

# Wpływ czasu trwania terapii lenalidomidem z deksametazonem na przeżywalność pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem z deksametazonem

Jesús F. San-Miguel<sup>1</sup>, Meletios A. Dimopoulos<sup>2</sup>, Edward A. Stadtmauer<sup>3</sup>, S. Vincent Rajkumar<sup>4</sup>, David Siegel<sup>5</sup>, Marie-Laure Bravo<sup>6</sup>, Marta Olesnycky<sup>7</sup>, Robert D. Knight<sup>7</sup>, Jerome B. Zeldis<sup>7</sup>, Jean-Luc Harousseau<sup>8</sup>, Donna M. Weber<sup>9</sup>

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy III (MM-009 i MM-010) podawanie lenalidomidu z deksametazonem znacząco wydłużyło czas do momentu progresji choroby i przeżywalność ogółem (OS) pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w porównaniu z leczeniem samym deksametazonem. W obydwu próbach leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Przeprowadziliśmy cząstkową analizę w celu określenia, czy kontynuacja terapii po osiągnięciu co najmniej częściowej odpowiedzi ( $\geq$  PR) poprawiała przeżywalność pacjentów. **Pacjenci i metody:** Dane zostały zebrane od 212 pacjentów, którzy byli leczeni jednocześnie lenalidomidem i deksametazonem i osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź ( $\geq$  PR). Zostały porównane wskaźniki przeżywalności wg Kaplana-Meiera dla pacjentów kontynuujących terapię i pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na dalsze leczenie lub z innych powodów. Przeprowadzono wielowymiarową analizę regresji dla oceny korzyści z kontynuacji leczenia lenalidomidem. **Wyniki:** Całkowitą liczbę 174 pacjentów nieprzerwanie leczono do wystąpienia progresji choroby lub śmierci, a 38 pacjentów przerwało leczenie bez oznak progresji choroby. Zauważono tendencję do zwiększenia się mediany OS u pacjentów, którzy kontynuowali terapię (50,9 miesiąca w porównaniu do 35,0 miesięcy;  $P = 0,0594$ ). Przy uwzględnieniu liczby uprzednich terapii przeciwszpiczakowych, stężeń  $\beta$ 2-mikroglobuliny oraz ciężkości choroby wg Duriego-Salmona (które niekorzystnie wpływały na przeżywalność u tych pacjentów), zarówno kontynuacja leczenia lenalidomidem (HR, 0,137; 95% CI, 0,045–0,417;  $P = 0,0005$ ), jak i każdy dodatkowy cykl przyjmowania lenalidomidu (HR, 0,921; 95% CI, 0,886–0,957;  $P < 0,0001$ ) były związane ze zwiększeniem przeżywalności. **Wnioski:** Kontynuacja leczenia lenalidomidem po osiągnięciu co najmniej częściowej odpowiedzi ( $\geq$  PR) i do wystąpienia progresji choroby wiąże się ze znaczącym zwiększeniem przeżywalności, po uwzględnieniu charakterystyki pacjenta. Wyniki te powinny zostać potwierdzone w badaniach prospektywnych.

*Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2010; DOI: 10.3816/CLML.2010.n.120

**Słowa kluczowe:** czynnik stymulujący kolonie granulocytów, MM-009, MM-010, neutropenia, odpowiedź częściowa, trombocytopenia

## Wprowadzenie

Lenalidomid (Revlimid<sup>®</sup>, Celgene Corporation, Summit, NY, USA) został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, CIC, IBMCC, Hiszpania

<sup>2</sup>University of Athens School of Medicine, Ateny, Grecja

<sup>3</sup>Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

<sup>4</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

<sup>5</sup>The Cancer Center, Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA

<sup>6</sup>Celgene International Sàrl, Boudry, Szwajcaria

<sup>7</sup>Celgene Corporation, Summit, NJ, USA

<sup>8</sup>Centre René Gauducheau, Nantes, Francja

<sup>9</sup>MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Przedłożono: 19 maja 2010 r.; Poprawiono: 10 sierpnia 2010 r.; Przyjęto: 10 sierpnia 2010 r.

Adres do korespondencji: Jesús F. San-Miguel, MD, Hematology Department, University Hospital of Salamanca, Paseo San Vicente 58-182, Salamanca 37007, Hiszpania  
Faks: 34-923-294624; e-mail: sanmigiz@usal.es

i Leków i przez Europejską Agencję Leków do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem przez pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM, *multiple myeloma*), którzy uprzednio otrzymali co najmniej 1 terapię. Dwa badania kliniczne fazy III (MM-009 i MM-010) przeprowadzone z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim wykazały, że przyjmowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem zwiększyło przeżywalność w porównaniu z przyjmowaniem samego deksametazonu. Analiza łączna danych pochodzących z obydwu badań wykazała, że podawanie lenalidomidu z deksametazonem znacząco poprawiło wskaźnik odpowiedzi ogółem (61% w porównaniu do 22%;  $P < 0,001$ ), medianę czasu do progresji (TTP; 13,4 miesiąca w porównaniu do 4,6 miesiąca;  $P < 0,001$ ), czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*; 11,1 miesiąca w porównaniu do 4,6 miesiąca;  $P < 0,001$ ) i przeżywalność ogółem (OS; 38,0 miesięcy w porównaniu do 31,6 miesiąca;



To podsumowanie może zawierać omówienia eksperymentalnego i/lub niezatwierdzonego stosowania leków i/lub urządzeń, które mogą nie posiadać zezwoleń wydanych przez FDA.

Elektroniczne rozpowszechnianie lub kopiowanie tego dokumentu stanowi naruszenie amerykańskich i międzynarodowych praw autorskich.

Zezwolenie na fotokopiowanie fragmentów tego dokumentu do wewnętrznego lub osobistego użytku swojego lub określonych klientów, jest przyznawane przez CIG Media Group, LP, ISSN #2152-2650, po warunkiem dokonania opłaty do Copyright Clearance Center, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA. www.copyright.com 978-750-8400.

## Wpływ czasu trwania leczenia lenalidomidem/deksametazonem na przeżywalność

$P = 0,045$ )<sup>3</sup>. Odnotowaną znaczącą poprawę PFS, TTP i OS pomimo przejścia 47,6% pacjentów leczonych samym deksametazonem do grupy leczonej schematem z lenalidomidem po wystąpieniu progresji choroby, lub odśledzeniu badania u pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy przyjmujących tylko deksametazon. Dalsze analizy wykazały, że odpowiedź pacjentów w tych badaniach klinicznych pogłębiała się w miarę trwania leczenia; okazało się, że głębsza odpowiedź dawała dodatkowe korzyści, ponieważ u pacjentów, którzy uzyskiwali pełną lub bardzo dobrą częściową odpowiedź, uzyskano znacząco większe TTP (24,0 miesiące w porównaniu do 8,3 miesiąca) i OS (27,7 miesiąca w porównaniu do 12,0 miesięcy) w porównaniu z tymi, którzy uzyskiwali częściową odpowiedź<sup>4</sup>.

Przeprowadzono wstępne analizy danych zebranych z badań MM-009 i MM-010 wśród pacjentów, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź ( $\geq$  PR) w celu określenia, czy kontynuacja leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem wpływa na wyniki przeżywalności w porównaniu z pacjentami, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na dalsze leczenie lub z powodów innych niż progresja choroby.

### Pacjenci i metody

Metodologia badania oraz kwalifikacja pacjentów zostały opisane poprzednio<sup>1,2</sup>. Pokróćce, pacjenci przydzieleni do leczenia lenalidomidem z deksametazonem otrzymywali doustnie 25 mg lenalidomidu w dniach 1–21 każdego 28-dniowego cyklu oraz 40 mg deksametazonu w dniach 1–4, 9–12 i 17–20 również w 28-dniowych cyklach przez 4 cykle łącznie. Po 4 wyżej wymienionych cyklach 40 mg deksametazonu dziennie podawano pacjentom tylko w dniach 1–4 w każdym cyklu. Leczenie kontynuowano do czasu pojawienia się oznak progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci spełniający warunki włączenia do badania uprzednio przeszli co najmniej 1 terapię przeciwszczipczakową i uzyskali stan sprawności  $\leq 2$  w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), oraz nie mieli progresji choroby w trakcie uprzedniego przyjmowania wysokich dawek deksametazonu ani nadwrażliwości na uprzednio przyjmowany talidomid czy deksametazon.

Odpowiedź była oceniana na podstawie kryteriów Europejskiej Grupy ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Group for Blood and Marrow Transplant*) i ujednoliconych kryteriów odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (*International Myeloma Working Group*)<sup>5,6</sup>.

Opracowano system modyfikacji dawek lub ich opóźnienia dla pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych stopnia 4. lub neutropenii stopnia 3. lub 4. Protokół dopuszczał stosowanie czynnika wzrostu i przetoczenia krwi. Profilaktyka przeciwzakrzepowa nie była formalnie zalecana.

Do łącznej analizy zostali włączeni pacjenci, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź ( $\geq$  PR) jako najlepszą odpowiedź ( $n = 212$ ). Całkowita liczba 174 pacjentów kontynuowała leczenie do progresji choroby lub śmierci, podczas gdy pozostałych 38 pacjentów zaprzestano leczenia. Powodami przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane ( $n = 22$ ; 58%), wycofanie zgody na dalsze leczenie ( $n = 13$ ; 34%) i inne przyczyny, takie jak „przerwanie leczenia przez pomyłkę”, „brak tolerancji” czy „powód nieokreślony” ( $n = 1$  dla każdego; w sumie 8%). Nie odnotowano żadnego szczególnego profilu zdarzeń niepożądanych, jako powodu przerwania leczenia.

Punkty końcowe obejmowały oceny przeżywalności ogółem i wskaźnika odpowiedzi.

#### Analiza statystyczna

Grudzień 2008 r. był datą odcięcia dla analiz statystycznych. Dla pacjentów uzyskujących co najmniej częściową odpowiedź

( $\geq$  PR) jako najlepszą odpowiedź zostały porównane estymatory przeżywalności wg Kaplana-Meiera pomiędzy pacjentami kontynuującymi leczenie ( $n = 174$ ) i pacjentami, którzy zaprzestali leczenia bez objawów progresji choroby ( $n = 38$ ). Do oceny potencjalnych błędów związanych z charakterystyką pacjentów przed terapią (*bias*) został zastosowany zależny od czasu model Coxa, łączący analizy licznych punktów charakterystycznych zestawu danych<sup>7</sup>. Przeżywalność ogółem u wszystkich pacjentów, którzy przyjmowali lenalidomid z deksametazonem i uzyskali co najmniej częściową odpowiedź ( $\geq$  PR) oceniono za pomocą zależnych od czasu wielowymiarowych modeli regresji Coxa. W wielowymiarowych modelach regresji zastosowano zmienne binarne jako zastępcze dla czasu trwania leczenia od włączenia do badania. Pierwsza zmienna binarna określała potencjalne korzyści płynące z kontynuacji leczenia lenalidomidem z deksametazonem („tak” lub „nie” w danym cyklu), a druga korzyści z każdego dodatkowego cyklu leczenia lenalidomidem (zawarta w modelu jako zmienna ciągła). Analizy te oceniają zmiany we wskaźniku ryzyka (HR, *hazard ratio*) dla każdego dodatkowego cyklu leczenia. Wielowymiarowe modele regresji zawierały klinicznie istotne współzmiennne, znalezione w poprzedzających jednowymiarowych analizach regresji Coxa ( $P \leq 0,25$ ), jako istotne czynniki rokownicze przeżywalności ogółem. Obejmowały one jako zmienne ciągłe wiek pacjenta, medianę czasu od diagnozy, liczbę uprzednich terapii metodą naświetlania i liczbę transplantacji komórek macierzystych (SCT, *stem cell transplantations*), a także płeć, zaawansowanie choroby wg Duriego-Salmona, stan sprawności w skali ECOG przy włączaniu do badania, stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny ( $< 2,5$  mg/l lub  $\geq 2,5$  mg/l), stan wejściowy co do zmian litycznych kości („tak” lub „nie”), uprzednią terapię deksametazonem („tak” lub „nie”), uprzednie terapie dokсорubicyną, melfalanem, talidomidem czy bortezomibem, uprzednie SCT, uprzednią chemioterapię wysokodawkową, po której nastąpiło SCT, liczbę uprzednich terapii oraz rosnące stężenia paraproteiny jako zmienne kategoryczne. Tylko współzmiennne z wartością  $P \leq 0,10$  zostały użyte w ostatecznym modelu regresji wielowymiarowej. Analizy zostały dokonane przy zastosowaniu programu SAS, wersja 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Oceniono również zdarzenia niepożądane u pacjentów, którzy kontynuowali terapię. Określono wskaźnik ryzyka dla najczęściej występujących hematologicznych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych. Wskaźnik ten obliczono jako stosunek liczby zaobserwowanych zdarzeń do osoboczasu oszacowanego w okresie trzech miesięcy. Wszystkie zdarzenia neutropeniczne (zawierające termin „neutropenia”), trombocytopeniczne czy zakrzepowe występujące podczas pierwszego leczenia badanym lekiem lub po tym leczeniu i w ciągu 40 dni po ostatniej dawce, zostały przeanalizowane jako przypadki, do których doszło na skutek terapii. Mianownik „osoboczas” został obliczony przy zastosowaniu rzeczywistego czasu leczenia pacjenta lenalidomidem. W przypadku pacjentów, którzy byli wyłączeni z leczenia przez pewien okres, wykorzystano dane dotyczące okresu, w którym byli oni leczeni. Okresu po zaprzestaniu leczenia u pacjentów, którzy całkowicie zaprzestali leczenia nie brano pod uwagę przy określaniu osoboczasu. Wskaźniki były obliczane w okresie 3 miesięcy jako stosunek całkowitej liczby zdarzeń do osoboczasu w tym przedziale czasu.

### Wyniki

#### Charakterystyka pacjentów przy włączeniu do badania i podsumowanie wyników leczenia

Charakterystykę wejściowego stanu pacjentów w obu grupach porównawczych (leczenie kontynuowane, w toku lub prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub śmierci, *versus* zaprzestanie

**Tabela 1** Charakterystyka pacjentów w momencie włączenia do badania i wyniki leczenia lenalidomidem z deksametazonem pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź w badaniach MM-009 i MM-010

Charakterystyka	Pacjenci kontynuujący leczenie lenalidomidem/ /deksametazonem (n = 174)	Pacjenci zaprzestający leczenia lenalidomidem/ /deksametazonem (n = 38)	Wartość <sup>a</sup> P
<b>Mediana wieku, lata (przedział)</b>	62 (33–82)	69 (46–86)	< 0,0001
<b>Płeć męska, n(%)</b>	101 (58)	27 (71)	0,1375
<b>Stadium wg Duriego-Salmona, n(%)</b>			
I	6 (3,4)	5 (13,2)	0,0409
II	52 (29,9)	11 (28,9)	
III	116 (66,7)	21 (55,3)	
Brakujące	0 (0)	1 (2,6)	
<b>Międzynarodowy System Określania Stadium Choroby (ISS), n(%)</b>			
I	85 (48,9)	11 (29,0)	0,0447
II	65 (37,4)	17 (44,7)	
III	24 (13,8)	10 (26,3)	
<b>Stężenie β2-mikroglobuliny, n(%)</b>			
> 2,5 mg/L	108 (62,1)	32 (84,2)	0,009
<b>Zmiany lityczne kości, n(%)</b>	131 (75,3)	24 (63,2)	0,1132
<b>Mediana czasu od rozpoznania, lata (przedział)</b>	3,2 (0,4–13,6)	3,5 (0,7–14,7)	0,2638
<b>ECOG PS, n(%)</b>			
0	73 (42,0)	15 (39,5)	0,6697
1	74 (42,5)	19 (50,0)	
2	20 (11,5)	3 (7,9)	
Brakujące	7 (4,0)	1 (2,6)	
<b>Liczba uprzednich terapii (przedział)</b>			
≥ 2	104 (59,8)	29 (76,3)	0,0560
<b>Rodzaj terapii, n(%)</b>			
Transplantacja komórek macierzystych	111 (63,8)	18 (47,4)	0,0602
Deksametazon	127 (73,0)	26 (68,4)	0,5692
Talidomid	56 (32,2)	13 (34,2)	0,8091
Bortezomib	15 (8,6)	2 (5,3)	0,4899
Melfalan	71 (40,8)	22 (57,9)	0,0544
Dokсорubicyna	95 (54,6)	16 (42,1)	0,1624
<b>Mediana czasu obserwacji przeżywalności pacjentów, miesiące<sup>b</sup> (przedział)</b>	48,6 (13,9–59,3,0)	39,4 (2,3–53,4)	0,0024
<b>Czas trwania leczenia, miesiące (przedział)</b>	15,7 (3,9–24,8)	8,7 (2,3–18,5)	< 0,0001
<b>Mediana dawki lenalidomidu (przedział)</b>	25,0 (7,1–25,0)	22,6 (8,6–25,0)	0,0219
<b>Wyniki leczenia<sup>c</sup></b>			
Wskaźniki odpowiedzi, n(%)			0,2017
CR	51 (29,3)	7 (18,4)	–
nCR/VGPR	22 (12,6)	3 (7,9)	–
PR	101 (58,0)	28 (73,7)	0,0594
Mediana OS, miesiące (95% CI)	50,9 (43–NR)	35,0 (26,4–55,7)	

<sup>a</sup>  $\chi^2$  test dla zmiennych kategorycznych; test t-Studenta dla zmiennych ciągłych.

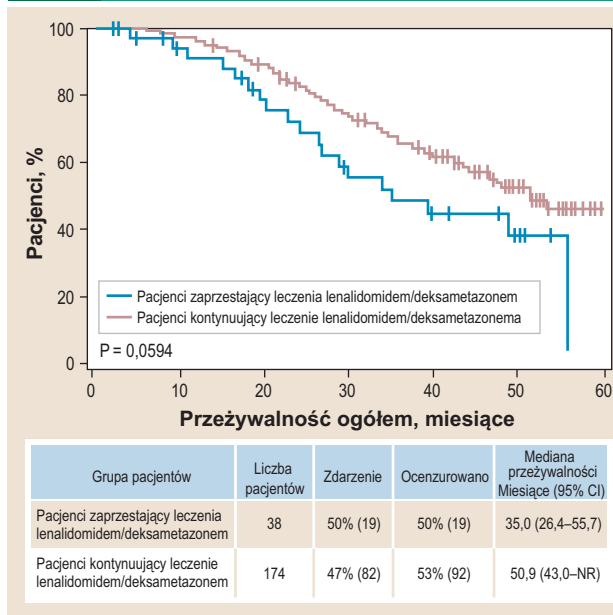
<sup>b</sup> Czas od randomizacji do ostatniego kontaktu z pacjentem.

<sup>c</sup> Odnosnie do planowanych analiz – nie mogły zostać przeprowadzone żadne znaczące analizy czasu do momentu progresji choroby, ponieważ większość pacjentów w grupie osób, które wcześniej zaprzęstały leczenia, została usunięta z terapii bez objawów progresji choroby.

Objaśnienia skrótów: CR = pełna odpowiedź; ECOG PS = stan sprawności wg ECOG; nCR = prawie pełna odpowiedź CR; NR = nie osiągnięto; OS = przeżywalność ogółem; PR = częściowa odpowiedź; VGPR = bardzo dobra częściowa odpowiedź

## Wpływ czasu trwania leczenia lenalidomidem/deksametazonem na przeżywalność

**Rycina 1** Ocena wg metody Kaplana-Meiera przeżywalności ogółem pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej PR jako najlepszą odpowiedź podczas leczenia lenalidomidem z deksametazonem, i kontynuowali lub przegrali terapię



Objaśnienia skrótów: NR = nie osiągnięto; OS = przeżywalność ogółem; PR = częściowa odpowiedź

leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na dalsze leczenie lub z innych przyczyn) pokazano w tabeli 1. Pacjenci poddani leczeniu kontynuowanemu byli młodsi (62 lata [przedział 33–82 lata] w porównaniu do 69 lat [przedział 46–86 lat];  $P < 0,0001$ ), mieli niższe stężenia  $\beta 2$ -mikroglobuliny ( $P < 0,01$ ) i mniej zaawansowany etap choroby wg Międzynarodowego Systemu Stopniowania (*ISS*) dla szpiczaka mnogiego ( $P = 0,05$ ).

W grupie pacjentów kontynuujących leczenie ( $n = 174$ ) około dwie trzecie ( $n = 108$ ) pozostawało nadal leczonych po upływie mediany czasu obserwacji 48,6 miesiąca, a więcej niż jedna trzecia ( $n = 66$ ) zaprzestła leczenia z powodu progresji choroby (dane nie zostały pokazane). Ponad połowa pacjentów w dalszym ciągu przyjmujących lenalidomid z deksametazonem (61 ze 108; 56,5%) uzyskała również CR lub prawie (n)CR/VGPR jako najlepszą odpowiedź, podczas gdy większość pacjentów, którzy ostatecznie przegrali leczenie z powodu progresji choroby (54 z 66; 81,8%), uzyskała jako najlepszą tylko odpowiedź częściową (PR). Wśród pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, 7 (18,4%) uzyskało całkowitą odpowiedź; większość przed zaprzestaniem terapii uzyskała tylko odpowiedź częściową ( $n = 28$ ; 73,7%).

### Wpływ kontynuacji leczenia na przeżywalność ogółem

Mediana OS wynosiła 50,9 miesiąca (95% CI, 43,0 miesiąca do nieosiągnięto) u pacjentów, którzy kontynuowali terapię ( $n = 174$ ), w porównaniu z 35,0 miesiącami (95% CI, 26,4–55,7 miesiąca) u pacjentów ( $n = 38$ ), którzy wcześniej zaprzestali leczenia z powodów innych niż progresja choroby (rycina 1). Odnotowano trend ( $P = 0,0594$ ) korzystny dla pacjentów kontynuujących przyjmowanie lenalidomidu z deksametazonem, pomimo niewielkiej liczby pacjentów, którzy zaprzestali terapii.

**Tabela 2** Zależna od czasu wielowymiarowa analiza z parametrami pacjentów prognozująca przeżywalności ogółem pacjenta, z uwzględnieniem zmiennej ciągłego leczenia<sup>a</sup> jako zmiennej zastępczej dla czasu trwania leczenia

Zmienna	HR	95% CI	Wartość <i>P</i>
Reakcja na kontynuację leczenia lenalidomidem <sup>a</sup>	0,137	0,045–0,417	0,0005
Liczba uprzednich terapii przeciwszcikowych	1,778	1,126–2,809	0,0136
Stadium choroby wg Duriego-Salmona	1,462	0,997–2,144	0,0515
Stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny	1,708	1,085–2,689	0,0208
CR lub nCR/VGPR	0,681	0,434–1,068	0,0942

**Tabela 3** Zależna od czasu wielowymiarowa analiza z parametrami pacjentów prognozująca wskaźnik przeżywalności ogółem, z włączeniem zmiennej każdego dodatkowego cyklu<sup>a</sup>, jako zmiennej zastępczej dla czasu trwania leczenia

Zmienna	HR	95% CI	Wartość <i>P</i>
Liczba uprzednich cykli leczenia lenalidomidem <sup>a</sup>	0,921	0,8860 957	< 0,0001
Liczba uprzednich terapii przeciwszcikowych	1,780	1,1292 808	0,0131
Stężenia $\beta 2$ -mikroglobuliny	1,590	1,0042 518	0,0481
Stadium choroby wg Duriego-Salmona	1,614	1,1042 359	0,0135

### Okres trwania leczenia

#### jako czynnik rokowniczy przeżywalności ogółem

W zależnym od czasu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa wyższa liczba terapii przeciwszcikowych, wyższe stężenie  $\beta 2$ -mikroglobuliny i bardziej zaawansowane stadium MM wg kryteriów Duriego-Salmona były pod względem statystycznym istotnymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi dla przeżywalności (tabela 2 i 3). Kontynuacja leczenia lenalidomidem z deksametazonem była powiązana ze znaczącą poprawą przeżywalności. Było to prawdziwe zarówno przy stosowaniu kontynuacji leczenia lenalidomidem („tak” lub „nie” dla danego cyklu; HR, 0,137; 95% CI, 0,045–0,417;  $P < 0,0005$ ; tabela 2), jak i wielu cykli terapii lenalidomidem (HR, 0,921; 95% CI, 0,886–0,957;  $P < 0,0001$ ; każdy dodatkowy cykl redukujeł HR o 7,9%; tabela 3), jako wyznaczników czasu trwania leczenia lenalidomidem. W obydwu modelach ani wiek, ani rodzaj uprzedniej terapii nie okazały się istotnymi czynnikami prognostycznymi dla przeżywalności.

#### Zdarzenia niepożądane u pacjentów, którzy kontynuowali terapię

U 80% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie lenalidomidem z deksametazonem wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ . Neutropenia była najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanych stopnia  $\geq 3$ , występującym u 41% pacjentów, jednakże przypadki gorączki neutropenicznej wystąpiły u < 2%, a tylko około jedna czwarta pacjentów (24%) otrzymała wsparcie w postaci czynnika stymulującego kolonie granulocytów. Trombocytopenia i niedokrwistość zajęły drugie i trzecie miejsce na liście najczęstszych zdarzeń

**Tabela 4** Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ , występujące u  $> 5\%$  pacjentów i modyfikacje dawki u pacjentów poddawanych leczeniu kontynuowanemu lenalidomidem z deksametazonem

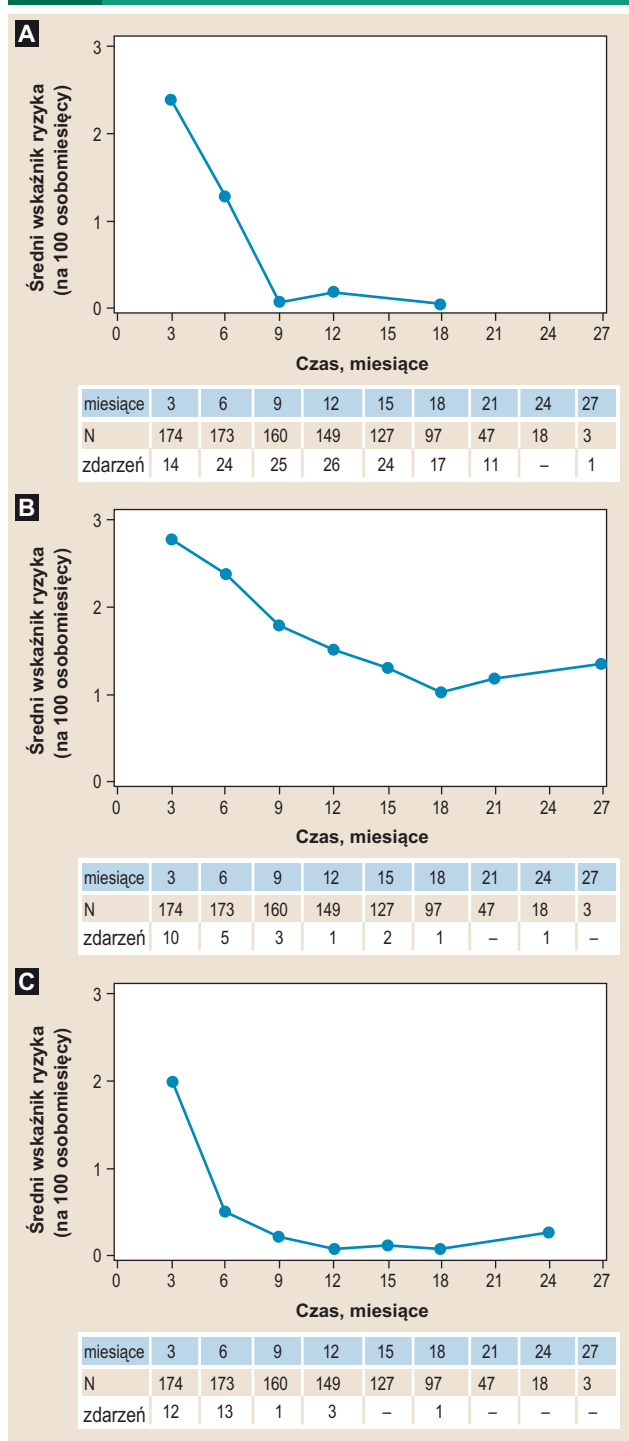
Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ , n(%)	Pacjenci kontynuujący leczenie lenalidomidem/ /deksametazonem (n = 174)
Neutropenia	72 (41)
Trombocytopenia	20 (12)
Niedokrwistość	13 (8)
Zdarzenia zakrzepowe	19 (11)
Zapalenie płuc NOS	13 (8)
Hiperglikemia NOS	15 (9)
Hipokaliemia	10 (6)
<b>Zaopatrywanie zdarzeń niepożądanych</b>	
Zmniejszenie dawki/przerwy w dawkowaniu leku z powodu zdarzeń niepożądanych stopnia $\geq 3$ .	112 (64)
Mediana czasu zmniejszenia dawki leku, miesiące <sup>a</sup>	6,3
Wsparcie G-CSF	42 (24)

niepożądanych, występując odpowiednio u 12% i 8% pacjentów (tabela 4). Zdarzenia zakrzepowe wystąpiły u 11% pacjentów; większość z nich (n = 13; 68%) nie otrzymała profilaktyki przeciwko zakrzepicy żył głębokich, 32% [n = 6] przyjmowało warfarynę lub kwas acetylosalicylowy. Przeciętny wskaźnik ryzyka (na 100 osobomiesięcy) neutropenii, trombocytopenii i zdarzeń zakrzepowych zmniejszał się w trakcie leczenia, a większość zdarzeń wystąpiła podczas pierwszych 3 miesięcy terapii (rycina 2).

### Dyskusja

Wpływ kontynuowanej chemioterapii na wyniki terapii MM był ograniczany nietolerancją lub występującymi w dłuższej perspektywie działaniami ubocznymi stosowanych leków. Niniejsza analiza stanowi retrospektywną ocenę wpływu czynników niechemioterapeutycznych na wyniki leczenia MM. Dane sugerują, że kontynuowane stosowanie lenalidomidu z deksametazonem po uzyskaniu co najmniej częściowej odpowiedzi ( $\geq$  PR) maksymalizuje korzyści dla pacjenta. Mediana przeżywalności ogółem u pacjentów, którzy uzyskali  $\geq$  PR i kontynuowali leczenie lenalidomidem z deksametazonem przez średnio 15,7 miesiąca, wynosiła 50,9 miesiąca, w porównaniu z 35,0 miesiącami u pacjentów, którzy uzyskali podobną odpowiedź, ale zaprzestali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na dalsze leczenie lub z powodów innych niż progresja choroby, po okresie leczenia wynoszącym średnio 8,7 miesiąca. W świetle tych wyników, jak również statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do wielu cech charakterystyki pacjentów, wykonano testy pod kątem możliwości błędu selekcji. Dla przykładu, czy przypadki pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium choroby, którzy częściej doświadczają poważniejszych skutków toksyczności i z tego powodu wcześniej przerywają leczenie, wpłynęły na przeżywalność. W 2 zależnych od czasu, proporcjonalnych do ryzyka, wielowymiarowych modelach regresji Coxa<sup>7</sup> wykazano, że dłuższe okresy leczenia lenalidomidem (mierzone jako leczenie kontynuowane, lub jako każdy dodatkowy cykl leczenia lenalidomidem), są silnie powiązane z poprawą przeżywalności ( $P < 0,001$  dla obydwu modeli), niezależnie od wieku pacjenta i rodzaju poprzednich terapii. Mniejsza liczba poprzednich terapii, niższe stężenia  $\beta 2$ -mikroglobuliny i mniej za-

**Rycina 2** Wskaźniki ryzyka (A) neutropenii, (B) trombocytopenii oraz (C) przypadków zakrzepicy na przestrzeni czasu u pacjentów kontynuujących leczenie lenalidomidem z deksametazonem



awansowane stadium choroby wg kryteriów Duriego-Salmona także stanowiły współzmiennie poprawy przeżywalności, które pozostawały w tym modelu statystycznie istotne, niezależnie od jakiegokolwiek wyodrębnionego skutku leczenia lenalidomidem.

Harousseau i wsp. wykazali, że odpowiedź na leczenie lenalidomidem z deksametazonem u niektórych pacjentów poprawia się po pew-

## Wpływ czasu trwania leczenia lenalidomidem/deksametazonem na przeżywalność

nym czasie; prawie połowa pacjentów początkowo sklasyfikowanych jako uzyskujący częściową odpowiedź (PR), w końcu osiągała pełną odpowiedź (CR) lub bardzo dobrą częściową odpowiedź (VGPR) po otrzymaniu dodatkowych cykli terapii<sup>4</sup>. W przybliżeniu 17% odpowiedzi CR lub VGPR wystąpiło późno, w trakcie 10. cyklu terapii lub po nim. Optymalny czas leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi nie został określony.

W przeciwieństwie do konwencjonalnego modelu regresji Coxa, który faworyzuje pacjentów kontynuujących leczenie, zależne od czasu modele Coxa łączą wyniki analizy licznych punktów charakterystycznych. Chociaż wyniki te muszą zostać potwierdzone w kontrolowanych badaniach randomizowanych porównujących kontynuację leczenia do momentu wystąpienia progresji choroby z terapią zastosowaną przez ustalony okres, obecne wyniki wskazują, że kontynuacja leczenia lenalidomidem do momentu wystąpienia progresji choroby po uzyskaniu co najmniej częściowej odpowiedzi ( $\geq$  PR) jest powiązana ze znacznym wzrostem przeżywalności, niezależnym od liczby uprzednich terapii, stężenia  $\beta$ 2-mikroglobuliny i stadium choroby wg Duriego-Salmona. Wyniki są wspierane badaniem talidomidu stosowanego w monoterapii w nawrotowym i/lub opornym szpiczaku mnogim, wykazującym wyraźną korzyść w zakresie przeżywalności u pacjentów otrzymujących terapię przez  $\geq$  10 miesięcy, w porównaniu z krótszym okresem leczenia (OS, odpowiednio 83 miesiące w porównaniu do 32 miesięcy)<sup>8</sup>.

Jak poprzednio wspomniano, Harousseau i wsp. wykazali, że kontynuacja leczenia skutkowała lepszą jakością odpowiedzi<sup>4</sup>. W doniesieniu tym pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź CR lub VGPR, mieli większy OS niż pacjenci, u których odpowiedź była ograniczona do PR<sup>4</sup>. W celu dokonania oceny, czy korzyści z kontynuacji terapii mogą być wyjaśnione poprzez utrzymywanie najlepszej odpowiedzi razem z poprawiającą się w trakcie trwania terapii jakością odpowiedzi, przeprowadzono analizę rozpoznawczą danych od pacjentów, którzy uzyskali CR/VGPR. Leczenie kontynuowane, oceniane jako „każdy dodatkowy cykl”, powodowało poprawę OS u pacjentów z CR lub VGPR (HR, 0,823; 95% CI, 0,728–0,930;  $P < 0,01$ ). Inne niezależne czynniki prognostyczne dla OS w tym modelu to zaawansowane stadium choroby (HR, 2,467; 95% CI, 1,141–5,334;  $P < 0,05$ ) i wyższe stężenia  $\beta$ 2-mikroglobuliny (HR, 2,340; 95% CI, 0,982–5,573;  $P = 0,055$ ). Dane te, chociaż ograniczone ze względu na niewielki rozmiar próby, sugerują, że u pacjentów z CR/VGPR utrzymywanie odpowiedzi dzięki kontynuacji terapii może być korzystne. Wyniki te są spójne z danymi dotyczącymi pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim poddawanych po transplantacji<sup>9</sup> terapii podtrzymującej za pomocą lenalidomidu.

Długoterminowe leczenie lenalidomidem było możliwe do prowadzenia i dobrze tolerowane w rozszerzeniu badania II fazy wcześniej intensywnie przeleczonych<sup>10</sup> pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia  $\geq 3$  w tym badaniu fazy II była neutropenia, występująca u 67% pacjentów. Pewna podgrupa pacjentów była w stanie kontynuować terapię z odpowiednią modyfikacją dawki przez okres do 4,1 roku. W niniejszym badaniu najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia  $\geq 3$ , związanym z leczeniem kontynuowanym lenalidomidem była mielosupresja, występująca wraz z neutropenią i trombocytopenią odpowiednio u 41% i 12% pacjentów. Pomimo częstej neutropenii, występowanie gorączki neutropenicznej było rzadkie ( $< 2\%$ ). Odnotowano, że wskaźnik ryzyka dla zdarzeń niepożądanych znacznie się zmniejszał po pierwszych 3 miesiącach leczenia. Obserwacja ta wskazuje, że mielosupresja związana z lenalidomidem jest zdarzeniem wczesnym, w dużej mierze przewidywalnym i przejściowym. Odpowiednie zaopatrzenie neutropenii i trombocytopenii, w tym stosowanie zalecanych modyfikacji dawek lenalidomidu<sup>11</sup>, zwłaszcza w początkowych miesiącach leczenia, może

zapobiegać przedwczesnemu przerwaniu terapii. Po wstępnych trzech miesiącach leczenia było również prawdopodobne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń zakrzepowych. Okazało się, że zastosowanie samego lenalidomidu nie zwiększa ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jednak odnotowano ją w 24% przypadków przy skojarzeniu go z deksametazonem, jeśli nie zastosowano profilaktyki<sup>12</sup>. Przed wdrożeniem leczenia lenalidomidem należy dokładnie oszacować indywidualne i związane z leczeniem czynniki ryzyka. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim z czynnikami ryzyka zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową przez przynajmniej 4–6 pierwszych miesięcy terapii<sup>13–15</sup>. Zmniejszenie dawki deksametazonu może również znacząco ograniczyć ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych<sup>16</sup>. U pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepowe, można kontynuować leczenie lenalidomidem z deksametazonem lub wrócić do terapii po uzyskaniu stabilizacji, zależnie od stopnia nasilenia zdarzeń zakrzepowych; w przypadku tych pacjentów należy wdrożyć leczenie przeciwzakrzepowe<sup>15</sup>.

### Wnioski

Na podstawie wyników analizy regresji Coxa (uwzględniającej liczbę uprzednich terapii, zaawansowanie choroby i uzyskaną odpowiedź) kontynuacja terapii lenalidomidem z deksametazonem po osiągnięciu częściowej odpowiedzi i do progresji choroby, wiąże się ze znacznym zwiększeniem przeżywalności pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. Niezbędne jest podejmowanie wysiłków mających na celu zapobieganie i zaopatrywanie kluczowych zdarzeń niepożądanych, które mogłyby doprowadzić do zaprzestania leczenia, aby dzięki kontynuacji terapii pacjenci mogli odnosić korzyści w zakresie przeżywalności.

### Podziękowania

Podczas przygotowywania niniejszej pracy autorzy uzyskali wsparcie redakcyjne ufundowane przez Celgene Corporation. Autorzy biorą pełną odpowiedzialność za zawartość artykułu i decyzje redakcyjne. Identyfikatory badań w ClinicalTrials.gov: NCT00056160 oraz NCT00424047.

### Konflikt interesów

Jesus F. San Miguel uczestniczył w pracach organów doradczych firmy Celgene Corporation. Meletios A. Dimopoulos otrzymywał honoraria od firmy Celgene Corporation. Edward A. Stadtmauer i Jean-Luc Harousseau otrzymywali wynagrodzenia za konsultacje i wykłady od firmy Celgene Corporation. Marie-Laure Bravo, Marta Olesnyckyj, Robert D. Knight i Jerome B. Zeldis są pracownikami firmy Celgene International. Donna M. Weber otrzymała wsparcie w postaci grantu i wynagrodzenia za wykłady od firmy Celgene Corporation. David Siegel ani S. Vincent Rajumar nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357:2133–42.
2. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357:2123–32.
3. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 2147–52.
4. Harousseau JL, Dimopoulos M, Wang M et al. The quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2010; [Epub ahead of print].
5. Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998; 102:1115–23.

6. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-73.
7. Collet D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. 2nd ed. Florida: Chapman & Hall/CRC; 2003.
8. von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Bertolini F, et al. Longer duration of thalidomide monotherapy results in improved outcome in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2007; 110:800a (abstract 2725).
9. Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 suppl):577s (abstract 8018).
10. Jagannath S, Richardson P, Zeldenrust S, et al. Long-term responses observed with lenalidomide therapy for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26(15 suppl):460s (abstract 8525).
11. Stadtmauer EA, Lonial S, Vesole DH, et al. A practical guide to achieving and maintaining the best response to lenalidomide in multiple myeloma: roundtable proceedings. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5(suppl 15):7-19.
12. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006; 296:2558-60.
13. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-23.
14. National Comprehensive Cancer Network\*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Multiple Myeloma. V.2.2010. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf). Accessed: July 24, 2009.
15. Palumbo A, Dimopoulos M, San Miguel J, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Rev* 2009; 23:87-93.
16. Jacobus S, Kumar S, Callander N, et al. Effect of venous thrombotic events on overall survival in multiple myeloma: analysis of thrombotic events occurring in E4A03A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma, a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Blood* 2008; 112: (abstract 1740).