

Velcade

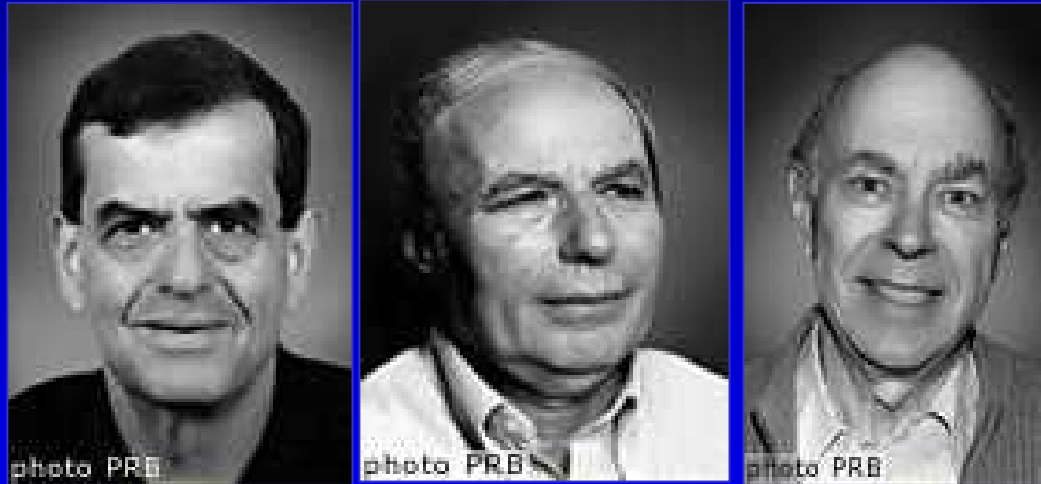
První výsledky z IHOK FN Brno

Luděk Pour



Velcade = bortezomib

Nobelova cena za chemii 2004



**Aaron Ciechanover a Avram
Hershko**

Technion, Israel Institute of Technology, Haifa,

Irwin Rose

University of California,
Irvine,

Inhibice proteasomu jako protinádorová strategie

Unikátní mechanismus účinku

-Inhibice chymotrypsin-like aktivity 20S podjednotky

Vysoká specificita

-Při dávce 1,3 mg/m² je proteasomální aktivita snížena o 65 %

Rozdílná odpověď na inhibici proteasomu

-Normální bb = zástava buněčného cyklu / nádorové bb = apoptóza

Potenciace účinku „konvenčních“ cytostatik

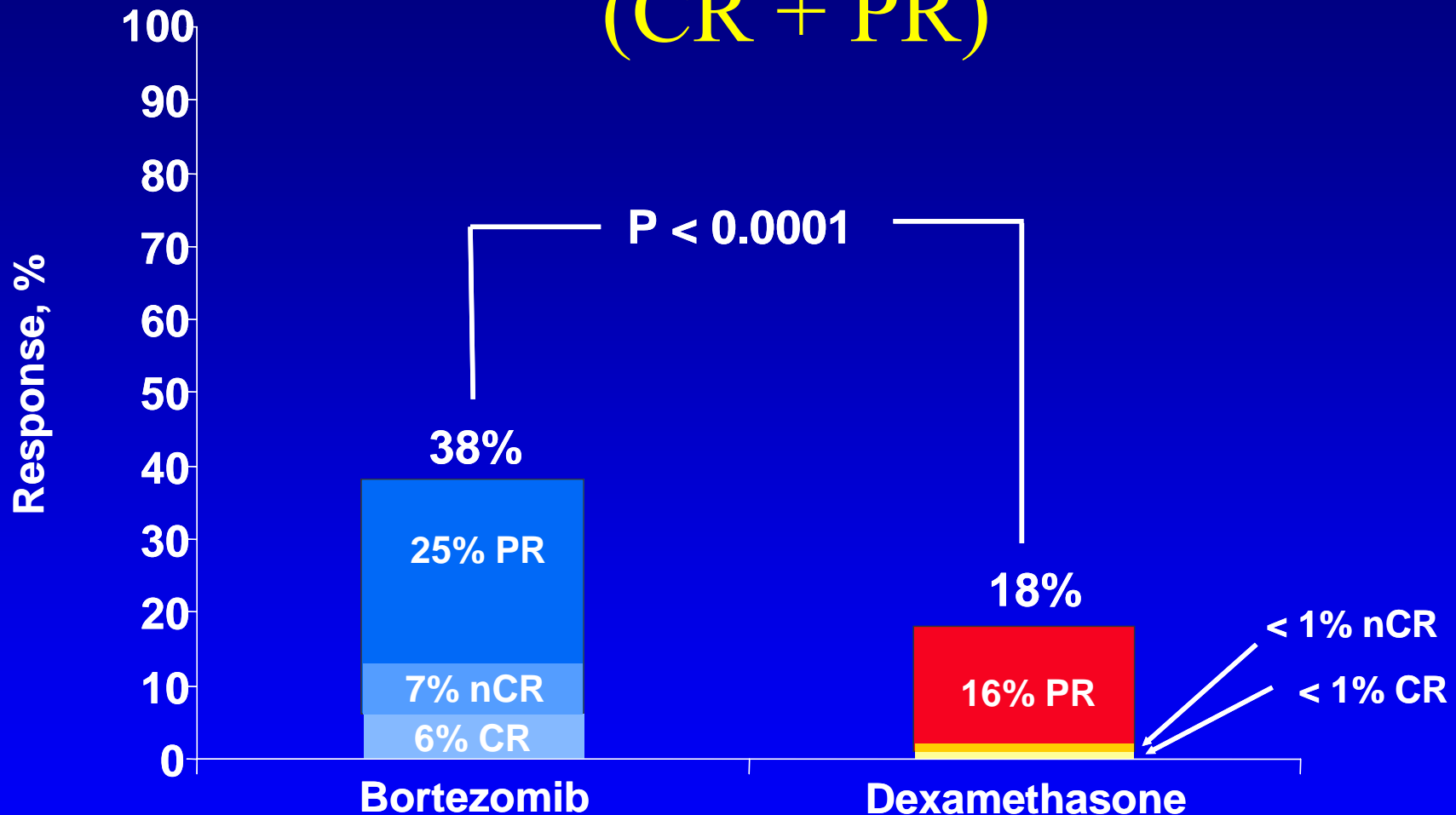
Velcade - Klinické studie

- Fáze II klinických studií (SUMMIT a CREST) prokázali aktivitu léku (dosažení CR) i u těžce předléčených pacientů a stanovily toxický profil léku
- Studie fáze III (APEX) potvrdila velkou účinnost u relabovaného mnohočetného myelomu
- Tč. Běží klinické studie hodnotící účinnost kombinací s Velcade, a ověřují účinnost v první linii léčby

APEX: Final Results (N=669)

- Time to Progression: **78% zlepšení** v rameni z bortezomibem ($p < 0.0001$)
 - Median TTP: **Bortezomib 6.2 měs.**, Dex 3.5 měs
- OS: **zvýšeno v rameni z bortezomibem**
 - 1 year survival: **Bortezomib 80%**, Dex 65% (HR = 0.53, $P = .0005$)
 - **41% snížení rizika umrtí** do jednoho roku při léčbě s bortezomibem ($p = 0.0005$)

APEX: Celková odpověď na léčbu-RR= (CR + PR)



Medián TTR = 43 d v obou ramenách
DOR: Bortezomib 8.0 mo vs dex 5.6 mo

Toxicita Velcade v klinických studiích fáze II a III

N=228	Gr. 1-2	Gr. 3	Gr. 4
Nausea	58%	6%	0%
Průjem	43%	7%	<1%
Anorexie	41%	3%	0%
Zácpa	40%	2%	0%
Zvracení	29%	7%	<1%
Trombocytopenie	13%	27%	3%
Anemie	23%	9%	0%
Slabost	46%	18%	<1%
Perif. neuropatie	23%	14%	0%
Teploty	32%	4%	0%
Otoky	25%	3%	0%
Herpes Zoster	13%		

Léčba Velcade na IHOK FN Brno

Listopad 2004 – srpen 2005

celkem 27 pacientů léčeno Velcade

17 mužů

10 žen

16 pacientů 2. relaps

11 pacientů 1. relaps onem

14 pacientů kombinovaná léčba

13 monoterapie Velcade

Dalších minimálně 8 pacientů začalo či začne léčbu v září 05

Léčebné programy

VIP program firmy Janssen-Cilag

- min. druhý relaps, monoterapie

EAP Klinická studie

- min. druhý relaps, monoterapie

Doxil MMY 2003 Klinická studie

- min. první relaps, Vel vs Vel+doxil

VZP hrazený lék

- min. druhý relaps, kombinace

VISTA Klinická studie

- nová diagnóza MP vs MP Velcade

Kombinované režimy

Velcade + Dexamethason

-9 pacientů, dexamethason přidán do kombinace pro malou účinnost

-Vždy II. Relaps

Velcade + Doxil

-6 pacientů randomizováno podle protokolu MMY 3001, vždy 1. relaps

VELCADE

-12 pacientů, 4 monoterapie první relaps.

Dávkovací schéma

VELCADE i.v. bolus **1,3 mg/m²**

Cyklus trvá 21 dnů

Aplikace Velcade den 1. , 4. , 8. , 11.

Podáno maximálně 8 cyklů léčby

**Při AE gr.3 nebo hematologické toxicitě gr.4
redukce na 1,0 mg/m² nebo 0,7 mg/m²**

Velcade – Léčebná odpověď



Léčebná odpověď po prvním cyklu

Hodnotitelných je	27 pacientů
CR	0
PR	3
MR	10
SD	10
PG	2

Léčebná odpověď po třetím cyklu

Hodnotitelných je	22 pacientů
CR	0
PR	8
MR	3
SD	10
PG	1

Léčebná odpověď po čtvrtém cyklu

Hodnotitelných je	20 pacientů
CR	0
PR	11
MR	2
SD	6
PG	1

Léčebná odpověď po pátém cyklu cyklu

Hodnotitelných je	15 pacientů
CR	1
PR	9
MR	1
SD	4
PG	0

Léčebná odpověď po šestém cyklu

Hodnotitelných je	10 pacientů
CR	1
PR	3
MR	1
SD	5
PG	0

Léčebná odpověď po osmém cyklu

Hodnotitelných je	5 pacientů
CR	
PR	1
MR	1
SD	2
PG	1

Léčebná odpověď' léčených Velcade pro první relaps

Hodnotitelných(min 4 cykly léčby)

8 pacientů

CR

1

PR

5

MR

2

SD

0

PG

1 (extraos.)

Léčebná odpověď' léčených Velcade minimálně druhý relaps relaps

Hodnotitelných(min 4 cykly léčby)

13 pacientů z 16

CR	0
PR	5
MR	2
SD	4
PG	2

Závěr - Léčebná odpověď

**Léčebná odpověď celková remise a
parciální remise byla zaznamenána u
52% Pacientů**

**Progrese byla zaznamenána u celkem 4
pacientů (16%) 3 byli léčeni pro druhý
relaps**

Velcade – nežádoucí účinky



Nausea, zvracení, anorexie u terapie Velcade

Profylaxe na základě dat z klinických studií

-Metoclopramid 2 amp. iv. (thiethylperazin)

U celkem 3 pacientů 10% terapie metoclopramid
nedostačující nebo intolerance

-Setrony p.o

U celkem 3 pacientů 10% chronické nechutenství
metoclopramid tbl dostačuje

**Nebylo nutné přerušit terapii pro tyto
nežádoucí účinky**

Průjem u terapie Velcade

V našem souboru celkem 48% pacientů alespoň 1x průjem

U dominantní většiny pacientů se vyskytne průjem až druhý den po aplikaci

**Profylaktická opatření - až po výskytu průjmů
- loperamid (až tři cps denně)**

**Pokud je průjem 3x za sebou po aplikaci Velcade
- loperamid profylakticky po aplikaci**

Hypotenze, kolaps u terapie Velcade

V našem souboru 1 pacientka musela ukončit léčbu pro hypotenzi a bradykardií

Profylaxe

500ml FR i.v před, 100ml FR i.v po aplikaci
- Měření TK, TF, DF před a 10min, 30min po aplikaci

při nedostatečnosti 500ml FR i.v po aplikaci

Trombocytopenie, neutropenie

100% pacientů trombocytopenie 33% gr. 3-4

100% pacientů neutropenie 33% gr. 3-4

Zahájení terapie a každý den 1

-Trombocyty alespoň $60 \times 10^9/l$

-Neutrofily alespoň $1,0 \times 10^9/l$

Každý den 4., 8., 11.

Trombocyty alespoň $25 \times 10^9/l$

Neutrofily alespoň $0,25 \times 10^9/l$

**Nejsou li dosaženy tyto hodnoty vynechání cyklu,
nebo jeho posunutí..**

Anemie, slabost u terapie Velcade

Slabost se vyskytla u 66% pacientů

11% gr. 3-4, 2 pacienti ukončili léčbu

Profylaxe

- pečlivá monitorace klinického stavu

Léčba anemie

- erythropoetin sc. inj

Profylaxe nausea, průjmu, dostatečná i.v a p.o
hydratace

Při slabosti gr. 2 a vyšší progredující v průběhu cyklu je
vhodný posun dalšího cyklu až o dva týdny

Kožní toxicita u terapie Velcade

U celkem 25% vznik exantému charakteru folliculitis vždy ve druhém cyklu léčby, exantém u všech pacientů stejného charakteru

Léčba

-Kortikoidy min. 100mg HCT před každou další aplikací

-Antihistaminika neúčinná

Při kombinaci s kortikoidy se nevyskytuje !!!

A--V



Infekční komplikace u terapie Velcade

Profylaxe na základě dat z klinických studií (až 50%)

-Cotrimoxazol 480mg tbl 1x denně

-Flukonazol 100mg cps 1 x denně (při neutropenii a/nebo současné terapii kortikoidy)

Při febrilní neutropenii redukce Velcade o 1 st.,
dočasné zastavení podávání Velcade

Při této profylaxi jsme pacienta
nehospitalizovali z důvodů infekce

Herpes zoster u terapie Velcade

Profylaxe na základě dat z klinických studií (13%)

- Pečlivá monitorace klinického stavu pacienta

U celkem 3 pacientů z 10 vývoj Herpes zoster při terapii

- Acyclovir 400 mg 3x denně

-Herpes zoster se již nevyskytl !!!

Polyneuropatie u terapie Velcade

Po čtvrtém cyklu se polyneuropatie vyskytla u

80% pacientů pacientů, 20% motorická (bolesti), 60% senzorycká (parestezie, trnutí.....)

- **Gabapentin (zlepšení u 80% pacientů)**
- **Analgetika při motorické PNP**
- **Redukce dávky**
- **Odložení cyklu (reverzibilní)**
- **Při současné terapii thalidomidem EMG**

Závěry - nežádoucí účinky

Velcade má široké spektrum nežádoucích účinků, v našich rukou více než v klinických studiích

Nutná pečlivá monitorace stavu

Výhodou je povětšinou reverzibilita

Profylaxe se vyplatí
- před zavedením
3 z 10 pacientů přerušili léčbu z důvodů toxicity, po zavedení jsme nepřerušili terapii pro nežádoucí účinky (17 pacientů, pouze 1 případ progresse)

Velcade – organizace léčby



Indikace, organizace léčby

**Druhý relaps, nebo první tam kde je
kontraindikován Thalidomid**

- hrazený pojišťovnou
- doporučena kombinace
- schválení, recept

Primoléčba, první relaps

- Klinická studie

Indikace, organizace léčby

Vždy na recept, po schválení RL

Uskladněno v lékárně jmenovitě na pacienta

Léčba dominantně ambulantní

Na odd. nevykazovat

Ředí se v odd. cytostatik

Podat ihned po obdržení

Léčebná profylaktická opatření

V den aplikace kontrolní KO

V prvním cyklu kontrola markerů Tu lysis sy

Kontrola TK před aplikací a 10 a 30min po

500 ml FR i.v před aplikací, 100ml po

Léčebná profylaktická opatření

Metoclopramid i.v před aplikací

Herpesin 400mg 3x denně

Cotrimoxazol min. 1x denně

Loperamid v případě průjmu

Kortikoidy při exantému

Léčebná profylaktická opatření

Při každé aplikaci vyplnit tabulku toxicit

Při AE nehematologické gr 3 nebo hematologické gr 4 prosím informujte lékaře myelomové skupiny, následně vynechání dávky a redukce - provede lékař myelomové skupiny

Děkuji za pozornost

