

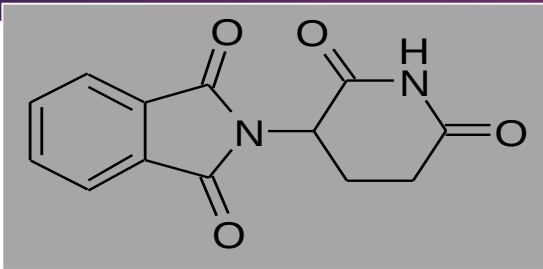
IMiDs

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΧΝΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΓΙΑ ΒΕΛΤΙΣΤΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Disclosures

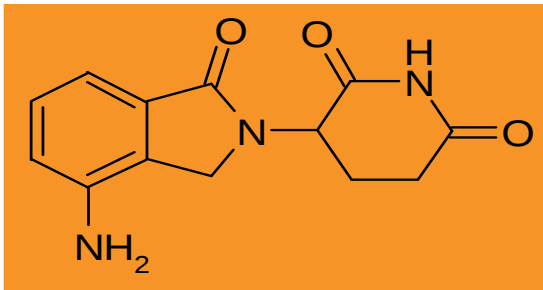
- ▶ Genesis Pharma SA.

IMiDs



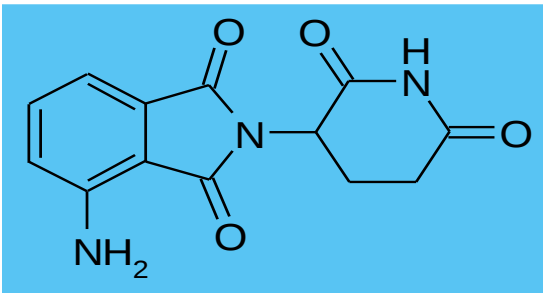
Τερατογόνος, περιφερική
νευροπάθειες, δυσκοιλιότητα,
καταστολή, εξάνθημα,, VTE

100-200 mg/d



Μυελοκαταστολή
VTE

15-25 mg/d



Μυελοκαταστολή
VTE

1-4 mg/d

	Teratogenicity	Peripheral neuropathy	Cardiac toxicity	Seizures	Thromboembolic events/DVT	Thrombocytopenia	Hemorrhage	Neutropenia	Anemia	Amenorrhea	Infections	Viral reactivation	Somnolence/drowsiness	Dizziness	Hypotension	Hypertension	Nausea	Vomiting	Diarrhea	Constipation	SPM	Syncope/bradycardia	Infusion reaction	Severe skin reactions	Allergic/hypersensitivity reactions	Hepatic toxicity	Renal toxicity	Edema	Tumor lysis syndrome	Thyroid disorders	Cataract	Pulmonary disorders	Dyspnoea	PML
Thalidomide	•	•	•	•	•	•		•		•	•	• ^a	•	•							•	•		•	•				•	•				
Lenalidomide	•	• ^b	•		•	•		•			•										•			•	•				•		•			
Pomalidomide	•	• ^c	•		•	•		•	•		•			•							•				•	•			•			•		

IMiDs	Thalidomide		Lenalidomide			Pomalidomide
	MP-T ³	TD ⁴	Rd ^{7, 8, 10-12}	MPRt ⁹	MPR-Rt ⁹	Pom-d ¹⁵
Hematological disorders						
Anemia	14%		3-18%	27%	29%	33%
Neutropenia	48%		7-41%	100%	96%	48%
Febrile neutropenia			2%	7%	3%	10%
Thrombocytopenia	14%		2-15%	47%	51%	22%
Leukopenia			5-6%	27%	31%	9%
Lymphopenia			3-6%			
Infection	13%	2%	2-29%	10%	15%	34%
Herpes zoster	3%					
Pneumonia	7%	5%	8-12%			14%
Septicemia	3%					
Meningitis	2%					

IMiDs	Thalidomide		Lenalidomide			Pomalidomide
Constipation	10%	8%	2-3%			2%
Diarrhea			3-4%	3%	1%	1%
Musculoskeletal disorders and pain						
Non-neuropathic weakness			4-11%			
Muscle weakness		6%	6-7%			1%
Back pain			2-7%			7%
Bone pain			1-5%			7%
Mineral imbalances						
Hypokalemia			4-7%			
Hypercalcemia		8%				4%
Hyponatremia		4%				
Cardiac disorders	2%		6-12%	5%	5%	
Arrhythmia	2%					
Cardiac ischemia			<1-3%			
Atrial fibrillation or flutter			<1-3%			
Hypotension		4%				

IMiDs	Thalidomide		Lenalidomide			Pomalidomide
Others						
Peripheral neuropathy	6%	4% (sensory); 7% (motor)	<1%-2%			
Thrombosis or embolism	12%	20%	2-26%	1%	5%	
Fatigue	8%‡	15%	3-15%	5%	2%	5%
Asthenia			3-8%			3%
Hyperglycemia		15%	4-11%			
Rash		4%	6%	5%	5%	
Cataracts			3-6%			
Dyspnea		11%	3-6%			5%
Edema		6%				
Hypoxia		3%				
Seizure		3%				
Syncope		3%				

Lenalidomide αιματολογική τοξικότητα

- ▶ Grade ≥ 3 ουδετεροπενία στο 26% ασθενών που πήραν lenalidomide–dexamethasone (Rd) για 18 κύκλους και στο 28% όσων πήραν συνεχόμενο Rd (FIRST trial)
- ▶ Grade ≥ 3 θρομβοπενία σε 8% ασθενών και στα 2 σκέλη.
- ▶ Μεγαλύτερη επίπτωση σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία

Ουδετεροπενία κατά την έφοδο

- ▶ ANC $<1,000/\text{mcL}$: διακοπή θεραπείας, προσθήκη G-CSF, εβδομαδιαία FBC
- ▶ ANC άνοδος σε $\geq 1,000/\text{mcL}$ χωρίς άλλη πενία: 25 mg/d
- ▶ ANC άνοδος σε $\geq 1,000/\text{mcL}$ με άλλη πενία: Lena αμέσως χαμηλότερη δόση
- ▶ Για κάθε επόμενη πτώση σε $<1,000/\text{mcL}$ διακοπή θεραπείας και 1 δόση χαμηλότερη από την προηγούμενη όταν $\geq 1,000/\text{mcL}$

Ουδετεροπενία κατά την συντήρηση

- ▶ ANC $< 500/\text{mcL}$: διακοπή θεραπείας, εβδομαδιαία FBC
- ▶ ANC άνοδος σε $\geq 500/\text{mcL}$: Επανέναρξη με την αμέσως χαμηλότερη δόση

Θρομβοπενία

- ▶ Πτώση $<30,000/\text{mcL}$: Διακοπή και FBC εβδομαδιαία
- ▶ Αιμοπετάλια $\geq 30,000/\text{mcL}$: Έναρξη με την αμέσως χαμηλότερη δόση
- ▶ Για κάθε επόμενη πτώση σε $<30,000/\text{mcL}$ διακοπή θεραπείας και 1 δόση χαμηλότερη από την προηγούμενη όταν $\geq 30,000/\text{mcL}$

Εξάνθημα

- ▶ Παρατηρείται σε ποσοστό 29% ασθενών. Μόνο 3-4% είναι μεγάλης επικινδυνότητας
- ▶ Ανάλυση δεδομένων CGDS: Μη σοβαρό εξάνθημα αποτέλεσε τον πρωτεύον λόγο πρόωρης μόνιμης διακοπής 26%
- ▶ Σε κλινικές μελέτες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν ελάχιστα.
- ▶ Συμβαίνει τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενο
- ▶ Μπορεί να εκδηλωθεί ως βλατιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, περιγεγραμμένες ή ηγερμένες μορφές. Συνήθως συνοδεύεται από κνησμό
- ▶ Ανέκδοτες αναφορές για ευνοϊκότερο PFS

Εξανθήματα

Σημεία/Συμπτώματα	Αντιμετώπιση
Εντοπισμένο κηλιδοβλατιδώδες	Τοπικά στεροειδή/αντιισταμινικά
Εκτεταμένο κηλιδοβλατιδώδες	Προσωρινή διακοπή LEN. Τοπικά ή συστηματικά στεροειδή, αντιισταμινικά. Με την ύφεση του εξανθήματος έναρξη LEN σε χαμηλότερη δόση.
Γενικευμένη ερυθρότητα με απολέπιση	Οριστική διακοπή LEN, δερματολογική εκτίμηση, από του στόματος στεροειδή
Κνίδωση	Προσωρινή διακοπή LEN, συμπτωματική αντιμετώπιση με αντιισταμινικά ± κορτικοστεροειδή από του στόματος. Απευαισθητοποίηση σε περίπτωση επανεισαγωγής του φαρμάκου.

Διαρροϊκό Σύνδρομο

- ▶ Τουλάχιστον 4 κενώσεις/ημ με 75% υδαρή σύσταση
- ▶ Μικροβιακές ή ιογενείς λοιμώξεις του ΓΕΣ
- ▶ Βλενογοννίτιδα, νευροπάθεια, παγκρεατική ανεπάρκεια επίσης συμμετέχουν
- ▶ Ενυδάτωση!
- ▶ Αντιμετώπιση της λοίμωξης!
- ▶ Loperamide +/- προβιοτικά
- ▶ Somatostatin?
- ▶ Bile salt malabsorption

VTE

- ▶ Αρχικές μελέτες 30% (χωρίς θρομβοπροφύλαξη)
- ▶ Μικρότερα ποσοστά με αποφυγή HDD
- ▶ Myeloma XI 13% !
- ▶ Lena συντήρηση <<< Lena έφοδο
- ▶ Οι πρώτοι 6 μήνες σχετίζονται με τον πλέον αυξημένο κίνδυνο
- ▶ Αρτηριακά συμβάματα
- ▶ Πιθανή αρνητική επίπτωση σε PFS, αλλά όχι σε OS
- ▶ Ασπιρίνη, LMWH, Sintrom για >4 μήνες
- ▶ Η θεραπεία διακόπτεται με προοπτική επαναχορήγησης με το πέρας της οξείας φάσης

VTE – Εκτίμηση κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου	
Ασθενής	BMI>30, VTE Hx, Thrombophilia, CVC, ακινητοποίηση, συνοσηρότητα, πρόσφατο χειρουργείο
Νόσος	Υπεργλοιότητα, αρχικά στάδια προχωρημένης νόσου
Θεραπεία	IMiDs+HDD, rHuEpo, Anthracyclines, multiagent chemo

VTE – Εκτίμηση κινδύνου

Table 1. The HAS-RiSC risk assessment model for VTE

HAS-RiSC Score for VTE in Myeloma	Beta	SE	Point
History of VTE any time	1.08	0.31	+3
Age $\geq$ 80 years	0.42	0.15	+1
Surgery within 90 days	0.57	0.39	+2
Race = Black	0.38	0.19	+1
Race = Asian Pacific Islander, American Indian, Alaskan Native	-1.34	0.51	-3
Steroid (standard dose dexamethasone $\geq$ 120 mg/cycle)	0.39	0.15	+1
Chemotherapy (non-bortezomib cytotoxic chemo)	0.69	0.25	+2

Risk Category	Point	HR	P-value	VTE Incidence (95% CI)		
				3 months	6 months	12 months
Standard (n=1816)	-3 to 1	1	.	3.7 (2.9-4.7)	6.3 (5.2-7.7)	8.6 (7.0-10.5)
Very High (n=581)	2 to 7	2.73	<0.001	9.5 (7.3-12.2)	16.3 (13.1-20.2)	25.4 (20.4-31.3)

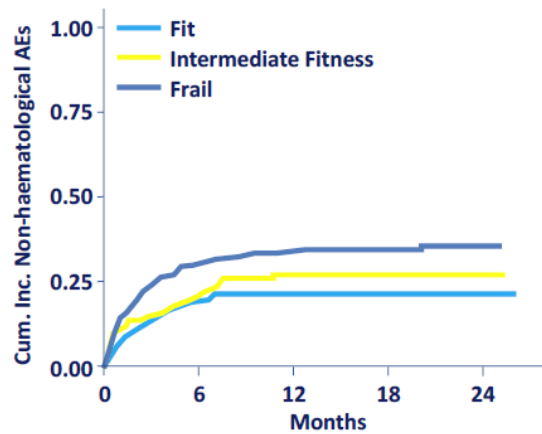
<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper110567.html>

Lenalidomide σε νεφρική ανεπάρκεια

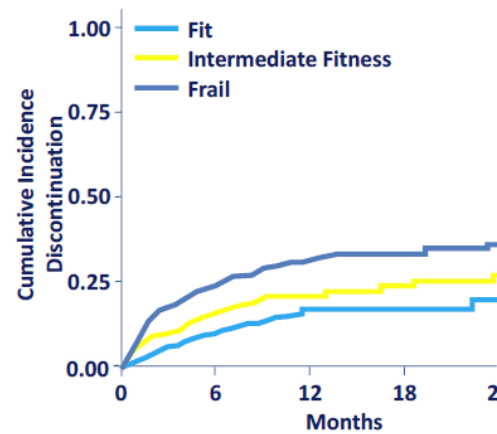
Creatinine clearance (mL/min)	Δόση
≥50	25 mg ημερησίως
30-49	10 mg ημερησίως
<30 , χωρίς ανάγκη αιμοκάθαρσης	15 mg κάθε δεύτερη ημέρα
<30 , αιμοκαθερόμενοι	5 mg ημερησίως, αμέσως μετά από κάθε συνεδρία

	UKF cohort (n=125)		IMWG cohort (n=869)	
	% of patients	Median (IQR/range)	% of patients	Median (IQR/range)
Age, years		63 (56-71)		74 (70-78)
≤65	59		2	
66-74	26		52	
≥75	15		46	
≥80	3		19	
Creatinine, mg/dl		1 (0.80-1.40)		0.98 (0.80-1.22)
<2	85		92	
≥2	15		5	
Missing	0		3	

Frailty score predicts non-hematological toxicity and discontinuation rate



Non-hematological toxicity



Discontinuation rate

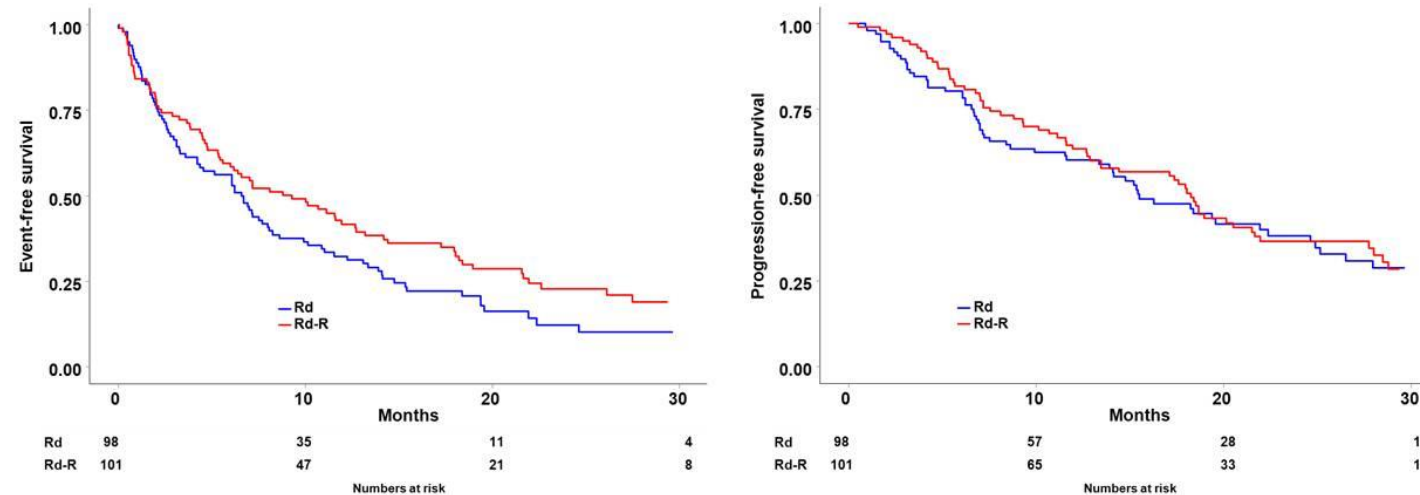
- Engelhardt, et al, Haematologica 2016, 101(9), 1110-9
- Palumbo A, et al. Blood 2015, 125: 2068-74

Lenalidomide - Frailty

- ▶ 1/3 ασθενείς >75 ετών κατά τη διάγνωση
- ▶ Όλες οι μελέτες υποστηρίζουν χορήγηση αμετάβλητης δόσης σε ηλικιωμένους λόγω παρόμοιου προφίλ τοξικότητας
- ▶ Expert opinion για μείωση αρχικής δόσης σε 15mg ημερησίως.
- ▶ <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/> . Blood. 2015 Mar 26;125(13):2068-7
- ▶ Myeloma XIV: Fit – Unfit - Frail

	Reactive	FIT	UNFIT	FRAIL
Lenalidomide	25mg D1-21	25mg D1-21	15mg D1-21	10mg D1-21

- Efficacy and Feasibility of **Dose/Schedule-Adjusted Rd-R Vs. Continuous Rd** in Elderly and Intermediate-Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: RV-MM-PI-0752 Phase III Randomized Study.



EFS Events: PD or death for any cause or discontinuation of lenalidomide or any hematological grade 4 or non-hematological grade 3-4 AEs, including SPMs

Romalidomide προφίλ ασφαλείας

- ▶ Αιματολογικές οι περισσότερες grade 3/4 παρενέργειες
- ▶ Περιφερική νευροπάθεια μη σημαντική (αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού)
- ▶ VTE – ίδια προσέγγιση με Lena
- ▶ Αιματολογικοί χειρισμοί παρόμοιοι με Lena
- ▶ Υψηλό ποσοστό λοιμώξεων: για αντιβιοτική προφύλαξη σε όλους κατά το 1^ο τρίμηνο και καθ όλη τη διάρκεια της θεραπείας στους υψηλού κινδύνου ασθενείς.

Pomalidomide σοβαρές ανεπιθύμητες (ΑΕ)

Grade 3/4 AEs	POM + LoDEX (n = 300)	HiDEX (n = 149)
Αιματολογικές		
Ουδετεροπενία	42%	15%
Εμπύρετος ουδετεροπενία	7%	0%
Αναιμία	27%	29%
Θρομβοπενία	21%	24%
Μη αιματολογικές		
Λοιμώξεις	24%	23%
Αιμορραγίες	3%	5%

Pomalidomide ενδιάμεση ουδετεροπενία

Αρχική δόση	ANC Day 1	Δόση	
4mg	<1 & >0,5	Αναβολή Θεραπείας μέχρι ANC ≥ 1 και ακολούθως...	Επανεναρξη με ίδια δόση
	<0,5		Επανεναρξη με 3mg
3mg	<1 & >0,5		Επανεναρξη με ίδια δόση
	<0,5		Επανεναρξη με 2mg
2mg	<1 & >0,5		Επανεναρξη με ίδια δόση
	<0,5		Επανεναρξη με 1 mg
1mg	<1 & >0,5	Σκέψη διακοπής Θεραπείας	Επανεναρξη με ίδια δόση
	<0,5		

Pomalidomide ενδιάμεση θρομβοπενία

Αρχική δόση	Plts Day 1	Δόση	
4mg	<50 & >25	Αναβολή θεραπείας μέχρι Plts ≥ 50 και χωρίς αιμορραγική διάθεση Και ακολούθως...	Επανέναρξη με ίδια δόση
	<25		Επανέναρξη με 3mg
3mg	<50 & >25		Επανέναρξη με ίδια δόση
	<25		Επανέναρξη με 2mg
2mg	<50 & >25		Επανέναρξη με ίδια δόση
	<25		Επανέναρξη με 1 mg
1mg	<50 & >25		Επανέναρξη με ίδια δόση
	<25		Επανέναρξη με ίδια δόση

Pomalidomide VTE

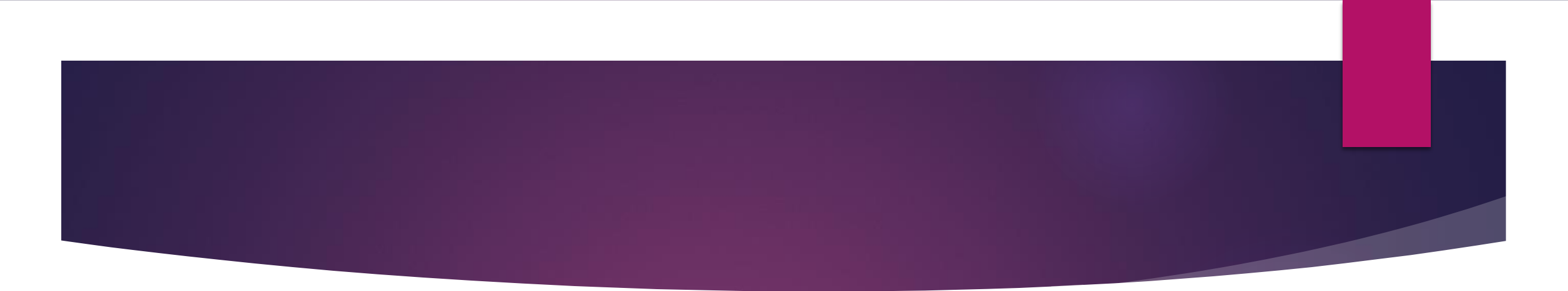
- Λίγα δεδομένα
- Phase II, πολυκεντρικές μελέτες pomalidomide με Id dexamethasone περιελάμβαναν θρομβοπροφυλαξη με τουλάχιστον ASA 80mg/d.
- Συχνότητα VTE περίπου 3 %.

Pomalidomide προσαρμογές

- όλες οι μη-αιματολογικές παρενέργειες **grade 4** οδηγούν σε **μόνιμη** διακοπή του φαρμάκου
- όλες οι μη-αιματολογικές παρενέργειες **grade 3** απαιτούν προσωρινή διακοπή έως το φαινόμενο να υποχωρήσει σε τουλάχιστον grade 1 οπότε και επαναφέρουμε το φάρμακο σε **κατά 1mg μικρότερη δόση**

Pomalidomide – προσαρμογές δόσης

- Mild or moderate (Child-Pugh Class A or B) 3 mg
 - Severe (Child-Pugh Class C) 2 mg
 - CrCl <30ml/min ή σε αιμοκάθαρση 3 mg
-
- Σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση η δόση λαμβάνεται αμέσως μετά την συνεδρία



Ευχαριστώ!