



**Klinické skúsenosti s  
VELCADE® v liečbe chorých s  
mnohopočetným myelómom v SR**

**Elena Tóthová,  
Košice, KHaOH LF UPJS a FNLP**

# Fáza I a II trialov u mnohopočetného myelómu

---

- ◆ Myelómové bunky sú závislé na transkripcii NF- $\kappa$ B
  - Regulácia bunkového cyklu
  - Produkcia cytokínov, adhezívnych molekúl a antiapoptotických faktorov
- ◆ Inhibícia proteazómu bráni aktivácii NF- $\kappa$ B
- ◆ Fáza trialov I a II ukázala významnú klinickú aktivitu bortezomibu (VELCADE<sup>®</sup>) v liečbe mnohopočetného myelómu

# Návrh a protokol na liečbu s Velcade v SR : júl 2004

---

- ◆ Zaradenie pacientov od 5.10.04 do 18.01.05
- ◆ VŠZP
- ◆ pilotný projekt pre 10 pacientov po 6 cyklov
- ◆ ZP Apollo
- ◆ 1 pacient
- ◆ ZP Spoločná
- ◆ 1 pacient

# Zaradenie do štúdie

---

- ◆ Relabovaný a refraktérny mnohopočetný myelóm
- ◆ najmenej 2 línie predchádzajúcej liečby
- ◆ Progresia po poslednej liečbe
  - Počet trombocytov  $\geq 30,000/\mu\text{L}$
  - Klírens kreatinínu  $\geq 30 \text{ mL/min}$

# Charakteristika súboru

<b>Pacienti a ochorenie</b>	<b>n=12</b>
Medián trvania ochorenia od diagnózy (roky)	3.4
Priemerný vek (roky )	53 (36-62)
Karnofsky ( Performance Status) skóre $\leq 70$	8.3%
Hemoglobín $< 100$ g/L	34%
Počet trombocytov $< 75 \times 10^9/L$	8.3%
Medián $\beta_2$ -mikroglobulínu (mg/L)	3.5
Abnormálna cytogenetika	25.4% (3/12)
Delécia chromozómu 13	16.7% (2/12)

# Design štúdie

---

- ◆ Sledovanie súboru pacientov malo 2 ciele:
- ◆ **Primárny cieľ**: celkový počet odpovedí (CR+PR+MR)
  - Odpoveď bola hodnotená na základe kritérií EBMT
  - CR,PR,MR,SD,PD
- ◆ **Sekundárny cieľ**: bezpečnosť, kvalita života, klinický benefit
- ◆ Liečba bola podávaná ambulantne

# Plán liečby

---

- ◆ VELCADE® 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV bolusová aplikácia ( v priebehu 3-5 sekúnd )
- ◆ 21-dňový cyklus
  - Administrácia v dňoch 1, 4, 8, and 11
- ◆ 6-cyklov
  - Pacienti s CR —2 cykly s cieľom potvrdenia CR
  - Pridanie dexametazónu bolo ak:
    - po 2 cykloch PD
    - po 4 cykloch SD

# EBMT – kritériá odpovede na liečbu

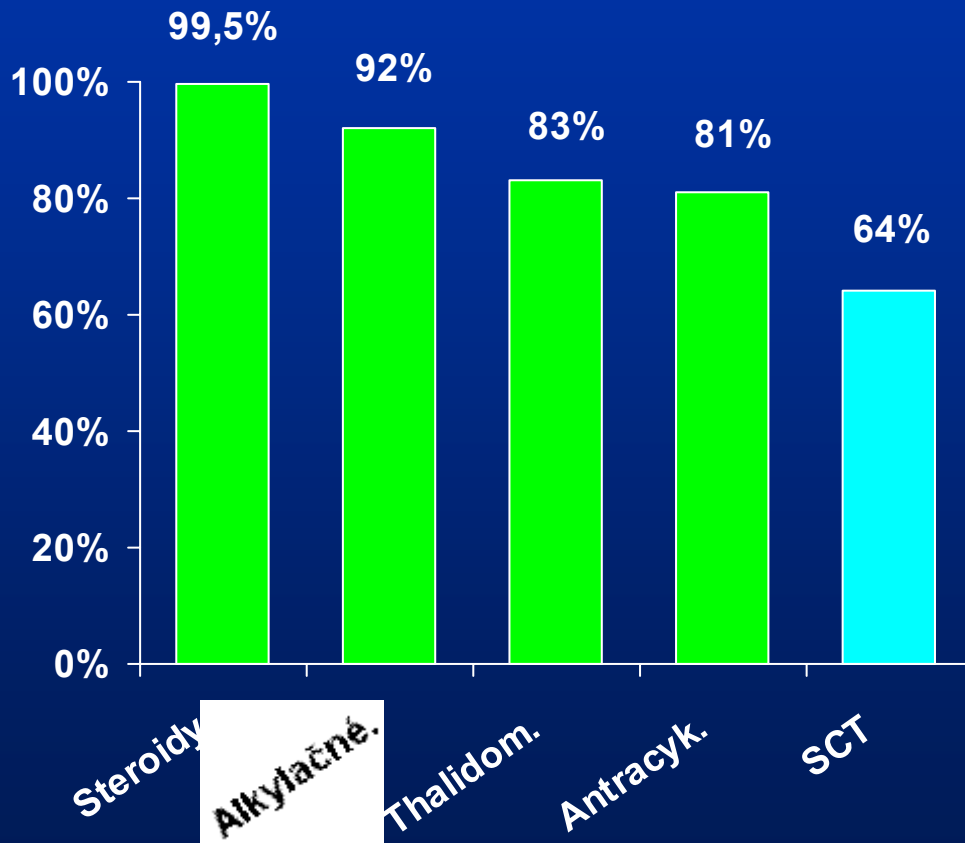
Potvrdené 2 x po sebe ( 6 týždňov )

Kompletná remisia (CR)	Parciálna remisia (PR)	Minimálna odpoveď (MR)
Kompletné vymiznutie paraproteínu v sére a v moči	≥50% redukcia paraproteínu v sére	25% redukcia proteínu v sére
Analyzované imunofixáciou (IF)	≥90% redukcia paraproteínu v moči alebo absolútna hodnota <200 mg/24 hodín	50% redukcia paraproteínu v moči
Počet plazmatických buniek v KD <5%		
SD alebo zlepšenie kostných lézií	SD alebo zlepšenie kostných lézií	SD alebo zlepšenie kostných lézií
Žiaden plazmocytóm	Plazmocytóm zmenšený o ≥50%	Plazmocytóm zmenšený o ≥25%

Normálna hladina kalcia v sére ako súčasť odpovede.



# Liečba pred podaním Velcade



- ◆ Medián počtu línií predošlej terapie = 5 (rozpätie 3-11)
- ◆ 92% pacientov dostalo minimálne 3 cykly terapie (včítane ASCT)
- ◆ 91% pacientov bolo refraktérnych ku predošlej terapii

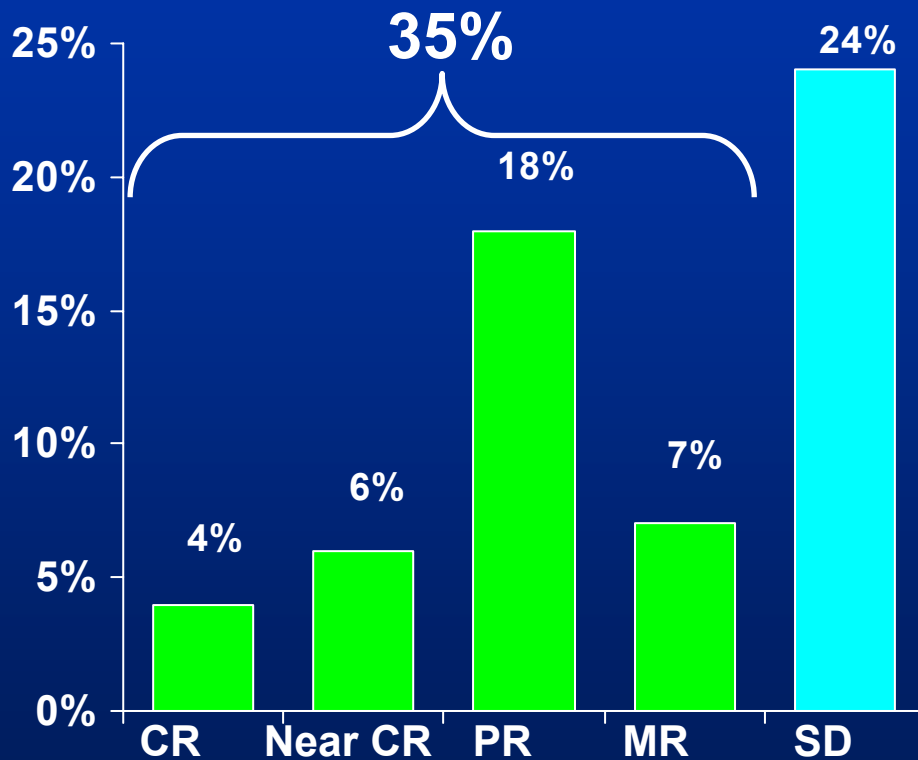
**Klinické a laboratórne parametre  
sledované počas liečby s VELCADE®**

# Monitorovanie počas liečby

Sledovanie/Testy	Deň 1	Deň 4	Deň 8	Deň 11
Sledované symptómy( napr.hnačka,nauzea,zvracanie,horúčka, atd)	X	X	X	X
Monitorovania symptómov periférnej neuropatie , pálenie,poruchy citlivosti, hyperestézia, parestézia, dyskomfort, bolesť	X	X	X	X
Vitálne funkcie (TK,respirácia, teplota,pulz)	X	X	X	X
Laboratórne testy				
Hematologické parametre (CBC and trombocyty)	X	X	X	X
Elektrolyty	X	X	X	X
Biochemické parametre	X	–	–	–
Celkové bielkoviny/ albumín	X	–	–	–
Váha (rekalkulácia dávky ak sa váha zmenila o 8% alebo viac)	X	–	–	X

# **Odpoved' na liečbu s VELCADE**

# Odpoveď na liečbu s VELCADE® a porovnanie našich výsledkov s výsledkami SUMMIT

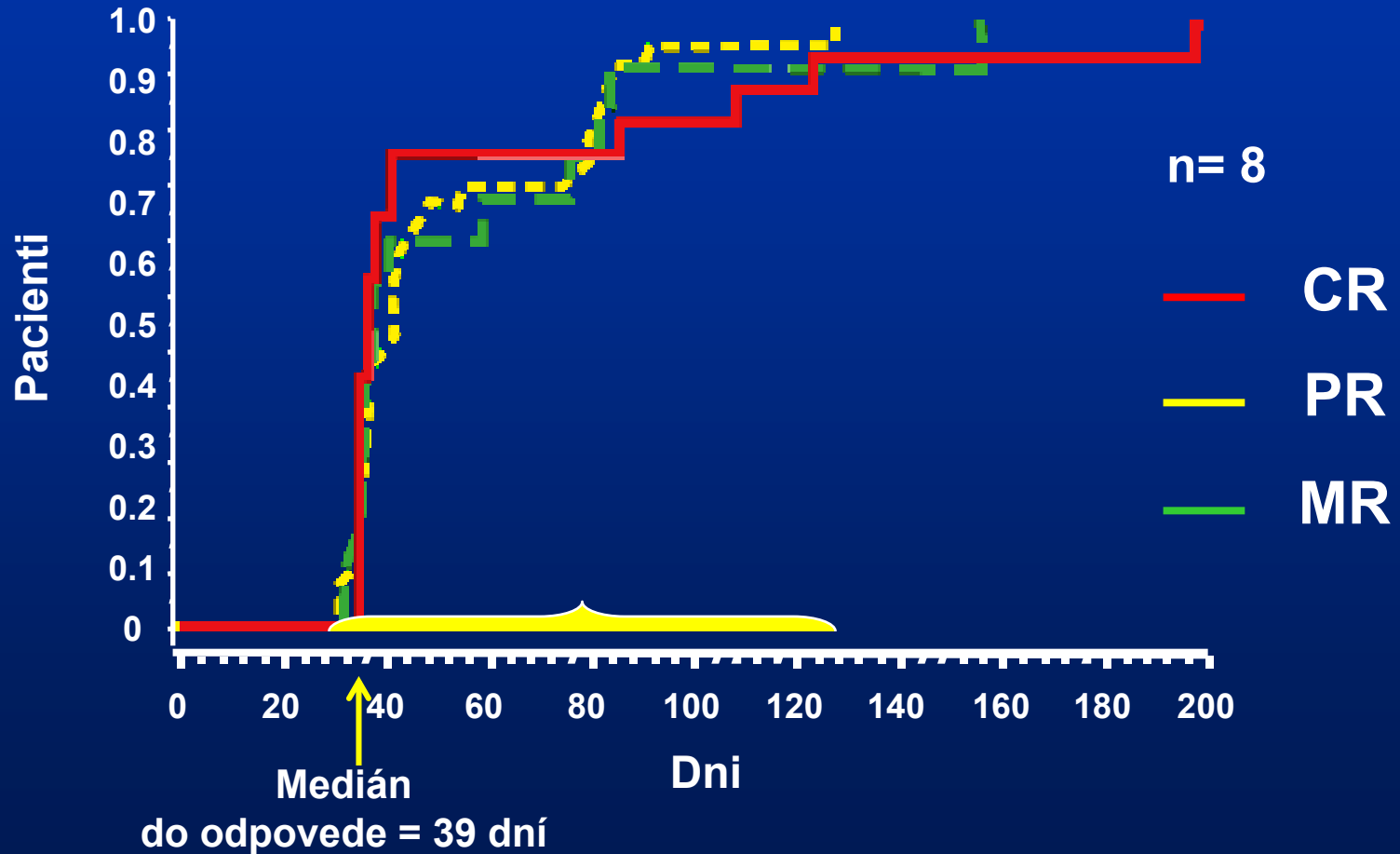


- ◆ Pacienti SR k 01.03.2005
- ◆ 12 vyhodnotených pacientov
- ◆ 66% (8) celková odpoveď (CR+PR+MR)
- ◆ 16,7% CR
- ◆ 49.9% (6) CR+PR
- ◆ 16,7% SD
- ◆ 2 pacienti progredovali počas liečby

202 pacientov, 193 vyhodnotených podľa EBMT kritérií.

Richardson P et al. *N Engl J Med.* 2003;348:2609-2617.

# Doba do dosiahnutia odpovede na liečbu s VELCADE®



**Pridanie Dexametazónu k  
VELCADE®**

# Kombinácia Velcade s Dexametazónom

---

- ◆ Dexametazón sme pridali u 3 pacientov
  - Všetci traja dostali aj v minulosti kortikoidy
- ◆ 2/3 pacientov dosiahli PR alebo MR po pridaní dexametazónu
- ◆ 1/3 bol v minulosti refraktérny na steroidy

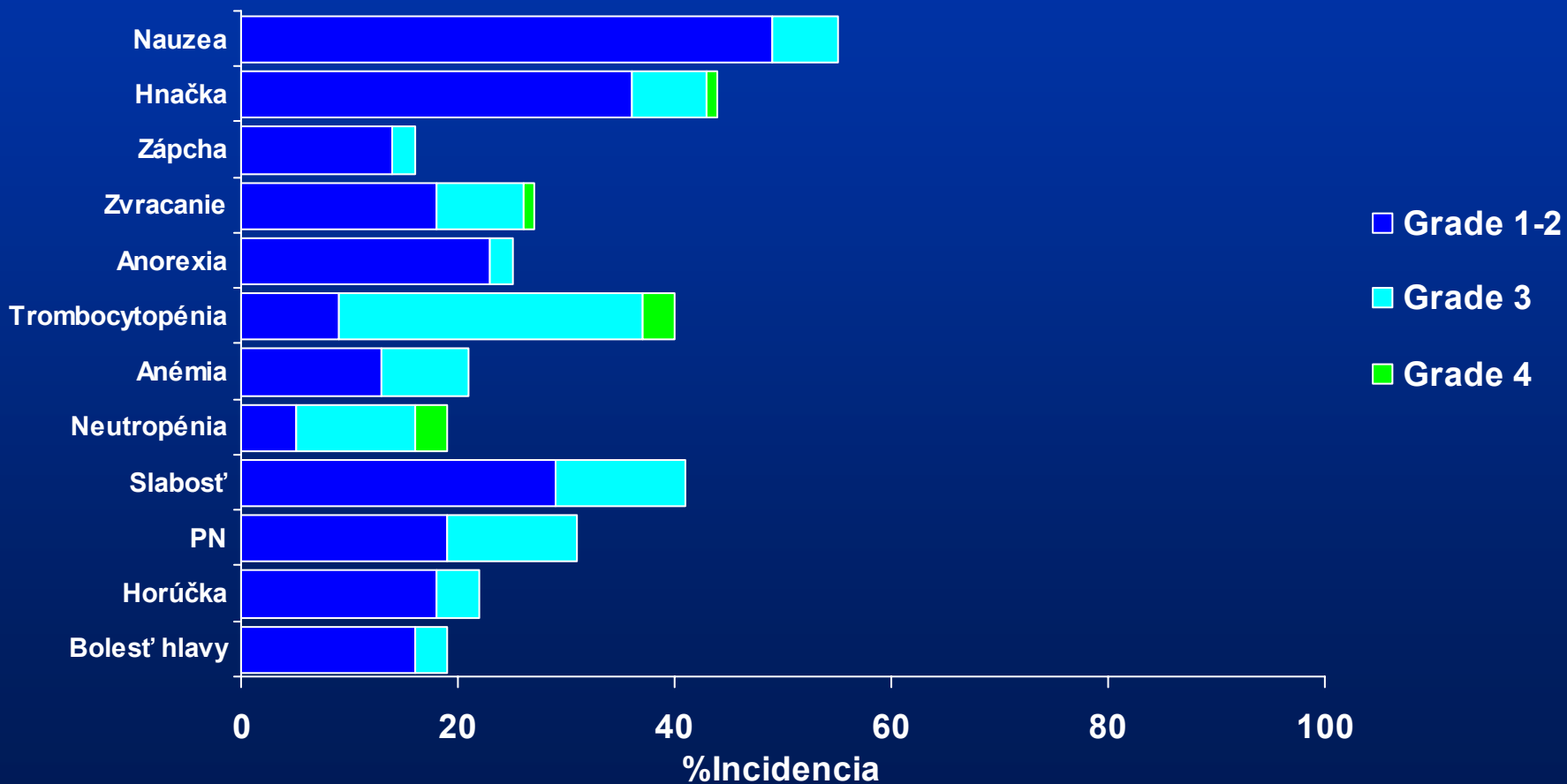


# Prognostické faktory a ich korelácia s odpoveďou

---

- ◆ **NeboI** nájdený signifikantný rozdiel v odpovedi v súvislosti :
  - Deléciou chromozómu 13
  - Performance status (Karnofsky)
  - Typom myelómu
  - **BoI** nájdený signifikantný rozdiel :
    - $\beta_2$ -mikroglobulínom

# Najčastejšie AE (n=12)



# Liečba toxicity

# Periférna neuropatia počas liečby s VELCADE®

---

◆ Incidencia periférnej neuropatie	n=12
– Celkový počet	33%
– Grade 3*	8.3%
– Grade 4*	0%

---

\*NCI Common Toxicity Criteria (NCI CTC,).

# Ústup periférnej neuropatie

---

- ◆ Symptómy PN ustúpia ak sa preruší liečba alebo upraví dávka VELCADE®
  - Ani u jedného nami sledovaného pacienta symptómy PN nevymizli úplne
- ◆ Včasná detekcia a vhodná modifikácia liečby môžu zabrániť progresii neuropatie

**Trombocytopenia počas liečby s  
VELCADE®**

# Liečba trombocytopénie

---

- ◆ Prechodná trombocytopénia sa vyskytla u
  - 33.2% pacientov v našom súbore
  - U 8,3 % bol Grade 3 a žiaden Grade 4
  - Pokles trombocytov bol počas aplikácie Velcade (dni 1-11)
- ◆ Návrat ku pôvodným hodnotám bol v čase pauzy (12-21)
- ◆ 8,3% pacientov dostalo TR koncentráty

# ZÁVER

---

- ◆ VELCADE® bol efektívny v liečbe relapsovaného a refraktérneho MM u našich pacientov
- ◆ Dobrá tolerancia
- ◆ Primeraná toxicita
- ◆ Očakávaný priaznivý efekt u významnej časti chorých aj napriek pokročilej fáze ochorenia



**Ďakujem za pozornosť**

