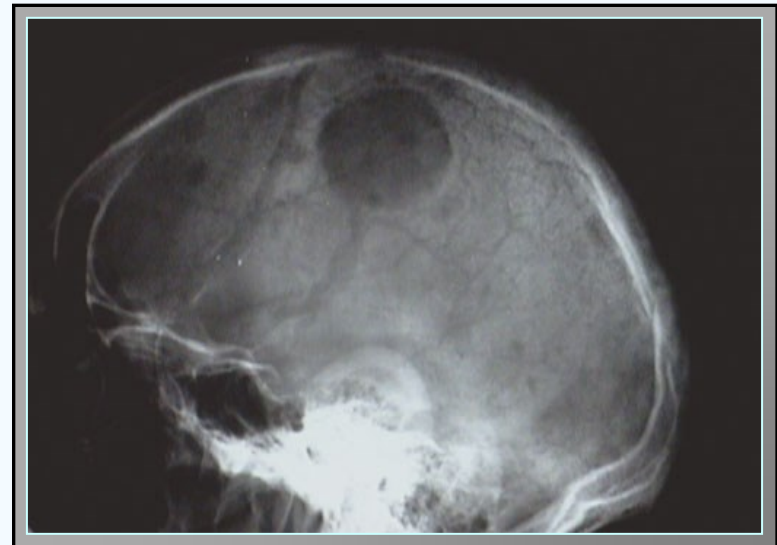
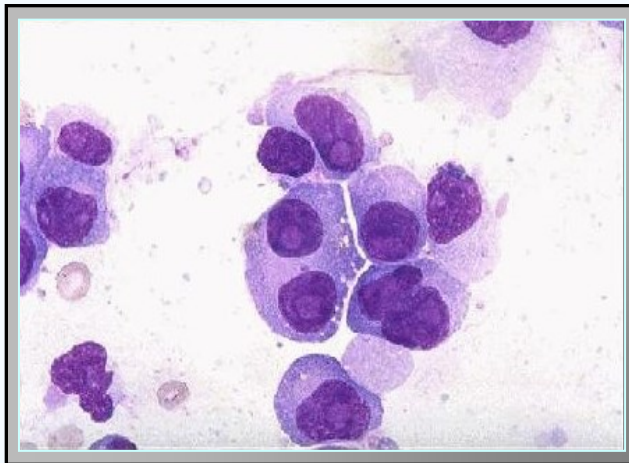


Doplněk MM guidelines: Doplněk č. 1 k doporučení z 9/2012 – diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

Marta Krejčí

XIII. MM workshop a setkání CMG, Mikulov 11.4.2015



Doplněk č. 1 k doporučení z 9/2012:

„ Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“
(publikace v Transfuzi a Hematologii dnes, supplementum 11/2014)

- ✘ Předložené doporučení bylo vypracováno členy České myelomové skupiny na základech medicíny založené na důkazech s cílem popsat všechny **důležité změny v rámci terapie myelomu, které nastaly od roku 2012 do roku 2014.**
- ✘ Konkrétně se jedná o tyto léky:
 - Lenalidomid (Revlimid)
 - Pomalidomid (Imnovid)
 - Carfilzomib

Úrovně důkazu a stupně doporučení používané ve směrnicích (guidelines) a principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine)

Úroveň důkazu a její definice	
Ia	Důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií.
Ib	Důkaz je získán z výsledku alespoň jedné randomizované studie.
IIa	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované, ale nerandomizované klinické studie, včetně studii fáze II a takzvaných „ <i>case control study</i> “.
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné, dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuty také důkazy získané z metaanalýz a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace „ <i>in extenso</i> “.
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a/nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.

Stupně doporučení a jejich definice	
A	Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založeno na důkazu typu IIa, IIb, III.
C	Doporučení založeno na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

LENALIDOMID –změny od roku 2012

Doplněk č. 1 k doporučení z 9/2012:

„ Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“

(publikace v Transfuzi a Hematologie dnes, supplementum 11/2014)



Doporučení pro léčbu lenalidomidem – část I

(publikace v Transfuzi a Hematologie dnes, 11/2014)

- ✘ Lenalidomid (L) je vysoce účinný lék u MM.
- ✘ Je indikován k léčbě relapsu MM (*stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib*). Probíhají přípravy registrace jeho použití v rámci primoterapie a udržovací léčby.
- ✘ Základním režimem dle SPC přípravku je kombinovaný režim lenalidomid+dexamethason.
- ✘ Doporučené dávkování přípravku a vstupní dávka je 25 mg denně perorálně po dobu 21 dní s týdenní pauzou v 28-denním cyklu (*stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia*).
- ✘ Režim na bázi L by měl být podáván až do relapsu MM dle SPC a registračních studií (*stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib*).

Doporučení pro léčbu lenalidomidem – část II

(publikace v Transfuzi a Hematologii dnes, 11/2014)

- ✘ Kombinované režimy na bázi L s přidáním konvenčního cytostatika jsou vysoce účinné u předléčených pacientů. Dle protokolů myelomové sekce ČHS jsou upřednostňovány kombinované režimy různé intenzity. V kombinovaných režimech se obvykle používají nižší síly L (10 mg a 15 mg) *(stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa)*.
- ✘ Užití nízké dávky dexamethasonu v kombinaci s L vykazuje lepší toleranci léčby bez ztráty účinnosti ve srovnání s vysokou dávkou dexamethasonu (480mg/cyklus) *(stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib)*.
- ✘ Tolerance léčby L závisí na stavu předléčenosti a tomu musí být přizpůsobeno dávkování L v průběhu léčby.

Doporučení pro léčbu lenalidomidem – část III

(publikace v Transfuze a Hematologie dnes, 11/2014)

- ✘ **Neutropenie a trombocytopenie** – nejčastější nežádoucí účinky; jsou předvídatelné a zvladatelné
- ✘ **Klíčová profylaktická opatření** – profylaxe žilní trombózy po dobu léčby, ASA 100 mg/den u pacientů se standardním rizikem TEN, u pacientů s vyšším rizikem profylaktické použití LMWH.
- ✘ **Použití L nezpůsobuje závažnou polyneuropatii.** Je proto lékem první volby u pacientů se závažnější formou PNP.

Doporučení pro léčbu lenalidomidem – část IV

(publikace v Transfuzi a Hematologie dnes, 11/2014)

- ✘ Kombinace L s perorálním melfalanem u pacientů s nově diagnostikovaným MM zvyšuje riziko vzniku sekundárních malignit (*stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia*). Tato kombinace léků je relativně kontraindikovaná a to obecně u všech nemocných s MM.
- ✘ Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nutno dodržovat stanovený bezpečnostní program (*stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV*).

POMALIDOMID – nově v terapii MM

Doplněk č. 1 k doporučení z 9/2012:
„ Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“
(publikace v Transfuze a Hematologie dnes, supplementum 11/2014)



Doporučení pro léčbu pomalidomidem – část I

(publikace v Transfuze a Hematologie dnes, 11/2014)

- ✘ Imnovid (pomalidomid) je v kombinaci s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním MM, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí léčebná schémata, zahrnující lenalidomid i bortezomib, a kteří při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění
(stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- ✘ Pomalidomid (P) se se podává perorálně ve startovací dávce 4 mg 1x denně ve dnech 1-21 v 28denním cyklu. Léčba pokračuje do progrese on. dle SPC léku
(stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- ✘ P lze bezpečně podávat u pacientů s renální insuficiencí bez nutnosti redukovat dávku
(stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Doporučení pro léčbu pomalidomidem – část II

(publikace v Transfuze a Hematologie dnes, 11/2014)

- ✘ **Neutropenie a trombocytopenie** – nejčastější nežádoucí účinky; jsou předvídatelné a zvladatelné
- ✘ **Klíčová profylaktická opatření** – profylaxe žilní trombózy po dobu léčby, ASA 100 mg/den u pacientů se standardním rizikem TEN, u pacientů s vyšším rizikem profylaktické použití LMWH.
- ✘ **Použití P nezpůsobuje závažnou polyneuropatii.** Je proto možno P použít u pacientů s PNP
(stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- ✘ **Pomalidomid je teratogenní lék** a při jeho použití je nutno dodržovat stanovený bezpečnostní program
(stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

CARFILZOMIB – nově v terapii MM

Doplněk č. 1 k doporučení z 9/2012:

„ Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“

(publikace v Transfuzi a Hematologie dnes, supplementum 11/2014)



Doporučení pro léčbu carfilzomibem – část I

(publikace v Transfuze a Hematologie dnes, 11/2014)

- ✘ Carfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním MM. Dosud není registrován v EU a jeho indikace v době do registrace je progredující refrakterní onemocnění po vyčerpání dostupné léčby (*stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV*).
- ✘ Carfilzomib nemá být používán v monoterapii (*stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib*), ale nejméně s dexamethasonem (*stupeň doporučení C, úroveň důkazu Ib*).
- ✘ Nejúčinnější kombinací v relapsu onemocnění s prokázaným přínosem je kombinace s dexamethasonem a lenalidomidem (*stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib*).

Doporučení pro léčbu carfilzomibem – část II

(publikace v Transfuzi a Hematologii dnes, 11/2014)

- ✘ Carfilzomib se podává intravenózně den 1,2,8,9,15 a 16 v 28-denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván v dávce 20mg/m² iv. V případě dobré tolerance léku se dávka od druhého cyklu zvyšuje na 27mg/m². Léčba pokračuje do progrese onemocnění dle SPC léku
(stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- ✘ U pacientů léčených carfilzomibem je doporučena profylaxe herpetických infekcí (acyklovir)
(stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Doporučení pro léčbu carfilzomibem – část III

(publikace v Transfuze a Hematologie dnes, 11/2014)

- ✘ Použití carfilzomibu **nezpůsobuje** ani nezhoršuje **polyneuropathii** související s předchozí neurotoxickou léčbou. Carfilzomib je možné podávat nemocným s preexistující PNP (*stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia*).
- ✘ **Nejčastější nežádoucí účinky:** hematologická toxicita, GIT toxicita, dušnost, febrilie; nežádoucí účinky jsou zvladatelné pomocí profylaktických opatření, případně úpravou dávkování carfilzomibu.

Lenalidomid, pomalidomid, carfilzomib – reálné možnosti terapie v ČR v roce 2015

- ✘ **Lenalidomid:** terapie relapsu MM v kombinaci nejméně s dexamethasonem u pacientů, kteří prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. **Centrový lék**, omezení podání léku na centra vysoce specializované hematologické péče.
- ✘ **Pomalidomid:** terapie relapsu MM v kombinaci s dexamethasonem u pacientů s rezistentním/progredujícím MM, kteří byli již léčeni režimy s bortezomibem a lenalidomidem. Prozatím **možná léčba na paragraf 16** – možno pacienty referovat do hematooonkologických center, nutné schválení RL pojišťovny.
- ✘ **Carfilzomib:** prozatím terapie v rámci klinických studií. Je požádáno o specifický léčebný program.

Děkuji za pozornost.

