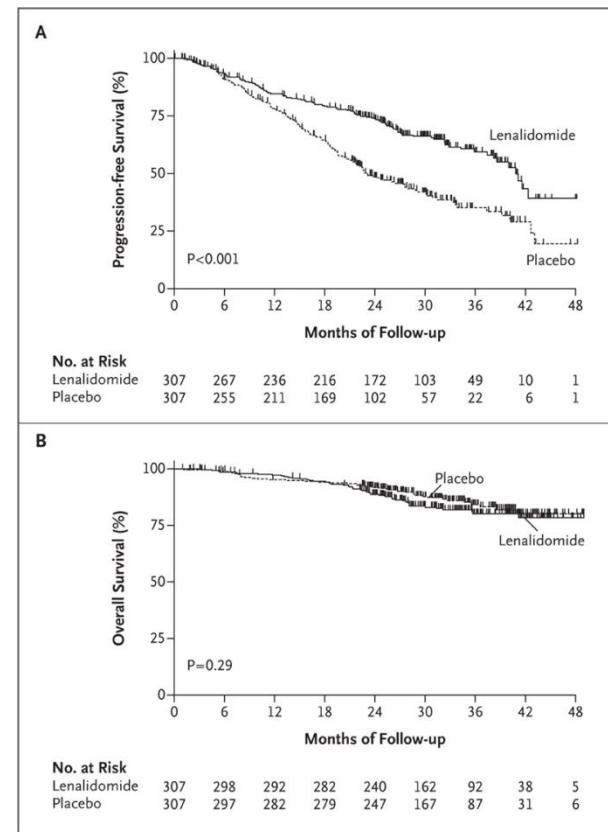
3. Palumbo A, et al. N Engl J Med 2014; 371(10):895-905.

# Udržiavacia liečba lenalidomidom po ASCT

## McCarthy



## Attal



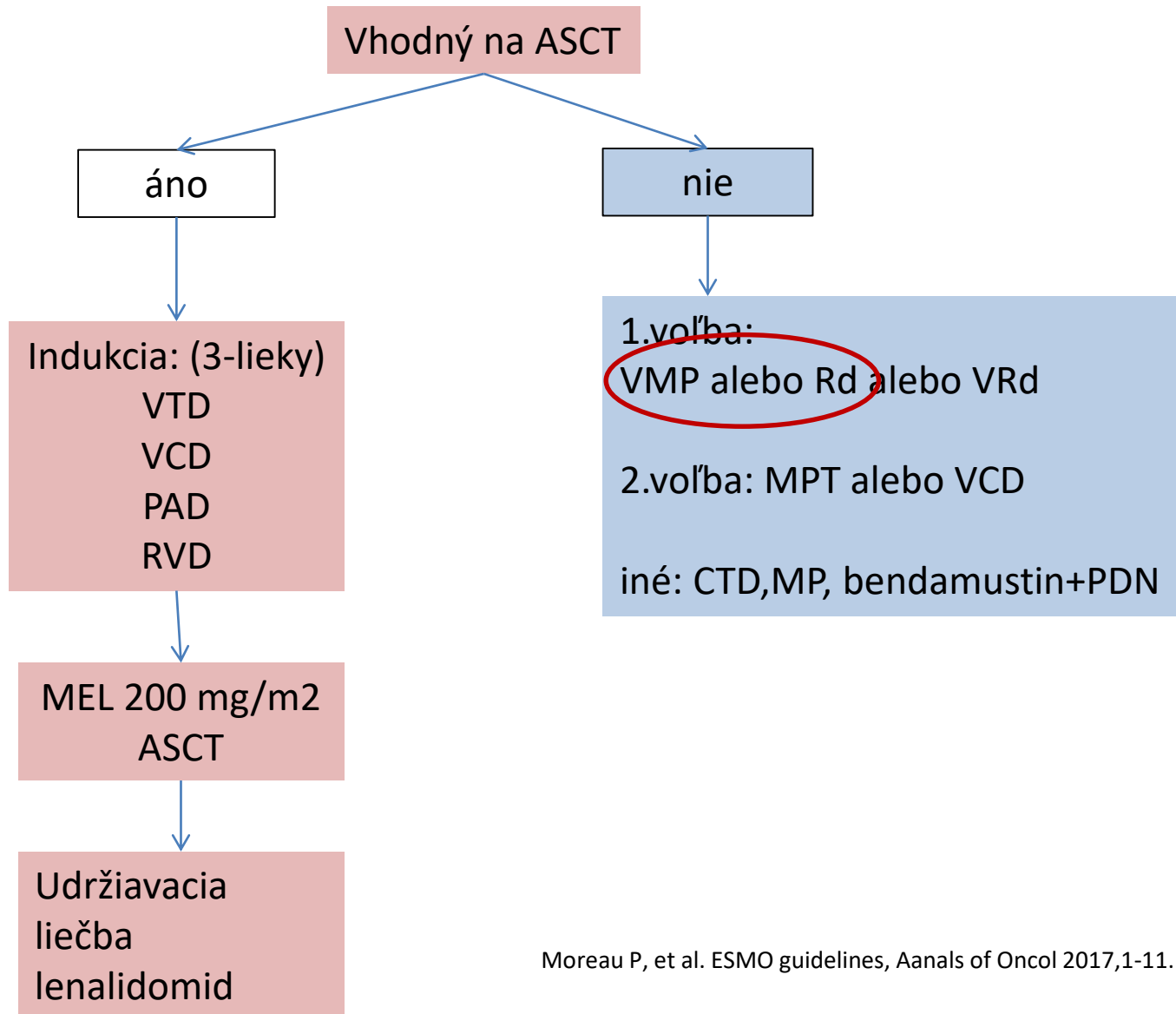
# Udržiavacia liečba lenalidomidom- metaanalýza OS

- 3 randomizované kontrolované štúdie (CALGB 100104, IFM 20005-02, Gimema RV-209)
- n=1209 pac., LEN dostalo 605 pac. v dávke 10 mg/deň (1-28/28, alebo 1-21/28), kontrolné rameno 604 pac.
- Medián follow-up 6,6 roka, 44% pacientov zomrelo
- **Medián OS pre LEN – nebol dosiahnutý vs 86 mes (HR 0,74, P=0,001)**
- **5. ročné, 6.ročné, 7.ročné OS bolo dlhšie na ramene s lenalidomidom v udržiavacej liečbe (71% vs 66%, 65% vs 58%, 62% vs 50%)**
- Fisherov test potvrdil benefit v OS pre udržiavaciu liečbu

Lenalidomid v monoterapii v dávke 10 mg ( po 3 mes. možno zvýšiť na 15 mg)  
je registrovaný v udržiavacej liečbe u pacientov s ND MM po ASCT –podávaný kontinuálne do progresie

Nutný monitoring z hľadiska možného vzniku SPM

# Prvolíniová liečba NDMM



# NCCN Guidelines version 3.2017

## Iniciálna liečba pacientov vhodných na ASCT:

### Preferované režimy: \*

- bortezomib/CFA/DXM (kat.2A)
- bortezomib/doxorubicin/DXM ( kat.1)
- bortezomib/lenalidomide/DXM (kat.1)

### Ostatné režimy:

- bortezomib/DXM (kat.1)
- bortezomib/thalidomide/DXM (kat.1)
- carfilzomib/lenalidomide/DXM
- ixazomib/lenalidomide/DXM
- lenalidomide/DXM (kat.1)

## Iniciálna liečba pre pacientov nevhodných na ASCT:

### Preferované režimy:

- bortezomib/CFA/DXM
- bortezomib/lenalidomide/DXM ( kat.1)
- lenalidomide/low-dose DXM ( kat.1)

### Ostatné režimy:

- bortezomib/DXM
- carfilzomib/lenalidomide/DXM ( kat.2B)
- Ixazomib/lenalidomide/DXM

## Udržiavacia liečba:

- bortezomib
- lenalidomide ( kat.1)

\* podľa účinnosti a toxicity

# Indukčná liečba u pacientov nevhodných na ASCT

- **VMP a Rd sú odporučené EMA<sup>1</sup>**
- **VMP:** BOR 1,3 mg/m<sup>2</sup>s.c. d.1,8,15,22; Melfalan 9 mg/m<sup>2</sup> p.o. d.1-4, PDN 60 mg/m<sup>2</sup> d.1-4, á 35 dní
- **Rd:** LEN 25 mg p.o. d.1-21, DXM 40mg d.1,8,15,22; á 28 dní – do progresie
- **MPT-** registrované EMA, ale inferiórna k Rd ( First trial)
- **VCD-** nie je schválená kombinácia, ale je široko používaná
- **VRd** – zlepšenie PFS aj OS oproti Rd ( PFS 43 vs 30 mes, OS 75 vs 64 mes), ORR 82% vs 73% <sup>2</sup>
- **RVD lite-** pre starších pacientov nevhodných na ASCT: LEN 15 mg d.1-21, BOR 1,3 mg/m<sup>2</sup> d.1,8,15,22, DEX 20mg d.1,2, 8,9, 15,16,22,23, á 35 dní (≥75 r., DXM d.1,8,15,22)→ ORR 90%, ≥ VGPR 60%, 1-r. PFS 95%.<sup>3</sup>
- **Bendamustin + prednizon-** schválená kombinácia u pacientov s klinickou neuropatiou v čase diagnózy, ktorá bráni podaniu režimu s talidomidom (MPT) alebo s bortezomibom (VMP)

1. Moreau P, et al. ESMO guidelines, Aanalns of Oncol 2017,1-11. 2. Durie BG et al. (SWOG, S0777). Lancet 2017;389:519-527. 3. O'DonnelEK et al. Blood 2015;126(23):abstr 4217. 4. Yee AJ, Raje N. ASH educ.book 2016:495-503.



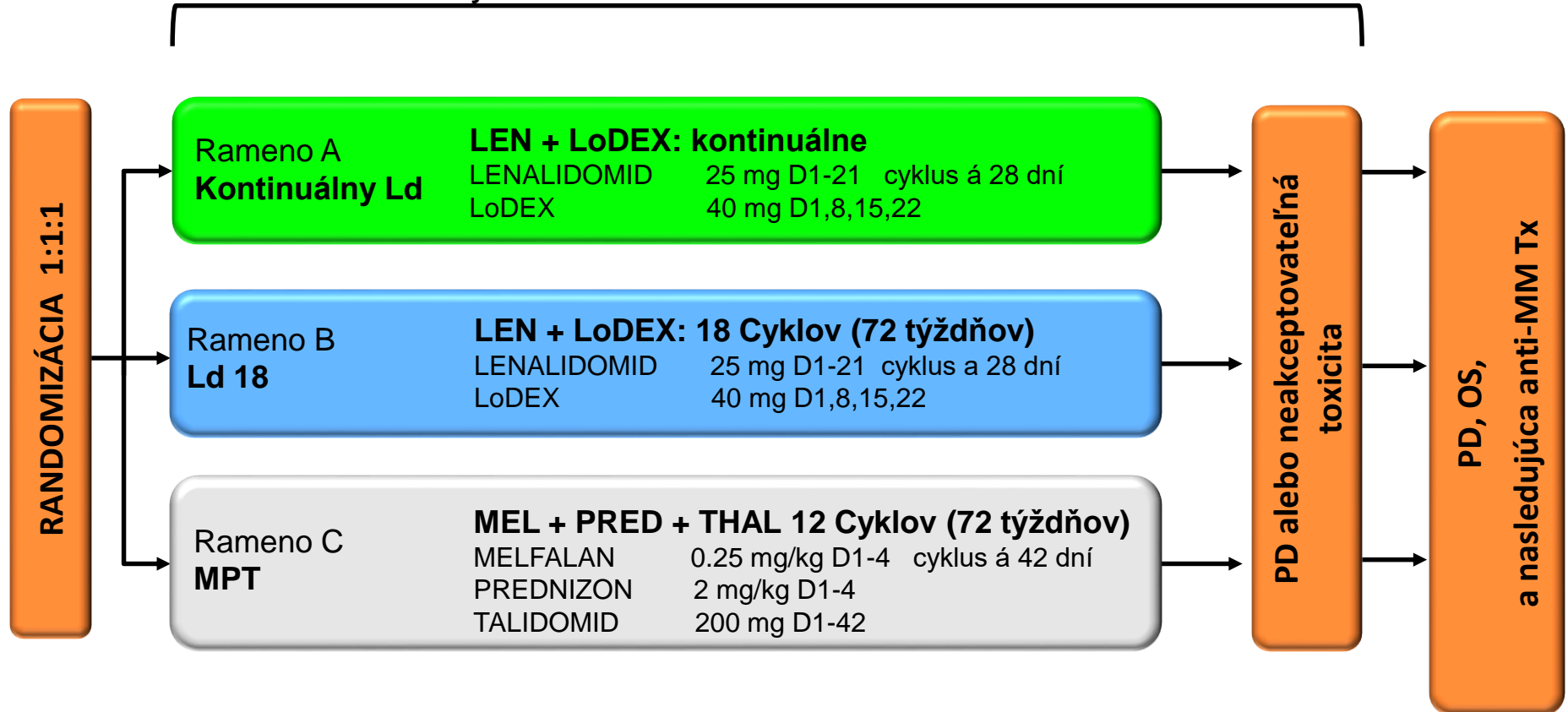
# Indukčná liečba u pacientov nevhodných na ASCT

Štúdia	režim	n	Najlepšia odpoveď	PFS (mes)	OS (mes)
MPT metanalýza	MPT 8x,12x,do relapsu	1685	VGPR:25%	20,3	39,3
MPT (FIRST trial)	MPT 12x	547	KR: 9,3%	21,2	4-r. OS: 51%
CTD	CTD x9	426	KR:13%	13	33,2
VMP (VISTA)	VMPx9	344	KR:30%	24	56,4
MPR-R	MPRx9+ R do progresie	152	KR: 9,9%	34	4-r.OS:59%
Rd kontin. (FIRST trial)	Rd do progresie	535	KR: 15,1%	25,5	4-r. OS: 59%
BP	BP do maxim. odpovede alebo progresie	68	KR: 32%	TTF:14 mes	32 mes

- Štandard: **VMP 9-12 cyklov, Rd ako kontinuálna liečba**
- Zlepšenie OS u starších pacientov z 30 na 60 mes
- Režim MPR-R sa nepreferuje z dôvodu vyššej toxicity oproti Rd a vyššiemu riziku SPM (melfalan+IMiD)
- Udržiavacia liečba u starších pacientov nie je odporučená, nemá schválenie EMA, štúdie nepreukázali jasný benefit na OS

# FIRST: Dizajn štúdie

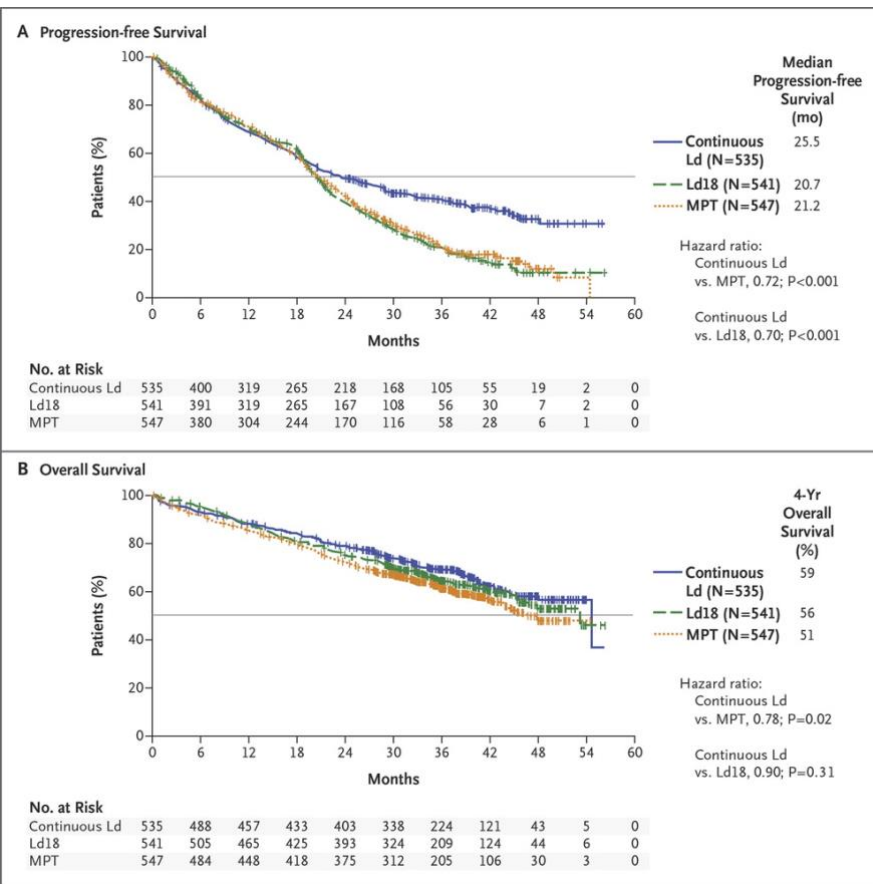
1 623 pacientov na celom svete s NDMM, nevhodných na ASCT;  
246 centier v 18 krajinách



- **Primárny cieľ: PFS, porovnanie kontinuálny Ld vs MPT**

# FIRST trial

		Medián PFS
Ld	(n=535)	25.5 mes
Ld18	(n=541)	20.7 mes
MPT	(n=547)	21.2 mes



Medián follow-up: 45.5 mes

		4-ročné OS	Medián OS
Ld	(n=535)	60.1%	58.9 mes
Ld18	(n=541)	56.8%	56.7 mes
MPT	(n=547)	50.9%	48.5 mes

Odpovede, <sup>a</sup> n (%)	Kontinuálny Ld (n= 535)	Ld18 (n= 541)	MPT (n= 547)
ORR (≥ PR) <sup>b</sup>	402 (75) <sup>c</sup>	397 (73) <sup>c</sup>	341 (62)
CR	81 (15)	77 (14)	51 (9)
VGPR	152 (28)	154 (28)	103 (19)

# „Final analysis of OS from the First Trial“

- Medián follow up 67 mes. pre žijúcich pacientov
- **Rd kontinuálne má signifikantne dlhší PFS a OS pri porovnaní s MPT**
- Rd má dlhší PFS aj pri porovnaní s Rd 18

	Rd kontin. N=535	Rd 18 N=541	MPT N=547
Medián PFS, mes	<b>26</b>	<b>21</b>	<b>21.9</b>
4-ročné PFS, mes	32,6	14,3	13,6
Medián OS, mes	<b>59,1</b>	62,3	<b>49,1</b>
<b>SPM</b>			
Solídne tumory,%	6,0	6,9	5,9
Hemat. malignity,%	0,8	0,4	2,6

Lenalidomid + low dose DXM sa môže indikovať u pac. s ND MM, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu kostnej drene

V SR: majú prejavy periférnej polyneuropatie a zároveň spĺňajú nasledujúce podmienky:

- *neprítomnosť iných aktívnych malignít*

- *neprítomnosť tromboembolickej choroby počas posledných 3 mesiacov*

Liečba sa ukončí v prípade progresie ochorenia alebo po maximálnej dĺžke liečby v trvaní 20 cyklov.

**ĎAKUJEM ZA POZORNOST**