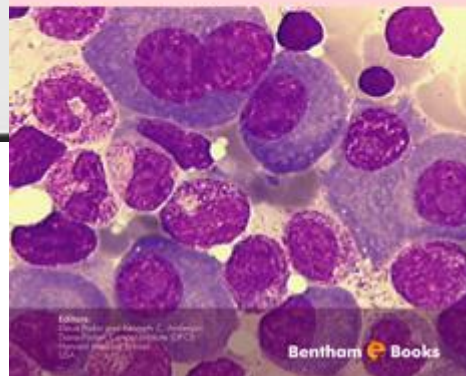


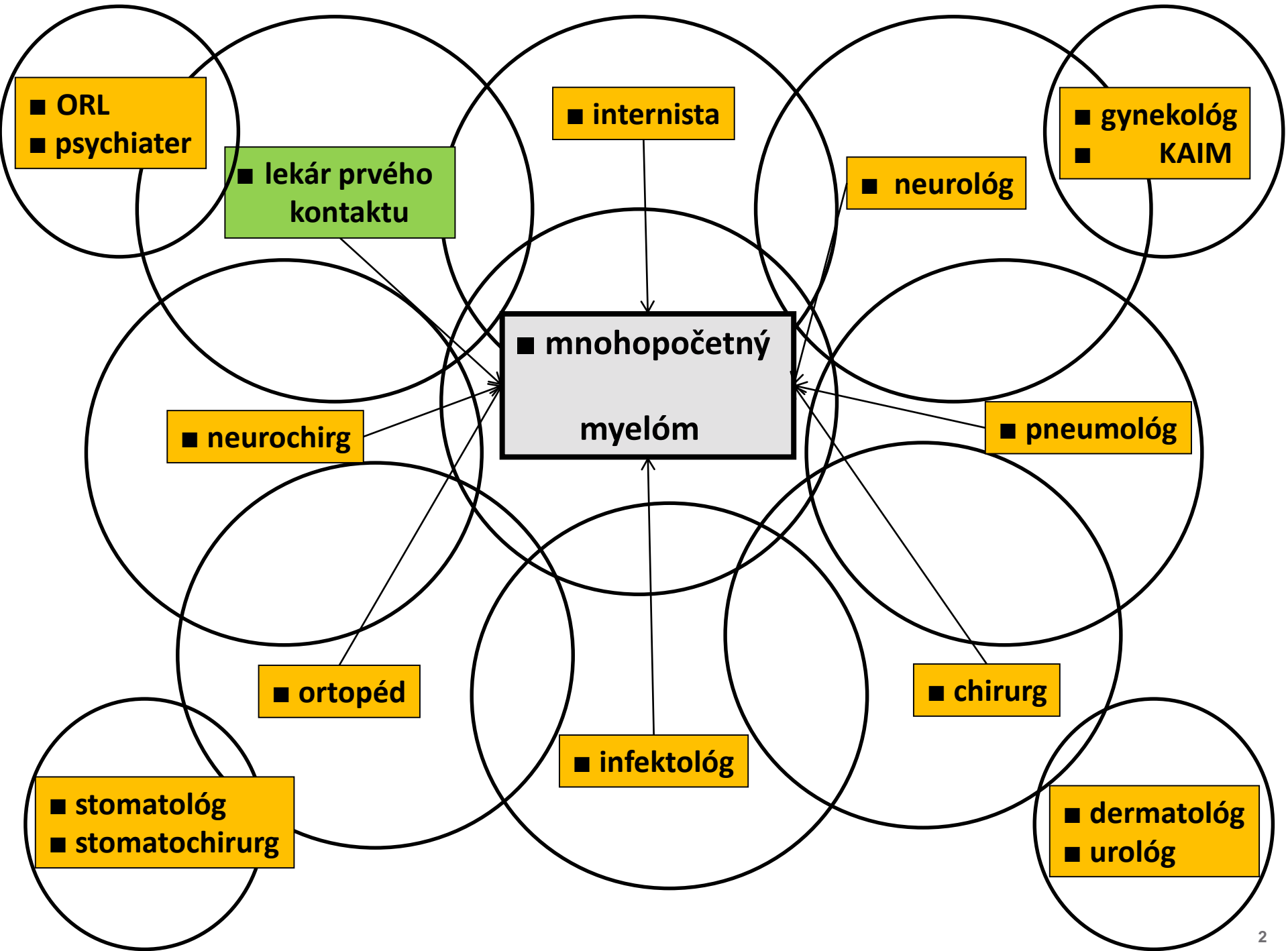
# SÚČASNÁ LIEČBA MYELÓMU NOVÉ LIEKY

MUDr. T.GUMAN,PhD.

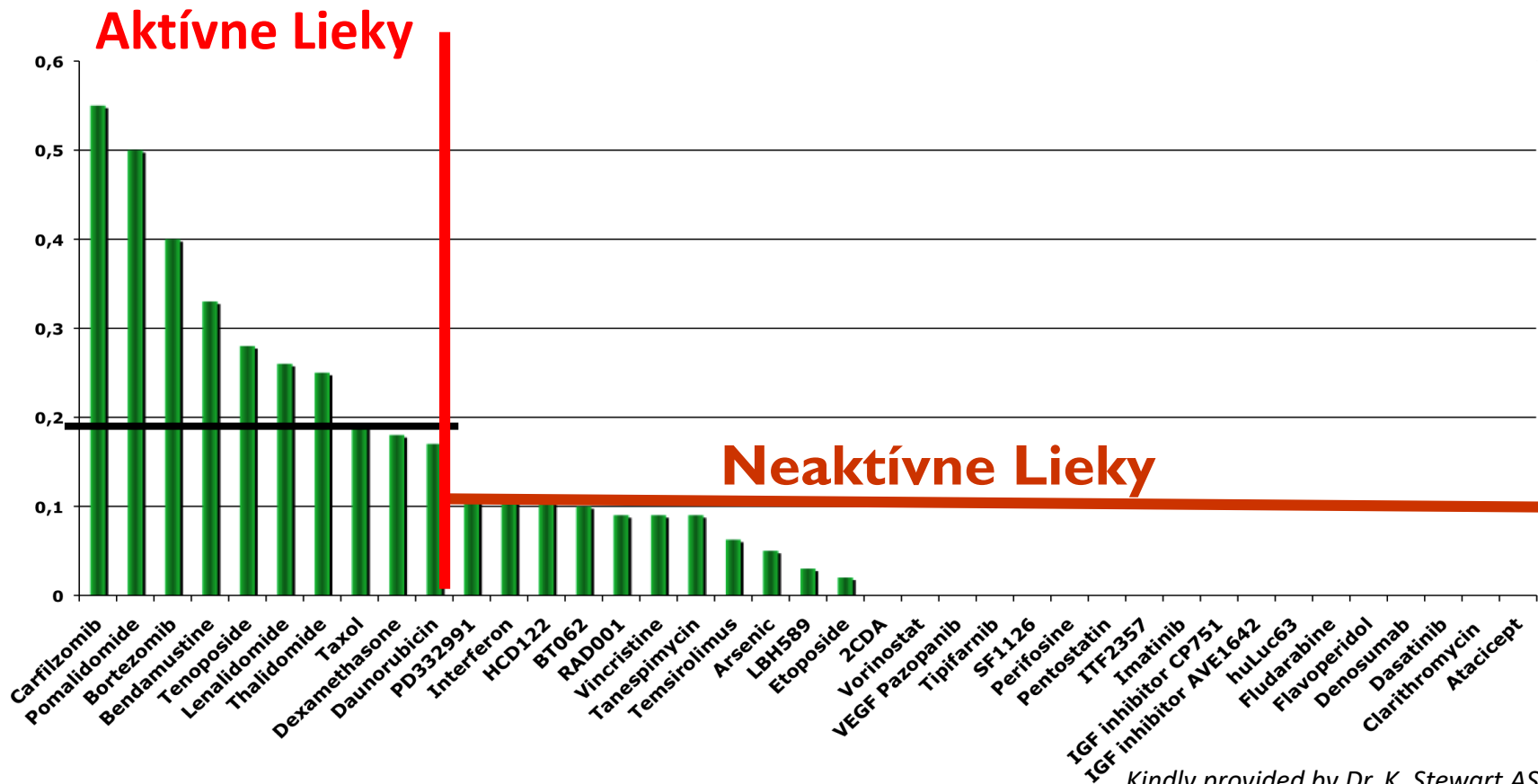
Multiple Myeloma  
A New Era of Treatment  
Strategies



ŠKOLA MYELÓMU  
PRE PACIENTOV 2017  
8. – 9. september 2017  
Hotel SOREA Máj, Liptovský Ján

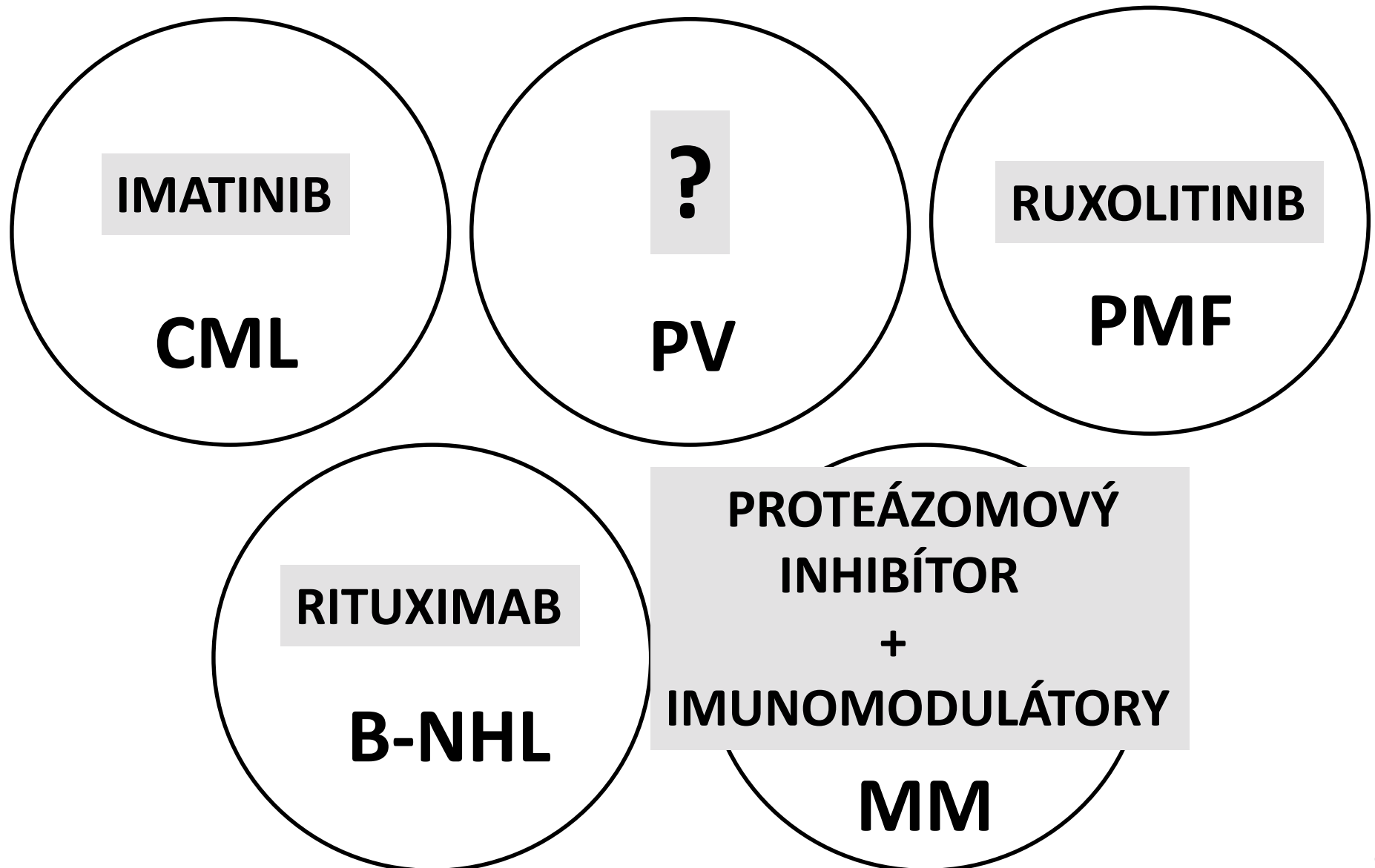


# Aktivita 39 liekov testovaných pri MM



Kindly provided by Dr. K. Stewart ASH 2009

# „Revolúcia“ v liečbe hematologických malignít.





## Talidomid

- prvá línia lieby MM
- relaps MM
- refraktérnosť MM
- liečebné režimy
- hematologická toxicita
- nehematologická toxicita
- zvýhodnenie



## Bortezomib

- prvá línia lieby MM
- relaps MM
- refraktérnosť MM
- liečebné režimy
- hematologická toxicita
- nehematologická toxicita
- zvýhodnenie



## Lenalidomid

- prvá línia lieby MM
- relaps MM
- refraktérnosť MM
- liečebné režimy
- hematologická toxicita
- nehematologická toxicita
- zvýhodnenie



## Bendamustin

- prvá línia lieby MM
- relaps MM
- refraktérnosť MM
- liečebné režimy
- hematologická toxicita
- nehematologická toxicita
- zvýhodnenie



iné alkylačné látky  
antracyklíny  
kortikoidy  
nové lieky

- vysokodávkovaná (HD) chemoterapia + ATPKB → štandard pac. v 1. línii v liečbe MM
- zavedenie **nových liekov** do indukčnej chemoterapie → zlepšenie výsledkov u pac. s MM

■ **vhodní pacienti:**

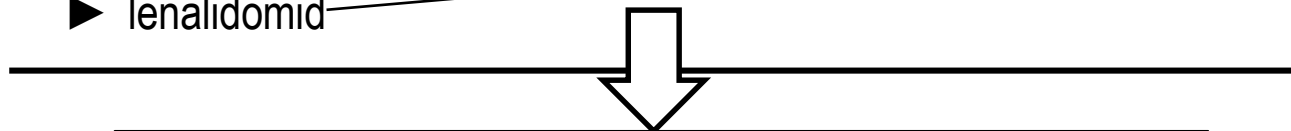
- ▶ vek ≤ 65 rokov
- ▶ bez komorbidít
- ▶ dobrá tolerancia liečby
- ▶ bez významnej toxicity v súvislosti s HD/ATPKB

- ▶ t(4;14)(p16;q32)
- ▶ t(14;16)(q32;q23)
- ▶ ztrata TP53/del(17)(p13)/
- ▶ amplifikácia v oblasti 1q21

■ **vhodné lieky:**

- ▶ thalidomid
  - ▶ bortezomib
  - ▶ lenalidomid
- + iná cytotoxická látka + kortikoidy

33% → 50% → 80 - 100%



Iniciálna liečba pre novodiagnostikovaných pac. s MM vhodných na ATPKB

- **udržiavacia liečba** ↑ počtu KR 24% na 42%(Mateos, 2011), VT vs. VP(GEM/Pethema)  
TTP 39m vs. 32m OS po 5 r. 69% vs. 50%
- **relabovaný/refraktérny MM ( 60%)**
- **toxicita :hematologická** → anémia, neutropénia, trombocytopenia  
**:nehematologická** → PN, poškodenie obličiek, tromboembolizmus,

# Súčasná liečba mnohopočetného myelómu na Slovensku

**ÚVOD**

**Novo diagnostikovaný pacient s dg.MM  
program: JUNIOR**

**Prehľad doporučených liečebných  
režimov program: JUNIOR**

**Novo diagnostikovaný pacient s dg.MM  
program: SENIOR**

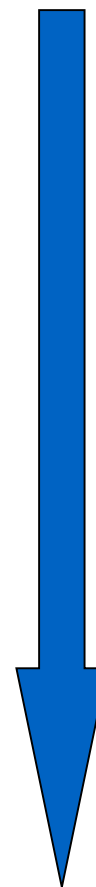
**Prehľad doporučených liečebných  
režimov program: SENIOR**

**Porovnanie efektivity jednej a dvoch AT**

**zlepšenie  
celkového  
prežívania?**

# Priebeh klinickej manifestácie MM

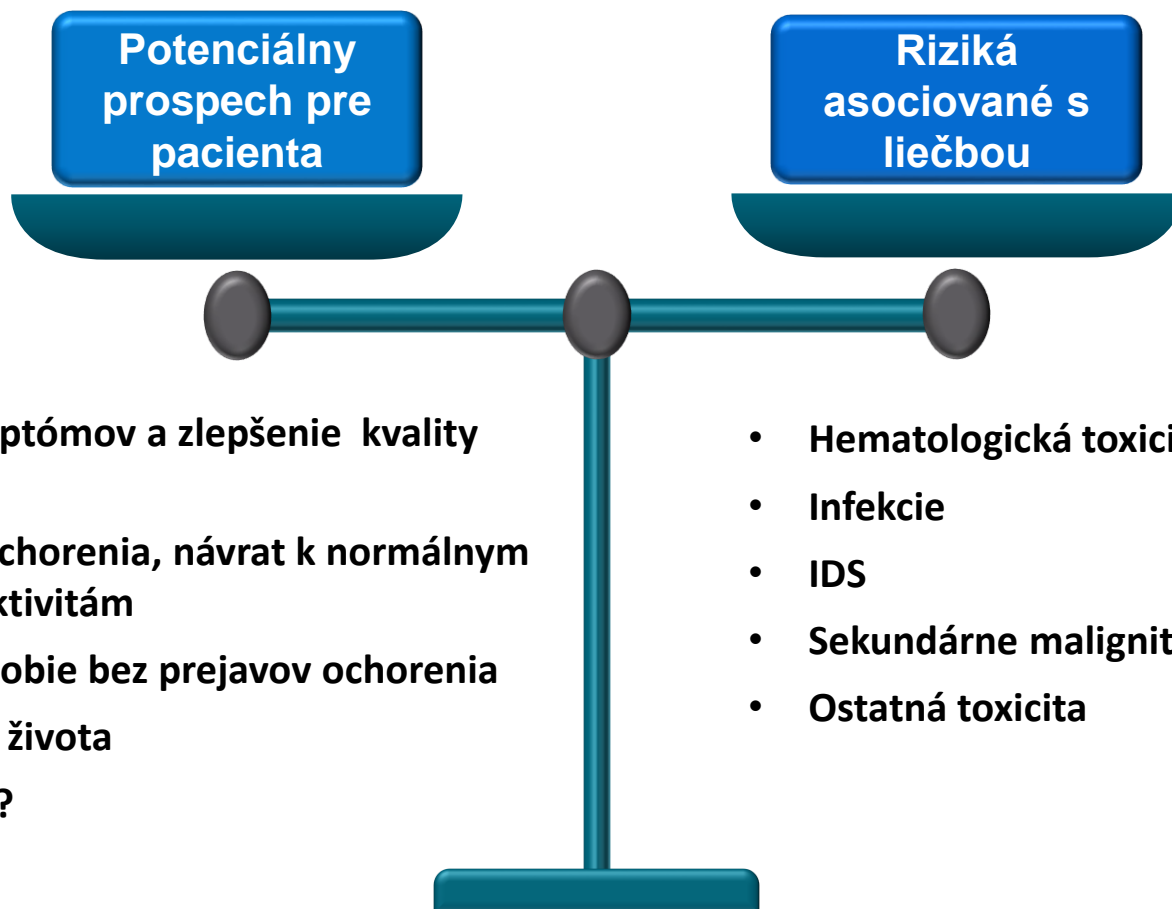
- 1. latentný – asymptomatická fáza**
- 2. kostné ochorenie**
- 3. náchylnosť k infekciám**
- 4. neurologické poruchy**
- 5. renálne ochorenie**
- 6. kardiovaskulárne komplikácie**
- 7. extraoseálna infiltrácia nádorom**
- 8. následky pôsobenia paraproteínu**





# Liečebné ciele pri MM

Nutné dôkladné zváženie prínosu a rizika liečby



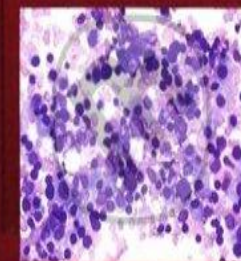
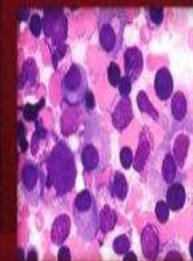
# Ciele liečby

1. **Dosiahnuť remisiu primárneho ochorenia**
2. **Udržať pacienta v remisii čo najdlhší čas**
3. **Predchádzať komplikáciám ochorenia**
4. **Liečiť komplikácie, ak sa rozvinuli**
5. **Zabezpečiť efektívnu podpornú liečbu**

ADRIENA SAKALOVÁ A KOLEKTÍV

## MNOHOPOČETNÝ MYELÓM

História a súčasnosť



# FAKTORY OVPLYVŇUJÚCE LIEČBU PACIENTOV S MM

## Zníženie funkčnej kapacity:

- performance status
- denné aktivity
- kognitívne funkcie

## Komorbidity:

- obličky
- pľúca
- pečeň
- kardiálne
- poškodená kostná dreň
- polyneuropatia

## Nespôsobilosť

## Polyfarmácia

## Frailty :

- slabosť
- bolestivosť
- chudnutie
- ↓ fyzická aktivita
- pomalá chôdza

## Zvýšenie nepriaznivých prognostických faktorov:

- $\beta_2M \geq 3.5 \mu\text{g/mL}$
- ISS stage III)
- albumin  $< 3.5 \text{ g/dL}$
- Hb  $< 10 \text{ g/dL}$

## Zníženie kapacity tolerovať toxicitu

- ⊕ PACIENTI  $\leq 65$  roční
- ⊕ PACIENTI 65 – 75 roční
- ⊕ PACIENTI  $> 75$  roční



**4x indukčný režim  
VCD alebo CTD**

**CAD**

**STIMULAČNÝ REŽIM**  
Cyklofosfamid 2.5g/m<sup>2</sup> + G-CSF 5-10 uq/kg  
Zber štepu dostatočný na tri autológne transplantácie

**AUTOLÓGNA TRANSPLANTÁCIA**  
Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> (1x-2x)

Liečebná odpoveď PD alebo SD

**Režim**  
s lenalidomidom  
alebo experimentálna  
liečba; zváženie allo-  
transplantácie po AT  
indukcii

Liečebná odpoveď lepšia ako SD

**DRUHÁ\***  
**AUTOLÓGNA TRANSPLANTÁCIA**  
Melphalan 200mg/m<sup>2</sup>

Udržovacia liečba lenalidomidom  
10mg/max. 18-24 mesiacov

**Konsolidácia**  
THALIDOMID  
100mg/deň/6 mes.  
alebo 2-4 cykly  
komb. liečby inej ako  
v indukcii (alebo VTD)

## Prehľad doporučených liečebných režimov: JUNIOR

nová Dg.	Indukcia	myeloablácia	konsolidácia	udržiavacia liečba
JUNIOR	CTD, CVD, BDD, VTD	MEL 200mg/m <sup>2</sup> 1-2x	VTD (CTD, CVD)	R- 10mg (T-100mg)
1. relaps	Indukcia			
JUNIOR	CTD, CVD, BDD, MPT, CAD, VMP, RMP, RCD, RAD, BP VTD, RCP, RD, RP,	MEL 200mg/m <sup>2</sup> 1-2x	VTD (CTD, CVD)	

### 2. Relaps – rovnako ako 1. relaps bez konsolidácie

#### Prehľad najpoužívanejších liečebných režimov JUNIOR u pacientov vhodných na ATPKB

##### CAD JUNIOR

- ▶ Cyklofosamid 500 mg /m<sup>2</sup> iv. D1. a 15  
625 mg/m<sup>2</sup> p.o.
- ▶ Doxorubicin 9 mg/m<sup>2</sup> iv. D1. - 4
- ▶ Dexametazon 40mg/d p.o. D1.-4.a 15.-18.

##### CVD JUNIOR

- ▶ Cyklofosamid 500 mg iv. D1. a 15  
625 mg p.o.
- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv./sc. D1,4,8,15
- ▶ Dexametazon 40mg/d p.o. D1.-4.a 15.-18.

# Prehľad doporučených liečebných režimov: JUNIOR

## CTD JUNIOR

- ▶ Cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> iv. D1. a 15.
- ▶ Thalidomid 200 mg/d p.o. kontinuálne
- ▶ Dexametazon 40mg/d D 1.-4. a 15.-18.

á.28 dní

## CVD JUNIOR

- ▶ Cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> iv. D1. a D15.
- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv./sc. D1,4,8,15
- ▶ Dexametazon 40mg/d p.o. D1.-4.a 15.-18.

## CVD w (weekly)

- ▶ Cyklofosfamid 50mg p.o. kontinuálne
- ▶ Bortezomib 1.0-1.3 mg/m<sup>2</sup>/ iv. bolus D1,8,15,22
- ▶ Dexametazon 20 mg/d p.o.D1.-4.a 15.-18

## MPT JUNIOR

- ▶ Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. D1-4
- ▶ Prednison 2 mg/kg/d p.o. D1-4
- ▶ Thalidomid 200 mg/d p.o. kontinuálne

## VMP JUNIOR

- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup>/ iv. Bolus/sc. D1,4,8,15
- ▶ Thalidomid 9 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. D1.-4.
- ▶ Prednison 20 mg/kg/d p.o. D1.-4.

## BDD

- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup>/ iv./sc. D1.,4.,8.,11.
- ▶ Doxorubicin 9 mg/m<sup>2</sup> iv/ D1.,4.,8.,11.
- ▶ Dexametazon 40 mg iv. D1.,4.,8.,11.

á.28 dní

## RMP JUNIOR

- ▶ Lenalidomid 25 mg/d p.o. D1.-21.
- ▶ Melphalan 6 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. D1.-4.
- ▶ Prednison 2mg/kg/d p.o. D1.-4.

## RCD JUNIOR

- ▶ Lenalidomid 25 mg/d p.o. D1.-21.
- ▶ Cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> iv. D1. a D15.
- ▶ Dexametazon 40mg/kg/d.o.D1.-4.a15.-18.

## CAD JUNIOR

- ▶ Cyklofosfamid 500 mg/d iv. D1. a D15.
- ▶ Doxorubicin 9 mg/m<sup>2</sup>/d iv.. D1.-4.
- ▶ Dexametazon 40mg/kg/d. p.o.D1.-4.a15.-18.

## RAD JUNIOR

- ▶ Lenalidomid 25 mg/d p.o. D1.-21.
- ▶ Adriamycin 18 mg/m<sup>2</sup>/d iv.. D1.
- ▶ Dexametazon 40mg/kg/d. p.o.D1.-4.a15.-18.

## RP JUNIOR

- ▶ Lenalidomid 25 mg/d p.o. D1.-21.
- ▶ Prednison 2 mg/kg/d iv.. D1.-D4.

## BVD

- ▶ Bendamustine 70 mg/m<sup>2</sup>/d D1.8.
- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv/sc. D1.,4.,8. a 15.
- ▶ Dexametazon 20-40 mg iv. D1.-4. a 15.-18.

## Prehľad doporučených liečebných režimov: SENIOR

nová Dg.	Indukcia	myeloablácia	konsolidácia	udržiavacia liečba
SENIOR	VMP, MPT, CVD, CTD, VTP, BP		VTD (CTP, CVP)	R- 10mg (T-100mg)
1. relaps	indukcia			
SENIOR	CTD, CVD, BDD, MPT, CAD, VMP, RMP, RCD, RAD, RP, BP,		VTP (CTD, CVD)	

### 2. Relaps – rovnako ako 1. relaps bez konsolidácie

#### Prehľad najpoužívanejších liečebných režimov SENIOR u pacientov nevhodných na ATPKB

##### CVD SENIOR

- ▶ Cyklofosamid 50 mg p.o. kontinuálne
- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv./sc. D1,8,15
- ▶ Dexametazon 20mg/d p.o. D1.-4.a 15.-18.

##### VMP SENIOR

- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup>/ iv. Bolus/sc. D1,8,15
- ▶ Melphalan 6 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. D1.-4.
- ▶ Prednison 20 mg/kg/d p.o. D1.-4.

# Prehľad doporučených liečebných režimov: SENIOR

## CTD SENIOR

- ▶ Cyklofosfamid 50 mg p.o. kontinuálne
- ▶ Thalidomid 200 mg/d p.o. kontinuálne
- ▶ Dexametazon 20mg/d D 1.-4. a 15.-18.

## MPT SENIOR

- ▶ Melphalan 6 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. D1-4
- ▶ Prednison 2 mg/kg/d p.o. D1-4
- ▶ Thalidomid 100 mg/d p.o. kontinuálne

## VTD w (weekly)

- ▶ Bortezomib 1.0-1.3 mg/m<sup>2</sup>/ iv. bolus D1,8,15,22
- ▶ Thalidomid 100 mg/d p.o. kontinuálne
- ▶ Dexametazon 20 mg/d p.o.D1.-4.a 15.-18

## CVD SENIOR

- ▶ Cyklofosfamid 50 mg p.o. kontinuálne
- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv./sc. D1,8,15
- ▶ Dexametazon 20mg/d p.o. D1.-4.a 15.-18.

## VMP SENIOR

- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup>/ iv. Bolus/sc. D1,8,15
- ▶ Melphalan 6 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. D1.-4.
- ▶ Prednison 20 mg/kg/d p.o. D1.-4.

## BDD

- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup>/ iv./sc. D1.,4.,8.,11.
- ▶ Doxorubicin 9 mg/m<sup>2</sup> iv/ D1.,4.,8.,11.
- ▶ Dexametazon 40 mg iv. D1.,4.,8.,11.

á.28 dní

## RMP SENIOR

- ▶ Lenalidomid 10-15 mg/d p.o. D1.-21.
- ▶ Melphalan 4 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. D1.-4.
- ▶ Prednison 1-2mg/kg/d p.o. D1.-4.

## RCD SENIOR

- ▶ Lenalidomid 10-25 mg/d p.o. D1.-21.
- ▶ Cyklofosfamid 50 mg/d p.o. kontinuálne
- ▶ Dexametazon 20mg/kg/d.o.D1.-4.a15.-18.

## CAD SENIOR

- ▶ Cyklofosfamid 50 mg/d p.o. kontinuálne
- ▶ Doxorubicin 9 mg/m<sup>2</sup>/d iv.. D1.-4.
- ▶ Dexametazon 20mg/kg/d. p.o.D1.-4.a15.-18.

## RAD SENIOR

- ▶ Lenalidomid 10 mg/d p.o. D1.-21.
- ▶ Adriamycin 18 mg/m<sup>2</sup>/d iv.. D1.
- ▶ Dexametazon 20mg/kg/d. p.o.D1.-4.a15.-18.

## RP SENIOR

- ▶ Lenalidomid 15 mg/d p.o. D1.-21.
- ▶ Prednison 2 mg/kg/d iv.. D1.-D4.

## BVD

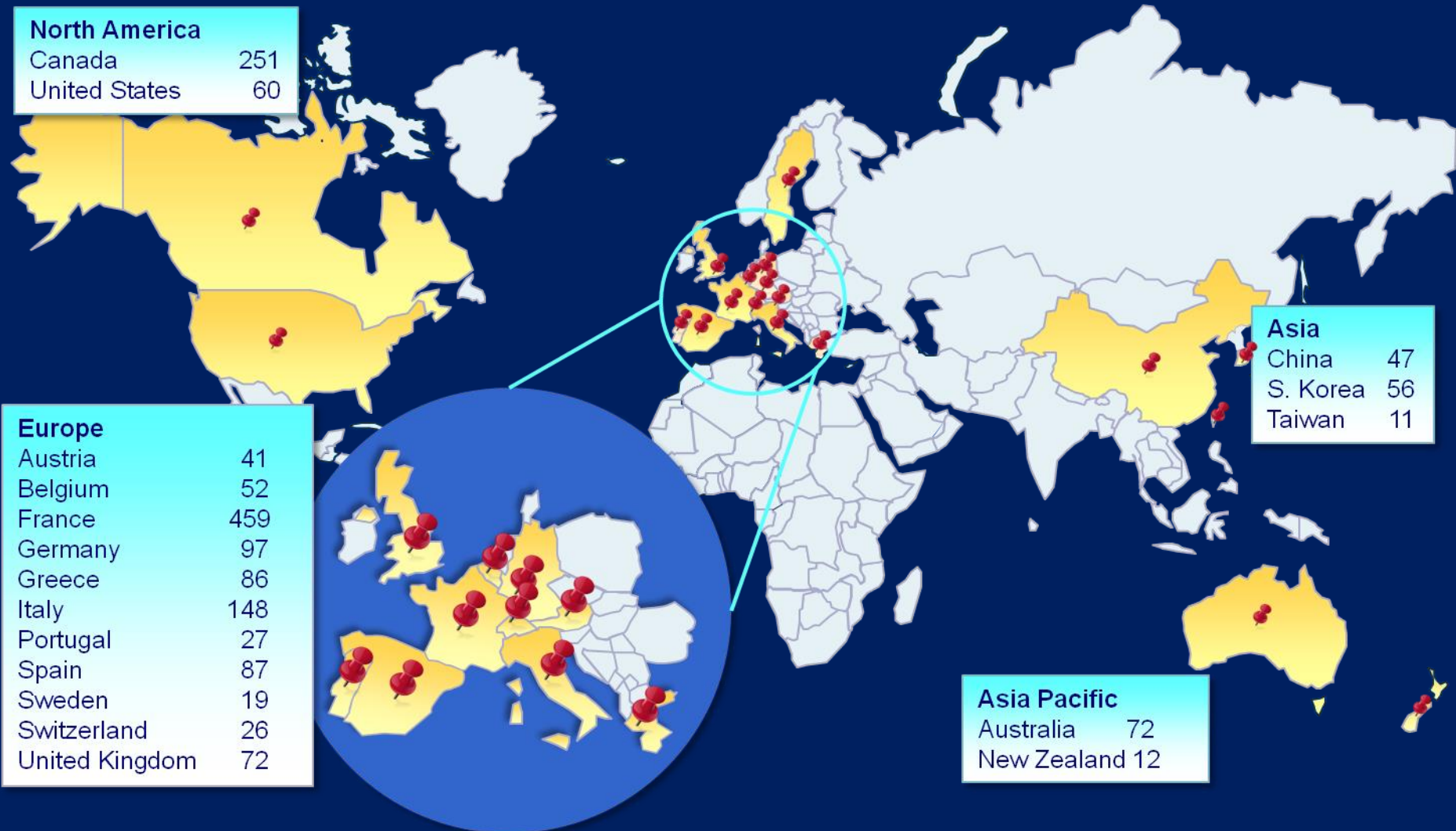
- ▶ Bendamustine 70 mg/m<sup>2</sup>/d D1.8.
- ▶ Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> iv/sc. D1.,4.,8. a 15.
- ▶ Dexametazon 20-40 mg iv. D1.-4. a 15.-18.

á.28 dní



# Štúdia FIRST: 1,623 pacientov z celého sveta

246 centers in 18 countries, in partnership with the IFM



FIRST, Frontline Investigation of Revlimid and Dexamethasone versus Standard Thalidomide; IFM, Intergroupe Francophone du Myélome.

Benboubker L, et al. *N Engl J Med.* 2014;371:906-917.



## Ixazomib

- relaps MM
- refraktérnosť MM
- liečebné režimy(Ninlaro)
- hematologická toxicita
- nehematologická toxicita



## Pomalidomid

- relaps MM
- refraktérnosť MM
- liečebné režimy(Imnovid)
- hematologická toxicita
- nehematologická toxicita



## Carfilzomib

- relaps MM
- refraktérnosť MM
- liečebné režimy(Kyprolis)
- hematologická toxicita
- nehematologická toxicita



## Daratumumab

- relaps MM
- refraktérnosť MM
- liečebné režimy(Darzalex)
- hematologická toxicita
- nehematologická toxicita



?

Komplikácie liečby mnohopočetného myelómu a možnosti ich ovplyvnenia  
MUDr. Juraj Chudej, PhD. a kol.  
Publikované: Onkológia,2013; 8(5)



Vybrané oblasti podpornej liečby mnohopočetného myelómu a komplexná  
podporná liečba  
Publikované: transfuze Hematol. dnes, 18,2012



SLOVENSKÁ MYELOMOVÁ SPOLOČNOSŤ

KLUB PACIENTOV



PF 2016

SPOLU SME UŽ DESAŤ ROKOV

ŠKREVIČKA - MYELOMA ART PROJEKT



**ĎAKUJEM ZA POZORNOST**

