

# POZVÁNKA

XII. workshop mnohočetný myelom  
s mezinárodní účastí a Roční setkání  
České myelomové skupiny

Pořadatel:  
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity  
Česká myelomová skupina (CMG)  
člen ČHS ČLS JEP

Za podpory:  
Celgene s.r.o.

## Edukační blok

**Současné přístupy a perspektivy v léčbě  
mnohočetného myelomu imunomodulačními léky**

**12. dubna 2014, od 14.30 do 16.30 hod**  
v sále Aurelius, Hotel Galant, Mlýnská 2, Mikulov



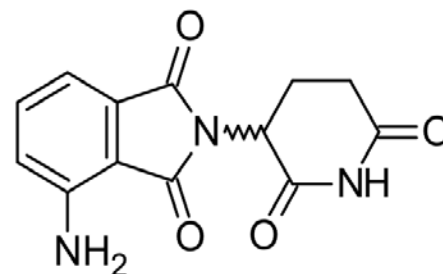
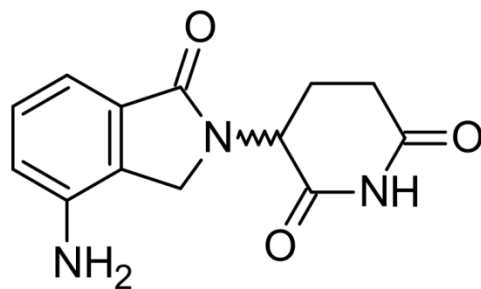
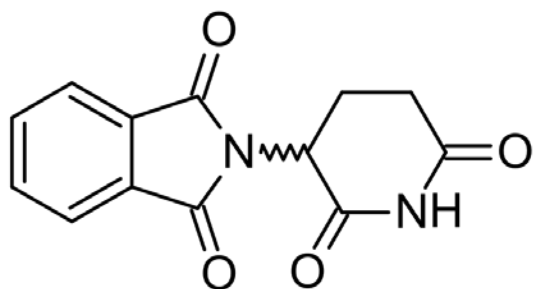
*LÉČBA POZDNÍ, PROGREDUJÍCÍ FÁZE  
MNOHOČETNÉHO MYELOMU  
POMALIDOMIDEM  
- PRVNÍ ZKUŠENOSTI*

*Minařík J., Ščudla V.*

*III. Interní klinika-NRE, FN a LF UP Olomouc*

# POMALIDOMID (POMALYST, IMNOVID)

- ◉ IMiD, CC-4047
- ◉ 3-amino-thalidomide



- ◉ Schválen k léčbě RRMM - FDA 2/2013, EMA 9/2013
- ◉ Monoterapie nebo kombinace s dexametazonem
- ◉ Minimálně 2 předchozí linie včetně BTZ, LEN, progresse v léčbě

# POMALIDOMID

## Účinek:

- Anti-angiogenní efekt
  - (↑IFN  $\gamma$ , IL-2, IL-10; ↓TNF $\alpha$ , IL-6)
- Inhibice podpory stromatu mikroprostředí KD
- Imunomodulační účinek (stimulace NK buněk, inhibice T-reg)
- Zprostředkování efektu částečně v.s. přes cereblon (složka E3 ubiquitin ligázového komplexu)
- Účinnější než thalidomid *in vitro* a též *in vivo*
- Účinný u rezistentních linií MM, včetně rezistence na LEN

## Nežádoucí účinky:

- Teratogenita
- Myelotoxicita (neutropenie)
- Infekce
- Trombembolismus, v.s. méně než lenalidomid (?), nadále nutnost profylaxe
- Neindukuje neuropatii

# POMALIDOMID

## Interakce:

- ◉ Silné inhibitory CYP1A2 (ciprofloxacin, enoxacin) - zvyšují účinek pomalidomidu

## Metabolismus:

- ◉ Pomalidomid - 98% metabolizován před exkrecí; 2% vylučovány **X** LEN eliminován především ledvinami (82%) → renální funkce zřejmě neovlivní účinek ani toxicitu

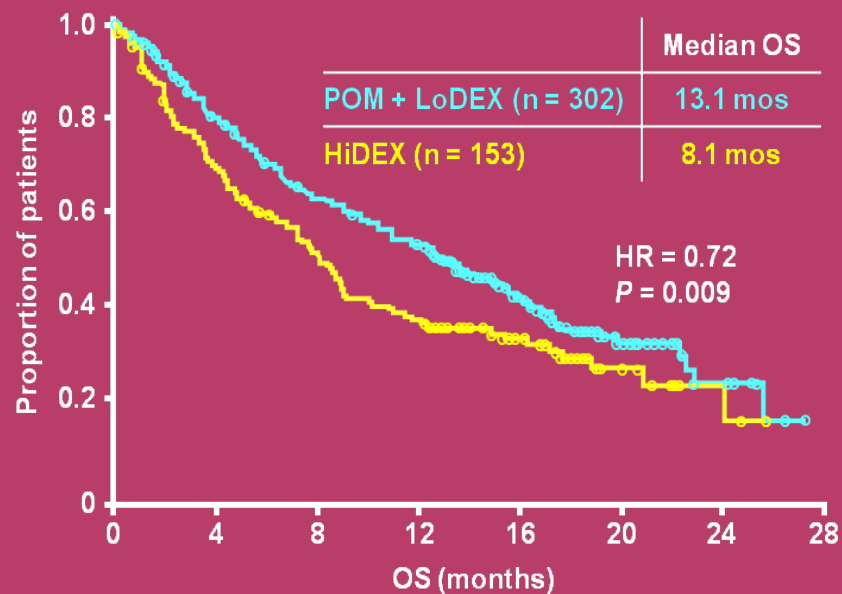
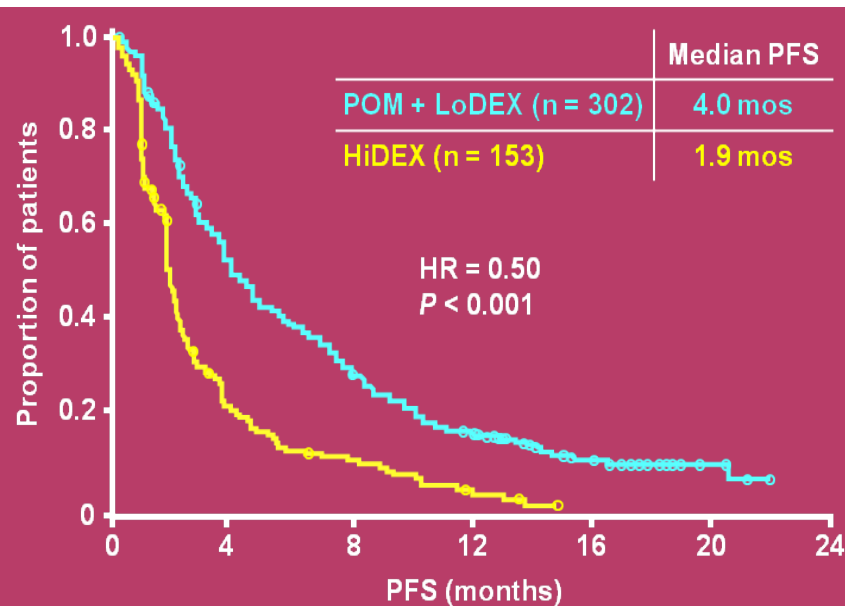
## Rizikové faktory:

- ◉ Slibný účinek u rizikové cytogenetiky - del17p, t(4;14)<sup>1</sup>

1) Richardson PG, et al. Impact of POM+LoDEX on disease parameters and cytogenetic status in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013; 122: abstract 408

# POMALIDOMID

- MTD 4mg 21/28 - den 1-21 ve 28 denním cyklu  
(podobný efekt jako 28/28, menší spotřeba růstových faktorů)
- P-Dex ve fázi II<sup>1</sup> - ORR 33%, DOR 8,3 měsíců,  
PFS 4,2 měsíců, OS 16,5 měsíců



- 1) Richardson P, et al. Pomalide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*, 2014
- 2) Dimopoulos MA, et al. *Blood*. 2013;122 (suppl, abstr 408).

# VHODNÍ KANDIDÁTI

- Pacienti, kteří byli léčeni BTZ a LEN a jsou na ně refrakterní
- Pacienti relabující v terapii BTZ a/nebo LEN a jsou refrakterní
- Nemocní refrakterní nebo netolerující existující léčebné přístupy
  
- **Doporučení:** vstupní Neu  $\geq 1000$ /ul, Tr  $\geq 75.000$ /ul
- **Délka léčby:** doporučena do progrese nebo nezvladatelné toxicity

# POSTUP V ČR (U VZP)

- ◉ Požadavek na §16 zákona 48/1997 Sb.
- ◉ Vázanost na centra (+ musí podepsat určený odborný garant)
- ◉ Prokazatelně refrakterní na léčbu alespoň 4. linie, předpoklad přežití 12 měsíců
- ◉ Po předchozí léčbě BTZ, LEN, THAL, min. po dobu 4 cyklů
- ◉ Povolení - na 4 cykly s postupnou preskripcí, max 12 cyklů
- ◉ Na rok 2014 - cca 30 nemocných (4 na centrum)



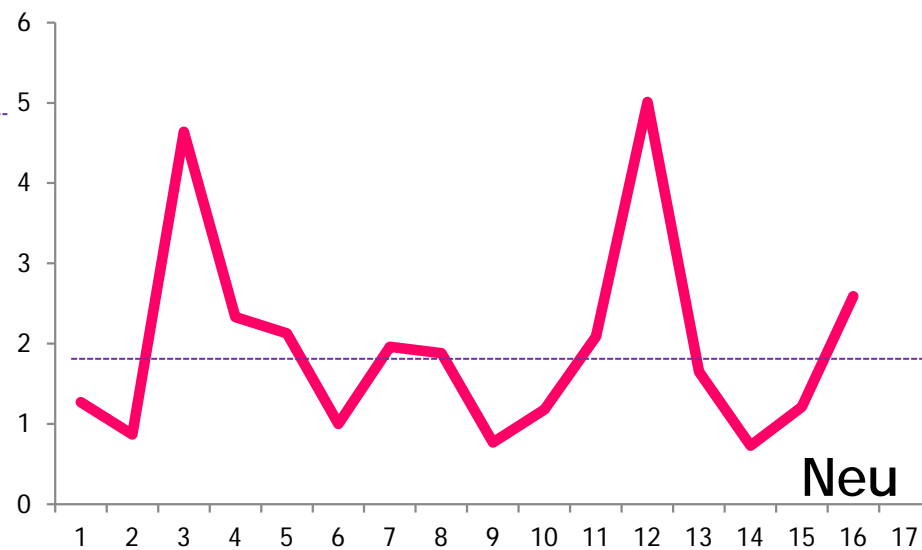
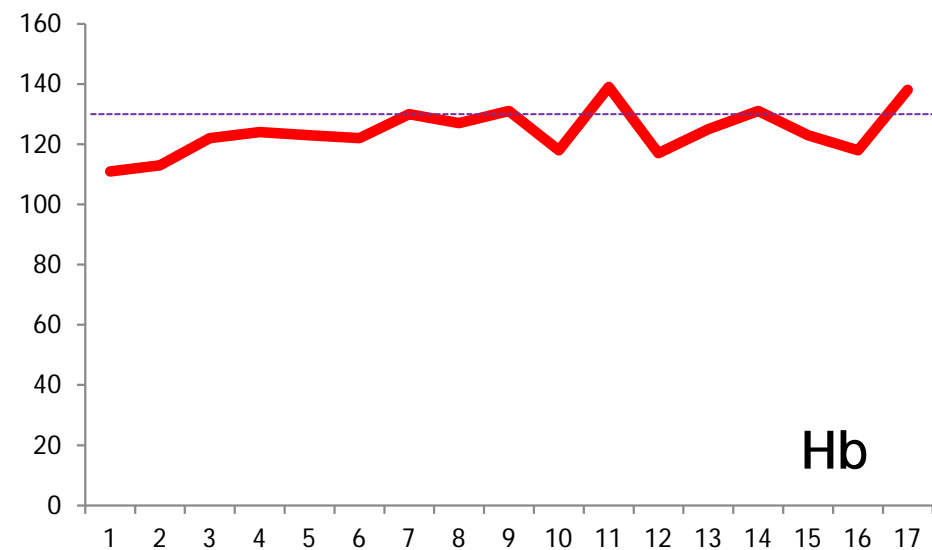
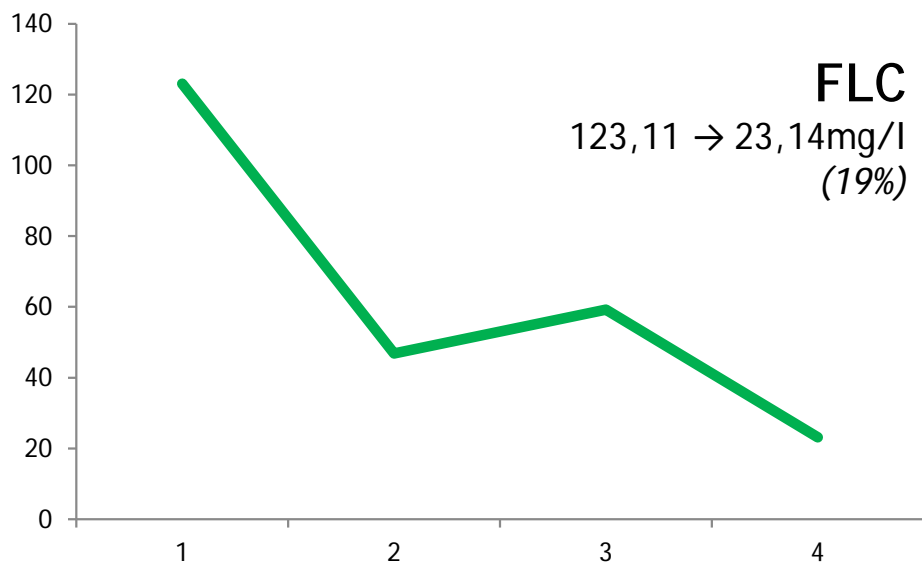
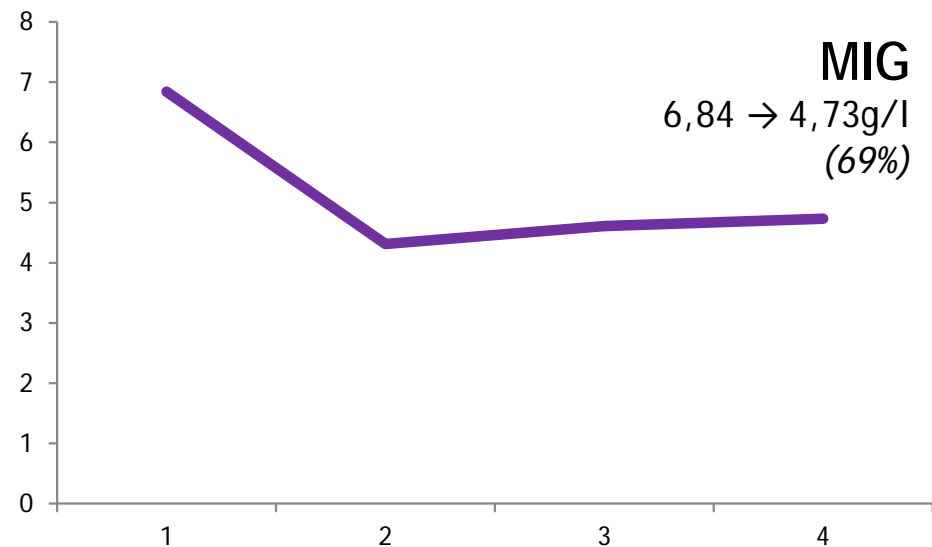
# KAZUISTIKA

- ◉ M, nar. 1944, věk při dg. - 62 let
- ◉ **Mnohočetný myelom IgA kappa**, dg. 2/2006
- ◉ vstupně st. IIA (D-S), ISS 1, cytogeneticky trisomie 15,
- ◉ **Léčba:** 4xVAD+ASCT, IFN- $\alpha$ ; Thal+Pred; 7xVCD; 6xRd+4xRAD; 2xVD
- ◉ Komplikace: neuropatie DKK, opakované závažné infekty HCD (včetně MRSA otitidy), cytopenie
- ◉ **Progrese:** 8/2013 - časná progrese do 3 měsíců od ukončení terapie, cytogeneticky 3 kopie 1q21, trisomie a tetrasomie 9, trisomie a tetrasomie 15
- ◉ TB 60% infiltrace, MIG = 11g/l,  $\kappa$  = 391mg/l,  $\lambda$  = 0,53mg/l,  $\kappa/\lambda$  = 738,66, pancytopenie (Hb 117, Tr 95, Neu 1,56)

# KAZUISTIKA

- Od 11.12.2013 terapie POM+Dex (pomalidomid 4mg 21/28, Dex 40mg 1x týdně)
- Profylaxe: LMWH, PPI
- **Komplikace:** po Dexametazonu tachykardie - extrasystoly, opakovaně paroxysmus FS (upraven beta-blokátor); Neutropenie max gr. 3 (aplikace GM-CSF 3x)
- Dosud: 4 cykly, dosaženo „MR“

# KAZUISTIKA



# ZÁVĚR

- ◉ Pomalidomid - další z nových léků s „biologickým mechanismem účinku“, efektivní u RRMM
- ◉ Účinnost i u části značně předléčených nemocných s MM včetně léčby LEN
- ◉ První zkušenosti - nadějně
  
- ◉ Otázka ceny, úhrady, schvalování ZP
- ◉ Pro nemocné - šance na další „posunutí“ hranice OS