

# **Nebenwirkungen der Targeted-Therapien**

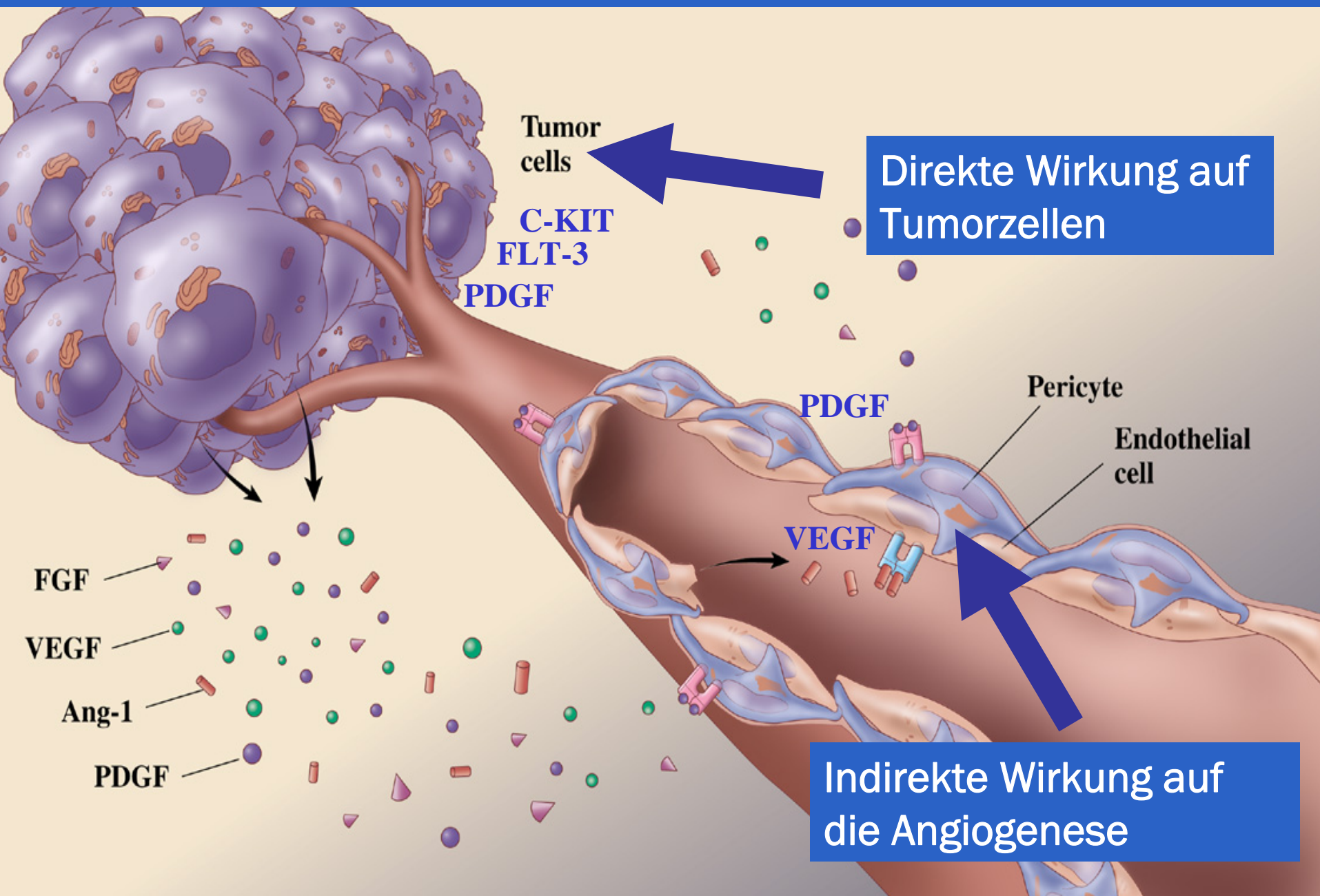


**E. Kettner  
Städtisches Klinikum  
Magdeburg  
Klinik für Hämatologie  
und Onkologie**

# Sunitinib innovativstes Produkt 2007

(Pharma-Trendumfrage)

# SU11248 – ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor



# SU 11248

## Metastasiertes Mammakarzinom Effizienz

---

	n=51
Partielle Remission*	7 (14%)
Stabile Erkrankung $\geq$ 6 Monate	1 (2%)
Kombiniertes klinisches Benefit	8 (16%)

---

# Wichtigste Nebenwirkungen aus

## Erfahrung SU 11238

Prof. Walter Fiedler Med. Klinik UKE

- Fatigue
- Anorexie
- Veränderung der Verdauung
- Stomatitis, Geschmacksstörungen
- Hautveränderungen (Kallus, Hand-Fuß-Syndrom)
- Bluthochdruck
- Hyperlipasämie/Hyperamylasämie (keine weiteren Zeichen einer Pankreatitis)
- Neutropenie/Thrombozytopenie
- Haardepigmentierung

# Weitere NW unter Multitargeted-Therapien

## **Hypothyreose:**

- Sorafenib 13%
- Sunitinib 36-53%

## **Pneumonitis:**

- Sunitinib + m-TOR

# Therapie des Hypertonus

- Calciumantagonisten + frühe Intervention

# Dermatologische Nebenwirkungen:

-Rush

-Epitheliolyse



Topische Harnstofftherapie



# Hand-Fuß-Syndrom

Veränderungen an hyperkeratotischen oder mechanisch belasteten Stellen besonders stark ausgeprägt. Hier empfiehlt sich prophylaktisch die Entfernung der Hyperkeratosen.

# Weitere Hautveränderungen:

- Veränderungen an den Haaren (Grauverfärbung)
- Kleinlockige Wuchsstruktur
- Alopezie
- Gelbliche Hautverfärbung (unter Sunitinib)

# Haardepigmentierung







# Gastrointestinale Nebenwirkungen

Typisch ist das unregelmäßige  
Auftreten der Durchfälle.

Ursächlich für die Diarrhoe erscheint  
eine enterale Entzündungsreaktion zu  
sein, die durch die VEGF-  
Antagonisierung verursacht wird.

Die Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt scheinen tendenziell bei Sunitinib eher auf den oberen Gastrointestinaltrakt bezogen aufzutreten. Unter Sorafenib scheint eher der untere Gastrointestinaltrakt, mit z. T. auch blutiger Diarrhoe im Vordergrund zu stehen.

# Stomatitis, Mukositis:

Therapie und Prophylaxe  
(Hauseigene Empfehlungen)



Gradeinteilung	Symptome	Basispflege: Glandomed	Zusätzlich
Grad 0	Normale Schleimhaut, keine Veränderungen	Prophylaxe: Basispflege alle 4 Stunden mit 20 ml ca. 2 min. spülen	Lippenpflege und Zahnpflege (weiche Bürste)
Grad 1	Erytheme, Wundsein, Schleimhautbrennen, keine Ulzerationen	Basispflege alle 2 Stunden	Ggf. Antimykotika
Grad II	Erytheme, kleine Ulzerationen, Aufnahme fester Speisen nicht eingeschränkt	Basispflege stündlich ggf. Lidocain 0,1% bei Bedarf spülen	Lokale oder systemische Antimykotika, systemische Schmerzmittel
Grad III	Größere Ulzerationen, schmerzhafter Mund, ausschließlich Flüssignahrung und passierte Kost	Basispflege stündlich, wie Grad II ggf. lokalen Prostaglandin: 2 Tbl. Cytotec in 500 ml Glandomed 4-6 x täglich spülen	
Grad IV	Essen und Trinken nicht möglich	Stationäre Aufnahme	

# Kardiozirkulatorische Nebenwirkungen

- Hypertensive Entgleisung
- Reduktion der linksventrikulären EF
- Kardiale Dekompensation  
(Einzelfälle)

Auch unter Sorafenib sind jedoch Einzelfälle beschrieben, in denen eine therapieinduzierte kardiale Dekompensation auftrat.

# Kardiotoxizität von TKI und AK

Geier; Der Kardiologe 3/2007

## Bekannt oder wahrscheinlich:

- Trastuzumab
- Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Sunitinib, Sorafenib

## Geringes Kardiotoxizitätsrisiko

- Lapatinib
- Erlotinib
- Cetuximab
- Panitumumab

# Nexavar

Die Inzidenz Ischämie-/Herzinfarkt-Ereignissen 2,7% bei Nexavar-Patienten verglichen mit 1,3% in der Placebogruppe

Bei Patienten mit GIST wurden unter der Therapie mit Sunitinib jetzt kardiologische Komplikationen entdeckt, die in den Zulassungsstudien nicht beobachtet worden waren, die aber keineswegs selten zu sein scheinen.

Häufigkeit einer symptomatischen  
Kardiotoxizität bei 11 Prozent

47 Prozent entwickelten eine Hypertonie. Symptome und LVEF waren nach dem Absetzen von Sunitinib reversibel.

US-Mediziner haben keine Zweifel an der Kardiotoxizität des Medikamentes.

Wichtige Information zur Nexavar  
Gebrauchsinformation  
14. November 2007 Bayer Vital GmbH

-hypertensive Krise

-gastrointestinale Perforationen

-reversible posteriore  
Leukoenzephalopathie



# Sunitinib - UAW-News- International

April 2002 und Dezember 2004 eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt, deren Ergebnisse im November 2006 publiziert wurden.

- 36% entwickelten nach 50 Wochen eine persistierende primäre Hypothyreose

Weitere Ergebnisse bei Patienten mit MRCC bestätigten primäre Hypothyreosen (bis zu 57%).

TSH-Werte engmaschig kontrollieren (2-3 Monate), auch bereits bei subklinischer primärer Hypothyreose L-Thyroxin substituieren.

# Allgemeine Nebenwirkungen

-erektile Dysfunktion

-Abgeschlagenheit und Müdigkeit

# Kombinationstargeted-Therapien

Hauptproblem:

- Hypertonus
- Hauttoxizität
- Diarrhoe

## 67jährige Frau mit Mammakarzinom

-100 mg (50 MG, 2 in 1 D)

-04/06 bis 10/2006

-Hypertensive Krise

-Pulmonales Ödem

-Synkope

Zusammenhang Studienmedikation wird  
gesehen

## 57jährige Patientin mit Mammkarzinom

-100 mg (100 MG, 1 in 1 D)

-10/2006

-Schmerzen

-Schlechter Allgemeinzustand

-Stationäre Aufnahme

Studienmedikation unterbrochen

## 52jährige Frau mit Mammakarzinom

-100 mg (50 MG, 2 in 1 D)

-Seit 07/06

-Chronische inflammatorische  
demylierte Polyradikuloneuritis

Medikation abgebrochen

# **SU 11248 – Met. Mammakarzinom**

## **Zusammenfassung**

SU11248 hat signifikante Aktivität in der Monotherapie bei Patienten mit therapierefraktärem metastasierten Mammakarzinom. Die Toxizität ist beherrschbar und führt nur selten zum Therapieabbruch

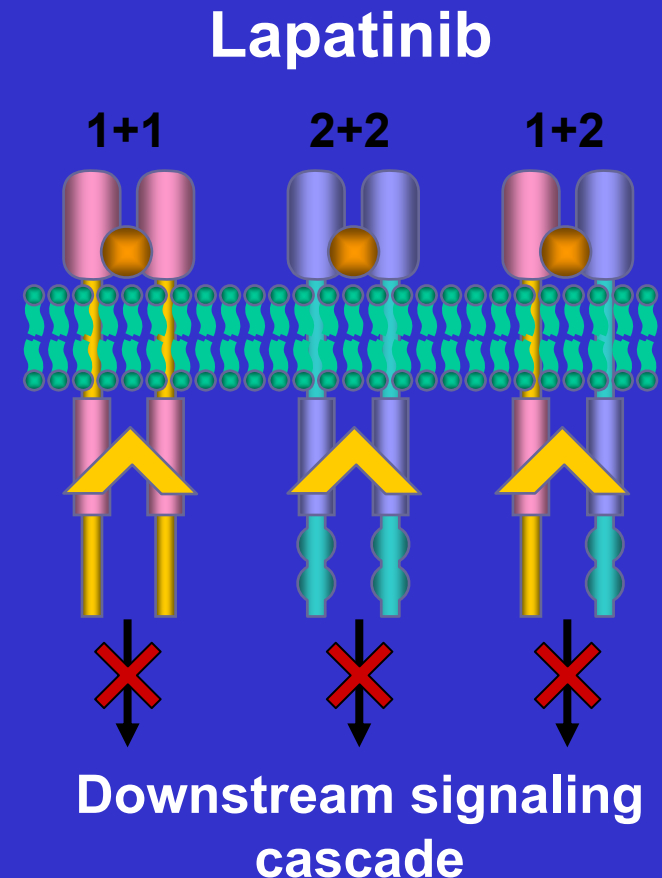
Zukünftige Studien sollten: insbes. weniger intensiv vorbehandelte Patienten einschließen die Kombination mit Chemotherapie untersuchen Methoden entwickeln, die Patientengruppen identifizieren, die am ehesten von der Therapie profitieren



# Lapatinib

# Lapatinib Blocks Signaling Through Multiple Receptor Combinations

- Blocks signaling through EGFR (ErbB-1) and HER2 (ErbB-2) homodimers and heterodimers
- May also prevent signaling through heterodimers between these receptors and other ErbB family members
- May block ErbB signaling pathways more effectively than single-target inhibitors



# Lapatinib und Capecitabine

TTP 8,5 Monate vs 4,5 Monate

-Phase III Studie, N0392 mit vorzeitigem Abbruch

-Lapatinib =small molecules

-Blockade Erb B1 und Erb B2

-Dualer Rezeptorenblocker von der Innenseite der Zelle

-Auch nach starker Herceptinvortherapie wirksam

# Nebenwirkungen Lapatinib

-Diarrhoe

-Leberstörungen

-Pneumonitis

-Fatigue

-PPE

-Rash

-Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe

)  
) In Kombination  
mit Xeloda

# Important Safety Information

- Diarrhea was the most common adverse event resulting in discontinuation of study medication. Proactive management of diarrhea with antidiarrheal agents is important, and severe cases of diarrhea may require administration of oral or intravenous electrolytes and fluids and interruption or discontinuation of therapy with TYKERB.
- A dose reduction should be considered for patients with severe hepatic impairment.
- TYKERB has been associated with interstitial lung disease and pneumonitis. Discontinue TYKERB if patients experience severe pulmonary symptoms.
- Fetal harm can occur when administered to a pregnant woman. Women should be advised not to become pregnant when taking TYKERB.
- The most common adverse events (>20%) during treatment with TYKERB plus capecitabine were diarrhea, vomiting, nausea, fatigue, palmar-plantar erythrodysesthesia, and rash. Please see complete Prescribing Information.

# TYKERB<sup>®</sup> (lapatinib)

## *Indication*

- TYKERB is indicated in combination with capecitabine for the treatment of patients with advanced or metastatic breast cancer whose tumors overexpress HER2 and who have received prior therapy including an anthracycline, a taxane, and trastuzumab.

# Skin Events Associated with TYKERB<sup>®</sup> (lapatinib)

# Skin Events for TYKERB

In a pooled analysis of 9 clinical trials with 1419 patients treated with TYKERB:

- Tykerb monotherapy (n = 928); Tykerb in combination with capecitabine or paclitaxel (n = 491)
- 52% of Tykerb monotherapy treated patients reported skin events
- 73% of Tykerb in combination with capecitabine or paclitaxel treated patients reported skin events



# Skin Events for TYKERB

Gute Nachricht:

- 6% Grad 3
- 0 % Grad 4
  
- Entwicklung innerhalb der ersten 14 Tage  
mediane Dauer 25 Tage, 1% der Ereignisse  
führten zur Therapieunterbrechung

# Grade 1-2 Rash

- **26% of patients treated with TYKERB in the Pivotal Study experienced grade 1/2 rash.**

## CTCAE Rash

- Grade 1: Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms
- Grade 2: Macular or papular eruption or erythema with pruritis or other symptoms; localized desquamation or lesions covering <50% of body surface area



Grade 1 Rash Shown



Grade 2 Rash Shown

# Grade 3 Rash

- **2% of patients treated with TYKERB in the Pivotal Study experienced grade 3 rash**
- **No patients experienced grade 4 rash**

## **CTCAE Rash**

- Grade 3: Severe, generalized erythroderma or macular, papular, or vesicular eruptions; cover >50% of body surface area; for acneiform, associated with pain, ulceration
- Grade 4: Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis



# Paronychia (Nail Changes)

- **5% of patients treated with TYKERB in the Pivotal Study experienced nail changes**

## **CTCAE Nail Changes**

- Grade 1: Discoloration, ridging, pitting
- Grade 2: Partial or complete loss of nail(s); pain in nailbed(s)
- Grade 3: Interfering with activities of daily life
- Grade 4: NA



# Management of Diarrhea Associated with Tykerb<sup>®</sup> (lapatinib)

# Diarrhea Adverse Event

- Tykerb Monotherapy
  - diarrhea 55-59%
  - mostly grade 1/2
  - Grade 3 diarrhea 10%
- Tykerb plus capecitabine vs capecitabine
  - All grades 65% and 40%, respectively
  - Mostly grade 1/2
  - Grade 3/4 diarrhea 14% and 10%

# Suggested Management of Diarrhea

Grade of Diarrhea	Grade 1 or 2 Diarrhea, Uncomplicated	Grade 3 or 4 Diarrhea or Grade 1 or 2 Diarrhea with complicating features*
Suggested Management	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Stop all lactose containing regimens</li> <li>•Drink 8 to 10 large glasses of clear liquids a day</li> <li>•Eat frequent small meals</li> <li>•Grade 2 diarrhea hold cytotoxic chemotherapy</li> <li>•Grade 2 diarrhea consider dose reduction of Tykerb</li> <li>•Administer standard dose of loperamide               <ul style="list-style-type: none"> <li>-4 mg LD followed by 2mg Q4 or after every unformed stool</li> <li>-consider continuing loperamide until diarrhea free for 12 hrs</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Use IV fluids as appropriate, consider hospital admission</li> <li>•Use prophylactic antibiotics as needed, especially if diarrhea persists beyond 24 hrs or fever, or Grade 3/4 neutropenia</li> </ul> <p>*severe cramping, severe N/V, decreased PS, fever, sepsis, Grade 3/4 neutropenia, frank bleeding, dehydration</p>

# Cardiac Safety in Patients With Metastatic Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab

AM Storniolo,<sup>1</sup> M Koehler,<sup>2</sup> A Preston,<sup>2</sup> E Rappold,<sup>2</sup>  
J Byrne,<sup>2</sup> MS Ewer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis, IN;

<sup>2</sup>GlaxoSmithKline, Collegeville, PA;

<sup>3</sup>The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX



# Effect of Lapatinib on the Heart

Patients, n (%)

Prior therapy

	Decreased LVEF	Asymptomatic LVEF decrease	symptomatic LVEF decrease*
Anthracyclines (n = 598)	7 (1.2)	5 (0.8)	2 (0.3)
Trastuzumab (with chemotherapy or after A) (n = 759)	13 (1.7)	12 (1.6)	1 (0.1)
Neither A nor T (n = 2,201)	38 (1.7)	34 (1.5)	4 (0.2)
Total (N = 3,558)	58 (1.6) <sup>†</sup>	51 (1.4)	7 (0.2)

LVEF = Left ventricular ejection fraction

\*Patients presented with dyspnea, palpitations, and signs of CHF, and responded promptly to standard therapy with furosemide, corticosteroids and diuretics, or diuretics and nitroglycerin.

<sup>†</sup>12 patients remain blinded and are assumed to have received lapatinib for analysis purposes.

# Effect of Trastuzumab on the Heart

- Disruption of the HER2 pathway is involved in the pathogenesis of cardiac dysfunction<sup>1,2</sup>
- Trastuzumab-associated cardiac toxicity is postulated to exacerbate prior anthracycline damage<sup>2</sup>

Previously treated MBC <sup>3</sup>	N = 222	T	5% cardiac dysfunction 4% NYHA class III/IV heart failure
First-line MBC <sup>4</sup>	N = 143	AC + T	27% cardiac dysfunction 16% NYHA class III/IV heart failure
Adjuvant BC <sup>5-7</sup>	N = 3,366	AC → T	1.7% to 4.1% protocol-specified cardiac events, including CHF and severe CHF

T = Trastuzumab; AC = Anthracycline + cyclophosphamide

NYHA = New York Heart Association; CHF = Congestive heart failure.

m –TOR-Inhibitor  
Temsirolimus

Serin/Threonin-spezifische Kinase

Erste Substanz für metastasiertes Nierenzellkarzinom und schlechter Prognose mit signifikantem Vorteil für PFS und Überlebensvorteil gegenüber IFN. (Phase-III-Studie ARCC).

EMEA: Zulassung für firstline-  
Therapie fortgeschrittenes  
Nierenzellkarzinom mit hohem  
Risiko. November 2007

Neuste Leitlinien EAU empfehlen TT  
für first- und secondline Therapie.  
Interferon-alpha als Kontrollarm für  
zukünftige Studien.

Besonderheit Temsirolimus:

Signifikanter Überlebensvorteil insbesondere bei Poor-Risk-Patienten (Anämie, erhöhtes Serumkalzium, schlechter AZ).

Wirksam auch beim nichtklarzelligen Nierenzellkarzinom.

# Percent (%) of Patients With Selected Adverse Events, All Grades and Grade 3-4

Adverse Event	IFN n=203		TEMSR n=209		TEMSR + IFN n=210	
	All	Gr 3-4	All	Gr 3-4	All	Gr 3-4
Asthenia	66	27	54	12	64	30
Nausea	43	5	37	4	42	2
Rash	5	0	37	1	16	2
Dyspnea	28	8	30	9	26	11
Diarrhea	20	2	28	1	27	5
Peripheral edema	9	0	27	0	16	2
Vomiting	29	3	21	3	31	2
Stomatitis	3	0	20	1	21	5

# All Cycle, All Grade, CCI-779-related Adverse Events in RCC Phase II

Adverse Events	CCI-779 Dose Level			
	Total (n=110) %	25 mg (n=36) %	75 (n=38) %	250 (n=36) %
Maculopapular rash	76	72	68	86
Mucositis	70	64	74	72
Asthenia	50	53	47	50
Nausea	43	36	37	39
Acne	35	28	37	39
Anorexia	34	33	29	39
Pruritis	33	25	26	47
Diarrhea	32	33	21	42
Vomiting	29	39	18	31
Anemia	29	28	26	33
Hypertriglyceridemi	28	28	21	36
Thrombocytopenia	25	19	24	31
Nail disorder	25	25	24	25
Altered taste	24	19	21	25
Hyperglycemia	20	19	21	19



**Percentage of Patients With Grade 3 or 4 CCI-779-Related Adverse Events,  $\geq$  5% Overall Frequency, All Cycles**

<b>Toxicity</b>	<b>Percent with Toxicity CCI-779 Dose Level</b>			
	<b>Total (n=110 )</b>	<b>25 mg (n=36)</b>	<b>75 mg (n=38)</b>	<b>250 mg (n=36)</b>
Hyperglycemia	17	14	18	19
Hypophosphatemia	13	14	18	6
Hypertriglyceridemia	9	17	5	6
Anemia	6	6	0	14

# Temsirolimus

## CUP-Studienprogramm

Von 9 Patienten nur bei jeweils einem trat eine Mukositis (Grad 2), Diabetes mellitus Typ I bzw. ein peripheres Ödem auf.

## Zusammenfassung Nebenwirkungen:

Verträglichkeit besser als bisheriger  
Standard. Grad III/IV

Nebenwirkungen deutlich niedriger  
als unter Interferon.

# Temsirolimus

Vorsicht geboten ist derzeit bei der Kombination einer Bestrahlung mit dem gleichzeitigen Einsatz der MTKIs.

Aufgrund strahlenbiologischer Überlegung ist von einer radiosensibilisierenden Wirkung auszugehen. Eine Steigerung der Nebenwirkungen ist nicht ausgeschlossen (Einblutungsrisiko)

# Dermatologische Reaktion bei EGFR-Inhibitoren

- Hautreaktionen als Charakteristikum
- Korrelation mit Ansprechen und Überleben (Cetuximab, Panitumumab, Gefitinib, Erlotinib)

# 3 Phasen der Hautveränderungen

## 1. Phase:

Pustulös erosive Phase für 5 Wochen

besonders seborrhoische Areale (zentrofazial, sternal  
Und Rücken). Kontraindikation fettende Mittel.

## 2. Phase ekzematöse Phase:

Dauer 3 Wochen, hier fettige Grundlage und steroidale  
Therapie.

## 3. Phase hyperreaktive und hypergranulierende

Paronychie, Dauer 1 Woche,

Fucidin-Creme und topische Steroide

# Kutane Symptome

Weniger ausgeprägt bei TKI's wie Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Lapatinib.

Sorafinib und Sunitinib häufiger akrale Erytheme und subunguale Blutungen.

Neu seit 2007



# Bevacizumab

2 aktuelle Studien belegen, dass Standard Chemo + Bevacizumab beim fortgeschrittenen NSCLC die mediane Überlebenszeit und das PFS verlängert. (Cave nicht bei Plattenepithelhistologie – tödliche Blutung)

# AVOREN-Studie (IFN+A) fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

IFN mit Bevacizumab signifikante  
Verbesserung der Ansprechrate (31%  
vs. 13%) und des progressionsfreien  
Überlebens im Vergleich zur IFN-  
Monotherapie.

Zulassung der Kombination zur  
Behandlung des metastasierten RCC  
wird für 2008 erwartet.

# Tyrosinkinase-Inhibitor (Pazopanib) auch bei Ovarialkarzinom wirksam

Phase-II-Studie auf ASCO 2007 vorgestellt:

Bei 9 von 22 auswertbaren Patientinnen  
(41%) erwies sich die Substanz als aktiv.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen  
waren:

Durchfälle, Übelkeit, Bauchschmerzen,  
Fatigue und Erbrechen

# Pazopanib ein Multi-Target Tyrosinkinase-Inhibitor

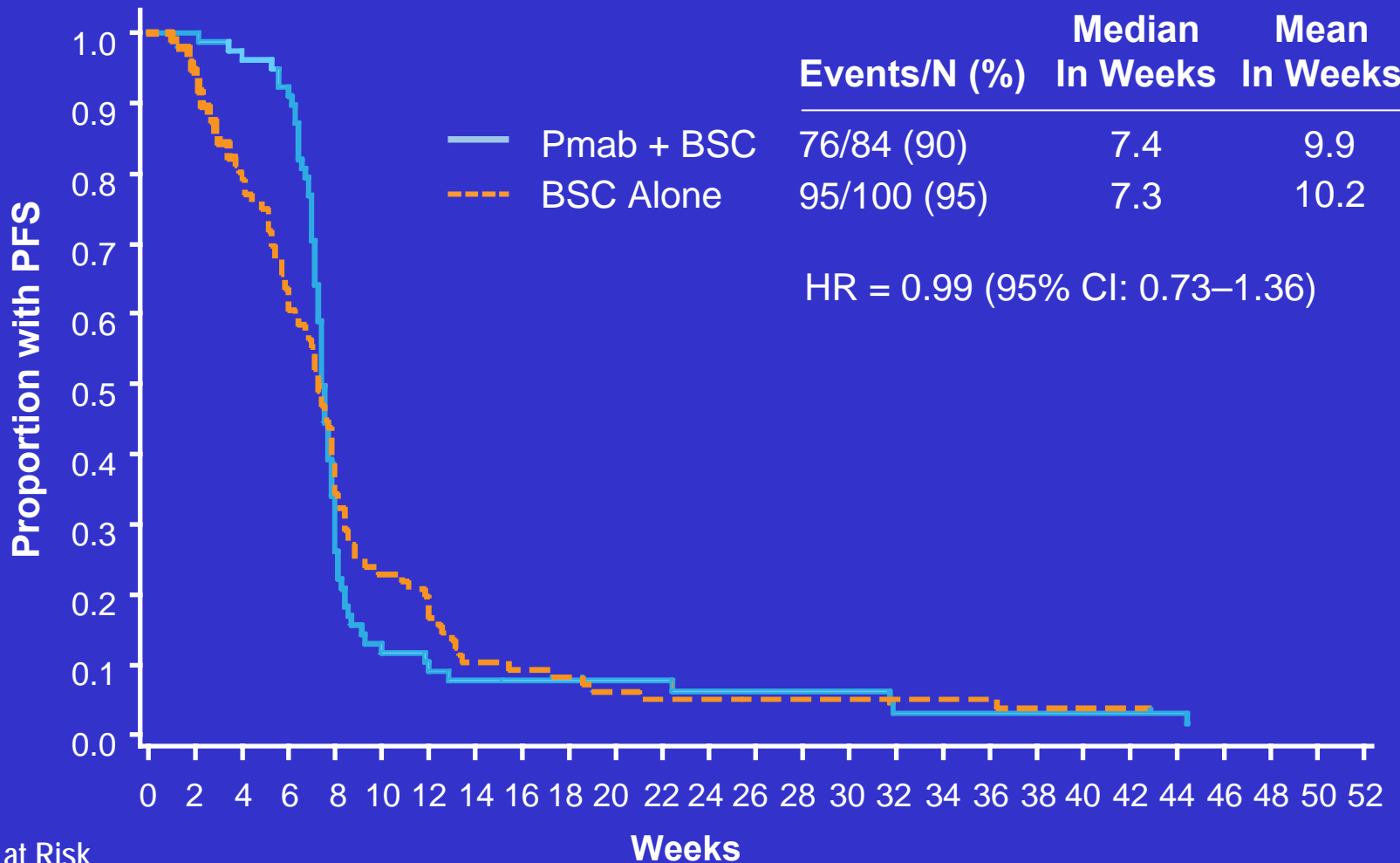
Blockiert die Tyrosinkinase-Aktivität

- VEGF-Rezeptoren
- PDGF-Rezeptoren
- c-Kit.

# Panitumumab zugelassene Indikation

- Vectibix<sup>®</sup> ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung des metastasierten, EGFR exprimierenden kolorektalen Karzinoms mit nicht-mutiertem (Wildtyp-) *KRAS*-Gen, bei Patienten, bei denen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltige Chemotherapieregime versagt haben.

# Mutant *KRAS* Subgroup: PFS by Treatment

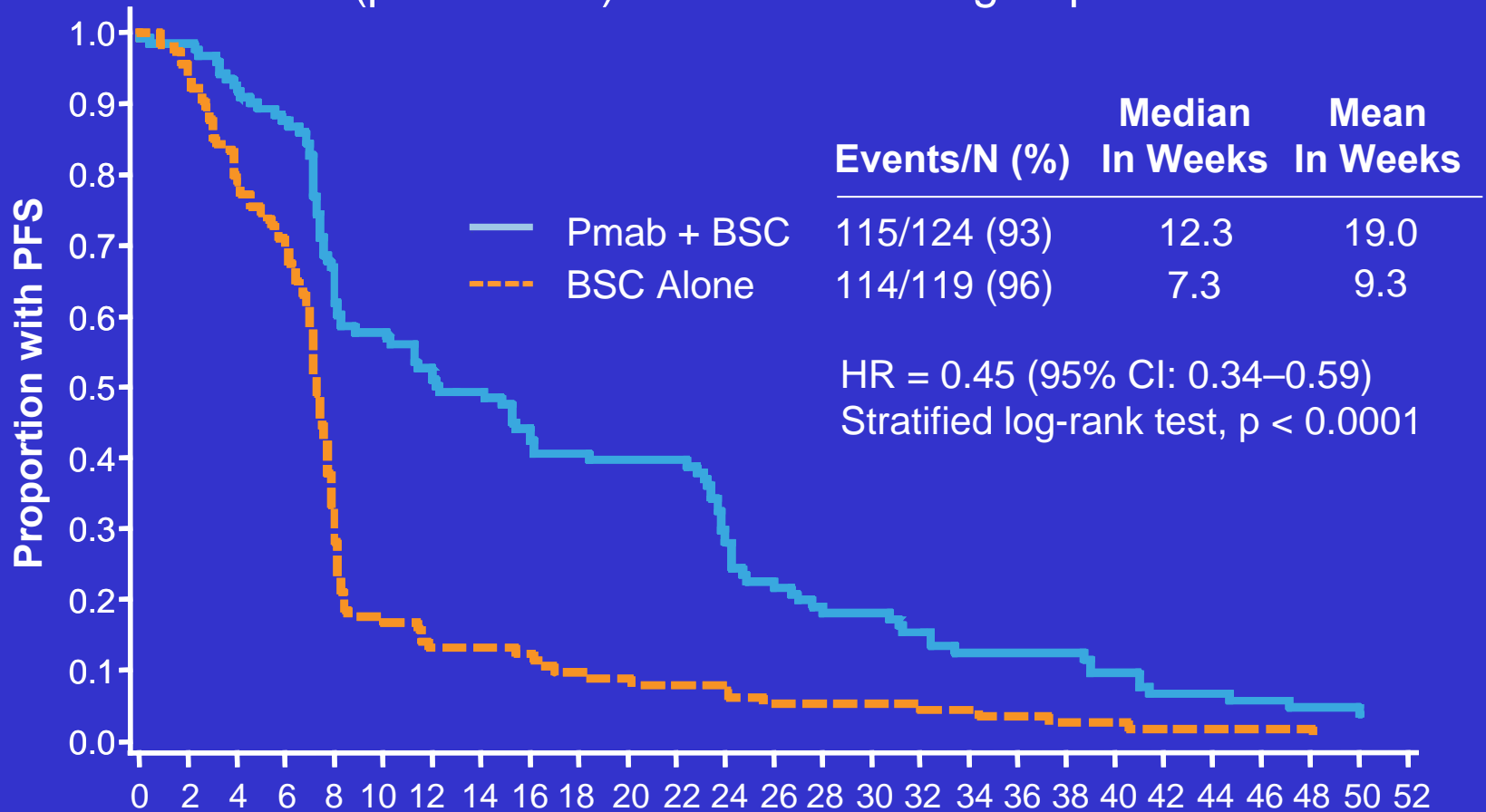


Patients at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
Pmab + BSC	84	78	76	72	26	10	8	6	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
BSC Alone	100	91	77	61	37	22	19	10	9	8	6	5	5	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2

# Wild-type *KRAS* Subgroup: PFS by Treatment

$p < 0.0001$  for quantitative-interaction test comparing PFS log-HR (pmab/BSC) between *KRAS* groups



Patients at Risk

Weeks

Pmab + BSC	124	119	112	106	80	69	63	58	50	45	44	44	33	25	21	20	17	13	13	13	10	7	7	6	5	5
BSC Alone	119	109	91	81	38	20	15	15	14	11	10	9	9	6	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	2	1

# *KRAS* Analysis of Single-Arm, Panitumumab Monotherapy Studies

- Patient samples from 3 Amgen panitumumab monotherapy, single-arm, phase 2 trials in metastatic colorectal cancer were obtained under an ancillary biomarker protocol
- The majority of patient samples were archived tumor samples from the primary resection
- *KRAS* mutational status was determined using cloning and sequencing of DNA isolated from paraffin-embedded tumor samples
- *KRAS* mutational status was correlated with clinical outcomes including response, progression-free survival, and overall survival



# Objective Tumor Response

	All Patients Total (N = 62)	Mutant <i>KRAS</i> Total (N = 24)	Wild-type <i>KRAS</i> Total (N = 38)
PR, n (%)	4 (6.5)	0	4 (11)
SD, n (%)	25 (40)	5 (21)	20 (53)
PD, n (%)	33 (53)	19 (79)	14 (37)
PR + SD, n (%)	29 (47)	5 (21)	24 (63)

PR, partial response; SD, stable disease; PD, disease progression

# Objective Tumor Response Extension Study 20030194 (Investigator assessment)

Response	<i>KRAS</i>		
	All Evaluable n (%)	Mutant n (%)	Wild-type n (%)
	Pmab (N = 168)	Pmab (N = 77)	Pmab (N = 91)
CR	1 (1)	0 (0)	1 (1)
PR	19 (11)	0 (0)	19 (21)
SD	55 (33)	20 (26)	35 (38)
PD	60 (36)	37 (48)	23 (25)
CR, PR	20 (12)	0 (0)	20 (22)
CR, PR, SD	75 (45)	20 (26)	55 (60)

# Overview of Safety From *KRAS* Analysis (Panitumumab-Treated Patients)

	<i>KRAS</i> Evaluable	Mutant <i>KRAS</i>	Wild-type <i>KRAS</i>
Exposure: Mean number of infusions per patient	7.9	4.9	10.0
Any AE, %	100	100	100
Grade 3 or 4 AE, %	37	28	44
Treatment-related grade 3 AE, %	20	12	25
Any grade integument-related AE, %	92	90	93
Grade 3	20	13	25
Grade 4	< 1	1	0
Any grade diarrhea, %	22	19	24
Grade 3	2	1	2
Any grade infections, %	47	35	55
Grade 3	7	5	8
Hypomagnesemia as an AE, %	1	0	2
Infusion reactions, %	4	7	2
AE leading to withdrawal, %	6	5	7

AE, Adverse Event

# Sprycel

Therapie der Wahl bei Vorliegen einer Imatinib-Resistenz.

Auszug aus Fachinformation 08/07:

Empfohlene Initialdosis von Sprycel bei CML beträgt 100 mg einmal täglich zur oralen Gabe immer entweder morgens oder immer abends

Einmal tägliche Gabe reduziert

Nebenwirkungen.

# Nilotinib (Tasigna)

EMA-Zulassung November 2007 für  
CML in chronischer und akzelerierter  
Phase mit Resistenz oder  
Unverträglichkeit gegenüber Imatinib.

Nebenwirkungen:

Myelosuppression

QT-Zeitverlängerung

Phase 2-Studie unter Nilotinib-Therapie 49%  
der Patienten Elimination des abnormen  
Philadelphia-Chromosoms.

Nilotinib 2x täglich gut verträglich, häufigste  
Nebenwirkungen Grad III/IV hämatologisch.

# TASIGNA Sicherheitsprofil (Zusammenfassung I)

- TASIGNA wird i. a. gut vertragen, was sich u. a. in der hohen mittleren Dosisintensität von 790 mg/Tag zeigt
- Nichthämatologische AEs (Rash, Nausea, Pruritus, Kopfschmerzen, Fatigue) Grad 3-4 treten in weniger als 3% auf und sind wie unter Glivec zu behandeln
- Nebenwirkungen wie Pleuraergüsse, Pericardergüsse, Pulmonarödeme, LVDF werden unter TASIGNA selten beobachtet ( $\leq 1\%$ )
- Hämatologische AEs (Grd. 3-4 Thrombozytopenie u. Neutropenie je ca. 29%, Anämie 10%) sind i. a. managebar mit Dosisunterbrechungen bzw. –reduktionen

# TASIGNA Sicherheitsprofil (Zusammenfassung II)

- Bilirubin- und Lipaseerhöhungen sind i. R. selbstlimitierend und gehen spontan zurück unter kontinuierlicher TASIGNA-Therapie in ca. 1-2 Wochen (1% Pancreatitis)
- **TASIGNA kann das QTcF-Intervall verlängern (>500ms bei 1% der Patienten) und sollte daher vorsichtig bei Patienten mit vorliegender QT-Zeitverlängerung eingesetzt werden**
- Eine Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie muss vorher korrigiert werden
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, insbesondere starken CYP3A4-Hemmern sind zu beachten



## Dosierungshinweise für TASIGNA

- TASIGNA sollte zweimal täglich zu je 400 mg (2x200 mg Hartkapsel) im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden
- Die Kapseln sollten unzerkaut nur mit einem Glas Wasser eingenommen werden
- **Wichtig: Zwei Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme sollte der Patient nicht essen**

# Sorafinib

Zur Therapie bei Leberkrebs  
zugelassen Oktober 2007, europaweit  
der EMEA für die Indikation HCC.

Grundlage Phase 3-Studie SHARP.  
Sorafinib im Vergleich zu Placebo  
48% verlängertes Überleben, 10,7 vs.  
7,9 Monate



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit