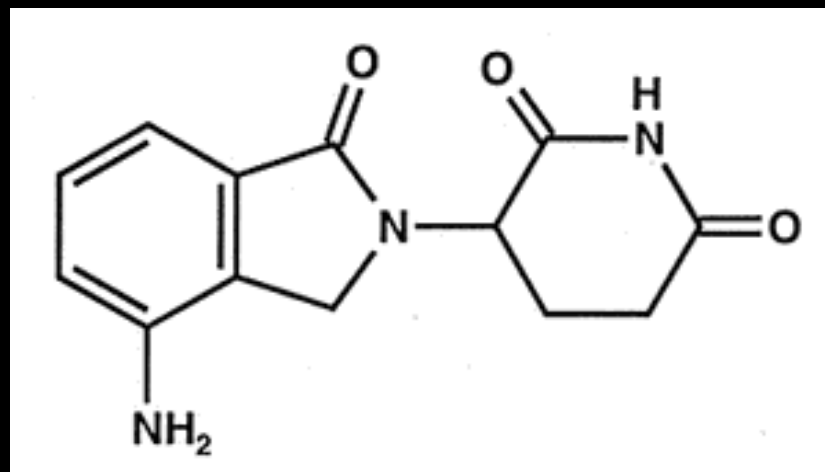
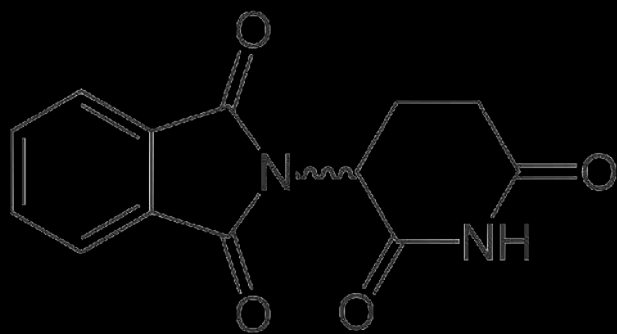
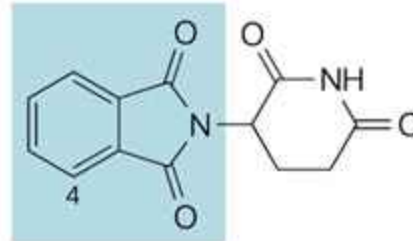


Profilaktyka i leczenie działań niepożądanych lenalidomidu

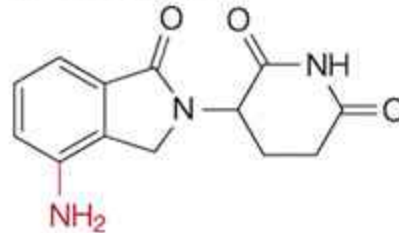


a Thalidomide

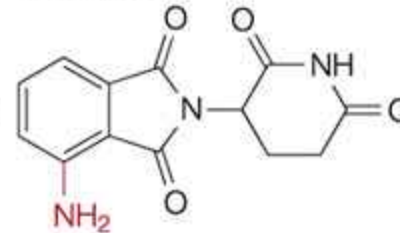


Pthaloyl ring

b CC-5013



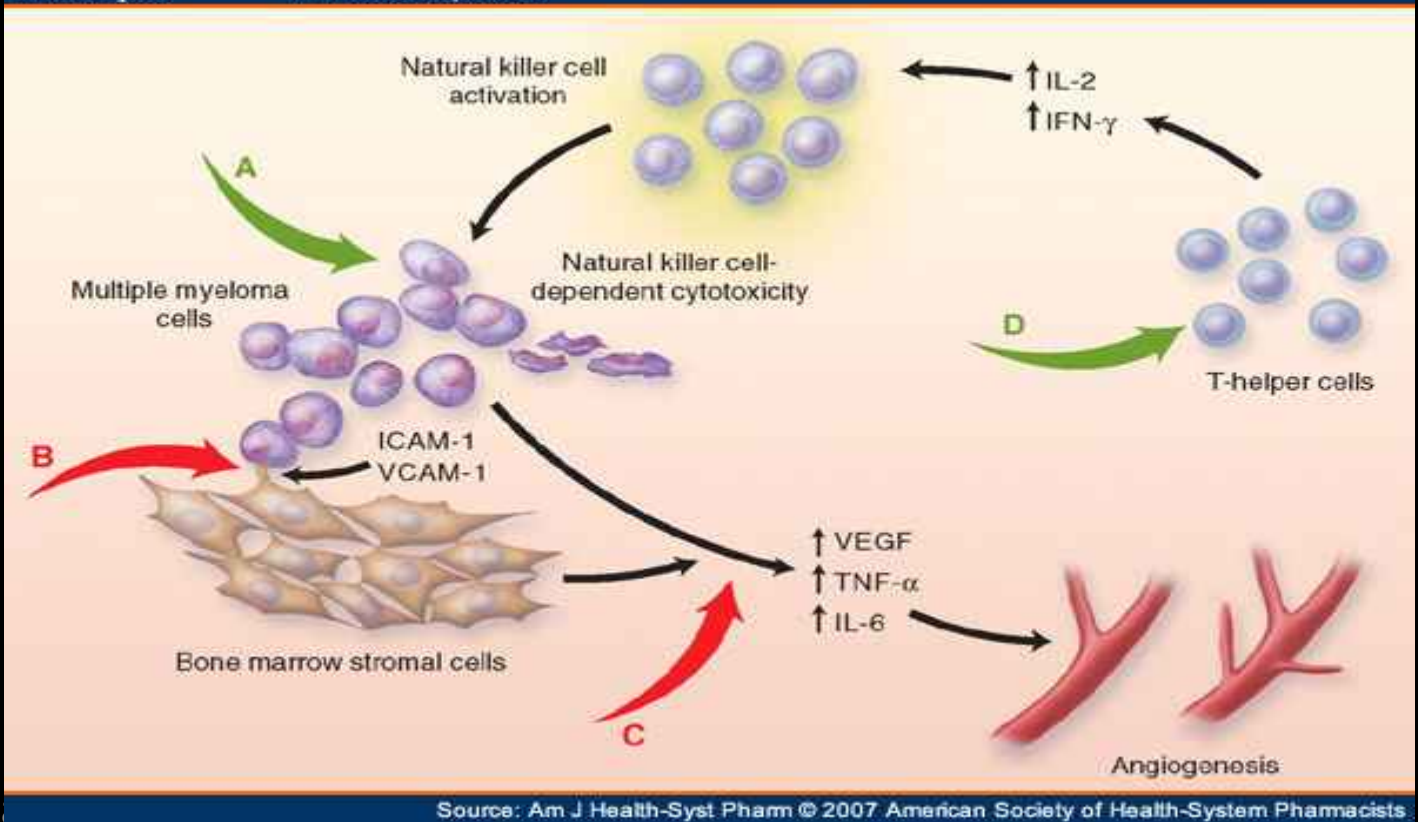
CC-4047



IMiDs – leki immunomodulujące – strukturalnie pochodzące od Talidomidu

Posiadają odmienne właściwości: 1. przeciwzapalne,
2. immunomodulujące,
3. antyangiogenne,

ORAZ ODMIENNY 4. PROFIL TOKSYCZNOŚCI



Kliknij,

Proponowany mechanizm działania LENALIDOMIDU w szpiczaku plazmocytowym (MM): bezpośrednia cytotoksyczność przez indukcję apoptozy (**A**); hamowanie molekuł adhezyjnych - *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) i *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1), co redukuje sygnał wzrostu dla komórek MM (**B**); hamowanie sygnałów wzrostu dla procesu angiogenezy w szpiku, takich jak - *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *tumor necrosis factor α* (TNF- α) i *interleukiny* (IL)-6 (**C**); stymulacja limfocytów T pomocniczych (T-helper), co zwiększa produkcję IL-2 and interferonu- γ (IFN- γ) i w konsekwencji zwiększa aktywność komórek NK (natural killer) i zależną od nich cytotoksyczność (NK cell-dependent cytotoxicity)(**D**).

ORIGINAL ARTICLE

Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

EUROPE
010

Meletios Dimopoulos, M.D., Andrew Spencer, M.D., Michael Attal, M.D.,
H. Miles Prince, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., [Anna Dmoszynska](#), M.D.,
Jesus San Miguel, M.D., [Andrzej Hellmann](#), M.D., [Thierry Facon](#), M.D.,
Robin Foà, M.D., Alessandro Corso, M.D., Zvenyslava Masliak, M.D.,
Marta Olesnyckyj, R.N., Zhinuan Yu, Ph.D., John Patin, M.S.,
Jerome B. Zeldis, M.D., Ph.D., and Robert D. Knight, M.D.,
for the Multiple Myeloma (010) Study Investigators*

2007

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America

North
AMERICA
009

Donna M. Weber, M.D., Christine Chen, M.D., Ruben Niesvizky, M.D.,
Michael Wang, M.D., Andrew Belch, M.D., Edward A. Stadtmauer, M.D.,
David Siegel, M.D., Ivan Borrello, M.D., S. Vincent Rajkumar, M.D.,
Asher Alban Chanan-Khan, M.D., Sagar Lonial, M.D., Zhinuan Yu, Ph.D.,
John Patin, M.S., Marta Olesnyckyj, R.N., Jerome B. Zeldis, M.D., Ph.D.,
and Robert D. Knight, M.D., for the Multiple Myeloma (009) Study Investigators*

Schemat badania CC-5013-MM-010

Ramię A

Lenalidomid 25mg/d (dni 1-21) cykl 28 dniowy
DEX – 40mg/d w dniach 1-4 / 9-12 / 17-20 przez pierwsze 4 cykle
DEX – po 4-tym cyklu 40mg/d w dniach 1-4

Ramię B

PLACEBO (dni 1-28) cykl 28 dniowy
DEX – 40mg/d w dniach 1-4 / 9-12 / 17-20 przez pierwsze 4 cykle
DEX – po 4-tym cyklu 40mg/d w dniach 1-4

W badaniu możliwa była redukcja dawek leków (LEN, DEX),
dozwolone były transfuzje KKP, KKCz, podawanie G-CSF, EPO, bisfosfoniany
Profilaktyka p/zakrzepowa nie była rekomendowana

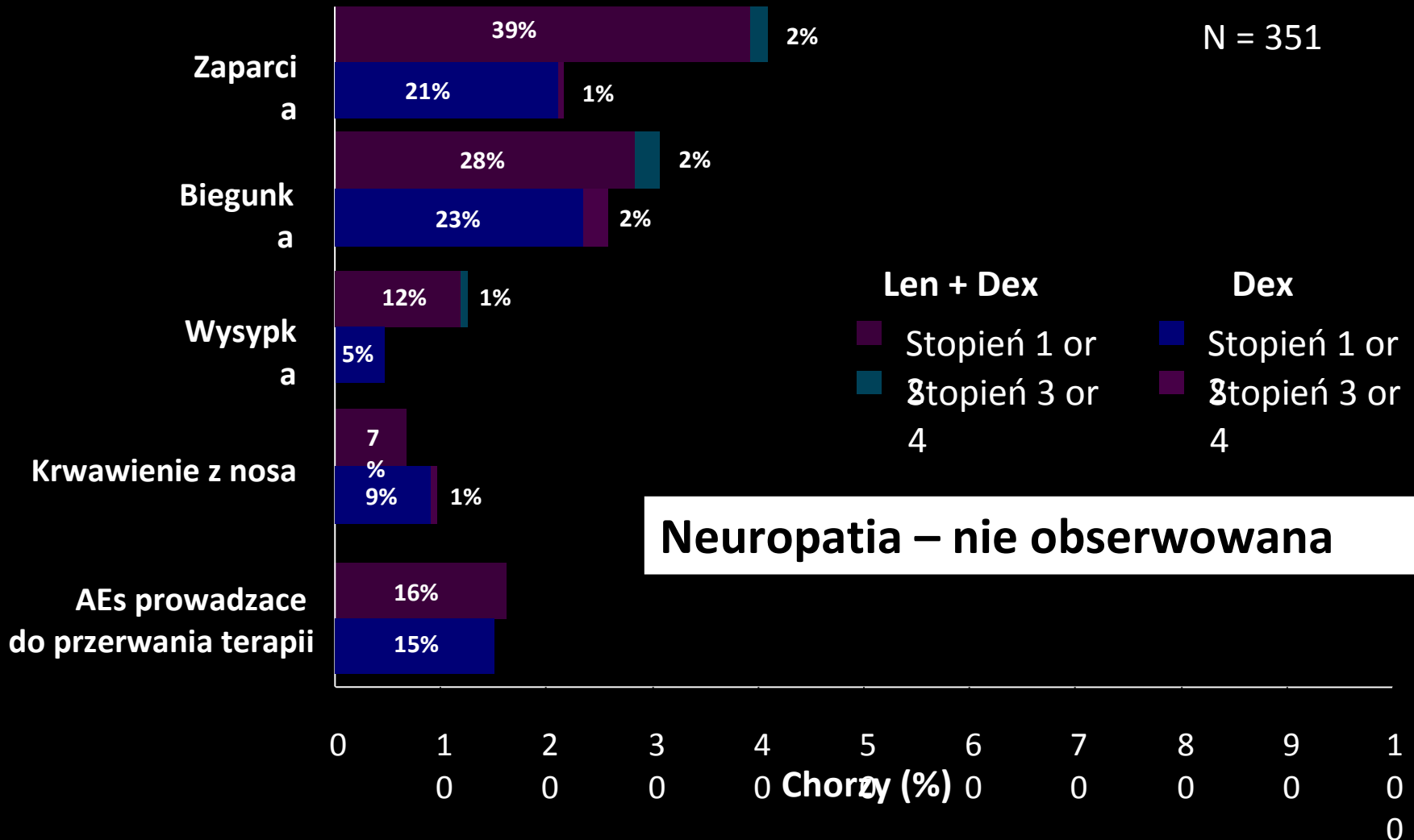
Punkty końcowe:

1. TTP (czas do progresji)
2. OS (całkowite przeżycie)
3. Współczynnik odpowiedzi
4. Bezpieczeństwo

CC-5013-MM-010: objawy niepożądane stopnia 3 and 4

Objaw niepożądany, n (%)	Len + Dex (n = 176)		Dex (n = 175)	
	stopień 3	stopień 4	stopień 3	stopień 4
Neutropenia	44 (25.0)	8 (4.5)	4 (2.3)	0
Anemia	14(8.0)	1(0.6)	12(6.9)	0
Małopłytkowość	17 (9.7)	3 (1.7)	7 (4)	3 (2)
Infekcje GDO	3(1.7)	0	0	0
Infekcje	15 (8.5)	2 (1.1)	9 (5.1)	2 (1.1)
VTE	13 (7.4)	7 (4)	6 (3)	2 (1)

CC-5013-MM-010: nie-hematologiczne objawy niepożądane



CC-5013-MM-009: objawy niepożądane stopnia 3 and 4

Objaw niepożądany, n (%)	Len + Dex (n = 177)		Dex (n = 175)	
	stopień 3	stopień 4	stopień 3	stopień 4
Neutropenia	62 (35.0%)	11 (6.2)	6 (3.4)	2 (1.1)
Anemia	19 (10.7)	4 (2.3)	6 (3.4)	3 (1.7)
Małopłytkowość	24 (13.6)	2 (1.1)	12 (6.9)	0
Infekcje	33 (18.6)	5 (2.8)	16 (9.1)	5 (2.9)
Zapalenie płuc	19 (10.7)	3 (1.7)	10 (5.7)	3 (1.7)
VTE	21 (11.9)	5 (2.8)	5 (2.9)	1 (0.6)

CC-5013-MM-009: wpływ VTE na przeżycie

- 177 chorych włączonych do badania MM-009 otrzymywało DEX+LEN
 - mediana wieku - 64 lata
- Mediana follow-up była 26 miesięcy
- 31 chorych (17.5%) miało VTE
- Nie stwierdzono negatywnego wpływu VTE na przeżycie ($p = 0.4$) ani TTP ($p = 0.7$)

Redukcja dawki Dex poprawia skuteczność i **tolerancję** leczenia u chorych z nawrotowym/opornym na leczenie MM (1)

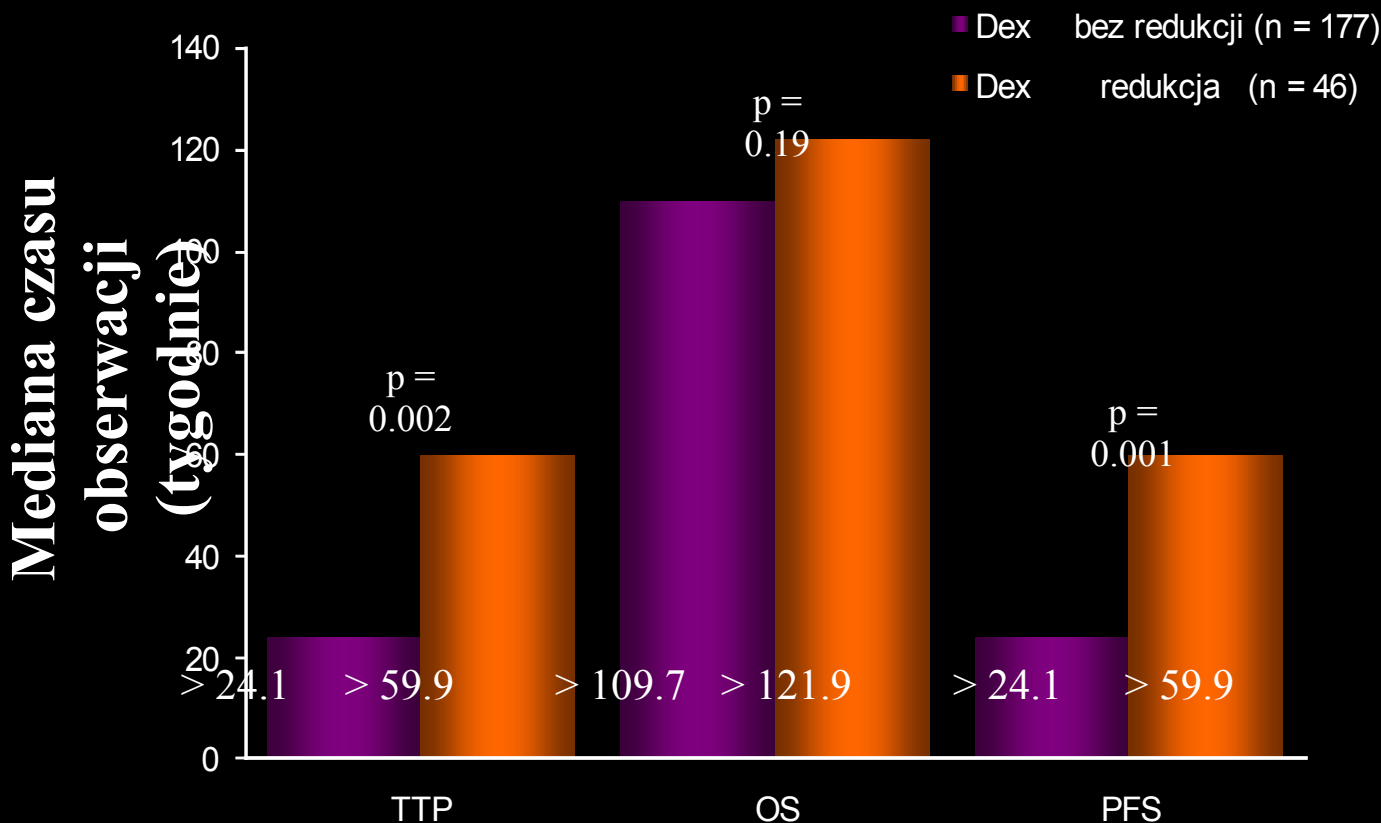
MM-009 i MM-010: subanaliza

	Len + Dex		Wartość p
	Dex bez zmian (n = 177)	Dex zredukowany (n = 46)*	
Odpowiedź, %			
OR	50.8	69.6	< 0.05
CR	13.0	23.9	< 0.01
nCR	19.8	37.0	< 0.01
PR	18.1	8.7	< 0.01
AE stopnia 3 lub 4, %			
Neutropenia	32.6	23.7	
Małopłytkowość	6.8	8.5	
		6.8	

- Dex redukcje dawek były:
- 40 mg/dzień w dni 1-4, co 2 tygodnie (poziom -1);
- 40 mg/day, dni 1-4, co 4 tygodnie (poziom -2);
- oraz 20 mg/dzień, dni 1-4, co 4 tygodnie (poziom -3).

Redukcja dawki Dex poprawia skuteczność i tolerancję leczenia u chorych z nawrotowym/opornym na leczenie MM (2)

MM-009 i MM-010: subanaliza



Redukcja dawki Dex poprawia skuteczność i tolerancję leczenia u chorych z nowo rozpoznanym MM

Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group

S. V. Rajkumar et al. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8504)

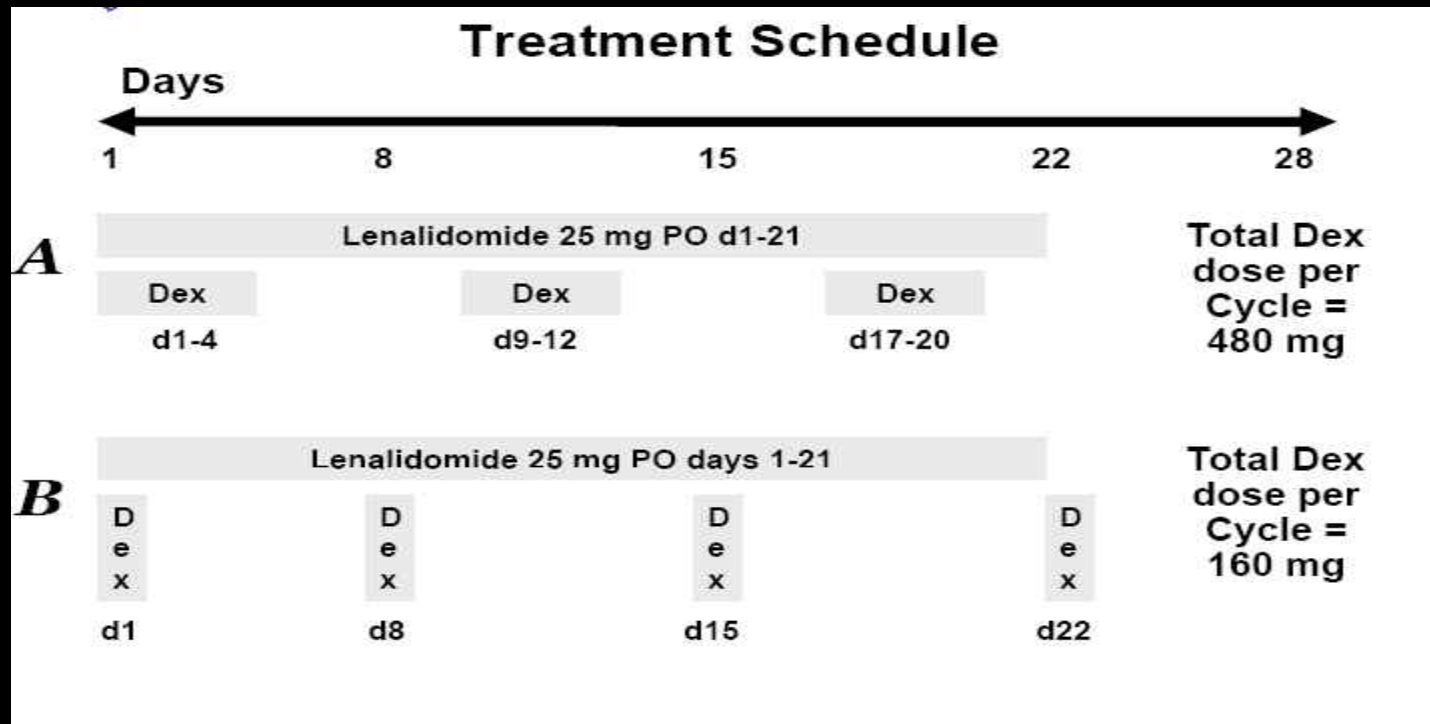


Table 3. Grade 3 and 4 Adverse Events.*

Event	Lenalidomide (N=176)		Placebo (N=175)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
	<i>number (percent)</i>			
Hematologic disorder				
Neutropenia	44 (25.0)	8 (4.5)	4 (2.3)	0
Anemia	14 (8.0)	1 (0.6)	12 (6.9)	0
Thrombocytopenia	17 (9.7)	3 (1.7)	7 (4.0)	3 (1.7)
Febrile neutropenia	5 (2.8)	1 (0.6)	0	0
Gastrointestinal disorder				
Constipation	3 (1.7)	0	2 (1.1)	0
Diarrhea	5 (2.8)	0	4 (2.3)	0
Nausea	2 (1.1)	0	0	0
Dysprxia	4 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
General disorder				
Asthenia	11 (6.2)	0	10 (5.7)	0
Fatigue	11 (6.2)	1 (0.6)	6 (3.4)	0
Pyrexia	1 (0.6)	0	6 (3.4)	0
Peripheral edema	2 (1.1)	0	3 (1.7)	0
Infection				
Upper respiratory infection	3 (1.7)	0	0	0
All other infection†	15 (8.5)	2 (1.1)	9 (5.1)	2 (1.1)
Weight loss	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0
Musculoskeletal or connective-tissue disorder				
Muscle cramp	1 (0.6)	0	0	0
Back pain	4 (2.3)	0	3 (1.7)	0
Bone pain	5 (2.8)	0	3 (1.7)	0
Muscle weakness	13 (7.4)	0	8 (4.6)	0
Arthralgia	1 (0.6)	0	3 (1.7)	0
Neurologic disorder				
Headache	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Tremor	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0
Dizziness	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Paresthesia	1 (0.6)	0	0	0
Insomnia	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder				
Cough	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
Nasopharyngitis	1 (0.6)	0	0	0
Vascular disorder				
Deep-vein thrombosis	5 (3.4)	1 (0.6)	5 (2.9)	1 (0.6)
Pulmonary embolism	2 (1.1)	6 (3.4)	1 (0.6)	1 (0.6)
Venous thromboembolism‡	13 (7.4)	7 (4.0)	6 (3.5)	2 (1.1)

Zbiornicze zestawienie
 AE stopnia 3 i 4
 w badaniu
 CC-5013-MM-010

Table 6 summarizes the number and percentage of patients with Grade 1-4 adverse events reported in $\geq 10\%$ of patients in either treatment group in Studies 1 and 2.

Table 6: Number of Patients with Adverse Events Reported in at Least 10% of Patients in Either Treatment Group in Studies 1 and 2 (Safety Population)

System organ class/Preferred term	Revlimid/Dex (N=346)		Placebo/Dex (N=345)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with at least one adverse event	346	(100.0)	344	(99.7)
Blood and Lymphatic System Disorders				
Neutropenia	96	(27.7)	16	(4.6)
Anemia NOS	84	(24.3)	60	(17.4)
Thrombocytopenia	59	(17.1)	34	(9.9)
Eye Disorders				
Vision Blurred	51	(14.7)	36	(10.4)
Gastrointestinal Disorders				
Constipation	134	(38.7)	64	(18.6)
Diarrhea NOS	101	(29.2)	85	(24.6)
Nausea	76	(22.0)	66	(19.1)
Dyspepsia	48	(13.9)	46	(13.3)
Vomiting NOS	35	(10.1)	28	(8.1)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	133	(38.4)	129	(37.4)
Asthenia	81	(23.4)	86	(24.9)
Pyrexia	80	(23.1)	67	(19.4)
Edema Peripheral	73	(21.1)	65	(18.8)
Infections and Infestations				
Upper Respiratory Tract Infection NOS	47	(13.6)	43	(12.5)
Pneumonia NOS	39	(11.3)	26	(7.5)
Investigations				
Weight Decreased	63	(18.2)	48	(13.9)
Metabolism and Nutrition Disorders				
Hyperglycemia NOS	52	(15.0)	49	(14.2)
Anorexia	47	(13.6)	30	(8.7)
Hypokalemia	39	(11.3)	18	(5.2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Muscle Cramp	104	(30.1)	71	(20.6)
Back Pain	53	(15.3)	49	(14.2)
Muscle Weakness NOS	52	(15.0)	53	(15.4)
Arthralgia	36	(10.4)	51	(14.8)
Nervous System Disorders				
Headache	74	(21.4)	74	(21.4)
Dizziness	72	(20.8)	53	(15.4)
Tremor	68	(19.7)	24	(7.0)
Dysgeusia	46	(13.3)	32	(9.3)
Paresthesia	40	(11.6)	43	(12.5)
Psychiatric Disorders				
Insomnia	111	(32.1)	128	(37.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dyspnea NOS	70	(20.2)	53	(15.4)
Cough	50	(14.5)	71	(20.6)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash NOS	55	(15.9)	28	(8.1)
Vascular Disorders				
Deep Vein Thrombosis ^a	27	(7.8)	11	(3.2)
Pulmonary Embolism ^a	11	(3.2)	3	(0.9)

Aktualne, zbiorcze
zestawienie AE stopnia
1, 2, 3 i 4
wg danych
rejestracyjnych,
wysepujących u
> 10% chorych
leczonych LEN/DEX

REVLIMID® (lenalidomide)

5 mg, 10 mg, 15 mg and 25 mg capsules

CREVPI06

WARNINGS:

1. POTENTIAL FOR HUMAN BIRTH DEFECTS
2. HEMATOLOGIC TOXICITY (NEUTROPENIA AND THROMBOCYTOPENIA)
3. DEEP VEIN THROMBOSIS AND PULMONARY EMBOLISM

Pacjenci z Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie zakwalifikowani do badania CC-5013-MM-010

Zrandomizowano
14 chorych

Ramię A
LEN+DEX
5 chorych

Ramię B
PLACEBO+DEX
9 chorych

AE stopnia 3 i 4 :
1x zatorowość płucna
(PE)
TTP:
30 miesięcy

AE stopnia 3 i 4 :
1x zatorowość płucna (PE)
1x krwawienie z ppok (zgon)
1x DVT
TTP:
5 miesięcy

CR u 3 chorych po 5 cyklach terapii
1 chory nadal w CR od listopada 2004
Leczone: 6VAD; CPXmobil; APBSCT przed
LEN. Nie obserwowano AE st. 3 i 4

CR nie uzyskano u żadnego chorego

Lenalidomid – NEUTROPENIA stopień 3 i 4

Nawrotowy/oporny MM
– protokół LEN/Dex – 30-46%

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

Nowo rozpoznany MM
– protokół LEN/Dex – 21%

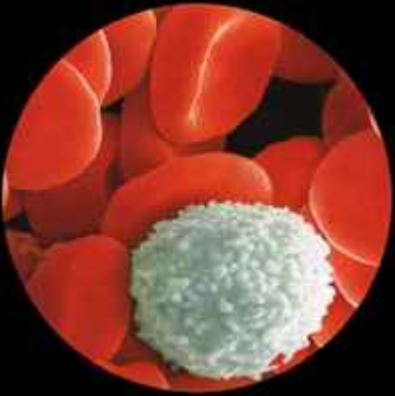
Palumbo A, et al. GIMEMA J Clin Oncol. 2007;25(28):4459–65.

Wczesniej
leczeni ASCT
oraz
niewydolność
nerek

**Dodatkowo
zwiększona częstość
neutropenii**

Dodanie
melfalanu do
terapii (MPR)
oraz
niewydolność
nerek

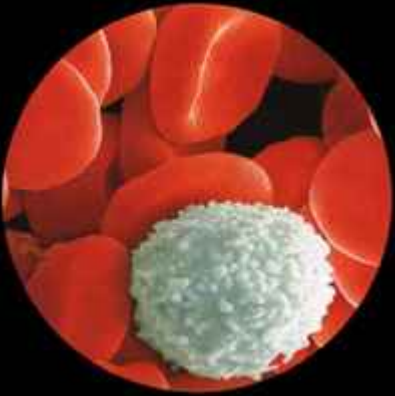
Lenalidomid – MIELOSUPRESJA postępowanie (1)



- Gorączka neutropeniczna
 - Rozważ profilaktykę antybiotykową gdy chory jest w trakcie terapii LEN/DEX (szczególnie gdy wcześniej HD DEX, starsi chorzy, niewydolność krążenia, POCHP, niewydolność nerek, cukrzyca) – (Trimetoprim/sulfamthoxazole w profilaktyce *Pneumocystis carinii* oraz Ciprofloxacin). Szczepienia – przeciw pneumokokom, meningokokom, *Haemophilus influenzae* typ b – do rozważenia
 - Chory ma otrzymać jasne instrukcje dotyczące kontaktu z ośrodkiem leczącym w ciągu 3 godzin od wystąpienia gorączki w okresie neutropenii, oraz dotyczące unikania zbiorowisk ludzkich

Lenalidomid – MIELOSUPRESJA

postępowanie (2)



Neutropenia (LEN/DEX – stopnia 3 i 4 występuje u 21 - 46% chorych)

- Główna zasada, gdy $ANC < 1 \times 10^9/l$, to stosowanie G-CSF w celu uniknięcia redukcji dawki LEN i gorączki neutropenicznej, celem jest utrzymywanie liczby $ANC > 0.5 \times 10^9/l$

Jeżeli $ANC < 0.5 \times 10^9/l$: przerwij leczenie LEN; wznów leczenie gdy liczba $ANC > 0.5 \times 10^9/l$ w tej samej dawce jeżeli neutropenia jest i izolowanym zaburzeniem hematologicznym, zredukuj dawkę jeżeli wraz z neutropenią wystąpiła anemia i/lub małopłytkowość



Lenalidomid – MIELOSUPRESJA postępowanie (3)

Małopłytkowość (LEN/DEX – stopnia 3 i 4 występuje u 13% chorych)

płytki $< 50 \times 10^9/l$: leczenie p/krzepliwe powinno być wstrzymane

płytki $< 30 \times 10^9/l$: leczenie LEN powinno być przerwane i wznowione w niższej dawce gdy płytki osiągną wartość $> 30 \times 10^9/l$

unikanie przyjmowania NLPZ (ibuprofen, naproxen) oraz aktywności fizycznej zwiększającej ryzyko urazu/krwawienia (spotr kontaktowy)



Lenalidomid – MIELOSUPRESJA

postępowanie (4)

- Niedokrwistość

(LEN/DEX – stopnia 3 i 4 występuje u 8.4% chorych)

- EPO powinna być stosowana u chorych z poziomem Hb < 10 g/dl i u tych z objawami niedokrwistości z Hb < 12 g/dl. Celem jest osiągnięcie Hb 12 g/dl i ta wartość nie powinna być przekraczana
- gdy Hb < 8 g/dl – transfuzja KKCz
- uzupełnienie niedoborów Fe

Lenalidomid – MIELOSUPRESJA

postępowanie (5)



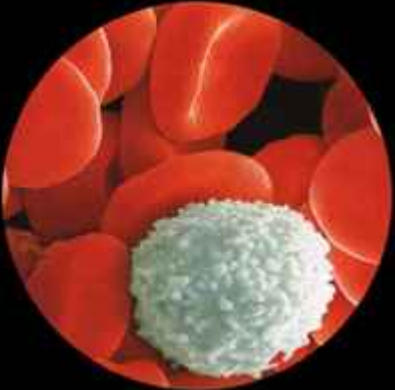
Ryzyko wystąpienia małopłytkowości jest znacznie większe u chorych z upośledzeniem funkcji nerek

Czynność nerek (clk-klirens kreatyniny)	Dostosowanie dawki (MM)	Dostosowanie dawki (MDS)
Dyskretne zaburzenia (Clk > 50 ml/min)	25 mg raz na dobę (pełna dawka)	10 mg raz na dobę (pełna dawka)
Umiarkowane zaburzenia (30 ≤ Clk < 50 ml/min)	10 mg raz na dobę*	5 mg raz na dobę
Ciężkie zaburzenia (Clk < 30 ml/min), Bez konieczności dializowania	15 mg co drugi dzień**	15 mg co drugi dzień**
Krańcowe stadium niewydolności (ESRD) (Clk < 30 ml/min), konieczność dializowania	15 mg raz na dobę (w dniach dializowania) dawkę należy podać po dializie	5 mg raz na dobę (w dniach dializowania) dawkę należy podać po dializie

* Dawkę można zwiększać do 15 mg raz na dobę po 2 cyklach przy braku odpowiedzi na leczenie i przy dobrej tolerancji leczenia ze strony pacjenta.

** Dawkę można zwiększać do 10 mg raz na dobę jeśli pacjent dobrze toleruje leczenie

Lenalidomid – MIELOSUPRESJA postępowanie (6)

- 
- U około 10% chorych na szpiczaka plazmocytoowego mobilizacja komórek CD34+ z zastosowaniem G-CSF jest nieskuteczna
 - 25% z tych chorych otrzymywało wcześniej lenalidomid
 - ponowna mobilizacja z zastosowaniem G-CSF i chemioterapii pozwoliła zebrać komórki macierzyste u 86% chorych leczonych wcześniej lenalidomidem

**LENALIDOMID ZMNIEJSZA MOŻLIWOŚĆ MOBILIZACJI KOMÓREK
MACIERZYSTYCH SZPIKU Z ZASTOSOWANIEM G-CSF**

**ZALECENIE – CHORZY KTÓRZY SĄ KANDYDATAMI DO autoPBSCCT
NIE POWINNI OTRZYMYWAĆ WIĘCEJ
JAK 6 CYKLI Z ZASTOSOWANIEM LENALIDOMIDU**

Lenalidomid – ŻYLNIE POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE (VTE) stopień 3 i 4 (1)

(zatorowość płucna PE oraz zakrzepica żył głębokich DVT)

LEN jako pojedynczy lek - <5%

Richardson PG et al. Blood 2006; 108: 3458–3464.

Nawrotowy/oporny MM

– protokół LEN/Dex versus Dex – odpowiednio
12% versus 4%

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

Nowo rozpoznany MM

– protokół LEN/HD Dex versus LEN/LD Dex
odpowiednio 23.8% versus 9.1%

S. V. Rajkumar et al. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8504)

Lenalidomid – POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE (VTE) stopień 3 i 4 (2)

(zatorowość płucna PE oraz zakrzepica żył głębokich DVT)

LEN w połączeniu z Endoksanem u chorych
z nawrotem MM - 14%

Morgan GJ et al. Br J Haematol 2007; 137: 268–269.

LEN w połączeniu z Bortezomibem u chorych
z nawrotowym/opornym MM - nie obserwowano
zwiększenia liczby powikłań zakrzepowych

Richardson P, et al. Blood 2005; 106: 110a (abstract
[365])

LEN + Dex u chorych z nawrotem MM – dodanie EPO
zwiększyło odsetek zakrzepicy z 5% do 23%

Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. N Engl J Med 2006; 354: 2079–2080.

Ogólne czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych

INDYWIDUALNE/ ŚRODOWISKOWE

1. Osoby starsze
2. Otyłość
3. Unieruchomienie
4. Palacze tytoniu
5. Żylaki
6. Cięża



CHOROBY I INNE

1. Niedokrwistość sierpowata
2. Wczesniejsz zakrzepica żył powierzchownych lub zatorowość żylna
3. Choroby serca, niewydolność
4. Przewlekłe ch. nerek i zesp. nerczycowy
5. Ch. Neurologiczne, udar, porażenie
6. Hospitalizacja w ostatnich 3 miesiącach
7. Rozpoznany nowotwór
8. Uraz
9. Cukrzyca
10. Infekcja
11. Choroby wątroby
12. Duża limfadenopatia z uciskiem naczyń
13. Choroby autoimmunologiczne (reumatologiczne i zapalenie jelit)

CZYNNIKI GENETYCZNE

1. (++++) wywiad rodzinny
2. Zaburzenia krzepnięcia
 - Mutacja czynnika V Leiden
 - Podwyższony poziom cz. VIII
 - Mutacje genu protrombiny
 - Niedobór białka C
 - Niedobór białka S
 - Niedobór antytrombiny
 - hyperhomocysteinemia

CZYNNIKI ZWIĄZANE Z PROCEDURAMI MEDYCZNYMI

1. CVC, IV inny cewnik, rozrusznik serca
2. Ostatnio wykonany zabieg chirurgiczny, ortopedyczny, neurochirurgiczny, ginekologiczny
3. Znieczulenie ogólne

LECZENIE

1. Chemioterapia
2. Witamina K
3. Leczenie szpiczaka i inne leki stosowane w tej chorobie
4. Terapia estrogenowa
 - Hormonalna terapia zastępcza
 - Doustna antykoncepcja
 - Tamoxifen lub raloxifen
 - Diethylstilbestrol

Lenalidomid – POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE (VTE) postępowanie (1)

Przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none">• Nie zalecane są żadne badania przesiewowe w kierunku VTE u bezobjawowych chorych• W przypadku podejrzenia VTE – badania sonograficzne
VTE profilaktyka	<ul style="list-style-type: none">• Zaleca się 4-6 miesięcy leczenia u chorych z czynnikami ryzyka• Nie ma wskazań co do najlepszej profilaktyki• Zalecane są niskie dawki aspiryny (81–100 mg) gdy ryzyko VTE jest małe lub profilaktyczne dawki LMWH gdy ryzyko VTE jest duże• Niskie dawki warfaryny NIE są zalecane• Terapeutyczne dawki warfaryny – duże ryzyko niebezpiecznych krwawień

Lenalidomid – POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE (VTE) postępowanie (2)

VTE leczenie

- Chorzy mogą kontynuować leczenie Len + Dex lub mogą powrócić po przerwie do tego leczenia po ustabilizowaniu obrazu VTE
- Zasady terapii:
 - ✓ chorzy przyjmujący profilaktyczne dawki aspiryny powinni otrzymać terapeutyczne dawki LMWH (Enoxaparin 1mg/kg 2x dziennie lub 1.5mg/kg 1x dziennie)
 - ✓ Chorzy otrzymujący profilaktyczne dawki LMWH powinni otrzymać terapeutyczne dawki LMWH (jak wyżej)
 - ✓ Po 6-ciu miesiącach terapeutycznych dawek LMWH można powrócić do profilaktyki VTE*
 - ✓ Jeżeli jednocześnie ryzyko wystąpienia małopłytkowości jest małe to razem z LMWH można podać doustne antykoagulanty (LMWH przerywamy po około 5-ciu dniach po osiągnięciu INR 2.0-3.0 przez 2 kolejne dni)

*czas trwania terapii jest nadal przedmiotem kontrowersji
OCEŃ WYPADKOWĄ KORZYŚCI I STRAT
(koszty? wielokrotne iniekcje? osteoporoza?)

Lenalidomid – POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE (VTE) postępowanie (3)

- w monoterapii LEN profilaktyka p/zakrzepowa nie jest zalecana chyba, że występują inne, dodatkowe czynniki ryzyka

- w terapii skojarzonej LEN (+HD DEX, +MEL, +ANTARCYKLINA, +EPO) szczególnie w nowo rozpoznanym MM profilaktyka p/zakrzepowa jest zalecana przez cały okres terapii + 3 miesiące

- gdy LEN jest stosowany w połączeniu z aspiryną, sterydami i/lub chemioterapeutykami, niezależnie od małopłytkowości zaleca się profilaktyczne stosowania blokerów H2 lub blokerów pompy protonowej

Lenalidomid – POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE (VTE) postępowanie (4)

Nowe leki p/krzepliwe

- ✓ RIVAROXABAN (inhibitor aktywowanego czynnika X)
- ✓ DABIGATRAN (bezpośredni inhibitor trombiny)

są lekami podawanymi doustnie i nie wymagają monitorowania

Ich stosowanie u chorych z nowotworami wymaga badań

Lenalidomid – POWIKŁANIA DERMATOLOGICZNE

postępowanie

- wysypki, suchość skóry, suchość śluzówek, zmiany atroficzne w jamie ustnej
Częstość 1% - 8%

• LECZENIE

- ✓ leki przeciw-histaminowe
- ✓ niskie dawki prednizonu 10-20mg przez 14 dni
- ✓ w przypadku AEs 3 i 4 stopnia wstrzymanie leczenia ze wznowieniem po całkowitym ustąpieniu zmian z 50% redukcją dawki

Lenalidomid

POWIKŁANIA dotyczące PRZEWODU POKARMOWEGO

Table 2. Incidence of Gastrointestinal Events in Patients With Multiple Myeloma Receiving Novel Therapies

TOXICITY	LENALIDOMIDE ^a (TWO STUDIES, N = 346)		THALIDOMIDE ^a (OPEN-LABEL STUDY, N = 102)		BORTEZOMIB (PHASE III TRIAL, N = 331)	
	ALL GRADES (%)	GRADE 3 ^b (%)	ALL GRADES (%)	GRADE 3 ^b (%)	ALL GRADES (%)	GRADE 3 ^b (%)
Constipation	39	2	55	8	42	2
Diarrhea	29	2	12	1	57	7
Nausea	22	< 2 ^c	28	5	57	2
Vomiting	10	< 2 ^c	12	2	35	3

^a Administered in combination with dexamethasone

^b No grade 4 events were reported.

^c Only grade 3 and 4 adverse events with an incidence of $\geq 2\%$ were reported.

Note. Based on information from Celgene Corporation, 2007a, 2007b; Millennium Pharmaceuticals, Inc., 2007.

UWAGA
POWIKŁANIA ZWIĄZANE ZE STRYDOTERAPIĄ !!!

Redukcja dawki Lenalidomidu/Deksametazonu w zależności od wieku chorego na szpiczaka plazmocytozy jest wskazana nawet przy braku toksyczności

F.Gay - A.Palumbo / Med. Oncol. 2009

Preparat	Wiek 65-75 lat	Wiek > 75 lat	Następna redukcja
Deksametazon (mg/tydzień)	40	20	10
LEN w połączeniu z DEX	25mg/d w dniach 1-21	15mg/d w dniach 1-21	10mg/d w dniach 1-21
LEN w połączeniu z MELFALANEM	10mg/d w dniach 1-21	5mg/d w dniach 1-21	5mg/co drugi dzień w dniach 1-21
MELFALAN	0.25 mg/kg w dniach 1-4	0.18 mg/kg w dniach 1-4	0.13 mg/kg w dniach 1-4

Wybór schematu terapii zależy od wieku biologicznego, współistniejących chorób i spodziewanej toksyczności.

W badaniach randomizowanych lepszą odpowiedź na leczenie obserwujemy w wysokodawkowej chemioterapii

UWAGI

Lenalidomid powodował wady wrodzone u małą PROGRAM ZAPOBIEGANIA CIAŻY (mężczyźni)

TERATOGENNOŚĆ



Rozpocząć podawanie LEN

Prezerwatywa
przez cały okres leczenia
(+1 tydzień)
gdy kobieta może zajść
ciążę i nie stosuje antykoncepcji

Lenalidomid

PROGRAM ZAPOBIEGANIA CIAŻY (kobiety) (1)

NIEMOGĄCA ZAJŚĆ W CIAŻĘ

TERATOGENNOŚĆ



- wiek > 50 lat (brak miesiączki od > 1 rok)
- przedwczesna niewydolność jajników
- obustronne wycięcie jajników lub histerektomia

Rozpocząć podawanie LEN

Lenalidomid

PROGRAM ZAPOBIEGANIA CIAŻY (kobiety) (2)

MOGĄCA ZAJŚĆ W CIAŻĘ

TERATOGENNOŚĆ



- stosuj skuteczną metodę antykoncepcji
- całkowita abstynencja seksualna

Antykoncepcję rozpoczynamy na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia i 4 tygodnie po zakończeniu leczenia

- test ciążowy po 4 tygodniach od rozpoczęcia antykoncepcji

TEST UJEMNY



Rozpocząć podawanie LEN
test ciążowy co 4 tygodnie w trakcie terapii
(również w trakcie abstynencji)

Lenalidomid

zastosowanie w innych jednostkach chorobowych
? odmienne działania niepożądane ?

LLC

**Tumor Flare
Reaction**
(25mg/dzień)

AMYLOIDOZA

Skórne AEs
(25mg/dzień)

PMF

Mielosupresja
(konieczne redukcje dawki)

MDS

Mielosupresja
(konieczne redukcje dawki)

BADANIA KLINICZNE

NHL/HL/CTCL

POEMS

RAK NERKI,
TRZUSTKI,
PROSTATY,
PŁUC, CNS,
WĄTROBY

CZERNIAK

Skórny
TOCZEŃ
TRZEWNY

GVHD

MLA

Mielosupresja
(35mg/dzień)
redukcje dawek

LENALIDOMID

działania niepożądane

WNIOSKI

Działania niepożądane stopnia 3 i 4 (>10%) to:

- ✓ 29.5% neutropenia (ver 2.3% w grupie kontrolnej)
- ✓ 11.4% małopłytkowość (ver 5.7% w grupie kontrolnej)
- ✓ 11.4% VTE (ver 4.6% w grupie kontrolnej)

LENALIDOMID

działania niepożądane

WNIOSKI

Dotychczasowe badania potwierdziły bezpieczeństwo stosowania LEN u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym i MDS5q-

Przewidywalny PROFIL TOKSYCZNOŚCI pozwala na stosowanie LEN w innych jednostkach chorobowych

Przewidywalny PROFIL TOKSYCZNOŚCI i forma doustna pozwala ? na stosowanie LEN w terapii podtrzymującej

Profilaktyka i leczenie działań niepożądanych lenalidomidu

