



# VÝSKYT A ŘEŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ PŘÍPRAVKU REVLIMID

**Luděk Pour**

**Národní Workshop**

**Velké Bílovice 24.4.2009**

*“Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků  
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem”*



## Indikace v EU a ČR dle SPC

**Revlimid v kombinaci s dexamethasonem je indikován pro léčbu pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již byli léčeni alespoň jednou léčebnou linií**

**MM-009 and MM-010 – registrační studie**

**LEN +DEX vs DEX**

*“Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem”*



## Nejčastější nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek	Revlimid/Dex (n=346)	Placebo/Dex (n=345)
<b>Neutropenie</b>	<b>28%</b>	<b>5%</b>
<b>Trombocytopenie</b>	<b>17%</b>	<b>10%</b>
<b>Anemie</b>	<b>24%</b>	<b>17%</b>
<b>Trombembolismus</b>	<b>12%</b>	<b>4%</b>
<b>Zácpa</b>	<b>39%</b>	<b>19%</b>
<b>Průjem</b>	<b>29%</b>	<b>25%</b>
<b>Nespavost</b>	<b>32%</b>	<b>37%</b>
<b>Horečka</b>	<b>23%</b>	<b>19%</b>



## Nejčastější nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek	Revlimid/Dex (n=346)	Placebo/Dex (n=345)
Nevolnost	22%	19%
Bolesti hlavy	21%	21%
Periferní otoky	21%	19%
Závratě	21%	15%
Dušnost	20%	15%
<b>Třes</b>	<b>20%</b>	<b>7%</b>
Váhový úbytek	18%	14%
Únava	38%	37%
Vyrážka	16%	8%
Bolesti zad	15%	14%
Hyperglykémie	15%	14%
Svalová slabost	15%	15%



# Nežádoucí účinky – hematologická toxicita

*“Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem”*



## Hematologická toxicita – NCI grading

St	HGB	LEU	PLT	NEU
1	100 – norma	3,0 - 3,9	75 - norma	1,5 – 1,9
2	80 - 100	2,0 - 2,9	50 – 74,9	1,0 - 1,4
3	65 -79	1,9 – 1,0	25 - 49,9	0,5 – 0,9
4	< 65	<1,0	< 25	< 0,5



# Registrační studie hematologická toxicita st. 3-4

Adverse event, n (%)	Len + Dex (n = 176) MMY 010		Len +Dex (n = 177) MMY 009	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
<b>Neutropenie</b>	<b>44 (25.0)</b>	<b>8 (4.5)</b>	<b>62 (35.0)</b>	<b>11 (6.2)</b>
<b>Anaemie</b>	<b>25 (15.4)</b>	<b>4 (2.3)</b>	<b>19 (10.7)</b>	<b>4 (2.3)</b>
<b>Thrombocytopeni</b>	<b>17 (9.7)</b>	<b>3 (1.7)</b>	<b>24 (13.6)</b>	<b>2 (1.1)</b>



# Hematologická toxicita – výsledky CMG

	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
Trombocytopenie (N=37)	<b>11 (29.7%)</b>	<b>15 (40.5%)</b>	<b>4 (10.8%)</b>	<b>6 (16.2%)</b>	<b>1 (2.7%)</b>
Neutropenie (N=37)	<b>13 (35.1%)</b>	<b>5 (13.5%)</b>	<b>6 (16.2%)</b>	<b>10 (27.0%)</b>	<b>3 (8.1%)</b>
Anemie (N=36)	<b>11 (30.6%)</b>	<b>11 (30.6%)</b>	<b>9 (25.0%)</b>	<b>4 (11.1%)</b>	<b>1 (2.8%)</b>





## Brno výsledky – 16 relabovaných pacientů (dávka 25mg denně)

**Použití G-CSF**

**16/16 (100%)**

**Erythropoetin**

**9/16 (56%)**

**Trombokonzentrát**

**2/16 (13%)**

**Transfuze**

**2/16 (13%)**



# Řešení hematologické toxicity

SPC

— léčba pouze když

**neutrofily  $0.5 \times 10^9 / l$**   
**trombocyty  $30 \times 10^9 / l$**



## Doporučení pro řešení hematologické toxicity

Kontrola krevního obrazu minimálně 1 x za 14 dnů, u rizikových pacientů častěji

### Management neutropenie

NEU  $< 1 \times 10^9/l$  - G-CSF

NEU  $< 0.5 \times 10^9/l$ : přerušit léčbu, redukce dávky při znovuzahájení

### Management thrombocytopenie

PLT  $< 50 \times 10^9/l$ : stop antikoagulace

PLT  $< 30 \times 10^9/l$ : přerušit léčbu, redukce dávky při znovuzahájení

### Management anemie:

EPO když Hb  $< 100$  g/l a u symptomatických pod 120 g/l.

Hladina hemoglobinu by neměla být vyšší než 120 g/l.

---



# Nežádoucí účinky – Infekční komplikace

*“Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků  
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem”*



# Infekční komplikace– NCI grading

St	Infekční komplikace
1	
2	<b>Lokalizovaná, lokální intervence, p.o antibiotika</b>
3	<b>i.v antibiotika , antimykotika, antivirotika, intervence chirurgická či radiologická</b>
4	<b>Život ohrožující, sepse, hypotenze, acidosa</b>



# Registrační studie infekční komplikace st. 3-4

Adverse event, (%)	Len +Dex (n = 177) MMY 009		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
<b>Infekční komplikace</b>	<b>46,3%</b>	<b>18,6%</b>	<b>2,9%</b>



# Hematologická toxicita – výsledky CMG

	<b>St. 0</b>	<b>St. 1</b>	<b>St. 2</b>	<b>St. 3</b>	<b>St. 4</b>
<b>Infekční komplikace (N=35)</b>	<b>17(48,5%)</b>	<b>2 (5,7%)</b>	<b>12(34,2%)</b>	<b>5(14,2%)</b>	<b>1(5,7%)</b>
<b>MMY 009</b>		<b>46,3%</b>		<b>18,6%</b>	<b>2,9%</b>



## **Management febrilní neutropenie**

**Antibiotická profylaxe (cotrimoxazol)**

**Důkladné poučení pacienta**

**Používání G-CSF při NEU  $< 1 \times 10^9/l$**

**Kontroly krevního obrazu a CRP 1x za 14 dnů**

**Při nízkých imunoglobulinech substituce**





# Nežádoucí účinky – Trombembolismus

*“Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků  
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem”*



# Trombembolismus– NCI grading

St	Trombembolismus
1	
2	<b>Není indikována žádná intervence a to ani antikoagulační léčba</b>
3	<b>Indikována intervence (antikoagulace, fibrinolýza, chirurgie....)</b>
4	<b>Embolie včetně plicní, nebo život ohrožující tromboza</b>



# Trombembolismus– výsledky CMG

	<b>St. 0</b>	<b>St. 1</b>	<b>St. 2</b>	<b>St. 3</b>	<b>St. 4</b>
<b>CMG (N=35)</b>	<b>35</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>MMY 010</b>				<b>7.4%</b>	<b>4%</b>
<b>MMY 009</b>				<b>11.9%</b>	<b>2.8%</b>



## Profylaxe trombembolismu

**SPC - Prophylactic antithrombotic medicines, such as low molecular weight heparins or warfarin, should be recommended, especially in patients with additional thrombotic risk factors.**

### **CMG doporučení dle guidelines**

**Režim s revlimidem vysoce rizikový pro TEN**

- LMWH 100MU/kg denně

**ASA – naše zkušenosti povzbudivé, jasný důkaz zatím chybí**

**Warfarin není doporučen**



# Nežádoucí účinky – Ostatní

*“Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků  
pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem”*



## Ostatní výsledky CMG

<b>N=35</b>	<b>St. 1</b>	<b>St. 2</b>	<b>St. 3</b>	<b>St. 4</b>	<b>RS</b>
Neuropatie induk.	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>NS</b>
Nausea, zvracení	<b>3 (8.6%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>NS</b>
Nechutenství	<b>2 (5.7%)</b>	<b>1 (2.9%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>18%</b>
Průjem	<b>4 (11.4%)</b>	<b>1 (2.9%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>29%</b>
Zácpa	<b>7 (20.0%)</b>	<b>1 (2.9%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>39%</b>
Únava, slabost	<b>16 (45.7%)</b>	<b>6 (17.1%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>38%</b>
Jiné NÚ	<b>11 (30.6%)</b>	<b>10 (27.8%)</b>	<b>6 (16.7%)</b>	<b>0</b>	<b>NA</b>



# Další profylaktická opatření při kombinaci s kortikoidy

## **Doporučená opatření:**

**omeprazol 1-2x20mg/den**

**fakultativně flukonazol 100mg 1x1 při dex, cotrimoxazol 480mg 1x1**

**GIT toxicita nevýznamná: profylaxe netřeba**

**Neuropatie – není problém**



# Redukce při renální insuficienci

Renal Function (CLcr)

Dose Adjustment

**Mild renal impairment  
(CLcr 50 ml/min)**

**25 mg once daily (Full Dose)**

**Moderate renal impairment CLcr (30 < 50 ml/min)**

**10 mg once daily\***

**Severe renal impairment  
(CLcr < 30 ml/min, not requiring dialysis)**

**15 mg every other day**

**End Stage Renal Disease (ESRD)  
(CLcr < 30 ml/min, requiring dialysis)**

**15 mg, 3 times a week following each dialysis;  
New change: 5 mg daily**

*“Česká myelomová skupina spolupracuje s lékaři v ČR a SR při zajištění nových léků pro léčbu nemocných s mnohočetným myelomem”*



## Závěr I

- První výsledky CMG potvrzují podobný toxický profil jako v registračních studiích
- Největším problémem je toxicita hematologická, zejména u předléčených nemocných – nutná podpora u velké většiny nemocných
- Související infekční komplikace – více než 50% léčených potřebuje antibiotika
- Při profylaxi není TEN zásadní problém

## Závěr II

- **Perorální preparát –  
ambulantní léčba x compliance**
- **Oproti Thalidomidu a Velcade nezpůsobuje  
NEUROPATIE!!!**
  
- **Závažné neutropenie vs Thalidomid a Velcade**
- **Riziko infekcí vs Thalidomid a Velcade**
- **Riziko TEN vs Velcade**

- **U těžce předléčených nemocných a seniorů (nad 70let) se zdá být dávka 25mg/den příliš vysoká – zvýšení hematologické toxicity**
- **Otázky na které odpoví budoucnost**
  - **Udržovací léčba??**
  - **Profylaxe TEN pomocí ASA??**
  - **Profylaxe infekcí??**



**Děkujeme za pozornost**