

Velcade

První výsledky z IHOK FN Brno

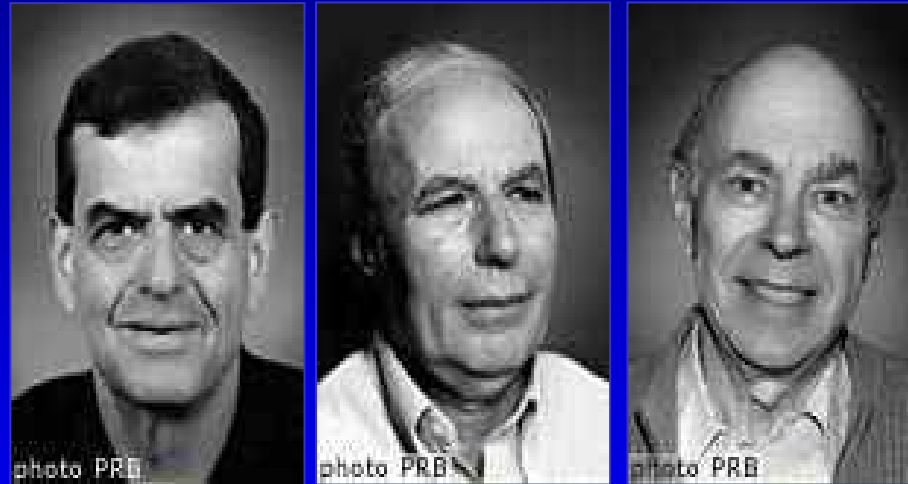
Luděk Pour

Roman Hájek, Marta Krejčí, Andrea
Křivanová, Lenka Zahradová, Zdeněk Adam



Velcade = bortezomib

Nobelova cena za chemii 2004



**Aaron Ciechanover a Avram
Hershko**

Technion, Israel Institute of Technology, Haifa,

Irwin Rose

University of California,
Irvine,

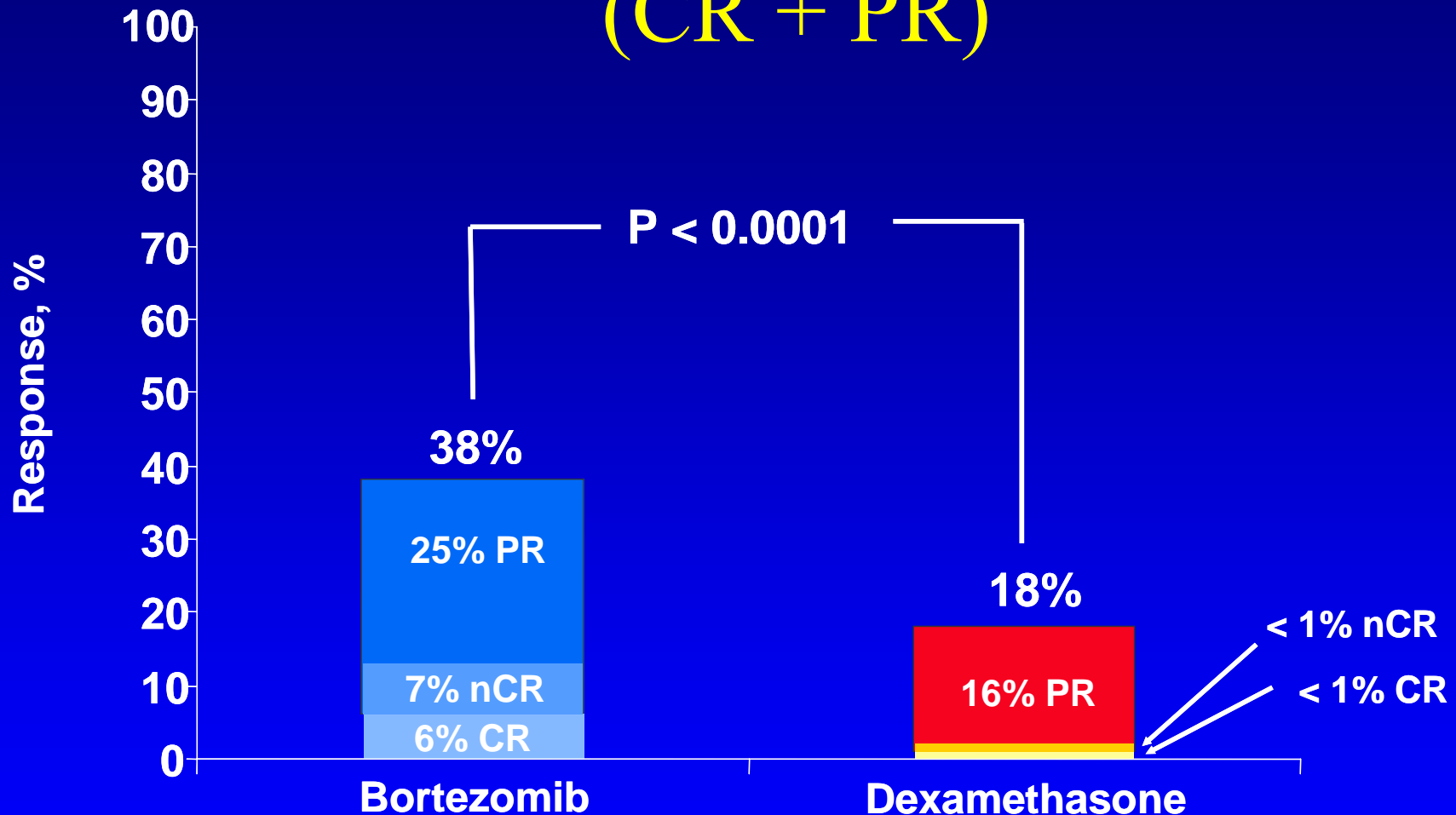
Velcade - Klinické studie

- 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 42 pacientů léčeno Velcade

23 mužů

19 žen

23 pacientů 2. či další relaps

19 pacientů 1. relaps onem

30 pacientů kombinovaná léčba

15 monoterapie Velcade

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**

Léčebné programy

VIP program firmy Janssen-Cilag

- min. druhý relaps, monoterapie

EAP Klinická studie

- min. druhý relaps, monoterapie

Doxil MMY 3002 Klinická studie

- min. první relaps, Vel vs Vel+doxil

VZP hrazený lék

- min. druhý relaps, kombinace

VISTA – MP x Velcade+MP

Kombinované režimy

Velcade + Dexamethason

- 9 pacientů, dexamethason přidán do kombinace pro malou účinnost
- Vždy min. druhý relaps

Velcade + Doxil

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

Velcade

- 12 pacientů, 8 monoterapie první relaps.

Velcade+Thalidomid+ Dexamethason

- 10 pacientů, min. 2. relaps či refrakterní

Velcade – Léčebná odpověď



Léčebná odpověď VIP program

Celkem	5 pacientů
CR	0
PR	3 (2xnCR)
MR	0
SD	1
PG	1
Přerušeni léčby	
- toxicita	2x
- progrese	1x

Léčebná odpověď EAP program

Celkem	10 pacientů
CR	0
PR	2 (1xnCR)
MR	1
SD	5
PG	3
Přerušeni léčby	
- toxicita	2x
- progrese	3x
- ostatní	1x (další Tu)

Léčebná odpověď Doxil MMY- 3001

Celkem 20 pacientů	13 (alespoň 4 cykly)
CR	1
PR	8 (2xnCR)
MR	1
SD	2
PG	1
Přerušeni léčby	
- toxicita	0x
- progresse	1x
- ostatní	0x

Závěr - Léčebná odpověď

Léčebná odpověď celková remise a parciální remise byla zaznamenána u 56% Pacientů

Progrese byla zaznamenána u celkem 4 pacientů (14%) 3 byli léčeni pro druhý relaps

Všichni pacienti kteří dosáhli alespoň PR, dosáhli PR nejpozději ve čtvrtém cyklu léčby

Velcade – nežádoucí účinky



GIT toxicita

Nausea, zvracení, nechutenství, průjem
- profylaxe metoclopramid, imodium

18% pacientů nevolnost nutné použití
setronů

Nebylo nutné přerušit terapii pro tyto
nežádoucí účinky

Hypotenze, kolaps, renální selhání

Profylaxe

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

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

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..**

Slabost u terapie Velcade

Slabost se vyskytla u 72% pacientů

15% pacientů gr. 3-4

2 pacienti ukončili léčbu

Kožní toxicita u terapie Velcade

U celkem 25% vznik exantému charakteru foliculitis 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 !!!

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

85% pacientů pacientů, 20% motorická (bolesti), 60% senzorická (parestezie, trnutí.....)

- **Gabapentin (zlepšení u 80% pacientů)**
- **Analgetika při motorické PNP**
- **Redukce dávky**

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

Děkuji za pozornost

