

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра
Д.Л. Пиневич



«*Д.Л. Пиневич*» 2018г.

Регистрационный № *212-1218*

МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С
ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА
РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ КОНСОЛИДАЦИИ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр
хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: д.м.н., проф. А.Л.Усс, к.м.н. И.А.Искров, к.м.н. И.О.Стома,
к.м.н. Д.Г.Цвирко, к.м.н. И.Ю.Лендина, к.м.н. Н.Ф.Миланович, к.б.н.
Т.В.Лебедева, В.В.Смольникова, О.М.Морозова

Минск, 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц

28.12.2018

Регистрационный № 212-1218

**МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ
С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ КОНСОЛИДАЦИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. А. Л. Усс, канд. мед. наук И. А. Искров, канд. мед. наук И. О. Стома, канд. мед. наук Д. Г. Цвирко, канд. мед. наук И. Ю. Лендина, канд. мед. наук Н. Ф. Миланович, канд. биол. наук Т. В. Лебедева, В. В. Смольникова, О. М. Морозова

Минск 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ВХТ — высокодозная химиотерапия

ГСК — гемопоэтические стволовые клетки

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ММ — множественная миелома

МОБ — минимальная остаточная болезнь

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод терапии ММ у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой, которые являются кандидатами для проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с ММ.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для использования врачами-гематологами, врачами-трансплантологами, врачами лабораторной диагностики и иными врачами-специалистами организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающим ММ в стационарных и амбулаторных условиях.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пациенты с впервые выявленной множественной миеломой, которые являются кандидатами для высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Сепсис.
2. Общее состояние пациента менее 50 % по шкале Карновского.
3. Декомпенсация острых и хронических заболеваний.
4. Иные противопоказания, соответствующие таковым для медицинского применения медицинских изделий и лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Определение факторов риска у пациентов с ММ

Для определения факторов риска у пациентов с ММ выполняется первичный диагностический комплекс с использованием цитогенетических, биохимических и иммунофенотипических методов исследования.

Факторы риска у пациентов с ММ, определяемые по результатам первичного диагностического комплекса, представлены ниже.

Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза:

1. Высокий риск: del(17p), t(4;14), t(14;16).
2. Стандартный риск: отсутствие маркеров, характерных для группы высокого риска, гиперплоидия (трисомия).

Имунофенотипические факторы прогноза:

1. Высокий риск — уровень циркулирующих клональных плазматических клеток более 2.01 сРС/μ.
2. Шкала прогнозирования ответа на терапию, основанная на определении стадии заболевания, приведена в таблице 1.

Таблица 1. — Система стадирования множественной миеломы

Стадия	Интернациональная система стадирования (ISS)	Пересмотренная интернациональная система стадирования (R-ISS)
I	β_2 -микроглобулин <3,5 мг/л, альбумин \geq 3,5 мг/дл	ISS стадия I, цитогенетические «поломки» стандартного риска*, уровень ЛДГ — норма или ниже верхней границы
II	Лабораторные данные между I и III стадиями	Данные между I и III стадиями
III	β_2 -микроглобулин >5,5 мг/л	ISS стадия III + цитогенетические «поломки» высокого риска*, уровень ЛДГ — выше верхней границы

* — стандартный риск-отсутствие хромосомных «поломок» высокого риска, высокий риск-del(17p), t(4;14), t(14;16).

В соответствии с алгоритмом (приложение 1) у пациента с ММ определяются факторы риска, по результатам проводится терапия различной степени интенсивности.

Консолидационная терапия у пациентов с множественной миеломой после выполнения аутоТГСК

После индукционной терапии и взятия ГСК пациентам проводится высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией (ВХТ с аутоТГСК).

В соответствии с ранее разработанным алгоритмом (приложение 1) после проведения аутоТГСК для пациентов из группы высокого риска (del(17p), t(4;14), t(14;16)) в качестве консолидационной терапии используется вторая трансплантация аутоТГСК в определенные временные рамки (3–6 мес.) после проведения первой аутоТГСК (тандемная аутоТГСК).

У пациентов стандартного риска после аутоТГСК выполняется оценка качества ответа через 3 мес. (перед началом первого консолидационного курса).

При отсутствии признаков прогрессирования заболевания и определения степени глубины ответа после аутоТГСК назначается консолидационная терапия 2–4 курсами VCD или VRD, которые проводятся 1 раз в 1 мес., всего до четырех курсов.

С целью оперативного определения стратегии лечения на всех его этапах выполняется контроль МОБ методом проточной цитофлуориметрии.

Пациентам, у которых при наблюдении отмечается рост уровня клональных плазматических клеток, в качестве консолидационного курса выполняется вторая ВХТ с аутоТГСК.

Пациентам с уровнем МОБ менее 1,0 % назначается консолидация курсами VCD, VD, VRD.

Оценка уровня МОБ выполняется после двух курсов консолидации, при МОБ <0,01 % пациент переводится на поддерживающую терапию.

При определении МОБ 0 % после ВХТ с аутоТГСК и двух курсов консолидации и отсутствии факторов риска поддерживающая терапия не назначается, показано наблюдение с контролем МОБ каждые 3 мес.

Поддерживающая терапия у пациентов с множественной миеломой после выполнения аутоТГСК

В качестве поддерживающей терапии у пациентов высокого риска должны использоваться схемы, содержащие ингибиторы протеасом (бортезомиб, иксазомиб): бортезомиб в дозе $1,3 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в 2 недели, длительность терапии не менее 1 года.

У пациентов стандартного риска после аутоТГСК выполняется оценка качества ответа через 3 мес. от даты трансплантации, перед началом первого поддерживающего курса.

При уровне МОБ более 1,0 % проводится два курса с леналидомидом.

Леналидомид в дозе 25 мг принимается 1–21 дни 28-дневного цикла; дексаметазон 40 мг — 1 раз в день (1, 8, 15, 22 дни).

У пациентов с уровнем МОБ менее 1,0 %, но более 0,1 %, необходима длительная поддерживающая терапия леналидомидом, который в дозе 10 мг принимается 1–28 дни 28-дневного цикла, при удовлетворительной переносимости и отсутствии гематологической токсичности его доза увеличивается до 15 мг/сут.

При поддерживающей терапии выполняется контроль МОБ 1 раз в 3 мес., при определении в двух последовательных исследованиях уровня клональных клеток 0 % терапия может быть остановлена.

Длительность терапии определяется переносимостью, и при отсутствии выраженной токсичности или прогрессировании заболевания она должна продолжаться до двух лет.

Алгоритм выбора поддерживающей терапии у пациентов с ММ после ВХТ с аутоТГСК представлен на рисунке 1.

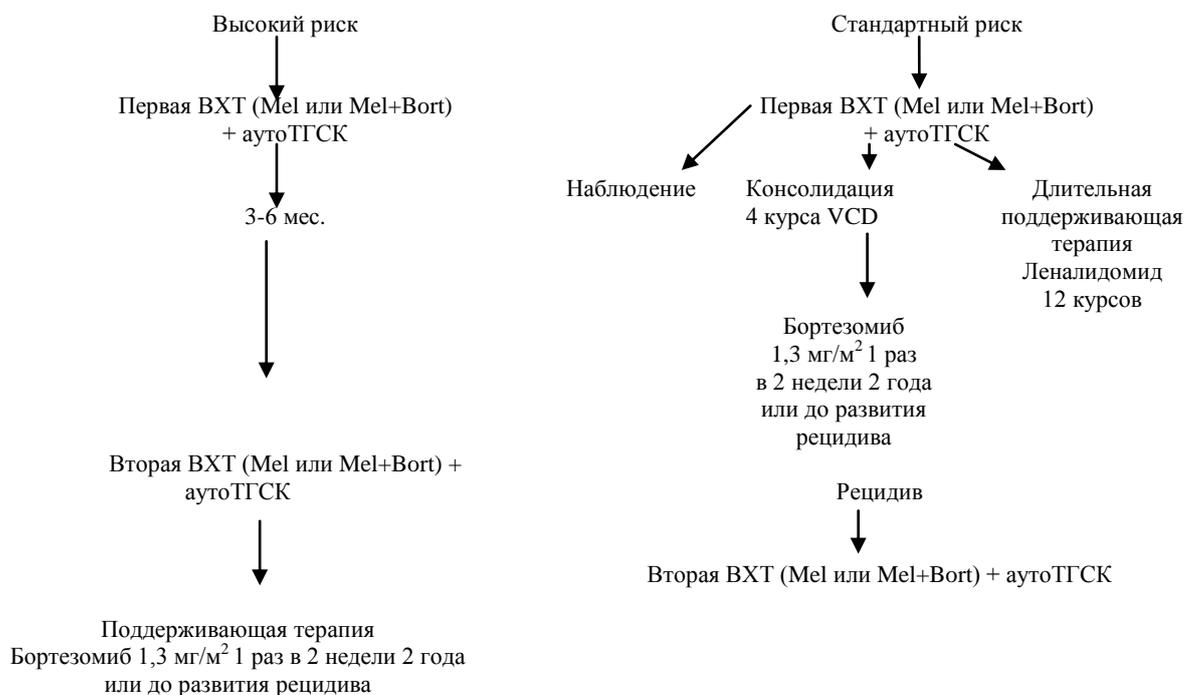


Рисунок 1. — Алгоритм выбора поддерживающей терапии у пациентов с ММ после проведения ВХТ с аутоТГСК

Клинические факторы риска: наличие внекостно-мозгового поражения на момент первичной диагностики, персистирование МОБ после консолидационной терапии, отсутствие полной ремиссии после индукции с использованием современных трехкомпонентных схем терапии (VRD, VCD, PAD), длительность ремиссии менее 1 года после ВХТ с аутоТГСК.

Наличие клинических факторов риска переводит пациентов из группы стандартного риска (по цитогенетическим данным) в группу высокого риска.

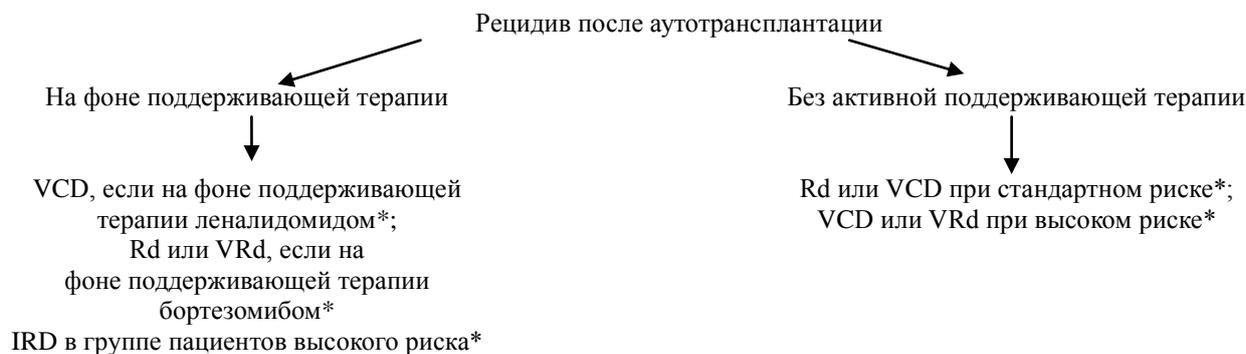
Изменение доз лекарственных средств в случае развития токсичности при поддерживающей терапии представлено в таблице 2.

Таблица 2. — Модификация доз препаратов в случае развития лекарственной токсичности

Уровень снижения дозы	Леналидомид	Дексаметазон
	При нейтро-, тромбоцитопении или других нежелательных явлениях III и IV степени тяжести	Миопатия, хроническая инфекция, не связанная с нейтропенией, психические нарушения, гипергликемия
Стартовая доза	25 мг	40 мг
1 уровень	15 мг	20 мг
2 уровень	10 мг	10 мг
3 уровень	5 мг	Отмена препарата

Терапия рецидива ММ у пациентов после ВХТ с аутоТГСК

Выбор схемы терапии рецидива ММ у пациентов после ВХТ с аутоТГСК представлен следующим алгоритмом (рисунок 2)



* — рассмотреть возможность второй аутотрансплантации, если является подходящим кандидатом с продолжительностью ответа после первой аутоТГСК >12 мес. без поддерживающей терапии или >36 мес. на ее фоне

Рисунок 2. — Алгоритм выбора терапии рецидива после аутоТГСК

Если в первой линии терапии в качестве индукционной терапии использовались режимы с включением бортезомиба и циклофосфида, рациональной будет противорецидивная терапия в режиме химиотерапии на основе леналидомида.

Целью терапии ММ в первом рецидиве после аутоТГСК должно быть достижение второй ремиссии и выполнение в этот период второй аутотрансплантации.

Иксазомиб может быть использован как альтернатива второй аутоТГСК при отсутствии необходимого клеточного трансплантата.

Профилактика тромботических осложнений

Профилактику тромботических осложнений следует начинать одновременно с началом химиотерапии (особенно при использовании леналидомида и дексаметазона).

На протяжении всей фазы лечения назначают аспирин (в кишечнорастворимой оболочке) внутрь 1 раз в 1 сут в стандартной профилактической дозе (75–100 мг). В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрел).

При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, большая опухолевая масса, использование доксорубина, эритропоэтина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина (фрагмин, фраксипарин) или непрямых антикоагулянтов (варфарин).

Профилактика вирусных инфекций

Профилактика вирусных инфекций рекомендуется на протяжении всего курса лечения по схемам, содержащим бортезомиб (валацикловир, 500 мг/сут внутрь, или аналогичное противовирусное средство).

При использовании других программ химиотерапии и отсутствии в анамнезе опоясывающего лишая назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не требуется.

Профилактика пневмоний и гриппа у пациентов с ММ

При установлении диагноза ММ рекомендуется введение первой дозы конъюгированной вакцины против пневмококковой инфекции; введение двух последующих доз показано с минимальным интервалом не менее 1 мес. Вакцинация целесообразна в периоды между курсами химиотерапии или терапии лекарственными средствами таргетного действия (бортезомиб, иксазомиб, леналидомид).

Возможно введение первой и последующих доз конъюгированной пневмококковой вакцины уже на фоне лечения ММ: между курсами терапии с интервалом не менее 7 дней после завершения последнего курса терапии.

Через 6 и более мес. после завершения 3-кратной вакцинации конъюгированной вакциной пациентам с ММ показано дополнительное однократное введение конъюгированной пневмококковой вакцины. Затем с интервалом не менее 1 мес рекомендуется однократное введение полисахаридной пневмококковой вакцины для большего охвата серотипов возбудителя.

При невозможности выполнения плановой вакцинации против пневмококковой инфекции пациентам для профилактики пневмонии назначается левофлоксацин в дозе 500 мг внутрь 1 раз в 1 сут ежедневно на фоне терапии лекарственными средствами таргетного действия продолжительностью не более 12 недель.

Пациентам с выраженной гипогаммаглобулинемией (менее 4 г/л) для профилактики жизнеугрожающих бактериальных инфекций показано заместительное введение (подкожно или внутримышечно) нормального человеческого иммуноглобулина.

У пациентов с ММ после аутологичной ТГСК вакцинация конъюгированной пневмококковой и инактивированной гриппозной вакциной может быть начата с 60-го дня после трансплантации.

Пациентам с ММ после аутологичной ТГСК для достаточной иммуногенности рекомендуется введение двух доз инактивированной вакцины против гриппа с минимальным интервалом в 1 мес.

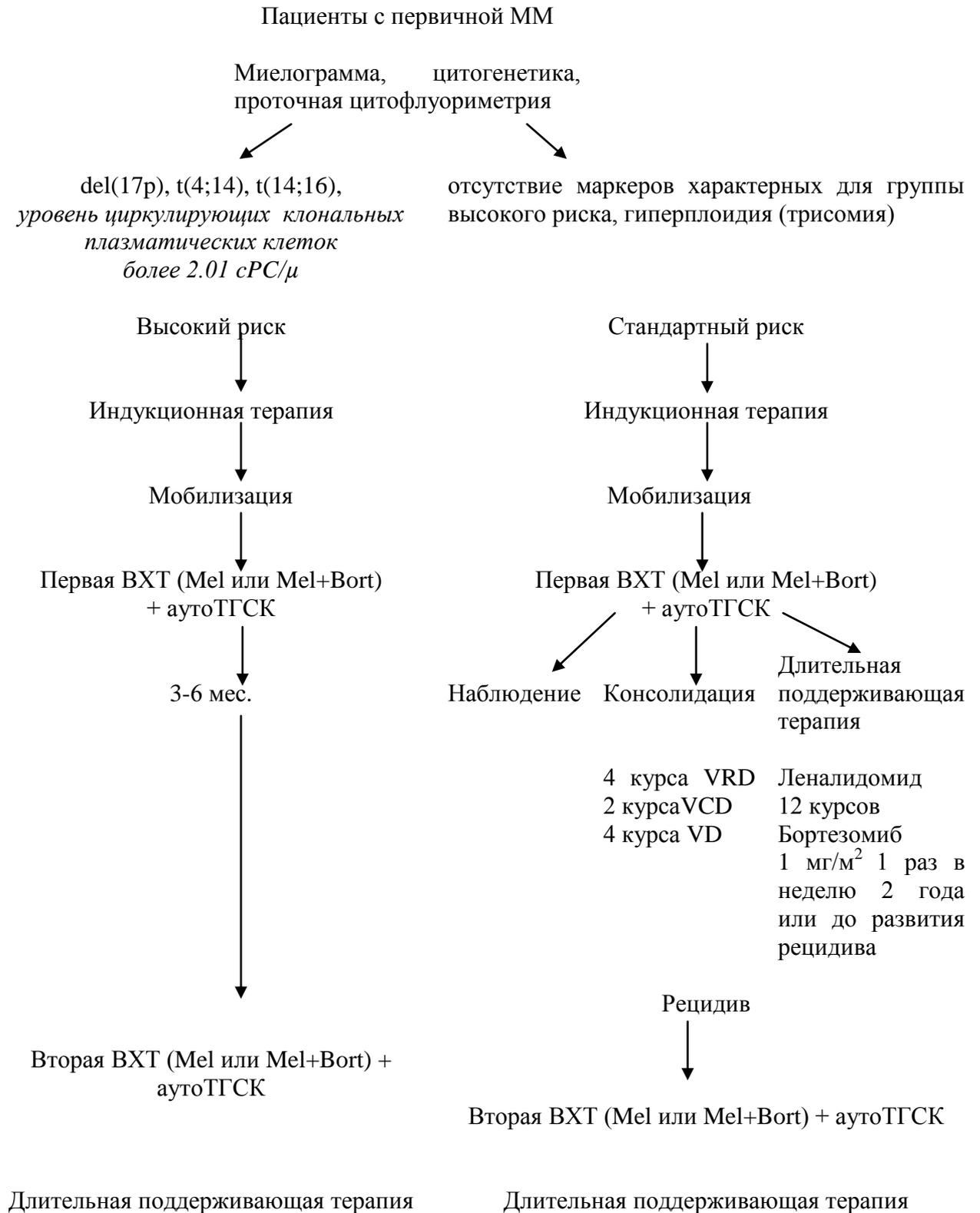
Вакцинация против сезонного гриппа у пациентов с ММ должна проводиться только инактивированной (сплит или субъединичной) вакциной с содержанием антигенов не менее 15 мкг гемагглютинаина по каждому из включенных штаммов и наибольшим охватом подтипов гриппа А и линий гриппа В.

Вакцинация против гриппа рекомендуется в период между курсами химиотерапии или терапии таргетными лекарственными средствами с интервалом не менее 7 дней после завершения последнего курса терапии.

Строго противопоказано введение живых (аттенуированных вакцин).

Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции может выполняться в один день в разные части тела (при согласии пациента).

Алгоритм определения факторов риска у пациентов с ММ



Схемы химиотерапии используемые при лечении пациентов с множественной миеломой, кандидатов для ВХТ с аутоТГСК

PAD	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² внутривенно струйно 1, 4, 8 и 11-й дни
Доксорубицин	9 мг/м ² внутривенно в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно 1-4-й дни
Дексаметазон	40 мг внутривенно капельно или внутрь: в 1-м курсе — 1–4-й и 8–11-й дни в остальных курсах — только 1–4-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

VCD	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² внутривенно струйно 1, 4, 8 и 11-й дни
Циклофосфамид	400 мг внутривенно капельно 1-й и 8-й дни или 200 мг внутривенно капельно 1, 4, 8 и 11-й дни или 50 мг внутрь 1–14-й дни
Дексаметазон	40 мг внутривенно капельно или внутрь: в 1-м курсе — 1–4-й и 8–11-й дни в остальных курсах — только 1–4-й дни или 20 мг — 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

VD	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² внутривенно струйно 1, 4, 8 и 11-й дни
Дексаметазон	40 мг внутривенно капельно или внутрь: в 1-м курсе — 1–4-й и 8–11-й дни в остальных курсах — только 1–4-й дни или 20 мг — 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

RD	
Леналидомид	25 мг ¹⁾ внутрь 1–21-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь 1–4, 9–12-й и 17–20-й дни в первых 4-х курсах В последующих курсах дексаметазон применяют только 1–4-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
¹⁾ — доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек (учитывается клиренс эндогенного креатинина).	

Rd	
Леналидомид	25 мг ¹⁾ внутрь 1–21-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
¹⁾ — доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек (учитывается клиренс эндогенного креатинина).	

VRD	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² внутривенно струйно 1, 4, 8 и 11-й дни
Леналидомид	25 мг ¹ внутрь 1–14-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь 1, 8 и 15-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

IRD	
Иксазомиб	4 мг внутрь 1, 8, 15 дни
Леналидомид	25 мг внутрь 1–21-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь 1, 8, 15, 22-й дни
Начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего	

VD-PACE	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² внутривенно струйно 1, 4, 8 и 11-й дни
Дексаметазон	40 мг внутривенно или внутрь 4–7-й дни
Цисплатин	10 мг/м ² внутривенно в виде постоянной инфузии 4–7-й дни
Доксорубин	10 мг/м ² внутривенно в виде постоянной инфузии 4–7-й дни
Циклофосфамид	400 мг/м ² внутривенно в виде постоянной инфузии 4–7-й дни
Этопозид	40 мг/м ² внутривенно в виде постоянной инфузии 4–7-й дни
Начало очередного курса при полном восстановлении показателей крови на 29–36-й дни от начала предыдущего курса	

BP	
Бендамустин	100 мг/м ² внутривенно 1 и 2-й дни
Преднизолон	60 мг/м ² внутрь или внутривенно 1–4-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	