

# Nežádoucí účinky nových léků

MUDr. Jan Straub

XII. Myeloma workshop Mikulov  
12.4. 2014

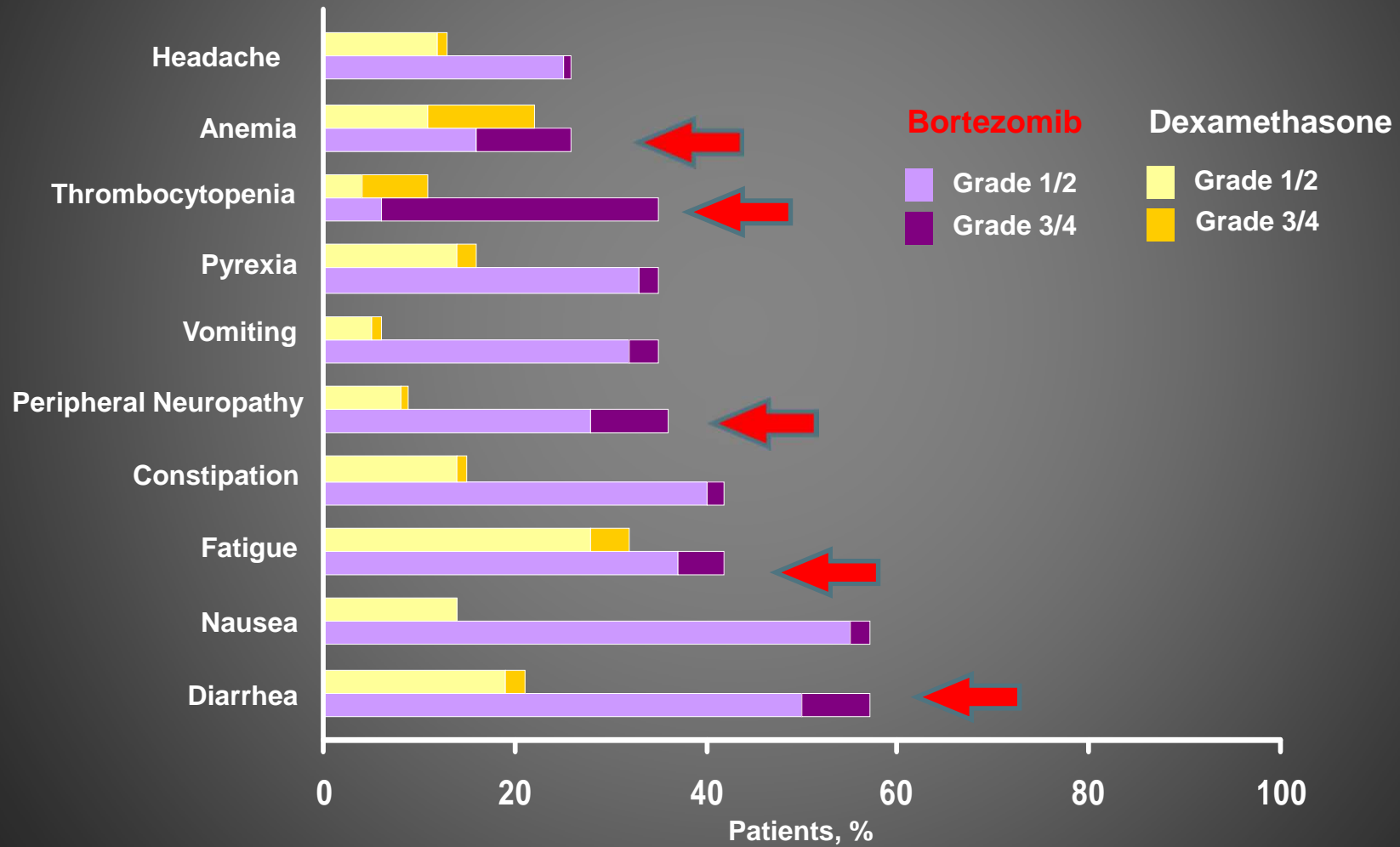
# Nežádoucí účinky nových léků

- thalidomid
- bortezomib
- lenalidomid
  
- Obecné shrnutí + výsledky registračních studií
- Srovnání s běžnou léčebnou praxí v ČR z RMG
- Doporučení prevence NÚ

# Thalidomid - Nežádoucí účinky

- Polyneuropatie až 75%
- Zácpa
- Sedace, únava
- Leukopenie
- Kožní změny
- Hypotenze, edémy
- Teratogeneze
- DVT až 27%
- Frekvence AE stoupá s dávkou

# Bortezomib - APEX study – Adverse Events



# Nežádoucí účinky Len+Dex

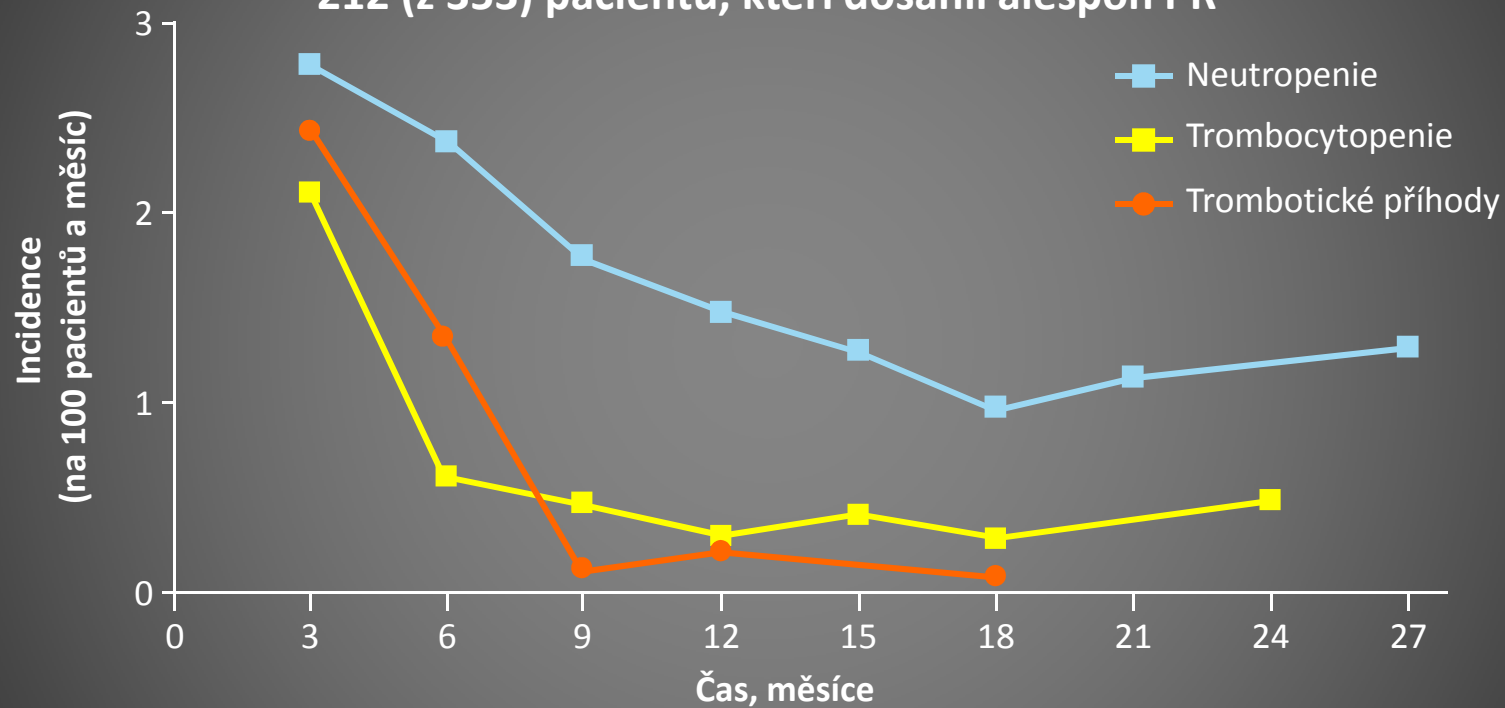
MM-009/MM-010)

Nežádoucí účinky			P-hodota
	Len + Dex (n = 353)		
Neutropenie	125 (35,4)		< 0,05
Trombocytopenie	46 (13,0)		< 0,05
Anemie	38 (10,8)		< 0,001
Pneumonie	32 (9,1)		–
Trombembolické příhody	56 (15,9)		< 0,05
Hyperglykemie	27 (7,6)		–
Slabost	23 (6,5)		–
Svalová slabost	20 (5,7)		–
Hypokalemie	20 (5,7)		–
Astenie	17 (4,8)		–

- Nejčastějším NU  $\geq 3$  stupně v rameni s Len + Dex byla neutropenie (35.4%) a trombocytopenie (13.0%)
- Většina těchto NU byla zvládnuta modifikací dávky nebo podáním G-CSF (při neutropenii) nebo antikoagulantů (při trombembolických příhodách)

# Hematologické NÚ u pacientů s pokračující léčbou Len+ Dex

MM-009 a MM-010 subanalýza:  
212 (z 353) pacientů, kteří dosáhli alespoň PR



Měsíce	3	6	9	12	15	18	21	24	27
N	174	173	160	149	127	97	47	18	3
Neutropenie	14	24	25	26	24	17	11	–	1
Trombocytopenie	10	5	3	1	2	1	–	1	–
Trombotické příhody	12	13	1	3	–	1	–	–	–

# Incidence sekundárních malignit u MM ( na 100 pacientů/rok) (Palumbo 2459 pac.)

	hematol. Tu	solidní Tu
cyklo + len	0	0.4
mel + len	0,08	0,86
mel + thal	0,43	0,62
mel bez IMiDs	0,07	0,35
vše	0,18	0,69

---

# Nežádoucí účinky „nových léků“: Thalidomid, bortezomib, lenalidomid v ČR

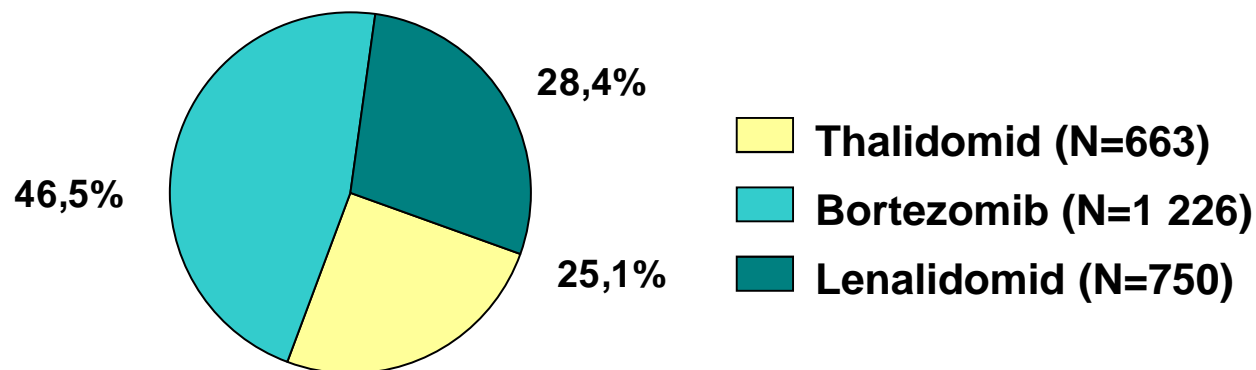
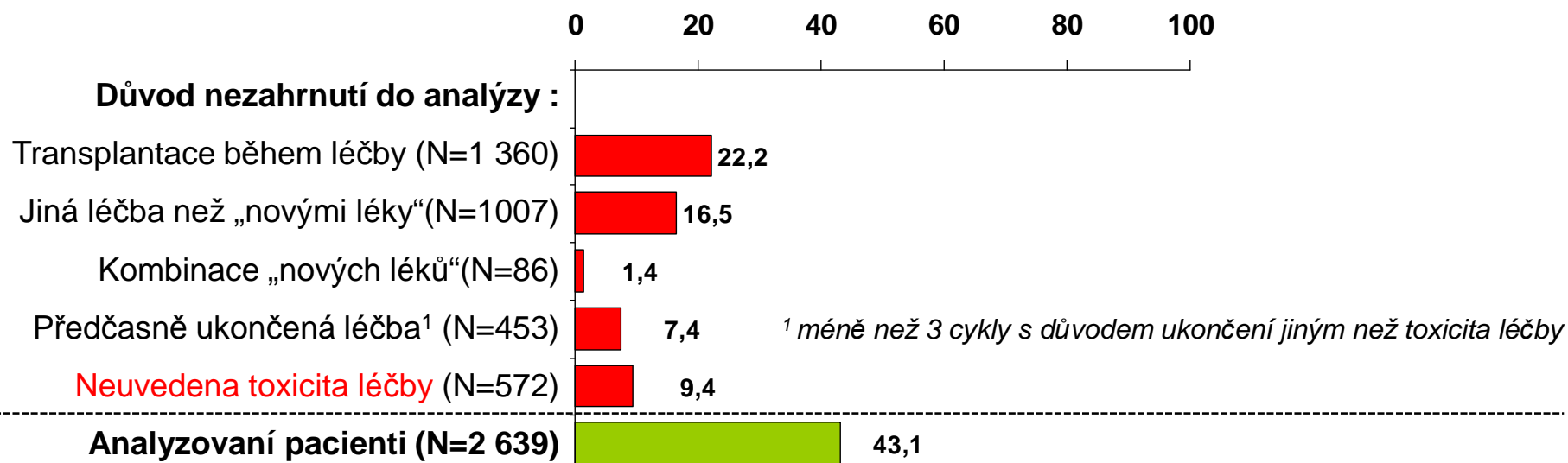
2007 – 6/2013



# Výběr pacientů k analýze – NU v primární léčbě

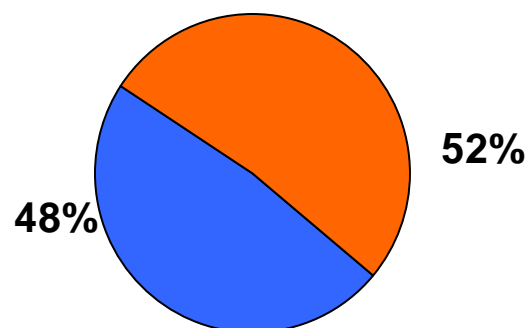
Celkový počet léčeb: N=6 117

Podíl pacientů (%)



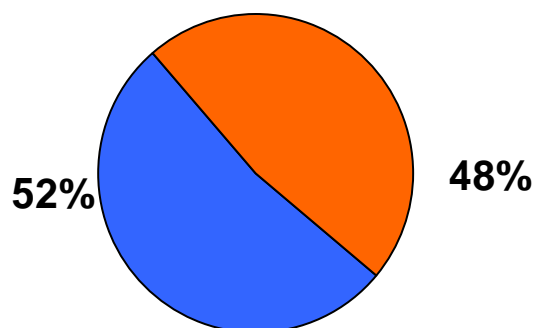
# Pohlaví vzhledem k typu léčby

Thalidomid  
(N=663)



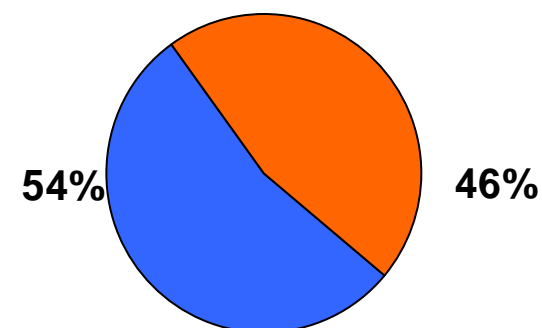
Muži (N=319)  
Ženy (N=344)

Bortezomib  
(N=1 226)



Muži (N=642)  
Ženy (N=584)

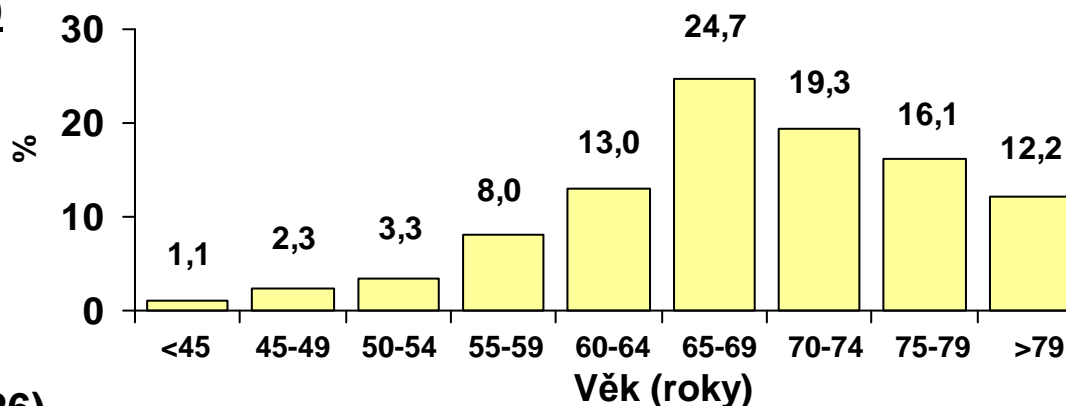
Lenalidomid  
(N=750)



Muži (N=405)  
Ženy (N=345)

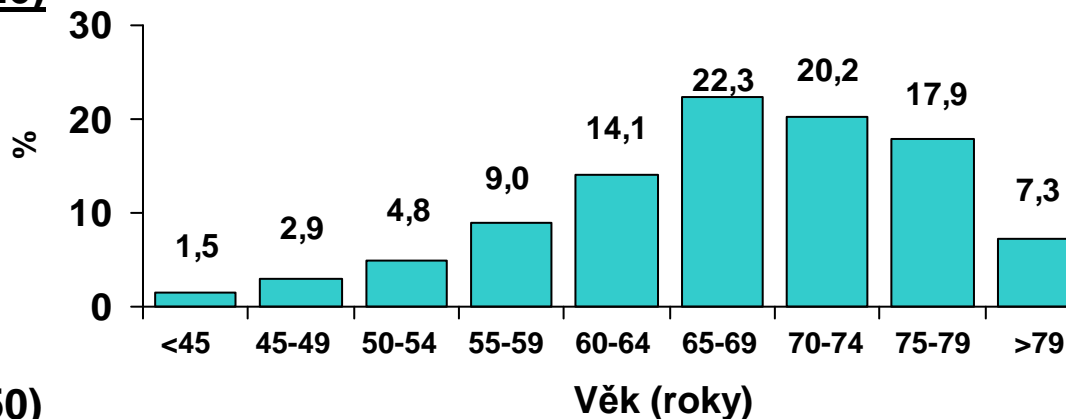
# Věk vzhledem k typu léčby

## Thalidomid (N=663)



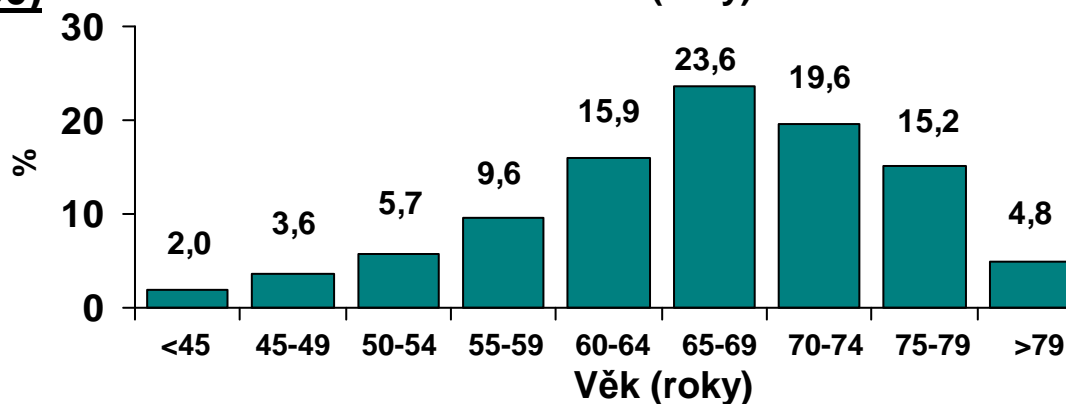
Thalidomid	
N	663
Průměr (sd)	68.8 (9.1)
Medián	69
Min-max	32.0-87.0

## Bortezomib (N=1 226)



Velcade	
N	1226
Průměr (sd)	67.7 (9.2)
Medián	69
Min-max	25.0-90.0

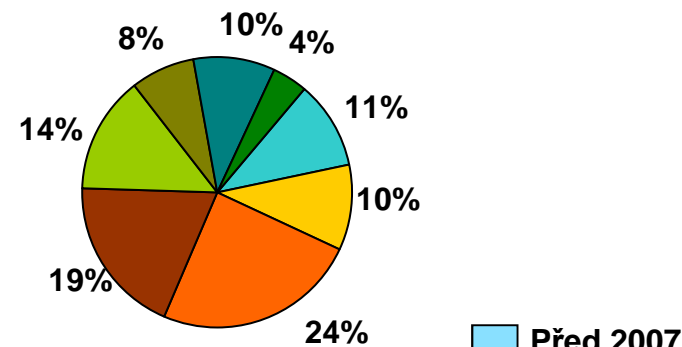
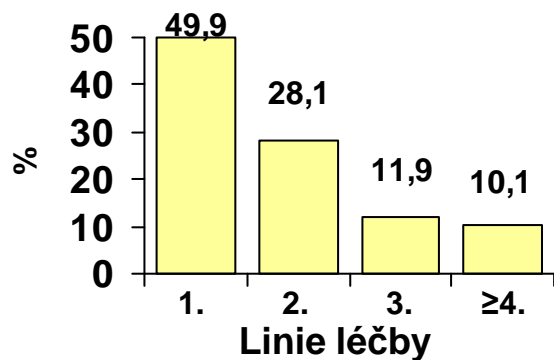
## Lenalidomid (N=750)



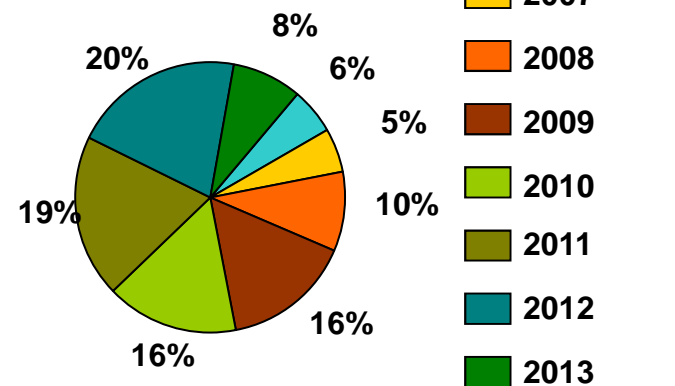
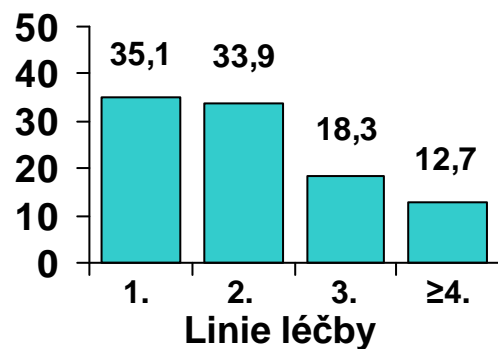
Revlimid	
N	750
Průměr (sd)	66.4 (9.6)
Medián	68
Min-max	18.0-88.0

# Léčebná linie a rok zahájení léčby

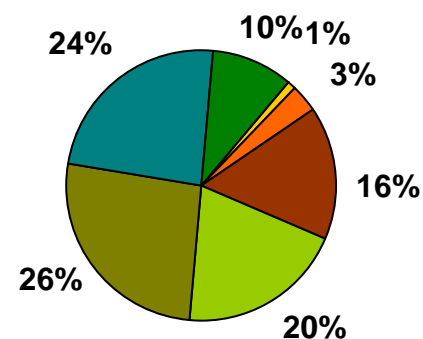
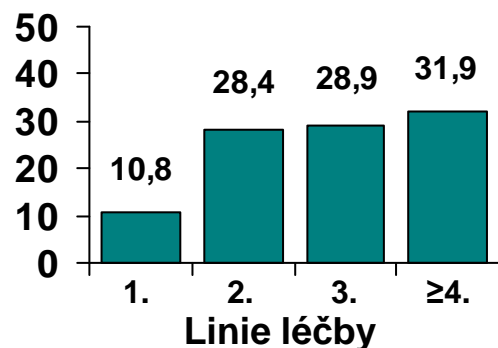
## Thalidomid (N=663)



## Bortezomib (N=1 226)



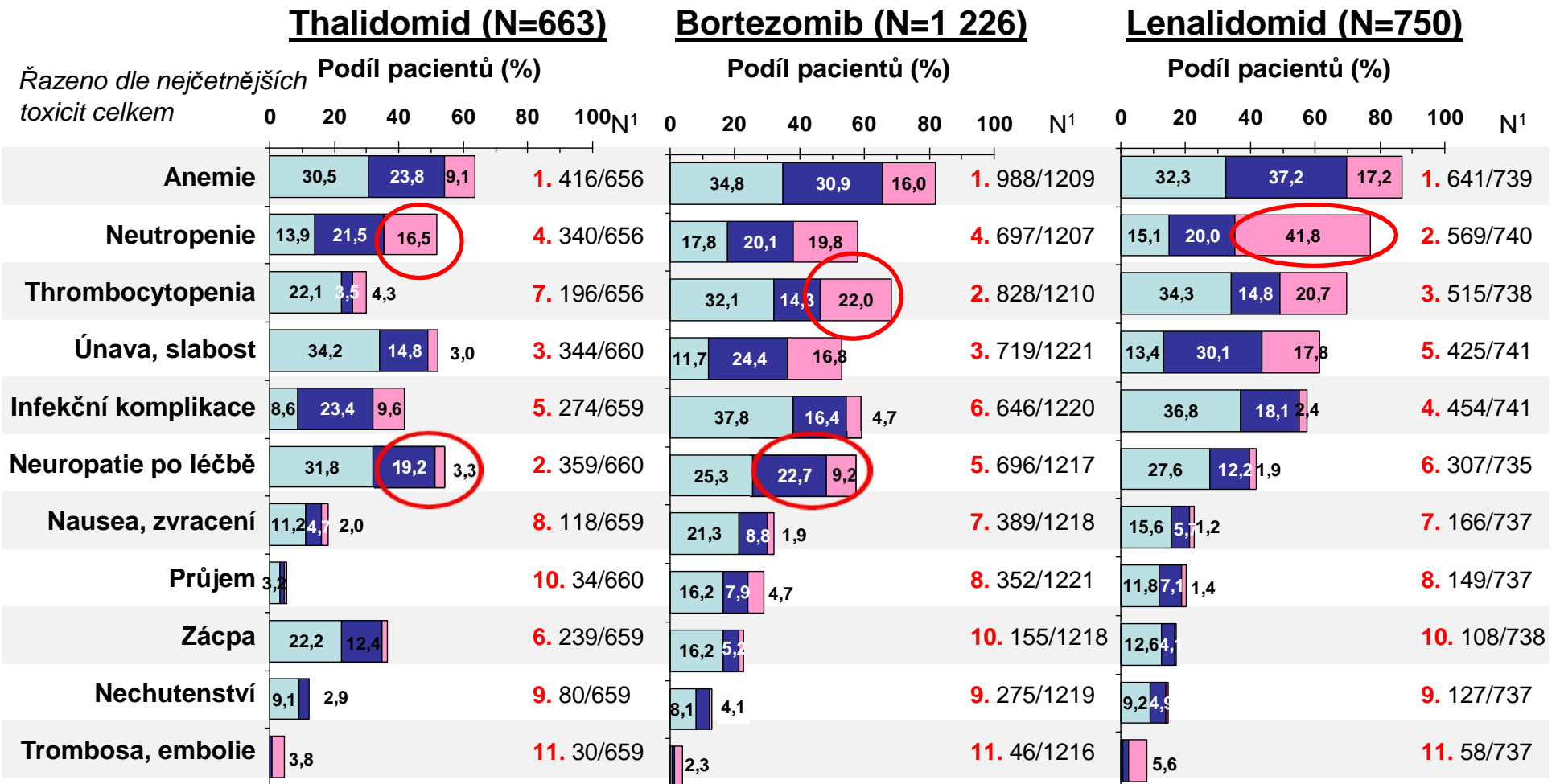
## Lenalidomid (N=750)



# Toxicita léčby

Všechny léčby: N=2 639

■ NÚ st. 1 
 ■ NÚ st. 2 
 ■ NÚ st. 3+4+5



Léčba může zahrnovat více toxicit

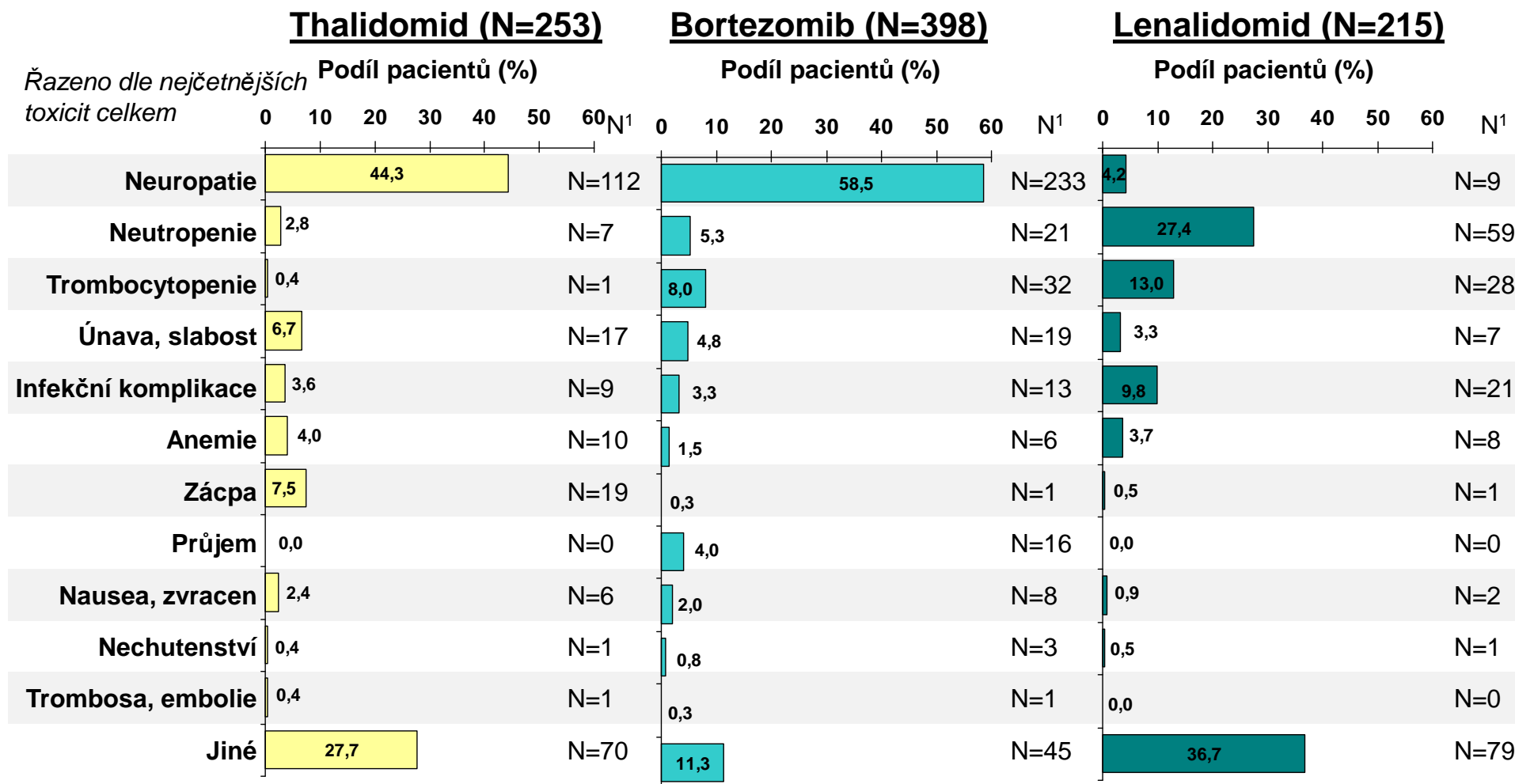
<sup>1</sup>Pořadí. počet léčeb s výskytem toxicity/celkem pro daný lék

	Thalidomid (N=663)	Bortezomib (N=1 226)	Lenalidomid (N=750)
<b>Toxicita stupně 3 a více</b>	245 (37.0%)	684 (55.8%)	460 (61.3%)

# Primární toxicita související s redukcí dávky léku

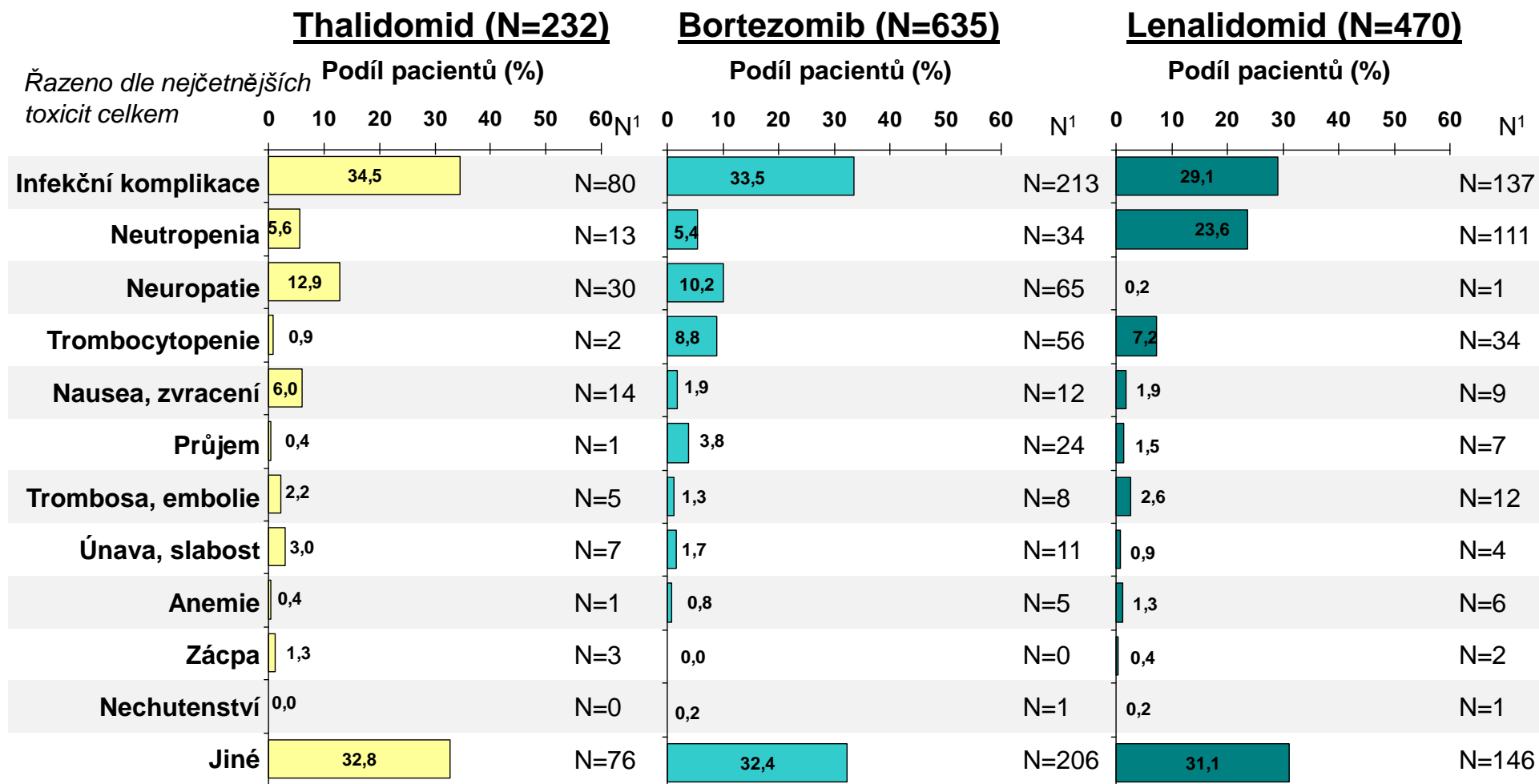


Redukce dávky léku s uvedenou toxicitou: N=866



# Primární toxicita související s přerušением léčby

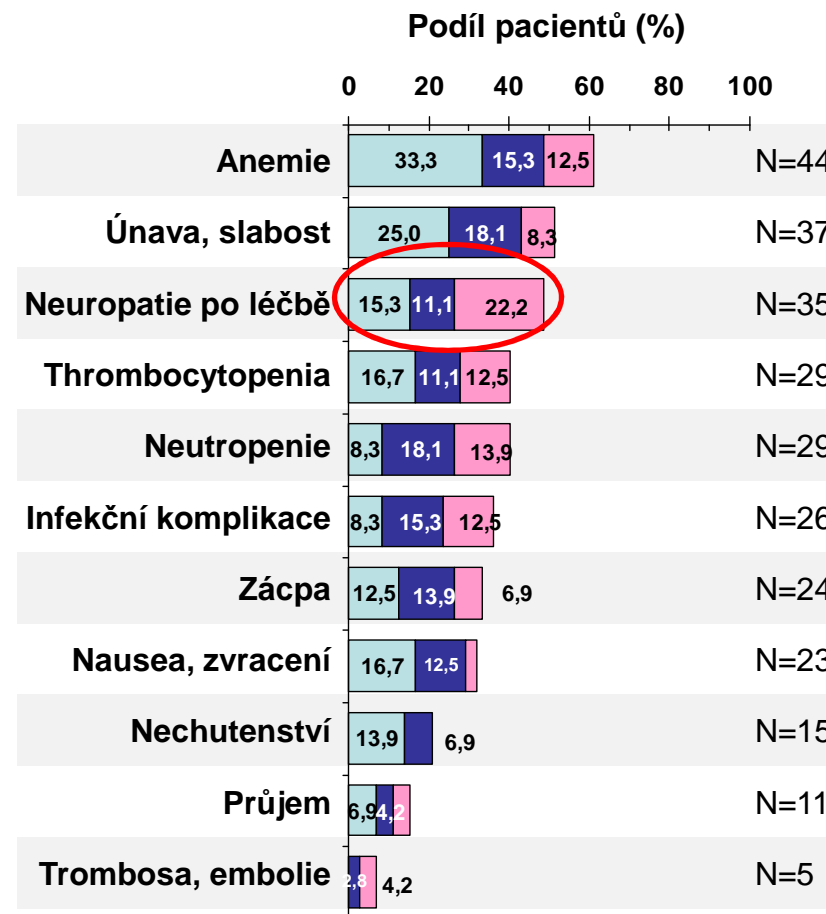
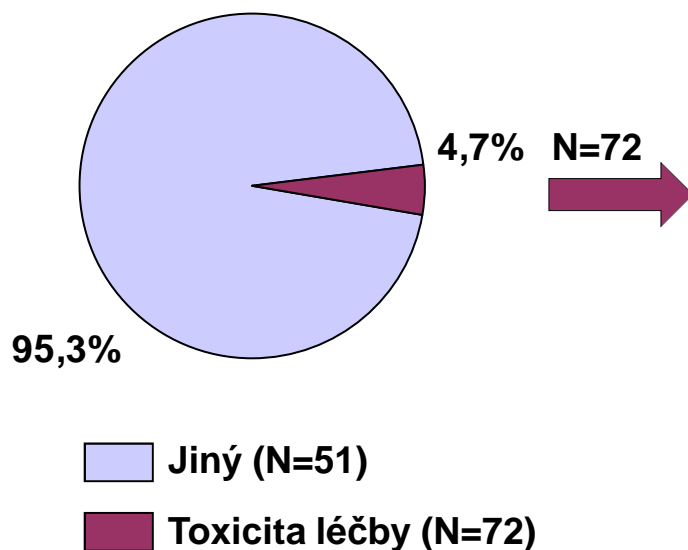
Přerušení léčby s uvedenou toxicitou: N=1 337



# Toxicita - důvod pro switch

Switch na jiný lék: N=123

## Důvod pro switch



Léčba může zahrnovat více toxicit

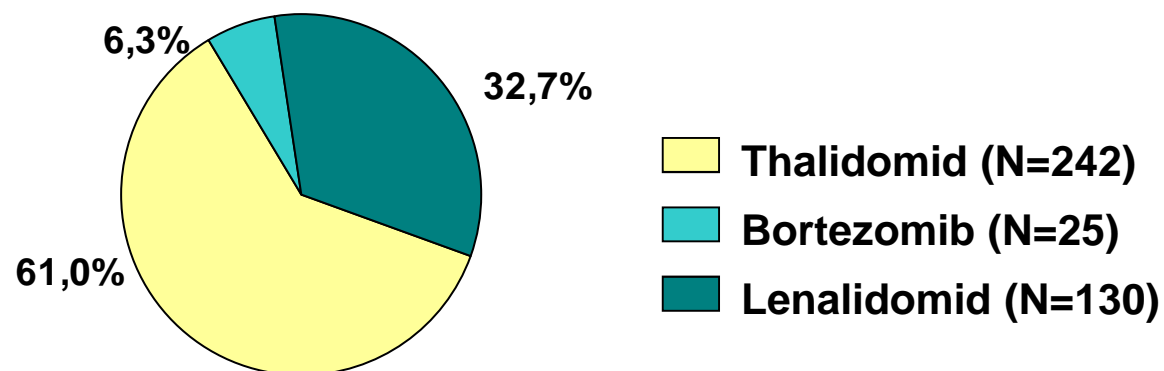
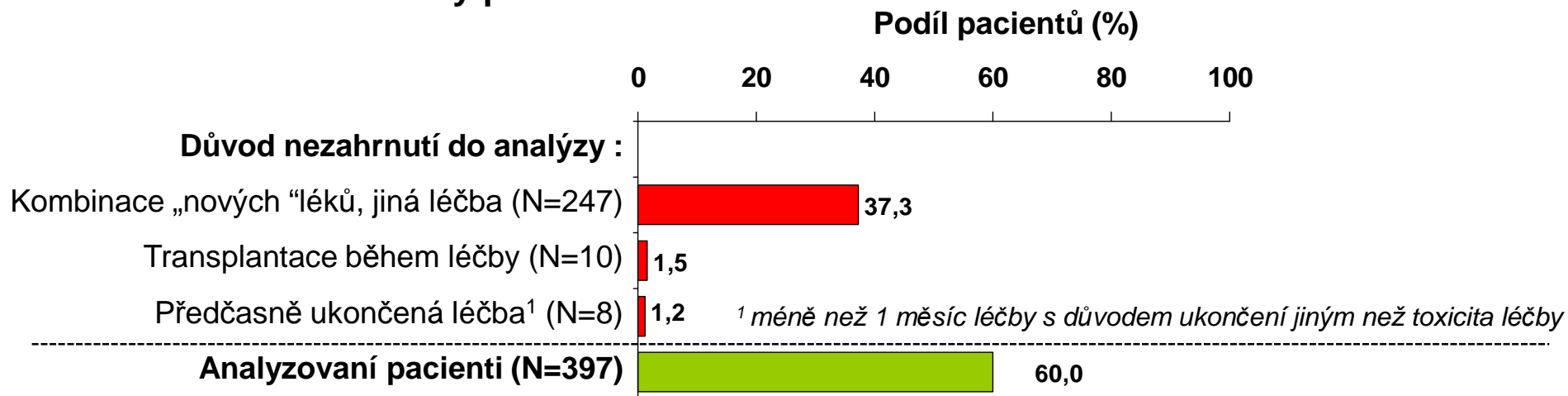
NÚ st. 1
  NÚ st. 2
  NÚ st. 3+4+5



# Výběr pacientů k analýze

## – udržovací terapie

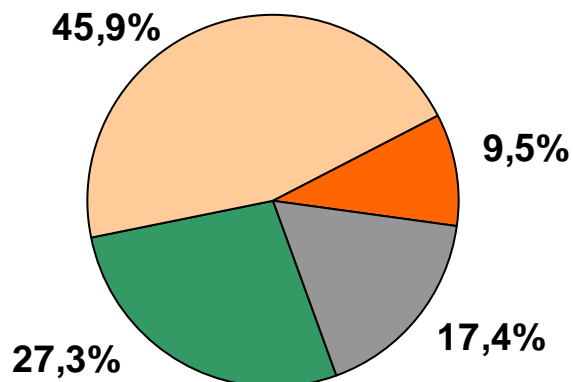
Celkový počet léčeb: N=662



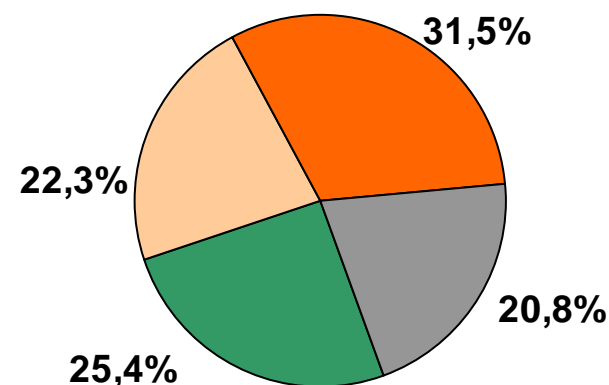
# Linie udržovací léčby

Všechny léčby: N=372 (bez léčby bortezomibem)

**Thalidomid (N=242)**



**Lenalidomid (N=130)**

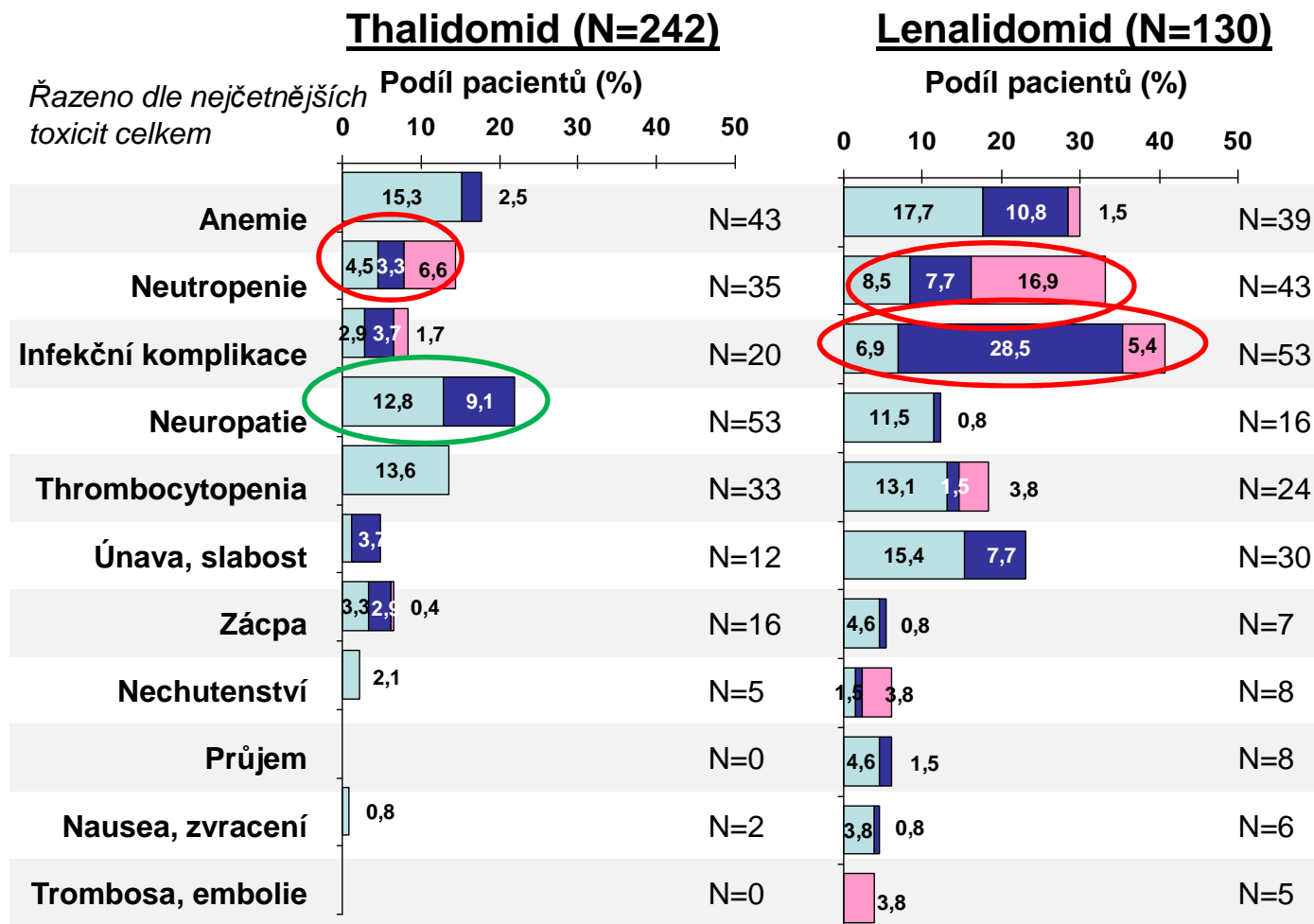


PT
  2. linie
  3. linie
  4. a vyšší linie

	Thalidomid (N=242)	Lenalidomid (N=130)
PT	66 (27.3%)	33 (25.4%)
2. linie	111 (45.9%)	29 (22.3%)
3. linie	23 (9.5%)	41 (31.5%)
4. a vyšší linie	42 (17.4%)	27 (20.8%)

# Toxicita udržovací léčby

Všechny léčby: N=372 (bez léčby bortezomibem)



Léčba může zahrnovat více toxicit

NÚ st. 1
  NÚ st. 2
  NÚ st. 3+4+5

# Management NÚ - thalidomid

- Přísné dodržování pravidel kontracepce
- V indukci s ASCT max. dávka 200 mg/den – max. 4 cykly
- V relapsu či indukci bez ASCT max. 100 mg/den
- V udržovací léčbě 50 -100 mg/den
- Podávat na noc
- Pečlivě sledovat polyneuropatii a ev. včas redukovat dávku, spolupráce s neurology
- Nutná prevence TEN – LMWH

# Management NÚ - bortezomib

- Primárně podávat s.c.
- Lépe podávat v režimu aplikace 1xtýdně (snížení výskytu neuropatie grade 3,4)
- Kožní reakce při s.c. podání – změna ředění, šarže, kortikoidní mast, antihistaminika, změna za i.v. aplikaci při ulceracích ...
- Při i.v. aplikaci nutná řádná hydratace
- „Nebát“ se trombocytopenie – přerušení aplikace až při trombo pod  $30 \times 10^9/l$
- Profylaktické podávání acykloviru/valacykloviru
- Není třeba antitrombotické profylaxe

# Management NÚ - lenalidomid

- Přísné dodržování pravidel kontracepce
- Nebát se použití G-CSF při neutropenii
- Při dosažení VGPR či CR a opak. neutropenii možno zvážit snížení dávky na 15 či 10 mg/den
- Nekombinovat s melphalanem (hematotoxicita)
- Prevence TEN – dle dalších rizik. faktorů

Děkuji za pozornost

