

Editorial

Milé kolegyně a vážení kolegové,

po šesti letech si vám „znovu“ dovoluujeme nabídnout k přečtení supplementum připravené výzkumníky myelomové sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České myelomové skupiny ve spolupráci s týmem Institutu biostatistických analýz Masarykovy univerzity (IBA MU). Je zaměřeno na výzkum v oblasti monoklonálních gamapatií a mnohočetného myelomu. V prvním supplementu jsem v úvodním slovu napsal: „Vývoj ve výzkumu mnohočetného myelomu v první dekádě tohoto století lze označit za překotný, podobně jako vývoj léčebných modalit, které používáme. Je mimořádné, jak rychlým způsobem došlo k urychlení znalostí především z oblasti aplikovaného výzkumu do klinické praxe, tzv. strategie from bench to bedside. V oblasti základního výzkumu je vývoj naopak pozvolný, což souvisí s vlastní podstatou základního výzkumu a komplikovanou onkogenezí mnohočetného myelomu.“

Lze jednoduše říct, že podobný vývoj platí i pro druhou dekádu 21. století, jen vývoj v aplikovaném výzkumu se stal ještě intenzivnějším a vývoj léčebných modalit lze označit za „super překotný“. Je natolik intenzivní, že by vystačil na další supplementum výhradně lékově orientované. Zavádění nových účinných léků do klinické praxe vytváří velký tlak na výzkumné zázemí, především v reálné praxi dnes stále důležitější standardizaci hodnocení minimálního zbytkového onemocnění (minimal residual disease – MRD) s co nejvyšší citlivostí. V supplementu Klinické onkologie 2017 jsme se zaměřili jen na výzkumnou problematiku a z ní především na aktivity, ve kterých má Česká republika významnou roli.

Zcela jistě sem patří propojení jednotlivých biobank do jedné biobanky sloužící všem výzkumníkům v České republice s více než 40 000 archivovanými vzorky a s nádstavbovým programem umožňujícím výzkumníkům snadno identifikovat žádané vzorky, což popisují Almáši et al v úvodním článku. Rovněž v přípravné fázi třídění buněk pro „single cell“ analýzy dosahujeme vysokého světového standardu.

Téma MRD u mnohočetného myelomu lze označit za oblast překotného rozvoje. Ještě v roce 2011 šlo o téma pro čtyřbarevnou flowcytometrii a velmi laboratorně náročné vyšetření pomocí ASO PCR metody. Efektivní léčba, po které lze dosáhnout MRD negativity s citlivostí 10^{-6} u 80 % nemocných, zásadně urychlila nároky v této oblasti. Vývoj v oblasti flowcytometrie od čtyřbarevné přes osmibarevnou metodu k tzv. next generation flow popisují ve svém článku Říhová et al. Podobně je tomu u metod genomických s využitím sekvenování nové generace na úrovni jednotlivých buněk, které ve svém článku popisují Zátopková et al. Celou problematiku umocňuje snaha výzkumníků překonat limitace stávajících metod vyžadujících vždy odběr kostní dřeně pro hodnocení zbytkové choroby nalezením dostatečně citlivé metody využívající vzorek periferní krve, tzv. tekuté biopsie, které jsou zejména u mnohočetného myelomu velkou výzvou a nadějí pro budoucnost. Výzkumníci z Brna se intenzivně účastní tohoto výzkumu, čehož dokladem je několik národních a mezinárodních grantů a především shrnutí problematiky ve dvou článcích této skupiny (Kubacková et al a Bezděková et al).

Další články supplementa jsou zaměřeny na vybrané novinky z oblasti flowcytometrie a oblasti biomarkerů u raritních monoklonálních gamapatií, AL amyloidózy a Waldenströmovy makroglobulinemie. CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) metodu lze považovat za jeden ze zásadních metodických objevů v oblasti manipulace s genomem posledních let. Šimíček et al na závěr popisují využití CRISPR metody u konkrétních projektů v oblasti monoklonálních gamapatií v České republice.

Supplementum je zakončeno několika metodickými a výsledkovými články zaměřenými na Registr monoklonálních gamapatií České myelomové skupiny, který slaví v tomto roce 10. výročí od založení. Za 10 let nabyl přínos kontinuálních registrů nebývale na významu, neboť lépe než klinické studie odráží přínos léků v reálném životě. Je třeba zdůraznit, že v této oblasti dosahuje řada odborných pracovních skupin v České republice světové úrovně, a to rovněž díky mimořádným podmínkám souvisejícím s existencí IBA MU. Náš myelomový registr patří k největším a nej kvalitnějším na světě a velký dík patří lékařům a datamanážerům jednotlivých center, rovněž tak i analytikům a statistikům z IBA MU za kvalitně odvedenou systematickou dlouhodobou práci.

Děkuji všem autorům připravených publikací, zvláštní poděkování patří doc. Ševčíkové za významnou roli při přípravě supplementa. Věřím, že vás připravené publikace zaujmou.

*prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
předseda České myelomové skupiny a myelomové sekce České hematologické společnosti ČLS JEP*



Důrazná ODPOVĚĎ

na relaps mnohočetného myelomu

„HEAD TO HEAD“ STUDIE POTVRDILA SUPERIORITU PFS LÉČEBNÉ KOMBINACE KYPROLIS® + DEX VS. BORTEZOMIB + DEX¹

Hluboká odpověď – Téměř každý 3. pacient s kombinací KRd² a 2× více pacientů s kombinací Kd vs. Vd¹ dosáhlo kompletní či lepší léčebné odpovědi.

Setrvalá účinnost – Superiorita v parametru doby do zhoršení onemocnění nebo úmrtí – s KRd déle než 2 roky² a dvojnásobně s Kd vs. Vd.¹

Dobrá snášenlivost[#] – Významně nižší výskyt periferních neuropatií s Kd vs. Vd (st. ≥ 2)¹ a příznivý poměr přínos/riziko během léčby založené na přípravku Kyprolis®.^{1,2}

V léčbě přípravkem Kyprolis® lze pokračovat až do progresu onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity.^{3,6}

Léčba založená na přípravku Kyprolis® není v současné době hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



Zkratky: Kd – Kyprolis® (karfilzomib), dexamethason; Vd – Velcade® (bortezomib), dexamethason; KRd – Kyprolis® (karfilzomib), Revlimid® (lenalidomid), dexamethason; Rd – Revlimid® (lenalidomid), dexamethason; PFS – přežití bez progresu onemocnění (progression free survival).

[§] Významně prodloužení mediánu PFS díky kombinaci léčby založené na přípravku Kyprolis® – KRd i Kd.^{1,2}

[#] V klinické studii fáze 3 – ASPIRE – bylo téměř u každého třetího pacienta, léčeného kombinací karfilzomibu, lenalidomidu a dexamethasonu (KRd), dosaženo kompletní odpovědi (31,8 % vs. 9,3 % v případě léčebné kombinace lenalidomidu s dexamethasonem (Rd); deskriptivní $p < 0,001$). Léčebná kombinace KRd rovněž prokázala významné prodloužení mediánu PFS na více než 2 roky (26,3 měsíce vs. 17,6 měsíce pro Rd; $p=0,0001$). Léčba kombinací KRd byla také spojena s příznivým poměrem: přínos/riziko.²

[&] Detailní informace k profilu bezpečnosti a snášenlivosti (všechny stupně závažnosti, ve více klinických studiích, různé dávkování) lze nalézt v Souhrnu údajů o přípravku.³ Léčba karfilzomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem po dobu delší než 18 cyklů má být založena na individuálním vyhodnocení přínosů a rizik, protože údaje o snášenlivosti a toxicitě karfilzomibu pro léčbu delší než 18 cyklů jsou omezené.³

Odkazy: 1. Dimopoulos MA et al. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38. 2. Stewart AK et al. *N Engl J Med* 2015;372:142–152. 3. Kyprolis® (karfilzomib), Souhrn údajů o přípravku.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Kyprolis®:

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku*:** Kyprolis 10 mg, 30 mg, 60 mg prášek pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje karfilzomibu 10 mg, 30 mg nebo 60 mg. Po rekonstituci 1 ml roztoku obsahuje 2 mg karfilzomibu. **Léková forma:** Prášek pro infuzní roztok. **Terapeutické indikace*:** Kyprolis v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo pouze s dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání*:** Léčba přípravkem Kyprolis má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou rakoviny. V kombinaci s dexamethasonem a lenalidomidem se Kyprolis podává intravenózně jako 10minutová infuze dva po sobě jdoucí dny, každý týden po dobu tří týdnů (1., 2., 8., 9., 15. a 16. den), poté následuje období bez léčby trvající 12 dní (17. až 28. den). Každé 28denní období se považuje za jeden léčebný cyklus. Zahajovací dávka je 20 mg/m² (maximální dávka je 44 mg) v prvním cyklu 1. a 2. den. V případě snášenlivosti se má dávka zvýšit na 27 mg/m² (maximální dávka je 60 mg) 8. den prvního cyklu. Od 13. cyklu se dávky přípravku Kyprolis v 8. a 9. dni vynechají. V kombinaci s dexamethasonem* se Kyprolis podává jako 30minutová infuze dva po sobě jdoucí dny, každý týden po dobu tří týdnů, poté následuje období bez léčby trvající 12 dní, v průběhu 28denního léčebného cyklu. Zahajovací dávka je 20 mg/m² (maximální dávka je 44 mg) v prvním cyklu 1. a 2. den. V případě snášenlivosti se má dávka zvýšit na 56 mg/m² (maximální dávka je 123 mg) 8. den prvního cyklu. Léčba může pokračovat až do progresu onemocnění nebo do vzniku neakceptovatelné toxicity. Kyprolis se nesmí míchat

nebo podávat jako infuze s jinými léčivými přípravky. Kyprolis se nesmí podat jako bolus. Před podáním dávky přípravku Kyprolis v 1. cyklu je nutná přiměřená hydratace. Dávkování se má upravovat podle toxicity přípravku Kyprolis. Funkce ledvin má být posouzena při zahájení léčby. Na základě dostupných farmakokinetických údajů není doporučena úprava počáteční dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení ženy. Protože se přípravek Kyprolis podává v kombinaci s jinými léčivými přípravky, odkazujeme na jejich Souhrn údajů o přípravku pro další kontraindikace.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Jelikož se lenalidomid může použít v kombinaci s přípravkem Kyprolis, je nutné při léčbě lenalidomidem věnovat mimořádnou pozornost provádění těhotenského testu a provádění preventivních opatření.

Srdeční poruchy: Po podání přípravku Kyprolis se objevily nové případy nebo zhoršení stávajícího srdečního selhání (např. městnavé srdeční selhání, plicní edém, snížená ejekční frakce), ischemie myokardu a infarktu myokardu. Vyskytlo se úmrtí na srdeční zástavu v průběhu jednoho dne po podání přípravku Kyprolis a byly hlášeny smrtelné následky srdečního selhání a infarktu myokardu. Všichni pacienti mají být sledováni z hlediska známek objemového přetížení organismu, zejména pacienti s rizikem srdečního selhání. **Změny EKG:** V klinických studiích byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu. **Plicní toxicita:** Vyskytly se případy syndromu akutní dechové tísně, akutního respiračního selhání a akutní difúzní infiltrativní plicní nemoci, jako je pneumonitida a intersticiální plicní nemoc. **Plicní hypertenze:** Byly zaznamenány případy plicní hypertenze. **Dušnost:** Často byla hlášena dušnost. Vyhodnoťte dušnost z důvodu vyloučení kardiopulmonální nemoci včetně srdečního selhání a plicních onemocnění. **Hypertenze:** Byly pozorovány případy hypertenze, včetně hypertenzní krize a urgentních hypertenzních stavů. Všichni pacienti mají být standardně vyšetřeni na přítomnost hypertenze a podle potřeby léčeni. **Akutní selhání ledvin:** Byly hlášeny případy akutního selhání ledvin. Funkce ledvin se má monitorovat alespoň měsíčně anebo v souladu se schválenými doporučeními pro klinickou praxi, zejména u pacientů s nižšími výchozími hodnotami clearance kreatininu. **Syndrom nádorového rozpadu:** Byly popsány případy syndromu nádorového rozpadu (TLS). Pacienti s velkou zátěží nádorovým onemocněním mají být považováni za pacienty s vyšším rizikem TLS. **Infúzní reakce:** Byly hlášeny případy infúzních reakcí, včetně život ohrožujících. Ke snížení výskytu a závažnosti reakcí se má před podáním přípravku Kyprolis aplikovat dexamethason. **Krvácení a trombocytopenie*:** Byly hlášeny případy krvácení (např. gastrointestinální, pulmonální a intrakraniální), některé byly fatální. **Žilní trombóza*:** Byly hlášeny případy žilních tromboembolií příhod včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie s fatálními následky. Na základě individuálního posouzení rizika a přínosu se má zvážit tromboprofylaxe. **Jaterní toxicita:** Byly hlášeny případy jaterního selhání, a to i smrtelné. Kyprolis může způsobit zvýšení hladin sérových transamináz. Jaterní enzymy a bilirubin se během léčby karfilzomibem mají monitorovat při zahájení léčby, a poté v měsíčních intervalech bez ohledu na hodnoty na začátku léčby. **Trombotická mikroangiopatie:** Byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie, včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndromu (HUS). Při podezření na tuto diagnózu ukončete léčbu přípravkem Kyprolis a vyšetřete pacienty

z hlediska možného TTP/HUS. **Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie:** Byly zaznamenány případy syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) projevující se jako křeče, bolest hlavy, letargie, zmatenost, slepota, porucha vědomí a další zrakové a neurologické poruchy spolu s hypertenzí. Při podezření na PRES se má Kyprolis vysadit. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Opatrnosti je třeba při podávání karfilzomibu v kombinaci s perorálními antikoncepčními přípravky. Jestliže pacientka užívá perorální antikoncepci, měla by používat alternativní účinnou antikoncepční metodu. Při podávání karfilzomibu v kombinaci se substráty P-gp (např. digoxinem a kolchicinem) je nutná opatrnost. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je zapotřebí provést účinná opatření k zabránění těhotenství. Ženy, které mohou otěhotnět (a/nebo jejich partneri) musí používat účinné antikoncepční metody během léčby a jeden měsíc po léčbě. Pacienti (muži) musí používat účinné antikoncepční metody během léčby a 3 měsíce po ukončení léčby, je-li jejich partnerka těhotná, nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci. Údaje o podávání karfilzomibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Není známo, zda se karfilzomib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Proto jako preventivní opatření je kojení kontraindikováno během léčby a nejméně 2 dny po léčbě přípravkem Kyprolis. **Nežádoucí účinky:** K nejzávažnějším nežádoucím účinkům patří: kardiální toxicita, plicní toxicita, plicní hypertenze, dušnost, hypertenze včetně hypertenzní krize, akutní selhání ledvin, syndrom rozpadu nádoru, infúzní reakce, trombocytopenie, jaterní toxicita, PRES a TTP/HUS. Nejčastější nežádoucí účinky (vyskytující se u > 20 % subjektů) byly: anémie, únava, průjem, trombocytopenie, nauzea, pyrexie, dušnost, infekce dýchacích cest, kašel a periferní otoky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaných roztoků v injekční lahvičce, stříkačce nebo intravenózním vaku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo po dobu 4 hodin při teplotě 25 °C. Doba mezi rekonstitucí a podáním nemá překročit 24 hodin. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo EU/1/15/1060/001, 002, 003. Datum revize textu:** prosinec 2016. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. SC-CZ-CARFILZOMI-00003

URČENO PRO ODBORNOU VĚŘNOST.

AMGEN®

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz
CZ-P-CARF-0916-036849(1)