

# TRANSFUZE A HEMATOLOGIE *dnes*

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

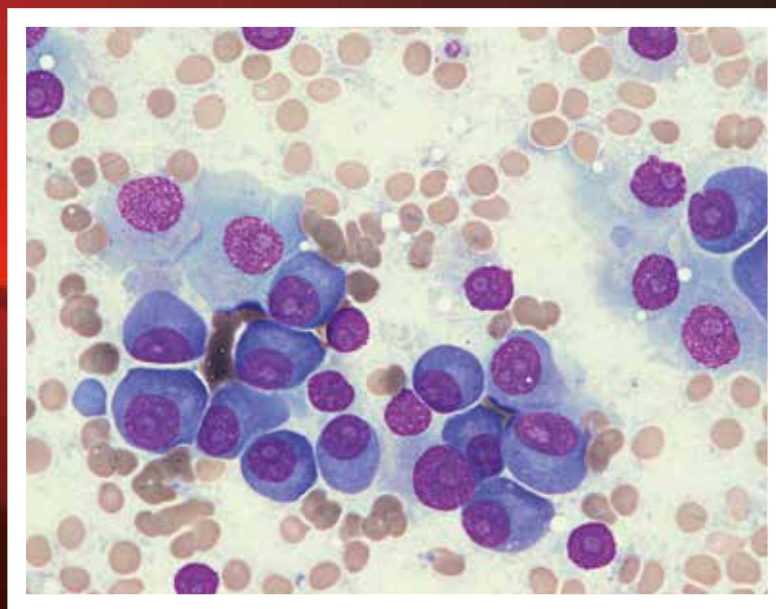
ČASOPIS SPOLEČNOSTI  
PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ  
A ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

DUBEN 2018  
supplement



## Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

### 2018



Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou,  
Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a Slovenskou  
Myelómovou Spoločnosťou pro diagnostiku a léčbu mnohočetného  
myelomu

INDEXED IN EMBASE/Excerpta Medica  
Excerptováno v BIBLIOGRAPHIA MEDICA CZECHOSLOVACA  
Indexováno a excerptováno v databázi SCOPUS  
EBSCO-Academic Search Complete  
Časopis je indexován v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady vlády pro výzkum a vývoj ČR.

ISSN 1213-5763 (Print)  
ISSN 1805-4587 (On-line)  
MK ČR E 7391

<b>Autorský kolektiv</b> .....	<b>2</b>
<b>Úvodní slovo</b> .....	<b>5</b>
<b>Souhrn závěrečných doporučení z jednotlivých kapitol “Doporučení”</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Metodické postupy tvorby doporučení</b> .....	<b>24</b>
<b>2 Epidemiologie mnohočetného myelomu</b> .....	<b>25</b>
<b>3 Nejčastější projevy nemoci a vyšetření vedoucí k rozpoznání a ke stanovení rozsahu nemoci</b> .....	<b>25</b>
<b>4 Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a jeho klinického stadia, kritéria dalších plazmocelulárních chorob</b> .....	<b>29</b>
<b>5 Kritéria pro hodnocení léčebného efektu a dlouhodobé úspěšnosti léčby</b> .....	<b>33</b>
<b>6 Obecné informace o léčbě mnohočetného myelomu</b> .....	<b>37</b>
<b>7 Léčebné strategie</b> .....	<b>40</b>
<b>8 Léčba mnohočetného myelomu</b> .....	<b>57</b>
8. 1 Thalidomid.....	57
8. 2 Lenalidomid .....	62
8. 3 Pomalidomid .....	72
8. 4 Bortezomib.....	77
8. 5 Karfilzomib .....	84
8. 6 Ixazomib .....	89
8. 7 Daratumumab .....	95
8. 8 Elotuzumab .....	99
8. 9 Panobinostat.....	102
8. 10 Bendamustin .....	105
8. 11. Alkylační a jiná cytostatika, glukokortikoidy.....	108
<b>9 Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk</b> .....	<b>111</b>
<b>10 Alogenní transplantace krvetvorných buněk</b> .....	<b>118</b>
<b>11 Udržovací a konsolidační léčba</b> .....	<b>121</b>
<b>12 Léčba mnohočetného myelomu u nemocných se selháním funkce ledvin</b> .....	<b>126</b>
<b>13 Vybrané oblasti z komplexní podpůrné léčby mnohočetného myelomu</b> .....	<b>132</b>
<b>14 Léky inhibující osteolýzu u pacientů s mnohočetným myelomem v roce 2018</b> .....	<b>134</b>
<b>15 Komplexní podpůrná léčba - anémie</b> .....	<b>142</b>
<b>16 Profylaxe tromboembolické nemoci u pacientů s mnohočetným myelomem</b> .....	<b>144</b>
<b>17 Profylaxe infekčních komplikací</b> .....	<b>148</b>
<b>18 Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS): Doporučení pro sledování a pro stratifikaci rizika přechodu v mnohočetný myelom</b> .....	<b>151</b>
<b>19 Reálná data o léčbě z registru monoklonálních gamapatií</b> .....	<b>156</b>

# TRANSFUZE A HEMATOLOGIE

## *dnés*

suplement 1 • duben • ročník 24/2018

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli členové České myelomové skupiny, myelomové sekce ČHS a Slovenské myelómové společnosti v uvedeném pořadí:

### HLAVNÍ EDITOR

prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.  
*Klinika hematoonkologie, FN Ostrava a LF OU, Ostrava*

### HLAVNÍ AUTOŘI KAPITOL

prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., *IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové*

prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., *Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU Brno*

doc. MUDr. Jiří Minařík, Ph.D., *Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc*

MUDr. Jakub Radocha, Ph.D. *IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové*

MUDr. Tomáš Jelínek, *Klinika hematoonkologie, FN Ostrava a LF OU, Ostrava*

prim. MUDr. Petr Kessler, *Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov*

doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., *Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU Brno*

prof. MUDr. Ivan Špička, CSc., *I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha*

MUDr. Viera Sandecká, *Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU Brno*

MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D., *Hematologicko onkologické oddělení, LF UK a FN Plzeň*

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., *Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU Brno*

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli spoluautoři uvedení v abecedním pořadí:

### SPOLUAUTOŘI

#### Za Českou myelomovou skupinu, myelomovou sekci České hematologické společnosti

MUDr. Evžen Gregora, *Interní hematologická klinika 3. LF UK v Praze a FN Královské Vinohrady, Praha*

MUDr. Petr Pavlíček, *Interní hematoonkologická klinika 3. LF UK v Praze a FN Královské Vinohrady, Praha*

MUDr. Tomáš Pika, Ph.D., *Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc*

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc., *Klinika nefrologie, 1. LF a VFN, Praha*

MUDr. Eva Skácelíková, Ph.D., *Klinika onkologická, FN Ostrava a LF OU, Ostrava*

MUDr. Jan Straub, *I. interní klinika – klinika hematologie, 1. LF UK a VFN, Praha*

#### Za Slovenskou myelómovou spoločnosť

MUDr. Ludmila Demitrovičová, PhD., *Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava*

MUDr. Ján Hudeček, PhD., *Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UN v Martine*

doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD., *Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava*

MUDr. Ľubica Roziaková, PhD., *Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava*

MUDr. Natália Štecová, *Klinika Hematológie a Onkohematológie, UN L. Pasteura a LF UPJŠ Košice*

MUDr. Zdenka Štefániková, *Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava*

MUDr. Alexander Wild, *Hematologické oddelenie, FNSP F.D.Roosevelta, B.Bystrica*



Česká hematologická  
společnost ČLS JEP



**Důrazná\***  
**ODPOVĚĎ**  
na relaps mnohočetného myelomu

Kyprolis® v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo pouze dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu<sup>3</sup>

**Superiorita všech důležitých ukazatelů úspěšnosti terapie léčebné kombinace KRd vs. Rd#**

**Přežití bez progresce**

**Významné prodloužení mediánu PFS o 9,5 měsíce<sup>2</sup>**

**Celkové přežití**

**Významné prodloužení mediánu OS o 7,9 měsíce<sup>2</sup>**

**Kompletní odpověď**

**3,5× vyšší četnost kompletních odpovědí (CR)<sup>1,2</sup>**

V léčbě přípravkem Kyprolis® lze pokračovat až do progresce onemocnění či do výskytu nepřiměřené toxicity nebo vyčerpání 18 cyklů<sup>3,4,5</sup>

**Zkratky:**

**CR** – kompletní odpověď (complete response); **KRd** – Kyprolis® (karfilzomib), Revlimid® (lenalidomid), dexamethason; **OS** – celkové přežití (overall survival); **PFS** – přežití bez progresce onemocnění (progression free survival); **Rd** – Revlimid® (lenalidomid), dexamethason

**Vysvětlivky:**

- \* Významné prodloužení mediánu PFS díky kombinaci léčbě založené na přípravku Kyprolis® – KRd.<sup>1</sup>
- # V klinické studii fáze 3 – ASPIRE – bylo téměř u každého třetího pacienta, léčeného kombinací karfilzomib, lenalidomid a dexamethason (KRd), dosaženo kompletní odpovědi (31,8 % vs. 9,3 % v případě léčebné kombinace lenalidomidu s dexamethasonem (Rd); deskriptivní  $p < 0,001$ ).<sup>1,2</sup> Léčebná kombinace KRd rovněž prokázala významné prodloužení PFS na více než 2 roky (26,1 měsíce vs. 16,6 měsíce pro Rd; 1str.  $p < 0,001$ )<sup>2</sup> a významné prodloužení mediánu OS o téměř 8 měsíců (48,3 měsíce vs. 40,4 měsíce pro Rd; 1stranné  $p = 0,0045$ ).<sup>2</sup> Léčba kombinací KRd byla také spojena s příznivým poměrem: přínos/riziko.<sup>2</sup>
- # Detailní informace k profilu bezpečnosti a snášenlivosti karfilzomibu (všechny stupně závažnosti, z více klinických studií, různé dávkování) lze nalézt v Souhrnu údajů o přípravku.<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup>

\*\* <http://www.sukl.cz/> navštíveno 1.3.2018.

**Odkazy:**

1. Stewart AK *et al.* N Engl J Med 2015;372:142–152.
2. Siegel DS *et al.* JCO 2018;36:728–734.
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 carfilzomibum 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/m<sup>2</sup> (maximální dávka je 44 mg) v prvním cyklu 1. a 2. den. V případě snášenlivosti se má dávka zvýšit na 27 mg/m<sup>2</sup> (maximální dávka je 60 mg) 8. den prvního cyklu. Od 13. cyklu se dávky přípravku Kyprolis v 8. a 9. dni vynechájí. 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/m<sup>2</sup> (maximální dávka je 44 mg) v prvním cyklu 1. a 2. den. V případě snášenlivosti se má dávka zvýšit na 56 mg/m<sup>2</sup> (maximální dávka je 123 mg) 8. den prvního cyklu. Léčba může pokračovat až do progresce onemocnění nebo do vzniku neakceptovatelné toxicity. Kyprolis se nesmí míchat nebo podávat jako infuze s jinými léčivými přípravky. Kyprolis se nesmí podávat 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 tetrakolol pomocnou látku. Kojící 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 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:** Vyhodnoťte dušnost z důvodu vyloučení kardiopulmonální nemoci včetně srdečního selhání a plicních syndromů. **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:** 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 (TLS):** Pacienti s velkou zátěží nádorovým onemocněním mají být považováni za pacienty s vyšším rizikem TLS. **Infuzní reakce:** Byly hlášeny případy infuzních 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 tromboembolických příhod včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie s fatálními následky. Na základě individuálního posouzení rizika a přínosu se má zvážit tromboprophylaxe. **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:** 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. 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, infuzní 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 uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. 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:** listopad 2017. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznáme se úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění\*.

\* Vyměňte si, prosím, změň v informacích o léčivém přípravku. SC-CZ-CARFILZOMI-00262  
**URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.**



Amgen s.r.o., Klimentůvská 46, 110 02 Praha 1  
tel.: +420 221 773 500, [www.amgen.cz](http://www.amgen.cz)  
CZ-P-CARF-0318-062162

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2018

## TRANSFUZE A HEMATOLOGIE DNES

Online verze časopisu na: [www.prolekare.cz/tmd](http://www.prolekare.cz/tmd)

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.  
Kontakt pro dotazy: [info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz) nebo +420 602 244 819



**Vedoucí redaktor**  
prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

**Odpovědná redaktorka**  
Ing. Lenka Špíchalová  
e-mail: [lenkaspichalova@hotmail.com](mailto:lenkaspichalova@hotmail.com)

**Vydává: Česká lékařská společnost  
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.,**  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

**Pro ČLS JEP  
připravuje Mladá fronta a. s.**

**mladá fronta**

**Generální ředitel:**  
Ing. Jan Mašek

**Ředitel divize Medical Services**  
Karel Novotný, MBA

**Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP**  
MUDr. Michaela Lizierová

**Grafická úprava, sazba:**  
Jan Borovka

**Marketing a distribuce**  
ředitel marketingu a distribuce: Jaroslav Aujezdský  
Brand Manager: Petra Trojanová  
ředitelka výroby: Monika Šnaidrová

**Tisk: Grafotechna plus, s. r. o.**

**V ČR rozšiřuje:** SEND Předplatné, spol. s r.o.,  
Ve Žlábku 1800/77, hala A3, 193 00 Praha 9  
Tel.: 225 985 225, Mobil: 777 330 370  
Email: [mf@send.cz](mailto:mf@send.cz), [www.send.cz](http://www.send.cz)

**V SR:** Mediaprint Kapa – Pressegrasso, a. s.,  
Vajnorská 137, P.O. BOX 183  
831 04 Bratislava

**Vychází:** 4krát ročně  
**Předplatné:** na rok pro ČR je 320 Kč,  
SR 19,20 €, jednotlivé číslo 80 Kč,  
SR 4,80 €.

**Informace o předplatném podává  
a objednávky předplatitelů přijímá:**  
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 296 181 805  
e-mail: [nto@cls.cz](mailto:nto@cls.cz)

**Inzerce:** Ing. Kristína Kupcová  
[kupcova@mf.cz](mailto:kupcova@mf.cz); 225 276 355

**Rukopisy zasílejte v elektronické formě na adresu:**

[Edgar.Faber@fnol.cz](mailto:Edgar.Faber@fnol.cz),  
prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.,  
Hemato-onkologická klinika FN Olomouc,  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Rukopis byl předán do výroby 12. 3. 2018.  
Zaslané příspěvky se nevracejí.

Zaslané příspěvky se nevracejí.

**Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné  
nakladatelské právo k jeho užití.**

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořízování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Milé kolegyně, vážení kolegové,

právě jste otevřeli pátou reedici doporučení „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. Experti České a Slovenské republiky na diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu pracovali na doporučeních více než jeden rok. Od roku 2012 došlo k řadě změn, především přibylo 5 nových léků. Přesto jsme se snažili rozsah doporučení udržet podobný. Děkujeme všem spolupracovníkům, kteří nám pomáhali při přípravě doporučení.

Chápeme, že hematolog či hematolog potřeby jisté zjednodušení při každodenním rozhodování. Vstupní souhrnná část obsahuje klíčová doporučení a přehledné tabulky, které slouží k tomuto účelu. Těm z vás, kteří chtějí znát důvody pro daná dílčí doporučení, je plně k dispozici příslušná kapitola včetně citované literatury. Pro všechny z vás jsou k dispozici doporučené léčebné protokoly ke stažení na webu České myelomové skupiny ([www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz)).

Za 6 let od minulého vydání doporučení, respektive 4 roky od vydání doplňků, vidíme významné změny a také řadu rozpaků. Zdá se, že po schválení všech léčebných kombinací, které prokázaly účinnost v randomizovaných klinických studiích, bude mít lékař a nemocný na výběr v relapsu nejméně z 6–7 léčebných možností. Jde o významný posun v léčebné strategii. Vlastní zkušenosti jsou nedocenitelné. Rozpaky pochopitelné. Pravdou také je, že nás čeká řada překvapení, neboť ne všechny nové kombinace jsou automaticky účinnější než stávající standard.

Chtěli bychom upozornit na nutnost respektování jednoduchých, ale důležitých věcí – diagnostických kritérií, zápisu diagnózy a správného pojmenování onemocnění. Asymptomatický myelom se opět změnil na doutnající mnohočetný myelom, dobrou zprávou je, že symptomatický mnohočetný myelom zůstává. Ten první je indikovaný k pozorování, ten druhý k léčbě. Velmi podstatné je použití správných kritérií pro hodnocení léčby, správné definice relapsu či progresu onemocnění včetně udání všech důležitých informací o léčbě a nežádoucích účincích. Jen tak můžeme správně vyhodnotit účinnost dané léčby a následně zvolit optimální léčebnou strategii relapsu onemocnění. Je velmi důležité, abychom takto všichni pracovali a spolupracovali, zvláště pak při předávání nemocných z pracoviště na pracoviště.

Doporučení jsou vydávána v době, kdy máme k dispozici vysoce účinné léky, které zásadně prodlužují život našim nemocným. V doporučeních jsou uvedeny postupy, které mimo rámec schválené registrace léků nabízí na základě nejnovějších vědeckých a klinických poznatků léčebné postupy, které optimalizují poměr

mezi účinností a toxicitou léčebného režimu. Je pochopitelné, že stávající dávkování se liší od dávkování v registračních studiích, které v některých případech vedlo k častějšímu a vyššímu stupni nežádoucích účinků, než je s odstupem času po zavedení optimalizačních opatření akceptovatelné. Vedlejší účinky léčby, zvláště ty dlouhodobé, mohou zásadně ovlivnit kvalitu života nemocných po úspěšné léčbě. I v Evropě je již vidět postupný ústup od alkylačních léků, zvláště pak perorálního melfalanu, který je do řady kombinací nevhodný. Optimalizaci použití thalidomidu, bortezomibu, lenalidomidu a pomalidomidu lze považovat za ukončenou. Probíhá optimalizace použití trojkombinací a nejnověji čtyřkombinací, které zpravidla obsahují dva nové a vysoce nákladné léky. Jde o nekončící proces, který v různém rozsahu čeká každý nový účinný lék. Skutečnost reflektují a budou reflektovat i stávající doporučení – vedle registračních randomizovaných studií uvádí i možnosti vedoucí k optimalizaci použití účinných léků tak, jak jsou dostupná data v rámci světa.

Cíl léčby musí být zaměřen na pacienta. Ve stávajícím světle poznatků a dlouhodobých zkušeností s intenzivními režimy je reálná možnost vyléčení nemocných s mnohočetným myelomem. Jde zatím jen o určitý podíl nemocných dosahující dlouhodobé kompletní remise onemocnění, nicméně jde o zásadní průlom v nazírání na toto nádorové onemocnění. Mnohočetný myelom je vyléčitelný, je-li vstupně použit intenzivní kombinovaný režim. U nově diagnostikovaných nemocných proto doporučujeme použít vždy, když to jde, maximálně možnou intenzivní léčbu s cílem dosažení kompletní remise onemocnění. Nově je kladen důraz na dosažení MRD negativity (MRD – „*minimal residual disease*“). Jde pravděpodobně o klíčový prognostický ukazatel nezávislý na typu léčby. Jeho dosažení je předpokladem možnosti vyléčení, přinejmenším však předpokladem dlouhodobého přežití. I tento trend nová doporučení sledují. Naopak víme, že stávajícími možnostmi léčby jakýkoliv relaps či progresi onemocnění již nevyлéčíme. Přesto dnes v 1.–3. relapsu používáme nové léčebné kombinace, které dosahují mimořádně dobrých výstupů. Umožňují nám kontrolovat několik relapsů onemocnění, což v reálném životě znamená prodloužení života o řadu let.

Cíle léčby u nemocných s pokročilým onemocněním jsou často mnohem skromnější, postup je velmi individuální a i dosažení stabilního onemocnění na delší dobu než 4–6 měsíců může být považováno za významný léčebný úspěch. Naše doporučení myslí na tyto léčebné alternativy. Dlouhodobé přežití nad 10 let se dnes týká již téměř poloviny nemocných s mnohočetným myelomem a bylo jednoznačně dosaženo díky novým

účinným lékům, které můžeme nemocným nabídnout v relapsu onemocnění.

V neposlední řadě naše léčba musí být racionální a ekonomicky akceptovatelná. Není účelem doporučení řešit ekonomickou stránku léčby. Chceme však zdůraznit, že jsme si vědomi této problematiky, neboť účinné léky dnešní doby jsou mimořádně ekonomicky náročné a tento problém nelze přehlížet. Nepochybně i stávající nastavení však přispívají zásadním způsobem k racionálnímu používání účinných léků. Víme, že již několik let dochází k zásadní kumulaci nemocných s mnohočetným myelomem na hematologických pracovištích, a to právě díky úspěšnosti léčby. Naši nemocní žijí déle,

to je dobrá zpráva. Ale dvojnásobný počet nemocných nemůže být ošetřován stále stejně kvalitně stejným počtem lékařů a sester disponujícím stále stejně velkým objemem peněz na ošetření našich nemocných a stále stejně velkým lůžkovým fondem. V roce 2017 jsme otevřeně a opakovaně upozornili na skutečnost, že léčba pro nemocné s mnohočetným myelomem se stala různě dostupnou v jednotlivých regionech naší republiky. Jde o vážný signál, že s financováním inovativních léků není vše v pořádku.

Jsme rádi, že jde stále o společná diagnostická a léčebná doporučení platná jak v České republice, tak ve Slovenské republice.

Za Českou myelomovou skupinu  
**prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.**  
předseda CMG

Za Slovenskú myelómovú spoločnosť  
**MUDr. Zdenka Štefániková, CSc.**  
předseda SMYS

## PODĚKOVÁNÍ

Poděkování patří zvláště **Ing. Lence Mrštákové** za pomoc při organizování práce na guidelines a finální úpravy. Poděkování rovněž patří **Ivetě Mareschové, Mgr. Lucii Adamusové** a **MUDr. Tereze Popkové** za kontrolu a editaci textů a další organizační práci.

Děkujeme rovněž všem recenzentům jednotlivých kapitol.

Tato práce byla vytvořena s grantovou podporou výzkumného projektu program PROGRES Q40/08.



# DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

## A. DIAGNOSTIKA

Tab. 1 Iničiální vyšetření u pacienta s mnohočetným myelomem

Screeningové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem	Speciální testy indikované u některých nemocných
Krevní obraz, sedimentace erytrocytů	Aspirát kostní dřeně, případně trepanobiopsie	Cytogenetické vyšetření kostní dřeně + FISH	Krevní obraz	Imunohistologie a průtoková cytometrie kostní dřeně, NGS
Ionty včetně Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina	Imunofixační vyšetření přítomnosti monoklonálního Ig v krvi a moči	Kvantifikace MIG v krvi a moči (denzitometrické stanovení)	Urea, kreatinin, clearance kreatininu, Ca, albumin	Hladina vitamínu B <sub>12</sub> a kyseliny listové, přímý a nepřímý antiglobulinový test v případě makrocytózy
Elektroforéza séra a moči	Volné lehké řetězce v krvi	Ca, albumin, beta-2 mikroglobulin	LD, CRP	MR, CT, PET/CT, MIBI
Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů			Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů	
Rentgenový snímek suspektní oblasti	Rentgenové vyšetření skeletu nebo „low-dose-CT“ skeletu	Rentgenové vyšetření skeletu, LD-CT, PET-CT		

Upraveno a doplněno podle [Kumar, 2016; Munshi, 2017; Smith, 2005; Terpos, 2015]

Vysvětlivky: FISH – fluorescenční in situ hybridizace; NGS – sekvenování další generace; Ig – imunoglobulin; MIG – monoklonální imunoglobulin; LD – laktátdehydrogenáza; CRP – C reaktivní protein; MR – magnetická rezonance; CT – počítačová tomografie; PET/CT – pozitronová emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií; MIBI – radionuklidové vyšetření pomocí technecia sestambi.

Tab. 2 Srovnání kritérií MGUS, asymptomatického a symptomatického mnohočetného myelomu

MGUS	Doutnající myelom	Mnohočetný myelom
Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/l	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru ≥ 30 g/l	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/ nebo v moči (bez specifikace koncentrace).
Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).	a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni ≥ 10 %	V kostní dřeni je přítomno ≥ 10 % klonálních plazmocytů anebo je plazmocytom prokázán biopsií tkáně (možné i méně v případě přítomnosti CRAB).
Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou další symptomy.	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem, tak jak je definováno v níže uvedené tabulce „CRAB“.
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba. Není přítomna AL-amyloidóza nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.	<b>„Ultra high risk“ doutnající mnohočetný myelom</b> = infiltrace kostní dřeně ≥ 60 % klon. plazmocytů nebo poměr postiž./nepostižených FLC v séru ≥ 100 nebo >1 ložisko při MRI ⇒ indik. léčba	<b>Symptomatický nesekreční myelom</b> Infiltrace kostní dřeně ≥ 10 % klonálních plazmocytů, bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale se známkami poškození orgánů.

Upraveno pro diagnostická doporučení 2018 podle [Doporučení International Myeloma Working Group]



**Tab. 3** Kritéria solitárního kostního plazmocyтому\*

Biopticky prokázané solitární ložisko, destrukce kosti solitárním ložiskem plazmatických buněk.
Rentgenový snímek, MRI nebo PET nesmí prokazovat další ložiska.
Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.
Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.
Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

[International Myeloma Working Group 2003]

\*Pro diagnózu solitárního kostního plazmocyтому musí být splněny všechny uvedené podmínky.

**Tab. 4** Kritéria solitárního mimokostního (extramedulárního) plazmocyтому\*

Biopticky prokázané solitární extramedulární ložisko klonálních plazmatických buněk.
Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.
Rentgenový snímek, MRI nebo PET nesmí prokazovat další ložiska.
Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.
Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace

[International Myeloma Working Group, 2003]

\*Pro diagnózu solitárního mimokostního plazmocyтому musí být splněny všechny uvedené podmínky.

**Tab. 5** Kritéria plazmocelulární leukemie

Absolutní počet plazmatických buněk v periferní krvi je $\geq 2,0 \times 10^9/l$ .
Plazmatické buňky tvoří > 20 % všech krvinek bílé řady v periferním krevním obraze.
Monoklonální imunoglobulin může, ale nemusí být přítomen.

[International Myeloma Working Group 2003]

**Tab. 6** Revidovaná diagnostická kritéria mnohočetného myelomu

<p>Počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřev <math>\geq 10</math> % nebo biopticky potvrzený kostní nebo extramedulární plazmocytom1 a přítomnost jedné nebo více následujících skutečností s myelomem souvisejících (MDE = „myeloma defining events“):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• známky poškození orgánů nebo tkání podmíněné proliferací plazmatických buněk, zejména: <ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperkalcémie: koncentrace sérového Ca o &gt; 0,25 mmol/l (1 mg/dl) vyšší než horní limit normálního rozmezí nebo &gt; 2,75 mmol/l (11 mg/dl)</li> <li>- renální insuficience: snížení clearance kreatininu &lt; 40 ml/min (= 0,67 ml/s) nebo koncentrace sérového kreatininu &gt; 177 <math>\mu</math>mol/l (2 mg/dl)</li> <li>- anémie: koncentrace hemoglobinu o &gt; 20 g/l nižší než dolní limit normálního rozmezí nebo &lt; 100 g/l</li> <li>- kostní postižení: jedno nebo více osteolytických ložisek na RTG skeletu, CT nebo CT/PET<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• jedna nebo více z následujících známek maligního procesu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřev <math>\geq 60</math> %<sup>1</sup></li> <li>- poměr postižených/nepostiženým volným řetězcům v séru <math>\geq 100</math><sup>3</sup></li> <li>- &gt;1 ložisko při vyšetření pomocí MRI<sup>4</sup></li> </ul> </li> </ul>
--

[Rajkumar, 2014]

<sup>1</sup> Klonalita by měla být stanovena pomocí průkazu  $\kappa/\lambda$  restrikce lehkých řetězců při vyšetření pomocí průtokové cytometrie, imunohistochemie nebo imunofluorescence, počet plazmatických buněk by měl být přednostně stanoven z biopsie kostní dřev; v případě rozdílu v procentuálním zastoupení plazmatických buněk zjištěném v aspirátu a bioptickém vzorku by měla být použita vyšší hodnota.

<sup>2</sup> Pokud je počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřev < 10 %, pak je nutná přítomnost více než jednoho ložiska k odlišení od solitárního plazmocyтому s minimálním postižením kostní dřev.

<sup>3</sup> Při použití stanovení pomocí metody Freelite® (The Binding Site, Birmingham, UK).

<sup>4</sup> Velikost ložiska musí být minimálně 5 mm.

**Tab. 7** Revidovaná diagnostická kritéria „smoldering“ (doutnajícího, asymptomatického) mnohočetného myelomu Pro diagnózu je nutné splnění obou následujících kritérií:

Koncentrace monoklonálního proteinu v séru (IgG nebo IgA) $\geq 30$ g/l nebo $\geq 500$ mg/24hod v moči a/nebo počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni 10 – 60 %.
Nepřítomnost výše uvedených skutečností souvisejících s myelomem nebo amyloidóza.

[Rajkumar, 2014]

**Tab. 8** Stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu

I. stadium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: koncentrace Hb > 100 g/l koncentrace Ca < 3 mmol/l normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrece lehkých řetězců v moči < 4 g/24 hodin.	Masa nádorových buněk: < $0,6 \times 10^{12}/m^2$
II. stadium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.	$0,6-1,2 \times 10^{12}/m^2$
III. stadium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: koncentrace hemoglobinu < 85 g/l zvýšená koncentrace Ca > 3 mmol/l pokročilé postižení skeletu s mnohočetnými osteolytickými ložisky a/nebo zlomeninami vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vyloučení > 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	> $1,2 \times 10^{12}/m^2$
Subklasifikace: A – kreatinin < 177 $\mu$ mol/l (2 mg/ml) B – renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 177 $\mu$ mol/l		

Podle [Durieho a Salmona, 1975]

**Tab. 9** Mezinárodní prognostický index (ISS) pro mnohočetný myelom

Klinické stadium	Beta2-mikroglobulin (mg/l)	Abumin (g/l)
I	< 3,5 a současně	$\geq 35$
II	< 3,5 a současně	< 35
	nebo 3,5 – 5,5	
III	> 5,5	

[Greipp, 2005]

**Tab. 10** Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-ISS) mnohočetného myelomu

R-ISS stadium	Kritéria
I	ISS stadium I a standardně riziková cytogenetika při vyšetření iFISH a normální koncentrace LDH
II	Nejsou splněna kritéria R-ISS I ani III
III	ISS stadium III a současně vysoce rizikové cytogenetické změny při vyšetření iFISH nebo zvýšené LDH

[Palumbo, 2015]

Vysoce rizikové cytogenetické změny – přítomnost del(17p) a/nebo translokace t(4;14) a/ nebo translokace t(14;16) při iFISH; standardní riziko = nebyla prokázána žádná z uvedených změn.

Tab. 11 Klasifikace monoklonálních gamapatií neurčeného významu

Nízké riziko	M-Ig < 15 g/l, typ IgG a poměr FLC v normě
Nízké-střední riziko	1 podmínka nesplněna
Vysoké-střední riziko	2 podmínky nesplněny
Vysoké riziko	Nesplněna žádná podmínka

[Kyle, 2010]

Poznámka: Ve skupině nízkého rizika je pouze 5% riziko přechodu do obrazu maligní monoklonální gamapatie do 20 let od stanovení diagnózy MGUS, ve skupině vysokého rizika je pak výše tohoto rizika již 58 %!

Vysvětlivka: FLC – volné lehké řetězce.

## B. ZÁPIS DIAGNÓZY

### Správný a úplný zápis vstupní diagnózy mnohočetný myelom

Správným diagnostickým výstupem je dnes např. následný vzorový zápis:

**Smoldering MM IgA-kappa; D-S IA, R-ISS 1 (event. ISS 1) datum dg.**

– léčba není indikována

**Mnohočetný myelom IgG-lambda (poškození ledvin, mnohočetná osteolytická ložiska);**

**D-S IIIB, ISS 3, R-ISS 2 (poz. del 13, translokace neg., del 17 neg., amplifikace 1q21 neg.); datum dg.**  
– indikováno zahájení léčby.

**MGUS IgG-kappa, nízké riziko transformace**  
– doporučeny pravidelné kontroly á 12–18 měsíců od druhého roku sledování

**MGUS IgG-kappa, nízké až střední riziko transformace**

– doporučeny pravidelné kontroly á 6–12 měsíců od druhého roku sledování

**MGUS IgG-kappa, střední až vysoké riziko transformace**

– doporučeny pravidelné kontroly á 4–6 měsíců od druhého roku sledování

**MGUS IgG-kappa, vysoké riziko transformace**  
– doporučeny pravidelné kontroly á 2–4 měsíce od druhého roku sledování

## C. KRITÉRIA PRO HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ÚČINNOSTI A DLOUHODOBÉ ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY

Tab. 12 Standardní definice dosažených léčebných odpovědí u MM podle IMWG 2006 a 2011

mCR «Molecular Remission »	CR + negativní ASO-PCR (senzitivita 10 <sup>-6</sup> )
iCR «Immunophenotypic Remission »	sCR + nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni při vyšetření min. 10 <sup>6</sup> buněk při použití > 4barevné průtokové cytometrie
sCR «stringent CR»	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie nebo imunofenotypizace
CR «Complete Remission »	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni (≤ 5 %) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR “Very Good PR”	≥ 90 % pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin nebo jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR «Partial Remission”	≥ 50 % pokles původní koncentrace M-Ig v séru a ≥ 90 % pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin a ≥ 50 % zmenšení velikosti event. plazmocytomu
MR «Minimal Remission“	25–49% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50–89% pokles původní koncentrace M-Ig v moči a 25–49% zmenšení velikosti event. plazmocytomu
SD «Stable disease“ PD	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
«Progressive disease “	≥ 25% nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcemie nebo jiné známky zhoršování stavu = podrobnější kritéria jsou uvedena dále v textu

Vysvětlivky: ASO-PCR – polymerázová řetězová reakce; mCR – molekulární kompletní remise; iCR – kompletní remise potvrzena průtokovou cytometrií; sCR – přísná kompletní remise; FLC – volné lehké řetězce; CR – kompletní remise; VGPR – velmi dobrá parciální remise; PR – parciální remise; MR – minimální remise; SD – stabilní nemoc; PD – progresivní nemoc.

Tab. 13 Definice minimální reziduální choroby podle IMWG 2016

Trvající <i>MRD-negativita</i>	MRD negativita při vyšetření kostní dřeně (pomocí průtokové cytometrie nebo NGS nebo obojí) a při zobrazovacím vyšetření (PET/CT, eventuálně MR/PET/CT) trvajícím minimálně 1 rok
„Flow“ <i>MRD-negativita</i>	Absence fenotypově abnormálních klonálních plazmatických buněk v aspirátu kostní dřeně při použití Euroflow nebo obdobného protokolu s minimální citlivostí 1 z 10 <sup>5</sup> jaderných buněk
NGS <i>MRD-negativita</i>	Absence klonu plazmatických buněk při vyšetření pomocí vyšetření NGS metodou LymphoSIGHT nebo ekvivalentní validovanou metodou s minimální citlivostí 1 z 10 <sup>5</sup> jaderných buněk.
PET/CT <i>plus MRD-neg.</i>	MRD negativita stanovená pomocí průtokové cytometrie nebo NGS (viz výše) a dále normalizace zobrazení při PET/CT vyšetření.

Vysvětlivky: MRD – minimální reziduální onemocnění; PET/CT – pozitronová emisní tomografie s kombinací počítačovou tomografií; MR – magnetická rezonance; *flow* MRD – MRD stanovená pomocí průtokové cytometrie; NGS – sekvenování další generace.

Tab. 14 Současné definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi podle IMWG 2006

PFS „Progression Free Survival“	Interval od zahájení léčby do progresu nebo úmrtí (nejen na MM).
EFS «Event Free Survival „	Závisí na definici události („event“) – pro hodnocení méně vhodná, jde o období PFS v některých studiích, PFS je ale preferována.
TTP «Time to Progression“	Interval od zahájení léčby do progresu nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin).
DFS «Disease Free Survival“	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli CR = doba od jejího dosažení do relapsu onemocnění.
DOR «Duration of Response“	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli min. PR = doba od jejího dosažení do progresu nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin).
OS «Overall Survival“	Klíčový a zásadní interval od zahájení léčby nebo stanovení diagnózy (záleží na definici právě prováděné analýzy) do úmrtí.

Vysvětlivky: PFS – přežití bez progresu; MM – mnohočetný myelom; EFS – přežití bez události; TTP – čas do progresu; DFS – přežití bez známek onemocnění; DOR – trvání odpovědi; OS – celkové přežití.

## D. HODNOCENÍ NOVÉ AKTIVITY ONEMOCNĚNÍ

**Relaps onemocnění** znamená novou aktivitu onemocnění po léčbě, kterou bylo dosaženo nejméně kompletní remise onemocnění (nutná negativní imunofixace).

**Progrese onemocnění** znamená novou aktivitu onemocnění po léčbě v případě, že maximální léčebná odpověď byla horší než kompletní remise, ale lepší než minimální léčebná odpověď (pokles o 25 % od původních hodnot). Jako progresi označujeme i stav vyžadující léčbu dříve neléčené tzv. „*smoldering*“ (dříve asymptomatické) formy onemocnění.

Pojem **laboratorní relaps/progrese** používáme pro případy, kdy nejsou splněna kritéria klinického relapsu, kterými jsou projevy CRAB symptomatologie nebo vzestup koncentrace původního monoklonálního imunoglobulinu o 25 %, minimálně však o 5 g/l, a to se současnou CRAB symptomatologií nebo bez ní.

**Refrakterní myelom je definován jako onemocnění nereagující na léčbu nebo onemocnění progresující během 60 dnů od poslední léčby.** Jako nereagující onemocnění přitom můžeme označit i stav, kdy pacient nedosáhne ani minimální léčebné odpovědi nebo stav, kdy dojde k progresi onemocnění v průběhu léčby. Refrakterní myelom má dvě kategorie: **Relabující a refrakterní myelom (léčba relapsu či progresu) nebo primárně refrakterní** v případě primoléčby [Rajkumar 2011].

**Možnosti stanovení relapsu/progrese u nemocných s mnohočetným myelomem:**

- vzestup koncentrace M-Ig v séru o 25 % vstupní hodnoty v případě neléčeného onemocnění, respektive nejnižší dosažené a potvrzené hodnoty po léčbě, minimálně musí však jít o nárůst koncentrace M-Ig o 5 g/l
- vzestup koncentrace lehkých řetězců u B-J typu MM ve sběru moči/24hod o 25 % vstupní hodnoty v případě neléčeného onemocnění, respektive nejnižší



dosažené hodnoty po léčbě, minimálně však musí jít o nárůst koncentrace o více než 200 mg/24hod

- u oligosekreční, případně nesekreční formy MM, dnes můžeme při hodnocení využít stanovení koncentrace volných lehkých řetězců v séru, kdy je pro stanovení progresu nutný absolutní nárůst o více než 100 mg/l

- v případech, kdy není možné využít ani stanovení volných lehkých řetězců, je pak nutné pro průkaz relapsu/progrese provedení vyšetření kostní dřeně, kdy stanovení nové aktivity umožňuje průkaz  $\geq 10\%$  infiltrace kostní dřeně MM buňkami

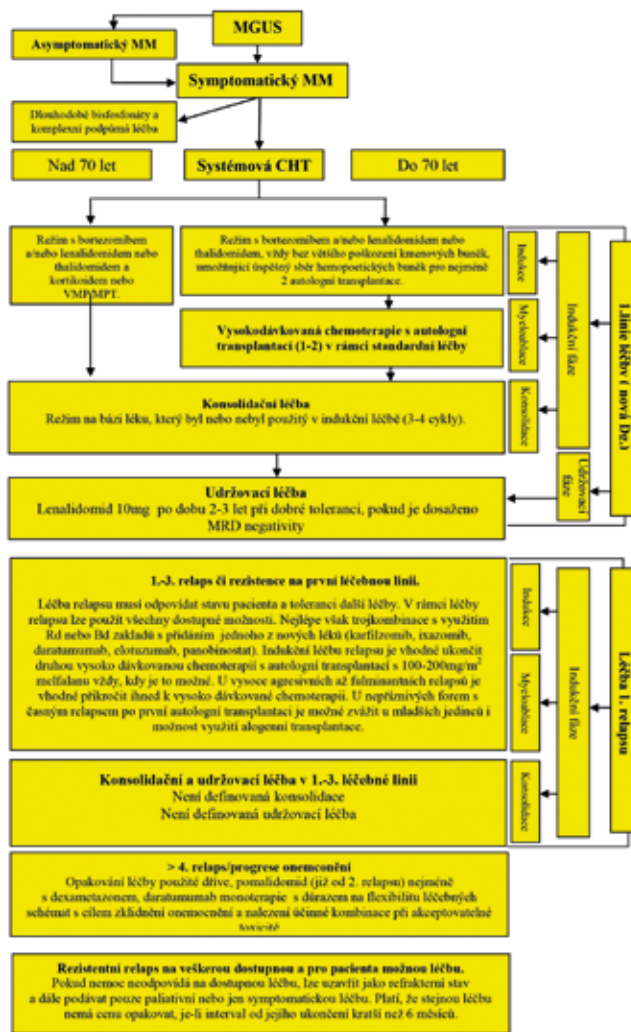
- relaps/progrese může být stanoven i na základě vzniku nového či zvětšení původního osteolytického ložiska nebo plazmocytomu měkkých tkání o více než 50 % (minimálně o 1 cm)

- nově lze aktivitu onemocnění posoudit i pomocí celotělové magnetické rezonance nebo PET/CT, které jsou zejména v případě čistě nesekreční formy spolu s vyšetřením kostní dřeně jedinými možnostmi zhodnocení, zde je však nutné mít pro srovnání výsledky vyšetření provedených po ukončení předchozí léčby.

### E. LÉČEBNÁ STRATEGIE

#### Nejdůležitější změny oproti doporučením z roku 2012

1. Lenalidomid a bortezomib jsou doporučeny používat i současně v indukční fázi onemocnění jak v primoléčbě, tak v relapsu onemocnění. Použití této kombinace k lednu 2018 nebylo registrováno a vyžaduje proto souhlas zdravotní pojišťovny.



**Obř. 1** Základní algoritmus léčby mnohočetného myelomu od roku 2018  
 Vysvětlivky: MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu; MM – mnohočetný myelom; CHT – chemoterapie; VMP – bortezomib, melfalan, prednison; MPT – melfalan, prednison, thalidomid; MRD – minimální reziduální nemoc; Rd – lenalidomid, dexametazon; Bd – bortezomib, dexametazon.

2. Posun v léčebném cíli zvláště u relapsu onemocnění. Rozhodovací algoritmy jasně definují první léčebné cíle – dosažení kompletní léčebné odpovědi (CR) potvrzené průtokovou cytometrií nebo metodami molekulární biologie v případě primoléčby a prvního relapsu onemocnění. Optimálním cílem je dosažení negativy MRD, protože tito nemocní mají nejlepší šanci na dlouhodobé bezpříznakové přežití.

3. Zařazení 6 nových léků do léčby relapsu onemocnění.

4. Poprvé existuje doporučení pro léčbu prognosticky nepříznivých myelomů na základě FISH analýzy.

**Doporučení: pro diagnostiku a léčbu vysoce prognosticky rizikové skupiny („high-risk“) nemocných s mnohočetným myelomem**

• Pro identifikaci podskupiny nemocných s vysokým rizikem pro krátké celkové přežití (tzv. „high-risk“ MM) je vhodné vstupně vyšetřit na myelomových buňkách všechny dostupné rizikové translokace IgH (t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), zisk (1q21) a stanovit, zda jde o hyperdiploidní karyotyp. Za nezbytné minimum lze považovat (t(4;14), t(14;16) a del(17p) a zisk (1q21). (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

• „Ultra-high-risk“ skupinu identifikují komplexní změny karyotypu.

• Změny se v čase vyvíjejí, proto je vhodné vyhodnotit tyto změny i před léčbou relapsu onemocnění.

• U „high-risk“ podskupiny nemocných s MM by neměly být používány dvojkombinace léků, naopak by měly být použity nejméně neúčinnější dostupné trojkombinace. Toto platí pro novou diagnózu i relaps onemocnění. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

• V primoléčbě při přítomnosti t(4;14) by měl být součástí léčebné strategie bortezomib a v indikovaných případech tandemová autologní transplantace. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

**Rozhodovací algoritmy léčby a léčebné protokoly**

Na obrázku 2 a v tabulce 15 jsou základní možnosti léčby. V tabulce 16 redukční kroky v souvislosti s vybranými faktory nemocného. Jednotlivé léčebné protokoly, jejichž přehledy jsou pravidelně aktualizovány v souboru „Léčebné protokoly CMG“ na webových stránkách CMG. Stávající platná verze a aktualizace jsou ke stažení z [www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz) (sekce mnohočetný myelom/guidelines/aktuální protokoly).

Tab. 15 Přehled doporučených léčebných režimů

Nová diagnóza	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT*	VRD, VTD, CVD	MEL 200 mg/m <sup>2</sup> 1-2x	VRD, VTD, CVD	R 10 mg
Nevhodní k AT	VMP, VRD, VTD, CVD, RD,	MEL 100 mg/m <sup>2</sup>	VRD, VTD, CVD	R 10 mg
<b>1.-2. relaps</b>	<b>Indukce</b>	<b>Myeloablace</b>	<b>Konsolidace</b>	<b>Udržovací léčba</b>
Vhodní k AT	KRD, IRD, VRD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT	MEL 200 mg/m <sup>2</sup> 1-2x	-	-
Nevhodní k AT	KRD, IRD, VRD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT	MEL 100 mg/m <sup>2</sup>	-	-
≥ 3. relaps	<b>Indukce</b>	<b>Myeloablace</b>	<b>Konsolidace</b>	<b>Udržovací léčba</b>
	Stejně režimy jako v 1.-  2. relapsu + PD, C-PD, Pano-VD, Daratumumab, Bendamustin-VD/D	MEL 100-200 mg/m <sup>2</sup>	-	-

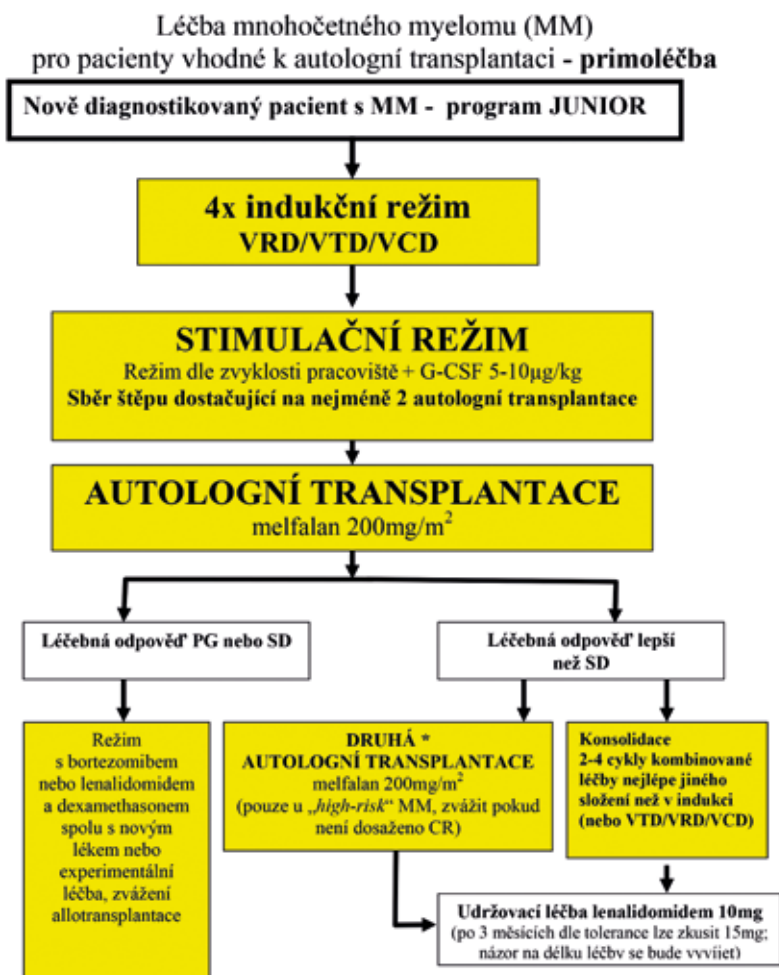
\*AT - autologní transplantace

Tab. 16 Léčebný algoritmus pro nemocné s MM nad 65 let podle rizikových faktorů\*

Dávka úrovně 0	Dávka úrovně - 1	Dávka úrovně - 2
<b>Lenalidomid</b> 25 mg/denně den 1-21/4 týdny	15 mg/denně den 1-21/4 týdny	10 mg/denně den 1-21/4 týdny
<b>Thalidomid</b> 100 mg/denně	50 mg/denně	50 mg ob den
<b>Bortezomib</b> 1,3 mg/m <sup>2</sup> den 1, 8, 15, 22/5 týdnů	1,0 mg/m <sup>2</sup> den 1, 8, 15, 22/5 týdnů	1,3 mg/m <sup>2</sup> den 1, 15/4 týdny
<b>Melfalan</b> 0,2 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	0,15 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	0,10 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů
<b>Prednison</b> 2 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	1,5 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	1 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů

(modifikace podle [Palumbo, NEJM 2011])

\*Rizikové faktory jsou mírná, střední nebo vysoká slabost či chatrnost vyžadující pomoc v běžném životě, v praxi i zhoršený status performance; další interní nemoci (porucha funkce některého z důležitých orgánů – srdce, ledviny, plíce, játra, jiné). Dávka úrovně 0 je standardní dávkou pro běžné nemocné bez rizikových faktorů. Dávka úrovně -1 je vstupní dávkou u nemocných s jedním rizikovým faktorem. Dávka úrovně -2 je vstupní dávkou u nemocných s jedním rizikovým faktorem a nežádoucími účinky léčby st. 3-4 mimo hematologické.



**Obr. 2** Primoléčba onemocnění u nemocných vhodných k autologní transplantaci\*  
\***Jak autologní transplantace, tak konsolidace jsou možné možnosti volby** dalšího postupu, je-li cílem dosažení hluboké remise (kompletní remise potvrzena průtokovou cytometrií nebo metodami molekulární biologie v primoléčbě).  
Vysvětlivky: MM – mnohočetný myelom; VRD – bortezomib, lenalidomid, dexametazon; VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon; VCD – bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon; G-CSF – granulocytární kolonie stimulující růstový faktor; PG – progrese; SD – stabilní onemocnění; CR – kompletní remise.

## F. LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

### Doporučení pro léčbu thalidomidem

- Thalidomid je účinným lékem s významnou toxicitou. V primoléčbě by léčebný režim výhradně na bázi thalidomidu neměl být první volbou, pokud jsou k dispozici účinnější a bezpečnější léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Thalidomid je účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Kombinované režimy na bázi thalidomidu jsou účinnější než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) a glukokortikoidu a případně bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia), v budoucnosti případně novými léky na základě dostupným dat (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Je doporučeno používat thalidomid v běžné dávce 100 mg denně večer před spaním v indukční léčbě a v udržovací léčbě nebo lépe krátkodobé konsolidační léčbě. Minimální dávka není stanovena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Thalidomid nepřekonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací a neměl by tedy být lékem první volby u těchto nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití nízkomolekulárního heparinu nebo kyseliny acetylsalicylové jako profylaxe žilní trombózy po dobu léčby, použití laxativ a použití thalidomidu večer před spaním (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Polyneuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem thalidomidu. Časná redukce dávky a časná zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program daný regulačními úřady (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Konsolidační léčba režimem s thalidomidem je účinná a měla by být jednou z léčebných modalit po provedení vstupní indukční a případně myeloablativní léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU LENALIDOMIDEM

- Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu i k léčbě nově diagnostikovaného onemocnění nejméně v kombinaci s dexa-

metazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia); je indikován k udržovací léčbě po provedení autologní transplantace (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Základním režimem podle SPC přípravku u RRMM i NDMM je kombinovaný režim lenalidomidu s dexametazonem. Doporučené dávkování přípravku a počáteční dávka je 25 mg denně perorálně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28denním cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). V udržovací léčbě se podává lenalidomid v monoterapii, počáteční dávka je 10 mg denně perorálně po dobu 28 dnů v 28denním cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim na bázi lenalidomidu by měl být podáván podle SPC a registračních studií až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním nového léku s biologickým mechanismem účinku prokázaly u předlčených nemocných (karfilzomib, daratumumab, elotuzumab, ixazomib) i u nově diagnostikovaného onemocnění (bortezomib) zásadní zlepšení léčebného účinku i prognózy. Trojkombinace léků mají vyšší účinnost než dvojkombinace Len/Dex (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Dle doporučení myelomové sekce ČHS by měly být proto kombinované režimy upřednostňovány.

- Užití nízké dávky dexametazonu v kombinaci s lenalidomidem vykazuje lepší toleranci léčby bez ztráty účinnosti ve srovnání s vysokou dávkou dexametazonu (480 mg/cykus) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Tolerance léčby lenalidomidem závisí na stavu předlčenosti a tomu musí být upraveno dávkování lenalidomidu v průběhu léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu 4).

- Neutropenie a trombocytopenie jsou nejčastější nežádoucí účinky, které jsou předvídatelné a zvládnutelné. Neutropenii je možné zvládnout kombinací podávání růstového faktoru pro granulocyty (G-CSF), modifikací dávek lenalidomidu či přerušением léčby. Trombocytopenii lze zvládnout transfuzemi destiček, modifikací dávek lenalidomidu či přerušением léčby.

- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby. Profylaxe kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) je vhodná u pacientů se standardním rizikem venozního tromboembolismu (VTE). Pro pacienty s vyšším rizikem je doporučeno použít LMWH v profylaktických dávkách (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).



- Před zahájením léčby lenalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rovněž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučeno realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Použití lenalidomidu nezpůsobuje závažnou polyneuropatii. Je proto lékem volby u pacientů se závažnější formou polyneuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem zvyšuje riziko vzniku sekundárních primárních malignit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Tato kombinace léků je relativně kontraindikovaná a to obecně u všech nemocných s mnohočetným myelomem.

- Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU POMALIDOMIDEM

- Pomalidomid je v kombinaci nejméně s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata, zahrnující jak lenalidomid, tak i bortezomib a jsou refrakterní na poslední podávanou léčbu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Pomalidomid se podává perorálně ve startovací dávce 4 mg jednou denně ve dnech 1-21 v 28denním cyklu. Léčba pokračuje do progresu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Přidání třetího léku k pomalidomidu a dexametazonu je možné, nezvyšuje toxicitu a zvyšuje počet léčebných odpovědí nejméně v případě bortezomibu a cyklofosfamidu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Pomalidomid lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese. Profylaxe kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) je vhodná u pacientů se standardním rizikem venózního tromboembolismu (VTE). Je doporučeno použít LMWH v profylaktických dávkách pro pacienty s vyšším rizikem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Použití pomalidomidu nezpůsobuje ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Pomalidomid je možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Pomalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Před zahájením léčby pomalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rovněž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučeno realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU BORTEZOMIBEM

- Bortezomib je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a imunomodulační látkou (především režim VRD) lze považovat za nejúčinnější dostupné režimy dobře tolerované nemocnými v primoléčbě v roce 2018. Jde současně o účinné režimy v relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib pro primoléčbu).

- Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a alkylační látkou (melfalan, cyklofosfamid) patří mezi účinné režimy v primoléčbě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Použití monoterapie až na výjimky nelze považovat za správný postup.

- Optimální dávkování není stanoveno. Dle SPC produktu je bortezomib v dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> s. c. nebo i. v. podáván v monoterapii či kombinaci ve dny 1, 4, 8, 11 v 21denním cyklu. Stávající doporučení však upřednostňují méně intenzivní režimy s prodloužením intervalu mezi dávkami (dny 1, 8, 15, 22 v 28denním cyklu) a podkožní aplikací bortezomibu, které dosahují podobných léčebných výsledků se zásadním snížením nežádoucích účinků. U vysoce fragilních nemocných může být dávkování výrazně individuální (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Počet aplikací bortezomibu v případě dobré tolerance je regulován úhradovou vyhláškou – v kombinaci s melfalanem maximálně 52 aplikací (u dosud neléčených pacientů nevhodných k autologní transplantaci), u pacientů vhodných k autologní

transplantaci pak v kombinaci s thalidomidem a dexametazonem 24 aplikací. Počet aplikací při progresi nemoci je limitován počtem 44 aplikací. V případě dobré tolerance může být režim podávaný až do následné progresy (stupeň doporučení C úroveň důkazu IV).

- Bortezomib v kombinovaném režimu je doporučen jako lék první volby u nemocných s renálním selháním, u kterých může být použit bez nutnosti redukce dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Bortezomib částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací, zvláště translokací IgH, a měl by proto být jedním z léků první volby u těchto nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Bortezomib nezvyšuje riziko tromboembolické nemoci. U nemocných s anamnézou či vysokým rizikem tromboembolické nemoci je jeho aplikace upřednostněna (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití acykloviru v dávce nejméně 200–400 mg 1x denně, zvýšený pitný režim a antidiarhoická medikace večer a následující den ráno po aplikaci bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Subkutánní aplikace, časná redukce dávky nebo prodloužení intervalů mezi dávkami na 1x týdně a případně časné zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU KARFILZOMIBEM

- Karfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem po nejméně 1 léčebné linii v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Karfilzomib nemá být používán v monoterapii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib), ale nejméně s dexametazonem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa).

- Karfilzomib se podává intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván nejprve v dávce 20 mg/m<sup>2</sup> i. v. V případě tolerance léku se následně od 8. dne prvního cyklu dávka zvyšuje na 27 mg/m<sup>2</sup> v případě režimu s lenalidomidem a dexametazonem (režim KRd) a na 56

mg/m<sup>2</sup> v případě kombinace s dexametazonem (režim KD). Léčba pokračuje do progresy onemocnění podle SPC léku (pro režim KRd je podání karfilzomibu limitované na 18 měsíců) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Při použití karfilzomibu je doporučeno aktivně řešit problematiku hypertenze a hypervolemie vstupně i v průběhu léčby, neboť se mohou podílet na vzniku srdečního selhání u predisponovaných jedinců a starších nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU IXAZOMIBEM

- Ixazomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem po 1–3 léčebných liniích v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Ixazomib se podává perorálně jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle ve vstupní dávce 4 mg jednou týdně (den 1, 8, 15) v 28denních cyklech. Léčba pokračuje do progresy onemocnění podle SPC léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Ixazomib v kombinovaném režimu Ixa/Len/Dex významně zlepšuje výstupy u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. vysoké riziko na základě definice chromozomálních abnormalit včetně skupiny nemocných s amplifikací 1q21) a podle jedné randomizované studie tuto negativní prognózu překonává (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU DARATUMUMABEM

- Daratumumab v monoterapii je indikován u pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali léčbu obsahující jak proteasomový inhibitor, tak imunomodulační látku, a u kterých došlo k progresi onemocnění při poslední léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Daratumumab se podává intravenózně v dávce 16 mg/kg:

a) v případě monoterapie nebo kombinace s lenalidomidem a dexametazonem, kdy 1. cyklus léčby má 4 týdny, se daratumumab podává v prvních 2 cyklech každý týden (den 1, 8, 15, 22); v cyklech 3–6 pak každé 2 týdny (den 1, 15) a následně již jen každé 4 týdny (den 1) až do progresse onemocnění či neakceptovatelné toxicity.

b) v případě kombinace s bortezumibem a dexametazonem, kdy 1 cyklus léčby má 3 týdny: cyklus 1 až 3 – každý týden (den 1, 8, 15), cyklus 4 až 8 – 1x za 3 týdny, cyklus 9 a dále 1x za 4 týdny až do progresse onemocnění či neakceptovatelné toxicity.

- Reakce spojené s infuzí (IRRs) jsou typickým a nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s podáním daratumumabu, vyskytující se přibližně u 50 % léčených. Je doporučeno aplikovat premedikaci v podobě kortikoidů, antihistaminik a paracetamolu 30–60 minut před zahájením infuze, stejně jako podat první infuzi velmi pomalu (cca 6 hodin) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Vzhledem k interferenci daratumumabu v rámci předtransfuzního vyšetření je doporučeno provést vstupní imunohematologická vyšetření ještě před zahájením léčby a tak dopředu zajistit dostupnost antigenně kompatibilních erytrocytových transfuzních přípravků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV). Kompletní přehled edukačních materiálů k této problematice je umístěn na stránkách SÚKLu (<http://www.sukl.cz/leciva/rok-2016>).

- Je doporučena profylaxe pomocí antivirotik v rámci prevence reaktivace *herpes zoster*, a to po dobu léčby a minimálně ještě 3 měsíce po ukončení léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ELOTUZUMABEM

- Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali 1–3 předchozí léčebné linie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Elotuzumab se podává intravenózně v dávce 10 mg/kg: v 1. a 2. cyklu – 1x týdně (den 1, 8, 15, 22), od 3. cyklu – dále 1x za 2 týdny (den 1, 15) až do progresse onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

- Před zahájením infuze je doporučeno aplikovat premedikaci v podobě kortikoidů, antihistaminik a paracetamolu 30–60 minut v rámci prevence rozvoje IRRs. Doporučená rychlost infuze elotuzumabu je 5 ml/min (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Elotuzumab lze bezpečně podávat u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU PANOBINOSTATEM

- Panobinostat je v kombinaci s bortezumibem a dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dvě předchozí linie léčby včetně bortezumibu a imuno-modulačního léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Doporučená zahajovací dávka panobinostatu je 20 mg, podávaná perorálně jednou denně ve dnech 1, 3, 5, 8, 10 a 12 během 21denního cyklu. Pacienti by měli být nejdříve léčeni osmi cykly. Doporučuje se, aby pacienti profitující z léčby pokračovali v léčbě dalšími osmi cykly. Celkové trvání léčby je tedy až 16 cyklů (48 týdnů).

- Úprava zahajovací dávky u nemocných s lehkou až těžkou poruchou funkcí ledvin není nutná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- U pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí by se měla léčba zahajovat sníženou dávkou panobinostatu, a to 15 mg během prvního cyklu léčby. Na základě snášenlivosti pacienta může být zvažováno zvýšení dávky z 15 mg na 20 mg. Pacienti se středně těžkou poruchou jaterních funkcí by měli zahájit léčbu panobinostatem během prvního cyklu léčby sníženou dávkou 10 mg. Při pacientově snášenlivosti je možné zvažovat zvýšení dávky z 10 mg na 15 mg. Panobinostat nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater z důvodu nedostatku zkušeností a bezpečnostních údajů u této populace (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

### DOPORUČENÍ PRO LÉČBU BENDAMUSTINEM

- Bendamustin je možné využít u nemocných nevhodných k autologní transplantaci s MM v primoléčbě při kontraindikaci thalidomidu či bortezumibu v případě přítomné neuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Jak v první linii, tak i v následných liniích je bendamustin indikován v kombinovaných režimech místo melfalanu a cyklofosfamidu u nemocných s renální insuficiencí. U nemocných s clearance kreatininu > 10 ml/min není úprava dávky nutná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- U nemocných bez renální insuficience může být bendamustin indikován v kombinovaných režimech

v případě rezistence na konvenční alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu v rozmezí 20–50  $\mu\text{mol/l}$ ) je možné bendamustin bezpečně podávat s 30 % redukcí dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Optimální dávka bendamustinu není stanovena. Podle SPC je doporučeno dávkování v rozmezí 120–150  $\text{mg/m}^2$  tělesného povrchu v den 1 a 2 každé 4 týdny. Dávkování 60  $\text{mg/m}^2$  případně 75  $\text{mg/m}^2$  v den 1 a 2 je doporučenou variantou v kombinovaných režimech na základě zkušeností z klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu Ia).

### **DOPORUČENÍ - ALKYLAČNÍ A JINÁ CYTOSTATIKA, GLUKOKORTIKOIDY**

- Léčba vysokými dávkami dexametazonu v monoterapii je vhodná pro iniciální léčbu pacientů, u nichž je jiná léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pancytopenií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa). Neprodleně, jak to stav nemocného umožní, by měl být režim doplněn na standardně používanou léčebnou kombinaci. Tato léčba je vhodná i pro pacienty s renální insuficiencí, nelze-li použít jiný silnější režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Kombinace melfalanu s prednisonem nebo cyklofosfamidem s glukokortikoidy dnes nejsou optimální léčebnou volbou v primoléčbě ani v relapsu onemocnění, jejich možným využitím je paliativní léčba. Opatrnosti je třeba při podávání pacientům s renální insuficiencí.

### **DOPORUČENÍ PRO VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPII S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ KMENOVÝCH BUNĚK**

- Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 70 let či vhodného biologického věku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200  $\text{mg/m}^2$  (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Nejvíce účinným postupem v současnosti (z hlediska četnosti kompletních remisí, PFS, OS) je kombinace zahrnující 1–2 nové léky v indukční fázi a AT (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita jako konsolidace u nemocných s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi a dlouhodobého trvání remise (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Pacienti starší 70 let v dobrém celkovém stavu mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s možností využití melfalanu v dávce redukované na 100  $\text{mg/m}^2$  podané dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvažena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být vždy součástí léčebné strategie relapsu MM, pokud nebyla provedena z nějakého důvodu v primoléčbě (kontraindikace, nesouhlas nemocného a podobně) u nemocných vhodných pro provedení AT. Retransplantace v relapsu u nemocných s MM je možnou efektivní léčebnou strategií, zvláště pokud je použita v kombinaci s reindukcí zahrnující nové cílené léky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (tzv. „purging“) nejsou přínosné, a proto nejsou doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50  $\text{ml/min}$ ) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukcí dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

### **DOPORUČENÍ PRO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI**

- Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Alogenní transplantace by měly být prováděny u nemocných s mnohočetným myelomem nejlépe v rámci klinických studií, v primoléčbě výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Za možné kandidáty lze považovat nemocné ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem, kteří nejsou rezistentní na indukční léčbu před provedením alogenní transplantace. Pacient však



musí být plně obeznámen s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Za optimální indikaci v dnešní době lze považovat časný první senzitivní relaps onemocnění u vysoce rizikových nemocných, za optimální léčebný postup využití kombinace auto-allo transplantace s použitím RIC režimů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

### DOPORUČENÍ PRO UDRŽOVACÍ LÉČBU

- Lenalidomid je doposud nejúčinnějším lékem v udržovací léčbě mnohočetného myelomu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Udržovací léčba lenalidomidem je doporučena v dávce 10 mg denně (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Délka udržovací léčby je doporučena až do relapsu či progresse onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Optimální délka podávání UL lenalidomidem není doposud známa, zvláště u nemocných v kompletní remisi s MRD negativitou je podávání léku delší než 3 roky jen obtížně zdůvodnitelné s ohledem na průměrnou délku udržovací léčby v klinických studiích a bezpečnost podávání (doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Thalidomid v udržovací léčbě je doporučen jen v případě nedostupnosti lenalidomidu nebo při jeho kontraindikaci či nesnášenlivosti, a to z důvodu menší účinnosti a vyšší toxicity (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- V udržovací léčbě je thalidomid doporučen ve vstupní dávce 100 mg denně u nemocných bez delece nebo monosomie chromozomu 13, translokace t(4;14), t(14;16) a delece chromozomu 17 (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Podávání thalidomidu je doporučeno po dobu jednoho roku nezávisle na léčebné odpovědi. Pokračování udržovací léčby při výborné toleranci je na individuálním zvážení (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Kromě výše uvedených možností by jakákoliv udržovací a konsolidační léčba měla probíhat výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

### DOPORUČENÍ PRO VOLBU CHEMOTERAPIE PŘI SELHÁNÍ LEDVIN

- Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je použití známých standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrat

tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerální dysbalance, zvláště pak hyperkalcemie.

- Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použit jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Režimy s proteasomovými inhibitory (nejlépe s bortezomibem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Režim s imunomodulačním lékem thalidomidem nebo pomalidomidem v příslušné dávce lze použít v případě, kdy není vhodné podat režim s bortezomibem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV.).

- Režimy s lenalidomidem (nejméně s dexametazonem) vyžadují redukci dávky podle SPC. Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Kombinace protinádorové léčby současně s využitím nové dialyzační membrány (dialyzační HCO membrána) je indikovaným postupem v případě akutního renálního selhání zapříčiněného velkým množstvím volných lehkých řetězců – *cast nephropathy* (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Nezbytné je důsledné monitorování nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

- Při renální insuficienci je nezbytné zvážit případnou souvislost selhání ledvin a léčby určitým typem bisfosfonátu podle jeho nefrotoxicity (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

- Pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erythropoetinem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu I).

- Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutno zvážit potenciální přínos a podstatně vyšší počet komplikací, než je obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin. Tento postup by proto měl být prováděn jen v centrech s dostatkem zkušeností se

zvládnutím závažných potransplantačních situací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

## G. PODPŮRNÁ LÉČBA U NEMOCNÝCH S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

Doporučení z komplexní podpůrné léčby

- Radioterapie je standardní léčebnou metodou pro solitární plazmocytom i extramedulární plazmocytom (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Adjuvantní chemoterapie není doporučena u solitárního plazmocytomu po provedení radioterapie nebo chirurgickém výkonu z důvodu nedostatečného množství dat k vyhodnocení účinnosti postupu. Výjimkou je stále aktivní ložisko po radioterapii zhodnocené PET/CT (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Doporučení pro podávání bisfosfonátů

- Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů nebo denosumabu je doporučováno všem pacientům s nepochybnou diagnózou symptomatický mnohočetný myelom (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Podávání bisfosfonátů je možné i u nemocných s mnohočetným myelomem v asymptomatické fázi nemoci. Neoddálí přechod v symptomatický mnohočetný myelom, ale v době diagnózy přechodu do symptomatického myelomu budou menší projevy kostního postižení. Je na ošetřujícím lékaři, aby individuálně vyhodnotil přínos časného nasazení bisfosfonátů oproti rizikům plynoucím z dlouhodobého podávání (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy klodronatu, parenterální formy pamidronatu a zoledronatu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Ibandronat je dalším účinným bisfosfonátem s průkazem u solidních nádorů, s jednou randomizovanou studií u mnohočetného myelomu

- Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou účinností je 1 600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2 400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodronatu je 900 mg i. v. infuze 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Pamidronat se podává v dávce 90 mg i. v. 1x za 3–4 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Zoledronat se podává v dávce 4 mg i. v. infuzi 1x za 3–4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Intervaly lze prodloužit na 2–3 měsíce.

- Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i. v. infuzi 1x za 3–4 týdny. Alternativou je 50 mg p. o. denně (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

- Denosumab se podává v dávce 120 mg s. c. 1x za 4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře a stavu organismu před léčbou, zvláště s ohledem na poškození ledvin a možnost vzniku osteonekrózy.

- Doba podávání bisfosfonátů u pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise, by měla přesáhnout jeden rok od dosažení této léčebné odpovědi, ale neměla by být delší než dva roky od dosažení léčebných odpovědí (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

- V případě nedosažení ani velmi dobré parciální remise a trvání osteolytické aktivity nemoci může být podávání bisfosfonátů dlouhodobé.

- Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů, zvláště pak zoledronatu, je nutná při středním a závažném selhání ledvin (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Před zahájením léčby bisfosfonáty je vždy nutné zvážit riziko případné osteonekrózy. Zejména u pacientů s vyšším rizikem osteonekrózy čelisti, u kterých nelze očekávat možnost zajištění komplexní stomatologické péče, raději léčbu bisfosfonáty oddálit či vůbec nezahajovat. Tuto situaci je nutno vždy s pacientem individuálně prodiskutovat (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

## DOPORUČENÍ PRO PREVENCI VZNIKU OSTEONEKRÓZY U NEMOCNÝCH S MNOHOČETNÝM MYELOMEM PŘI SOUČASNÉ LÉČBĚ DUSÍK OBSAHUJÍCÍMI BISFOSFONÁTY

Doporučení pro pacienty

- Je nezbytné informovat nemocné o možnosti vzniku osteonekrózy čelisti (ONČ) při léčbě dusík obsahující bisfosfonáty.

- Před zahájením léčby je nezbytné provedení panoramatického snímku čelisti, stomatologického vyšetření s výhledem na 2–3 roky a případné sanace fokusů infekce, či problémových zubů.

- Vhodné je informovat nemocné o nutnosti zvýšené hygieny dutiny ústní.

- Nemocný musí být poučen, že má vždy neprodleně informovat lékaře o jakémkoliv výkonu zubáře v dutině ústní, zvláště pak stomatochirurgickém výkonu (nejčastěji vytržení zubu).

- Před každým podáním bisfosfonátu obsahující dusík je vhodné, aby se zdravotnický personál přesvědčil, že nemocný neměl proveden stomatologický výkon nebo výkon není plánován. (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV)

#### Doporučení při stomatochirurgickém výkonu

- Stomatochirurgický výkon (prosté vytržení zubu) se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxí (například Augmentin či Amoksilav á 1g – 2 tablety 2 hodiny před samotným výkonem a poté 2 x 1g á 12 hod. po dobu 10–14 dnů). Při alergii na peniciliny lze použít např. Rovamycin 1-0-1, nebo Dalacin. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)

- Po 14 dnech je doporučeno provést kontrolní stomatologické vyšetření. Pokud není rána zhojena do 14 dnů, je vhodné provést mikrobiologické vyšetření, případně změnu antibiotika. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)

- Je vhodné zvýšeně pečovat o hygienu dutiny ústní (například 3–4krát denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány).

- Je doporučeno provedení plánovaného výkonu s určitým odstupem od poslední infuze dusík obsahujícího bisfosfonátu. Doba není přesně stanovena, pokud výkon není urgentní, doporučuje se 2–3 měsíce před plánovanou extrakcí přerušit podávání bisfosfonátů. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)

- Je doporučeno znovu zahájit podávání dusík obsahujících bisfosfonátů po úplném zhojení rány. Rovněž zde není doba přesně stanovena, dva měsíce je doba dostatečná. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)

#### Doporučení pro léčbu anémie

- U každého pacienta s anémií je třeba standardně provést diferenciální diagnostiku příčiny anémie.

- Pokud není nalezena jiná příčina anémie a anémie odpovídá anémii chronických chorob při mnohočetném myelomu, je v případě klinických příznaků (obvykle při hodnotách hemoglobinu nižších než 100 g/l) možné zvážit léčbu humánním rekombinantním erytropoetinem.

- Léčebný test s preparátem stimulujícím erytropoézu je na zvážení u všech nemocných s mnohočetným myelomem a symptomatickou anémií. Indikace musí korespondovat s obecnými indikacemi pro léčbu erytropoetinem vydanými Českou hematologickou společností (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b).

- Erytropoetin je indikován k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b).

### DOPORUČENÝ POSTUP PRO PROFYLAXI TROMBOTICKÝCH KOMPLIKACÍ U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

- U pacientů bez rizikových faktorů TEN\*, kteří jsou léčeni režimy neobsahujícími IMiDy ani kombinaci anthracyklinu s vysoko dávkovaným dexametazonem, není nutná žádná farmakologická tromboprotaxie, doporučena jsou jen režimová opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, kompresní punčochy) (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C).

- U všech ostatních pacientů je doporučena farmakologická tromboprotaxie. Je u nich možné použít LMWH v profylaktické dávce (enoxaparin 40 mg, bemiparin 3500 j, dalteparin 5000 j, nadroparin u osob s hmotností do 50 kg 0,3 ml, u osob s hmotností 50–69 kg 0,4 ml, u osob s hmotností nad 70 kg 0,6 ml – vše 1x denně.)

- U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN\* lze po dosažení parciální remise považovat za srovnatelně účinný postup ASA 100 mg denně nebo warfarin v terapeutické dávce (úroveň důkazu 1b, stupeň doporučení A pro 1. linii léčby, úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C pro další linie léčby).

- U pacientů s velmi vysokým rizikem (TEN v anamnéze, nově diagnostikovaný MM léčený kombinací IMiDu nebo anthracyklinu s pulsním dexametazonem) je možné podat intermediární dávku LMWH (nadroparin, enoxaparin, dalteparin) 100 IU/kg 1x denně (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B)

- U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN\* léčených pro relaps MM IMiDy v kombinaci s nízkou dávkou kortikoidů nebo v monoterapii je možné od počátku podávat ASA místo LMWH.

- U pacientů léčených warfarinem nebo některým z přímých orálních antikoagulancií (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) z jiné indikace je možné tuto léčbu ponechat, neboť lze předpokládat dostatečný tromboprotaxický efekt těchto léků během léčby MM.

- Při léčbě warfarinem je třeba častěji kontrolovat INR, při léčbě přímými orálními antikoagulancií je třeba kontrolovat renální funkce a respektovat jejich kontraindikaci při renální insuficienci podle SPC.

- \*Za rizikové faktory TEN jsou považovány: upoutání na lůžko, imobilizace končetiny, infekce,

srdeční selhání NYHA III-IV, otoky DK, respirační insuficience, paréza nebo plegie končetiny, zavedený centrální žilní katétr, obezita, známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, duplicitní malignita, současná léčba estrogeny, současná léčba erythropoetinem nebo jeho deriváty.

## PROFYLAKCE INFEKČNÍCH NEMOCÍ - DOPORUČENÍ

- Profylaktické podávání antibiotik s cílem snížit četnost infekčních komplikací není při běžné chemoterapii (CTD, VMP, RP) doporučeno.

- U režimů s vysokými dávkami kortikoidů (nad 20 mg prednisonu po déle než 4 týdny nebo ekvivalent podle NCCN) se doporučuje profylaxe pneumocystové pneumonie (stupeň doporučení B úroveň důkazu IIb).

- Při standardní chemoterapii mnohočetného myelomu není primárně profylaktické podávání antimykotik standardním postupem. V případě vzniku slizniční mykózy v průběhu léčby je však vhodné podávat v dalších cyklech profylakticky antimykotikum (flukonazol) (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III pro redukci mortality při ASCT).

- Antivirová profylaxe acyklovirem je indikovaná u pacientů léčených inhibitory proteazomu a lenalidomidem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIb). Dávku acykloviru je možné bezpečně zredukovat až na dávku 1x 200–400 mg s uspokojivým profylaktickým efektem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb)

- U dlouhodobě neutropenických pacientů (nad 7 dní očekávané neutropenie – u MM prakticky pouze u ASCT) je doporučena profylaxe fluorochinolonom a flukonazolem s přihlédnutím k lokální epidemiologické situaci daného pracoviště, u krátkodobě neutropenických pacientů s MM lze zvážit i bez profylaxe (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Po autologní transplantaci je doporučena profylaxe acyklovirem a trimetoprim-sulfamethoxazol po dobu aspoň 30 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIa podle NCCN).

- Vakcinace pacientů je možná neživými vakcínami, mimo standardní očkování (tetanus,...) není jiné očkování rutinně doporučeno, vhodné je

každoroční očkování proti sezónní chřipce (stupeň doporučení C, úroveň důkazu obecně III, influenza IIa).

- Před nasazením léčby lenalidomidem (pomalidomidem) je nutné sérologické vyšetření viru hepatitidy B (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III)

## DOPORUČENÍ PRO SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S MGUS A PRO STRATIFIKACI RIZIKA PŘECHODU V MM

- Po vyloučení jiného typu MGUS musí být pro stanovení diagnózy MGUS splněna kritéria podle IMWG z roku 2016 (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Optimálním diagnostickým výstupem je zápis obsahující: typ Ig paraproteinu, určení rizika transformace s doporučenou frekvencí sledování (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Doporučený panel vyšetření v rámci sledování zahrnuje: krevní obraz, základní biochemické vyšetření zahrnující stanovení sérových koncentrací urey, kreatinu, vápníku, celkové bílkoviny, C-reaktivního proteinu, beta2-mikroglobulinu, albuminu, laktátdehydrogenázy, jaterních enzymů, glukózy, dále kvantitativní stanovení imunoglobulinů a FLC v séru včetně stanovení jejich poměru, elektroforézu, případně imunofixaci séra a moči. Vyšetření kostní dřeně je doporučeno u IgG MGUS v případě sérového M-proteinu  $\geq 15$  g/l a u všech IgA a IgM typů MGUS. Zobrazovací vyšetření není běžně doporučováno u pacientů s M-proteinem typu IgG  $\leq 15$  g/l a při M-proteinu typu IgA  $\leq 10$  g/l bez kostních bolestí. U všech ostatních pacientů je vhodné provedení RTC celého skeletu, resp. dnes spíše „low-dose“ CT, případně celotělového MRI, PET/CT či PET/MRI vyšetření (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Frekvence sledování v prvním roce upřesňuje dynamiku MGUS (interval 2-4 měsíce). Kontrolní vyšetření od druhého roku sledování jsou v intervalech od 2-4 měsíců do 12-18 měsíců v závislosti na míře rizika transformace. Minimální interval jednoho roku mezi kontrolami je optimální dobou z praktického hlediska (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).



# 1 METODICKÉ POSTUPY TVORBY DOPORUČENÍ

Práce na vytvoření tohoto dokumentu obsahovala dále uvedené standardní kroky, nutné pro vytvoření kvalitního, odborně podloženého léčebného doporučení, které odpovídá principům medicíny založené na důkazech (*evidence based medicine*):

1. Získání všech klíčových informací z odborné literatury o diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. To znamenalo vyhledat citace těchto prací v databázi Medline, dále v databázi Cochrane a také na internetu. Získat kompletní texty těchto dokumentů, podrobně je prostudovat a provést analýzu takto získaných informací.

2. Formulování doporučení pro diagnostiku a léčbu v soulase s informacemi získanými prostudováním veškeré literatury a ve shodě s míněním vedoucích expertů na tuto chorobu.

3. Konzultace vytvořeného dokumentu se zástupci dalších lékařských oborů, kteří se mohou podílet na jednotlivých diagnostických a léčebných postupech.

4. Návrh prvního vydání byl předložen k diskusi členům České myelomové skupiny (CMG) v září 2002. Návrh již pátého vydání byl předložen k diskusi na začátku roku 2017. Druhá verze byla předložena na konci roku 2017. Klíčové části doporučení byly opoňovány ve veřejné diskusi na setkání České myelomové

skupiny v lednu 2018. Po této vnitřní oponentuře byly v dokumentu provedeny změny a finální úpravy se schválením finální verze předsednictva CMG a SMyS (Slovenská myelomová společnost) v únoru 2018. Ve stejném termínu bylo vyžádáno doporučení a schválení předsednictvem České hematologické společnosti a Slovenské hematologické společnosti.

5. Průběžné změny ve formě doplňků budou prezentovány na webových stránkách „České myelomové skupiny“.

Předložené doporučení bylo vypracováno na základech medicíny založené na důkazech s cílem popsat všechny klíčové oblasti léčby této nemoci.

Informace (důkazy či průkazy), z nichž autoři tohoto doporučení vycházejí, byly rozděleny do standardních kategorií, které uvádí tabulka 1.1. Od úrovně jednotlivých důkazů se odvíjí stupeň doporučení. Podrobné chemoterapeutické protokoly a dávkování cytostatik dokument neuvádí, neboť tyto podrobnosti by přesahovaly jeho zamýšlený rozsah. Léčebná schémata jsou publikována v citované literatuře. Vytváření podrobných protokolů pro podávání citovaných léčebných schémat je věcí každého centra. Jsou však doporučeny základní algoritmy léčby a základní kombinované protokoly s využitím nových léků.

**Tab. 1. 1** 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 studií fáze II a tzv. <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 založené na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

## 2 EPIDEMIOLOGIE MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Incidence mnohočetného myelomu (MM) byla v roce 2014 v České republice 4,8/100 000, což je v absolutních číslech 504 nových případů za rok 2014. Lze pozorovat významný a trvalý nárůst – od roku 1980 do roku 2014 byl pozorovaný vzestup z 2,3 na 4,8 nových případů na 100 000 obyvatel. Ve stejném roce byla prevalence 1 982 nemocných, respektive 18,8/100 000 obyvatel (graf 2. 1). I v prevalenci lze pozorovat od roku 1990 podobný trend se vzestupem z 6,3 na 18,8 žijících nemocných s MM na 100 000 obyvatel. V roce 2017 mělo být nově diagnostikováno 546 nemocných a s MM žilo 2 738 nemocných, z nichž 2079 vyžadovalo aktivní léčbu [Malúšková 2017].

Medián věku při stanovení diagnózy je 68 let pro muže a 70 let pro ženy. Méně než 1 % všech nemocných je ve věku do 40 let a 18,6 % nemocných je ve věku pod 60 let [Malúšková, 2017]. Obecně platí, že vyšší incidence této nemoci je v afro-karibské skupině obyvatel než u populace kavkazské. Menšina případů mnohočetného myelomu vzniká transformací z monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS – *monoclonal gammopathy of unknown (undetermined) significance*), v ostatních případech jde o nově rozpoznané (vzniklé) onemocnění [Hájek, 2007], třebaže je jisté, že každému MM předchází vždy různě dlouhá fáze MGUS [Landgren, 2009].

## 3 NEJČASTĚJŠÍ PROJEVY NEMOCI A VYŠETŘENÍ VEDOUcí K ROZPOZNÁNÍ A KE STANOVENÍ ROZSAHU NEMOCI

### 3. 1 Nejčastější projevy nemoci, které jsou indikací k dalšímu vyšetření

Mnohočetný myelom se nejčastěji ohlašuje bolestmi kostí, příznaky zhoršené funkce ledvin, anémií, případně častými a závažnými infekcemi. Na myelom je nutno pomyslet u osob s neočekávanou či novou bolestí v zádech, která spontánně neustupuje, při snižování tělesné výšky a dalších projevech osteoporózy. Vzácnějšími prvními příznaky je hyperviskozita nebo poruchy koagulace ve smyslu hypo- i hyperkoagulace. Mnohočetný myelom se může projevovat dalšími, méně obvyklými příznaky, které jsou podrobně popsány v odborné literatuře. Někteří nemocní jsou dlouho bez projevů nemoci a diagnóza je nezdědká odhalena při náhodném vyšetření krve nebo rentgenovém vyšetření, indikovaném z jiného důvodu.

Pro přehlednost shrneme příznaky mnohočetného myelomu do 5 bodů, každý z nich je důvodem k vyšetření s cílem potvrdit či nepotvrdit tuto nemoc. U jednotlivého pacienta může být přítomen pouze jeden, ale většinou i více příznaků současně [Adam, 2006].

#### 1. Příznaky destrukce kostí:

- déle trvající, nevysvětlené bolesti páteře, obzvláště pokud jsou spojené se zmenšením tělesné výšky, nebo bolesti jiných kostí;
- osteoporóza, obzvláště u mužů anebo u premenopauzálních žen;
- symptomy odpovídající kompresi míchy nebo kompresi kořenů míšních nervů.

2. Projevy oslabené imunity a (nebo) zhoršené funkce kostní dřeně:

- opakované nebo dlouhodobé infekce;

- anémie, typicky normochromní, případně spojená s leukopenií a trombocytopenií.

3. Trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, zvýšená viskozita plazmy, případně zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v plazmě.

4. Zhoršená funkce ledvin.

5. Hyperkalcemie.

### 3. 2 Vyšetření, která by měl provést obvodní (praktický) lékař u nemocných s podezřením na mnohočetný myelom

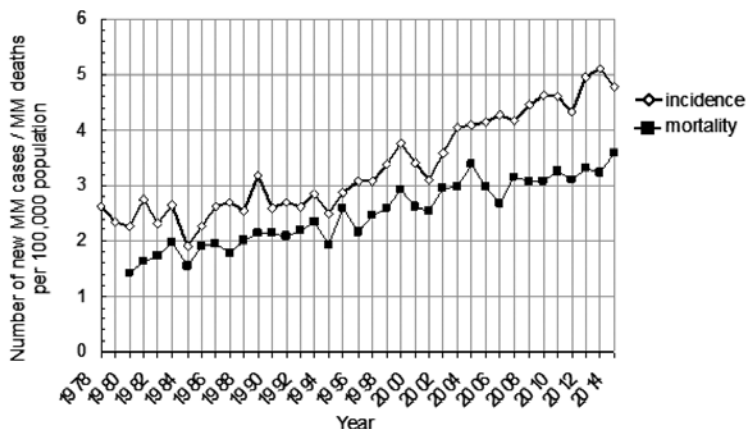
• Rentgenové vyšetření skeletu cílené na bolestivou lokalizaci (vždy před odesláním nemocného k rehabilitaci, či aplikaci obstrůvků, či jiné empirické léčby). Pokud rentgenový snímek neobjasní bolest a příznaky trvají déle než měsíc, zvážit podle dalších okolností odeslání této osoby na pracoviště, která mohou indikovat vyšetření magnetickou rezonancí (MR) či počítačovou tomografií (CT) skeletu, případně pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT).

• Sedimentace erytrocytů (velmi vysoká sedimentace u nemocných s mnohočetným myelomem souvisí s přítomností monoklonálního imunoglobulinu u oligo- a nesecernujících forem).

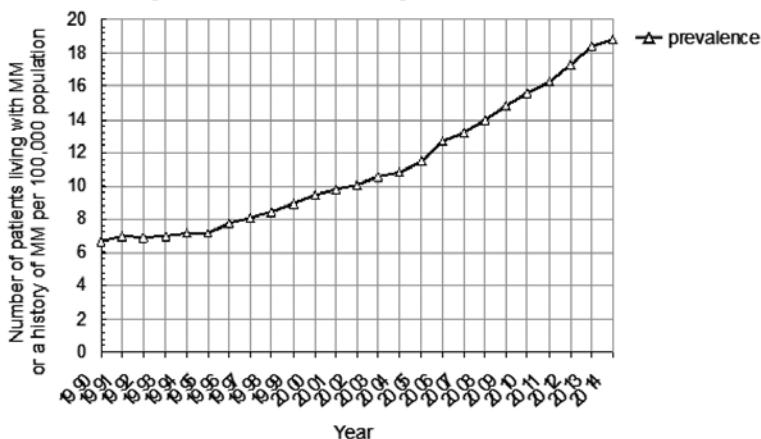
• Kompletní krevní obraz (anémie, případně trombocytopenie, ale i neutropenie mohou být projevem myelomu).

• Koncentrace celkové bílkoviny a albuminu v séru (vysoká koncentrace celkové bílkoviny signalizuje myelom, nízký albumin signalizuje obecně patologický proces).

1A. Trends in MM incidence and mortality in the Czech Republic



1B. Trend in MM prevalence in the Czech Republic



Source: Czech National Cancer Registry (CNCR), Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (IHIS)

Graf 2. 1 Trend in epidemiologii mnohočetného myelomu v České republice (převzato z [Malúšková, 2017])

- Koncentrace urey, kreatininu, a elektrolytů včetně kalcia v séru (zhoršení funkce ledvin signalizuje mimo jiné myelomovou ledvinu, hyperkalcémie signalizuje vysoce agresivní myelom).

- Běžná elektroforéza bílkovin séra (detekuje monoklonální imunoglobulin ve vyšších koncentracích = spolehlivě nad 5 g/l).

- Kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru (izolované zvýšení jednoho typu imunoglobulinu se současným snížením ostatních typů dalších signalizuje myelom).

- Vyšetření přítomnosti lehkých řetězců v moči (Bence-Jonesovy bílkoviny).

- Pokud jsou příznaky a některé z vyšetření potvrdí podezření, musí být nemocný člověk ihned poslán

na specializované pracoviště, kde mají možnost toto podezření potvrdit.

### 3. 3 Rozsah vyšetření prováděných ve specializovaných centrech s cílem potvrdit mnohočetný myelom, stanovit klinické stadium nemoci a její prognózu

Kompletní vyšetření, které provede specializované pracoviště s cílem potvrdit nebo nepotvrdit mnohočetný myelom, by mělo obsahovat následující informace z akreditovaných laboratoří:

#### 3. 3. 1 Hematologická vyšetření

- Kompletní krevní obraz,
- Základní koagulační vyšetření doplněné případně o vyšetření na hyperkoagulaci (častější výskyt APC rezistence u nemocných s MM), při plánování operačního výkonu je užitečná informace o agregaci trombocytů.

#### 3. 3. 2 Základní biochemická vyšetření

- Urea, kreatinin, Ca, kyselina močová, ionizované Ca, Na, K, Cl, P, bilirubin, jaterní enzymy, glykémie, CRP a LDH;
- sérová koncentrace celkové bílkoviny a albuminu;
- kvantitativní proteinurie ze sběru moči za 24 hodin;
- kreatininová clearance (měřená nebo vypočítaná).

#### 3. 3. 3 Speciální vyšetření bílkovin

- Elektroforéza séra a zahuštěné moči následovaná provedením imunofixace, imunofixaci je nutno provést vždy u pacientů, u nichž je podezření

na tuto chorobu a elektroforéza je negativní, a to jak séra, tak i moči;

- kvantitativní denzitometrické stanovení monoklonálního imunoglobulinu;

- kvantitativní denzitometrické stanovení lehkých řetězců v moči buď v náhodném vzorku moči se vztahem ke koncentraci kreatininu v tomto vzorku, nebo měřen ve vzorku moči ze sběru za 24 hodin;

- kvantitativní stanovení polyklonálních (neizotypických) imunoglobulinů;

- volných lehkých řetězců v séru včetně stanovení indexu  $\kappa/\lambda$ ;

- beta-2 mikroglobulin v séru, při interpretaci výsledku nutno přihlídnout k funkci ledvin [Tichý, 2006].

### 3. 3. 4 Zobrazovací vyšetření

• Při podezření na mnohočetný myelom patří do standardního vyšetření rentgenové vyšetření osového skeletu, včetně laterálních a předozadních projekcí krční, hrudní, bederní páteře a lebky, předozadní projekce žebér, pánve, obou humerů a femurů. Od roku 2015 je jako vstupní vyšetření možné využít citlivější celotělové nízkodávkové CT (*low-dose* CT) [Hillengass, 2017, Terpos, 2015].

• Vyšetření pomocí magnetické rezonance je esenciální pro nemocné s podezřením na kompresi míchy nebo kořenů míšních nervů, případně pro nemocné s bolestí zad a nejednoznačným výsledkem radiografického vyšetření, MR má potenciál informovat o patologické infiltraci kostní dřevě i mimo kostní propagaci [Nekula, 2004, Walker, 2007]. Počítačová tomografie je vhodná v cílených indikacích vyplývajících z klinického podezření nebo rentgenového nálezu, CT nejpřesněji znázorňuje kostní strukturu, oproti MR však tak dobře nerozpozná měkkotkáňovou infiltraci v kosti.

• Radionuklidové vyšetření pomocí technecia sestamibi (MIBI) je přínosné v detekci kostních i mimokostních ložisek, pokud má pracoviště dostatečné zkušenosti v interpretaci výsledků, principem vyšetření je vychytávání látky v myelomových mitochondriích, míra kumulace souvisí tedy s rozsahem nádorové infiltrace [Mysliveček, 2006].

• CAVE! Klasické radionuklidové vyšetření skeletu technecium difosfátem není pro diagnózu mnohočet-

ného myelomu přínosné, neboť na rozdíl od karcinomů se tato látka v myelomových osteolytických ložiscích pravidelně nevychytává.

• PET/CT – radionuklidové vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie v kombinaci s CT vyšetřením je dnes považováno za jedno ze standardních vyšetření u MM. Lze jej s výhodou využít zvláště k detekci extramedulárních ložisek, k monitorování nemoci, kde to není možné jinou metodou (např. nesekreční myelom s magnetickým kovem v těle ztěžujícím MR vyšetření a nově je doporučeno potvrdit negativitu minimálního reziduálního postižení (MRD) i pomocí PET/CT vyšetření) a nově je doporučeno použít doplňující PET/CT k ověření skutečné MRD negativity [Caers, 2018, Terpos, 2015, Zamagni, 2011, Kumar, 2016].

### 3. 3. 5 Morfologická a další vyšetření kostní dřevě

• Aspirát kostní dřevě – výsledný počet plazmocytů (%) závisí na velikosti příměsi periferní krve (lze odhadnout z počtu neutrofilů), relativní počty plazmocytů (%) v myelogramu jsou pravidelně nižší než počty plazmocytů v histologickém preparátu.

• Biopsie lopaty kosti kyčelní s histologickým vyšetřením počtu plazmatických buněk a jejich klonality (kappa nebo lambda restrikce). Biopsie by měla být proveden vždy, je-li podezření na mnohočetný myelom a přitom v myelogramu nejsou splněna kritéria nemoci (u hraničních stavů). Výhoda trepanobiopsie je mož-

Tab. 3. 1 Iničiální vyšetření u pacienta s mnohočetným myelomem

Screeningové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem	Speciální testy indikované u některých nemocných
Krevní obraz, sedimentace erytrocytů	Aspirát kostní dřevě, případně trepanobiopsie	Cytogenetické vyšetření kostní dřevě + FISH	Krevní obraz	Imunohistologie a průtoková cytometrie kostní dřevě, NGS
Ionty včetně Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina	Imunofixační vyšetření přítomnosti monoklonálního Ig v krvi a moči	Kvantifikace MIG v krvi a moči (denzitometrické stanovení)	Urea, kreatinin, clearance kreatininu, Ca, albumin	Vitamin B 12 a kyselina listová v případě makrocytózy přímý a nepřímý antiglobulinový test
Elektroforéza séra a moče	Volné lehké řetězce v krvi	Ca, albumin, beta-2 mikroglobulin	LD, CRP	MR, CT, PET/CT, MIBI
Kvantifikace polyklonálních imunoglobulinů			Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů	
Rentgenový snímek suspektní oblasti	Rentgenové vyšetření skeletu nebo <i>low-dose</i> CT	Rentgenové vyšetření skeletu, CT, PET-CT		

Upraveno a doplněno podle [Kumar, 2016; Munshi, 2017; Smith, 2005; Terpos, 2015].

Vysvětlivky: FISH – fluorescenční in situ hybridizace; NGS – sekvenování další generace; Ig – imunoglobulin; MIG – monoklonální imunoglobulin; LD – laktátdehydrogenáza; CRP – C reaktivní protein; MR – magnetická rezonance; CT – počítačová tomografie; PET/CT – pozitronová emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií; MIBI – radionuklidové vyšetření pomocí technecia sestamibi.



nost odběru dostatečného vzorku na další vyšetření, která přinášejí informace o prognóze.

- Cytogenetické vyšetření včetně FISH na klíčové aberace s cílem určení individuální prognózy.

- Imunofenotypizace kostní dřeně včetně stanovení proliferčních charakteristik MM buněk.

V případech, že lékař zjistí některý z výše uvedených symptomů, které by mohly odpovídat mnohočetnému myelomu, měl by provést screeningové vyšetření, a pokud je některý výsledek z nich patologický, pokračovat dalšími vyšetřeními, která mají potenciál potvrdit diagnózu, zjistit rozsah nemoci a poškození organismu touto nemocí [Ščudla, 2006]. Přehled vyšetření, která zodpovídají jednotlivé otázky, uvádí tabulka 3.1.

### 3. 4 Význam cytogenetického vyšetření pro prognózu

Poprvé od roku 2003 se objevuje doporučení pro léčbu prognosticky nepříznivých myelomů na základě FISH analýzy (viz kapitola 7 „Léčebná strategie“). Význam stanovení jednotlivých chromozomálních abnormalit u pacientů podstupujících vysoko dávkovanou chemoterapii s autologní transplantací lze považovat za prognosticky zásadní. Nález translokace t(4;14)(p16;q32) snižuje medián přežití z 44,9 na 25,5 měsíce a translokace t(14;16)(q32;q23) z 41,1 na 15,7 měsíce. Přítomnost delece 17p13 snižuje dobu přežití na 19,5 měsíce oproti 50 měsícům u pacientů bez nálezu delece. Fonseca et al. názorně ukázali rozdílné hodnoty počtu měsíců přežití při výskytu translokace t(11;14)(q13;q32) – 51,0 měsíců, změň 13. chromozomu – 43,3 měsíce a kombinace změň t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) a delece v oblasti 17p13 – 24,7 měsíce [Fonseca, 2005, Kuglík, 2006]. Podle nejnovějších poznatků patří mezi významné prognostické markery změny 1. chromozomu, zejména genu *CKS1B* vyskytující se v oblasti 1q21 [Shaughnessy, 2005]. Toto pozorování podporují i naše interní data z klinické studie CMG 2002 [Hájek, 2007].

Mezinárodní pracovní skupina pro mnohočetný myelom (IMWG) v roce 2014 navrhla definovat vysoce rizikovou („*high-risk*“) skupinu nemocných na základě přítomnosti cytogenetických aberací t(4;14), t(14;16) a del(17/17p) [Chang, 2014]. Nověji komplexnější návrh považuje za „*high-risk*“ všechny nemocné s translokacemi t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p) a non-hyperdiploidním karyotypem u nově diagnostikovaných MM. Rovněž zisk (1q) asociovaný s del(1p) zhoršuje prognózu. Naopak t(11;14) značí dobrou prognózu. Kombinace ≥ 3 abnormalit („*triple hit*“) znamená „*ultra-high-risk*“ s méně než 2letým přežitím [Sonneveld, 2016]. Kombinované indexy zahrnují i ISS systém a někdy hodnotu LDH [Palumbo, 2015].

Všechny prognostické systémy mají své limity – tedy mají jistý stupeň chybovosti. Je nutné zdůraznit, že v relapsu onemocnění se profil chromozomálních abnormalit může dále vyvíjet a měnit. Je vhodné zjistit aktuální stav před léčbou relapsu. Platí obecná zásada, že při použití každého nového léku či nové kombinace léků musí být stávající prognostické markery znovu validovány a musí být potvrzena jejich prognostická síla v nových podmínkách. Tato skutečnost a nezvykle úspěšný vývoj nových vysoce účinných léků v současnosti vede k následujícímu doporučení:

1. Není možné stratifikovat intenzitu léčby nemocných s MM podle prognostických markerů, neboť při použití nových léků staré neplatí a nové neznáme.

2. Poprvé si uvědomujeme na základě proběhlých klinických studií, že dvojkombinace léků není pro skupinu nemocných „*high-risk*“ vhodná a je potřeba vždy využít nejúčinnější dostupnou trojkombinaci léků. Zatím se zdá, že i nové vysoce účinné léčebné režimy negativní prognostický význam „*high-risk*“ chromozomálních abnormalit nepřekonávají, jen výsledky významně zlepšují.

3. Dobře organizované výzkumné klinické skupiny by měly vyvinout koordinované úsilí k maximálnímu sběru dat z homogenních souborů nemocných a nalezení silných a nezávislých prognostických a prediktivních markerů. Léčba „*high-risk*“ MM zůstává nadále velkou léčebnou výzvou.

### 3. 5 LITERATURA

1. Adam Z, Bednařík J, Neubauer J, et al. Doporučení pro časně rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2006;52:9–31.
2. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol 2018;11:10.
3. Fonseca R, Bersagel PL, Chesi M, et al. Integration of genetics in a comprehensive pathogenesis model for myeloma. Haematologica 2005;90:4–5.
4. Hájek R, Mužík J, Maisnar V, et al. Mnohočetný myelom. MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky. Klin Onkol 2007;20:147–151.
5. Hajek R, Spicka I, Scudla V, et al. Consolidation therapy based on conventional chemotherapy and corticoids do not provide therapeutic advantage for newly diagnosed patients after autologous transplantation. Blood 2007;110:531.
6. Hillengass J, Moulouopoulos LA, Delorme S, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. Blood Cancer J 2017;7:e599.



7. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269–277.
8. Kuglík P, Filková H, Oltová A, et al. Význam a současné možnosti diagnostiky cytogenetických změn u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006;52:76–78.
9. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328–e346.
10. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412–5417.
11. Malúšková D, Svobodová I, Kučerová M, et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2017;30:35–42.
12. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:28–35.
13. Mysliveček M, Neukula V, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006;52:46–54.
14. Nekula J, Mysliveček, Bačovský J, et al. Magnetická rezonance a scintigrafie 99mTc-MIBI v diagnostice a sledování terapie mnohočetného myelomu. *Ces Radiol* 2004;58:65–70.
15. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: ar from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863–2869.
16. Shaughnessy J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology*. 2005;10(Suppl 1):117–126.
17. Smith A, Wisloff F, Samson D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Brit J Haematol* 2005;132:410–451.
18. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955–2962.
19. Ščudla V, Adam Z. Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztěrového preparátu kostní dřeně u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006;52:55–65.
20. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015;100:1254–1266.
21. Tichý M, Maisnar V. Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů. *Vnitř Lék* 2006;52:41–45.
22. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007;25:1121–1128.
23. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011;118:5989–5995.

## 4 KRITÉRIA PRO STANOVENÍ DIAGNÓZY MNOHOČETNÉHO MYELOMU A JEHO KLINICKÉHO STADIA, KRITÉRIA DALŠÍCH PLAZMOCELULÁRNÍCH CHOROB

### 4. 1 Stanovení diagnózy

Základní charakteristikou mnohočetného myelomu nadále zůstává přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig; dříve paraprotein, M-protein) v séru, který však již není podmínkou pro stanovení diagnózy a může být přítomen i u relativně benigní jednotky tzv. monoklonální gamapatie nejistého významu („*monoclonal gammopathy of undetermined significance*“), ale také u dalších závažných maligních chorob: AL-amyloidózy, u B-buněčných ne Hodgkinských lymfomů (včetně Waldenströmovy makroglobulinemie a chronické B-lymfatické leukemie), i u nemaligních chorob a také u systémových onemocnění pojiva a chronických zánětlivých stavů. Vzhledem ke společnému původu plazmatických buněk u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu bylo nutno vytvořit diagnostická kritéria, jejichž cílem je arbitrární odlišení mnohočetného myelomu od monoklonální gamapatie nejistého významu a dalších stavů.

V roce 2003 International Myeloma Working Group [IMWG, 2003] poprvé definovala kritéria MM a současně i MGUS (tab. 4.1), solitárního medulárního (kostního) či extramedulárního (mimokostního) plazmocytomu (tab. 4.2 a 4.3) a plazmocelulární leukemie (tab. 4.4). Tato kritéria již nejsou založena pouze na celkovém počtu plazmocytů, ale vyžadují pro stanovení příslušné diagnózy i průkaz klonality na základě kappa, respektive lambda restrikce. Základním diagnostickým kritériem pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu je tak podle aktuálně platných kritérií přítomnost více než 10 % klonálních myelomových plazmatických buněk v kostní dřeni nebo histologické potvrzení plazmocytomu ve vzorku odebrané tkáně.

### 4. 2 Stanovení diagnózy doutnajícího „smoldering“ myelomu (dříve asymptomatického) a mnohočetného myelomu (dříve symptomatické formy onemocnění)

**Tab. 4. 1** Srovnání kritérií MGUS, asymptomatického a symptomatického mnohočetného myelomu\*

MGUS	Doutnající myelom	Mnohočetný myelom
Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/l	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru $\geq$ 30 g/l	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči (bez specifikace koncentrace).
Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a eventuálně i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).	a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni $\geq$ 10 %	V kostní dřeni je přítomno $\geq$ 10 % klonálních plazmocytů anebo je plazmocytom prokázán biopsií tkáně (možné i méně v případě přítomnosti CRAB).
Není poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a nejsou další symptomy.	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem tak, jak je definováno v níže uvedené tabulce „CRAB“.
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba. Není přítomna AL-amyloidóza nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.	<b>„Ultra high risk“ doutnající mnohočetný myelom</b> = infiltrace kostní dřene $\geq$ 60 % klonálních plazmocytů nebo poměr postižených/nepostižených FLC v séru $\geq$ 100 nebo > 1 ložisko při MRI $\Rightarrow$ indikovaná léčba.	<b>Symptomatický nesekreční myelom</b> Infiltrace kostní dřene $\geq$ 10 % klonálních plazmocytů, bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale se známkami poškození orgánů.

[International Myeloma Working Group 2003]

\*Upraveno pro diagnostická doporučení 2018 podle doporučení International Myeloma Working Group.

**Tab. 4. 2** Kritéria solitárního kostního plazmocytomu\*

Biopticky prokázané solitární ložisko, destrukce kosti solitárním ložiskem plazmatických buněk.
Rentgenový snímek, MRI nebo PET nesmí prokazovat další ložiska.
Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.
Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.
Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

\*Pro diagnózu solitárního kostního plazmocytomu musí být splněny všechny uvedené podmínky.

**Tab. 4. 3** Kritéria solitárního mimokostního (extramedulárního) plazmocytomu\*

Biopticky prokázané solitární extramedulární ložisko klonálních plazmatických buněk.
Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.
Rentgenový snímek, MRI nebo PET nesmí prokazovat další ložiska.
Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.
Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

[International Myeloma Working Group, 2003]

\*Pro diagnózu solitárního mimokostního plazmocytomu musí být splněny všechny uvedené podmínky.

**Tab. 4. 4** Kritéria plazmocelulární leukemie

Absolutní počet plazmatických buněk v periferní krvi je $\geq$ $2,0 \times 10^9/l$ . Plazmatické buňky tvoří > 20 % všech krvinek bílé řady v periferním krevním obraze. Monoklonální imunoglobulin může, ale nemusí být přítomen.
--

[International Myeloma Working Group, 2003]

V roce 2014 vydala Mezinárodní myelomová pracovní skupina (IMWG) aktualizovaná kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu [Rajkumar, 2014]. Úpravu do té doby platných kritérií z roku 2003 si vyžádaly zejména další pokroky v léčbě mnohočetného myelomu, dále průkaz přínosu nových

zobrazovacích technik u MM a snaha zabránit poškození organismu v rámci asymptomatické fáze onemocnění při identifikaci nových rizikových faktorů. V následujícím textu shrnujeme změny, ke kterým došlo, nová kritéria jsou potom přehledně uvedena v tabulce 4.5.

Tab. 4. 5 Revidovaná diagnostická kritéria mnohočetného myelomu

<p>Počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni <math>\geq 10</math> % nebo biopticky potvrzený kostní nebo extramedulární plazmocytom<sup>1</sup> a přítomnost jedné nebo více následujících skutečností s myelomem souvisejících (MDE = „myeloma defining events“):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• známky poškození orgánů nebo tkání podmíněné proliferací plazmatických buněk, zejména: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hyperkalcemie: koncentrace sérového Ca o <math>&gt; 0,25</math> mmol/l (1 mg/dl) vyšší než horní limit normálního rozmezí nebo <math>&gt; 2,75</math> mmol/l (11 mg/dl)</li> <li>• renální insuficience: snížení clearance kreatininu <math>&lt; 40</math> ml/min (= 0,67 ml/s) nebo koncentrace sérového kreatininu <math>&gt; 177</math> <math>\mu</math>mol/l (2 mg/dl)</li> <li>• anémie: koncentrace hemoglobinu o <math>&gt; 20</math> g/l nižší než dolní limit normálního rozmezí nebo <math>&lt; 100</math> g/l</li> <li>• kostní postižení: jedno nebo více osteolytických ložisek na RTG skeletu, CT nebo CT/PET<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• jedna nebo více z následujících známek maligního procesu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni <math>\geq 60\%</math><sup>1</sup></li> <li>• poměr postižených/nepostižených volným řetězcům v séru <math>\geq 100</math><sup>3</sup></li> <li>• <math>&gt; 1</math> ložisko při vyšetření pomocí MRI<sup>4</sup></li> </ul> </li> </ul>

[Rajkumar, 2014]

<sup>1</sup>Klonalita by měla být stanovena pomocí průkazu  $\kappa/\lambda$  restrikce lehkých řetězců při vyšetření pomocí průtokové cytometrie, imunohistochemie nebo imunofluorescence, počet plazmatických buněk by měl být přednostně stanoven z biopie kostní dřeni. V případě rozdílu v procentuálním zastoupení plazmatických buněk zjištěném v aspirátu a bioptickém vzorku by měla být použita vyšší hodnota.

<sup>2</sup>Pokud je počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni  $< 10$  %, pak je nutná přítomnost více než jednoho ložiska k odlišení od solitárního plazmocytomu s minimálním postižením kostní dřeni.

<sup>3</sup>Při použití stanovení pomocí metody Freelite® (The Binding Site, Birmingham, UK).

<sup>4</sup>Velikost ložiska musí být minimálně 5 mm.

Ke změnám došlo již v názvosloví, když symptomatický mnohočetný myelom nahradil pojem mnohočetný myelom a asymptomatický mnohočetný myelom se vrátil k původnímu názvu doutnající („*smoldering*“) mnohočetný myelom. V rámci dosud platných CRAB kritérií bylo doplněno k dosavadnímu posouzení renální insuficience pomocí koncentrace sérového kreatininu ještě stanovení kreatininové clearance. Tu je možné stanovit jak klasickým měřením, tak pomocí validovaného výpočtu. Ze stejného důvodu byla nově do diagnostických kritérií zařazena možnost průkazu kostního postižení pomocí moderních metod, kromě dosud standardního rtg zobrazení lze dnes využít CT, CT/PET i MRI. V rámci sledování nemocných se „*smoldering*“ (asymptomatickým) MM byly nově identifikovány 3 rizikové faktory, tzv. biomarkery malignity, jejichž identifikace znamená pro nemocné riziko časně progresu do symptomatické formy onemocnění a jejich přítomnost tak dnes opravňuje k zahájení léčby. Zde se významně prosadily výsledky randomizované studie španělských autorů, které prokázaly prodloužení celkového přežití při časném zahájení léčby u nemocných se „*smoldering*“ MM, a vedly tak k oprávnění léčby nemocných s vysoce rizikovým „*smoldering*“ MM [Mateos, 2013]. Za nemocné s mnohočetným myelomem indikovaným k léčbě jsou proto nově považováni jedinci s infiltrací  $\geq 60$  % klonálními plazmatickými buňkami v kostní dřeni, s poměrem postižených/nepostižených volným řetězcům v séru  $\geq 100$  a více než jedním ložiskem skeletu větším než 5 mm při vyšetření pomocí MRI i přes absenci kritérií CRAB. Novým diagnostickým kritériím MM byla přizpůsobena i kritéria jeho „*smoldering*“ formy (tab. 4.6). Původní kritéria CRAB a nové biomarkery myelomu

jsou označovány společným pojmem „nálezy definující myelom“ („*myeloma defining events*“).

Tab. 4. 6 Revidovaná diagnostická kritéria „smoldering“ (doutnajícího, asymptomatického) mnohočetného myelomu\*

<p>Koncentrace monoklonálního proteinu v séru (IgG nebo IgA) <math>\geq 30</math> g/l nebo <math>\geq 500</math> mg/24hod v moči a/nebo počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni 10–60 %.</p>
<p>Nepřítomnost výše uvedených skutečností souvisejících s myelomem nebo amyloidóza.</p>

[Rajkumar, 2014]

\*Pro diagnózu je nutné splnění obou následujících kritérií.

### 4.3 Stanovení klinického stadia podle Durieho a Salmona

Dříve užívaný systém stanovení klinických stadií MM vycházející z klasifikace Durieho a Salmona (D-S) byl zaveden již v roce 1975 (tab. 4.7). Je stále dobře použitelný, můžeme se s ním stále u části dlouhodobě žijících pacientů setkat, a proto ho uvádíme i v rámci těchto doporučení. S cílem umožnění srovnání výsledků současné léčby s dříve diagnostikovanými případy MM doporučujeme i toto stážování u diagnózy nadále uvádět. Rozdělení do stadií I–III na základě použitých kritérií odráží rozsah nádorové masy v organismu a pokročilost onemocnění, dělení na typy A–B pak vypovídá o závažnosti poškození ledvin [San Miguel, 2008].

### 4.4 Nové mezinárodní systémy na prognostické stážování ISS a R-ISS

V roce 2003 vešel v platnost nový prognostický systém mnohočetného myelomu ISS (International Staging System), který je mnohem jednodušší než původní stážování Durieho a Salmona vzhledem ke

**Tab. 4. 7** Stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu podle Durieho a Salmona [1]

I. stadium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: koncentrace Hb > 100 g/l koncentrace Ca < 3 mmol/l normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrece lehkých řetězců v moči < 4 g/24 hodin.	Masa nádorových buněk: < 0,6 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
II. stadium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.	0,6–1,2 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
III. stadium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: koncentrace hemoglobinu < 85 g/l zvýšená koncentrace Ca > 3 mmol/l pokročilé postižení skeletu s mnohočetnými osteolytickými ložisky a/nebo zlomeninami vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vyloučení > 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	> 1,2 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
Subklasifikace: A – kreatinin < 177 μmol/l (2 mg/ml) B – renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 177 μmol/l		

**Tab. 4. 8** Mezinárodní prognostický index (ISS) pro mnohočetný myelom

Klinické stadium	Beta2-mikroglobulin (mg/l)	Abumin (g/l)
I	< 3,5 a současně	≥ 35
II	< 3,5 a současně	< 35
nebo 3,5 – 5,5		
III	> 5,5	

[Greipp, 2005]

**Tab. 4. 9** Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-ISS) mnohočetného myelomu\*

R-ISS stadium	Kritéria
I	ISS stadium I a standardně riziková cytogenetika při vyšetření iFISH a normální koncentrace LDH
II	Nejsou splněna kritéria R-ISS I ani III
III	ISS stadium III a současně vysoce rizikové cytogenetické změny při vyšetření iFISH nebo zvýšené LDH

[Palumbo, 2015]

\*Vysoce rizikové cytogenetické změny - přítomnost del(17p) a/nebo translokace t(4;14) a/ nebo translokace t(14;16) při iFISH; standardní riziko = nebyla prokázána žádná z uvedených změn.

skutečnosti, že využívá pouze dvou laboratorních ukazatelů, sérových koncentrací albuminu a beta2-mikroglobulinu, stanovených v době diagnózy. Tento systém má přesto lepší prognostický význam u nemocných léčených jak konvenční léčbou, tak i novými léky či au-

tologní transplantací krvetvorných buněk než původní D-S systém [Greipp, 2005].

Prognostický systém ISS byl v roce 2015 rozšířen o koncentraci LDH a přítomnost rizikových cytogenetických změn na nový prognostický model R-ISS, jehož používání je nově doporučeno namísto původního modelu. Nicméně i ten pro svou jednoduchost zůstává v platnosti. Přehled aktuálně doporučených prognostických kritérií u mnohočetného myelomu včetně původního modelu i jeho revidované verze přehledně shrnují tabulky 4.8 a 4.9 [Palumbo, 2015].

Prognostický systém je využíván i u pacientů s MGUS. Jeho stanovení na základě 3 použitých kritérií je velmi jednoduché, s nepochybným přínosem pro sledování jedinců s MGUS. Dovoluje nám na základě jednoduchých parametrů zvolit vhodný režim sledování podle stanoveného rizika progresu do mnohočetného myelomu (tab. 4.10) [Kyle, 2010].

**Tab. 4. 10** Klasifikace monoklonálních gamapatií neurčeného významu

Nízké riziko	M-Ig < 15 g/l, typ IgG a poměr FLC v normě
Nízké až střední riziko	1 podmínka nesplněna
Vysoké až střední riziko	2 podmínky nesplněny
Vysoké riziko	Nesplněna žádná podmínka

[Kyle, 2010]

Poznámka: Ve skupině nízkého rizika je pouze 5% riziko přechodu do obrazu maligní monoklonální gamapatie do 20 let od stanovení diagnózy MGUS, ve skupině vysokého rizika je pak výše tohoto rizika již 58 %!

Vysvětlivka: FLC – volné lehké řetězce.

#### 4. 5 Správný a úplný zápis vstupní diagnózy mnohočetný myelom

Správným diagnostickým výstupem je dnes např. následný vzorový zápis:

**Smoldering MM IgA-kappa; D-S IA, R-ISS 1 (eventuálně ISS 1) datum dg.**

– léčba není indikována  
nebo

**Mnohočetný myelom IgG-lambda (poškození ledvin, mnohočetná osteolytická ložiska);**

**D-S IIIB, ISS 3, R-ISS 2 (poz. del 13, translokace neg., del 17 neg., amplifikace 1q21 neg.); datum dg.**  
– indikováno zahájení léčby.

#### 4. 6. LITERATURA

1. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975;36:842–854.

2. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–3420.

3. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121–1127.

4. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:438–447.

5. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863–2869.

6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–e548.

7. San Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008;22:842–849.

8. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–757.

## 5 KRITÉRIA PRO HODNOCENÍ LÉČEBNÉHO EFEKTU A DLOUHODOBÉ ÚSPĚŠNOSTI LÉČBY

Díky účinným lékům a rutinně prováděné vysoko-dávkované léčbě s podporou autologního štěpu periferních kmenových buněk nově u nemocných až do 70 let věku je dosahováno v primoléčbě více než 90% léčebné odpovědi, asi 60% velmi dobré léčebné odpovědi a 30–50% nemocných dosahuje kompletní remise onemocnění. Mezinárodní myelomová pracovní skupina (International Myeloma Working Group; IMWG) publikovala v roce 2006 nová kritéria pro hodnocení léčebného efektu a dlouhodobé úspěšnosti léčby MM [Durie, 2006]. Používání jednotných kritérií by mělo v budoucnu přinést zejména možnost snadnějšího vzájemného srovnání výsledků léčby.

#### 5. 1 Změny kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu

V tabulce 5.1 je uveden současný přehled doporučených definic léčebných odpovědí. Důležitou skutečností je fakt, že u nemocných s přítomností měřitelného množství monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) v séru nebo v moči v době stanovení diagnózy se definice kompletní (CR) a parciální remise (PR) i progresu onemocnění (PD) neliší od dřívějších kritérií, což umožňuje

zachování potřebné kontinuity hodnocení. S popisem dosažených léčebných odpovědí souvisí i pojmy celkové léčebné odpovědi („Overall Response Rate“; ORR) zahrnující nemocné s dosažením nejméně parciální remise a klinicky významná odpověď („Clinical Benefit Ratio“; CBR), do které patří dále i nemocní, kteří dosáhli jen minimální léčebnou odpověď.

Vyšetření volných lehkých řetězců v séru má kromě určení „stringent CR“ (sCR) význam i u nemocných s neměřitelným M-Ig, u nichž bylo nutné zavedení metodiky umožňující vzájemné srovnání dosahovaných výsledků léčby (např. nemocní s oligosekreční formou MM nebo AL amyloidózou) [Bradwell, 2001].

Minimální léčebná odpověď (MR) byla v minulosti přechodně z kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi vyřazena. Při nové revizi však došlo k jejímu opětovnému zařazení, protože zejména v případech refrakterních onemocnění a velmi předléčených onemocnění může i dosažení alespoň MR znamenat jistou léčebnou odpověď, která bude mít pro nemocného klinický přínos [Anderson, 2007].

Nejnovějšími kategoriemi, se kterými se budeme do budoucna u mnohočetného myelomu setkávat čím



Tab. 5. 1 Standardní definice dosažených léčebných odpovědí u MM podle IMWG 2006 a 2011

mCR «Molecular Remission »	CR + negativní ASO-PCR (senzitivita 10 <sup>-6</sup> )
iCR «Immunophenotypic Remission »	sCR + nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni při vyšetření minimálně 10 <sup>6</sup> buněk při použití > 4barevné průtokové cytometrie.
sCR «stringent CR»	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni podle imunohistochemie nebo imunofenotypizace.
CR «Complete Remission »	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni (≤ 5 %) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami.
VGPR «Very Good PR»	≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin nebo jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze.
PR «Partial Remission»	≥ 50% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a ≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin a ≥ 50% zmenšení velikosti eventuálního plazmocytomu.
MR «Minimal Remission»	25–49% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50–89% pokles původní koncentrace M-Ig v moči a 25–49% zmenšení velikosti eventuálního plazmocytomu.
SD «Stable disease»	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
PD «Progressive disease »	≥ 25% nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcemie nebo jiné známky zhoršování stavu = podrobnější kritéria jsou uvedena dále v textu.

Vysvětlivky: ASO-PCR – alelově specifická polymerázová řetězová reakce; mCR – molekulární kompletní remise, iCR – kompletní remise potvrzena průtokovou cytometrií, sCR – přísná kompletní remise, FLC – velké lehké řetězce, CR – kompletní remise, VGPR – velmi dobrá parciální remise, PR – parciální remise, MR – minimální remise, SD – stabilní nemoc, PD – progresivní nemoc

dále častěji a jejichž kritéria byla poprvé zveřejněna v roce 2011, jsou „immunophenotypic“ a „molecular“ CR [Rajkumar, 2011]. Zatímco první z nich vyžaduje ke stanovení kvalitní průtokový cytometr a zkušený personál a je vyhodnotitelné u většiny nemocných, molekulární vyhodnocení je zatím metodicky náročné, nejde provést bez přítomnosti vstupního vzorku a úspěšnost stanovení je asi u dvou třetin nemocných. V roce 2016 byla kritéria minimální reziduální choroby dále upřesněna (tab. 5. 2), a stala se tak nedílnou součástí hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu při dosažení kompletní remise [Kumar, 2016].

Do budoucna tedy bude nutné v rámci sledování minimální reziduální choroby (MRD) rozšířit běžně používané diagnostické postupy (v praxi zatím nejvíce používanou metodou je průtoková cytometrie) dále

i o vyhodnocení extramedulárního postižení pomocí nových zobrazovacích technik, které budou mít jistě i vliv na další léčebný postup. Zde se nejspíše uplatní obdobně jako u lymfomů zejména PET/CT vyšetření, které má výhodu v zobrazení pouze aktivních ložisek. Standardní postup pro sledování MRD u MM s využitím moderních zobrazovacích technik však dosud nebyl stanoven [Kumar, 2016].

## 5. 2 Definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dlouhodobého léčebného efektu

V tabulce 5. 3 jsou v přehledu uvedeny všechny klíčové intervaly a jejich zkratky. Doporučujeme je používat pro vyjádření dlouhodobého přežití i u našich nemocných v původní anglické verzi ve snaze o vyloučení záměny. Pro běžnou praxi doporučujeme používat celkové

Tab. 5. 2 Definice minimální reziduální choroby podle IMWG 2016

Trvající MRD-negativita	MRD negativita při vyšetření kostní dřeni (pomocí průtokové cytometrie nebo NGS nebo obojí) a při zobrazovacím vyšetření (PET/CT, eventuálně MR/PET/CT) trvajícím minimálně 1 rok.
„Flow“ MRD-negativita	Absence fenotypově abnormálních klonálních plazmatických buněk v aspirátu kostní dřeni při použití Euroflow nebo obdobného protokolu s minimální citlivostí 1z 10 <sup>5</sup> jaderných buněk.
NGS MRD-negativita	Absence klonu plazmatických buněk při vyšetření pomocí vyšetření NGS metodou LymphoSIGHT nebo ekvivalentní validovanou metodou s minimální citlivostí 1z 10 <sup>5</sup> jaderných buněk.
PET/CT plus MRD-negativita	MRD negativita stanovená pomocí průtokové cytometrie nebo NGS (viz výše) a dále normalizace zobrazení při PET/CT vyšetření.

Vysvětlivky: MRD – minimální reziduální onemocnění, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s kombinací s počítačovou tomografií, MR – magnetická rezonance, flow MRD – MRD stanovená pomocí průtokové cytometrie, NGS – sekvenování další generace

přežití (*Overall Survival – OS*); dobu do relapsu či progresu (*Time to Progression – TTP*). V případě, že nemocný zemřel z jiného důvodu než na MM, je nutné uvedení intervalu přežití bez progresu (*Progression Free Survival – PFS*), neboť TTP nelze vypočítat (viz tabulka 5. 3). Velmi užitečný interval je trvání léčebné odpovědi (*Duration of Response – DOR*), který se počítá od dosažení parciální remise po další aktivitu onemocnění. Je jisté, že v budoucnosti přibudou další intervaly, které by měly ještě lépe vystihnout přínos určitého typu léčby. Zvláštní důraz bude kladen na intervaly vystihující dobu bez nutnosti léčby onemocnění a tím zátěže pro nemocného. Z nich lze považovat za velmi věrohodný interval „*Treatment Free Interval*“ (TFI) definovaný jako doba od ukončení léčby do zahájení léčby další. Podobně v některých nových klinických studiích je možné nalézt interval „*Time to Next Therapy*“ (TNT) definovaný jako doba od zahájení léčby do zahájení léčby následného relapsu.

### 5. 3 Stanovení relapsu nebo progresu onemocnění

V rámci nových IMWG kritérií z roku 2006 byla revidována i kritéria relapsu, respektive progresu onemocnění u mnohočetného myelomu (MM) [Durie, 2006; Kyle, 2010].

#### 5. 3. 1 Definice RELAPSU a PROGRESU onemocnění u mnohočetného myelomu

Oba výrazy označují aktivitu onemocnění. Základní rozdíl mezi těmito dvěma kategoriemi je ten, že jako **relaps onemocnění** označujeme novou aktivitu onemocnění po léčbě u nemocných, u kterých bylo předchozí léčbou dosaženo nejméně kompletní remise onemocnění (nutná je negativní imunofixace). **Progrese onemocnění** znamená novou aktivitu onemocnění po léčbě v případě, že maximální léčebná odpověď byla horší než kompletní remise, ale lepší než minimální

léčebná odpověď (pokles o 25 % od původních hodnot). Jako progresi označujeme i stav vyžadující léčbu dříve neléčené tzv. „*smoldering*“ (dříve asymptomatické) formy onemocnění.

Důležité je na tomto místě zmínit rozdíl mezi dvěma dnes často používanými pojmy, kterými jsou laboratorní relaps/progrese a klinický relaps/progrese onemocnění. V případě laboratorního relapsu/progrese jde o relaps/progresi onemocnění, které ještě nesplňuje kritéria klinického relapsu, kterými jsou projevy CRAB symptomatologie nebo vzestup koncentrace původního monoklonálního imunoglobulinu o 25 %, minimálně však o 5 g/l, a to se současnou CRAB symptomatologií nebo i bez ní.

**Refrakterní myelom je definován jako onemocnění nereagující na léčbu nebo onemocnění progresující během 60 dnů od poslední léčby.** Jako nereagující onemocnění přitom můžeme označit i stav, kdy pacient nedosáhne ani minimální léčebné odpovědi nebo stav, kdy dojde k progresi onemocnění v průběhu léčby. Refrakterní myelom má dvě kategorie: **Relabující a refrakterní myelom (léčba relapsu či progresu) nebo primárně refrakterní v případě primoléčby** [Rajkumar, 2011].

#### 5. 3. 2 Hodnoty M-Ig a lehkých řetězců vyžadované ke stanovení relapsu či progresu MM

O progresi onemocnění hovoříme v případě **vzestupu koncentrace M-Ig v séru o 25 % vstupní hodnoty v případě neléčeného onemocnění, respektive nejnižší dosažené a potvrzené hodnoty po léčbě. Minimálně musí však jít o nárůst koncentrace M-Ig o 5 g/l.**

Při hodnocení koncentrace lehkých řetězců u B-J typu MM ve sběru moči/24hod je za progresi onemocnění považován **25% nárůst vstupní hodnoty v případě**

**Tab. 5. 3** Současné definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi dle IMWG 2006

PFS „ <i>Progression Free Survival</i> “	Interval od zahájení léčby do progresu nebo úmrtí (nejen na MM).
EFS « <i>Event Free Survival</i> »	Závisí na definici události („ <i>event</i> “) – pro hodnocení méně vhodná, jde o obdobu PFS v některých studiích, PFS, je ale preferována.
TTP « <i>Time to Progression</i> “	Interval od zahájení léčby do progresu nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin).
DFS « <i>Disease Free Survival</i> “	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli CR = doba od jejího dosažení do relapsu onemocnění.
DOR « <i>Duration of Response</i> “	Interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli min. PR = doba od jejího dosažení do progresu nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin).
OS « <i>Overall Survival</i> “	Klíčový a zásadní interval od zahájení léčby nebo stanovení diagnózy (záleží na definici právě prováděné analýzy) do úmrtí.

Vysvětlivky: PFS – přežití bez progresu, MM – mnohočetný myelom, EFS – přežití bez události, TTP – čas do progresu, DFS – přežití bez známek onemocnění, DOR – trvání odpovědi, OS – celkové přežití.

**neléčeného onemocnění**, respektive nejnižší dosažené hodnoty po léčbě. **Minimálně však musí jít o nárůst koncentrace o více než 200 mg/24hod.**

### 5. 3. 3 Jiné parametry vyžadované ke stanovení relapsu či progresu MM

Mimo nárůst koncentrace M-Ig může být **progrese či relaps onemocnění stanoven i na základě vzniku nového či zvětšení původního osteolytického ložiska nebo plazmocytomu měkkých tkání o více než 50 % (minimálně o 1 cm)**. O progresi onemocnění může svědčit i nově vzniklá hyperkalcemie (více než 2,75 mmol/l), pokles koncentrace hemoglobinu o 20 g/l nebo vzestup sérové koncentrace kreatininu na více než 177 μmol/l, které nelze vysvětlit jinak než aktivitou základního onemocnění [Rajkumar, 2011]. **V této souvislosti je někdy používán pojem tzv. klinického relapsu onemocnění.**

### 5. 3. 4 Stanovení relapsu či progresu u oligosekrečních forem MM

Obtížné je hodnocení relapsu/progrese u oligosekreční, případně nesekreční formy MM. Zde můžeme pro sledování aktivity onemocnění využít **stanovení volných lehkých řetězců v séru, kdy je pro stanovení progresu nutný absolutní nárůst o více než 100 mg/l. Při podezření na možný relaps/progresi onemocnění je u těchto typů MM nutné provádět častěji vyšetření kostní dřene, kdy stanovení nové aktivity umožňuje průkaz minimálně 10 % infiltrace kostní dřene myelomovými plazmocyty. Novou aktivitu onemocnění může zachytit rovněž celotělová magnetická rezonance nebo PET/CT, které jsou v případě čistě nesekreční formy jedinými možnostmi hodnocení, důležité je však mít pro srovnání vyšetření provedené po ukončení předchozí léčby.**

### 5. 4 Používání hodnotících intervalů a hodnocení léčebné odpovědi v praxi

Doporučeno je hodnotit léčebnou odpověď průběžně v průběhu léčby. Zcela nezbytné je její zhodnocení před změnou léčby a po jejím ukončení.

Při relapsu či progresi onemocnění je nutné stanovit interval TTP, který je důležitý pro další rozhodovací proces a volbu následné léčby. Opakování stejné léčby není vhodné, je-li interval TTP kratší než 12 měsíců. Naopak je vhodné, je-li tento interval delší než dva roky.

### 5. 5 Problematika hodnocení aktivity onemocnění

Problém arbitrárního stanovení nové aktivity onemocnění s nutností následného informování

nemocného o novém relapsu/progresi jsou u MM vzhledem k jeho charakteristickému průběhu řešeny často. Je základní povinností lékaře správně stanovit datum nové aktivity onemocnění, od něhož se potom odvíjí i hodnocení léčebných intervalů a případná volba léčebného režimu. Uměním lékaře je vyčkat s léčbou na správnou dobu, tj. na dobu, kdy to již příznaky jasně vyžadují, ale vždy dříve než by mohlo vzniknout závažné poškození organismu nemocného novou aktivitou MM. Znamky laboratorního relapsu tedy nemusí být samy o sobě důvodem pro zahájení léčby. Je psychologickou a sociální dovedností lékaře netraumatizovat nemocného zprávou o nové aktivitě onemocnění, když se s léčbou bude vyčkávat možná i roky. Samozřejmě i zde existují výjimečné situace, kam patří zejména nemocní se závažnou klinickou symptomatologií vyjádřenou v době stanovení diagnózy, zejména nemocní s B-J formou MM provázenou renální insuficiencí, resp. nemocní s extenzivním osteolytickým postižením skeletu. Zde bychom se zahájením další linie léčby v případě prokázaného relapsu/progrese onemocnění neměli dlouho otálet.

### 5. 6 Doporučení pro hodnocení léčebné odpovědi a dlouhodobých intervalů

Od roku 2011 je platné nové mezinárodní hodnocení léčebných odpovědí a dlouhodobých léčebných intervalů, jehož autorem je IMWG. Tato mezinárodně uznávaná kritéria jsou i součástí nových doporučení pro diagnostiku a léčbu MM v ČR (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV platí pro všechna níže uvedená doporučení).

- Jsou stanoveny kategorie mCR, iCR, sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD a PG (pro vysvětlení zkratk viz tab. 5. 1) pro hodnocení léčebné odpovědi.

- Jsou stanoveny dlouhodobé léčebné intervaly TTP, PFS, EFS, DOR a OS (pro vysvětlení zkratk viz tab. 5. 3).

- Zhodnocení léčebné odpovědi je vyžadováno průběžně. Vždy však před změnou léčby a po ukončení léčby (optimální je zhodnocení 100 dnů po ukončení léčby) s následnými kontrolami v intervalu 1–3 měsíců.

- Léčebná odpověď musí být zaznamenána v dokumentaci nemocného.

- Pro stanovení kompletní remise (CR) je nezbytné provedení imunofixace, jakmile M-Ig klesne pod detekční limit používané vyšetřovací metody.

- Pro stanovení přísné CR („stringent CR“) je nezbytné stanovení volných lehkých řetězců v séru a klonality plazmocytů v kostní dřeni.

- **Biochemické stanovení musí být potvrzeno druhým odběrem, což se samozřejmě netýká odběru kostní dřeně, kde je nutný pro zhodnocení aktuálního stavu pouze jeden odběr.**

- **Při nové aktivitě onemocnění je nutné dodržet platná kritéria pro relaps/progresi onemocnění. Je vhodné stanovit interval TTP, tj. dobu do progresi onemocnění, pokud tento nelze použít, pak stanovit interval PFS a přihlídnout k nim při volbě další léčby.**

- **U oligosekrečních a nesekrečních forem MM je nutné monitorování pomocí stanovení volných lehkých řetězců v séru. Zásadní význam má ale i opakování a vzájemné srovnání zobrazovacích metod (dnes zejména PET/CT vyšetření, eventuálně magnetické rezonance). Nezbytné je zde pravidelné opakování vyšetření kostní dřeně.**

## 5. 6. 1 LITERATURA

1. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2007;22:231–239.
2. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673–680.
3. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–1473.
4. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328–e346.
5. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121–1127.
6. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117:4691–4695.

## 6 OBECNÉ INFORMACE O LÉČBĚ MNOHOČETNÉHO MYELOMU

### 6. 1. Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je krevní nádorové onemocnění, u kterého se v posledních letech výrazně zlepšuje dlouhodobé přežití. Stručně charakterizovat, co má největší význam v této dekádě, lze asi takto: řada nových léčebných kombinací s novými léky v relapsu MM, zařazení monoklonálních protilátek do léčby a možnost dosažení MRD negativity. Zcela mimořádný je posun v léčebných možnostech v relapsu onemocnění. V první dekádě tohoto století byly zavedeny tři účinné léky do běžné klinické praxe: bortezomib, thalidomid a lenalidomid [Kumar, 2008]. V druhé dekádě tvoří bortezomib a především lenalidomid v kombinaci s dexametazonem (Bd a Rd) základ velmi účinných režimů v relapsu onemocnění s přidáním nového léku do trojkombinace: karfilzomibu, ixazomibu, daratumumabu, elotuzumabu, panobinostatu. Platí přitom, že trojkombinace postavené na základu Rd dosahují lepších výsledků než ty se základem Bd. Tyto kombinace s prokázanou účinností v randomizovaných studiích se dnes v rámci klinických studií již testují intenzivně i v primoléčbě. Trojkombinace jsou dnes téměř samozřejmostí a máme i první průkazy o významném přínosu čtyřkombinace [Gay, 2017; Mateos, 2017]. Současně se v relapsu onemocnění testuje přidání dalšího léku nově velmi často ke kombinaci pomalidomid a dexametazon. Je zjevné, že v relapsu onemocnění dnes máme k dispozici řadu vysoce účinných režimů, které dosahují dokonce lepších výsledků (měřeno intervalem

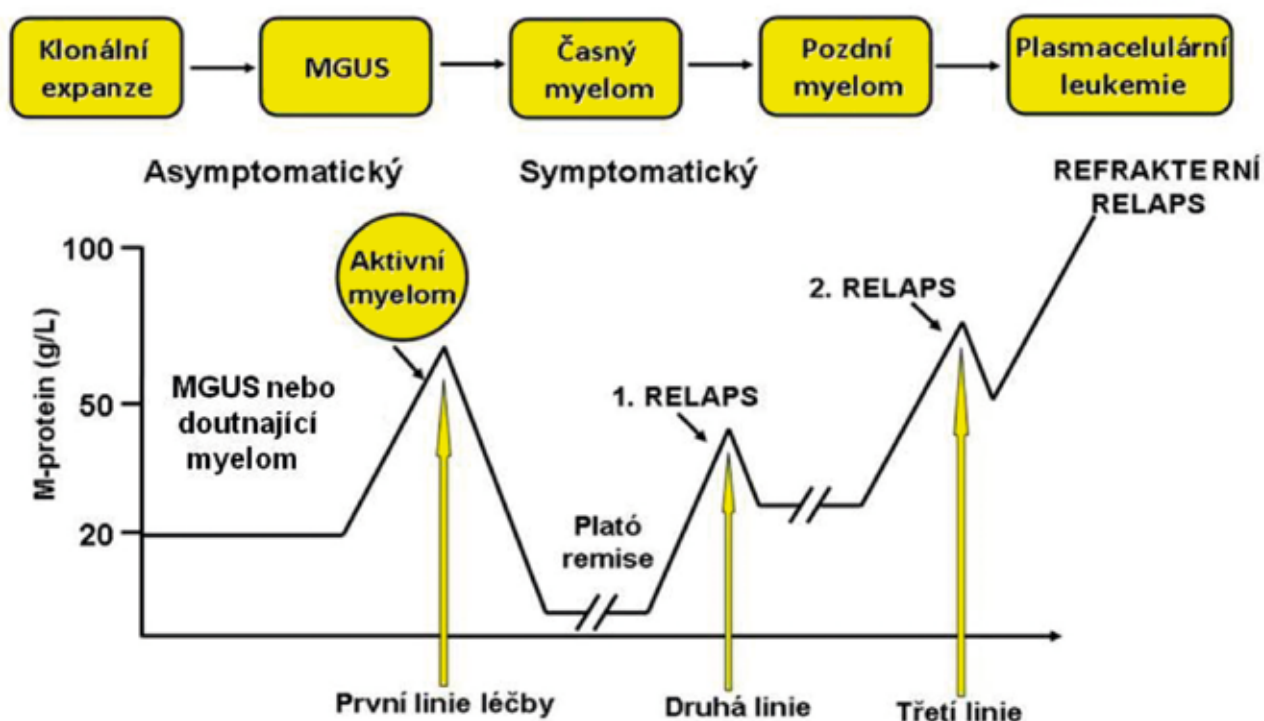
PFS) než naše dostupná léčba u nové diagnózy [Moreau, 2017]. Díky rozšíření nových režimů v relapsu onemocnění dojde nepochybně na konci této dekády k dalšímu skokovému prodloužení celkového přežití pacientů s mnohočetným myelomem.

V roce 2012 jsme v doporučeních napsali, že možnost vyléčení MM je téma, o kterém se začíná hovořit, a že jde o zásadní průlom v nazírání na toto nádorové onemocnění. Náš kvalifikovaný odhad na základě dokladovatelných prací byl, že šanci na vyléčení má ne více než 10 % nemocných s MM [Hájek, 2012]. Odhad dnes můžeme posunout na 20 %, respektive 30–40 % z nemocných podstupujících intenzivní sekvenční léčbu. Dnes o vyléčitelnosti MM většina hematologů nepochybuje. Jakmile se moderní režimy přesunou do primoléčby, dojde k významnému zvýšení počtu vyléčených nemocných s MM. O tom svědčí vysoký počet hlubokých kompletních remisí ve studiích včetně vysokého počtu MRD negativity (až 70–80 % při senzitivitě  $10^{-6}$  při použití intenzivní léčby). Role MRD negativity nabývá na významu a myelomová komunita vyvíjí velké úsilí, aby se tento parametr stal primárním cílem klinických studií [Munshi, 2017].

### 6. 2 Součásti léčebné strategie

Během posledních čtyř let došlo k optimalizaci postavení myeloablativní léčby u MM. Správnou strategií současnosti je využívat kombinované intenzivní léčebné strategie, ve kterých má autologní transplantace





**Obr. 6. 1** Schéma léčby mnohočetného myelomu  
 Délka remise závisí dominantně na míře agresivity nemoci, ale také na zvolené léčbě. Relaps onemocnění během kratšího intervalu než 12 měsíců je považován za vysoce nepříznivý prognostický faktor.  
 Vysvětlivky: MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu.

stále své důležité místo, a to u nemocných do 70 let nebo vhodného biologického věku. V současnosti jsou další nové léky testovány v klinických studiích fáze III (venetoclax, selinexor, melflufen, isatuximab, „check-point“ inhibitory,…) a řada nových molekul vstupuje do fáze I/II. Některé mají překvapivé a v hematologii zcela nové a vážné nežádoucí účinky. Z logiky věci vyplývá, že je optimalizace použití léků nekonečný proces, který v různém rozsahu čeká každý nový účinný lék. Dlouhodobé vedlejší účinky mohou zásadně ovlivnit kvalitu života nemocných po úspěšné léčbě a toto téma přirozeně nabývá na významu s tím, jak se prodlužuje celkové přežití u MM. Zásadní problémy s neuropatií z první dekády jsou dnes významně menší, neboť nové léky tuto toxicitu zpravidla nemají.

Schematicky je průběh onemocnění znázorněn na obrázku 6.1.

Při rozhodování o léčbě je nutno plánovat léčbu komplexně, tedy jak léčbu protinádorovou, tak i podpůrnou a při zahajování iniciační léčby již přemýšlet nad tím, jak budeme postupovat při relapsu nemoci, jaké léky zvolíme a zda si volbou iniciační léčby nezablokujeme další kroky v budoucnosti. Platí, že

autologní transplantace je základní součástí léčby vždy, kdy je to možné. Léčebná strategie dnes zahrnuje správnou a optimální volbu léčebných postupů u jedince, kterými by se mělo zvládnout celkem 5–7 aktivit onemocnění v období deseti let od zahájení léčby, bude-li to nutné.

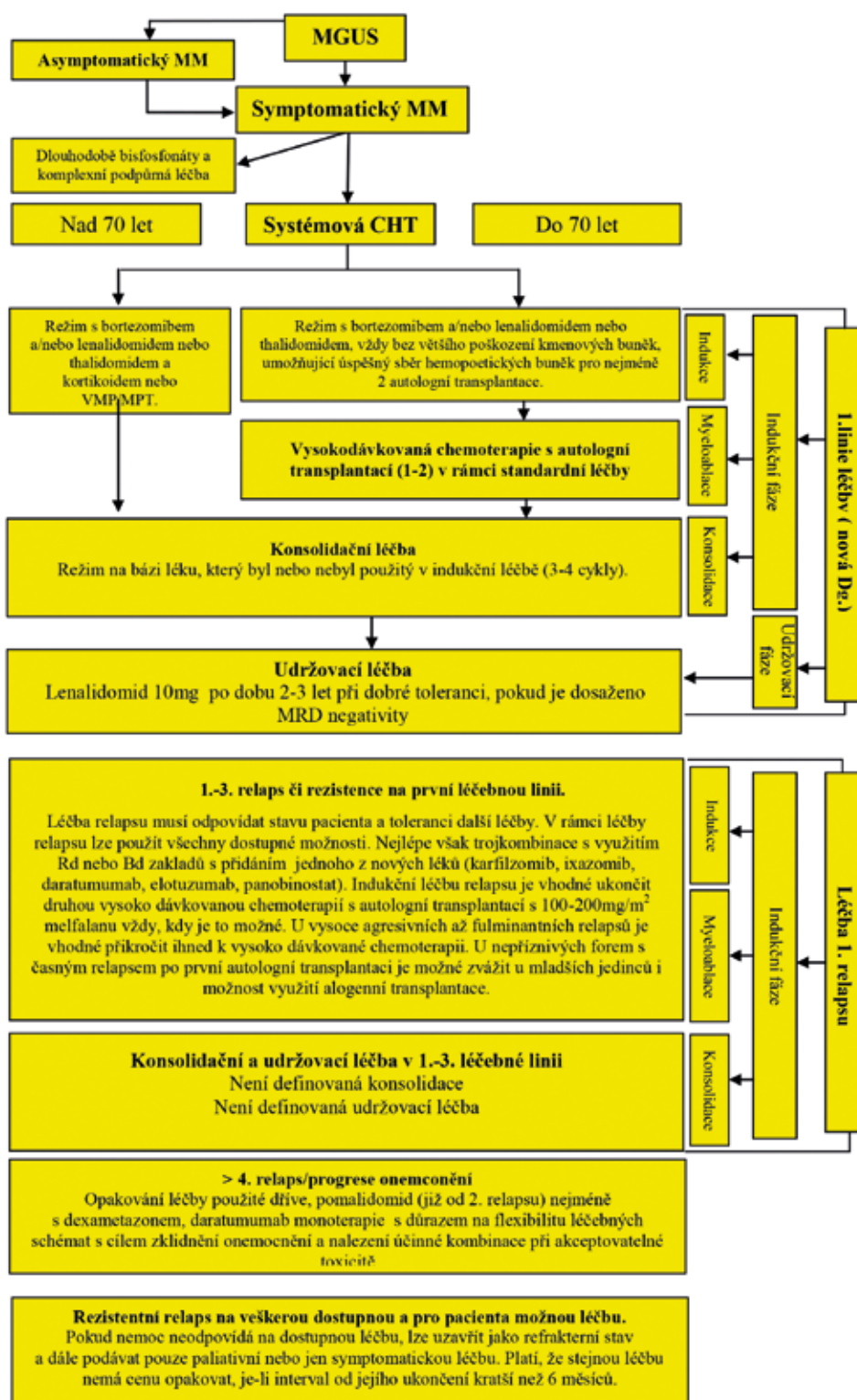
U nově diagnostikovaných nemocných dnešní nejmodernější léčebné strategie používají vždy, pokud to jen jde, maximální možnou intenzivní léčbu s cílem dosažení lepší než konvenční (biochemické) kompletní remise (CR) s vymizením paraproteinu potvrzeným negativní imunofixací. Dnes máme k dispozici možnost stanovit remisi pomocí průtokové cytometrie, případně molekulární remisi a u obou byl jednoznačně prokázán prognostický význam [Munshi, 2017].

Moderní protokoly používají intenzivní indukční sekvenční kombinované léčebné strategie, které zahrnují: komplexní indukční léčbu a udržovací léčbu.

Komplexní indukční léčba zahrnuje:

1. vstupní indukční léčbu (2–6 cyklů kombinované léčby),
2. myeloablativní léčbu (1–2 autologní transplantace),
3. konsolidační léčbu (3–4 cykly kombinované léčby jiné než ve vstupní části indukce).





Obr. 6. 2 Základní algoritmus léčby mnohočetného myelomu od roku 2018

Vysvětlivky: MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu; MM – mnohočetný myelom; CHT – chemoterapie; VMP – bortezomib, melfalan, prednison; MPT – melfalan, prednison, thalidomid; MRD – minimální reziduální nemoc; Rd – lenalidomid, dexametazon; Bd – bortezomib, dexametazon.

Následná udržovací léčba lenalidomidem a případně kombinacemi léků by měla udržet navozenou remisi díky pravděpodobnému imunomodulačnímu efektu [Ludwig, 2012]. V reálné praxi jsme doporučení udržovací léčby thalidomidem opustili z důvodu velkého množství nežádoucích účinků a thalidomid je dnes součástí zkrácené konsolidační léčby v rámci komplexní vstupní indukční léčby, a to s doporučenou délkou podání obvykle 6 měsíců. Použití lenalidomidu v České republice k 1. 1. 2018 stále limituje fakt, že v udržovací léčbě není hrazen. Podobný postup bez provedení autologní transplantace by měl být zvažován u seniorů, kde jsou ovšem důkazy o vyléčitelnosti anekdotární, léčba je méně intenzivní a více modifikovaná s ohledem na stav nemocného.

Cíle léčby u 1.–3. relapsu mohou být díky novým možnostem významně ambicióznější než před 6 lety. Ke zklidnění onemocnění může dojít i na 2–3 roky, zvláště pokud se podaří najít režim, na který nemocný zareaguje velmi dobrou léčebnou odpovědí. Dosažení jen parciální remise by dnes mělo spíše vést ke změně režimu v 1.–4. relapsu než k uspokojení a pokračování v léčbě při dále již neklesajícím paraproteinu indikujícím, že v těle zůstaly již jen rezistentní buňky. U nemocných s pokročilým onemocněním jsou často cíle mnohem skromnější, postup je velmi individuální a i dosažení stabilního onemocnění na delší dobu než 4–6 měsíců může být považováno za významný léčebný úspěch. Dlouhodobé přežití nad 10 let se dnes týká téměř poloviny nemocných s mnohočetným myelomem a je následkem možného využití nových účinných léků, které můžeme nemocným nabídnout v relapsu onemocnění (obr. 6. 2). Velmi zjednodušeně platí, že každá další účinná léčba prodlouží přežití asi o 2 roky v případě 1.–3. relapsu a o 1 rok v případě následných relapsů [Moreau, 2017].

### 6. 3 Závěr

**V roce 2018 můžeme tedy říct, že mnohočetný myelom může být vyléčitelný za příznivých**

**prognostických podmínek při stanovení diagnózy a při použití komplexní intenzivní vstupní léčby včetně udržovací léčby [Barlogie, 2012]. Mnohočetný myelom v relapsu či progresi onemocnění již není stávajícími léčebnými možnostmi vyléčitelný. Naše dostupné léčebné možnosti jsou však takové, že dokážeme zklidnit dalších 6–8 aktivit onemocnění. To je hlavním důvodem skutečnosti, že dnes asi 40 % nemocných podstupujících intenzivní léčbu žije déle než 10 let od stanovení diagnózy.**

## 6. 4 LITERATURA

1. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood* 2014;124:3043–3051.
2. Gay F, Scalabrini DR, Belotti A, et al. A randomized study of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone induction in newly diagnosed myeloma patients eligible for transplant. High efficacy in high- and standard-risk patients. *Blood* 2017;130:4541.
3. Hájek R, Adam Z, Ščudla V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuzie Hematol dnes* 2012;(Suppl 1):1–60.
4. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–2020.
5. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:3003–3015.
6. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–528.
7. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:52–61.
8. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:28–35.

## 7 LÉČEBNÉ STRATEGIE

### 7. 1 Výchozí poznatky pro léčebné strategie

Naše léčebná strategie se významně obohacuje doplněním několika nových léčebných kombinací v oblasti relapsu mnohočetného myelomu (MM). Základní koncept zůstává stejný, jen může být lépe realizován v relapsu onemocnění. Účinnost nových kombinací je tak významná, že nemocní s relapsem MM nevhodní pro autologní transplantaci budou mít v tomto období (2018–2021) obecně šanci na delší přežívání bez progresu (PFS) oproti nemocným s novou diagnózou, kde takové

léčebné kombinace nejsou ještě dostupné. Tento fakt dokladuje mimořádný posun v léčbě MM. O to významnější úsilí bude třeba vyvinout, aby mohly být účinné léčebné postupy celoplošně používány, jinak není šance na významné zlepšení prognózy nemocných s MM v ČR.

Zásadní nosnou linkou našich léčebných doporučení je prodloužení vstupní léčby v případě nové diagnózy, která by měla být vždy kombinovaná. Cílem je dosažení dlouhodobé kompletní remise (CR), a to nejlépe s negativitou MRD s využitím kombinované sekvenční

strategie u všech vhodných nemocných pro intenzivní léčbu. Také v 1.–3. relapsu onemocnění je cílem využít potenciál nových kombinací k navození co nejlepší léčebné odpovědi, která se projeví významným prodloužením doby do další progresse.

Poprvé se objevuje doporučení pro podskupinu nemocných s vysokým rizikem definovaným na základě chromozomálních abnormalit, u které by neměla být používána dvojkombinace léků v primoléčbě, ani v 1.–3. relapsu či progresi onemocnění v případě, že je možné použít účinnou trojkombinaci léků. Režimy by měly obsahovat vždy proteasomový inhibitor, jde-li o rizikové translokace chromozomu t(4;14), t(14;16), t(14;20) [Sonnenveld, 2016].

Naše stávající léčebné strategie vycházejí z řady vědeckých a výzkumných poznatků, z nichž při nezbytném zjednodušení lze uvést tyto následující:

**A. Každému MM předchází stav prekancerózy,** tzv. monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) [Landgren, 2009]. Stav od objevení se prvního klonálního plazmocytu přes MGUS, MM, refrakterní MM až po plazmocelulární leukemii na sebe navzájem navazují a u jednoho nemocného je lze považovat za jedno onemocnění měnící se v čase.

Do které fáze se vstupní klonální plazmocyt vyvine právě u daného nemocného, závisí na řadě vnitřních a vnějších faktorů, tím nejvýznamnějším je zpravidla časový faktor, respektive doba provedení vstupního vyšetření.

**B. Existuje řada podtypů mnohočetného myelomu,** onemocnění je silně heterogenní. S tím souvisí i různá prognóza nemocných s MM. Všechny z dostupných klasifikací (na základě ISS či R-ISS, jen cytogenetického nálezu, genového expresního profilu apod.) umožňují obecně rozdělit nemocné na nemocné s vysokým, nízkým a případně středním rizikem pro dlouhodobé přežití. Bohužel však žádná z klasifikací není natolik specifická, aby jednoznačně předurčovala léčebný úspěch a prognózu u daného nemocného [Fonseca, 2009; Munshi, 2011; Shaughnessy, 2007; Palumbo, 2015].

**C. Na základě klonální teorie a doložených důkazů existuje u většiny nemocných s MM již vstupně při stanovení diagnózy více klonů plazmocytů s rozdílnými charakteristikami včetně senzitivity na léčbu.** Jejich poměr se u daného nemocného mění v čase a v závislosti na léčbě. Nové klony pravděpodobně mohou vznikat i v průběhu léčby [Keats, 2012]. Toto zjištění je v souladu s významnými úspěchy léčby s trojkombinací léků včetně vyléčení u nemocných léčených intenzivními sekvenčními léčebnými postupy sestávajícími se z nejučinnějších léků.

#### **D. Rezistence na daný lék nemusí být absolutní.**

Z výše uvedené klonální teorie vyplývá, že jestliže je onemocnění rezistentní na určitý lék například při první progresi onemocnění, neznamená to automaticky, že ve čtvrté progresi onemocnění bude rovněž na daný lék rezistentní. V té době může, ale nemusí být v kostní dřeni již přítomný v převaze klon senzitivní na lék nad klonem dříve rezistentním. V případě, že nejsou k dispozici jiné léčebné možnosti, je vhodné odzkoušet senzitivitu na dříve použité léky.

**E. Existují metody (průtoková cytometrie, sekvenování nové generace) umožňující vyhodnocení zbytkového nádorové onemocnění se senzitivitou až  $10^{-6}$ .** Současně je rostoucí počet průkazů, že dosažení dlouhodobé MRD negativity je nezávislým prognostickým faktorem pro nemocné s novou diagnózou i relapsem onemocnění, přičemž tento stav lze dosáhnout u významné části nemocných s novou diagnózou, ale nově i u části nemocných v relapsu onemocnění [Landgren, 2016; Paiva, 2015; Munshi, 2017].

**F. Efektivita režimů složených ze tří léků (dva nové plus dexametazon) a nejnověji ze čtyř léků (tři nové léky plus dexametazon) je v relapsu MM mimořádná.** Tyto režimy budou velmi rychle odzkoušeny v primoléčbě, a pokud budou podobně úspěšné jako první z takových režimů (VMP plus daratumumab) [Mateos, 2018], záhy nahradí stávající standardy, možná s výjimkou režimu RVD.

## **7. 2 Léčebná strategie a léčebné linie**

První léčebná linie, primoléčba, je léčba nové diagnózy. Druhá léčebná linie je léčba prvního relapsu či progresse.

Jedna léčebná linie zahrnuje indukční fázi a udržovací fázi léčby. Vstupní indukční fáze léčby sestává ze vstupní indukční léčby, myeloablativní léčby s podporou periferních krvetvorných kmenových buněk (platí u indikovaných nemocných) a případně konsolidační léčby. Udržovací léčba je definovaná zpravidla podle klinických studií až do relapsu či progresse onemocnění nebo je z různých důvodů (např. bezpečnost) stanovena maximální délka udržovací léčby.

## **7. 3 Základní kameny léčebné strategie**

### **A. Kombinovaná léčba**

Od začátku éry nových léků se snažíme používat kombinace léků. Nejlépe trojkombinace s alkylační látkou a glukokortikoidem. Kombinaci (VMP, MPT, CTD, CVD, VTD....) volíme v rámci první i následné linie na základě výsledků randomizovaných studií, ve kterých byl jejich přínos jasně prokázán (viz jednotlivé kapitoly u léků). Jednoznačnou preferenci některé

z kombinací u seniorů nelze udělat, protože zpravidla chybí srovnávací studie [Kumar, 2011]. Přínos a důležitost alkylační látky byly jasně prokázány v randomizovaných klinických studiích [Facon, 2006; San Miguel, 2008]. Z randomizovaných studií vyplývá, že v indukční fázi jsou režimy s cyklofosfamidem dobře účinné ve srovnání např. s VTD či PAD (bortezomib, adriamycin, dexametazon) režimy [Moreau, 2016; Mai, 2015]. Ve všech úspěšných randomizovaných klinických studiích v primoléčbě s thalidomidem a bortezomibem byla alkylační látka (melfalan, cyklofosfamid) jedním z pilířů, a je tedy vedle přiměřené dávky kortikoidů součástí i našich protokolů, pokud nelze použít režim lenalidomid nebo thalidomid s bortezomibem a dexametazonem. Přidání thalidomidu k bortezomibu se po optimalizaci, zvláště pak po změně podání bortezomibu z i. v. na s. c. aplikaci, zdá vysoce účinnou kombinací s akceptovatelným výskytem polyneuropatií [Garderet, 2012; Rosiñol, 2012; Minařík, 2015; Palumbo, 2010; Mateos, 2010]. Přesto je nahrazení thalidomidu lenalidomidem zásadní, pokud chceme minimalizovat riziko neuropatie na únosnou míru při dlouhodobém podání.

V případě přidání perorálního melfalanu existuje zvýšené riziko sekundárních primárních nádorů [Palumbo, 2012]. Přidání glukokortikoidu zlepšuje u všech léků účinnost. Dávky glukokortikoidů byly redukovány zpravidla na 40 mg týdně, neboť jsou příliš toxické a díky následným redukcím a přerušením v léčbě nemůže vyniknout přínos nových léků [Rajkumar, 2007].

Na základě stávajících poznatků a *evidence based medicine* dat je zřejmé, že kombinace imudomodulační látky s proteasomovým inhibitorem je obecně výhodná z pohledu účinnosti i nežádoucích účinků, a to u nemocných vhodných i nevhodných pro provedení autologní transplantace, tedy v našich protokolech u juniorů i seniorů. **Režim bortezomib-lenalidomid-dexametazon je jedním z účinných režimů dostupných v současnosti, který by měl být využíván především v primoléčbě** [Attal, 2017; Durie, 2017]. Je účinný také v relapsu onemocnění [Richardson, 2014].

## B. Dosažení maximální léčebné odpovědi jako první průběžný cíl léčebné strategie

Změnou umožněnou dnešními technologickými pokroky je stanovení remise pomocí průtokové cytometrie nebo molekulární remise, respektive stanovení MRD negativity se senzitivitou  $10^{-6}$ . Za maximální léčebnou odpověď již nepovažujeme biochemickou kompletní remisi s negativní imunofixací, která znamená jen pokles počtu nádorových buněk pod určitou běžnými biochemickými metodami nedetekovatelnou hranici.

Dosažení kompletní remise (CR) bylo vždy prognosticky významným faktorem [Barlogie, 2006]. V případě použití autologní transplantace je biochemické CR dosaženo asi v 30 % [Krejčí, 2005]. Při použití nových léků (např. carfilzomib s lenalidomidem a dexametazon jako součást indukčních a konsolidačních režimů) s autologní transplantací je dosaženo až v 69 % CR případů s až 89% podílem negativy MRD [Roussel, 2016]. Dosažení maximální léčebné odpovědi má zásadní vliv na dlouhodobé přežití. V metaanalýze 21 studií byla po provedení autologní transplantace pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ( $p < 0,00001$ ) [Van de Velde, 2007]. Bylo prokázáno, že dosažení remise potvrzené průtokovou cytometrií je prognosticky významnější než dosažení biochemické kompletní remise, přičemž je snadno vyhodnotitelná u 80–90 % nemocných [Paiva, 2011]. Podobně byl prokázán přínos molekulární remise, zvláště při využití konsolidační léčby. Její komplikovanost při zavedení a aplikovatelnost u méně než 60 % nemocných omezuje její využití v reálné praxi [Ladetto, 2010].

Nejnoveji se prognosticky z nemocných dosahujících kompletní remisi vyčleňují ti nemocní, kteří dosáhnou po léčbě negativní MRD a tento stav je dlouhodobý. Tito nemocní mají významně lepší prognózu nezávislou na použité léčbě [Munshi, 2017]. Rozdíl je klinicky velmi významný, například v IFM/DFC 2009 klinické studii s využitím intenzivní léčby a VRD kombinace v indukci a konsolidaci bylo 3leté PFS 92 % ve skupině, která v rámci kompletní remise dosáhla MRD negativy, oproti 64 % ve skupině MRD pozitivní [Attal, 2017]. Přidání daratumabu k režimu VMP významně zvýšil podíl kompletních remisí (CR: 42,6 % vs. 24,4 %) včetně MRD negativy (22,3 % vs. 6,2 %). Snížení rizika progresu nemoci bylo významné klinicky i statisticky (PFS v 18 měsících +Dara 71,6 % vs. kontrolní rameno 50,2 %; HR: 0,5) [Mateos, 2017]. Ověření MRD negativy je vhodné doplnit nejlépe PET/CT vyšetřením k vyloučení aktivních fokálních ložisek [Kumar, 2016].

## C. Sekvenční indukční fáze léčby sestávající ze tří částí: vstupní indukce-myeloablace-konsolidace

K dosažení maximální léčebné odpovědi je doporučeno použít u juniorů sekvenční léčbu v rámci intenzivní indukční fáze léčby, která sestává ze vstupní části indukce, myeloablativní léčby jako druhé části indukční fáze léčby a dostupné konsolidační léčby jiným lékem než ve vstupní části jako třetí části indukční fáze léčby. Cílem je dosažení maximálního léčebného účinku, kterým je dnes nejméně CR prokázaná průtokovým cytometrem nebo molekulární remise [Paiva, 2011 a 2015; Munshi, 2017]. Není vhodné ukončit léčbu před



dosažením výše uvedených milníků, nebo pokud není dosaženo plató v poklesu paraproteinu znamenající, že zbytek nádorových buněk v organismu je rezistentních na podávanou léčbu. V takové situaci je na zvážení změna léčebného postupu.

Je nutné zdůraznit, že existuje podskupina nemocných (asi 5–8 %, názor expertů), která nikdy nedosáhne ani biochemické CR, a přesto to neznamená špatnou prognózu. Tyto nemocné lze najít mezi skupinou nemocných s pomalou reakcí na podanou léčbu a nízkým rizikem. Je pravděpodobné, že u nich dochází k „vrácení“ onemocnění do stavu podobného v MGUS fázi. S jistou zbytkovou hladinou M-Ig ve fázi plató žijí tyto nemocní dlouhodobě bez nové aktivity onemocnění. Pro jejich prognózu není rozhodující dosažení CR. Naopak by bylo chybou za každou cenu nemocné léčit a snažit se dosáhnout CR pomocí rychlého střídání léků. Určení takového typu nemocného závisí především na klinické zkušenosti lékaře. Pomůckou při rozhodování, zda jde o takový indolentní typ MM, je stanovení nízkého rizika onemocnění pomocí ISS a FISH, velmi pozvolný pokles M-Ig při vstupní indukci, rovněž tak následně velmi pozvolný vzestup při progresi a již zmiňovaná nemožnost dosáhnout kompletní remise. Klíčové je, že po zastavení léčby je dlouhodobě hladina M-Ig v plató fázi.

#### D. Limitovaná konsolidační léčba

Pro jednoznačné doporučení konsolidační léčby v primoléčbě schází jednoznačně přesvědčivé údaje, třebaže je řada pozitivních analýz svědčících pro použití konsolidace. Dostupná data však nejsou tak silná a jednoznačná ve srovnání například s udržovací léčbou lenalidomidem [Moreau, 2017]. Obecně má konsolidační léčba smysl tam, kde je cílem dále zlepšit léčebnou odpověď a optimálně dosáhnout flowcytometrické remise. Obecně by měla mít konsolidace jiné složení léků než vlastní indukční léčba, což bude preferovaná strategie dalších let díky dostupnosti většího počtu léků. U nemocných vhodných k autologní transplantaci je možností, která by měla být využita tam, kde po první autologní transplantaci není dosaženo kompletní remise, respektive MRD negativity. Italský tým jasně prokázal, že použití konsolidace zásadně zlepšuje dosaženou léčebnou odpověď a dále prohlubuje remisi až molekulární remisi s jasným vztahem k lepší prognóze, respektive četnosti relapsů [Ladetto, 2010]. Tato taktika je obdobná v případě použití tandemové vs. jednoduché autologní transplantace jako konsolidace (viz kapitola 9), kde byl přínos prokázán několika randomizovanými studiemi, ale v několika studiích také pozitivního cíle nebylo dosaženo. Naopak konvenční chemoterapie pou-

žitá jako konsolidace nepřinesla žádné zásadní zlepšení léčebných výsledků, což jsme ověřili i v naší studii CMC 2002 [Harousseau, 2007; Hájek 2007].

Za nejúčinnější dostupný konsolidační režim v roce 2018 doporučený po provedení autologní transplantace v primoléčbě lze považovat režim VTD či VRD [Cavo, 2012; Sonneveld, 2016]. Jako alternativu konsolidační kombinované léčby lze zvolit 6měsíční léčbu thalidomidem nebo režimem na bázi thalidomidu u nemocných, kteří neměli thalidomid v indukční fázi (názor expertů). Režimy s thalidomidem se obecně posunuly z udržovací léčby do konsolidační léčby s doporučením zkrácení délky podávání (např. 6 měsíců) především z důvodu nežádoucích účinků při dlouhodobém podávání a v budoucnosti budou používány ještě méně, neboť budou k dispozici účinnější a méně toxické léky.

#### E. Udržovací léčba

Lenalidomid 10mg (21 dnů v 28denním cyklu) je doporučenou udržovací léčbou u všech nemocných po provedení autologní transplantace [Attal, 2012 a 2017; McCarthy, 2012; Palumbo, 2012; Holstein, 2017]. Výstupy ze studií jsou mimořádné, PFS je díky použití udržovací léčby prodlouženo téměř dvojnásobně a jak francouzská, tak americká studie prokázaly přínos na celkové přežití. Nemocným však musí být zdůrazněno zvýšení rizika pro vznik sekundárních primárních nádorů [Holstein, 2017].

#### F. Flexibilita protokolů s ohledem na komplexní stav nemocného

K dispozici jsou protokoly junior a senior s různou intenzitou. Vždy, když je to možné, je vhodné začínat standardním dávkováním. Nicméně u fragilních nemocných je prokázáno, že příliš intenzivní léčba vede k horším celkovým výsledkům než léčba přiměřené intenzity s menší toxicitou [Ludwig, 2011; Palumbo, 2011].

#### G. Monitorování a minimalizace nežádoucích účinků

Pečlivé monitorování nežádoucích účinků, jasná profylaktická opatření (trombóza, herpes zoster, infekce obecně, zácpa,...) a včasné zastavení léčby či včasná redukce dávky jsou efektivní kroky s cílem minimalizovat vedlejší účinky léčby (tab. 7. 1). Zastavení a včasná redukce dávky jsou zvláště v ochraně nemocného před polékovou neuropatií jediné možné účinné rozhodnutí lékaře. Cílem je udržení kvality života i po ukončení léčby. Především tedy “nevyrobit” těžší formu neuropatie a obecně minimalizovat stupně 3–4 nežádoucích účinků. Podobně dnes platí pro režimy s carfilzomi-

Tab. 7. 1. Léčebný algoritmus pro nemocné s MM nad 65 let podle rizikových faktorů

Dávka úrovně 0	Dávka úrovně -1	Dávka úrovně -2
<b>Lenalidomid</b> 25 mg/denně den 1-21/4 týdny	15 mg/denně den 1-21/4 týdny	10 mg/denně den 1-21/4 týdny
<b>Thalidomid</b> 100 mg/denně	50 mg/denně	50 mg obden
<b>Bortezomib</b> 1,3 mg/m <sup>2</sup> den 1, 8, 15, 22/5 týdnů	1,0 mg/m <sup>2</sup> den 1, 8, 15, 22/5 týdnů	1,3 mg/m <sup>2</sup> den 1, 15/4 týdny
<b>Melphalan</b> 0,2 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	0,15 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	0,10 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů
<b>Prednison</b> 2 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	1,5 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů	1 mg/kg/den den 1-4/5 týdnů

[modifikace podle Palumbo, NEJM 2011]

Rizikové faktory jsou mírná, střední nebo vysoká slabost či chatrnost vyžadující pomoc v běžném životě, v praxi i zhoršený status performance; další interní nemoci (porucha funkce některého z důležitých orgánů – srdce, ledviny, plíce, játra, jiné).

Dávka úrovně 0 je standardní dávkou pro běžné nemocné bez rizikových faktorů; dávka úrovně -1 je vstupní dávka u nemocných s jedním rizikovým faktorem; dávka úrovně -2 je vstupní dávka u nemocných s jedním rizikovým faktorem a nežádoucími účinky léčby st. 3-4, mimo hematologické.

bem u nemocných s predispozicí pro srdeční selhání v anamnéze.

### H. Ekonomické a racionální používání léků

Naše doporučení již v roce 2009 a 2012 měla v sobě zabudovaný přísný racionální aspekt, který výrazně ekonomizuje léčbu. S ohledem na skutečnost, že v různých randomizovaných studiích je interval cyklů jiný (21, 28, 45, 62 dnů), je potřeba se při v ČR zavedených 28denních cyklech řídit vždy maximálním počtem aplikací (např. pro bortezomib se jednalo o maximálně 52 aplikací (studie VISTA).

V relapsu onemocnění se poprvé v hematologii používají velmi účinné kombinace se dvěma drahými léky, které významně zvyšují náklady na léčbu. U MM nemáme k dispozici biomarkery, s jejichž použitím bychom dokázali dopředu určit nemocné, u kterých daná léčba bude účinná. Na druhou stranu nemocní dosahující dobré léčebné účinnosti v relapsu onemocnění mají významně delší dobu do progresu a celkové přežití oproti nemocným s minimální léčebnou odpovědí nebo stabilním onemocněním. Ve všech randomizovaných studiích s novými účinnými léky se pohybuje medián do dosažení první léčebné odpovědi mezi 1-2 měsíci [Dimopoulos, 2016 a 2016; Gay, 2017; Lonial, 2015; Moreau, 2016; Palumbo, 2016; San Miguel, 2014; Stewart, 2015]. Považujeme proto za jedno z možných řešení ekonomizujících léčbu využívat testování léčeb-

né účinnosti pomocí dvou vstupních cyklů léčby v rámci „risk-sharing“ programů (programů sdíleného rizika) ve spolupráci plátců zdravotní péče s farmaceutickými firmami a následně hradit léčbu z rozpočtu jen u nemocných, u nichž bude po dvou cyklech léčby evidentní, že nemoc není rezistentní na léčbu (změna trendu vývoje paraproteinu ve smyslu nejméně zastavení nárůstu). Toto je názor expertů při reflexi stoupajících nákladů v hematologii a nemůže být odborným doporučením. Jde o nástroj, který by ekonomizoval léčbu zvláště u pozdních relapsů onemocnění a vyžaduje koordinaci nad rámec těchto doporučení.

### I. Respekt k biologii onemocnění a individualitě nemocného

U výrazně předlčených nemocných platí individuální postup s cílem dlouhodobější kontroly onemocnění. I stabilizace onemocnění na více než 6 měsíců s individuálně upraveným režimem pro nemocného co do dávek, složení a délky podávání, lze považovat u nemocných v pátém a dalším relapsu za léčebný úspěch. Neexistují randomizované klinické studie, jejichž výsledky by vedly ke stanovení jasných pravidel léčby u pokročilých onemocnění. Existuje však soubor pravidel pro více předlčené nemocné a pro tzv. fragilní (křehké) nemocné s řadou jiných interních onemocnění, které musí zkušený hematolog využívat [Palumbo, 2011].

## 7. 4 Volba optimální léčby

Zde uvádíme přehled doporučených možností léčby na základě *evidence based medicine*. Režimy s neúčinnějšími léky jsou upřednostněny. Jednotlivé klíčové citace jsou uvedeny u léků v kapitolách 9–11.

### 7. 4. 1 Volba úvodní léčby – primoléčby

Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou dané léky dostupnými a hrazenými léky v primoléčbě mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nebo z důvodu neuznání úhrady léků zdravotní pojišťovnou nemůže být použito proti lékaři a jeho pracovišti.

V současnosti má lékař a pacient možnost volit mezi následujícími možnostmi, přičemž platí obecné pravidlo, že trojkombinace s využitím dvou nových léků jsou účinnější než dvojkombinace.

- Léčba lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem (RVD) je velmi účinný režim u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krevetvorných buněk. Jeho použití v primoléčbě je plně indikováno na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Oba léky jsou registrovány pro primoléčbu. Režim RVD slouží jako referenční režim v kontrolním rameni řady randomizovaných studií.

*(Jde o režim preferovaný z odborného pohledu. Bohužel žádná z firem tento režim neregistrovala v primoléčbě v EU, vyžaduje schválení SÚKL nebo odsouhlasenou úhradu zdravotní pojišťovny).*

- Léčba bortezomibem v kombinaci s melfalanem a prednisonem (VMP) je účinný režim u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krevetvorných buněk. Jeho použití v primoléčbě je plně indikováno na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Přidání daratumumabu k režimu VMP významně zlepšuje výsledky léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Léčba lenalidomidem s dexametazonem je účinný režim u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krevetvorných buněk. Jeho použití v primoléčbě je plně indikováno na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Druhou možností, tj. kombinaci lenalidomidu s melfalanem a prednisonem a udržovací léčbou lenalidomidem, nedoporučujeme, třebaže použití tohoto režimu v primoléčbě je plně indikováno na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Je nutné podotknout, že existuje bezpečnostní důvod – tj.

riziko možné zvýšené četnosti sekundárních primárních nádorů při použití této kombinace (viz kapitola o lenalidomidu).

- Léčba thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem byla dříve standardem u všech nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krevetvorných buněk, a to na základě metaanalýzy randomizovaných klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). V této době je to režim poslední volby z výše uvedených režimů z důvodů nižší účinnosti a především souvisejících významných nežádoucích účinků (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Režimy výše uvedené se záměnou alkylační látky (melfalan za cyklofosfamid). Třebaže nejsou k dispozici srovnávací studie se záměnou těchto látek, režimy s cyklofosfamidem jsou podobně účinné jako režimy s melfalanem a v řadě případů jsou lépe tolerované (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).

- Kombinované režimy s lenalidomidem a bortezomibem nebo thalidomidem a bortezomibem nebo nejméně s jedním z těchto léků, střední dávkou glukokortikoidu a případně cytostatikem, které nepoškozuje kmenové hemopoetické buňky (např. antracyklin, cyklofosfamid). Po tomto režimu lze provést sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a následně podat vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací těchto buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Kombinace nových léků s kortikoidy v případě, že je oprávněně se domnívat, že kombinovanou léčbu by nemocný netoleroval (např. vstupní cytopenie) – stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).

- Bendamustin je účinnější než melfalan (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V primoléčbě jej rezervujeme pro případy, kdy použití cyklofosfamidů nebo melfalanu není optimální (polyneuropatie, renální insuficience nebo hepatopatie – viz kapitola o bendamustinu).

### 7. 4. 2 Volba léčby relapsu či rezistentního onemocnění

Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou dané léky dostupnými a hrazenými léky v relapsu mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nebo z důvodu neuznání úhrady léků zdravotní pojišťovnou nemůže být použito proti lékaři a jeho pracovišti.

Volba léčby v relapsu onemocnění obsahuje nové léčebné režimy nebo opakování stejné léčby použité dříve v primoléčbě. K dispozici je tedy řada možností. V případě opakování podobné léčby jako v předchozí

léčebné linii zaleží především na předchozí době od ukončení léčby do relapsu onemocnění, pokud byla tolerance režimu dříve dobrá. Pro klinickou praxi lze zjednodušit pravidla pro opakování léčby, jak je uvedeno dále (A–D), s následujícím upozorněním: jde o názor expertů a doporučení, pokud jsou k dispozici podobně účinné režimy. Zatímco optimální postupy pro primoléčbu jsou jasně dané, v případě relapsu onemocnění existuje větší počet možností léčby. Platí, že pokrok v poslední době byl významný, tedy nové dostupné kombinované režimy od roku 2018 jsou významněji účinné než historicky zavedené. Naopak, přes limitovaný počet randomizovaných klinických studií využívajících autologní transplantaci v relapsu onemocnění [Cook, 2016] je názorem expertů na základě retrospektivních analýz, že je použití myeloablativního režimu v relapsu onemocnění velmi účinnou léčebnou strategií a měla by být využívána častěji, než tomu je doposud [Giralt, 2015].

A. Rezistence na léčbu (progrese kdykoliv) znamená jednoznačnou nutnost neprodlené změny režimu, je-li takový k dispozici. Refrakternost zahrnuje i stavy, kdy onemocnění progreduje do 60 dnů od ukončení léčby.

B. Relaps do 1 roku od ukončení (ne zahájení!) léčby. V tomto případě řešíme pozdní problém „překonání rezistence na léčbu“ = opakovat předchozí léčbu není vhodné, pokud existují jiné dostupné léčebné možnosti.

C. Relaps 1–2 roky od ukončení léčby. Opakovat předchozí léčbu je možné, ale pravděpodobně je vhodnější zvolit režim jiný.

D. Relaps po delší době od ukončení léčby než 2 roky. Opakovat předchozí léčbu je možné, zvláště pokud jde o relaps po řadě let.

#### **Pro relaps onemocnění máme k dispozici následující léčebné možnosti:**

- Kombinovaný režim s bortezomibem a thalidomidem je účinnější než režim s jedním z léků (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Lenalidomid v kombinaci nejméně s dexametazonem je účinný režim v případě relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Bendamustin může nahradit melfalan nebo cyklofosfamid v případě prokázané rezistence nebo v podobných případech jako v primoléčbě. Je součástí kombinovaných režimů nejčastěji s proteasomovým inhibítorem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).

- Carfilzomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní a toleruje jej (názor expertů).

- Ixazomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní a toleruje jej (názor expertů).

- Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní a toleruje jej (názor expertů).

- Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Daratumumab v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní (názor expertů).

- Panobinostat v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem je účinný režim v případě 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní a toleruje jej (názor expertů).

- Pomalidomid s dexametazonem je účinný režim v případě 2. a vyššího relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Přidání dalšího léku do trojkombinace (např. bortezomib nebo cyklofosfamid) může významně zvýšit léčebný potenciál režimu, pokud je na něj nemocný senzitivní (názor expertů).

- Daratumumab v monoterapii je účinný režim v případě 3. a vyššího relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Přidání dalšího léku do trojkombinace (např. nejméně dexametazonu) může významně zvýšit léčebný potenciál režimu, pokud je na něj nemocný senzitivní (názor expertů).

U všech režimů je možné zvolit možnost konsolidace pomocí myeloablativního režimu (melfalan 100–200 mg/m<sup>2</sup>), resp. autologní transplantace (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Může být proveden nejlépe u dvou skupin nemocných:

a) těch nemocných, u kterých máme v léčebném plánu dosažení kompletní remise i v relapsu onemocnění a po moderní léčbě zůstává stále zbytkové onemocnění;

b) u nemocných, kde se nám nepodaří moderními kombinacemi dosáhnout aspoň parciální remise onemocnění (názor expertů).



V případě rezistence na dostupnou léčbu je kombinace kortikoidu s malou dávkou cyklofosfamidů zpravidla nezátěžující akceptovatelnou paliativní léčebnou modalitou, pokud se lékař nerozhodne léčbu ukončit.

### 7. 4. 3 Výběr režimu v relapsu onemocnění

Toto téma se po zavedení několika dalších účinných režimů stalo velmi diskutovaným tématem. Naše vlastní limitované zkušenosti s novými režimy nedovolují vydat jednoznačná doporučení. Na základě informací od expertů ze zemí, kde režimy již delší dobu používají, lze potvrdit, že jde o stále se vyvíjející téma s objevováním stále nových souvislostí. **Při volbě léčby je vždy třeba zohlednit preference a individuální potřeby pacienta.**

Podstatné je, že vedle výběru nemocného můžeme jistě pro nemocné v 1.-3. relapsu najít kombinovaný režim, na který bude dobře léčebně reagovat a bude jej dobře tolerovat (čím hlubší remise tím lépe; dosažení velmi dobré parciální remise by mělo být minimálním cílem; jde jen o názor expertů vyplývající z PFS intervalů dosažených v závislosti na léčebné odpovědi). Je možné zdůraznit, že některé léky mají mimořádně silný protimyelomový efekt a měly by být asi upřednostněny v kombinaci například při vysoce agresivním rychlém relapsu onemocnění (např. carfilzomib, anti-CD38 protilátka). U všech nových léčebných kombinací však první léčebný účinek můžeme pozorovat v mediánu 1-2 měsíců. Jde tedy brzy kvalifikovaně posoudit, zda je na lék nemocný citlivý, třebaže maximálního léčebného účinku dosahují různé kombinace v různé době od zahájení léčby. Autologní transplantace by měla být vždy zvažována jako možná součást léčebné strategie.

## 7. 5 Výběr režimu u nemocných s vysoce rizikovým („high-risk“) mnohočetným myelomem

### 7. 5. 1 Definice vysoce prognosticky rizikové skupiny („high-risk“)

Nejprve definování skupiny nemocných, které považujeme za nemocné s horší prognózou na základě FISH vyšetření (dále jen „high-risk MM“). Označení „high-risk“ souvisí s přežitím  $\leq 3$  roky v případě nemocných vhodných pro transplantaci a přežitím  $\leq 2$  roky u nemocných nevhodných pro provedení transplantace [Sonneveld, 2016]. Je logické, že se tato definice bude časem měnit tak, jak nové léčebné kombinace posouvají celkové přežití.

IMWG v roce 2014 navrhlo definovat „high-risk“ skupinu nemocných na základě přítomnosti cytogenetických aberací (t(4;14), t(14;16) a del(17/17p)) [Chng, 2014]. Je však řada dalších studií analyzujících tuto problema-

tku, na jejichž základě vznikl komplexnější návrh považovat za „high-risk“ všechny nemocné s translokacemi t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p) a nonhyperdiploidním karyotypem u nově diagnostikovaných MM. Rovněž zisk (1q) asociovaný s del(1p) zhoršuje prognózu. Kombinace  $\geq 3$  abnormalit znamená „ultra-high-risk“ HR stav s méně než 2letým přežitím [Sonneveld, 2016]. Pokud jde o izolovanou změnu, nemusí jít o zvýšené riziko. Dvě přítomné změny však znamenají „high-risk“ MM. Je jednoznačné, že kombinace těchto změn, resp. mnohočetné změny znamenají zpravidla tu nejhorší možnou prognózu tzv. „ultra-high risk“ s přežitím kratším dvou let [Sonneveld, 2016; Shah, 2018]. Naopak je dobře přidat do panelu vyšetření t(11;14), která značí dobrou prognózu.

Kombinované indexy zahrnují i ISS systém a někdy hodnotu LDH [Avet-Loiseau, 2013; Palumbo, 2015]. Všechny prognostické systémy mají své limity – tedy mají jistý stupeň chybovosti. Je nutné zdůraznit, že v relapsu onemocnění se profil chromozomálních abnormalit může dále vyvíjet a měnit. Je vhodné zjistit aktuální stav před léčbou.

### 7. 5. 2 Stávající významné údaje o léčbě „high-risk“ u nově diagnostikovaných nemocných s mnohočetným myelomem (NDMM) a relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem (RRMM)

V každé kapitole u nových léků je uveden přínos daného léku v odstavci „jiná závažná pozorování“, pokud jsou k dispozici publikované údaje. Ve většině klinických studií jsou publikované výstupy PFS a OS u podskupin nemocných s translokacemi a del(17/17p). Výjimečně je někdy uveden zisk (1q).

Data v primoléčbě u NDMM nejsou zcela jednoznačná, ale léčebné režimy s bortezomibem nebo s bortezomibem a lenalidomidem mohou zlepšit celkové výsledky u nemocných s t(4;14) [Sonneveld, 2016]. Podobně to platí o indukční léčbě na bázi bortezomibu a tandemové autologní transplantaci, která zlepšuje výstupy u „high-risk“ nemocných, zvláště pak s t(4;14) [Sonneveld, 2016]. Naopak režim Rd s kontinuálním podáním lenalidomidu není vhodný v primoléčbě u „high-risk“ nemocných [Avet-Loiseau, 2015; Benboubker, 2014; Facon, 2018].

V relapsu, u nemocných s RRMM, lze pozorovat na základě nepřímého (mezi studii) a přímého (mezi randomizovanými rameny studií) jen malý přínos dvojkombinace s novým lékem oproti kontrolnímu rameni (< 3 měsíce) [Chng, 2017]. V případě trojkombinace, zvláště v případě kontrolního ramene Rd, dochází ke klinicky významnému prodloužení doby do progresu (PFS) [Avet-Loiseau, 2016; Dimopoulos, 2016 a 2016;

Gay, 2017; Lonial, 2015; Moreau, 2016; Palumbo, 2016; San Miguel, 2014; Stewart, 2015]. Přidání nových léků k základu Rd bylo vždy významným klinickým přínosem, v případě přidání carfilzomibu o 9 měsíců (HR 0,70; p < 0,0001), v případě ixazomibu o 12 měsíců (HR 0,543; p = 0,02), v případě přidání daratumumabu 12,4 měsíce (HR: 0,53; p = 0,09), v případě přidání elotuzumabu o 7,5 měsíce (HR 0,63). Přidání nových léků k základu Vd bylo klinickým přínosem v případě daratumumabu o 4 měsíce (HR 0,45; p = 0,005) [Weisel, 2017], pravděpodobně v případě panobinostatu (HR 0,47; pro malý počet nemocných statisticky nehodnotitelné a přínos v měsících neudán).

Lze shrnout, že byl pozorován významný klinický přínos trojkombinací u skupiny „high-risk“, třebaže s výjimkou ixazomibu, u kterého byl PFS podobný jako u celkové populace ve studii, byly výstupy ve standardní skupině a celé populaci vždy lepší. To znamená, že tyto režimy nepřekonávají negativní prognostický význam „high-risk“ chromozomálních abnormalit, ale klinicky významně zlepšují prognózu této skupiny. Pozorování u ixazomibu by mělo být validované, neboť jde o klinicky významné zjištění. Nejúčinnější trojkombinace by měly být použité u vysoce rizikových nemocných na místo dvojkombinací.

**7. 5. 3 Doporučení: pro diagnostiku a léčbu vysoce prognosticky rizikové skupiny („high-risk“) nemocných s mnohočetným myelomem**

- Pro identifikaci podskupiny nemocných s vysokým rizikem pro krátké celkové přežití (tzv. „high-risk“ MM) je vhodné vstupně vyšetřit na myelomových buňkách všechny dostupné rizikové translokace IgH (t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), zisk (1q21) a stanovit, zda jde o hyperdiploidní karyotyp. Za nezbytné minimum lze považovat (t(4;14), t(14;16) a del(17p) a zisk (1q21). (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

- „Ultra-high-risk“ skupinu identifikují komplexní změny karyotypu.

- Změny se v čase vyvíjejí, proto je vhodné vyhodnotit tyto změny i před léčbou relapsu onemocnění.

- U „high-risk“ podskupiny nemocných s MM by neměly být používány dvojkombinace léků, naopak by měly být použity nejméně neúčinnější dostupné trojkombinace. Toto platí pro novou diagnózu i relaps onemocnění. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

- V primoléčbě při přítomnosti t(4;14) by měl být součástí léčebné strategie bortezomib a v indikovaných případech tandemová autologní transplantace. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

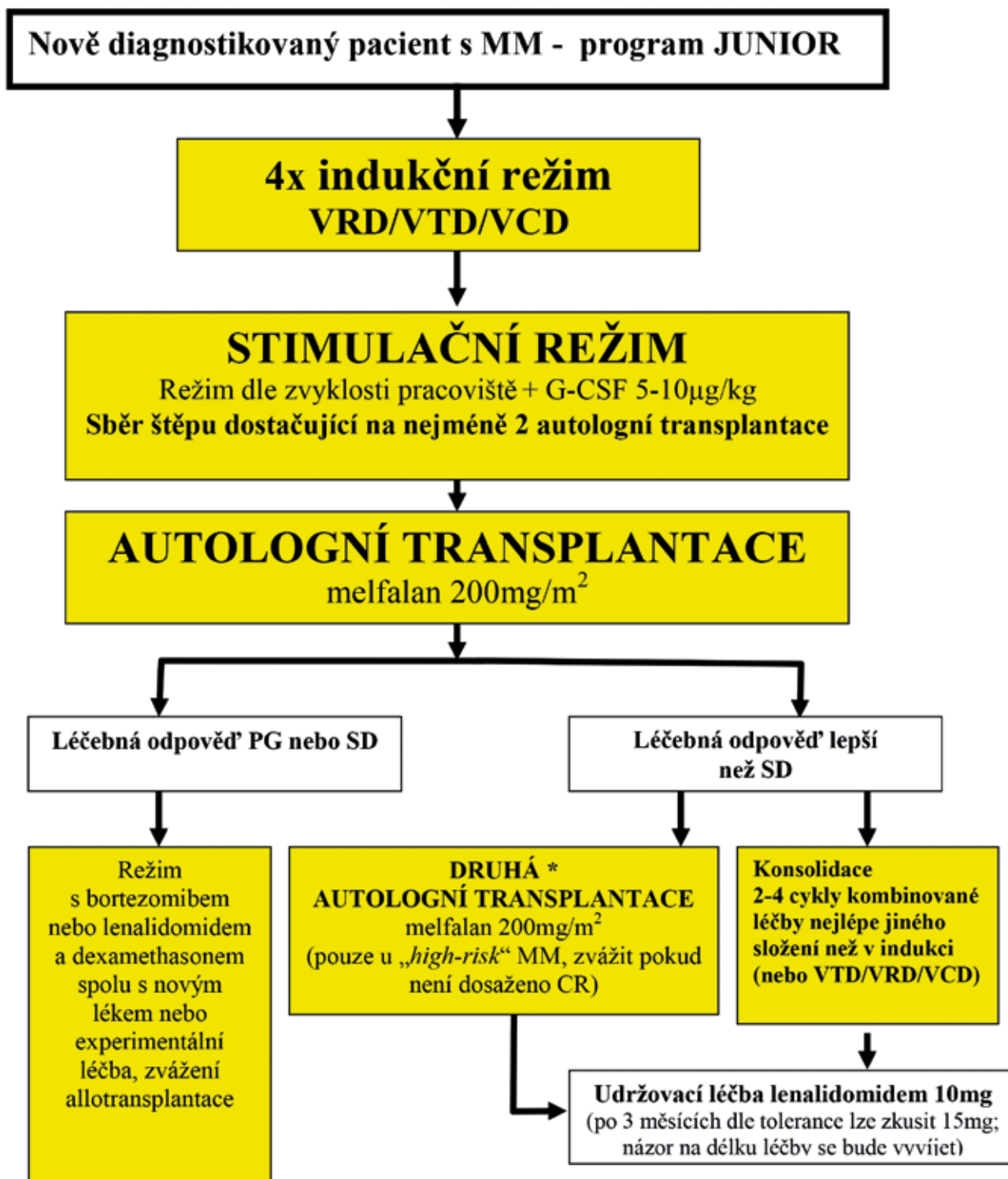
**7. 6 Nejdůležitější změny oproti doporučením z roku 2012**

1. Lenalidomid a bortezomib jsou doporučeny používat i současně v indukční fázi onemocnění jak v primoléčbě, tak v relapsu onemocnění. Použití této kombi-

Tab. 7. 2 Přehled doporučených léčebných režimů

Nová dg.	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT*	VRD, VTD, CVD	MEL 200mg/m <sup>2</sup> 1-2x	VRD, VTD, CVD	R 10 mg
Nevhodní k AT	VMP, VRD, VTD, CVD, RD,	MEL 100 mg/m <sup>2</sup>	VRD, VTD, CVD	R 10 mg
<b>1.-2. relaps</b>	<b>Indukce</b>	<b>Myeloablace</b>	<b>Konsolidace</b>	<b>Udržovací léčba</b>
Vhodní k AT	KRD, IRD, VRD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT	MEL 200 mg/m <sup>2</sup> 1-2x	-	-
Nevhodní k AT	KRD, IRD, VRD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT	MEL 100 mg/m <sup>2</sup>	-	-
≥ 3. relaps	<b>Indukce</b> Stejně režimy jako v 1.-2. relapsu + PD, C-PD, Pano-VD, Daratumumab, Bendamustin-VD/D	MEL 100-200 mg/m <sup>2</sup>	-	-

\*AT - autologní transplantace



\*Jak autologní transplantace, tak konsolidace jsou možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení hluboké remise (kompletní remise potvrzena průtokovou cytometrií nebo metodami molekulární biologie).

**Schéma 1.** Primoléčba onemocnění u nemocných vhodných k autologní transplantaci

Vysvětlivky: MM – mnohočetný myelom; VRD – bortezomib, lenalidomid, dexametazon; VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon; VCD – bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon; G-CSF – granulocytární kolonie stimulující růstový faktor; PG – progresse; SD – stabilní onemocnění; CR – kompletní remise.

nace k lednu 2018 nebylo registrováno a vyžaduje proto souhlas zdravotní pojišťovny.

2. Posun v léčebném cíli zvláště u relapsu onemocnění. Rozhodovací algoritmy jasně definují první léčebné cíle – dosažení kompletní léčebné odpovědi (CR) potvrzené průtokovou cytometrií nebo metodami molekulární biologie v případě primoléčby a prvního relapsu onemocnění. Optimálním cílem je dosažení negativy MRD, protože tito nemocní mají nejlepší šanci na dlouhodobé bezpříznakové přežití

3. Zařazení 6 nových léků do léčby relapsu onemocnění.

4. Poprvé existuje doporučení pro léčbu prognosticky nepříznivých myelomů na základě FISH analýzy.

## 7. 7 Rozhodovací algoritmy léčby a léčebné protokoly

Tabulka 7. 2 a Schéma 1 uvádějí základní možnosti léčby. Jednotlivé léčebné protokoly, jejichž přehled je v tabulce 7.3, jsou pravidelně aktualizovány v souboru „Léčebné protokoly CMG“ na webových stránkách CMG. Stávající platná verze a aktualizace jsou ke stažení z [www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz) (sekce mnohočetný myelom/guidelines/aktuální protokoly).

## 7. 8 LITERATURA

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Study IFM. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376:1311–1320.
2. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782–1791.
3. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. International Myeloma Working Group. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013;27(3):711–717.
4. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1174–1180.
5. Avet-Loiseau H, Hulin C, Benboubker L, et al. Impact of cytogenetics on outcomes of transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with continuous lenalidomide plus low-dose dexamethasone in the first (MM-020) trial. *Blood* 2015;126:730.
6. Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006;135:158–164.
7. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906–917.
8. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy following autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2012;120:9–19.
9. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e340–e351.
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38.
11. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319–1331.
12. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:519–527.
13. Facon T, Mary JY, Pégourie B, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006;107:1292–1298.
14. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the randomized phase 3 FIRST trial. *Blood* 2018;131:301–310.
15. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210–2221.
16. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:2475–2482.
17. Gay F, Scalabrini DR, Belotti A, et al. A randomized study of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone induction in newly diagnosed myeloma patients eligible for transplant. High efficacy in high- and standard-risk patients. *Blood* 2017;130:4541.
18. Giral S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2039–2051.
19. Hajek R, Spicka I, Scudla V, et al. Consolidation therapy based on conventional chemotherapy and corticoids do not provide therapeutic advantage for newly diagnosed patients after autologous transplantation. *Blood* 2007;110:531.
20. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. Velcade/Dexamethasone



- (Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial. *Blood* 2007;110:450.
21. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e431–e442.
  22. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269–277.
  23. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 2012;120:1067–1076.
  24. Krejci M, Buchler T, Hajek R, et al. Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:159–164.
  25. Kumar A, Hozo I, Wheatley K, et al. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol* 2011;86:18–24.
  26. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328–e346.
  27. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:2077–2084.
  28. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412–5417.
  29. Landgren O, Owen RG. Better therapy requires better response evaluation: Paving the way for minimal residual disease testing for every myeloma patient. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90:14–20.
  30. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621–631.
  31. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist* 2011;16:388–403.
  32. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015;29:1721–1729.
  33. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:934–941.
  34. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–528.
  35. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770–1781.
  36. Minarik J, Pavlicek P, Pour L, et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10:e0123866.
  37. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016;127:2569–2574.
  38. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv52–iv61.
  39. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621–1634.
  40. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011;117:4696–4700.
  41. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:28–35.
  42. Paiva B, Martínez-López J, Vidriales MB, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1627–1633.
  43. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015;125:3059–3068.
  44. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101–5109.
  45. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046–1060.
  46. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759–1769.
  47. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a Report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863–2869.
  48. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754–766.
  49. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007;110:74.
  50. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenali-

- domide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461-1469.
51. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589-1596.
52. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Frontline therapy with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) induction followed by autologous stem cell transplantation, KRd consolidation and lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients: primary results of the Intergroupe Francophone Du Myélome (IFM) KRd Phase II Study. *Blood* 2016;128:1142.
53. San-Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917.
54. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-1206.
55. Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. *Leukemia* 2018;32:102-110.
56. Shaughnessy JD Jr, Haessler J, van Rhee F, et al. Testing standard and genetic parameters in 220 patients with multiple myeloma with complete data sets: superiority of molecular genetics. *Br J Haematol* 2007;137:530-536.
57. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955-2962.
58. Sonneveld P, Beksac M, Holt B, et al. Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 2016;128:242.
59. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-152.
60. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399-1406.

**Tab. 7. 3** Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy)

<b>VTD w (weekly 0</b> týdně) á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v. bolus/ s. c.	den 1, 8, 15, 22
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	kontinuálně
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>VTD intenzifikovaný</b> á 21 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v. bolus/s. c.	den 1, 4, 8, 11 (15)
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	kontinuálně, den 1-21
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 4, 8, 11 (15)
(*dex. v celkové dávce 160 mg/den v alternativním dávkování, den 1-4)			
<b>VTD-PACE</b> á 28 dní			
Bortezomib	1,0 mg/m <sup>2</sup> s.c.	den 1, 4, 8, 11	
Dexametazon	40 mg p. o.	den 1- 4	
Thalidomid	100 mg p. o.	den 1-28	
Cisplatina	10 mg/m <sup>2</sup> i. v.	den 1-4	
Cyklofosfamid	400mg/m <sup>2</sup> i. v.	den 1-4	
Etoposid	40 mg/m <sup>2</sup> i. v. inf.	den 1-4	
Doxorubicin	10 mg/m <sup>2</sup> i. v.	den 1-4	
<b>VMP w (weekly)</b> á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Alkeran	6-9 mg/m <sup>2</sup> /den p. o.	den 1-4	
Prednison	1-2 mg/kg/den p. o.	den 1-4	
<b>VMP intenzifikovaný</b> á 21 dní			
Bortezomib*	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v. bolus/s. c.	den 1, 4, 8, 11 (C1-C4)
Alkeran	6-9 mg/m <sup>2</sup> /den p. o.		den 1, 8 (C5-C9)
Prednison	60 mg/m <sup>2</sup> /den p. o.		den 1-4 (každý liché cyklus) den 1-4 (každý liché cyklus)
(*bortezomib maximálně 52 aplikaci)			
<b>VD</b> á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>VP</b> á 28 dní			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Prednison	1-2 mg/kg/den p. o.		den 1-4
<b>CVD w</b> á 28 dní			
Cyklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> 625 mg/m <sup>2</sup>	i. v. p. o.	den 1 a 15
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon*	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>CVD w (CFA p. o.)</b> á 28 dní			
Cyklofosfamid	50 mg	p. o.	kontinuálně
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i. v. bolus/s. c.	den 1, 8, 15, 22
Dexametazon *	40 mg/den	p. o.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			

**Tab. 7. 3** Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy) pokračování ze str. 53

<b>BDD (vhodný u renálního selhání, intenzivní) á 28 dní</b>			
Bortezomib Adriamycin Dexametazon	1,3 mg/m <sup>2</sup> 9 mg/m <sup>2</sup> /den 40 mg/den nebo	i. v. bolus/s. c. i. v. p. o./i. v. 40 mg/den	den 1, 4, 8, 11 (15) den 1, 4, 8, 11 (15) den 1-4, 15-18 i. v.
<b>RD á 28 dní</b>			
Lenalidomid Dexametazon*	10-15-25 mg/den 40 mg/den	p. o. p. o.	den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>V-RD á 28 dní</b>			
Bortezomib Lenalidomid Dexametazon*	1,3 mg/m <sup>2</sup> 10-15-25 mg/den 40 mg/den	i. v. bolus/s. c. p. o. p. o.	den 1, 8, 15, 22 den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>I-RD á 28 dní</b>			
Ixazomib Lenalidomid Dexametazon*	4 mg 10-15-25 mg/ den 40 mg/den	p. o. p. o. p. o.	den 1, 8, 15 den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>KRD á 28 dní</b>			
Carfilzomib  Lenalidomid Dexametazon*	20 mg/den i. v. (maximálně 44 mg) 27 mg/den i. v. (maximálně 60 mg)  10-15-25 mg/den 40 mg/den	  p. o. p. o./i. v.	den 1 + 2 (C1) den 8 + 9, 15 + 16 (C1) den 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16 (C2-C12) den 1 + 2, 15 + 16 (od 13. cyklu) den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>KD á 28 dní</b>			
Carfilzomib  Dexametazon	20 mg/den i. v. (maximálně 44 mg) 56 mg/m <sup>2</sup> i. v. (maximálně 123 mg) 20 mg/den p. o. nebo i. v. 56 mg/m <sup>2</sup> i. v. (maximálně 123 mg)	  den 1 + 2 (C1) den 8 + 9, 15 + 16 (C1) den 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16 (od C2)	
<b>PD á 28 dní</b>			
Pomalidomid Dexametazon*	4 mg/den 40 mg/den	p. o. p. o./i. v.	den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>C-PD á 28 dní</b>			
Pomalidomid Cyklofosfamid Dexametazon*	4 mg/den 400 mg (nebo 50 mg 40 mg/den	p. o. p. o. p. o. p. o./i. v.	den 1-21 den 1, 8, 15 den 1-28) den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>Daratumumab á 28 dní</b>			
Daratumumab	16 mg/kg	i. v. inf.	1x týdně - týden 1-8 (C1,C2) 1x za 2 týdny - týden 9 -24 (C3-C6) 1x za 4 týdny - od 25. týdne (od C7)



**Tab. 7. 3** Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy) pokračování ze str. 54

<b>Dara-VD</b> á 21 dní			
Daratumumab Bortezomib Dexametazon*	16 mg/kg 1,3 mg/m <sup>2</sup> i. v. bolus /s. c. 20 mg/den p. o.	i. v. inf.	den 1, 8, 15 (C1-C3) den 1 (C4-C8) 1x za 4 týdny (od C9) den 1, 4, 8, 15 (C1-C8) den 1 + 2, 4 + 5, 8 + 9, 11 + 12 (C1-C8) den 1, 8, 15
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>Dara-RD</b> á 28 dní			
Daratumumab Lenalidomid Dexametazon*	16 mg/kg 10-15-25 mg/den p. o. 20 mg/den p. o./i. v.	i. v. inf.	1x týdně – týden 1-8 (C1,C2) 1x za 2 týdny – týden 9-24 (C3-C6) 1x za 4 týdny – od 25. týdne (od C7) den 1-21 den 1 + 2, 8 + 9, den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>Elo-RD</b> á 28 dní			
Elotuzumab Lenalidomid Dexametazon*	10 mg/kg 10-15-25 mg/den 20 mg/den p. o./i. v.	i. v. inf. p. o.	den 1, 8, 15, 22 (C1, C2) den 1 a 15 (od C3) den 1-21 15 + 16, 22 + 23 den 1 + 2, 8 + 9, den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>Pano-VD</b> á 21 dní			
(≤ 75 let, C1-C4): Panobinostat Bortezomib Dexametazon	20 mg cps. p. o. 1,3 mg/m <sup>2</sup> s. c. 20 mg tbl. p. o.	den 1, 3, 5, 8, 10, 12 den 1, 4, 8, 11 den 1 + 2, 4 + 5, 8 + 9, 11 + 12	
(>75 let C1-C4 a pro všechny pacienty od C5)			
Panobinostat Bortezomib Dexametazon	20 mg cps. p. o. 1,3 mg/m <sup>2</sup> s. c. 20 mg tbl. p. o.	den 1, 3, 5, 8, 10, 12 den 1 a 8 den 1 + 2, 8 + 9	
<b>Režim s bendamustinem – nahrazující jinou alkylační látku</b> á 28 dní			
Bortezomib Bendamustin Dexametazon	1,3 mg/m <sup>2</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> /den (maximálně 140 mg) i. v. 20-40 mg/den	i. v. bolus/s. c. den 1, 2 p. o. nebo	den 1, 4, 8, 11 (15) den 1, 4, 8, 11 (15)
<b>BD</b> á 28 dní			
Bendamustin Dexametazon*	120 mg/m <sup>2</sup> /den i. v. 40 mg/den p. o.	den 1, 2 (1, 15) den 1, 8, 15, 22	
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>CTD</b> á 28 dní			
Cyklofosfamid Thalidomid Dexametazon*	500 mg/m <sup>2</sup> 625 mg/m <sup>2</sup> 200 mg/den 40 mg/den	i. v. p. o. p. o. p. o./i. v.	den 1 a 15 kontinuálně den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			

Tab. 7. 3 Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy) pokračování ze str. 55

<b>CTD (CFA p. o.)</b> á 28 dní			
Cyklofosfamid	50 mg	p. o.	kontinuálně
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	kontinuálně
Dexametazon*	40 mg/den	p. o./i. v.	den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p. o. u pacientů nad 75 let)			
<b>MPT</b> á 28 dní			
Alkeran tablety	6–9 mg/m <sup>2</sup> /den	p. o.	den 1–4
Prednison	1–2 mg/kg/ den	p. o.	den 1–4
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	kontinuálně
<b>CP</b> á 28 dní			
Cyklofosfamid	50 mg/den	p. o.	kontinuálně
Prednison	20 mg/den	p. o.	obden
<b>R – udržovací léčba</b> á 28 dní			
Lenalidomid	10 mg/den	p. o.	den 1–21
<b>T – udržovací léčba</b> á 28 dní			
Thalidomid	100 mg/den	p. o.	den 1–28
<b>MOBILIZACE</b>			
<b>C+G-CSF</b>			
Uromitexan 1000 mg (fixně)			den 1
Cyklofosfamid 2500 mg/m <sup>2</sup>			den 1
Uromitexan 4000 mg (fixně)			den 1
G-CSF 10 µg/kg/den			ode dne + 5
<b>ARA+G-CSF</b>			
ARA-C	400 mg/m <sup>2</sup> á 12 h		den 1–2
G-CSF	10 µg/kg/den		ode dne +5

## 8 LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Zde uvádíme přehled účinných používaných léků. Dostupné analýzy ze světa i naše vlastní v ČR a SR potvrzují prodloužení dlouhodobého přežití [Brožová, 2017; Hájek, 2016; Kumar, 2008; Krejčí, 2008]. Velmi zdůrazňovaná jsou profylaktická opatření, postupy redukce léků. V textu této kapitoly jsou podrobněji popsány výše uvedené nejúčinnější léky, schválené v Evropské unii a částečně používané a hrazené v ČR a SR. Bohužel se schvalovací procesy ke stanovení úhrady neúměrně prodlužují a řada účinných léků nemá stanovenou úhradu.

Imunomodulační léky tuto kapitolu otvírají. Jde o mimořádně účinnou skupinu léků, která se na dlouhá léta stala základem kombinovaných režimů. Naše zkušenosti v České republice jsou dlouhodobé. S thalidomidem léčíme déle než 15 let, s lenalidomidem déle než 10 let a pomalidomid, nejnovějším z této skupiny, můžeme našim nemocným nabídnout asi 3 roky. Ve druhé skupině jsou seřazeny proteasomové inhibitory, bortezomib, karfilzomib a ixazomib. S imunomodulačními léky vytváří vysoce účinné kombinace. Bortezomib byl prvním dostupným lékem z této skupiny a naše zkušenosti jsou delší než 12 let. U všech ostatních léků včetně nové skupiny monoklonálních protilátek jsou naše zkušenosti víceleté především díky významnému množství klinických studií realizovaných v České republice.

### 8.1 THALIDOMID

Prvním zástupcem skupiny imunomodulačních léků pro léčbu mnohočetného myelomu je thalidomid. Thalidomid je teratogenní lék. Za objevem účinku thalidomidu na MM stojí kolektiv pracovníků Arkansaské univerzity v čele s prof. Barlogiem a zejména pak dr. Singhal, která publikovala první práci na toto téma [Singhal, 1999]. Thalidomid je derivát kyseliny glutamové. Jeho mechanismus účinku není doposud plně vysvětlen a je téměř jisté, že se na celkovém efektu podílí hned několik různých zásahů na úrovni nádorové buňky a jejího okolí [Davies, 2001]. Výsledným efektem thalidomidu a obecně imunomodulačních látek tedy může být kombinace přímého i nepřímého inhibičního efektu na růst myelomových buněk [Hájek, 2005].

V České republice se používal thalidomid od roku 2000 u vybraných nemocných s relabujícím MM. Od roku 2004 byl dovážen a hrazen v rámci Specifického léčebného programu. Od roku 2007, kdy byl registrován v EU, je hrazen v primoléčbě nemocných s MM po

předchozím schválení pojišťovnou. V České republice je thalidomid používán jak v primoléčbě, tak v léčbě relapsu onemocnění, a to jak v kombinovaných protokolech, tak v monoterapii. S ohledem na použití thalidomid (Myrin; Lipomed) je aktivní Specifický léčebný program.

Ve Slovenské republice byl thalidomid (Thalidomide; Celgene) stejně jako v EU registrován v dubnu 2008 pro nemocné s NDMM nevhodné k provedení autologní transplantace. Lék však není kategorizovaný, což znamená, že úhrada je možná jen na základě individuální žádosti o mimořádnou úhradu. Od června 2016 je na základě tzv. „Skupinového povolení na terapeutické použití registrovaného léku v neschválené indikaci“ hrazený zdravotními pojišťovnami i v indukční léčbě (VTD, VTD-PACE) u nemocných s NDMM před provedením autologní transplantace. V léčbě nemocných s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem (RRMM) se používá zcela výjimečně.

#### 8.1.1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

##### 8.1.1.1 Thalidomid u relabujících a refrakterních MM (RRMM)

U nemocných s časným RRMM je k dispozici řada účinnějších a bezpečnějších režimů a thalidomid zde má limitované využití. U pokročilých RRMM, kde je cílem najít režim, který je u daného nemocného účinný, by měl být odzkoušen, neboť jde o účinný lék.

**Monoterapie:** V monoterapii se lék nepoužívá. Nejčennější srovnání a ujasnění významu thalidomidu u RRMM poskytla randomizovaná klinická studie „Optimum“ srovnávající monoterapii thalidomidem (100 mg vs. 200 mg vs. 400 mg denně) s dexametazonem u RRMM [Kropff, 2012]. Celková léčebná odpověď v ramenech dexametazon, thalidomid 100mg, thalidomid 200mg a thalidomid 400mg dosáhla 25 %, 21 %, 18 %, a 21 % s minimem kompletních remisí (2–3 %) a mediánem TTP 6,1; 7,0; 7,6; a 9,1 měsíců. Celkové přežití bylo podobné, ale medián trvání léčebné odpovědi (*duration of response* – DOR) byl signifikantně prodloužen v ramenech s thalidomidem. Ve studii byly pozorovány všechny obvyklé nežádoucí účinky thalidomidu, které byly jasně závislé na kumulativní dávce. Studie Optimum potvrdila, že dávka 100–200 mg/den je optimální z pohledu vyváženosti účinnosti a nežádoucích účinků. Podobné výsledky přinesla francouzská studie, která jasně prokázala, že 400 mg oproti 100 mg denně nepřináší žádné zlepšení výsledků léčby, jen vyšší toxicitu léčby [Yakoub-Agha, 2012].

Thalidomid s dexametazonem: Vyšší počet léčebných odpovědí 46 % (95 % CI 42–51 %) byl pozorován při analýze studií u RRMM s použitím thalidomidu s dexametazonem [Von Lilienfeld-Toal, 2008]. V klinické praxi se tato kombinace zpravidla nepoužívá, neboť jsou k dispozici účinnější kombinace. Rozbor randomizované studie s kontrolním ramenem TD (thalidomid a dexametazon) je uveden níže [Garderet, 2012].

**Kombinované režimy:** Byla publikována řada studií s využitím troj- a čtyřkombinací. Nejcennější výstupy představuje randomizovaná klinická studie srovnávající režim VTD (bortezomib, thalidomid a dexametazon) s režimem TD u nemocných s MM progredujících po autologní transplantaci [Garderet, 2012]. Počet kompletních remisí (CR) a „near-CR“ byl významně vyšší ve skupině VTD (45 % vs. 25 %,  $p = 0,001$ ). Medián PFS byl statisticky významně delší pro VTD skupinu (19,5 vs. 13,8 měsíců; HR 0,6; 95 % CI, 0,44–0,80;  $p = 0,001$ ). U celkového přežití ve dvou letech byl pozorován trend k prodloužení při použití režimu VTD (71 % vs. 65 %,  $p = 0,093$ ), přičemž medián DOR byl ve skupině VTD signifikantně delší (17,2 vs. 13,4 měsíců,  $p = 0,03$ ). Při konvenčním intenzivním podání bortezomibu v kombinaci s 200 mg thalidomidu denně však stupeň 3 periferní neuropatie u režimu VTD dosáhl 31 % oproti 14 % při TD ( $p = 0,001$ ) [Garderet, 2012].

Nově je thalidomid testován v řadě kombinovaných režimů s novými léky (karfilzomib, ixazomib, daratumumab, isatuximab, pomalidomid) [Sonneveld, 2015]. Rozbor těchto režimů je nad rámec těchto léčebných doporučení, neboť zatím schází výstupy z randomizovaných klinických studií.

#### 8.1.1.2 Thalidomid u nově diagnostikovaných MM (NDMM)

Z etických důvodů nejsou k dispozici klinické studie hodnotící efekt thalidomidu v monoterapii u NDMM. Ani použití režimu TD není u NDMM indikované, neboť nejsou k dispozici randomizované klinické studie a je zjevné, že jsou k dispozici účinnější léčebné kombinace. Použití thalidomidu v primoléčbě je obecně na ústupu, a to především z důvodu nežádoucích účinků léku a nástupu řady bezpečnějších a účinnějších léků. Dnes se používá thalidomid výhradně v kombinovaných režimech a to krátkodobě. Snad nejvýznamnější místo má doposud v krátké indukční léčbě v režimu VTD (bortezomib-thalidomid-dexametazon) před autologní transplantací. U seniorů by neměl být režim na bázi thalidomidu (CTD, MPT) první volbou, třebaže v roce 2018 patří stále mezi možné standardní postupy současnosti u nově diagnostikovaných nemocných s MM.

#### 8.1.1.2.1 Thalidomid pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

Jasně pozitivních výsledků bylo dosaženo ve srovnání s kontrolním režimem melfalan prednison. K dispozici jsou dnes výsledky celkem osmi velkých randomizovaných klinických studií (tab. 8. 1). V šesti z nich byl srovnáván a potvrzen zásadní přínos přidání thalidomidu k původnímu standardu léčby, kombinaci melfalanu s prednisonem (MPT vs. MP) [Palumbo, 2008; Facon, 2007; Hulin, 2009; Wijermans, 2010; Waage, 2010; Beksac, 2011]. Kromě významně lepší celkové léčebné odpovědi (5 z 6 studií) a prodloužení doby do relapsu onemocnění (4 ze 6) bylo zlepšeno i celkové přežití ve dvou francouzských studiích (IFM 99-06 a IFM 01-01). Dvě meta-analýzy jednoznačně potvrdily přínos MPT režimu v primoléčbě [Fayers, 2011; Kapoor, 2011]. Přínos přidání thalidomidu k režimu MP statisticky významně zvýšil pravděpodobnost delšího (HR = 0,83; 95 % CI 0,73–0,94;  $p = 0,004$ ), což v reálné praxi znamenalo prodloužení mediánu celkového přežití o 6,6 měsíců (32,7 vs. 39,3 měsíce pro MPT), respektive o 20 % oproti režimu MP [Fayers, 2011]. Podobně to platilo pro PFS (20,3 vs. 14,9 měsíce, HR = 0,68; 95 % CI 0,61–0,76;  $p < 0,0001$ ). Nebylo pozorováno, že by výsledky léčby byly ovlivněny známými prognostickými faktory. Nebyl pozorován rozdíl v přežití od následné progresy v závislosti na typu léčby [Fayers, 2011]. Morgan et al. porovnali v randomizované klinické studii režim CTD (cyklofosfamid, thalidomid a dexametazon) oproti MP režimu [Morgan, 2011]. I v této studii byla léčebná odpověď signifikantně lepší ve skupině CTD (63,8 % vs. 32,6 %;  $p < 0,0001$ ) s vyšším počtem CR (13,1 % vs. 2,4 %). Celkové přežití korelovalo s hloubkou léčebné odpovědi ( $p < 0,0001$ ) a příznivým nálezem chromozomálních abnormalit ( $p < 0,001$ ), třebaže rozdíly v PFS a OS nebyly celkově pozorovány [Morgan, 2011].

Naše zkušenosti s režimem CTD jsou pozitivní jak v primoléčbě, tak v relapsu onemocnění a byly opakovaně prezentovány [Zemanová, 2008; Krejčí, 2011; Minařík, 2013]. Medián intervalu TTP byl 15 měsíců, OS od zahájení léčby CTD režimem 31,5 měsíce a DOR 15,2 měsíce, přičemž nebyly pozorovány rozdíly u všech intervalů mezi režimy senior a junior [Zemanová, 2008]. Celkové výsledky s léčbou thalidomidem za dobu 10 let jeho používání v ČR u 887 hodnocených nemocných byly publikovány v roce 2013. Celková léčebná odpověď byla 63,6 % včetně 13,4 % CR. Medián intervalu TTP byl 16,6 měsíců a medián OS 41,9 měsíců. I naše zkušenosti potvrzují typický výskyt nežádoucích reakcí souvisejících s thalidomidem včetně polyneuropatie s četností 47 % (většinou stupeň 1–2; 44 %) [Minařík, 2013].



Tab. 8. 1. 1 Thalidomid – fáze III klinických studií u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu

Klinická studie	Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/ $\geq$ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Mel/P/Thal vs. Mel/P/Placebo [Facon et al., 2007]	III/447 (R)	0	76 % vs. 35 %	27,5 m vs. 17,8 m	51,6 m vs. 33,2 m
Mel/P/Thal vs. Mel/P [Palumbo et al., 2008]	III/255 (R)	0	76 %/16 % vs. 48 %/4 %	21,8 m vs. 14,5 m	45,0 m vs. 47,6 m
Mel/P/Thal vs. Mel/P/Placebo [Hulin et al., 2009]	III/229 (R)	0	62 %/7 % vs. 31 %/1 %	24,1 m vs. 18,5 m	44,0 m vs. 29,1 m
Thal/Dex vs. Mel/P [Ludwig et al., 2009]	III/289 (R)	0	68 %/2 % vs. 50 %/2 %	16,7 m vs. 20,7 m	41,5 m vs. 49,4 m
Mel/P/Thal vs. Mel/P [Wijermans et al., 2010]	III/333 (R)	0	66 %/NA vs. 45 %/NA	14,0 m vs. 10,0 m	40,0 m vs. 31,0 m
Mel/P/Thal vs. Mel/P/Placebo [Waage et al., 2010]	III/357 (R)	0	57 %/13 % <sup>1</sup> vs. 40 %/4 % <sup>1</sup>	15,0 m vs. 14,0 m	29,0 m vs. 32,0 m
Bort/Mel/P vs. Bort/Thal/P (část indukční) [Mateos et al., 2010, 2014]	III/260 (R)	0	80 %/20 % vs. 81 %/28 %	32,0 m vs. 23,0 m	63,0 m vs. 43,0 m
Cy/Thal/Dex vs. Mel/P [Morgan et al., 2011]	III/849 (R)	0	64 %/13 % vs. 33 %/2 %	13,0 m vs. 12,4 m	33,2 m vs. 30,6 m
Bort/Thal/Dex vs. Thal/Dex vs. VBMCP/VBAD/B [Rosiñol et al., 2012]	III/390 (R)	0	85 %/35 % vs. 62 %/14 % vs. 75 %/21 %	56,2 m vs. 28,2 m vs. 35,5 m	NA
Bor/Thal/Dex vs. Bor/Cy/Dex [Moreau et al. 2016]	III/340 (R)	0	92 %/14 % vs. 83 %/9 %	NA	NA

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progresu; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Thal – thalidomid; Dex – dexametazon; Mel – melfalan; P – prednison; Cy – cyklofosfamid; Bort – bortezomib; VBMCP/VBAD/B – vincristin, karmustin, melfalan, cyklofosfamid, prednison/vincristin, karmustin, doxorubicin, dexametazon/bortezomib; m – měsíc; NA – není k dispozici; R – randomizovaná studie; <sup>1</sup> – kompletní remise po 1 roce

### 8. 1. 1. 2 Thalidomid pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

U nemocných indikovaných k autologní transplantaci je řada srovnání indukční léčby. Zdůrazňujeme jen výsledky ze studie s režimem CTD ve studii MRC IX se signifikantním zvýšením léčebných odpovědí pomocí režimu CTD oproti konvenčnímu indukčnímu režimu (82,5 % vs. 71,2 %;  $p < 0,0001$ ) [Morgan, 2012]. Ve všech studiích byla potvrzena možnost následného sběru dostatečného počtu křevetvorných buněk. V roce 2013 byla provedena studie (IFM 2013-04) porovnávající indukční režim CVD vs. VTD. Statisticky významné bylo zlepšení ORR (92 vs. 83 %), zároveň

bylo výrazně vyšší procento dosažení VGPR (70 vs. 60 %;  $p = 0,05$ ) [Moreau, 2013]. Podle očekávání však nedošlo k výraznému nárůstu periferní neuropatie (21 % vs. 12 %; stupeň 3–4: 7,7 % vs. 2,9 %). Nebyl ani zásadní rozdíl ve kvalitě následné mobilizace (9,2 vs. 10,7 x 10<sup>6</sup> CD 34+ buněk/kg). Stejně závěry byly i ve španělské PETHEMA/GEM Study [Rosiñol, 2012], kde byly porovnávány režimy VTD, VD a VBMCP/VBAD/B se signifikantně lepším PFS ve prospěch VTD (56,2 vs. 28,2 vs. 35,5 měsíců;  $p = 0,01$ ). Na základě těchto studií je od roku 2013 doporučován jako standardní indukční režim VTD u pacientů vhodných k autologní transplantaci.

### 8. 1. 2 Jiná závažná pozorování

Problematika podskupiny vysoce rizikových („high-risk“) nemocných: Nejrobustnější data přinesla analýza provedená Morganem a spol. ve výše uvedené studii MRC IX (CTD vs. MP u seniorů; CTD vs. konveční indukce u juniorů před transplantací). Nemocní byli klasifikováni jako MM s příznivým nebo nepříznivým FISH cytogenetickým nálezem, přičemž nepříznivý FISH nálezn znamenal přítomnost některé z následujících chromosomálních abnormalit: amp1q, t(4;14), t(14;20), t(14;16) a del(17p). Příznivý FISH cytogenetický nálezn zahrnoval hyperdiploiditu, del(1p32), t(11;14), and t(6;14). Nemocní neindikovaní k transplantaci s nepříznivým nálezem měli zásadně horší PFS (medián 12 vs. 14 měsíců) i OS (medián 24 vs. 37 měsíců) [Morgan, 2011]. Při použití režimu CTD došlo k pozitivnímu vlivu na celkové přežití jen u skupiny s příznivým nálezem a toto zjištění se týkalo jak seniorů, tak juniorů [Morgan, 2011; Morgan, 2012]. Z analýz České myelomové skupiny a řešených grantů v ČR vyplývá, že thalidomid nepřekonává negativní prognostický vliv chromozomálních abnormalit určujících špatnou prognózu [Krejčí, 2011; Minařík, 2013].

Thalidomid nemusí být redukován v případě renální insuficience (viz kapitola 12) nicméně v metaanalýze bylo prokázáno, že u nemocných s kreatininem nad 176  $\mu\text{mol/l}$  je snížen jeho přínos pro nemocné s MM z pohledu intervalu PFS, zatímco celkové přežití není ovlivněno [Fayers, 2011].

### 8. 1. 3 Vedlejší účinky a tolerance thalidomidu

Použití thalidomidu má svá rizika a je provázeno řadou vedlejších účinků a řadou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho teratogenního účinku. Ve stávajících doporučeních trvají bezpečnostní doporučení uplatněná ve Specifickém léčebném programu v ČR. Pro ženy s možností otěhotnění je použití thalidomidu kontraindikací a lék by jim neměl být podáván, pokud je k dispozici jiný účinný lék bez teratogenního efektu (např. bortezomib). Toto není velkou limitací, neboť medián věku nemocných s mnohočetným myelomem je kolem 65 let a jen nepatrný počet žen (odhadem < 0,5 %) tak z tohoto důvodu thalidomid nedostane. Těmto ženám bude nabídnut nejméně stejně účinný léčebný režim na bázi bortezomibu. K použití thalidomidu je vázán bezpečnostní program, který musí být vždy dodržen [Hájek, 2005].

Mezi časté, léčbu komplikující nežádoucí účinky thalidomidu patří: senzomotorická polyneuropatie, tromboembolismus, zácpa, ospalost, třes, suchá kůže a sliznice, alergická exantém.

Nejdůležitější z nich je senzomotorická polyneuropatie, jejíž vznik je závislý na kumulativní dávce thalidomidu. Neexistuje prevence a jediným správným krokem je velmi včasné zastavení léčby thalidomidem. Pro thalidomidovou neuropatii je charakteristické, že její reverzibilita je malá a ke zlepšení stavu dochází po dlouhé době. Druhým nejvýznamnějším rizikem použití thalidomidu je zvýšená četnost tromboembolických komplikací, zejména při použití kombinovaných režimů. Existuje proto doporučení povinné profylaxe tromboembolické nemoci, nejčastěji s využitím nízkomolekulárního heparinu nebo kyseliny acetylsalicylové podle rizikovosti nemocných (viz kapitola 16). Dalším nepříjemným vedlejším účinkem je zácpa. Především u starších nemocných a nemocných užívajících analgetika s podobným vedlejším účinkem může při nepozornosti vzniknout až ileózní stav. Preventivní upozornění na vhodná dietetická opatření a profylaktické podávání laxativ (např. Lactulosa 1 lžice denně) jsou přiměřená opatření. Výměna léků tlumících bolest za lék bez vedlejšího účinku zácpy je někdy nutností a dalším vhodným opatřením [Hájek, 2005]. Méně závažné nežádoucí účinky – třes, suchá kůže a sliznice, spavost – se při nižších dávkách vyskytují ojediněle a dobře reagují na snížení dávky. Ojediněle se rovněž vyskytuje alergická reakce v podobě generalizovaného zarudnutí kůže. Hematologická toxicita je minimální a zpravidla může provázet léčbu jen nekomplikovaná neutropenie a výjimečně trombocytopenie [Hájek, 2005].

### 8. 1. 4 Dávkování thalidomidu

Optimální dávka je 100–200 mg denně. V kombinovaných režimech se zpravidla používá dávka 100 mg [Hájek, 2005]. I malé dávky, 50–100 mg denně, mají u jisté podskupiny nemocných významnou léčebnou účinnost [Durie, 2002; Maisnar, 2007]. Toxicita thalidomidu, zpravidla nedovolí delší než roční použití thalidomidu u více než poloviny nemocných. Podobně asi 2/3 nemocných ukončí předčasně plánovanou udržovací léčbu dávkou 100 mg thalidomidu.

Souhrnem, lék je používán perorálně v běžné dávce zpravidla 100 mg denně večer před spaním. Dávka thalidomidu může být dále upravena při nutnosti redukce na 100 % dávky ob den nebo 50 % dávky denně (není jasné, co je lepší).

### 8.1.5 Doporučení pro léčbu thalidomidem

• **Thalidomid je účinným lékem s významnou toxicitou. V primoléčbě by léčebný režim výhradně na bázi thalidomidu neměl být první volbou, pokud jsou k dispozici účinnější a bezpečnější léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Thalidomid je účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Kombinované režimy na bázi thalidomidu jsou účinnější než monoterapie a optimální je využití režimů s kombinací alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) a glukokortikoidu a případně bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia), v budoucnosti případně novými léky na základě dostupným dat (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

• **Je doporučeno používat thalidomid v běžné dávce 100 mg denně večer před spaním v indukční léčbě a v udržovací léčbě nebo lépe krátkodobé konsolidační léčbě. Minimální dávka není stanovena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Thalidomid nepřekonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací a neměl by tedy být lékem první volby u těchto nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití nízkomolekulárního heparinu nebo kyseliny acetylsalicylové jako profylaxe žilní trombózy po dobu léčby, použití laxativ a použití thalidomidu večer před spaním (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Polyneuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem thalidomidu. Časná redukce dávky a časná zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program daný regulačními úřady (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Konsolidační léčba režimem s thalidomidem je účinná a měla by být jednou z léčebných modalit po provedení vstupní indukční a případně myeloablativní léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

## 8. 1. 6 LITERATURA

1. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2011;86:16–22.
2. Brožová L, Jarkovský J, Pour L, et al. Asymptomatic and treatment-requiring multiple myeloma - data from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Klin Onkol* 2017;30:2S51–2S59.

3. Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001;98:3495–3496.
4. Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol* 2002;29:34–38.
5. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209–1218.
6. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239–1247.
7. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination “bortezomib + thalidomide + dexamethasone” over the dual combination “thalidomide + dexamethasone” in multiple myeloma patients progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2475–2482.
8. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M. Thalidomid. *Klinická farmakologie a farmacie* 2005;19:43–46.
9. Hájek R, Jarkovský J, Campioni M, et al. Long-term outcomes and treatment patterns in patients with symptomatic multiple myeloma in the real-world setting: a retrospective analysis of the Czech RMG Registry. *Value in Health* 2016;19:A158.
10. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664–3670.
11. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia* 2011;25:689–696.
12. Krejci M, Hajek R, Adam Z, et al. Significant improvement of long-term survival after autologous transplantation in multiple myeloma patients: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:1358.
13. Krejci M, Gregora E, Straub J, et al. Similar efficacy of thalidomide- and bortezomib-based regimens for first relapse of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2011;90:1441–1447.
14. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012;97:784–791.
15. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–2520.
16. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:3435–3442.
17. Maisnar V, Radocha J, Büchler T, et al. Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol* 2007;79:305–309.
18. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as in-

duction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:934–941.

19. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood* 2014;124:1887–1893.

20. Minarik J, Sandecka V, Maisnar V, et al. 10 years of experience with thalidomide in multiple myeloma patients: report of the Czech Myeloma Group. *Leuk Res* 2013;37:1063–1069.

21. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011;118:1231–1238.

22. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012;97:442–450.

23. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016 127:2569–2574.

24. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107–3114.

25. Rosiñol L, Oriol A, Teruel, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589–1596.

26. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of Thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565–1571.

27. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2015;125:449–456.

28. von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008;81:247–252.

28. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;116:1405–1412.

29. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3160–3166.

30. Yakoub-Agha I, Mary JY, Hulin C, et al. Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myélome. *Eur J Haematol* 2012;88:249–259.

31. Zemanova M, Scudla V, Adam Z, et al. Low-dose thalidomide regi-

mens in therapy of relapsed or refractory multiple myeloma. *Neoplasma* 2008;55:345–349.

32. Zemanová M, Ščudla V, Hájek R, et al. Přínos režimu CTD (Cyklofosfamid, Thalidomid, Dexametazon) v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfuzie Hematol dnes* 2008;14:38–39.

## 8. 2 LENALIDOMID

Lenalidomid je analog thalidomidu a patří do skupiny imunomodulačních látek (IMiDs). Vykazuje *in vitro* výrazně vyšší imunomodulační a tumoricidní efekt než thalidomid [Marriot, 2003; Teo, 2005]. Mechanismus jeho účinku zahrnuje imunomodulační, antineoplastické, antiangiogenní a erytropoetické vlastnosti [Davies, 2010; Chanan, 2008; Reske, 2010; Kotla, 2009]. Lenalidomid je schopen ovlivňovat složky nádorového mikroprostředí včetně imunitních buněčných komponent aktivací imunitních buněk, NK a T lymfocytů. Inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk. Má přímý protimyelomový efekt [Mitsiades, 2002; Gandhi, 2010] a snižuje osteoklastogenezi [Breitkreutz, 2008; Heider, 2006]. Nově zjištěným klíčovým mechanismem účinku imunomodulačních léků (IMiDů) je interakce s bílkovinou cereblon (Ito 2010). IMiDy se vážou cestou cereblonu na ligázový komplex ubikvitinu E3 a modulují jeho substrátovou specifitu, což vede k degradaci bílkovin (transkripčních faktorů) specifických pro onemocnění – Ikaros (IKZF1) a Aiolos (IKZF3). Ubikvitinace a následná degradace IKZF1 a IKZF3 má za následek apoptózu myelomových buněk [Krönke, 2014; Lu, 2014].

Přínos lenalidomidu v léčbě MM je dán jeho mimořádnou účinností, příznivým toxickým profilem a perorální aplikací. Po evropské registraci v červnu 2007 získal lenalidomid (Revlimid®, Celgene) úhradu u relabujícího a refrakterního MM v České republice v prosinci 2008 (na Slovensku v dubnu 2009), avšak v ČR i SR s významným omezením počtu cyklů (maximálně 8). K nápravě došlo v SR v dubnu 2016 a v ČR v prosinci 2016, od kdy je léčba relabovaného MM lenalidomidem hrazena až do progresu nebo do nepřijatelné toxicity. Od února 2015 získal lenalidomid registraci EMA pro léčbu nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu (NDMM) a od června 2017 získal lenalidomid registraci EMA pro udržovací léčbu po autologní transplantaci. K lednu 2018 zatím nemá lenalidomid pro tyto indikace v primoléčbě úhradu v ČR. Ve Slovenské republice je možné použití lenalidomidu u NDMM od dubna 2017 u nemocných se vstupní polyneuropatií, přičemž délka léčby je omezena na 20 cyklů.



## 8. 2. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

### 8. 2. 1. 1 Lenalidomid u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Lenalidomid získal na podkladě výjimečných výsledků řady klinických studií stěžejní postavení v kombinované léčbě MM s novými léky u relabujícího mnohočetného myelomu.

**Monoterapie:** V klinických studiích fáze II bylo při monoterapii lenalidomidem dosaženo celkové léčebné odpovědi 25–26 % s mediánem doby do progresu (TTP) 5,2 měsíců a celkového přežití (OS) 23,2 měsíce [Richardson, 2006; Richardson, 2009].

Lenalidomid s dexametazonem: Režim lenalidomid s dexametazonem (Len/Dex) oproti dexametazonu v monoterapii (Dex) u relabovaného mnohočetného myelomu byl hodnocen v registračních studiích fáze III: MM-009 (USA) a MM-010 (Evropa). Výsledky jednoznačně potvrdily lepší účinnost režimu Len/Dex pro všechny sledované klíčové parametry: Celková léčebná odpověď (60–61 % vs. 20 %), kompletní remise (14,1–15,9 % vs. 0,6–3,4 %), medián doby do progresu (TTP) (13,4 vs. 4,6 měsíců) a medián OS 38,0 vs. 31,6 měsíců [Dimopoulos, 2007; Weber, 2007; Dimopoulos, 2009]. Následné analýzy studií MM-009/10 prokázaly, že lenalidomid je účinný i u nemocných rezistentních na thalidomid i u předléčených transplantací krvetvorných buněk nebo bortezomibem [Wang, 2008; Guglielmelli, 2011; Chanan, 2006; Mateos, 2010]. U nemocných méně předléčených (1. relaps) byly výsledky jednoznačně lepší bez ohledu na typ předchozí terapie a věk pacientů [Stadtmauer, 2009; Dimopoulos, 2011; Wang, 2008; Guglielmelli 2011]. Bylo jednoznačně prokázáno, že dlouhodobé podávání lenalidomidu zlepšuje kvalitu odpovědi a prodlužuje dobu do progresu [Dimopoulos, 2009; Harrousseau, 2010; San Miguel, 2011].

Analýza České myelomové skupiny (CMG) potvrdila rovněž zásadní přínos kontinuální léčby relapsu onemocnění pro celkové přežití i pro dobu bez progresu onemocnění (PFS) [Maisnar, 2013; Plonková, 2014]. Předčasně ukončená léčba limituje nemocné i z hlediska dosažené léčebné odpovědi, což vyplývá z práce autorů Harrousseau et al. [Harrousseau, 2010]. Dlouhodobá léčba Len/Dex vede k dalšímu zkvalitnění léčebné odpovědi ve smyslu zvýšení podílu kompletních (CR) a velmi dobrých parciálních remisí (VGPR), přičemž dosažený účinek se zvyšuje s aplikací každého dalšího cyklu [Maisnar, 2013].

**Kombinované režimy:** Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s lenalidomidem.

Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR.

**Kombinace s konvenčními cytostatiky:** Kombinace Len/Dex s doxorubicinem dosáhla v klinické studii fáze I/II léčebnou odpověď u 73 % pacientů, medián doby do relapsu (TTP) byl 10,4 měsíce [Knop, 2009]. V kombinaci s pegylovaným doxorubicinem byly výsledky podobné [Baz, 2006]. V klinických studiích fáze I/II byl přidán ke kombinaci Len/Dex cyklofosamid (RCD) s dosažením léčebné odpovědi u 81–94 % [Schey, 2010; Reece, 2010; Nijhof, 2016].

**Kombinace s novými léky:** Jeden z nejúčinnějších přístupů představuje režim Len/Dex s bortezomibem (VRD). V klinické studii fáze I/II byl dosažen medián PFS 9,5 měsíce a OS 30 měsíců [Richardson, 2010, 2014]. Kombinace VRD je velmi dobře tolerována, s vysokým a přetrvávajícím účinkem u těžce předléčených RRMM pacientů [Richardson, 2009; Anderson, 2009]. Dalšími novými léky úspěšně testovanými v kombinaci s lenalidomidem jsou carfilzomib, ixazomib, daratumumab či elotuzumab. Zejména kombinace s daratumumabem a carfilzomibem přinesly zásadní zlepšení účinnosti i prognózy, v případě kombinace s ixazomibem a elotuzumabem byl prokázán efekt i na onemocnění s nepříznivým cytogenetickým profilem. Blíže jsou tyto kombinované režimy rozvedeny u jednotlivých nových léků.

### 8. 2. 1. 2 Lenalidomid u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

**Monoterapie:** Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

#### 8. 2. 1. 2. 1 Lenalidomid pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

Lenalidomid s dexametazonem: Základní dvojkombinace Len/Dex byla testována v klinické studii SWOG SO232 a ECOG E4A03 s dosažením celkového přežití ve 2 letech od zahájení léčby v 91 % [Rajkumar, 2007, 2010; Kumar, 2011].

Přímé randomizované srovnání režimu Len/Dex do progresu oproti ramenu Len/Dex po dobu 18 cyklů (72 týdnů) i oproti ramenu MPT (melfalan, prednison, thalidomid) ve studii FIRST potvrdilo superioritu kontinuálního podávání Len/Dex se signifikantním prodloužením PFS (26 vs. 21,0 vs. 21,9 měsíců) s takřka dvojnásobným 4letým PFS (32,6 % vs. 14,3 % vs. 13,6 %). Celkové přežití bylo obdobné v rameni RD (59,1 měsíců) jako v rameni RD18 (62,3 měsíců) a signifikantně delší než v rameni MPT (49,1 měsíců) [Benboubker, 2014].



Hulin, 2016; Facon, 2018]. Pro starší nemocné a nemocné nevhodné k autologní transplantaci krvetvorných buněk se stala dlouhodobá léčba režimem Len/Dex novým zlatým standardem a současně novým komparátorem pro klinická hodnocení kombinovaných režimů. Medián PFS se v klinických hodnoceních pohyboval kolem 11–18 měsíců. Díky dobré toleranci perorálního režimu s absencí významnějších toxicit je doporučován zejména pro starší fragilní nemocné. Samotný režim Len/Dex však nepřekonává vliv rizikové cytogenetiky, proto je u jedinců s přítomností nepříznivých prognostických ukazatelů doporučován v kombinaci s dalšími léčivými, zejména inhibitory proteasomu.

Metaanalýza 4 klinických hodnocení (IFM 05-02, CALGB100104, MM-015 a RV-MM-PI-209) potvrdila jednoznačný přínos dlouhodobé léčby lenalidomidem pro PFS (HR pro progresi nebo úmrtí 0,34–0,52) [Singh, 2013]. Vliv na celkové přežití byl nicméně dokladován pouze u některých klinických hodnocení [McCarthy, 2012; Palumbo, 2014], zatímco jiná prokázala pouze vliv na PFS bez prodloužení OS [Palumbo, 2012; Morgan, 2012]. Nejnovější metaanalýza randomizovaných klinických hodnocení potvrdila přínos lenalidomidu podávaného do progresu jak z hlediska PFS, tak z hlediska OS ve srovnání s ostatními režimy používanými v první linii léčby: VMP, MPT, MP [Weisel, 2017].

**Kombinované režimy:** Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s lenalidomidem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou klíčové randomizované klinické studie a režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR.

**Kombinace s konvenčními cytostatiky:** Kombinace melfalanu s prednisonem a lenalidomidem (MPR) případně s udržovací léčbou (MPR-R) byla vyhodnocena oproti konvenčnímu režimu melfalan prednison (MP) v randomizované klinické studii fáze III MM-015 [Palumbo, 2012]. Léčebná odpověď byla statisticky významně lepší v režimu MPR-R a MPR. Zásadním přínosem studie byl prokázán efekt dlouhodobého podávání lenalidomidu v rameni MPR-R. Naopak stěžejní otázkou byla vyšší četnost sekundárních nádorů s četností: 7 % (MPR-R), 7 % (MPR) a 3 % (MP) [Palumbo, 2012]. Recentně byla publikována studie srovnávající režim MPT-T a režim MPR-R [Zweegman, 2016]. Oba režimy měly téměř shodnou účinnost, obdobné byly i výsledky OS, které naznačily pouze trend favorizující MPR-R bez statistické významnosti. Výsledky neprokázaly výhodu žádného z ramen ani při srovnání rizikových skupin, pouze u nemocných s t(4;14) bylo dosaženo signifikantně lepšího OS v rameni MPR-R.

V obou ramenech byly poměrně vysoké počty nemocných ukončujících léčbu z důvodu toxicit – v rameni MPT-T 49 % (převážně z důvodu neuropatie) a v rameni MPR-R 41 % (převážně z důvodu hematologické toxicity). Tyto výsledky dokladují, že kombinace lenalidomidu s melfalanem nepřináší oproti režimu MPT-T výhodu co do účinnosti, PFS ani OS. Jedinou podstatnou výhodou byla absence periferní neuropatie v udržovací fázi studie v rameni s lenalidomidem.

Kombinovaný režim lenalidomidu s cyklofosfamidem a dexametazonem byl testován ve studii fáze II [Kumar, 2011]. Režim dosahoval léčebné odezvy u 85 % s mediánem PFS 28 měsíců. Dosud proběhla a probíhá celá řada dalších studií hodnotících režim Len/Dex s konvenčními cytostatiky. Vzhledem k hematologické toxicitě a zejména pro vynikající účinnost kombinovaných režimů lenalidomidu s novými léky však nepředpokládáme širší využití kombinace lenalidomidu s konvenčními cytostatiky v primoléčbě mnohočetného myelomu. U kombinace perorálního melfalanu s lenalidomidem navíc existuje zvýšené riziko sekundárních primárních nádorů a tento režim by neměl být používán, jak potvrzují i doporučení NCCN pro mnohočetný myelom verze 3.2017.

**Kombinace s novými léky:** Výsledky režimu Len/Dex s novými léky v relapsu onemocnění podnítily vznik klinických hodnocení srovnávajících triplety (kombinace 3 léků) a nejnověji kvadruplety oproti dvojkombinaci Len/Dex také v primoterapii jak u transplantabilních, tak i netransplantabilních nemocných. Již ve studiích fáze II byla potvrzena účinnost a dobrá tolerance režimu VRD [Richardson, 2010; Kumar, 2012; Roussel, 2014]. Přímé randomizované srovnání režimů RD a VRD v primoléčbě potvrdilo superioritu tripletu VRD při srovnání léčebné odezvy (ORR 82 % vs. 72 %) i přežití (medián PFS 43 měsíců vs. 30 měsíců, medián OS 75 měsíců vs. 64 měsíců) [Durie, 2017]. Toxicita kombinovaného režimu byla vyšší než režimu Len/Dex zejména pro přítomnost periferní neuropatie, přesto nepřekročila očekávanou toxicitu pozorovanou u režimů s bortezomibem.

Režim VRD lze považovat za nový standard léčby NDMM. V současnosti probíhají klinická hodnocení studující kombinace režimu Len/Dex s dalšími novými léky. Lze očekávat, že nové kombinované režimy v dohledné budoucnosti nahradí stávající léčbu MM.

#### 8.2.1.2 Lenalidomid pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

**Kombinované režimy:** Řada studií včetně fáze III dokladovala účinnost režimu Len/Dex u nově diagnostikovaného MM před autologní transplantací krvetvorných buněk [Zonder, 2007; Rajkumar, 2010].

Nevýhodou indukční léčby Len/Dex je její myelotoxicita, riziko trombembolických komplikací a riziko kumulace toxického účinku u nemocných s renálním selháním.

Přidání konvenčního cytostatika v několika studiích vedlo ke zvýšení léčebné odezvy, zásadním klinickým přínosem jsou ale jednoznačně kombinované režimy se zařazením nových léků. Režim VRD s bortezomibem dosáhl celkové léčebné odpovědi až 100 % s vysokým podílem CR/nCR (52 %) [Richardson, 2010]. Obdobné výsledky s vysokým podílem CR potvrdila i studie IFM [Roussel, 2011] a studie SWOC S0777 u nemocných, kteří podstoupili autologní transplantaci krvetočných

buněk [Durie, 2017]. I přes nepochybný přínos kombinovaného režimu VRD zatím zůstává léčba pomocí vysokodávkované terapie s autologní transplantací krvetočných buněk (ASCT) zlatým standardem. V nedávno publikované studii bylo 700 nemocných po 3 cyklech VRD randomizováno do ramene buď s následnou ASCT a dalšími 2 cykly VRD, anebo s dalšími 5 cykly VRD bez ASCT. U všech nemocných následovala udržovací terapie lenalidomidem. Nemocní podstupující ASCT dosahovali signifikantně vyššího podílu CR (59 % vs. 48 %) a měli delší PFS (50 vs. 36 měsíců) bez ohledu na rizikovou stratifikaci či přítomnost cytogenetických změn, byť 4leté celkové přežití bylo v obou skupinách

**Tab. 8. 2. 1** Výsledky vybraných klinických hodnocení s lenalidomidem u nemocných s RRMM a NDMM

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR <sub>≥</sub> CR	PFS (medián)	OS (medián)
Len/Dex vs. Placebo/Dex [Weber et al., 2007]	III/353 (R)	NA	61 %/14 % vs. 20 %/1 %	11,1 m <sup>TTP</sup> vs. 4,7 m <sup>TTP</sup>	29,6 m vs. 20,2 m
Len/Dex vs. Placebo/Dex [Dimopoulos et al., 2007]	III/351 (R)	NA	60 %/16 % vs. 24 %/3 %	11,3 m <sup>TTP</sup> vs. 4,7 m <sup>TTP</sup>	NR vs. 20,6 m
Len/HDDex vs. Len/LDDex [Rajkumar et al., 2010]	III/445 (R)	0	82 %/5 % vs. 70 %/4 %	NA	1 y: 87 % vs. 96 % <sup>+</sup>
Len/Mel/P+Len <sup>M</sup> vs. Len/Mel/P vs. Mel/P [Palumbo et al., 2011, 2012]	III/459 (R)	0	77 %/10 % <sup>ITT</sup> vs. 68 %/3 % <sup>ITT</sup> vs. 50 %/3 % <sup>ITT</sup>	31,0 m vs. 14,0 m vs. 13,0 m	3 y: 70 % vs. 62 % vs. 66 %
Car/Len/Dex vs. Len/Dex [Steward et al., 2015]	III/793 (R)	NA	87 %/32 % vs. 67 %/9 %	26,3 m vs. 17,6 m	1 y: 73 % vs. 65 %
Elo/Len/Dex vs. Len/Dex [Lonial et al., 2015]	III/646 (R)	NA (1-3) <sup>R</sup>	79 %/11 % vs. 66 %/11 %	19,4 m vs. 14,9 m	2 y: 79 % vs. 66 %
Ixa/Len/Dex Vs. Placebo/Len/Dex [Moreau et al., 2016]	III/722 (R)	NA (1-3) <sup>R</sup>	78 %/14 % vs. 72 %/7 %	20,6 m vs. 14,7 m	NR
Dara/Len/Dex vs. Len/Dex [Dimopoulos et al., 2016]	III/569 (R)	1 (1-11) <sup>R</sup>	93 %/43 % vs. 76 %/19 %	NR vs. 18,4 m	NR
Mel/P/Thal+Len <sup>M</sup> vs. Mel/P/Len+Len <sup>M</sup> [Zweegman et al., 2016]	III/637 (R)	0	81 %/10 % vs. 84 %/13 %	20,0 m vs. 23,0 m	4 y: 52 % vs. 56 %
Len/Bort/Dex vs. Bort/Dex [Durie et al., 2017]	III/473 (R)	0	82 %/16 % vs. 72 %/8 %	43,0 m vs. 30,0 m	75,0 m vs. 64,0 m

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progresu; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Car – karfilzomib; Len – lenalidomid; Dex – dexametazon; LDDex – nízkodávkovaný dexametazon; HDDex – vysokodávkovaný dexametazon; Dara – daratumumab; Bort – bortezomib; Elo – elotuzumab; Ixa – ixazomib; Mel – melfalan; P – prednison; Thal – thalidomid; m – měsíc; y – rok; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; R – randomizovaná studie; <sup>R</sup> – rozptyl; <sup>TTP</sup> – čas do progresu; <sup>M</sup> – udržovací terapie; <sup>ITT</sup> – analýza podle původního léčebného záměru; <sup>+</sup> kvůli tomuto výsledku byli pacienti s vysokodávkovaným dexamethazonem po 1 roce studie převedeni na nízkodávkovaný.

stejně (medián OS 81 % vs. 82 %) [Attal, 2017]. Výsledky klíčových klinických studií jsou v tabulce 8. 2. 1. Další kombinované režimy jsou předmětem klinických hodnocení.

### 8. 2. 2 Sběr kmenových buněk a autologní transplantace

Dlouhodobé podávání lenalidomidu má negativní vliv na kmenové krvetvorné buňky. Sběr štěpu pro účely transplantace tak může být obtížný, jsou-li jako *conditioning* použity jen růstové faktory [Kumar, 2007, 2008; Mazumder, 2008]. Naopak standardní kombinace G-CSF s předchozím podáním cyklofosfamidu tento problém u většiny nemocných překonává [Mark, 2008]. Je doporučeno, aby sběr kmenových buněk k autologní transplantaci byl proveden nejpozději po 4 cyklech chemoterapie s lenalidomidem [Paripati, 2008; Kumar, 2009; Cavallo, 2011].

### 8.2.3 Udržovací léčba

Lenalidomid je imunomodulační látka (IMiD) s duálním mechanismem účinku. Jeho protinádorový účinek vede přímo ke smrti nádorových buněk a jeho imunomodulační účinek může udržet nádor v remisi. Hraje tak významnou roli v rámci udržovací a konsolidační léčby u nově diagnostikovaných pacientů [Palumbo, 2011; Ludwig, 2012]. U nemocných po ASCT byl jednoznačně dokladován přínos udržovací terapie lenalidomidem v několika studiích. Podávání lenalidomidu vedlo ke zvýšení podílu nemocných s CR a VGPR a též k signifikantnímu prodloužení PFS [Attal, 2012; McCarthy, 2012; Palumbo, 2014]. Metaanalýza zahrnující celkem 1208 nemocných z 3 velkých studií potvrdila prodloužení PFS při udržovací terapii lenalidomidem oproti placebo či sledování nemocných (52,8 vs. 23,5 měsíců) a byl prokázán též signifikantní přínos pro celkové přežití (medián při udržovací terapii lenalidomidem nedosažen oproti 86 měsícům, 7leté přežití 62 % vs. 50 %, HR 0,75;  $p = 0,001$ ) [McCarthy, 2017].

### 8. 2. 4 Jiná závažná pozorování

Výraznou předností lenalidomidu je, že nezpůsobuje ani dále nezhoršuje periferní polyneuropatii (PNP) související s předchozí léčbou thalidomidem či bortezomibem. Léčba Len/Dex může být podávána u pacientů s preexistující PNP či její přítomností [Delforge, 2009, 2010].

Kombinace Len/Dex je účinná a dobře tolerovaná u pacientů s renálním selháním, je však nutné příslušné snížení dávky lenalidomidu v každém cyklu v závislosti na stupni postižení ledvin. Kombinace Len/Dex vedla ke zlepšení renálních funkcí u většiny (72 %) pacientů se středně těžkým a těžkým stupněm

selhání [Weber, 2008; Dimopoulos, 2010]. V průběhu podání lenalidomidu je doporučena pečlivá kontrola clearance kreatininu.

Analýzy studií s dlouhodobým podáváním lenalidomidu prokázaly vyšší výskyt sekundárních malignit (cca 2–7 %) [Dimopoulos, 2012; Palumbo, 2012; Attal, 2012; McCarthy, 2012; McCarthy, 2017]. Pozdější metaanalýza prokázala, že vyšší incidence sekundárních malignit je specifická především pro kombinaci s melfalanem, proto kombinace melfalanu s lenalidomidem není doporučována [Palumbo, 2014].

Obdobně jako v případě pomalidomidu je i u nemocných léčených lenalidomidem doporučeno vyšetřit před zahájením léčby serologii na hepatitidu B a v případě pozitivního nálezu zvážit vhodnou profylaxi. Bližší data o incidenci reaktivace hepatitidy B, případně výsledky klinických hodnocení nicméně nejsou k dispozici.

Režim Len/Dex nepřekonává rizika vysoce rizikové („*high-risk*“) cytogenetiky. Všechny režimy s přidáním dalšího účinného léku u RRMM dosahují významně lepších výsledků léčby u „*high-risk*“ onemocnění než samotný režim Len/Dex. Ve studii FIRST režim Len/Dex nedosáhl u nemocných s „*high-risk*“ cytogenetikou lepších výsledků než kontrolní režimy. U NDMM i u RRMM by proto měla být použita účinnější trojkombinace vždy, když je k dispozici.

### 8. 2. 5 Vedlejší účinky a tolerance lenalidomidu

Použití lenalidomidu je provázáno řadou vedlejších účinků a řadou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho potencionálně teratogenního účinku. Existuje Program prevence početí, který je podmínkou podávání léku, je schválen na úrovni EMA a národních regulačních agentur (SÚKL, ŠÚKL) a je organizovaný společností Celgene, podobně jako u ostatních imunomodulačních léků. Nemocní musí být o této skutečnosti informováni. Ženám s možností otěhotnění může být lenalidomid podáván při splnění podmínek Programu prevence početí. Pokud tyto podmínky splněny nejsou, podávání lenalidomidu je kontraindikováno. Tato situace je však v reálné praxi téměř vyloučena z důvodu věkového složení žen s RRMM.

Lenalidomid patří mezi nejlépe tolerované přípravky z „nových léků“ mnohočetného myelomu. Len/Dex má dobře popsany bezpečnostní profil [Wang, 2008; Dimopoulos, 2009; Ishak, 2008; Revlimid® SPC 2017].

Nejčtetnější z nežádoucích účinků je hematologická toxicita – neutropenie (35 %), trombocytopenie (13 %), anémie (11 %), dále pak tromboembolická nemoc (16 %) a pneumonie (9 %). Neutropenie se vyskytly u 76 % pa-

Tab. 8. 2. 2 Úpravy dávek lenalidomidu při trombocytopenii

Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
Poprvé klesne na $< 30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1
Při každém následném poklesu pod $30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina 2 nebo 3) jednou denně. Nepodávejte méně než 5 mg/den.

Tab. 8. 2. 3 Úpravy dávek lenalidomidu při neutropenii

Pokud počet neutrofilů	Doporučená léčba
Poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (když je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou)	Pokračování léčby počáteční dávkou lenalidomidu jednou denně
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (když jsou pozorovány i jiné hematologické toxicity závislé na dávce než neutropenie)	Pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1 jednou denně
Při každém následném poklesu pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1, -2 nebo -3) jednou denně. Minimální dávka 5 mg/den.

Tab. 8. 2. 4 Úpravy dávek lenalidomidu při poruše funkce ledvin

Funkce ledvin (clearance kreatininu-CLCr)	Úprava dávky
Střední porucha funkce ledvin ( $30 \leq \text{CLCr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg jednou denně
Těžká porucha funkce ledvin ( $\text{CLCr} < 30 \text{ ml/min}$ , nevyžaduje dialýzu)	15 mg obden
Konečné stadium onemocnění ledvin ( <i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) ( $\text{CLCr} < 30 \text{ ml/min}$ , vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně, v den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze

cientů v průběhu 12 měsíců. Stupeň 3 a 4 myelotoxicity podle NCI (CTCAE v 4. 03) byl pozorován u 35 % a 13 % pacientů. Myelosuprese v souvislosti s léčbou lenalidomidem je obecně předvídatelná a řešitelná, např. pomocí redukce dávky či podpory růstových faktorů [Lonial, 2009; Palumbo, 2011]. S výskytem neutropenie souvisí i častější výskyt infekčních komplikací [Dimopoulos, 2007; Weber, 2007].

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolické nemoci (TEN) je nutné profylaktické zajištění všech nemocných antikoagulační léčbou po celou dobu léčby lenalidomidem v závislosti na stupni rizika pacienta. Incidence TEN u pacientů léčených Len/Dex ve studiích MM-009/MM-010 byla 16 % (tromboprofylaxe nebyla v protokolu požadována). Profylaxe nízkomolekulárním heparinem nebo nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové efektivně redukuje riziko TEN k 2–5 % [Palumbo, 2008; Klein, 2009; Kneppers, 2010]. Pro pacienty se standardním rizikem je vhodná kyselina acetylsalicylová (100 mg/den) po celou dobu léčby lenalidomidem

[Palumbo, 2008]. Profylaktické dávky nízkomolekulárního heparinu (LMWH) jsou nutné u pacientů s vyšším rizikem TEN (imobilizovaní pacienti, pacienti s TEN v anamnéze, vysokodávkový dexametazon aj.). Podání profylaktických dávek LMWH je doporučeno minimálně prvních 4 cykly léčby Len/Dex, poté je možné převedení na kyselinu acetylsalicylovou [Dimopoulos, 2011]. Ke snížení rizika TEN může přispět i podání nižších dávek dexametazonu. Doporučené postupy k profylaxi TEN pro různé rizikové kategorie jsou rozebrány v samostatné kapitole.

Ostatní vedlejší účinky lenalidomidu jsou klinicky zpravidla nezávažné. Častěji byly pozorovány např. únava, nespavost, průjem a svalové křeče. Bezpečnostní profil je u starších i mladších (dospělých) pacientů podobný [Dimopoulos, 2011; Lonial, 2009; Ishak, 2008].

### 8. 2. 6 Dávkování lenalidomidu

Dávkování lenalidomidu podle SPC je doporučeno perorálně v dávce 25 mg denně po dobu 21 dnů s tý-



denní pauzou v rámci 28denního léčebného cyklu. Dávka dexametazonu je doporučena podle SPC. Je třeba zvážit i věk pacientů a přiměřenou dávku dexametazonu [San Miguel, 2007; Dimopoulos, 2011]. Úpravy dávky lenalidomidu podle SPC jsou nutné v případech projevů myelotoxicity stupně 3 a 4 a trombocytopenie (tab. 8.2.2-3). V kombinovaných režimech je dávka lenalidomidu 25 mg pravděpodobně vysoká. Dávku je potřeba adekvátně upravit a v případě potřeby včas použít růstový faktor pro granulocyty [Mateos, 2008]. Vzhledem ke skutečnosti, že téměř 70 % lenalidomidu je vylučováno v nezměněné formě ledvinami, je u pacientů s renálním selháním (střední, těžká porucha funkce ledvin či konečné stadium onemocnění ledvin) nezbytné redukovat dávku lenalidomidu (tab. 8.2.4). Během léčby je doporučeno pravidelně sledovat renální funkce [Niesvizky, 2007]. Při odpovídající redukci dávky kombinace Len/ Dex lze tuto kombinaci bezpečně použít i u nemocných s renální insuficiencí.

### 8. 2. 7 Doporučení pro léčbu lenalidomidem

- **Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu i k léčbě nově diagnostikovaného onemocnění nejméně v kombinaci s dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia); je indikován k udržovací léčbě po provedení autologní transplantace (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

- **Základním režimem podle SPC přípravku u RRMM i NDMM je kombinovaný režim lenalidomidu s dexametazonem. Doporučené dávkování přípravku a počáteční dávka je 25 mg denně perorálně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28denním cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). V udržovací léčbě se podává lenalidomid v monoterapii, počáteční dávka je 10 mg denně perorálně po dobu 28 dnů v 28denním cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim na bázi lenalidomidu by měl být podáván dle SPC a registračních studií až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním nového léku s biologickým mechanismem účinku prokázaly u předléčených nemocných (karfilzomib, daratumumab, elotuzumab, ixazomib) i u nově diagnostikovaného onemocnění (bortezomib) zásadní zlepšení léčebného účinku i prognózy. Trojkombinace léků mají vyšší účinnost než dvojkombinace Len/Dex (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Podle doporučení myelomové sekce ČHS by měly být proto kombinované režimy upřednostňovány.**

- **Užití nízké dávky dexametazonu v kombinaci s lenalidomidem vykazuje lepší toleranci léčby bez ztráty účinnosti ve srovnání s vysokou dávkou dexametazonu – 480 mg/cyklus (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Tolerance léčby lenalidomidem závisí na stavu předléčenosti a tomu musí být upraveno dávkování lenalidomidu v průběhu léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu 4).**

- **Neutropenie a trombocytopenie jsou nejčastější nežádoucí účinky, které jsou předvídatelné a zvládnutelné. Neutropenii je možné zvládnout kombinací podávání růstového faktoru pro granulocyty (G-CSF), modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby. Trombocytopenii lze zvládnout transfuzemi destiček, modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby.**

- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby. Profylaxe kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) je vhodná u pacientů se standardním rizikem venózního tromboembolismu (VTE). Pro pacienty s vyšším rizikem je doporučeno použít LMWH v profylaktických dávkách (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

- **Před zahájením léčby lenalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rovněž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučené realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

- **Použití lenalidomidu nezpůsobuje závažnou polyneuropatii. Je proto lékem volby u pacientů se závažnější formou polyneuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

- **Kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem zvyšuje riziko vzniku sekundárních primárních malignit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Tato kombinace léků je relativně kontraindikovaná, a to obecně u všech nemocných s mnohočetným myelomem.**

- **Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

### 8. 2. 8 LITERATURA

1. Anderson KC, Jagannath S, Jakubowiak A, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethazone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Encouraging outcomes in tolerability in a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:8536.

2. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-1791.
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Study IFM. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376:1311-1320.
4. Baz R, Walker E, Karam MA, et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin- based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: Safety and efficacy. *Ann Oncol* 2006;17:1766-1771.
5. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-917.
6. Breitzkreutz I, Raab MS, Vallet S, et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1925-1932.
7. Cavallo F, Bringhen S, Milone G, et al. Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy. *Leukemia* 2011;25:1627-1631.
8. Davies F, Baz R. Lenalidomide mode of action: linking bench and clinical findings. *Blood Rev* 2010;24(Suppl 1):S13-S19.
9. Delforge M, Facon T, Bravo ML, et al. Lenalidomide plus dexamethasone has similar tolerability and efficacy in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients with or without history of neuropathy. *Blood* 2009;114:3873.
10. Delforge M, et al. Post-approval safety study (PASS) of lenalidomide compared with other treatments in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: evaluation of peripheral neuropathy in the first 1,011 patients. *Blood* 2010;116:1939.
11. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-2132.
12. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:2147-2152.
13. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia* 2011;25:749-760.
14. Dimopoulos MA, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed/and refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer* 2010;116:3807-3814.
15. Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:2764-2767.
16. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 6. říjen 2016;375(14):1319-31.
17. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:519-527.
18. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the randomized phase 3 FIRST trial. *Blood* 2018;131:301-310.
19. Gandhi AK, Kang J, Capone L, et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of Tand NK cell function. *Curr Cancer Drug Targets* 2010;10:155-167.
20. Guglielmelli T, Bringhen S, Roodhe S, et al. Previous thalidomide therapy may not affect lenalidomide response and outcome in relapse or refractory multiple myeloma patients. *Eur J Cancer* 2011;47:814-818.
21. Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2010;95:1738-1744.
22. Heider U, Fleissner C, Zavrski I, et al. Bone markers in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42:1544-1553.
23. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. *J Clin Oncol* 2016;34:3609-3617.
24. Chanan-Khan AA, Cheson BD, et al. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2008;26:1544-1552.
25. Chanan-Khan AA, Yu Z, Weber D, et al. Lenalidomide (L) in combination with dexamethasone (D) significantly improves time to progression (TTP) in non-stem cell transplant patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (MM): analysis from MM-009 and MM-010 randomized Phase III clinical trials. *Blood* 2006;108:3554.
26. Ishak J, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Declining rates of adverse events and dose modifications with lenalidomide in combination with dexamethasone. *Blood* 2008;112:3708.
27. Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010;327:1345-1350.
28. Klein U, Kosely F, Hilleangass J, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2009;88:67-71.
29. Kneppers E, Lokhorst HM, Eeltink CM, et al. Analysis of efficacy and prognostic factors of lenalidomide treatment as part of a Dutch compassionate use program. *Clin Lymfoma Myeloma Leuk* 2010;10:138-143.
30. Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al. Lenalidomide, adriamycin a dexamethasone in patients with relapse and refractory multiple myeloma: a report from German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples myelom). *Blood* 2009;113:4137-4143.
31. Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009;2:36.
32. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* 2014;343:301-305.
33. Kumar SK, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: Results from a Phase 2 trial. *Ame J Hematol* 2011;86:640-645.

34. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21:2035–2042.
35. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide, lenalidomide or bortezomib containing regimens. *Blood* 2009;114:1729–1735.
36. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide, in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:4375–4382.
37. Kumar S, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Stem cell mobilization following initial therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:3467.
38. Lonial S, Baz R, Swern AS, et al. Neutropenia is predictable and early event in affected patients with relapse/refractory multiple myeloma treated with lenalidomide in combination with dexamethasone. *Blood* 2009;114:2879.
39. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 13. srpen 2015;373(7):621–31.
40. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* 2014;343:305–309.
41. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:3003–3015.
42. Maisnar V. Přínos kontinuální léčby lenalidomidem u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem. *Farmakoterapie* 2013;6:9–11.
43. Mark T, Stern J, Furst JR, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:795–798.
44. Marriot JB, Dredge K, Dalgleish AG. Thalidomide derived immunomodulatory drugs (IMiDs) as potential therapeutic agents. *Cur Drug Targets. Immune Endocr Metab Disord* 2003;3:181–186.
45. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259–2266.
46. Mateos MV, García-Sanz R, Colado E, et al. Should prophylactic granulocyte-colony stimulating factor be used in multiple myeloma patients developing neutropenia under lenalidomide-based therapy? *Br J Haematol* 2008;140:324–326.
47. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, et al. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. *Leukemia* 2008;22:1280–1281.
48. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after Autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:3279–3292.
49. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770–1781.
50. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al. Biologic sequelae of nuclear faktor-kappa B blockade of multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002;99:4079–86.
51. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 28. duben 2016;374(17):1621–34.
52. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7–15.
53. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment-naive patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol* 2007;138:640–643.
54. Nijhof IS, Franssen LE, Levin MD, et al. Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128:2297–2306.
55. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014;15:333–342.
56. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014;32:634–640.
57. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895–905.
58. Palumbo A, Adam Z, Kropff M, et al. A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide (Len) combined with melphalan and prednisone followed by continuous lenalidomide maintenance (MPR-R) in patients  $\geq$  65 years(ys) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated results from pts aged 65–75 yrs enrolled in MM-015. *Blood* 2011;118:475.
59. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414–423.
60. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759–1769.
61. Paripati H, Stewart AK, Cabous S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008;22:1282–1284.
62. Plonková H, Jelínek T, Zahradová L, et al. Lenalidomid v dlouhodobé strategii léčby mnohočetného myelomu. Mnohočetný myelom. Sborník číslo 2, Elsevier (ISBN 978-80-905639-8-8), říjen 2014, 15–19.
63. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomised trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007;110:74.



# Pro delší život VAŠICH PACIENTŮ



**Signifikantní prodloužení celkového přežití u pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující lenalidomid i bortezomib.<sup>1,2</sup>**

- 1 SPC přípravku Innovid 13. 9. 2016  
2 Dimopoulos et al., Haematologica. 2015 Oct;100 (10):1327-33

## IMNOVID 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg – základní informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Před předepsáním si přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku (SPC)

**Název přípravku:** IMNOVID 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tobolka obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 mg pomalidomidu. Indikace: Innovid je v kombinaci s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabováním a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata, zahrnující jak lenalidomid, tak i bortezomib, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka přípravku Innovid je 4 mg jednou denně perorálně v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů. Doporučená dávka dexamethasonu je 40 mg perorálně jednou denně v 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního léčebného cyklu. Dávkování je třeba udržovat a upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů. Při progresi onemocnění je nutné léčbu přerušit. **Zvláštní skupiny pacientů:** Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Innovid u dětí ve věku 0-17 let v indikaci mnohočetného myelomu. Úprava dávky pomalidomidu u starších pacientů není nutná. U pacientů ve věku  $\geq 75$  let je počáteční dávka dexamethasonu 20 mg jednou denně v 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního léčebného cyklu. Nebyly provedeny žádné studie pomalidomidu u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater. Pacienti se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 45$  ml/min) a pacienti s celkovým sérovým bilirubinem  $> 2,0$  mg/dl byli z klinických studií vyloučeni. Pacienti s poruchou funkce ledvin je nutné důkladně sledovat pro případ výskytu nežádoucích účinků. Poškození jater má mírný vliv na farmakokinetiku pomalidomidu. Úprava výchozí dávky pomalidomidu u pacientů s poškozením jater dle kritérií Child-Pugha není vyžadována. Pacienti s poruchou funkce jater je však nutné důkladně sledovat pro případ výskytu nežádoucích účinků a v případě potřeby dávkování pomalidomidu upravit nebo léčbu přerušit. **Kontraindikace:** Těhotenství. Ženy, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí. Pacienti muži, kteří nejsou schopni dodržovat požadovaná antikoncepční opatření. Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC. **Upozornění:** Jsou očekávány teratogenní účinky pomalidomidu. Všechny pacientky i pacienti musí splňovat podmínky Programu prevence početí (PPP), pokud není spolehlivý důkaz o tom, že u pacientky je možnost otěhotnění vyloučena.

Více informací viz bod 4.4 SPC. Vzácně byla pozorována reaktivace infekce virem hepatitidy B, včetně jaterního selhání. Proto by měl být každý pacient před zahájením léčby vyšetřen na přítomnost infekce virem hepatitidy B, a v případě anamnézy tohoto onemocnění pečlivě sledován ohledně výskytu příznaků onemocnění. **Významné interakce:** Jestliže jsou s pomalidomidem souběžně podávány silné inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacin, enoxacin a fluvoxamin), je nutné snížit dávku pomalidomidu o 50 %. Účinky dexamethasonu na warfarin nejsou známy. Během léčby se doporučuje pečlivě sledovat hladinu warfarinu. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly anémie, neutropenie a trombocytopenie. Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla pneumonie. Další hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly febrilní neutropenii, neutropenii, trombocytopenii a tromboembolické příhody. Byl hlášen výskyt sekundárních primárních malignit, jako např. nemelanomových nádorů kůže. Zejména u pacientů s vysokým rizikem byly pozorovány krvácivé komplikace. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Celgene Europe Limited, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/13/850/001-004. **Poslední revize textu:** 13. 9. 2016. Interní identifikace tištěného materiálu: 2016-MD-010-CZ. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčba je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Adresa obchodního zastoupení: Celgene s.r.o., Novodvorská 994/138, Praha 4, 142 00.

Kontakty pro nahlášení závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou:  
[www.celgene.eu/czech\\_republic.asp](http://www.celgene.eu/czech_republic.asp)



64. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
65. Reece D, Song KW, Roland B, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009;114:522–525.
66. Reske T, Fulciniti M, Munshi NC, et al. Mechanism of action of immunomodulatory agent in multiple myeloma. *Med Oncol* 2010;27:7–13.
67. Revlimid (lenalidomide) prescribing information. Celgene Corporation. Available from URL <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29490> (last accessed 2017 Jan 25).
68. Richardson P, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679–686.
69. Richardson P, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2009;27:5713–5719.
70. Richardson PG, Jagannath S, Jakubowiak AJ, et al. Phase II trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients (pts) with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma (MM): updated efficacy and safety data after >2 years of follow-up. *Blood* 2010;116:3049.
71. Richardson P, Jagannath S, Hussein M, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2009;114:772–778.
72. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase II study of Lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458–3464.
73. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461–1469.
74. Roussel M, Facon T, Moreau P, et al. Firstline treatment and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Recent Results Cancer Res* 2011;183:189–206.
75. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol* 2014;32:2712.
76. San Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2011;11:38–43.
77. San Miguel, Dimopoulos M, Weber D, et al. Dexamethasone dose adjustment seem to result in better efficacy improved tolerability in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who are treated with lenalidomide/dexamethasone (MM009/010 sub-analysis). *Blood* 2007;110:2712.
78. Schey SA, Morgan GJ, Ramasamy K, et al. The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiple relapsed/refractory myeloma patients: a phase I/II study. *Br J Haematol* 2010;150:326–333.
79. Singh PP, Kumar SK, LaPlant BR, et al. Lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized trials. *Blood* 2013;122:407.
80. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009;82:426–432.
81. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 8. leden 2015;372(2):142–52.
82. Teo SK. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. *AAPS J* 2005;7:E14–E19.
83. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008;112:4445–4451.
84. Weisel K, Doven C, Dimopoulos M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2017;58:153–161.
85. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–2142.
86. Weber DM, Spencer A, Wang M, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008;26:8542.
87. Zonder JA, Crowley J, Mohamad A, et al. Superiority of lenalidomide (len) + high dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG Trial SO232. *Blood* 2007;110:77.
88. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood* 2016;127:1109–1116.

### 8. 3 POMALIDOMID

Pomalidomid je lék z třídy imunomodulačních přípravků (IMiDs; *immunomodulatory drugs*). Má přímý tumoricidní účinek na myelomové buňky, imunomodulační účinky a inhibuje podporu stromálních buněk pro růst nádorových buněk mnohočetného myelomu. Konkrétně pomalidomid inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu hematopoetických nádorových buněk. Rovněž inhibuje proliferaci buněčných linií mnohočetného myelomu rezistentních vůči lenalidomidu a v kombinaci s dexametazonem působí jak na buněčné linie odpovídající na lenalidomid, tak i na ty, které jsou vůči lenalidomidu rezistentní, a indukuje apoptózu nádorových buněk. Pomalidomid zvyšuje

imunitu zprostředkovanou T buňkami a přirozenými zabíječi – NK buňkami (*Natural Killer*) a inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (např. TNF- $\alpha$  a IL-6) monocytů. Také inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk. Pomalidomid je silný inhibitor *in vitro* proliferace buněčných linií MM a prokázalo se, že je aktivní u subjektů s relabujícím či refrakterním MM [Mark, 2014].

Pomalidomid má díky své modifikované chemické struktuře několik výhod oproti ostatním imunomodulačním lékům. Nemá zkříženou rezistenci k thalidomidu a lenalidomidu, je velmi dobře tolerován a není nutná redukce dávky u renálního selhání [Siegel, 2012; Mark, 2014].

Na základě výsledků studie MM-002 byl v roce 2013 pomalidomid (Pomalyst v USA, Imnovid v EU) registrován zrychlenou procedurou v USA a v témže roce na základě studie MM-003 také v EU pro léčbu pacientů s mnohočetným myelomem, kteří obdrželi nejméně dvě předchozí linie léčby, včetně lenalidomidu a bortezomibu, a jsou rezistentní na poslední podávanou léčbu, včetně toho, že dochází k progresi do 60 dnů od ukončení poslední terapie. V České republice je pomalidomid plně hrazen v režimu dočasné úhrady od července 2015. Ve Slovenské republice nemá stanovenou standardní úhradu, ale je možné požádat o výjimečnou úhradu registrovaného léku.

### 8. 3. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

8. 3. 1. 1 Pomalidomid u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

**Monoterapie:** Pomalidomid má v monoterapii RRMM významný protinádorový účinek. Studie fáze I/II testovala účinnost a bezpečnost pomalidomidu v dávce 1–10 mg u 44 pacientů s RRMM, kteří absolvovali jednu

předchozí linii. Pacienti byli léčeni denně nebo obden dávkami 1, 2, 5 a 10 mg. Celkové léčebné odpovědi (ORR) dosáhlo 52 % pacientů, medián PFS byl 13,8 měsíce, medián OS 28 měsíců [Streetly, 2008; Streetly, 2009]. Klinická studie MM-002 fáze I/II hodnotila účinnost a bezpečnost pomalidomidu v monoterapii nebo v kombinaci s nízkodávkovaným dexametazonem (Pom/Dex) u pacientů s RRMM předléčených lenalidomidem a bortezomibem. V souboru 221 významně předléčených nemocných (průměrně 5 léčebných linií) byl podáván Pom/Dex (kohorta 1; n = 113) nebo pomalidomid v monoterapii (kohorta 2; n = 108). V kohortě 1 dosáhlo celkové léčebné odpovědi (ORR) 33 % pacientů, medián PFS 4,2 měsíce, medián OS 16, 5 měsíce. V kohortě 2 dosáhlo ORR 18 % pacientů, medián PFS 2,7 měsíce, medián OS 13,6 měsíců [Richardson, 2014]. Maximální tolerovaná dávka byla stanovena na 4 mg a v dalších studiích se pomalidomid testoval v dávce 2–4 mg [Richardson, 2013].

**Kombinované režimy:** K dispozici jsou výsledky několika klinických studií fáze I/II u RRMM hodnotící pomalidomid v kombinovaných režimech s jinými léky, nejčastěji dexametazonem. Ve studiích vykazoval Pom/Dex (pomalidomid 2–4 mg denně s podáním 21 nebo 28 dnů v kombinaci s týdenní dávkou dexametazonem 20–40 mg) významnou aktivitu u nemocných s RRMM a to včetně nemocných refrakterních na lenalidomid nebo bortezomib [Leleu, 2013; Richardson, 2014]. Celková léčebná odpověď byla pozorována zpravidla u 25–65 % nemocných. Dosažené mediány PFS a OS byly od 3 do 13 měsíců, respektive od 13,5 do 33 měsíců [Mark, 2014].

Zásadní jsou výstupy z první randomizované studie fáze III MM-003 u nemocných po selhání léčby jak bortezomibem, tak lenalidomidem, která srovnávala režim Pom/Dex (pomalidomid 4 mg/den den

Tab. 8. 3. 1 Výsledky vybraných klinických hodnocení s pomalidomidem u nemocných s RRMM

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/ $\geq$ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Pom/LDDex vs. HDDex [San Miguel et al., 2013]	III/302 (R)	5 (2–17) <sup>R</sup>	31 %/10 % vs. 10 %/0 %	4,0 m vs. 1,9 m	12,7 m vs. 8,1 m
Pom/LDDex [Dimopoulos et al., 2016]	III/682	5	33 %/1 % <sup>ITT</sup>	4,6 m	11,9 m
Pom/Dex vs. Pom/Cy/Dex [Baz et al., 2016]	I–II/70 (R)	4 (2–12) <sup>R</sup>	39 %/3 % vs. 65 %/3 %	4,4 m vs. 9,5 m	16,8 m vs. NR
Pom/Dex/Bort* [Paludo et al., 2017]	I–II/50	2	86 %/22 %	13,7 m	NR

ORR – celková léčebná odpověď; CR – kompletní remise; PFS – doba bez progresu; OS – celkové přežití; Bort – bortezomib; Pom – pomalidomid; Dex – dexametazon; HDDex – vysokodávkovaný dexametazon; LDDex – nízkodávkovaný dexametazon; Cy – cyklofosfamid; m – měsíc; NR – nedosažen; R – randomizovaná studie; <sup>R</sup> – lenalidomid refrakterní\*

1–21 v 28denním cyklu; nízká dávka dexametazonu 40/20 mg týdně pro nemocné s  $\leq 75 / > 75$  roků) proti vysoké dávce dexametazonu (20/40 mg, dny 1–4, 9–12 a 17–20). Režim Pom/Dex měl statisticky signifikantní přínos na prodloužení PFS intervalu (medián 4,0 vs. 1,9 měsíce; HR 0,48;  $p < 0,0001$ ) a rovněž prodloužení mediánu celkového přežití (12,7 vs. 8,1 měsíce; HR 0,74;  $p = 0,028$ ) [San Miguel, 2013]. Prodloužení mediánu celkového přežití bylo ještě významnější při zohlednění crossoveru, ke kterému došlo v této studii u téměř poloviny (48 %) pacientů v kontrolním rameni (12,7 vs. 5,7 měsíce; HR 0,52) [Morgan, 2015]. Následné analýzy naznačily, že pomalidomid je účinný také u pacientů s vysoce rizikovou cytogenetikou [Sheng, 2016; Dimopoulos, 2015]. Limitací je však srovnávání oproti monoterapii dexametazonem a klinická významnost výsledků (PFS ve skupině Pom/Dex 4–5,7 měsíce). Od roku 2013 nebyla *in extenso* publikována žádná randomizovaná studie hodnotící pomalidomid v léčbě MM. Za zmínku stojí klinická studie fáze IIIB Stratus, která měla potvrdit výstupy MM-003 uvedené výše u podobné skupiny 682 nemocných s RRMM (medián počtu předchozích léčebných linií byl 5). Celková léčebná odpověď byla 32,6 %, medián PFS a OS byly 4,6 a 11,9 měsíce. Studie tak potvrdila výstupy studie MM-003 [Dimopoulos, 2016]. Výsledky randomizovaných klinických studií a vybraných kombinovaných režimů jsou uvedeny v tabulce 8. 3. 1.

V současnosti probíhá celá řada klinických studií fáze III hodnotící kombinaci pomalidomidu s léky s rozličným mechanismem účinku. Výsledky však v době přípravy doporučení (k lednu 2018) nejsou *in extenso* k dispozici. K dispozici jsou první výstupy z klinických fází II [Baz, 2016; Paludo, 2017]. V našich podmínkách by bylo možné uvažovat o přidání cyklofosfamidu k režimu Pom/Dex, který v klinické randomizované fázi II (medián předchozích linií 4) významně zvýšil účinnost režimu (ORR 65 % vs. 39 %) [Baz, 2016]. Podobně přidání bortezomibu k Pom/Dex může zvýšit účinnost Pom/Dex kombinace. V klinické studii fáze II u RRMM refrakterních na lenalidomid (medián předchozích linií 2) dosáhla tato kombinace ORR 86 % včetně významného počtu kompletních remisí ( $\geq 22$  %) a PFS v délce 13,7 měsíce [Paludo, 2017]. Zajímavá jsou rovněž pilotní data o kombinaci pomalidomidu s karfilzomibem a dexametazonem [Shah, 2015].

Pravděpodobně přidání dalšího léku povede ke zvýšení léčebné účinnosti a prodloužení PFS podobně, jak tomu bylo v případě kombinací se základem Len/Dex. Je však třeba zdůraznit, že doposud jde o ojedinělé výstupy z klinických studií fáze II provedené

s limitovaným počtem nemocných. Doporučení může mít sílu jen na úrovni důkazu IIa.

Data z českého RMC registru potvrzují účinnost pomalidomidu v reálné klinické praxi podobně jako v jiných zemích [Maciocia, 2017]. V České republice bylo do konce roku 2016 zhodnoceno 122 velmi předléčených pacientů léčených pomalidomidem v souladu s indikačními kritérii SPC přípravku Imnovid. Medián počtu předchozích linií byl čtyři. Jednalo se tedy většinou o pátou linii léčby. Doba do progresu činila 7,1 měsíce a celkové přežití pacientů bylo 19,5 měsíce. Toxicita byla předvídatelná a podobná jako v registrační studii. Je zajímavé, že se jedná o první analýzu z RMC registru, kde jsou data z klinické praxe lepší než data z registračních studií [Pour, 2017].

### 8. 3. 1. 2 Pomalidomid u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

Dosud proběhlo a probíhá několik klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s pomalidomidem u NDMM. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Žádná klíčová klinická studie s pomalidomidem doposud u NDMM nebyla publikovaná *in extenso*.

### 8. 3. 2 Jiná závažná pozorování

Výraznou předností pomalidomidu je, že nezpůsobuje závažnou polyneuropatii ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Pomalidomid je možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií [San Miguel, 2013].

Účinnost pomalidomidu byla potvrzena i u významně předléčených pacientů s RRMM, jejichž předchozí léčba zahrnovala bortezomib a imunomodulační látku (thalidomid nebo lenalidomid) [Leleu, 2013; Richardson, 2014].

Účinnost pomalidomidu byla u významně předléčených pacientů s RRMM podobná ve skupině se standardním rizikem a skupině s vysoce rizikovým cytogenetickým profilem [Sheng, 2015; Dimopoulos, 2015].

Pomalidomid lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku léku vzhledem k jeho minimální nefrotoxicitě [Siegel, 2012]. U nemocných s renálním selháním včetně nemocných na dialýze je režim Pom/Dex účinný [Dimopoulos, 2018].

### 8. 3. 3 Vedlejší účinky a tolerance pomalidomidu

Použití pomalidomidu je provázeno řadou vedlejších účinků a řadou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho potenciálního teratogenního účinku. Existuje Program

Tab. 8. 3. 2 Srovnání nežádoucích účinků thalidomidu, lenalidomidu a pomalidomidu RRMM

Charakteristika	Pom/LDDex <sup>a</sup> MM-003 (n=300)	Len/Dex <sup>b</sup> MM-009/010 (n=353)	Thal 400 mg OPTIMUM (n=128)	
			Thal (n=128)	Dex <sup>b</sup> (n=126)
Medián počtu předchozích léčeb (rozmezí)	5 (2-14)	Většina pacientů ≥ 2	1 (1-3)	1 (1-3)
Přerušení kvůli AE, %	9	19,8 <sup>c</sup>	18	17
Hematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
Neutropenie	48	35,4	6	0
Trombocytopenie	22	13,0	1	0
Anemie	33	10,8	6	4
Nehematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
Únava	5	6,5	11	2
Pneumonie	14 <sup>d</sup>	9,1	NR	NR
Periferní neuropatie	1	1,4	1	NR
2.-4. stupeň	NR	2,8	22	NR
Trombóza/embolie	NR <sup>e</sup>	15,9 <sup>f</sup>	1 <sup>f</sup>	2
Zácpa	NR	NR	5	0

(Upraveno podle [Mark, 2014])

AE - nežádoucí účinky; Dex - dexametazon; Len - lenalidomid; LDDex - nízkodávkovaný dexametazon; Pom - pomalidomid; Thal - thalidomid; MM - mnohočetný myelom; <sup>a</sup>Dexametazon 40 mg/týden (20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let); <sup>b</sup>Dexametazon podávaný 1.-4., 9.-12. a 17.-20. den 28denního cyklu po dobu prvních 4 cyklů a poté pouze 1.-4. den; <sup>c</sup>Není uvedeno ve studii MM-009; <sup>d</sup>Čtyři pacienti měli pneumonii 5. stupně; <sup>e</sup>Tromboprofylaxe byla vyžadována; <sup>f</sup>Tromboprofylaxe nebyla vyžadována.

prevence počtí, který je podmínkou používání léku, je schválen na úrovni EMA a národních regulačních agentur (SÚKL, ŠÚKL) a je organizovaný společností Celgene podobně jako pro ostatní imunomodulační léky. Nemocní musí být o této skutečnosti informováni. Ženám s možností otěhotnění může být pomalidomid podáván při splnění podmínek Programu prevence počtí. Pokud tyto podmínky splněny nejsou, podávání pomalidomidu je kontraindikováno. Tato situace je však v reálné praxi téměř vyloučena z důvodu věkového složení žen s RRMM.

Pomalidomid má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity [Richardson, 2013; Richardson, 2014; Leleu, 2013; San Miguel, 2013]. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hematologická toxicita, infekční komplikace, únava a předpokládá se sklon k tromboembolické nemoci u nemocných bez profylaxe. V randomizované studii fáze III MM-003 (POM/DEX vs. DEX) byly s použitím pomalidomidu spojeny tyto specifické vedlejší účinky st. 3-4: neutropenie (49 % vs. 19 %), febrilní neutropenie (9 % vs. 0 %) a infekce (33 % vs. 25 %). K infekční komplikaci však nedocházelo zpravidla v průběhu neutropenie, která byla většinou krátkodobá. Výskyt významné periferní neuropatie a tromboembolické příhody (stupeň ≥ 3) byl 1 % [San Miguel, 2013]. Většina

nežádoucích účinků pomalidomidu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušením podávání, případně úpravou dávky léku. U pacientů je doporučena profylaxe tromboembolické nemoci. Srovnání vedlejších účinků imunomodulačních látek je uvedeno v tabulce 8. 3. 2.

#### 8. 3. 4 Dávkování pomalidomidu

Podle SPC léku se pomalidomid podává perorálně v úvodní dávce 4 mg jednou denně ve dnech 1-21 v 28denním cyklu do progresu onemocnění. Lék se podává nalačno - nejméně dvě hodiny před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 3 mg, 2 mg a 1 mg denně [Imnovid® SPC 2016].

#### 8. 3. 5 Doporučení pro léčbu pomalidomidem

• Pomalidomid je v kombinaci nejméně s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata, zahrnující jak lenalidomid, tak i bortezomib a jsou refrakterní na poslední podávanou léčbu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Pomalidomid se podává perorálně ve startovací dávce 4 mg jednou denně ve dnech 1-21 v 28denním



**cyklu. Léčba pokračuje do progresu onemocnění. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Přidání třetího léku k pomalidomidu a dexametazonu je možné, nezvyšuje toxicitu a zvyšuje počet léčebných odpovědí nejméně v případě bortezomibu a cyklofosfamidu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

- **Pomalidomid lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese. Profylaxe kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) je vhodná u pacientů se standardním rizikem venózního tromboembolismu (VTE). Je doporučeno použít LMWH v profylaktických dávkách pro pacienty s vyšším rizikem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

- **Použití pomalidomidu nezpůsobuje, ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Pomalidomid je možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

- **Pomalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

- **Před zahájením léčby pomalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rovněž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučeno realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

### 8. 3. 6 LITERATURA

1. Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 2016;127:2561–2568.
2. Dimopoulos AM, Weisel KC, Song KW, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Hematologica* 2015;100:1327–1333.
3. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128:497–503.
4. Dimopoulos M, Weisel K, van de Donk NWCJ, et al. Pomalidomide

plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; publikováno elektronicky, DOI: JCO.2017.76.1742.

5. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomiband lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. *Blood* 2013;121:1968–1975.

6. Maciocia N, Melville A, Cheesman S, et al. Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience. *Br J Haematol* 2017;176:908–917.

7. Mark TM, Coleman M, Niesvizky R. Preclinical and clinical results with pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Res* 2014;38:517–524.

8. Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol* 2015;168:820–823.

9. Paludo J, Mikhael JR, LaPlant BR, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130:1198–1204.

10. Pour L, Brozova L, Spicka I, et al. Pomalidomid is more effective in real clinical practise than in randomized trial – an observational study of the Czech Myeloma Group. *Hematologica* 2017;102:529–529.

11. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 2014;123:1826–1832.

12. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2013;121:1961–1967.

13. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055–1066.

14. Shah JJ, Stadtmayer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 2015;126:2284–2290.

15. Sheng Z, Liu G: Pooled analysis of the reports of pomalidomide after failure of lenalidomide and (or) bortezomib for multiple myeloma. *Hematol Oncol* 2016;34:102–107.

16. Siegel DS, Richardson PG, Baz R, et al. Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): impact of renal function on patient outcomes. *Blood* 2012;120:4072.

17. Streetly M, Stewart O, Gyertson K, et al. Pomalidomide monotherapy for relapsed myeloma is associated with excellent responses and prolonged progression free and overall survival. *Blood* 2009;114:3878.

18. Streetly MJ, Gyertson K, Daniel Y, et al. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo modulation. *Br J Haematol* 2008;141:41–51.



## 8.4 BORTEZOMIB

Bortezomib je prvním proteasomovým inhibíto-rem, který je velmi účinným lékem u MM [Špička, 2005]. Mechanismus jeho protinádorového účinku je zprostředkován inhibicí proteasomu. Degradace proteasomu hraje zásadní roli v proteinovém metabolismu buňky, a podílí se tak na řízení buněčného cyklu a apoptózy, reparaci genomové DNA či mezibuňkové komunikaci. Pomocí tohoto děje jsou v buňce eliminovány chybně sestavené proteiny s následnou inhibicí transkripčního nukleárního faktoru kappa B (NF-kappa B), který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání ji před apoptotickým mechanismem [Mitsiades, 2006].

Bortezomib (Velcade; Janssen-Cilag) byl v EU registrován v roce 2004 pro léčbu RRMM a v roce 2008 pro léčbu NDMM. V České republice je bortezomib registrován od roku 2006, ve Slovenské republice od roku 2005. Od roku 2008 v ČR a od roku 2005 v SR, byl hrazen u nemocných s RRMM. Od roku 2010 v ČR a od roku 2009 v SR je hrazen u nemocných s NDMM nevhodných k autologní transplantaci. Od roku 2015 v ČR a od roku 2013 v SR je hrazen u nemocných s NDMM vhodných k autologní transplantaci. Od roku 2015 bylo uvedeno na trh postupně několik dalších generických bortezomibů, které mají stejné indikace i možnost využití jako původní molekula bortezomibu.

### 8.4.1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

#### 8.4.1.1 Bortezomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

**Monoterapie:** U nemocných s RRMM jsou významné klinické studie fáze II – SUMMIT a CREST, ve kterých byla ověřena účinnost monoterapie bortezomibem s dosažením léčebné odpovědi 28–50 %. Přidání dexametazonu k bortezomibu u nereagujících nemocných dále zlepšilo léčebné výsledky [Richardson, 2003; Jagannath, 2006]. Podání bortezomibu v monoterapii však není v dnešní době doporučováno pro výrazně lepší výsledky u kombinovaných režimů.

**Bortezomib s dexametazonem:** Nejdůležitější ze tří randomizovaných klinických studií u nemocných s RRMM byla registrační randomizovaná klinická studie fáze III APEX potvrzující, že bortezomib v kombinaci s dexametazonem je účinnější než samotný dexametazon [Richardson, 2005].

**Kombinované režimy:** Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s bortezomibem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou jen nejvýznamnější klinické studie a režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR.

**Kombinace s konvenčními cytostatiky:** Byla provedena řada klinických studií fáze II s použitím bortezomibu v kombinaci s jinými léky. Lze shrnout, že kombinované režimy se základem bortezomib a dexametazon (Bor/Dex) dosahují podle míry předléčenosti po přidání třetího léku léčebné odpovědi v 69–85 % případů s vysokým podílem kompletních remisí (16–53 %) při rychlém nástupu účinků [Davies, 2007; Kropff, 2007; Reece, 2008; Palumbo, 2008]. Randomizovaná klinická studie fáze III prokázala, že dvojkombinace (bortezomib/pegylovaný doxorubicin) je účinnější než monoterapie, nicméně klinický přínos byl velmi limitovaný, medián PFS (9,0 vs. 6,5 měsíce;  $p = 0,00026$ ) OS při 15měsíčním sledování (76 % vs. 65 %;  $p = 0,03$ ) [Orlowski, 2007].

**Kombinace s novými léky:** Již v roce 2012 randomizovaná klinická studie fáze III prokázala, že Bor/Dex s thalidomidem (VTD) je účinnější než dvojkombinace thalidomid-dexametazon [Garderet, 2012]. Detaily k této studii jsou uvedeny v kapitole věnované thalidomidu. V roce 2014 byly publikovány výsledky studie fáze II u nemocných s RRMM po léčbě kombinací VRD, kdy 64 % dosáhlo minimálně PR, PFS byl 9,5 měsíce a OS pak 30 měsíců. Toxicita byla přijatelná, proto byl tento režim dobře tolerován i u opakovaně léčených pacientů [Richardson, 2014]. Bortezomib se stal součástí řady kombinovaných režimů s novými léky (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid, panobinostat, daratumumab, elotuzumab) testovaných v klinických studiích fáze II/III. Výstupy z těchto studií jsou uvedeny v příslušných kapitolách. Zde jen uvádíme, že z dostupných kombinací v RRMM lze označit vedle režimu VRD za nejúčinnější kombinaci bortezomib-dexametazon-daratumumab (detaily v kapitole 8. 7) na základě výsledků randomizované klinické studie fáze III u RRMM Castor [Palumbo, 2016]. S mediánem PFS 16,9 měsíců lze tento režim v roce 2018 považovat za jeden ze dvou nejúčinnějších režimů s použitím proteasomového inhibitoru. Léčebné výsledky jednotlivých klinických studií fáze III u RRMM jsou uvedeny v tabulce 8. 4. 1.

#### 8. 4. 1. 2 Bortezomib u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

**Monoterapie:** Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

**Bortezomib s dexametazonem:** Významné klinické studie s touto kombinací nebyly publikované, neboť od zahájení testování u NDMM byl klinický výzkum zaměřený na trojkombinace. V jediné randomizované studii, kde sloužil režim bortezomib s dexametazonem jako kontrolní rameno se potvrdila limitovaná účinnost této kombinace [Rosiñol, 2012]. Detaily studie

Tab. 8. 4. 1 Klinické studie s bortezomibem – fáze III u nemocných s RRMM a NDMM

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/ $\geq$ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Bort vs. Dex [Richardson et al., 2005]	III/669 (R)	2 (NA) <sup>R</sup>	43 %/9 % vs. 18 %/1 %	6,2 m <sup>TTP</sup> vs. 3,5 m <sup>TTP</sup>	29,8 m vs. 23,7 m
Bort vs. Bort/pegDox [Orlowski et al., 2007]	III/646 (R)	66 % $\geq$ 2 linie	41 %/3 % vs. 44 %/4 %	6,5 m vs. 9,0 m	15 m: 65 % vs. 76 %
Bort/Mel/P vs. Mel/P [San Miguel et al., 2008, 2013]	III/682 (R)	0	71 %/30 % vs. 35 %/4 %	24,0 m <sup>TTP</sup> vs. 16,6 m <sup>TTP</sup>	60 m: 56 % vs. 43 %
Bort/Mel/P vs. Bort/Thal/P [Mateos et al., 2010, 2014]	III/260 (R)	0	80 %/20 % vs. 81 %/28 %	32,0 m vs. 23,0 m	6 y: 63,0 m vs. 43,0 m
Bort/Mel/P+Bort/Thal <sup>M</sup> vs. Bort/Mel/P [Palumbo et al., 2010, 2014]	III/511(R)	0	89 %/38 % vs. 81 %/24 %	35,3 m vs. 24,8 m	5 y: 61 % vs. 51 %
Bort/Dex vs. Bort/Thal/Dex vs. Bort/Mel/P [Niesvizky et al., 2011, 2015]	III/502 (R)	0	73 %/3 % vs. 80 %/4 % vs. 70 %/4 %	14,7 m vs. 15,4 m vs. 17,3 m	49,8 m vs. 51,5 m vs. 53,1 m
Bort/Thal/Dex vs. Bort/Dex [Garderet et al., 2012]	III/269 (R)	1	87 %/28 % vs. 72 %/13 %	18,3 m vs. 15,5 m	2 y: 71 % vs. 65 %
Bort/Thal/Dex vs. Thal/Dex vs. VBMCP/VBAD/B [Rosiñol et al., 2012]	III/386 (R)	0	85 %/35 % vs. 62 %/14 % vs. 75 %/21 %	56,2 m vs. 28,2 m vs. 35,5 m	NA
Bort/Thal/Dex <sup>*</sup> vs. Bort/Cy/Dex <sup>*</sup> [Moreau et al., 2016]	III/340 (R)	0	92 %/13 % vs. 83 %/9 %	NA	NA
Bort/Len/Dex vs. Len/Dex [Durie et al., 2016]	III/ 473 (R)	0	82 %/16 % vs. 72 %/8 %	43,0 m vs. 35,0 m	85,0 m vs. 64,0 m
Dara/Bort/Dex vs. Bort/Dex [Palumbo et al., 2016]	III/498 (R)	2 (1-10) <sup>R</sup>	83 %/19 % vs. 63 %/9 %	NR vs. 7,2 m	NR

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progresu; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Car – karfilzomib; Len – lenalidomid; Dex – dexametazon; Bort – bortezomib; Mel – melfalan; Dara – daratumumab; Thal – thalidomid; Cy – cyklofosamid; pegDox – pegylovaný liposomální doxorubicin; VBMCP/VBAD/B – vincristine, karmustin, melfalan, cyklofosamid, prednison/vincristin, karmustin, doxorubicin, dexametazon/bortezomib; P – prednison; m – měsíc; y – rok; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; R – randomizovaná studie; <sup>R</sup> – rozptýl; <sup>M</sup> – udržovací terapie; \*4 cykly indukční léčby před autologní transplantací

jsou uvedeny níže. Kombinace se v reálné praxi používá zcela výjimečně v případě nezbytných redukčních kroků nebo z jasně definovaných důvodů v případě absolutní či relativní kontraindikace trojkombinace (vysoký věk, velmi nízký status performance, vstupní pancytopenie, ...).

#### 8. 4. 1. 2. 1 Bortezomib pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

**Kombinované režimy:** Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s bortezomibem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou klíčové rando-

mizované klinické studie a režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR.

**Kombinace s konvenčními cytostatiky:** Klíčovou klinickou studií pro registraci léku u NDMM, kteří vstupně nebyli vhodni k vysoko dávkované chemoterapii s následnou autologní transplantací kostní dřeně, byla klinická randomizovaná studie fáze III VISTA, ve které byl režim MP porovnán s režimem VMP (bortezomib, melfalan, prednison). Režim VMP zásadně zvýšil počet ORR (35 % vs. 71 %), především CR (4 % vs. 30 %), prodloužil interval TTP (16,6 vs. 24,4 měsíce) a OS při 3letém sledování (59 % vs. 72 %;  $p = 0,0032$ ) [San Miguel, 2008, 2011].

**Kombinace s novými léky:** V randomizované klinické studii fáze III srovnávací režim VMP s režimem VTP (V – bortezomib; M – melfalan; T – thalidomid) nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v dosažení ORR, OS a PFS mezi oběma rameny (ORR 80 % vs. 81 %;  $p = 0,9$ ; CR 20 % vs. 28 %;  $p = 0,2$ ; nCR 12 % vs. 8 %;  $p = 0,2$ ). OS a PFS bylo při 3letém sledování podobné (OS 74 % vs. 65 %;  $p = 0,3$ ; PFS 34 vs. 25 měsíce;  $p = 0,1$ ) [Mateos, 2010]. Při delší době sledování (medián 6 roků) však byly statisticky i klinicky významně lepší výstupy VMP (medián PFS 32 vs. 23 měsíců;  $p = 0,09$ ) včetně celkového přežití (medián OS 63 vs. 43 měsíců; HR 0,67;  $p = 0,01$ ) [Mateos, 2014].

Randomizovaná klinická studie fáze III (PETHEMA/GEM study) porovnávající indukční režim VTD, VD a VBMCP/VBAD/B zjistila přínos režimu VTD. Statisticky významné bylo zlepšení PFS (56,2 vs. 28,2 vs. 35,5 měsíců;  $p = 0,01$ ) [Rosiñol, 2012]. Při srovnávání léčebné účinnosti režimu VMPT vs. VMP bylo dosaženo vyššího zastoupení léčebných odpovědí typu VGPR a CR, i když na hodnocení léčebné účinnosti a jiných důležitých parametrů je nezbytný delší sledování [Palumbo, 2010]. Léčebné výsledky jednotlivých klinických studií fáze III u NDMM jsou uvedeny v tabulce 8.4.1.

Využití trojkombinace složené z nejučinnějších dostupných léků ve složení bortezomib-lenalidomid-dexametazon (VRD) byl nejdříve odzkoušen ve fázi II klinické studie. Celkem 100 % dosáhlo minimálně PR a 39 % nemocných dosáhlo  $\geq$  CR. Nežádoucí účinky byly obvyklé (neuropatie, hematologická toxicita). Téměř polovina pacientů byla indikována k autologní transplantaci a průměrná výtěžnost mobilizace byla  $5,6 \times 10^6$  CD 34+ buněk/kg. Tato kombinace byla statisticky významně lepší v OS než při použití dvojkombinace RD [Richardson, 2010]. Přímé randomizované srovnání režimů RD a VRD v primoléčbě potvrdilo superioritu tripletu VRD při srovnání léčebné odezvy (ORR 82 % vs. 72 %) i přežití (medián PFS 43 měsíců vs. 30 měsíců; medián OS 75 měsíců vs. 64 měsíců) [Durie,

2016]. Toxicita kombinovaného režimu byla velmi akceptovatelná a nepřekročila očekávanou toxicitu pozorovanou u režimů s bortezomibem.

Zcela nedávno byly publikovány výstupy režimu VMP s přidáním daratumumabu u NDMM nevhodných k provedení autologní transplantace [Mateos, 2018]. Podrobnosti ke studii jsou v kapitole o daratumumabu. Třebaže PFS v 18 měsících ve skupině s daratumumabem 71,6 % je významně lepší než ve skupině VMP, bude v nepřímém srovnání výzvou dosáhnout podobné PFS jako při použití režimu VRD. V současnosti probíhají klinická hodnocení studující kombinace režimu VRD s dalšími novými léky. Lze očekávat, že nové kombinované režimy v dohledné budoucnosti nahradí stávající léčbu MM.

#### 8.4.1.2 Bortezomib pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Začlenění bortezomibu do nových indukčních režimů v přípravě na ASCT bylo hodnoceno v několika randomizovaných klinických studiích fáze III. Při srovnání režimu Bor/Dex s režimem VAD bylo dosaženo vyšší frekvence léčebných odpovědí (CR-nCR 14,8 % vs. 6,4 %;  $\geq$  VGPR 37,7 % vs. 15,1 %). Lepší léčebná účinnost přetrvávala i po provedení první ASCT (CR-nCR 35,6 % vs. 18,4 %;  $\geq$  VGPR 54,3 % vs. 37,2 %). U skupiny nemocných, kteří byli léčeni Bor/Dex byl prodloužen PFS (36,0 vs. 29,7 měsíců;  $p = 0,064$ ) a OS při 3letém sledování (81,4 % vs. 77,4 %) [Harousseau, 2010]. Při použití režimů s trojkombinací VTD vs. TD jako indukční léčby před ASCT a udržovací léčby po druhé ASCT („double“ ASCT) byly výsledky léčebných odpovědí následující: režim VTD zvýšil ORR po indukci (93 % vs. 79 %; CR-nCR 31 % vs. 11 %;  $\geq$  VGPR 62 % vs. 28 %). Po druhé ASCT a konsolidační léčbě vliv režimu VTD na lepší ORR přetrvával (93 % vs. 84 %). Interval PFS při 3letém sledování byl signifikantně prodloužený u skupiny nemocných, kteří byli léčeni režimem VTD + „double“ ASCT (68 % vs. 56 %,  $p = 0,005$ ) [Cavo, 2010]. Lepší léčebná účinnost kombinovaných indukčních režimů v této kombinaci byla potvrzena dalšími klinickými studiemi fáze III [Rosiñol, 2010]. Francouzští výzkumníci publikovali srovnání indukčního předtransplantačního režimu s cyklofosfamidem – VCD vs. VTD. Oba režimy byly dostatečně účinné, třebaže lepší výsledky měl VTD režim (ORR 92 % vs. 83 %; CR 13 % vs. 9 %) [Moreau, 2016].

V nedávno publikované studii bylo 700 nemocných po 3 cyklech VRD randomizováno do ramene buď s následnou ASCT a dalšími 2 cykly VRD, anebo s dalšími 5 cykly VRD bez ASCT. U všech nemocných následovala udržovací terapie lenalidomidem. Nemocní podstupující ASCT dosahovali signifikantně vyššího podílu CR (59 % vs. 48 %) a měli delší PFS (50 vs. 36 měsíců) bez ohledu

na rizikovou stratifikaci či přítomnost cytogenetických změn [Attal, 2017]. Lze zhodnotit, že jak v případě VTD, tak především VRD se jedná o jedny z nejúčinnějších indukčních režimů v kombinaci s ASCT dostupné v reálné praxi v roce 2018. Jejich použití vede k vysokému procentu dosažených ORR, které přetrvávají i po provedení ASCT a následně vedou k prodloužení intervalů doby do progresu onemocnění.

#### 8. 4. 1. 3 Optimalizační klinické studie u bortezomibu

Ve snaze snížit toxicitu bortezomibu a zachovat co nejvyšší účinnost tohoto léku byla provedena randomizovaná klinická studie fáze III, která srovnávala účinnost a nežádoucí účinky při aplikaci bortezomibu 1x týdně vs. aplikace 2x týdně. Mezi těmito dvěma skupinami nebyly zaznamenány významné rozdíly v dosažení CR (30 % vs. 35 %), PFS (50 % vs. 47 %) a OS (88 % vs. 89 %) při 3letém sledování, zatímco incidence periferní neuropatie stupně 3–4 byla významně nižší ve skupině s redukovanou aplikací bortezomibu (8 % vs. 28 %), rovněž i nehematologická toxicita stupně 3–4 (35 % vs. 51 %) [Bringhen, 2010]. Metaanalýza randomizovaných klinických studií s intenzivním podáním bortezomibu a týdenním podáním bortezomibu napříč studii prokázala, že dosažená kumulativní dávka je ve všech klinických studiích podobná nezávisle na intenzitě léčby. Léčebné výsledky byly lepší v klinických studiích s menší intenzitou, respektive podáním 1x týdně, přičemž četnost polyneuropatie byla nižší [Mateos, 2014]. Podobně došlo k zásadnímu snížení četnosti nežádoucích účinků při použití podkožního podání bortezomibu. V randomizované klinické studii fáze III bylo hodnoceno podkožní podávání bortezomibu oproti intravenóznímu. Nebyly zaznamenány významné rozdíly v ORR (42 % pro obě skupiny), mediánu TTP (10,4 vs. 9,4 měsíců;  $p = 0,387$ ) a ročním OS (72,6 % vs. 76,7 %;  $p = 0,504$ ). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a 4 byl u subkutánního podání snížen na 57 % oproti 70 % při intravenózním podání včetně trombocytopenie (13 % vs. 19 %). Především však byla zásadně snížena četnost periferní neuropatie stupně 3–4 při použití subkutánní aplikace (6 % vs. 16 %;  $p = 0,026$ ) [Moreau, 2011]. I v rámci ČR byla provedena analýza, jejímž cílem bylo srovnat skupinu nemocných léčených režimem s bortezomibem ve standardním dávkování (CVD junior) se skupinou nemocných léčených redukováním dávkování bortezomibu a dexametazonu o 50 % (CVD senior). Mezi skupinami léčenými režimem CVD junior a CVD senior nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v ORR (47,4 % vs. 28,0 %), PFS (14,1 vs. 12,9 měsíce) a OS (65,2 vs. 67,0 měsíců) od stanovení diagnózy. Incidence periferní neuropatie byla nižší u nemocných léčených reduko-

vaným režimem (42,3 % vs. 79,6 %) [Zahradová, osobní komunikace, nepublikované údaje]. V jiné analýze z dat RMG jsme analyzovali rozdíly mezi i. v. a s. c. podáním bortezomibu. Minařík et al. na základě dat navrhli, že redukce polyneuropatie je více ovlivnitelná změnou režimu z intenzivního podání (den 1-4-8-11) na týdenní podání bortezomibu než změnou cesty podání z i. v. na s. c. [Minařík, 2015].

#### 8. 4. 2 Sběr krvetvorných kmenových buněk k autologní transplantaci

Na základě výsledků klinických studií fáze II, které byly následně potvrzeny i ve studiích fáze III, lze stručně shrnout, že Bor/Dex umožňuje získat dostatečné množství CD34+ buněk u většiny nemocných pro provedení nejméně dvou autologních transplantací, třebaže je výtěžnost menší než při použití režimu VAD [Harrow, 2010]. I další kombinace s bortezomibem (PAD, BDD, kombinace bortezomibu s lenalidomidem nebo thalidomidem) umožňují dostatečný sběr CD34+ buněk [Kumar, 2009; Richardson, 2010].

#### 8. 4. 3 Konsolidační léčba

Účinnost bortezomibu byla hodnocena rovněž v konsolidační a udržovací léčbě. V rámci klinické studie fáze III u nemocných, kteří byli léčeni tři měsíce po ASCT bortezomibem v rámci konsolidace, bylo dosaženo vyšší frekvence léčebných odpovědí ( $\geq$  VGPR 70 % vs. 58 %;  $p = 0,01$ ) včetně prodloužení doby do dalšího relapsu (PFS 27 vs. 20 měsíců;  $p = 0,02$ ) [Mellqvist, 2011]. Prohloubení léčebných odpovědí po ASCT bylo potvrzeno i v rámci klinické studie fáze III, kde nemocní byli v rámci konsolidační léčby léčeni bortezomibem v kombinaci s thalidomidem a dexametazonem (VTD). Bortezomib v konsolidační léčbě zvýšil a prohloubil u pacientů po ASCT počet léčebných odpovědí (CR z 15 % na 49 %) včetně molekulární remise (mCR z 3 % na 18 %) [Ladetto, 2010]. Účinnost bortezomibu v konsolidační léčbě potvrdily i výsledky klinické studie fáze III, kde byl srovnáván režim VTD vs. TD po provedení tandemové ASCT. U nemocných, kteří byli léčeni režimem VTD bylo dosaženo signifikantně vyšší frekvence léčebných odpovědí (CR 60 % vs. 48 %;  $p = 0,012$ , CR-nCR 73 % vs. 61 %;  $p = 0,020$ ), včetně prodloužení intervalu PFS při 3letém sledování (60 % vs. 48 %;  $p = 0,025$ ) [Cavo, 2010 a 2012]. Konsolidace režimem bortezomib/lenalidomid/dexametazon (VRD) plus udržovací léčba lenalidomidem byla hodnocena u NDMM po ASCT v rámci klinické studie fáze II ve Francii. Kombinace dvou vysoce účinných léků v konsolidaci přinesla mimořádný počet kompletních remisí ( $\geq$  CR 48 %; CR 9 %, sCR 39 %) a představuje dnes základ konsolidace v řadě



nejnovějších randomizovaných studií s cílem dosáhnout dlouhodobého trvání remise a případně vyléčení [Roussel, 2011]. Konsolidační léčba bortezomibem v monoterapii byla hodnocena také u starších pacientů ve studii UPFRONT. Pacienti byli léčeni režimy VD, VTD a VMP. Léčba bortezomibem v monoterapii byla dobře tolerována a doprovázena jen omezenou toxicitou ve srovnání s indukční léčbou. Mezi rameny nebyly zaznamenány významné rozdíly v dosažení ORR (73 % vs. 80 % vs. 69 %), interval PFS byl (13,8 vs. 14,7 vs. 17,3 měsíce). Jednoleté přežití bylo (87,4 % vs. 86,1 % vs. 88,9 %), dlouhodobé výsledky nejsou ještě k dispozici [Niesvizky, 2011]. Porovnání konsolidační nebo spíše udržovací léčby bortezomibem (2x měsíčně 1,3 mg/m<sup>2</sup>) ve srovnání s thalidomidem (50 mg denně) po dobu dvou let po provedení indukční léčby (randomizace PAD [P zde bortezomib] vs. VAD) a následně ASCT bylo publikováno v roce 2012 (Sonneveld 2012). PFS byl signifikantně lepší v rameni s bortezomibem (medián 35 vs. 28 měsíců; HR 0,75; p = 0,02). Při dlouhodobém sledování (medián 8 let) zůstal rozdíl v PFS zachován (HR 0,76), OS bylo podobné v obou ramenech. Zajímavým pozorováním bylo, že použití bortezomibu eliminovalo negativní prognostický význam delece 17p13 (s pozitivitou myelomových buněk ≥ 10 %) a vstupního renálního poškození. Byla potvrzena podobná incidence sekundárních primárních nádorů v obou ramenech studie [Goldschmidt, 2018].

#### 8. 4. 4 Jiná závažná pozorování

Velkou předností bortezomibu je rychlost nástupu léčebných účinků a reverzibilita renálního poškození z důvodu myelomu, a to bez nutnosti redukce tohoto léku vzhledem k současné minimální toxicitě [Ludwig, 2007 a 2010; Dimopoulos, 2010]. Účinnost bortezomibu byla sledována a potvrzena rovněž u pacientů v relapsu, kteří byli v předchozí linii léčby bortezomibem. Nejvyšší procento ORR bylo dosaženo u nemocných, kteří v předchozí linii léčby s bortezomibem dosáhli CR nebo PR (ORR 62,5 % při CR a 52,1 % při PR) [Hrusovsky, 2010; Taverna, 2011; Petrucci, 2010].

Cytogenetické abnormality jako delece chromozomu 13 a 17 nebo t(4;14) jsou považovány za negativní prognostické faktory pro nemocné s MM. Léčba bortezomibem částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací u nemocných s MM [Mateos, 2011].

Důležitým bezpečnostním prvkem v průběhu léčby bortezomibem je nezvyšující se frekvence výskytu trombembolických komplikací, které jsou právě u nemocných s NDMM poměrně častou komplikací [Lonial, 2008].

Na základě dat studií fáze II a III (včetně studie VISTA) se potvrdilo, že riziko výskytu druhých primárních malignit (SPM) se při léčbě MM bortezomibem nezvyšuje [San Miguel, 2011].

#### 8. 4. 5 Vedlejší účinky bortezomibu

Při použití standardně doporučené dávky 1,3 mg/m<sup>2</sup> intravenózně je profil toxicity bortezomibu v současné době již dobře známý. Charakteristickou vlastností nežádoucích účinků bortezomibu je jejich reverzibilita. Z hematologické toxicity dominuje trombocytopenie, kdy podání bortezomibu je pravidelně provázeno cyklickým poklesem trombocytů na 60 % vstupních hodnot s normalizací hodnot do startu následujícího cyklu [Lonial, 2008]. Nejzávažnější toxicitou je periferní neuropatie. Podle klinických studií fáze II SUMMIT a CREST a klinických studií fáze III APEX a VISTA dosahuje incidence periferní neuropatie po aplikaci bortezomibu 35–55 % [Jagannath, 2004; Richardson, 2003; Richardson, 2005; San Miguel, 2008]. Ve většině případů došlo ke zlepšení polyneuropatie minimálně o 1 stupeň (79 % pacientů) a u více než poloviny nemocných došlo k vymizení příznaků charakterizujících periferní neuropatii [San Miguel, 2008]. Bylo prokázáno, že podání bortezomibu 1x týdně nebo aplikace bortezomibu podkožně zásadním způsobem snižuje četnost periferní neuropatie při zachování léčebné účinnosti [Brinthen, 2010; Moreau, 2011; viz odstavec výše „Optimalizační studie“]. Periferní neuropatie je nejzávažnějším problémem podobně jako u thalidomidu. Třebaže je u části nemocných reverzibilní, časná redukce dávky, rozložení režimu v čase („weekly“ režim) nebo možnost subkutánní aplikace jsou vhodné postupy k minimalizaci tohoto závažného nežádoucího účinku. Standardní profylaxi herpetických infekcí v klinických studiích je podání acykloviru v dávce 400 mg denně, třebaže v klinické praxi je použití dávky acykloviru 200 mg denně dostačující [Pour, 2009]. Dostatečný pitný režim a antidiarhoická medikace jsou dostačující k prevenci průjmů a hypotenze jako i dalších častých nežádoucích účinků aplikace bortezomibu popisovaných v rámci klinických studií.

#### 8. 4. 6 Dávkování bortezomibu

Klasickým dávkováním bortezomibu podle SPC léku je 1,3 mg/m<sup>2</sup>, den 1, 4, 8, 11; v 21denním cyklu, ale podle dostupných publikací je možné další snížení toxicity (hlavně PN) bez vlivu na PFS a OS i při týdenním („weekly“) režimu – aplikace 1., 8., 15., 22. den [Brinthen, 2010] – tabulka 8. 3. K dalšímu snížení toxicity či při nežádoucích účincích jsou redukčními kroky redukce

na 1,0 mg/m<sup>2</sup> a poté na 0,7 mg/m<sup>2</sup>. Nověji na základě optimalizačních studií se doporučuje podávat bortezomib podkožně, a pokud stav nevyžaduje intenzivnější režim, tak 1x týdně. Rovněž prvním redukčním krokem může být u intenzivního režimu nejen redukce dávky, ale i prodloužení intervalu na 1x týdně. Všechny nežádoucí účinky se daří zpravidla zvládat pomocí vhodných profylaktických opatření, případně přerušením a následným snížením dávky.

#### 8. 4. 7 Doporučení pro léčbu bortezomibem

- **Bortezomib je vysoce účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a imunomodulační látkou (především režim VRD) lze považovat za nejúčinnější dostupné režimy dobře tolerované nemocnými v primoléčbě v roce 2018. Jde současně o účinné režimy v relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib pro primoléčbu).**

- **Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a alkylační látkou (melfalan, cyklofosfamid) patří mezi účinné režimy v primoléčbě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Použití monoterapie až na výjimky nelze považovat za správný postup.**

- **Optimální dávkování není stanoveno. Podle SPC produktu je bortezomib v dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> s. c. nebo i. v. podáván v monoterapii či kombinaci ve dnech 1, 4, 8, 11 ve 21denním cyklu. Stávající doporučení však upřednostňují méně intenzivní režimy s prodloužením intervalu mezi dávkami (dny 1, 8, 15, 22 ve 28denním cyklu) a podkožní aplikací bortezomibu, které dosahují podobných léčebných výsledků se zásadním snížením nežádoucích účinků. U vysoce fragilních nemocných může být dávkování výrazně individuální (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Počet aplikací bortezomibu v případě dobré tolerance je regulován úhradovou vyhláškou – v kombinaci s melfalanem maximálně 52 aplikací (u dosud neléčených pacientů nevhodných k autologní transplantaci), u pacientů vhodných k autologní transplantaci pak v kombinaci s thalidomidem a dexametazonem 24 aplikací. Počet aplikací při progresi nemoci je limitován počtem 44 aplikací. V případě dobré tolerance může být režim podáván až do následné progresse (stupeň doporučení C úroveň důkazu IV).**

- **Bortezomib v kombinovaném režimu je doporučen jako lék první volby u nemocných s renálním selháním, u kterých může být použit bez nutnosti redukce dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

- **Bortezomib částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací, zvláště translokací IgH, a měl by proto být jedním z léků první volby u těchto nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Bortezomib nezvyšuje riziko tromboembolické nemoci. U nemocných s anamnézou či vysokým rizikem tromboembolické nemoci je jeho aplikace upřednostněna (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití acykloviru v dávce nejméně 200–400 mg 1x denně, zvýšený pitný režim a antidiarhoická medikace večer a následující den ráno po aplikaci bortezomibu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Subkutánní aplikace, časná redukce dávky nebo prodloužení intervalů mezi dávkami na 1x týdně a případně časná zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

#### 8. 4. 8 LITERATURA

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376:1311–1320.
2. Brinchen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:4745–4753.
3. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120:9–19.
4. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone compared with thalidomide and dexamethasone as induction before and consolidation therapy after double autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results from a randomized phase III study. *Lancet* 2010;379:2075–2085.
5. Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica* 2007;92:1149–1150.
6. Dimopoulos MA, Terros E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment

- in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976-4984.
7. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;389:519-527.
  8. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized Phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:2475-2482.
  9. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2018;32:383-390.
  10. Harousseau JL, Avet Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone (VD) versus reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 2010;114:354.
  11. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4630-4635.
  12. Hrusovsky I, Emmerich B, Von Rohr A, et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma - results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology* 2010;79:247-254.
  13. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study (CREST) of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-172.
  14. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. KC/SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006;91:929-934.
  15. Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:330-337.
  16. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide- lenalidomide or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114:1729-1735.
  17. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:2077-2084.
  18. Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008;143:222-229.
  19. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:4635-4641.
  20. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1411-1414.
  21. Mateos MV, Gutiérrez Norma C, Ramos ML, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. *Blood* 2011;118:4547-4553.
  22. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010;11:934-941.
  23. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood* 2014;124:1887-1893.
  24. Mateos MV, Brinchen S, Richardson PG, et al. Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Haematologica* 2014;99:1114-1122.
  25. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378:518-528.
  26. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al. Improved progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan; results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 2011;96(Suppl 1):S31.
  27. Minarik J, Pavlicek P, Pour L, et al. Czech Myeloma Group. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10:e0123866.
  28. Mitsiades CS, Mitsiades N, Hideshima TI, et al. Proteasome inhibition as a new therapeutic principal in hematological malignancies. *Curr Drug Targets* 2006;7:1341-1347.
  29. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-440.
  30. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016;127:2569-2574.
  31. Nieswizky R, Flinn Ian W, Rifkin R, et al. Efficacy and safety of free bortezomib - based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b upfront study. *Blood* 2011;118:653.

32. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 20. listopad 2015;33(33):3921–9.
33. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892–3901.
34. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101–5109.
35. Palumbo A, Gay F, Bringhen S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008;19:1160–1165.
36. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Improved Survival. *J Clin Oncol*. 1. března 2014;32(7):634–40
37. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754–766.
38. Petrucci T, Blau I, Corradini P, et al. Efficacy and safety of retreatment with bortezomib in patients with multiple myeloma: Interim results from retrieve, a prospective international phase 2 study. *Haematologica* 2010;95(Suppl 2):S152.
39. Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella - zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:151–153.
40. Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:4777–4783.
41. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609–2617.
42. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Assessment of proteasome inhibition for extending remissions (APEX) investigators. bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–2498.
43. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679–686.
44. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461–1469.
45. Rosiñol L, Cibeira MT, Mateos MV, et al. A phase III PETHEMA/GEM study of induction therapy prior autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: superiority of VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) over TD and VBMCP/ VBAD plus bortezomib. *Blood* 2010;116:307.
46. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. (PETHEMA/GEM) group: Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589–1596.
47. Roussel M, Robillard N, Moreau Ph, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) consolidation and lenalidomide maintenance in frontline Multiple myeloma patients: updated results of the IFM 2008 phase II VRD intensive programme. *Blood* 2011;118:1872.
48. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;28;359:906–917.
49. San Miguel JF, Schlong R, Khuageva NK, et al. Continued overall survival benefit after 5 years follow up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated multiple myeloma, and no increased risk of second primary malignancies: final results of the phase 3 VISTA trial. *Blood* 2011;118:653.
50. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 1. únor 2013;31(4):448–55
51. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946–2955.
52. Spicka I, Hajek R, Vytrasova M, et al. Bortezomib (Velcade) in relapsed/refractory multiple myeloma—the first experience in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk* 2005;144:638–640.
53. Taverna C, Voegeli J, Trojan A, et al. Bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma (MM) in Switzerland. *Haematologica* 2011;96(Suppl 1):S86.

## 8. 5 KARFILZOMIB

Karfilzomib je inhibitor proteasomu druhé generace. Jeho protinádorový účinek je zprostředkován selektivní a ireverzibilní inhibicí proteasomu v myelomových buňkách. Proteasom je zapojen do proteomového metabolismu buňky. Důsledkem jeho inhibice je hromadění nefunkčních proteinů a zásah do signálních drah, který způsobí narušení adheze myelomových buněk, potlačení angiogeneze, zastavení buněčného cyklu, omezení reparace genomové DNA a indukci apoptózy nádorových buněk [Kortuem, 2013; Moreau, 2014]. Karfilzomib má díky své odlišné chemické struktuře, biologickým vlastnostem, mechanismu účinku a ireverzibilitě inhibice proteasomu oproti inhibitoru první generace (bortezomib) několik výhod v podobě zvýšené účinnosti a bezpečnosti lékového profilu s absencí významnější neurotoxicity [Jagannath, 2010; Lonial, 2011; Siegel, 2013]. Překonání rezistence k bor-



tezomibu v preklinických studiích [Kuhn, 2007; Demo, 2007; Suzuki, 2009] bylo potvrzeno i v klinických studiích fáze I/II [Lonial, 2011].

Karfilzomib (Kyprolis®, Amgen) je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (KRd) od listopadu 2015 schválen v EU pro léčbu pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM), kteří absolvovali nejméně 1 předchozí linii léčby. Ve stejné indikaci je schválený režim karfilzomib v kombinaci s dexametazonem (Kd) v EU od června 2016. V České republice je režim KRd hrazen z prostředků zdravotního pojištění od listopadu roku 2017. Režim Kd nemá k lednu 2018 zatím stanovenou úhradu. Ve Slovenské republice není žádný z karfilzomibových režimů k lednu 2018 hrazen.

### 8. 5. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

Nejvýznamnější randomizované klinické studie fáze III u RRMM a NDMM s karfilzomibem jsou obsahem tabulky 8.4.1.

#### 8. 5. 1. 1 Karfilzomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

**Monoterapie:** Účinnost a bezpečnost karfilzomibu v dávce 20–27 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii byla u nemocných s RRMM testována v řadě klinických studií fáze II. PX-171-003-A1 byla klíčovou studií pro registraci léku v USA pro léčbu RRMM. Účinnost karfilzomibu v monoterapii byla potvrzena na souboru 266 významně předlčených nemocných (průměrně 5 léčebných linií) bortezomibem a imunomodulační látkou (thalidomid nebo lenalidomid). Většina pacientů byla refrakterní na poslední použitý režim. Celkové léčebné odpovědi (ORR) dosáhlo

24 % nemocných. Medián doby trvání léčebné odpovědi (*duration of response* – DOR) byl 7,8 měsíce [Siegel, 2012]. Randomizovaná klinická studie fáze III – FOCUS studovala protinádorový efekt karfilzomibu v dávce 27 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii u významně předlčených pacientů s RRMM proti podávání kombinace cyklofosfamidů s dexametazonem. U skupiny léčené karfilzomibem se statisticky významně zvýšil počet nemocných s dosaženou léčebnou odpovědí (ORR 19,1 % vs. 11,4 %;  $p = 0,0305$ ). U vysoce předlčené skupiny nemocných (medián 5 předchozích linií léčby) se nepodařilo dosáhnout prodloužení celkového přežití (10,2 vs. 10,0 měsíců;  $p = 0,417$ ) a přežití bez progresu onemocnění (3,7 vs. 3,3 měsíce;  $p = 0,247$ ) pomocí monoterapie v nízké dávce oproti kombinované paliativní léčbě (ve většině případů byl použit režim cyklofosfamid s kortikoidem). Jedním z nepřímých výstupů této studie je i doporučení používat karfilzomib ve vstupní vyšší dávce a v kombinovaném režimu nejméně s glukokortikoidy [Hájek, 2016].

**Karfilzomib s dexametazonem:** Ve studii fáze III – ENDEAVOR byl karfilzomib v dávce 56 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s dexametazonem (KD) porovnáván s režimem kombinující bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>) a dexametazon (VD). Ve skupině KD bylo dosaženo vyššího ORR (77 % vs. 63 %;  $p < 0,0001$ ; z toho CR 13 % vs. 6 %;  $p = 0,001$ ). Výsledky potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené KD (18,7 vs. 9,4 měsíce; HR 0,53,  $p < 0,0001$ ) [Dimopoulos, 2016]. V následné analýze byl potvrzen i přínos pro celkové přežití (47,6 vs. 40,4 měsíce; HR 0,79; 1-stranné  $p = 0,01$ ) [Dimopoulos, 2017]. Nejčastějším nežádoucím účinkem (stupeň > 3) byla hematologická toxicita v obou ramenech. Redukce

Tab. 8. 5. 1 Randomizované klinické studie fáze III s karfilzomibem

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/ $\geq$ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Carfilzomib vs. BSC [Hájek et al., 2016]	III/315 (R)	5 (3-17) <sup>R</sup>	19 % / 0,6 % vs. 11 % / 0 %	3,7 m vs. 3,3 m	10,2 m vs. 10,0 m
Car/Len/Dex vs. Len/Dex [Stewart et al., 2015, 2017]	III/792 (R)	2 (1-3) <sup>R</sup>	87 %/32 % vs. 67 %/9 %	26,3 m vs. 17,6 m	48,3 m vs. 40,4 m
Car/Dex vs. Bort/Dex [Dimopoulos et al., 2016, 2017]	III/929 (R)	2 (1-3) <sup>R</sup>	77 %/13 % vs. 63 %/6 %	18,7 m vs. 9,4 m	47,6 m vs. 40,0 m
Car/Mel/P vs. Bort/Mel/P [Facon et al., 2017]	III/955	0	84 %/26 % vs. 79 %/23 %	22,3 m vs. 22,1 m	NR
Car/Dex 1x týdně vs. Car/Dex 2x týdně	III/478 (R)	(2-3) <sup>R</sup>	NA	NA	NA

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progresu; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Car – karfilzomib; Len – lenalidomid; Dex – dexametazon; Bort – bortezomib; Mel – melfalan; P – prednison; BSC – nejlepší podpůrná léčba; m – měsíc; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; R – randomizovaná studie; <sup>R</sup> rozptyl

dávky byla méně často vyžadována v režimu s karfilzomibem (KD 23 % vs. 48 % VD), podobně to platilo o přerušení léčby (KD 14 % vs. VD 16 %). Četnost neuropatií  $\geq 2$  stupně byla významně nižší v karfilzomibové skupině oproti bortezomibové skupině (KD 6 % vs. VD 32 %). Hypertenze (stupeň  $> 3$ ) byla čtenější v karfilzomibové skupině (KD 9 % vs. VD 3 %), podobně to platilo pro srdeční selhání (5 % vs. 2 %) a dušnost (5 % vs. 2 %) [Dimopoulos, 2016].

Studie fáze III – ARROW porovnávala podání karfilzomibu v dávce 27 mg/m<sup>2</sup> (standardní dávkování vždy 2x týdně) v kombinaci s dexametazonem (KD) s podáváním karfilzomibu v jednorázové týdenní dávce 70 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci KD s cílem snížit náročnost léčby zvláště pro nemocné. Nábor do této klinické studie byl ukončen v roce 2016 (ClinicalTrials.gov. NCT02412878). Data nebyla doposud publikována, firmou však byl ohlášen pozitivní výsledek studie ve smyslu statisticky významně lepšího intervalu PFS ve skupině s jednorázovým podáním (medián PFS 11,2 měsíce vs. 7,6 měsíce u podání jednou za týden vs. dvakrát za týden, HR = 0,69; 95 % CI 0,54-0,88) [Amgen Press Release říjen 2017]. Tento fakt otvírá možnost využití jednoduššího režimu podání karfilzomibu v budoucnosti.

**Kombinované režimy:** Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s karfilzomibem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. V pilotních klinických studiích fáze I/II u RRMM hodnotících karfilzomib v kombinovaných režimech s jinými léky bylo dosaženo podle míry předléčení léčebné odpovědi v 33–87 % případů [Ziogas, 2017]. Pro registrační řízení byly zásadní výstupy z randomizovaných studií.

Studie fáze III – ASPIRE, ve které byl karfilzomib v dávce 27 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (KRd) porovnán s režimem lenalidomid a dexametazon (Rd). Ve skupině KRd bylo dosaženo vyššího počtu ORR (87,1 % vs. 66,7 %, z toho CR 31,8 % vs. 9,3 %; v obou případech  $p < 0,001$ ) a delšího mediánu DOR (28,6 vs. 21,2 měsíce). Výsledky analýzy potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené KRd (26,3 vs. 17,6 měsíce; HR = 0,69;  $p = 0,0001$ ) [Stewart, 2015]. V následné analýze s delší dobou sledování byl potvrzen i přínos u celkového přežití (48,3 vs. 40,4 měsíce; HR 0,79; jednostranné  $p = 0,0045$ ) [Stewart, 2017]. Nejčastějším nežádoucím účinkem (stupeň  $> 3$ ) byla hematologická toxicita v obou ramenech. Přerušení léčby bylo podobné (KRd 15,3 % vs. Rd 17,7 %). Četnost neuropatií  $\geq 3$ . stupně byla srovnatelná (KRd 2,6 % vs. Rd 3,1 %). Hypertenze (stupeň  $> 3$ ) byla čtenější v karfilzomibové skupině (KRd 4,3 % vs. Rd 1,8 %), obdobně tomu bylo u srdečního selhání (stupeň  $> 3$ )

(KRd 3,8 % vs. Rd 1,8 %) a dušnosti (KRd 2,8 % vs. Rd 1,8 %) [Stewart, 2015].

8. 5. 1. 2 Karfilzomib u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

**Monoterapie:** Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

8. 5. 1. 2. 1 Karfilzomib pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

**Karfilzomib s dexametazonem:** Významné klinické studie s touto kombinací nebyly doposud publikovány, neboť od zahájení testování u NDMM byl klinický výzkum zaměřen na trojkombinace.

**Kombinované režimy:** K dispozici je podobně jako v relapsu onemocnění řada klinických studií fáze I/II u nově diagnostikovaných nemocných jak vhodných, tak nevhodných k provedení autologní transplantace s využitím karfilzomibu v různých troj- a čtyřkombinacích. Pro registrační řízení budou zásadní výstupy z randomizovaných studií, na které se s ohledem na limitovaný rozsah textu zaměříme.

Studie fáze III – CLARION pro nemocné nevhodné k autologní transplantaci, ve které byl karfilzomib v dávce 36 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s melfalanem a prednisonem (CMP) porovnán oproti bortezomibu (1,3 mg/m<sup>2</sup>) s melfalanem a prednisonem (VMP), nedosáhla primárního cíle. Ve skupině KMP i VMP bylo dosaženo podobného počtu ORR (84,3 % vs. 78,8 %;  $p = 0,02$ ; z toho  $\geq$  CR 25,9 % vs. 23,1 %;  $p = 0,14$ ) a podobného mediánu PFS (22,3 vs. 22,1 měsíce; HR 0,91;  $p = 0,16$ ). Četnost závažných nežádoucích účinků ( $\geq 3$ . stupeň) byla v karfilzomibové skupině 74,7 % oproti 76,2 % v bortezomibové skupině. Četnost neuropatií  $\geq 2$ . stupně byla významně nižší v karfilzomibové skupině oproti bortezomibové skupině (2,5 % vs. 35,1 %) [Facon, 2017].

Studie fáze III – ENDURANCE pro NDMM u dospělých od 18 let nevhodných k autologní transplantaci, ve které je karfilzomib v dávce 36 mg/m<sup>2</sup> srovnáván oproti bortezomibu (1,3 mg/m<sup>2</sup>), v obou ramenech jde o kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem, ještě není ukončena a poskytne zásadní informace pro regulační kroky u NDMM (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01863550).

8. 5. 1. 2. 2 Karfilzomib pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Při velkém počtu klinických studií fází I/II je zde uvedena informace jen o klinických studiích fáze III. Studie fáze III FORTE u NDMM vhodných pro provedení myeloablativní léčby srovnávající indukční režim karfilzomib (36 mg/m<sup>2</sup>) s cyklofosfamidem a dexametazonem (KCD) oproti režimu karfilzomib (36 mg/m<sup>2</sup>) s lenalidomidem a dexametazonem (KRd). Všichni nemocní

následně podstoupí standardní myeloablativní léčbu následovanou 4 cykly konsolidační léčby ve stejném složení jako v indukční části protokolu (konsolidace KRd je však testovaná v krátké (4 cykly) nebo dlouhé variantě (12 cyklů). Průběžné hodnocení po indukční fázi u 309 nemocných prokázalo dobrou toleranci v obou ramenech studie. Ve skupině KRd bylo dosaženo vyššího ORR (96 % vs. 92 %; z toho CR 15 % vs. 6 %;  $p = 0,02$ ). Vyhodnocení zbytkového nádorového onemocnění (*minimal residual disease* – MRD; hodnoceno pomocí průtokové cytometrie/senzitivita  $10^{-5}$ ) po 6 měsících u dostupných nemocných (122 v KRd a 53 v CRd skupině) od zahájení léčby ukázalo lepší výsledky u skupiny nemocných léčených režimem KRd (MRD negativita 54 % vs. 30 %). Četnost nežádoucích účinků v indukční fázi protokolu byla v obou ramenech podobná. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla hematologická toxicita. Přerušeni léčby v indukční fázi bylo zaznamenáno u 4 % nemocných ve skupině KRd a 2 % ve skupině KCd. Četnost kardiální toxicity (3–4 stupně) byla podobná: 5 % v KRd a 4 % v KCd skupině [Gay, 2017].

### 8. 5. 3 Sběr krvetočných kmenových buněk a autologní transplantace

Signály z recentních klinických studií nenaznačují závažnější potíže se sběrem periferních krvetočných kmenových buněk, je-li v indukční fázi použitý karfilzomib s thalidomidem a dexametazonem. Ve studii fáze II byl sběr úspěšný ( $> 3 \times 10^6$  CD34+ buněk/kg hmotnosti pacienta) u 98 % (81/83) nemocných bez následného problému s přihojením [Sonneveld, 2015]. Ve výše uvedené klinické studii Gay et al. bylo při použití režimu KRd nutno provést systémová opatření ve smyslu prodloužení intervalu od ukončení režimu KRd v indukci do zahájení mobilizačního režimu (28 dnů jako minimum), aby mohlo dojít k bezproblémovému sběru krvetočných kmenových buněk v dostatečném množství pro nejméně dvě autologní transplantace [Gay, 2017].

### 8. 5. 4 Jiná závažná pozorování

Výraznou předností karfilzomibu oproti prvnímu proteasomovému inhibitoru bortezomibu je skutečnost, že nezpůsobuje závažnou polyneuropatii, ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Karfilzomib je tak možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií [Jagannath, 2010; Dimopoulos, 2017; Facon, 2017].

Existují omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientů s výchozí clearance kreatininu  $< 30$  ml/min. Karfilzomib lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku léku ([Badros,

2010], viz kapitola „Renální selhání“). Funkce ledvin má být posouzena při zahájení léčby a monitorována alespoň 1x měsíčně anebo v souladu se schválenými doporučeními pro klinickou praxi, zejména u pacientů s nižšími výchozími hodnotami clearance kreatininu ( $CrCl < 30$  ml/min). Dávkování má být vhodně upraveno na základě toxicity.

Karfilzomib je v kombinaci lenalidomidem a dexametazonem jedním z neúčinnějších režimů současnosti z pohledu dosažení rychlé a hluboké léčebné odpovědi (CR 32 % ve studii ASPIRE) [Stewart, 2015].

Optimální dávkování je problémem, neboť v registračních studiích je používána dávka v rozptylu 27–56 mg/m<sup>2</sup>, přičemž nejnovější studie (ARROW) ověřila možnost použití jedné týdenní dávky 70 mg/m<sup>2</sup> a jak se zdá úspěšně (doposud jen tisková zpráva firmy Amgen). Lze tedy očekávat, že pro různé kombinace a indikace budeme muset dlouhodobě používat různé dávkování i časování léku.

Karfilzomib v kombinovaném režimu KRd významně zlepšuje výstupy i u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. „*high-risk*“ na základě definice chromozomálních abnormalit). Ve studii ASPIRE byl ve skupině s vysokým rizikem léčených režimem KRd interval PFS 23,1 měsíce, což bylo o 9 měsíců více než ve skupině léčených režimem Rd (HR 0,70;  $p < 0,08$ ) [Avet-Loiseau, 2016]. Při použití dvojkombinace KD ve studii ENDEAVOR nejsou výsledky u „*high-risk*“ podskupiny klinicky přesvědčivé, třebaže i zde byly výsledky statisticky významně lepší oproti kontrolní skupině. Ve skupině pacientů s vysokým rizikem léčených režimem KD byl interval PFS 8,8 měsíce, což bylo o 2,8 měsíce více než ve skupině pacientů léčených režimem VD (HR 0,65;  $P = 0,0075$ ) [Chng, 2017].

### 8. 5. 5 Vedlejší účinky a tolerance karfilzomibu

Karfilzomib má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytujících se kumulativní toxicity a neurotoxicity [Siegel, 2010; Vij, 2012; Jagannath, 2010; Martin, 2012; Stewart, 2015; Dimopoulos, 2017]. Nejčastějším nežádoucím účinkem je hematologická toxicita, únava, nevolnost, průjem, dušnost, horečka a hypertenze.

Většina nežádoucích účinků karfilzomibu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušeni podávání, případně úpravou dávky léku. Problematika vlivu karfilzomibu na srdeční funkce byla podrobně studovaná v několika randomizovaných klinických studiích. Nebyl zjištěn žádný specifický marker, specifické vyšetření, které by bylo v reálné praxi použitelné pro definování skupiny nemocných s kontraindikací karfilzomibu. Z dostupné extenzivní analýzy kardiologické problematiky karfilzomibu u více



než 1 000 nemocných zařazených do randomizovaných studií vyplynulo, že riziko možných kardiologických nežádoucích účinků se zvyšuje s použitím vyšší dávky karfilzomibu a preexistujícím poškození srdce. V některých studiích fáze 2 byla zaznamenána vyšší četnost i u věkové skupiny nad 75 let. Současně bylo potvrzeno, že tyto události neměly vliv na zvýšení četnosti přerušení studie či smrti z důvodu tohoto nežádoucího účinku [Chari, Blood 2018, v tisku]. Na základě získaných zkušeností bylo doporučeno především aktivně pátrat po nové hypertenzi či dekompenzaci stávající hypertenze při zahájení a v průběhu léčby karfilzomibem a tuto hypertenzi aktivně medikamentózně stabilizovat. Současně bylo doporučeno zvažovat redukci i. v. hydratace ve vstupním doporučení, neboť hypervolemie se může podílet na kardiální dekompenzaci. Podobně je doporučeno aktivně pátrat po klinických příznacích srdečního selhání a hypervolemie v průběhu léčby karfilzomibem a aktivně na ně reagovat [Chari, Blood 2018, v tisku].

### 8. 5. 6 Dávkování karfilzomibu

Optimální dávka karfilzomibu není stanovena. Podle SPC léku se karfilzomib podává intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván nejprve v dávce 20 mg/m<sup>2</sup> i. v. v den 1 a den 2. V případě tolerance léku se dávka následně ode dne 8 prvního cyklu zvyšuje na 27 mg/m<sup>2</sup>. Léčba pokračuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo do dosažení maximálního počtu 18 cyklů. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 20 mg/m<sup>2</sup> a 15 mg/m<sup>2</sup>. Toto dávkování však platí jen při použití režimu karfilzomib-lenalidomid-dexametazon. Pro režim karfilzomib-dexametazon je cílovou dávkou 56 mg/m<sup>2</sup>.

Ke snížení rizika rozvoje renální insuficience a syndromu nádorového rozpadu při podávání karfilzomibu byla nejprve doporučena dostatečná hydratace pitným režimem a podáním 250–500 ml fyziologického roztoku i. v. před aplikací karfilzomibu a podle potřeby po ní. Toto opatření se však v reálné praxi může podílet na kardiálním selhání, zvláště pokud se současně projeví nežádoucí účinek, tj. vznik nebo zhoršení hypertenze. Na základě zkušeností je dnes doporučena jen limitovaná hydratace (např. jen 1x týdně 250 ml i. v., a to jen v prvním cyklu). Jde o aktuální rozhodnutí lékaře. Jako u všech proteasomových inhibitorů je i zde doporučena profylaxe herpetických infekcí [Kyprolis® SPC, 2017].

### 8. 5. 7 Doporučení pro léčbu karfilzomibem

• **Karfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem nejméně po 1 léčběné linii v kombinaci**

**s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Karfilzomib nemá být používán v monoterapii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib), ale nejméně s dexametazonem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa).**

• **Karfilzomib se podává intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván nejprve v dávce 20 mg/m<sup>2</sup> i. v. V případě tolerance léku se následně ode dne 8 prvního cyklu dávka zvyšuje na 27 mg/m<sup>2</sup> v případě režimu s lenalidomidem a dexametazonem (režim KRd) a na 56 mg/m<sup>2</sup> v případě kombinace kombinace s dexametazonem (režim KD). Léčba pokračuje do progresse onemocnění podle SPC léku (pro režim KRd je podání karfilzomibu limitované na 18 měsíců) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Při použití karfilzomibu je doporučeno aktivně řešit problematiku hypertenze a hypervolemie vstupně i v průběhu léčby, neboť se mohou podílet na vzniku srdečního selhání u predisponovaných jedinců a starších nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

## 8. 5. 8 LITERATURA

1. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1174–1180.
2. Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Phase II study of carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal insufficiency. *J Clin Oncol* 2010;28:8128.
3. Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* 2007;67:6383–6391.
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38.
5. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2017;18:1327–1337.
6. Facon F, Lee JH, Moreau P, et al. Phase 3 study (CLARION) of carfilzomib, melphalan, prednisone (KMP) v bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Clin Lymph MyelomaLeuk* 2017;17:e26–e27.



7. Gay F, Scalabrini DR, Belotti A, et al. A randomized study of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone induction in newly diagnosed myeloma patients eligible for transplant. high efficacy in high- and standard-risk patients. *Blood* 2017;130:4541.
8. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* 2016;31:107-114.
9. Chari A, Stewart KA, Stuart D, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) clinical trials. *Blood* in press 2018.
10. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 2017;31:1368-1374.
11. Jagannath S, Vij R, Kaufman JL, et al. Long-term treatment and tolerability of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (CFZ) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM). *Blood* 2010;116:1953.
12. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 2007;110:3281-3290.
13. Kyprolis (karfilzomib), Souhrn údajů o přípravku, Amgen 2017
14. Lonial S, Boise LH. Current advances in novel proteasome inhibitor - based approaches to the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncology* 2011;25(Suppl 2):25-31.
15. Martin TM, Vij R, Badros A et al. Carfilzomib is associated with a low rate of typically mild to moderate, non-dose limiting treatment-emergent peripheral neuropathy. *Haematologica* 2012;97:325.
16. Siegel DS, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753-1761.
17. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120:2817-2825.
18. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. Results of PX-171-003-A1, an open-label, single-arm, phase 2 (Ph2) study of carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (MM). *Blood* 2010;116:985.
19. ClinicalTrials.gov. NCT02412878. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02412878?term=NCT02412878&rank=1> (Accessed July 2017).
20. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Aspire Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
21. Stewart AK, Siegel D, Ludwig H, et al. Overall survival (OS) of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Krd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd): Final analysis from the randomized phase 3 ASPIRE trial. *Blood* 2017;130:743.
22. Suzuki E, Demo S, Arastu-Kapur S, et al. Bortezomib resistant cell

lines have increased proteasome levels but remain sensitive to carfilzomib. *Blood* 2009;114:2852.

23. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;119:5661-5670.

24. Ziogas DC, Terpos E, Kastritis E and Dimopoulos MA. An overview of the role of carfilzomib in the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1883-1897.

## 8. 6 IXAZOMIB

Ixazomib je první perorální inhibitor proteasomu. Jeho protinádorový účinek je zprostředkován selektivní a reverzibilní inhibicí proteasomu v myelomových buňkách. Přednostně se váže na 20S proteasom, který inhibuje. Lék má charakteristickou chemickou strukturu a kratší disociační poločas ve srovnání s inhibitorem proteasomu první generace – bortezomibem [Kupperman, 2010]. Ixazomib má oproti bortezomibu několik výhod v podobě bezpečnějšího lékového profilu s absencí významné neurotoxicity a možnosti perorálního podání.

Ixazomib („Ninlaro, Takeda“) získal v listopadu 2015 od amerického FDA a v listopadu 2016 od Evropské lékové agentury (EMA) souhlas ke klinickému použití v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (Rd) při léčbě pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby. V České republice probíhal do listopadu 2017 specifický léčebný program, ve kterém bylo léčeno více než 167 nemocných. Na Slovensku v rámci NPP („Named patient program“) bylo léčených 190 nemocných. Lék nemá zatím k 1. 1. 2018 stanovenou úhradu ani v České republice, ani na Slovensku.

### 8. 6. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

Výsledky randomizovaných klinických studií fáze III a vybraných kombinovaných režimů jsou uvedeny v tabulce 8. 6. 1.

#### 8. 6. 1. 1 Ixazomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

**Monoterapie:** Klinická účinnost ixazomibu v monoterapii u pacientů s RRMM byla prokázána ve dvou studiích fáze I, a to u výrazně předléčených nemocných, včetně pacientů dříve exponovaných léčbou bortezomibem a lenalidomidem. Do každé studie bylo zařazeno 60 pacientů, kterým byl ixazomib jako jediná účinná látka podáván jedenkrát týdně (1., 8. a 15. den 28denního cyklu) nebo dvakrát týdně (1., 4., 8. a 11. den 21denního cyklu). Účinnost byla prokázána v léčebných režimech s podáváním ixazomibu jak jedenkrát, tak i dvakrát

Tab. 8. 6. 1 Klinická účinnost ixazomibu u pacientů s MM

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/ ≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Ixa ± Dex <sup>Y</sup> [Kumar et al., 2013]	II/32	2	16 % <sup>S</sup> , 34 % <sup>+</sup> /6 % <sup>S</sup>	12,4 m <sup>EFS</sup>	6 m: 96 %
Ixa/Len/Dex [Richardson et al., 2013]	I-II/64	0	93 %/24 %	NA	NA
Ixa [Kumar et al., 2014]	I/60	6	18 %/0 %	NA	NA
Ixa [Richardson et al., 2014]	I/55	4	15 %/2 %	NA	NA
Ixa/Len/Dex [Kumar et al., 2014]	I-II/65	0	92 %/27 %	1 y: 88 %	NA
Ixa/Cy300mg/Dex vs. Ixa/C400 mg/Dex [Dimopoulos et al., 2015]	II/60 (R)	0	80 %/10 % vs. 73 %/10 %	1 y: 68 % vs. 91 %	NR
Ixa4,0mg/Dex vs. Ixa5,5mg/Dex [Kumar et al., 2015, 2016]	II/71 (R)	4 (2-8) <sup>R</sup> vs. 4 (2-5) <sup>R</sup>	31 %/3 % vs. 54 %/3 %	8,4 m <sup>EFS</sup>	1 y: 96 %
Ixa/Pom/Dex [Krishnan et al., 2016]	I-II/25	2	44 %/0 %	NA	NA
Ixa/Len/Dex vs. Placebo/Len/Dex [Moreau et al., 2016]	III/722 (R)	1 (1-3) <sup>R</sup>	78 %/12 % vs. 72 %/7 %	20,6 m vs. 14,7 m	NR
Ixa/Thal/Dex [Zweegman et al., 2017]	II/120	0	81 %/10 %	NA	NA

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progresu; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; EFS – přežití bez události; Ixa – ixazomib; Len – lenalidomid; Dex – dexametazon; Pom – pomalidomid; Thal – thalidomid; Cy – cyklofosfamid; m – měsíc; y – rok; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; R – randomizovaná studie; <sup>R</sup> – rozptýl; <sup>Y</sup> – pacientům nedostatečně odpovídajícím na Ixa přidán Dex; <sup>S</sup> – pacienti pouze s monoterapií; <sup>+</sup> – navýšení ORR po započítání pacientů s navýšením o Dex

týdně, přičemž u 18 % a 15 % pacientů bylo dosaženo alespoň částečné odpovědi [Kumar, 2014; Richardson, 2014]. Podobná účinnost byla potvrzena v další studii, ve které byl při nedostatečné účinnosti přidáván dexametazon a byla také testována různá dávka ixazomibu (4,0 a 5,5 mg) [Kumar, 2013; Kumar, 2015].

**Kombinované režimy:** K dispozici jsou výsledky několika vstupních klinických studií fáze I/II u RRMM hodnotící ixazomib v kombinovaných režimech s jinými léky. Paradoxně však byla nejprve testována kombinace s lenalidomidem a dexametazonem u nově diagnostikovaných nemocných (viz níže). K dispozici jsou jen limitované údaje o účinnosti ixazomibu v kombinaci s cyklofosfamidem-dexametazonem, melfalanem-prednisonem, panobinostatem-dexametazonem, pomalidomidem-dexametazonem a thalidomidem a dexametazonem, které potvrzují možnost ixazomibu jako partnerské účinné látky v kombinovaných režimech [Dimopoulos, 2015; Ludwig, 2017; Krishnan,

2016; Reu, 2015; Voorhees, 2015; Zweegman, 2017]. Rozbor jednotlivých studií fáze I a II je nad rámec této publikace. Je však podstatné konstatovat, že na základě výsledků fází I/II jak u RRMM, tak i NDMM bylo rozhodnuto pokračovat ve všech následných randomizovaných studiích s dávkou 4 mg v týdenním režimu (den 1, 8, 15) v cyklu á 28 dnů.

Ve studii fáze III („TOURMALINE-MM1“) je ixazomib v dávce 4 mg v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (Ixa/Len/Dex) porovnáván s režimem placebo – lenalidomidem a dexametazonem (Len/Dex). Ve skupině Ixa/Len/Dex bylo dosaženo vyššího počtu ORR (78,3 % vs. 71,5 % p = 0,04; z toho CR 14 % vs. 8 %). Výstupy analýzy potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené Ixa/Len/Dex (20,6 vs. 14,7 měsíce; HR = 0,74; p = 0,01) [Moreau, 2016]. Nejčastějším nežádoucím účinkem (stupeň > 3) byla hematologická toxicita v obou ramenech. Přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo podobné (Ixa/



ROZŠIŘTE SVÉ MOŽNOSTI LÉČBY.  
ROZŠÍŘÍTE I TY JEJICH.

Představujeme Vám NINLARO<sup>®</sup> (ixazomibum):  
první a zatím jediný perorálně podávaný  
inhibitor proteasomu.

Přípravek NINLARO<sup>®</sup> v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem prokázal prodloužení mediánu PFS ve srovnání s kombinací placebo + len/dex.<sup>1</sup>

Terapeutické indikace: Přípravek NINLARO<sup>®</sup> v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu!

## Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název:** NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg). NINLARO 3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg). NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg). **Indikace:** Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka přípravku NINLARO je 4 mg, podávaná perorálně jednou týdně 1., 8. a 15. den 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg, podávaná perorálně denně od 1. do 21. dne 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg, podávaná 1., 8., 15. a 22. den 28denního léčebného cyklu. Před zahájením nového cyklu léčby absolutní počet neutrofilů má být  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , počet trombocytů má být  $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$  a nehematologické toxicity se obvykle mají vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu  $\leq$  stupeň 1. **Zpoždění nebo vynechání dávky:** V případě, že dojde ke zpoždění nebo vynechání dávky přípravku NINLARO, má se tato dávka užít jen tehdy, pokud je časový odstup od následující plánované dávky  $\geq 72$  hodin. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se dávka opakovat, ale má se pokračovat v užívání v době další plánované dávky. **Úprava dávkování:** Při výskytu středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater, těžké poruchy funkce ledvin nebo konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu je doporučena snížená dávka 3 mg. V případě překrývajících se toxicit, jako jsou trombocytopenie, neutropenie a vyrážka, se u přípravku NINLARO a lenalidomidu doporučuje postup střídavé úpravy dávky. U těchto toxicit je prvním krokem při úpravě dávky vysazení/snížení dávky lenalidomidu. Postup při snižování dávky u těchto toxicit naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro lenalidomid. Postup při snižování dávky přípravku NINLARO je uveden v Tabulce 1 a pokyny pro úpravu dávky jsou uvedeny v tabulce 2 v Souhrnu údajů o přípravku pro Ninlaro. **Souběžně podávané léčivé přípravky:** U pacientů léčených přípravkem NINLARO je třeba zvážit antivirovou profylaxi ke snížení rizika reaktive herpes zoster. U pacientů léčených přípravkem NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem se doporučuje tromboprofylaxe, která má vycházet z vyhodnocení rizik a klinického stavu pacienta. **Starší pacienti:** U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky přípravku NINLARO. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky přípravku NINLARO. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená dávka 3 mg. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min) není nutná úprava dávky přípravku NINLARO. Snížená dávka 3 mg se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu. Přípravek NINLARO není dialyzovatelný. **Způsob podání:** Přípravek NINLARO je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění\*:** Vzhledem k tomu, že se přípravek NINLARO podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, je třeba si přečíst další zvláštní upozornění a opatření pro použití v Souhrnu údajů o přípravku těchto léčivých přípravků. Při léčbě přípravkem NINLARO byla hlášena trombocytopenie, přičemž k největšímu poklesu počtu trombocytů došlo obvykle mezi 14.-21. dnem každého 28denního cyklu a k obnovení výchozích hodnot došlo před zahájením dalšího cyklu. V případě závažných příznaků gastrointestinální toxicity (stupeň 3-4) se má provést úprava dávky. V případě závažných gastrointestinálních příhod se doporučuje sledovat hladinu draslíku v séru. U pacienta má být sledován případný výskyt příznaků periferní neuropatie. Pacienti s nově vzniklou nebo zhoršující se periferní neuropatií mohou vyžadovat úpravu dávky. Při léčbě přípravkem NINLARO byla hlášena výskyt periferního otoku. U pacienta mají být vyhodnoceny základní příčiny a dle potřeby mu má být poskytnuta podpůrná péče. Dávka dexamethasonu má být upravena. Při léčbě přípravkem NINLARO byla hlášena vyrážka. Vyrážka má být léčena podpůrnou péčí nebo úpravou dávky v případě stupně 2 či vyššího. Při léčbě přípravkem NINLARO byla méně často hlášena poškození jater vyvolaná lékem. Jaterní enzymy mají být pravidelně sledovány a dávka má být upravena pro příznaky stupně 3 nebo 4. Ženy léčené přípravkem NINLARO se mají vyhnout otěhotnění. U pacientů užívajících přípravek NINLARO se vyskytl syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). U pacientů, u kterých se PRES vyskytl, NINLARO vysadte. Silné induktoř mohou snižovat účinnost přípravku NINLARO, a proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných induktořů CYP3A, jako např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná. **Lékové interakce: Inhibitory CYP:** Souběžné podávání ixazomibu a klarithromycinu (silný inhibitor CYP3A) nebo souběžné podávání ixazomibu se silnými inhibitory CYP1A2 nevedlo ke klinicky významné změně v systémové expozici ixazomibu. **Induktoř CYP:** Souběžné podávání ixazomibu s rifampicinem vedlo ke snížení hodnoty  $C_{\text{max}}$  ixazomibu o 54 % a hodnoty AUC o 74 %. Proto se současně podávání silných induktořů CYP3A s ixazomibem nedoporučuje. **Účinek ixazomibu na jiné léčivé přípravky:** Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází prostřednictvím inhibice nebo indukce CYP k interakci s jinými léčivými. **Transportní interakce:** Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází k transportní interakci s jinými léčivými. **Perorální kontraceptiva:** Pokud se přípravek NINLARO podává společně s dexamethasonem (slabý až střední induktoř CYP3A4 i jiných enzymů a transportérů), je třeba vzít v úvahu riziko snížené účinnosti perorálních kontraceptiv. Ženy, které používají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pacientky a pacienti ve fertilním věku musí během léčby a 90 dní po jejím ukončení používat účinné antikoncepční metody. **Těhotenství:** Podávání přípravku NINLARO se v těhotenství nedoporučuje, protože je-li podán těhotné ženě, může způsobit poškození plodu. Údaje o podávání přípravku NINLARO těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. **Kojení:** Není známo, zda se přípravek NINLARO nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Nejsou dostupné žádné údaje získané u zvířat. Riziko pro novorozence / kojení nelze vyloučit, a proto má být kojení přerušeno. **Fertilita:** U přípravku NINLARO nebyly provedeny žádné studie fertility. **Nežádoucí účinky\*:** Přípravek NINLARO se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další nežádoucí účinky naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro tyto léčivé přípravky. **Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, trombocytopenie, neutropenie, periferní neuropatie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, bolest zad, periferní otok. **Časté:** Herpes zoster. **Ukončení léčby:** U každého nežádoucího účinku došlo k ukončení léčby jedním nebo několika ze tří léčivých přípravků u  $\leq 1\%$  pacientů v režimu NINLARO. **Trombocytopenie:** U tří procent pacientů v režimu NINLARO a u 1 % pacientů v režimu placebo byl během léčby počet krevních destiček  $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$ . Méně než 1 % pacientů v obou režimech mělo během léčby počet krevních destiček  $\leq 5\ 000/\text{mm}^3$ . K ukončení léčby jedním nebo několika ze tří léčivých přípravků došlo kvůli trombocytopenii u  $< 1\%$  pacientů v režimu NINLARO a u 1 % pacientů v režimu placebo. Trombocytopenie nevedla k nárůstu hemoragických příhod ani transfuzi krevních destiček. **Gastrointestinální toxicity:** Průjem vedl k ukončení léčby jedním nebo několika ze tří přípravků u 1 % pacientů v režimu NINLARO a u  $< 1\%$  pacientů v režimu placebo. Ostatní nežádoucí účinky viz úplné znění SPC. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek). **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Druh obalu a obsah balení:** PVC-Al/Al blistr zatavený do pouzdra, které obsahuje jednu tobolku. Tři pouzdra s jedním blistrem jsou zabalena do jedné krabičky. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Přípravek NINLARO je cytotoxický. Tobolku vyjměte až těsně před užitím. Tobolky se nesmějí otvírat ani drtit. Je třeba zamezit přímému kontaktu s obsahem tobolky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1094/001, EU/1/16/1094/002, EU/1/16/1094/003. **Datum poslední revize:** 18. 09. 2017.

**Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.**

\*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC Ninlaro

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Panorama Business Center, Škrétkova 490/12, 120 00 Praha 2 | [www.takeda.cz](http://www.takeda.cz)





Len/Dex 17 % vs. 14 % Len/Dex). Četnost neuropatií byla srovnatelná (Ixa/Len/Dex 27 % vs. Len/Dex 22 % všechny stupně;  $\geq 3$ . stupeň Ixa/Len/Dex 2 % vs. Len/Dex 2 %). Mezi nehematologické toxicity se stupněm  $\geq 3$  patřily: průjem (Ixa/Len/Dex 6 % vs. Len/Dex 3 %), kožní reakce (rash) (5 % vs. 2 %) a arytmie (6 % vs. 3 %) [Moreau, 2016].

#### 8. 6. 1. 2 Ixazomib u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

**Monoterapie:** Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

#### 8. 6. 1. 2. 1 Ixazomib pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

**Kombinované režimy:** K dispozici je řada klinických studií fáze I/II u nově diagnostikovaných nemocných jak vhodných, tak nevhodných k provedení autologní transplantace s využitím ixazomibu v různých troj- a čtyřkombinacích. Jejich rozbor je nad rámec tohoto sdělení. Pro registrační řízení byly důležité dvě studie fáze I/II testující toleranci a účinnost kombinace ixazomibu s lenalidomidem a dexametazonem a následně dlouhodobého podávání ixazomibu. Studie hodnotily jedenkrát týdně podávaný ixazomib v kombinaci s Len/Dex (4 mg ixazomibu 1., 8. a 15. den 28denního cyklu, plus Len/Dex) a dvakrát týdně podávaný ixazomib v kombinaci s Len/Dex (3 mg ixazomibu 1., 4., 8. a 11. den 21denního cyklu, plus Len/Dex). V obou studiích byli pacienti léčeni fixním počtem indukčních cyklů v trojkombinačním režimu a následně i udržovací léčbou ve formě ixazomibu v monoterapii ve stejném schématu. Ve studiích bylo dosaženo u 58 % a 67 % pacientů léčebné odpovědi lepší než velmi dobré parciální remise ( $\geq$  VGPR). Výsledky potvrdily, že léčbu lze vést dlouhodobě, neboť část nemocných zůstala na léčbě po dobu delší než 4 roky a prokázala prohloubení odpovědi na udržovací léčbě [Kumar, 2014; Richardson, 2013]. U NDMM probíhají nyní klíčové randomizované studie fáze III. Ve studii fáze III TOURMALINE-MM2 (NCT01850524) je Ixa/Len/Dx porovnáván s kombinací placebo-Len/Dex na souboru NDMM nevhodných k autologní transplantaci ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii. Nábor do studie je již dokončen. Ve studii fáze III („TOURMALINE-MM4“) je porovnáván ixazomib s placebem jako udržovací léčbou pacientů s NDMM, kteří odpověděli na indukční terapii a jsou nevhodní pro provedení autologní transplantace. Nábor do studie je stále otevřen.

Data z českého RMG registru potvrzují účinnost ixazomibu v reálné klinické praxi podobně jako v jiných zemích [Terpos, 2017]. Ve společné publikaci s řeckými a anglickými kolegy jsme analyzovali účinnost ixazomibu v reálné praxi u RRMM. Léčba režimem Ixa/Len/

Dex dosáhla ORR u 68,5 % pacientů s odhadovaným mediánem PFS 27,6 měsíců [Terpos, 2017].

#### 8. 6. 1. 2. 2 Ixazomib pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Dosud proběhlo a probíhá několik klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s ixazomibem u NDMM. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Žádná z významných studií doposud (k lednu 2018) nebyla publikovaná *in extenso*. Do jedné z klíčových studií zaměřené na udržovací léčbu ixazomibem byl již nábor ukončen. Jedná se o randomizovanou klinickou studii fáze III („TOURMALINE-MM4“) porovnávající ixazomib s placebem jako udržovací léčbou u pacientů s NDMM po provedení autologní transplantace.

#### 8. 6. 2 Jiná závažná pozorování

U pacientů s MM s těžkou poruchou funkce ledvin nebo onemocněním ledvin v konečném stadiu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin farmakokinetická studie potvrdila vyšší expozici ixazomibu o 38 %, resp. 39 %. Na základě těchto zjištění je doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním ledvinovým selháním podávání nižší dávky ixazomibu, a to 3,0 mg. V případě lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin redukce dávky není nutná [Gupta, 2016, Ninlaro SPC].

Zvýšená expozice ixazomibu byla prokázána i u nemocných se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (o 27 %, resp. o 20 %), což i v těchto případech vedlo ke snížení dávky ixazomibu na 3,0 mg [Gupta, 2016, Takeda SPC].

Ixazomib v kombinovaném režimu Ixa/Len/Dex významně zlepšuje výstupy u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. vysoké riziko na základě definice chromozomálních abnormalit) a podle výstupů z této studie je možné, že toto riziko překonává. Ve studii „TOURMALINE-MM1“ byl ve skupině s vysokým rizikem léčených režimem Ixa/Len/Dex interval PFS 21,4 měsíce, což bylo o 12 měsíců více než ve skupině léčených režimem Len/Dex (HR 0,543;  $p = 0,02$ ) [Avet-Loiseau, 2017]. Za zdůraznění stojí, že u populace pacientů s obzvláště špatnou prognózou, kterým byla podávána kombinace Ixa/Len/Dex, byl medián PFS podobný jako u celkové „*intent-to-treat*“ populace (medián PFS při kombinaci Ixa/Len/Dex činil 21,4 měsíce u pacientů s vysokým rizikem proti 20,6 měsíce u celkové populace a pacientů se standardním rizikem). Interval PFS byl významně lepší, i pokud se k vysoce rizikové skupině přidali nemocní s amplifikací 1q21 (HR, 0,664). Třebaže tato analýza nebyla mezi primárními cíli studie, jde o významné sdělení, neboť pro tento typ nemocných

jsme doposud neměli k dispozici významně účinnou léčbu. Přínos 12 měsíců je klinicky významný. Jde o první takto významné pozorování (stejně výsledky jako pro skupinu se standardním rizikem) z randomizovaných klinických studií. Mělo by být validováno další klinickou studií.

### 8. 6. 3 Vedlejší účinky a tolerance ixazomibu

Ixazomib má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a limitované neurotoxicity [Moreau, 2016]. Nejčastějším nežádoucím účinkem je mírná hematologická toxicita (v kombinaci s lenalidomidem je významnější), únava, nevolnost, gastrointestinální toxicita (zvláště průjem, nevolnost nebo zvracení) a kožní toxicita. Většina nežádoucích účinků se vyskytuje jen v nízkém stupni. Pro vývoj kombinovaných režimů je povzbudivé, že přidání ixazomibu do kombinace s lenalidomidem a dexametazonem („TOURMALINE-MM1“) má podobnou míru vedlejších účinků při srovnání kombinace ixazomib-RD s kombinací placebo-Len/Dex (98 % vs. 99 %), včetně závažných vedlejších účinků (47 % vs. 49 %). Míra ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku byla obdobná v obou režimech, což dovoluje dlouhodobou aplikaci režimu [Moreau, 2016]. Většina nežádoucích účinků ixazomibu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušáním podávání, případně úpravou dávky léku.

### 8. 6. 4 Dávkování a délka léčby

Vstupní dávka ixazomibu je stanovena na 4 mg v týdenním podání (den 1, 8, 15) v cyklu á 28 dnů. Léčba pokračuje do progresse onemocnění podle SPC léku. Prvním redukčním krokem je dávka 3 mg. Ixazomib se podává jako citrát-esterové proléčivo ixazomib-citrát, který se za fyziologických podmínek rychle a úplně hydrolyzuje na svou biologicky aktivní formu, ixazomib. Na rozdíl od dávkování podle plochy tělesného povrchu (BSA), které se využívá při podávání bortezomibu a karfilzomibu, se v případě ixazomibu pracuje s jednoduchým fixním dávkovacím schématem, neboť populační farmakokinetická (PK) analýza prokázala, že ixazomib má vysokou orální dostupnost a velikost těla nemá na expozici léku žádný vliv [Gupta, 2015]. Optimální dávkování bude ještě předmětem zkoumání. Zdá se, že lze využít intenzivnějšího režimu s ixazomibem podávaným 2x týdně, který je nyní testován v klinických studiích fáze II.

Důležité pro praxi je to, že podávání ixazomibu v dávce 4 mg po jídle s vysokým obsahem tuku snižuje rychlost a rozsah perorální absorpce. Doporučeno je

proto podávat ixazomib alespoň hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle [Ninlaro SPC].

### 8. 6. 5 Doporučení pro léčbu ixazomibem

• **Ixazomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem po 1–3 léčebných liniích v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Ixazomib se podává perorálně jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle ve vstupní dávce 4 mg jednou týdně (den 1, 8, 15) v 28denních cyklech. Léčba pokračuje do progresse onemocnění podle SPC léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Ixazomib v kombinovaném režimu Ixa/Len/Dex významně zlepšuje výstupy u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. vysoké riziko na základě definice chromosomálních abnormalit včetně skupiny nemocných s amplifikací 1q21) a dle jedné randomizované studie tuto negativní prognózu překonává (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

### 8. 6. 6 LITERATURA

1. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017;130:2610–2618.
2. Dimopoulos MA, Grosicki S, Jedrzejczak WW, et al. Randomized phase 2 study of the all-oral combination of investigational proteasome inhibitor (PI) ixazomib plus cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (ICd) in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are transplant-ineligible (NCT02046070). *Blood* 2015;126:26.
3. Gupta N, Zhao Y, Hui AM, et al. Switching from body surface area-based to fixed dosing for the investigational proteasome inhibitor ixazomib: a population pharmacokinetic analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:789–800.
4. Gupta N, Hanley MJ, Harvey RD, et al. A pharmacokinetics and safety phase 1/1b study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis. *Br J Haematol* 2016;174:748–759.
5. Gupta N, Hanley MJ, Venkatakrishnan K, et al. Pharmacokinetics of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in solid tumour patients with moderate or severe hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:728–738.
6. Krishnan AY, Kapoor P, Palmer J, et al. A phase I/II study of ixazomib (Ix), pomalidomide (POM), dexamethasone (DEX) in relapsed refrac-

- tory (R/R) multiple myeloma: Initial results. *J Clin Oncol* 2016;34:8008.
7. Kupperman E, Lee EC, Cao Y, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer Res* 2010;70:1970–1980.
  8. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124:1047–1055.
  9. Kumar S, Roy V, Reeder C, et al. Phase 2 trial of single agent MLN9708 in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood* 2013;122:1944.
  10. Kumar S, Laplant B, Reeder CB, et al. Randomized phase 2 trial of two different doses of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood* 2015;126:3050.
  11. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1503–1512.
  12. Ludwig H, Pönisch W, Egle A, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma during treatment with ixazomib-thalidomide-dexamethasone followed by ixazomib maintenance. *Blood* 2017;130:1857.
  13. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621–1634.
  14. Reu FJ, Valent J, Malek E, et al. A Phase I study of ixazomib in combination with panobinostat and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2015;126:4221.
  15. Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2014;124:1038–1046.
  16. Richardson PG, Hofmeister CC, Rosenbaum CA, et al. Twice-weekly oral MLN9708 (ixazomib citrate), an investigational proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide (len) and dexamethasone (dex) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MM): final phase 1 results and phase 2 data. *Blood* 2013;122:535.
  17. Takeda Pharmaceuticals Limited. NINLARO® (ixazomib) capsules, for oral use. Prescribing information, 2015. <https://www.ninlarohcp.com/prescribing-information.pdf>. 2015.
  18. Terpos E., Maouche N, Minarik J, et al. “Real world” data on the efficacy and safety of ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a combined study from Greek, Czech and UK databases. *Blood* 2017;130:3087.
  19. Voorhees P, Mulkey F, Hassoun H, et al. Alliance A061202. a phase I/II study of pomalidomide, dexamethasone and ixazomib versus pomalidomide and dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide and proteasome inhibitor based therapy: phase I results. *Blood* 2015;126:375.
  20. Zweegman S, Holt B van der, Schjesvold FH, et al. Ixazomib-thalidomide-low dose dexamethasone (ITd) induction followed by maintenance therapy with ixazomib or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation. Initial results from the randomized phase II HOVON-126/Nmsg 21.13 trial. *Blood* 2017;130:433.

## 8. 7 DARATUMUMAB

Daratumumab je lidská terapeutická IgG1κ monoklonální protilátka cílená proti antigenu CD38, což je membránový glykoprotein o molekulární hmotnosti 46 kDa [Malavasi, 1994]. Tento fylogeneticky zakonzervovaný antigen se ubikvitně nachází na buňkách imunitního systému, ale i na erytrocytech, trombocytech a rovněž na celé řadě dalších tkání [Deaglio, 2001], nicméně míra jeho exprese je zdaleka nejvyšší na plazmatických buňkách, což z něj dělá ideální cíl pro tento typ léčby. Daratumumab, podobně jako jiné monoklonální protilátky, zabíjí cílové buňky pomocí několika mechanismů účinku:

- a) protilátkou zprostředkovaná buněčná cytotoxicita („ADCC – antibody dependent cellular cytotoxicity“);
- b) komplementem zprostředkovaná cytotoxicita („CDC – complement dependent cytotoxicity“);
- c) protilátkou aktivovaná fagocytóza („ADCP – antibody dependent cellular phagocytosis“);
- d) přímou indukci apoptózy, pravděpodobný je i imunomodulační efekt.

Tyto mechanismy účinku jsou podrobně popsány jinde [Jelínek, 2016].

Daratumumab („Darzalex; Genmab/Janssen“) byl vůbec první antiCD38 monoklonální protilátkou schválenou k léčbě MM. V květnu 2016 schválila Evropská léková agentura (EMA) daratumumab v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, u nichž předchází léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi nemoci. Následně v dubnu 2017 schválila EMA daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo s bortezomibem a dexametazonem u MM pacientů, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii. V lednu 2018 nejsou zatím pro žádné z výše uvedených indikací stanoveny podmínky úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění v České republice, ani Slovenské republice.

### 8. 7. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu (MM)

#### 8. 7. 1. 1 Daratumumab u nemocných s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

**Monoterapie:** Daratumumab (Dara) prokázal velmi vysokou účinnost i v monoterapii. První klinická studie fáze 1/2 byla („GEN501“) provedena u pacientů s RRMM, přičemž do její druhé části bylo zařazeno 72 značně předléčených pacientů s mediánem 4 předchozích linií. Při dávce daratumumabu 16 mg/kg bylo dosaženo celkové odpovědi (*overall response rate*, ORR) u 36 % pacientů, medián přežití bez progresu (PFS) byl 5,7 měsíce, jednoleté celkové přežití (OS) 77 % [Lokhorst, 2015]. Studie fáze

1/2 („Sirius“) zkoumala rovněž účinnost daratumumabu (16 mg/kg) v monoterapii u 106 pacientů s mediánem 5 předchozích linií léčby (80 % nemocných s předchozí ASCT, 95 % dvojitě refrakterních k PI i IMiD). Celková hematologická odpověď byla pozorována u 29 % pacientů, medián PFS byl 3,7 měsíce a jednoleté OS 65 % [Lonial, 2016]. Kombinovaná analýza těchto 2 studií s dávkou daratumumabu 16 mg/kg potvrdila ORR u 31 % pacientů a medián OS 20,1 měsíců [Usmani, 2016].

**Kombinované režimy:** První studie testující kombinaci daratumumabu s lenalidomidem a dexametazonem (Dara/Len/Dex) byla studie fáze 1/2 („GEN 503“), v jejíž druhé části bylo léčeno 32 RRMM pacientů s mediánem 2 předchozích léčebných linií. Celková léčebná odpověď byla 81 % (26/32), přičemž 25 % (8/32) pacientů dosáhlo sCR, 9 % (2/32) CR a 28 % (9/32) VGPR. PFS a OS ve 24 měsících byl dosažen u 69 % a u 78 %.

Výsledky randomizované studie fáze 3 („POLLUX“) srovnávající Dara/Len/Dex vs. Len/Dex u 569 MM pacientů s mediánem 1 předchozí linie potvrdily výjimečnou účinnost daratumumabu. Signifikantně vyšší ORR byla pozorována v kohortě s daratumumabem oproti kontrolní skupině (92,9% vs. 76,4%,  $p < 0,001$ ), stejně tak množství kompletních a lepších odpovědí (43,1 % vs. 19,2 %,  $p < 0,001$ ). Přidání daratumumabu snížilo riziko progresse onemocnění či smrti (*hazard ratio* HR 0,37;  $p < 0,001$ ) ve srovnání se standardem léčby režimem Len/Dex [Dimopoulos, 2016]. Po delší době sledování došlo k dalšímu prohloubení remise onemocnění. Počet pacientů, kteří dosáhli negativitu minimální reziduální nemoci (MRD) s citlivostí  $10^{-5}$  bylo signifikantně vyšší

u pacientů léčených daratumumabem (27 % vs. 5 %;  $p < 0,001$ ; použitá technika: sekvenování nové generace), PFS bylo signifikantně prodlouženo ve skupině s daratumumabem (medián PFS nedosažen vs. 17,5 měsíců, HR 0,44,  $p < 0,001$ ) [Dimopoulos, 2016].

Druhá velká randomizovaná studie fáze 3 („CASTOR“) zkoumala efekt přidání daratumumabu k režimu bortezomib/dexametazon (Bor/Dex). Podobně jako u předchozí studie přidání daratumumabu zásadně snížilo riziko progresse nemoci či smrti (HR 0,39). Celkem bylo zařazeno 498 MM pacientů s mediánem 2 předchozích linií léčby, přičemž ORR bylo signifikantně vyšší ve skupině s daratumumabem oproti kontrolní skupině (82,9 % vs. 63,2 %;  $p < 0,001$ ), stejně tak množství CR a lepších (19,2 % vs. 9,0 %,  $p < 0,001$ ). Medián PFS byl v kohortě s daratumumabem 16,7 měsíce ve srovnání se 7,1 měsíci (HR 0,39;  $p < 0,001$ ) v kontrolní skupině [Palumbo, 2016]. V následné analýze po delší době sledování došlo k významnému prohloubení remise se zvýšením počtu CR ve skupině s daratumumabem z 19 % na 30 % (Dara/Bor/Dex  $\geq$  CR 30 % vs. Bor/Dex  $\geq$  CR 10,0 %;  $p < 0,001$ ). Pacienti léčení kombinací Dara/Bor/Dex dosáhli negativitu MRD ve 12 % ve srovnání se 2 % ve skupině Bor/Dex ( $p < 0,0001$ ; citlivost  $10^{-5}$ ) [Spencer, 2017]. Přehled všech významných studií je uveden v tabulce 8. 7. 1

8. 7. 1. 2 Daratumumab u nemocných s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

**Monoterapie:** Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

Tab. 8. 7. 1 Výsledky významných klinických studií s daratumumabem

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/ $\geq$ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Daratumumab [Lokhorst et al., 2015]	II/72	4	36 %/5 %	5,7 m	1 y: 77 %
Daratumumab [Lonial et al., 2016]	II/106	5	29 %/3 %	3,7 m	1 y: 65 %
Dara/Len/Dex [Plesner et al., 2016]	II/32	2	81 %/34 %	18 m: 72 %	18 m: 90 %
Dara/Len/Dex vs. Len/Dex [Dimopoulos et al., 2016]	III/569 (R)	1 (1-3) <sup>R</sup>	93 %/43 % vs. 76 %/19 %	NR vs. 17,5 m	NR vs. NR
Dara/Bort/Dex vs. Bort/Dex [Spencer et al., 2017]	III/498 (R)	2 (1-3) <sup>R</sup>	83 %/19 % vs. 63 %/9 %	16,7 m vs. 7,1 m	NR vs. NR
Dara/Bort/Mel/P vs. Bort/Mel/P [Mateos et al., 2017]	III/706 (R)	0	91 %/43 % vs. 74 %/24 %	18 m: 72 % vs. 18 m: 50 %	NR vs. NR

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progresse; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Dara – Daratumumab; Len – lenalidomid; Dex – dexametazon; Bort – bortezomib; Mel – melfalan; P – prednison; m – měsíc; y – rok; NR – nedosaženo; R – randomizovaná studie; <sup>R</sup> – rozptyl



### 8. 7. 1. 2. 1 Daratumumab pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

**Kombinované režimy:** účinnost daratumumabu je ověřována v řadě kombinovaných režimů u NDMM. Jejich přehled je nad rámec této publikace. Dopusud nejdůležitějším klinickým výstupem je jeho zařazení do čtyřkombinace ve studii fáze 3 „ALCYONE“ u nově diagnostikovaných pacientů nevhodných k autologní transplantaci krvetvorby, kde byl přidán k současnému standardu léčby – režimu VMP (bortezomib, melfalan, prednison). Přidání daratumumabu znamenalo signifikantní snížení rizika progresu nemoci (PFS v 18 měsících bylo ve skupině s Dara 71,6 % vs. kontrolní rameno 50,2 %; HR 0,5;  $p < 0,001$ ), zvýšení odpovědi na léčbu (ORR: 90,9 % vs. 73,9 %;  $p < 0,001$ ), zvýšení množství kompletních remisí (CR: 42,6 % vs. 24,4 %;  $p < 0,001$ ) včetně MRD negativity (22,3 % vs. 6,2 %;  $p < 0,001$ ; senzitivita  $10^{-5}$ ) [Mateos, 2017].

### 8. 7. 1. 2. 2 Daratumumab pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Klinické studie probíhají. K lednu 2018 ještě není publikována žádná významná klinická studie *in extenso*.

### 8. 7. 2 Jiná závažná pozorování

V průběhu klinických hodnocení se objevily i nečekané a specifické vedlejší efekty podání daratumumabu, jež mohou interferovat s mnohými laboratorními technikami, a tak negativně ovlivňovat celý léčebný proces:

- interference v rámci předtransfuzních vyšetření,
- interference s ELFO a imunofixací a
- interference s průtokovou cytometrií.

V principu nejzásadnější je interference v transfuzním lékařství, jež je spojena s expresí CD38 na povrchu erytrocytů a způsobuje obraz panreakivity v NAT (nepřímý antiglobulinový test). Výše uvedené může vést ke zpožděnému vydání či nevydání kompatibilního transfuzního přípravku v případě potřeby. Ze zhruba 2 000 pacientů léčených daratumumabem u žádného nedošlo k reakci při podání transfuze. Doporučeným postupem je proto informovat kolegy z krevní banky o léčbě daratumumabem u daného pacienta ještě před jeho prvním podáním a současně provedení vstupního imunohematologického vyšetření [Dimopoulos, 2016]. Interference s imunofixací může vést k nesprávnému podhodnocení kompletní remise u pacientů s IgG kappa MM, kdy může být terapeutická protilátka (Dara) hodnocena jako reziduální množství pacientova paraproteinu [van de Donk, 2016]. Daratumumab způsobuje komplikace i při vyšetření MRD pomocí průtokové cytometrie, kdy několika mechanismy může

vést k falešně negativnímu vyhodnocení MRD stavu [Jelínek, 2017].

Ze studie „POLLUX“ vyplývá, že přidání daratumumabu k režimu Len/Dex významně zlepšuje léčebné výstupy i u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných definované dle vysokého cytogenetického rizika (medián PFS 22,6 vs. 10,2 měsíce, HR 0,53;  $p = 0,09$ ). Nicméně s přihlédnutím k výsledkům skupiny se standardním rizikem (medián PFS: nedosažen vs. 18,5 měsíce, HR 0,3;  $p < 0,001$ ) je zjevné, že ani daratumumab toto vysoké riziko nepřekonává [Dimopoulos, 2016, Moreau, 2017]. V principu obdobné výsledky poskytla i studie „CASTOR“ srovnávající režim Bor/Dex vs. Dara/Bor/Dex. Přidání daratumumabu k režimu Bor/Dex u skupiny s vysokým rizikem prodloužilo medián PFS (11,2 měsíce vs. 7,2 měsíce; HR 0,45,  $p = 0,005$ ), nicméně u skupiny se standardním rizikem došlo k výraznějšímu prodloužení mediánu PFS (19,6 měsíce vs. 7 měsíců (HR 0,26;  $p < 0,001$ ) [Weisel 2017; Palumbo, 2016; Mateos, 2016]. Ve studii „ALCYONE“ pro nově diagnostikované pacienty s MM nevhodné pro ASCT, srovnávající standardní léčbu VMP vs. D-VMP, znamenalo přidání daratumumabu u vysoce rizikové podskupiny nemocných dosažení podobného mediánu PFS v obou skupinách (VMP 18,1 měsíce vs. D-VMP 18,0 měsíce; HR 0,78; n. s.) U pacientů se standardním rizikem vedlo přidání daratumumabu k výrazně lepším výsledkům (VMP 17,4 měsíců vs D-VMP nedosaženo; HR 0,39) [Mateos, 2017].

### 8. 7. 3 Vedlejší účinky a tolerance daratumumabu

Ačkoliv je CD38 téměř všudypřítomný antigen, toxicita daratumumabu je minimální, a to jak v monoterapii, tak v kombinaci se standardně užívanými látkami. Starší pacienti snášejí podávání daratumumabu bez větších potíží, tedy vyšší věk myelomových pacientů neznamena překážku v léčbě. Renální insuficience by neměla být důvodem redukce dávky farmaka, nicméně výsledky klinických studií u této skupiny nemocných zatím nejsou k dispozici [van de Donk, 2016]. Z vážnějších nežádoucích účinků stupňů 3 a 4 byly nejčastěji pozorovány neutropenie (13–52 %), trombocytopenie (13–45 %), anémie (12–14 %) a infekční komplikace (pneumonie 8 %). Prakticky jediným typickým vedlejším účinkem daratumumabu jsou tzv. reakce spojené s infuzí („IRRs: infusion-related reactions“). Nejčastějšími projevy jsou teplota, zimnice, rinitida, faryngitida, kašel či zvracení, z vážnějších přechodný bronchospasmus a laryngospasmus s projevy dušnosti. V publikovaných studiích s daratumumabem se vyskytují průměrně u cca 50 % nemocných (42–71 %), a to v naprosté většině v průběhu první infuze. Dominantně byly mírného

stupně 1–2, jen v ojedinělých případech vážnějších. V rámci prevence IRRs jsou rutinně podávány kortikoidy, antihistaminika a paracetamol 30–60 minut před zahájením infuze. Stejně tak je podstatná i rychlost podání infuze, a proto by měla být první infuze podávána velmi pomalu (průměr 6 hodin). Další infuze je již možno zrychlit na cca 3 hodiny. Důležitým prvním znakem nastupující reakce je sekrece z nosu či kongesce sliznic, kdy pacient žádá o kapesník. Tento moment by měl být ošetřujícím personálem rozeznán jako znamení a mělo by dojít ke zpomalení či zastavení infuze [Dimopoulos, 2016; Palumbo, 2016; van de Donk, 2016; Plesner, 2016; Lokhorst, 2015; Lonial, 2016].

#### 8. 7. 4. Dávkování daratumumabu

Daratumumab se podává intravenózně v dávce 16 mg/kg. V případě monoterapie nebo kombinace s lenalidomidem a dexametazonem, kdy 1. cyklus léčby má 4 týdny, se daratumumab podává v prvních 2 cyklech každý týden (den 1, 8, 15, 22); v cyklech 3–6 pak každé 2 týdny (den 1, 15) a následně již jen každé 4 týdny (den 1) až do progresse onemocnění či neakceptovatelné toxicity. V případě kombinace s bortezomibem a dexametazonem, kdy 1. cyklus léčby má 3 týdny, se daratumumab podává v 1.–3. cyklu každý týden (den 1, 8, 15), v cyklech 4–8 1x za 3 týdny, od cyklu 9 dále pak 1x za 4 týdny až do progresse onemocnění či neakceptovatelné toxicity.

#### 8. 7. 5 Doporučení pro léčbu daratumumabem

• **Daratumumab v monoterapii je indikován u pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali léčbu obsahující jak proteasomový inhibitor, tak imunomodulační látku, a u kterých došlo k progresi onemocnění při poslední léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIA).**

• **Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Daratumumab se podává intravenózně v dávce 16 mg/kg:**

**a) v případě monoterapie nebo kombinace s lenalidomidem a dexametazonem, kdy 1. cyklus léčby má 4 týdny, se daratumumab podává v prvních 2 cyklech každý týden (den 1, 8, 15, 22); v cyklech 3–6 pak každé 2 týdny (den 1, 15) a následně již jen každé 4 týdny (den 1) až do progresse onemocnění či neakceptovatelné toxicity;**

**b) v případě kombinace s bortezomibem a dexametazonem, kdy 1 cyklus léčby má 3 týdny: cyklus 1 až 3 – každý týden (den 1, 8, 15), cyklus 4 až 8 – 1x za 3 týdny, cyklus 9 a dále 1x za 4 týdny až do progresse onemocnění či neakceptovatelné toxicity.**

• **Reakce spojené s infuzí (IRRs) jsou typickým a nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s podáním daratumumabu, vyskytující se přibližně u 50 % léčených. Je doporučeno aplikovat premedikaci v podobě kortikoidů, antihistaminik a paracetamolu 30–60 minut před zahájením infuze, stejně jako podat první infuzi velmi pomalu (cca 6 hodin) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Vzhledem k interferenci daratumumabu v rámci předtransfuzního vyšetření je doporučeno provést vstupní imunohematologická vyšetření ještě před zahájením léčby, a tak dopředu zajistit dostupnost antigenně kompatibilních erytrocytových transfuzních přípravků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV). Kompletní přehled edukačních materiálů k této problematice je umístěn na stránkách SÚKLu (<http://www.sukl.cz/leciva/rok-2016>).**

• **Je doporučena profylaxe pomocí antivirotik v rámci prevence reaktivace herpes zoster, a to po dobu léčby a minimálně ještě 3 měsíce po ukončení léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

#### 8. 7. 6 LITERATURA

1. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a revolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk Res* 2001;25:1–12.
2. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319–1331.
3. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Sun H. Daratumumab and blood-compatibility testing. *N Engl J Med* 2016;375:2497–2498.
4. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of Pollux. *Blood* 2017;130:739.
5. van de Donk NWCJ, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016;127:681–695.
6. van de Donk NWCJ, Otten HG, El Haddad O, et al. Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1105–1109.
7. Jelínek T, Hajek R. Monoclonal antibodies – A new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Reviews* 2016;30:101–110.
8. Jelínek T, Kořistka M, Čermáková Z, et al. Daratumumab – hope for myeloma patients, a challenge for clinical laboratories. *Klin Onkol* 2017;30:13–19.

9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207–1219.
10. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551–1560.
11. Malavasi F, Funaro A, Roggero S, et al. Human CD38: a glycoprotein in search of a function. *Immunol Today* 1994;15:95–97.
12. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2017;378:518–528.
13. Mateos MV, Estell J, Barreto W, et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of Castor. *Blood* 2016;128:1150–1150.
14. Moreau P, Oriol A, Kaufman JL, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on prior treatment history, renal function, and cytogenetic risk: subgroup analyses of Pollux. *Blood* 2017;130:1883.
15. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754–766.
16. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1821–1828.
17. Plesner T, Arkenau HT, Gay FM, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (GEN503): final results of an open-label, phase 1/2 study. *Blood* 2017;130:1828.
18. Spencer A, Hungria VTM, Mateos MV, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or Refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of Castor. *Blood* 2017;130:3145–3145.
19. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128: 37–44.
20. Weisel KC, Miguel JS, Cook G, et al. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DVd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. *J Clin Oncol* 2017;35:8006.

## 8. 8. ELOTUZUMAB

Elotuzumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka cílená proti membránovému glykoproteinu CS1 („SLAMF7, CD2 subset-1 nebo CD319“). Tento povrchový antigen je vysoce exprimován na fyziologických i patologických plazmocytech, nižší exprese je pozorována na NK buňkách a části CD8+ T-lymfocytů. Jen minimálně nebo vůbec je tento antigen přítomen na ostatních buň-

kách imunitního systému, krevetvorných kmenových buňkách a buňkách jiných tkání [Hsi, 2008; Tai, 2008]. Funkce tohoto glykoproteinu na povrchu plazmocyttů zůstává nejasná. Mechanismus účinku elotuzumabu spočívá dominantně v protilátkou zprostředkované buněčné cytotoxicitě („ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity“) [Jelínek, 2016].

Elotuzumab („*Empliciti*; Bristol-Myers Squibb“) v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem byl v lednu 2016 doporučen v rámci zkrácené procedury Evropskou lékovou agenturou (EMA) k léčbě pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali minimálně 1 linii léčby. Na podkladě tohoto doporučení byl elotuzumab autorizován k výše zmíněné léčbě v rámci Evropské Unie Evropskou komisí v květnu 2016. K lednu 2018 nebyla v České ani Slovenské republice úhrada elotuzumabu doposud stanovena.

### 8. 8. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu (MM)

#### 8. 8. 1. 1 Elotuzumab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Při podání elotuzumabu (Elo) v monoterapii nebyla pozorována žádná objektivní odpověď u 35 RRMM pacientů (medián 4 předchozích linií) [Zonder, 2012]. Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (Len/Dex) byl nejdříve zkoumán ve studii fáze 1 u 29 pacientů s RRMM (medián 3 předchozích linií). Celkové léčebné odpovědi dosáhlo 82 % (23/28), z toho VGPR 29 % (8/28) a CR 4 % (1/28) léčených pacientů [Lonial, 2012]. Následně do studie fáze 2 bylo zařazeno 73 RRMM pacientů po 1-3 předchozích liniích léčby neobsahujících lenalidomid, z nichž 84 % (61/73) dosáhlo ORR a 42 % (31/73) VGPR [Richardson, 2015]. Do randomizované studie fáze 3 („ELOQUENT-2“) srovnávací režim Elo/Len/Dex a Len/Dex bylo zařazeno celkem 646 RRMM pacientů (medián 2 předchozích linií léčby, 6 % pacientů již bylo vystaveno lenalidomidu). Medián PFS byl 19,4 měsíce v kohortě s Elo/Len/Dex vs. 14,9 měsíce v kohortě s Len/Dex (HR 0,70;  $p < 0,001$ ). ORR byla 79 % /  $\geq$  CR 11 % vs. 66 % /  $\geq$  CR 11 % ( $p < 0,001$  pro ORR). Přidání elotuzumabu k režimu Len/Dex znamenalo 30% redukci rizika progresu onemocnění či smrti ve srovnání s Len/Dex samotným (HR 0,7) [Lonial, 2015].

Randomizovaná studie fáze 2 srovnávací přidání elotuzumabu ke kombinaci bortezomib a dexametazon proběhla u 152 RRMM nemocných. Primárním cílem byl medián PFS, který byl prodloužen v rameni s elotuzumabem (9,7 měsíce vs. 6,9 měsíce, HR: 0,72,  $p = 0,09$ ). Nicméně tyto výsledky nelze považovat za klinicky významné, respektive obhajitelné pro použití v reálné praxi [Jakubowiak, 2016]. Výstupy

**Tab. 8. 1** Výsledky publikovaných klinických hodnocení s elotuzumabem

Klinické studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/ $\geq$ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Elotuzumab [Zonder et al., 2012]	I/35	4	0 %/0 %	NA	NA
Elo/Len/Dex [Lonial et al., 2012]	I/28	3	82 %/4 %	NA	NA
Elo/Len/Dex vs. Len/Dex [Lonial et al., 2015]	II/646 (R)	2 (1-3) <sup>R</sup>	79 %/4 % vs. 66 %/7 %	19,4 m vs. 14,9 m	NA vs. NA
Elo/Len/Dex [Richardson et al., 2015]	II/73	2	84 %/14 %	28,6 m	NA
Elo/Bort/Dex vs Bort/Dex [Jakubowiak et al., 2016]	II/152 (R)	2 (1-3) <sup>R</sup>	66 %/4 % vs. 63 %/4 %	9,7 m vs. 6,9 m	NA vs. NA

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progresu; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Elo – elotuzumab; Len – lenalidomid; Dex – dexametazon; Bort – bortezomib; R – randomizovaná studie; m – měsíc; NA – není k dispozici; <sup>R</sup> – rozptyl

z klíčových klinických studií jsou uvedeny v tabulce 8. 8. 1

#### 8. 8. 1. 2 Elotuzumab u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Studie fáze III srovnávající lenalidomid plus dexametazon vs. elotuzumab plus lenalidomid a dexametazon již proběhla (NCT01335399), nicméně její výsledky nejsou k 1. 1. 2018 známy.

#### 8. 8. 2 Jiná závažná pozorování

Na základě farmakokinetických studií bylo prokázáno, že elotuzumab lze bezpečně podávat i u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku [Berdeja, 2016].

Přidání elotuzumabu k režimu Len/Dex vedlo k prodloužení mediánu PFS i u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem – s delecí (17p) nebo translokací t(4;14) ve studii „ELOQUENT-2“ [Dimopoulos, 2017].

#### 8. 8. 3 Vedlejší účinky a tolerance elotuzumabu

Podání elotuzumabu napříč publikovanými klinickými studiemi bylo velmi bezpečné s minimální přidanou toxicitou v rámci kombinovaných režimů se standardně užívanými léky, jako jsou inhibitory proteasomu či imunomodulační látky. Nejčastějším nežádoucím efektem podání elotuzumabu byly reakce spojené s infuzí („IRRs“), jejichž výskyt klesl po zavedení rutinní premedikace (dexametazon, antihistaminika, paracetamol) na přibližně 10 %. Ve většině případů se objevují jen v průběhu první infuze, jsou mírného stupně 1 nebo 2 a téměř nikdy neznamenají ukončení

podávané léčby. Ze známých studií obecně nejčastější nežádoucí reakce zahrnují infekce, průjem a slabost. Ve studii „ELOQUENT-2“ v rameni s elotuzumabem mělo 34 % pacientů neutropenii stupně 3 nebo 4 ve srovnání se 44 % v kontrolním rameni, naopak v rameni s elotuzumabem lymfopenie stupně 3 nebo 4 byla pozorována u 77 % pacientů, zatímco v kontrolním rameni pouze u 49 % pacientů, tento efekt se však klinicky nijak neprojevil [Lonial, 2015; Richardson, 2015; Lonial, 2012; Jakubowiak, 2016; Lonial, 2016].

#### 8. 8. 4 Dávkování elotuzumabu a délka léčby

Elotuzumab se podává intravenózně v dávce 10 mg/kg. V 1.–2. cyklu se podává 1x týdně (den 1, 8, 15, 22). Od 3. cyklu a dále se elotuzumab podává 1x za 2 týdny (den 1, 15) až do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

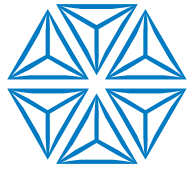
#### 8. 8. 5 Doporučení pro léčbu elotuzumabem

• **Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali 1–3 předchozí léčebné linie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Elotuzumab se podává intravenózně v dávce 10 mg/kg: v 1. a 2. cyklu – 1x týdně (den 1, 8, 15, 22), od 3. cyklu – dále 1x za 2 týdny (den 1, 15) až do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.**

• **Před zahájením infuze je doporučeno aplikovat premedikaci v podobě kortikoidů, antihistaminik a paracetamolu 30–60 minut v rámci prevence rozvoje IRRs. Doporučená rychlost infuze elotuzumabu je 5 ml/min (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**





Bristol-Myers Squibb

**WE ARE** *people*  
**HELPING PATIENTS  
PREVAIL**

• **Elotuzumab lze bezpečně podávat pacientům s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

### 8. 8. 6 LITERATURA

1. Berdeja J, Jagannath S, Zonder J, et al. Pharmacokinetics and safety of elotuzumab combined with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma and various levels of renal impairment: results of a phase Ib study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:129–138.
2. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol* 2017;178:896–905.
3. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2018;14:2775–2784.
4. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016;127:2833–2840.
5. Jelinek T and Hajek R. Monoclonal antibodies – a new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Reviews* 2016;30:101–110.
6. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621–631.
7. Lonial S, Kaufman J, Reece D, et al. Update on elotuzumab, a novel anti-SLAMF7 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:1291–1301.
8. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012;30:1953–1959.
9. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet. Haematol* 2015;2:e516–e527.
10. Tai YT, Dillon M, Song W, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood* 2018;112:1329–1337.
11. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2012;120:552–559.

### 8. 9 PANOBINOSTAT

Panobinostat je zatím jediný inhibitor deacetylázy schválený pro klinickou praxi. Narušená regulace aktivity histonových deacetyláz (enzymů štěpících acetylovou skupinu od histonových i nehistonových proteinů, HDAC) je typickým znakem malignit včetně mnohočetného myelomu. Inhibitory deacetyláz (DACi) působí zástavu buněčného cyklu v G1/S fázi, diferenciaci

a smrt buňky, snižují angiogenezi a modulují imunitní odpověď [Hájek, 2014]. Preklinické studie v případě myelomu ukázaly, že panobinostat v monoterapii má omezenou účinnost, vykazuje však synergický efekt s bortezomibem.

Panobinostat („Farydak“) byl schválen FDA a EMA v roce 2015 v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dva předchozí režimy včetně bortezomibu a imunomodulačního léku. V České ani Slovenské republice nemá doposud stanovenou úhradu.

#### 8. 9. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

##### 8. 9. 1. 1 Panobinostat u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Z etických důvodů nebyly provedeny klinické studie s monoterapií panobinostatu a s kombinací s glukokortikoidy.

**Kombinované režimy:** Ve studii fáze IIb s eskalací dávky byla použita kombinace panobinostat, bortezomib a dexametazon. Celková léčebná odpověď (ORR) byla 73 % v rozšířené části studie a 53 % ve skupině nemocných, kteří byli léčeni maximální tolerovanou dávkou [San Miguel, 2013]. Ke schválení pro klinickou praxi vedly výsledky registrační studie „PANORAMA 1“. Tato randomizovaná, dvojitě slepá klinická studie fáze 3 srovnávala efekt kombinace panobinostatu, bortezomibu a dexametazonu proti placebo, bortezomibu a dexametazonu. Počet léčebných odpovědí (zde definovaných jako kompletní a téměř kompletní remise – nCR) byl ve skupině s panobinostatem významně vyšší (28 % vs. 16 %;  $p = 0,006$ ), podobně došlo k statisticky významnému prodloužení doby do progresu (PFS) o 4 měsíce ve skupině s panobinostatem (12,0 vs. 8,1,  $p < 0,001$ ). Častější byly nežádoucí účinky stupně 3–4 ve skupině s panobinostatem – trombocytopenie (67 %), lymfopenie (53 %), průjem (26 %) a slabost [San Miguel, 2014]. Nejprínosnější byly výsledky nemocných  $s \geq 2$  předchozími léčebnými liniemi (obsahující bortezomib a IMiD) s klinicky významným rozdílem PFS mezi rameny studie (12,5 vs. 4,7 měsíce) [Richardson, 2016].

Kombinace panobinostatu s thalidomidem by mohla vytvořit režim s limitovanou GIT toxicitou, která je často limitující při použití panobinostatu v klinické praxi. Nicméně přidání panobinostatu k režimu MPT (melfalan, thalidomid, prednison) bylo provázeno významnou limitující hematologickou toxicitou [Offidani, 2017]. Běží optimalizační klinická studie hodnotící různé dávkování a režim s kombinací panobinostatu, bortezomibu a dexametazonu. Za zajímavé lze označit výstupy klinické studie fáze II u nemocných



7.8

Prodloužení mediánu PFS o 7,8 měsíců **při léčbě FVD**<sup>1,2</sup>

FVD v porovnání s placebem/BTZ/dex prodlužuje významně medián PFS (12,5 vs 4,7 měsíce; HR=0,47 [CI 0,31-0,72]).

22%

22 % pacientů dosáhlo významné léčebné odpovědi (CR/nCR) **při užívání režimu FVD**<sup>1,2</sup>

FVD zvyšuje četnost odpovědi (CR/nCR) v porovnání s placebem/BTZ/dex (22 % vs 8 %).

FVD = Farydak, Velcade, Dexamethason

**Reference:** 1. Farydak; Souhrn údajů o přípravku 06/2017; 2. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS et al; Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment Blood 2016 Feb 11, 127(6):713-21

#### Zkrácená informace

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

#### FARYDAK 10 mg tvrdé tobolky

#### FARYDAK 15 mg tvrdé tobolky

#### FARYDAK 20 mg tvrdé tobolky

**Složení:** *Léčivá látka:* Panobinostat 10 mg, 15 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Farydak je v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem určen k léčbě dospělých pacientů s relabujícími a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávají nejméně dva předchozí režimy včetně bortezomibu a imunomodulačního léku. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka panobinostatu je 20 mg, podávaná perorálně jednou denně v dnech 1, 3, 5, 8, 10 a 12 během 21denního cyklu. Pacienti by měli být nejdříve léčeni osmi cykly. Doporučuje se, aby pacienti profitující z léčby pokračovali v léčbě dalšími osmi cykly. Celkové trvání léčby je až 16 cyklů (48 týdnů). Panobinostat se podává v kombinaci s bortezomibem a dexamethazonem podle popisu v Tabulce 1 a 2 (viz Souhrn údajů o přípravku). Příbalové informace bortezomibu a dexamethazonu mají být konzultovány před zahájením kombináční léčby za účelem posouzení možnosti snížení dávky. Doporučená dávka bortezomibu je 1,3 mg/m<sup>2</sup> podávaných injekcí. Doporučená dávka dexamethazonu je 20 mg užívaných perorálně na plný žaludek. Na základě individuální tolerance může být vyžadována úprava dávky a/nebo rozvrhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke vzniku nežádoucích účinků, je nutné klinické rozhodnutí, jak pokračovat v léčbě. Pokud je vyžadováno snížení dávky, má být dávka panobinostatu snížena o 5 mg. Dávka nemá být snížena pod 10 mg a má být udržována stejný léčebný rozvrh (3týdenní léčebný cyklus). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Kojení:** **Zvláštní upozornění/opatření:** Panobinostat se používá při kombinované léčbě, proto musí být před zahájením léčby panobinostatem konzultovány preskripční informace bortezomibu a dexamethazonu. U pacientů léčených panobinostatem byly hlášeny hematologické nežádoucí účinky, proto musí být před zahájením léčby provedeno vyšetření krevního obrazu, s častým sledováním během léčby (zejména před každou injekcí bortezomibu, jak uvádí SPC bortezomibu). Existuje zvýšené riziko trombocytopenie a možnost krvácení, zejména u pacientů s poruchou koagulace nebo u pacientů, kteří užívají chronickou antikoagulační terapii. U pacientů užívajících panobinostat byly hlášeny i lokalizované a systémové infekce, včetně pneumonie, dalších bakteriálních onemocnění, invazivních plísňových infekcí jako je aspergilóza nebo kandidóza a virových infekcí včetně virové hepatitidy B a herpes simplex. Léčba přípravkem Farydak nemá být zahájena u pacientů s aktivními infekcemi. Byly hlášeny i nežádoucí účinky jako závažná nauzea, průjem, zácpa a zvracení, a proto během léčby má být periodicky sledováno množství tekutin a hladiny elektrolytů v krvi, zejména draslíku, hořčíku a fosfátu a upraveno dle klinické potřeby aby se zamezilo potenciální dehydrataci a poruše rovnováhy elektrolytů. Antiemetika se známým rizikem prodloužení QT intervalu jako je dolasetron, granisetron, ondansetron a tropisetron mají být užívány s opatrností. Panobinostat může prodloužit srdeční ventrikulární repolarizaci (QT interval). Přípravek Farydak má být užíván s opatrností u pacientů, kteří již měli nebo kteří jsou ve významném riziku vzniku prodloužení QTc. Před léčbou a pravidelně během léčby mají být sledovány i jaterní funkce. Doporučuje se sledovat pacienti starší 65 let častěji, především trombocytopenii a gastrointestinální toxicitu. Měla by být sledována i funkce hypofýzy a štítné žlázy měřením hladiny hormonů (např. volného T4 a TSH). **Interakce:** U pacientů, kteří užívají konkomitanti léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A a/nebo Pgp, které zahrnují například ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, sachuinavir, telithromycin, posakonazol a nefazodon, má být dávka panobinostatu snížena. Pacienti by měli být poučeni o tom, aby se vyhýbali konzumaci karamboly, grapefruity, grapefruitové šťávy, granátového jablka a šťávy z granátových jablek, protože je v nich prokázána inhibice enzymů cytochromu P450 3A a mohou zvýšit biologickou dostupnost panobinostatu. Mělo by být vyloučeno konkomitanti užívání silných induktorů CYP3A4 včetně například karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampicinu a třezalky tečkované (Hypericum perforatum). Vyhnete se užívání panobinostatu u pacientů, kteří užívají substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem (jde například o pimozid). Při souběžném podávání přípravku Farydak s citlivými substráty CYP2D6 (např. atomoxetin, dextromethorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin, a pimozid) titrujte dávky jednotlivých substrátů CYP2D6 na základě tolerance a častého sledování pacientů z důvodu výskytu nežádoucích účinků. Souběžné užívání antiarytmických léčivých přípravků (včetně například amiodaronu, disopyramidu, prokainamidu, chinidinu a sotalolu) a dalších látek, o nichž je známo, že prodloužují QT interval (včetně například chlorochinu, halofantrinu, klarithromycinu, metadonu, moxifloxacinu, bepridilu a pimozidu) není doporučeno. **Těhotenství a kojení:** Ženám ve fertilním věku má být před zahájením léčby přípravkem Farydak proveden těhotenský test a ženy musí během léčby a tři měsíce po podání poslední dávky přípravku Farydak používat vysoce sepe, gastro-ententeritida, infekce perinélní cest dýchacích, kandidóza, hypotyreoidismus, hyperglykémie, dehydratace, hypoalbuminémie, zadřívání tekutin, hyperurikémie, hypokalcémie, hypomagnezémie, intrakraniální krvácení, synkopa, třes, dysgeuzie, krvácení do spojivek, bradykardie, fibrilace síní, sinusová tachykardie, tachykardie, palpitace, hypertenze, hematom, ortostatická hypotenze, respirační selhání, chrůpky, sipot, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hematochezie, gastritida, cheilitida, břišní distenze, sucho v ústech, plynatost, neobvyklé výsledky jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, kožní léze, vyrážka, erytém, otoky kloubů, selhání ledvin, hematurie, inkontinence moči, třesavka, malátnost, zvýšená hladina močovin v krvi, snížená rychlost glomerulární filtrace, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, prodloužený elektrokardiogram QT, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená SGPT alanintransaminázy (ALT), zvýšená SGOT aspartáttransaminázy (AST). **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** 6 tobolek. **Poznámka:** *Držitel rozhodnutí o registraci:* Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.

## Zkrácená informace

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### FARYDAK 10 mg tvrdé tobolky      FARYDAK 15 mg tvrdé tobolky      FARYDAK 20 mg tvrdé tobolky

**Složení:** *Léčivá látka:* Panobinostat 10 mg, 15 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Farydak je v kombinaci s bortezomibem a dexmethazonem určen k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dva předchozí režimy včetně bortezomibu a imunomodulačního léku. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka panobinostat je 20 mg, podávaná perorálně jednou denně ve dnech 1, 3, 5, 8, 10 a 12 během 21denního cyklu. Pacienti by měli být nejdříve léčeni osmi cykly. Doporučuje se, aby pacienti profitovali z léčby pokračovali v léčbě dalšími osmi cykly. Celkové trvání léčby je až 16 cyklů (48 týdnů). Panobinostat se podává v kombinaci s bortezomibem a dexmethazonem podle popisu v Tabulce 1 a 2 (viz Souhrn údajů o přípravku). Příbalové informace bortezomibu a dexmethazonu mají být konzultovány před zahájením kombinované léčby za účelem posouzení možnosti snížení dávky. Doporučená dávka bortezomibu je 1,3 mg/m<sup>2</sup> podávaných injekcí. Doporučená dávka dexmethazonu je 20 mg užívaných perorálně na plný žaludek. Na základě individuální tolerance může být vyžadována úprava dávky a/nebo rozvrh léčby. Pokud u pacienta dojde ke vzniku nežádoucích účinků, je nutné klinické rozhodnutí, jak pokračovat v léčbě. Pokud je vyžadováno snížení dávky, má být dávka panobinostat snížena o 5 mg. Dávka nemá být snížena pod 10 mg a má být udržován stejný léčebný rozvrh (3týdenní léčebný cyklus). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Kojení:** *Zvláštní upozornění/opatření:* Panobinostat se používá při kombinované léčbě, proto musí být před zahájením léčby panobinostatem konzultovány preskripční informace bortezomibu a dexmethazonu. U pacientů léčených panobinostatem byly hlášeny hematologické nežádoucí účinky, proto musí být před zahájením léčby provedeno vyšetření krevního obrazu, s častým sledováním během léčby (zejména před každou injekcí bortezomibu, jak uvádí SPC bortezomibu). Existuje zvýšené riziko trombocytopenie a možnost krvácení, zejména u pacientů s poruchou koagulace nebo u pacientů, kteří užívají chronickou antikoagulační terapii. U pacientů užívajících panobinostat byly hlášeny i lokalizované a systémové infekce, včetně pneumonie, dalších bakteriálních onemocnění, invazivních plísňových infekcí jako je aspergilóza nebo kandidóza a virových infekcí včetně virové hepatitidy B a herpes simplex. Léčba přípravkem Farydak nemá být zahájena u pacientů s aktivními infekcemi. Byly hlášeny i nežádoucí účinky jako závažná nauzea, průjem, zácpa a zvracení, a proto během léčby má být periodicky sledováno množství tekutin a hladiny elektrolytů v krvi, zejména draslíku, hořčíku a fosfátu a upraveno dle klinické potřeby aby se zamezilo potenciální dehydrataci a poruše rovnováhy elektrolytů. Antiemetika se známým rizikem prodloužení QT intervalu jako je dolasetron, granisetron, ondansetron a tropisetron mají být užívány s opatrností. Panobinostat může prodloužit srdeční ventrikulární repolarizaci (QT interval). Přípravek Farydak má být užíván s opatrností u pacientů, kteří již měli nebo kteří jsou ve významném riziku vzniku prodloužení QTc. Před léčbou a pravidelně během léčby mají být sledovány i jaterní funkce. Doporučuje se sledovat pacienty starší 65 let častěji, především trombocytopenii a gastrointestinální toxicitu. Měla by být sledována i funkce hypofýzy a štítné žlázy měřením hladiny hormonů (např. volného T4 a TSH). **Interakce:** U pacientů, kteří užívají konkomitantní léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A a/nebo Pgp, které zahrnují například ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, ritonavir, sachuinavir, telithromycin, posakonazol a nefazodon, má být dávka panobinostat snížena. Pacienti by měli být poučeni o tom, aby se vyhýbali konzumaci karamboly, grapefruitu, grapefruitové šťávy, granátového jablka a šťávy z granátových jablek, protože je u nich prokázána inhibice enzymů cytochromu P450 3A a mohou zvýšit biologickou dostupnost panobinostat. Mělo by být vyloučeno konkomitantní užívání silných induktorů CYP3A4 včetně například karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampicinu a třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Vyhnete se užívání panobinostat u pacientů, kteří užívají substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem (jde například o pimozid). Při souběžném podávání přípravku Farydak s citlivými substráty CYP2D6 (např. atomoxetin, dextrometorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin, a pimozid) titrujte dávky jednotlivých substrátů CYP2D6 na základě tolerance a častého sledování pacientů z důvodu výskytu nežádoucích účinků. Souběžné užívání antiarytmických léčivých přípravků (včetně například amiodaronu, disopyramidu, prokainamidu, chinidinu asotalolu) a dalších látek, o nichž je známo, že prodloužují QT interval (včetně například chlorochinu, halofantrinu, klarithromycinu, metadonu, moxifloxacinu, bepridilu a pimozidu) není doporučeno. **Těhotenství a kojení:** Ženám ve fertilním věku má být před zahájením léčby přípravkem Farydak proveden těhotenský test a ženy musí během léčby a tři měsíce po podání poslední dávky přípravku Farydak používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Ženy užívající hormonální antikoncepci by měly doplnkově používat bariérovou metodu antikoncepce. Na základě cytostatického/cytotoxického mechanismu účinku je kojení během léčby přípravkem Farydak kontraindikováno. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Přípravek Farydak může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání přípravku Farydak se může objevit závrať. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* infekce horních cest dýchacích, pneumonie, pancytopenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, lymfopenie, snížená chuť k jídlu, hypofosfatémie, hyponatrémie, hypokalémie, insomnie, závrať, bolest hlavy, hypotenze, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha, dyspepsie, únava, periferní edém, pyrexie, astenie, snížení tělesné hmotnosti. *Časté:* septický šok, infekce močových cest, virové infekce, ústní herpes, kolitida způsobená *Clostridium difficile*, zánět středního ucha, celulitida, sepse, gastro-enteritida, infekce dolních cest dýchacích, kandidóza, hypotyreoidismus, hyperglykémie, dehydratace, hypoalbuminémie, zadržování tekutin, hyperurikémie, hypokalciémie, hypomagnezémie, intrakraniální krvácení, synkopa, třes, dysgeuzie, krvácení do spojivek, bradykardie, fibrilace síní, sinusová tachykardie, tachykardie, palpitace, hypertenze, hematom, ortostatická hypotenze, respirační selhání, chrápky, sípota, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hematomezie, gastritida, cheilitida, bránišní distenze, sucho v ústech, plynatost, neobvyklé výsledky jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, kožní léze, vyrážka, erytém, otoky kloubů, selhání ledvin, hematurie, inkontinence moči, třesavka, malátnost, zvýšená hladina močovin v krvi, snížená rychlost glomerulární filtrace, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, prodloužený elektrokardiogram QT, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená SGPT alanintransaminázy (ALT), zvýšená SGOT aspartáttransaminázy (AST). *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:* Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. *Dostupné lékové formy/velikosti balení:* 6 tobolek. *Poznámka:* *Drive než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* **Reg. číslo:** Farydak 10 mg - EU/1/15/1023/001, Farydak 15 mg - EU/1/15/1023/004, Farydak 20 mg - EU/1/15/1023/007. **Datum registrace:** 28.08.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 23.6.2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.*



s RRMM léčených kombinací panobinostat, lenalidomid a dexametazon. Celková léčebná odpověď byla 42 % a PFS dosáhlo 7,1 měsíce. U nemocných refrakterních na lenalidomid byla léčebná odpověď 50 % (11/22; včetně 1 kompletní remise) a PFS dosáhlo 6,5 měsíců [Chari, 2017].

#### 8. 9. 1. 2 Panobinostat u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

Doposud nebyly publikovány práce *in extenso* u NDMM.

#### 8. 9. 2 Jiná závažná pozorování

Limitující toxicitou v reálné praxi je GIT toxicita.

#### 8. 9. 3 Vedlejší účinky a tolerance panobinostatu

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 jsou průjem, únava, nevolnost, periferní neuropatie, trombocytopenie, neutropenie a lymfopenie. Nejvýznamnější nežádoucí účinky, které vedly k přerušování léčby, byly průjem, periferní neuropatie, slabost, únava, trombocytopenie a pneumonie. Kardiotoxicita byla zaznamenána u 10–20 % pacientů a zahrnovala častější výskyt fibrilace síní, tachykardií, palpací a sinusové tachykardie, vzácněji se vyskytlo prodloužení QTc intervalu, v rameni s panobinostatem však nepřesáhlo 500 ms. Zcela klíčová jsou aktivní profylaktická opatření proti GIT toxicitě.

#### 8. 9. 4 Dávkování panobinostatu a délka léčby

Doporučená zahajovací dávka panobinostatu je 20 mg, podávaná perorálně jednou denně ve dnech 1, 3, 5, 8, 10 a 12 během 21denního cyklu. Pacienti by měli být nejdříve léčeni osmi cykly. Doporučuje se, aby pacienti profitující z léčby pokračovali v léčbě dalšími osmi cykly. Celkové trvání léčby je tedy až 16 cyklů (48 týdnů). V současnosti běží optimalizační klinické studie s různými modifikacemi použití panobinostatu.

#### 8. 9. 5 Doporučení pro léčbu panobinostatem

• **Panobinostat je v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dvě předchozí linie léčby včetně bortezomibu a imunomodulačního léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Doporučená zahajovací dávka panobinostatu je 20 mg, podávaná perorálně jednou denně ve dnech 1, 3, 5, 8, 10 a 12 během 21denního cyklu. Pacienti by měli být nejdříve léčeni osmi cykly. Doporučuje se,**

**aby pacienti profitující z léčby pokračovali v léčbě dalšími osmi cykly. Celkové trvání léčby je tedy až 16 cyklů (48 týdnů).**

• **Úprava zahajovací dávky u nemocných s lehkou až těžkou poruchou funkcí ledvin není nutná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **U pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí by se měla léčba zahajovat sníženou dávkou panobinostatu, a to 15 mg během prvního cyklu léčby. Na základě snášenlivosti pacienta může být zvažováno zvýšení dávky z 15 mg na 20 mg. Pacienti se středně těžkou poruchou jaterních funkcí by měli zahájit léčbu panobinostatem během prvního cyklu léčby sníženou dávkou 10 mg. Při pacientově snášenlivosti je možné zvažovat zvýšení dávky z 10 mg na 15 mg. Panobinostat nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater z důvodu nedostatku zkušeností a bezpečnostních údajů u této populace (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

#### 8. 9. 6 LITERATURA

- Hajek R, Siegel D, Orłowski RZ, et al. The role of histone deacetylase inhibitors in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2014;55:11–18.
- Chari A, Cho HJ, Dhadwal A, et al. A phase 2 study of panobinostat with lenalidomide and weekly dexamethasone in myeloma. *Blood Adv* 2017, 21;1(19):1575–1583.
- Offidani M, Corvatta L, Liberati AM, et al. Updated results of a phase 2 study of panobinostat combined with melphalan, thalidomide and prednisone (MPT) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2017;11:1–3.
- San-Miguel JF, Richardson PG, Gunther A, et al. Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31:3696–3703.
- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195–1206.
- Richardson PG, Hungria VT, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* 2016;127:713–721.

#### 8. 10 BENDAMUSTIN

Bendamustin je alkylační cytostatikum, které bylo prvně syntetizováno již v roce 1963 v Institutu Mikrobiologie a Experimentální léčby v Jeně, tehdejší Německé demokratické republice [Ozegowski, 1971]. Na

rozdíl od jiných zástupců alkylačních cytostatik obsahuje molekula bendamustinu též purinový kruh, a blíží se tak i účinku antimetabolitů (respektive purinových analog). Mechanismus účinku bendamustinu nebyl dosud plně vysvětlen, přesto je znám kromě působení cytotoxického (rozsáhlé a trvající poškození DNA) též jeho vliv na štěpení dvouvláknové DNA nezávisle na buněčném cyklu, aktivace signální dráhy pro poškození DNA, spuštění p53 závislé i p53 nezávislé apoptózy a stresové odpovědi, a také inhibice kontrolních bodů s indukci mitotické katastrofy [Leoni, 2008, 2011; Tajeja, 2011]. Významná je skutečnost, že bendamustin nemá zkříženou rezistenci s ostatními cytostatiky díky odlišnému mechanismu účinku.

V České republice byl bendamustin („Levact“) registrován od roku 2011 v primoléčbě mnohočetného myelomu u nemocných nevhodných k autologní transplantaci kmenových buněk, kteří v době diagnózy trpí neuropatií vylučující použití thalidomidu nebo bortezomibu. V roce 2017 byla tato indikace v České republice zrušena a jeho použití v primoléčbě a relapsu onemocnění je možné na základě žádosti příslušné zdravotní pojišťovně. Ve Slovenské republice je tato indikace stále platná a jakékoliv jiné použití je možné jen na výjimku po schválení ministerstva zdravotnictví a pojišťovny. Od roku 2016 je v ČR k dispozici několik generických přípravků bendamustinu.

### 8. 10. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

#### 8. 10. 1. 1 Bendamustin u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Bendamustin, jako alkylační látka, je vhodný výhradně do kombinovaných režimů. V monoterapii nemá v reálné praxi využití.

**Kombinované režimy:** Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s bendamustinem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR. Výhodnější je kombinace s léky bez významnější hematologické toxicity (např. bortezomib), neboť sám bendamustin ji má významnou a u pokročilého RRMM je již hematopoetická rezerva velmi nízká. Jde o účinné kombinace, které mohou být v reálné praxi odzkoušené až po standardních léčebných postupech. Průlomem pro klinické použití bendamustinu u mnohočetného myelomu byly klinické studie fáze I/II a II, které prokázaly účinnost u nemocných s relabujícím onemocněním [Bremer, 2002; Knop, 2005]. Bendamustin byl testován též v kombinovaných režimech s bortezomibem [Fenk, 2007; Pönisch, 2013; Berenson, 2013; Offidani, 2013; Ludwig, 2014; Rodon, 2015; Tessenow, 2017], thalidomidem [Pönisch, 2008;

Grey-Davies, 2012; Yong, 2013; Lau, 2015; Schey, 2015] či lenalidomidem [Beck, 2017; Lentsch, 2012; Kumar, 2015; Pozi, 2017; Ziske, 2017] s potvrzením účinnosti těchto režimů s dosažením ORR mezi 33–80 % a PFS 6,1–19 měsíců. Současné postavení bendamustinu v éře nových léků s biologickým mechanismem účinku je zřejmě právě u nemocných v pozdních fázích MM, refrakterních na léčbu ostatními dostupnými preparáty. I v těchto fázích je bendamustin dobře tolerován a má prokázanou účinnost s dosažením PFS mezi 2–10 měsíci [Yalniz, 2017; Kim, 2016; Stöhr, 2015; Gentilini, 2016]. V současnosti probíhají další studie hodnotící účinnost bendamustinu u RRMM v kombinačních režimech (bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid).

#### 8. 10. 1. 2 Bendamustin u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

U NDMM je použití minimální, neboť jde, v případě kontraindikace některého ze standardního režimu (např. důvodu přítomné vstupní polyneuropatie), použít zpravidla lenalidomid jako lék druhé volby.

**Monoterapie:** Z etických důvodů nejsou k dispozici klinické studie hodnotící efekt bendamustinu v monoterapii u NDMM.

#### 8. 10. 1. 2. 1 Bendamustin pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

V jediné randomizované studii fáze III u nemocných s NDMM nevhodných k provedení autologní transplantace léčených kombinací bendamustin a prednison byl zjištěn vyšší počet léčebných odpovědí (ORR 75 vs. 70 %; CR 32 % vs. 13 %) ve srovnání s režimem melfalan a prednison. Rovněž délka remise a doba do selhání léčby (DOR 18 vs. 12 měsíců,  $p < 0,02$ ; interval TTF 14 vs. 10 měsíců,  $p < 0,02$ ) byly signifikantně delší ve skupině nemocných léčených bendamustinem [Pönisch, 2006]. U nemocných vhodných k provedení autologní transplantace byla ve studii fáze II použita kombinační léčba bendamustinu s bortezomibem a dexametazonem s případnou podporou ASCT po 6 cyklech léčby nebo dalším pokračováním do celkem 9 cyklů léčby. Celkové léčebné odpovědi dosáhlo 84 % nemocných (24 %  $\geq$  CR u netransplantovaných a 54 %  $\geq$  CR u transplantovaných nemocných) [Mateos, 2015]. Podobné výsledky byly dosaženy v další studii s bortezomibem a dexametazonem [Berdeja, 2017; Zwickl, 2016]. Ve studii fáze II byl testován bendamustin (200 mg/m<sup>2</sup>) společně s melfalanem (140 mg/m<sup>2</sup>) u NDMM jako přípravný režim před druhou (tandemovou) autologní transplantací křetvorných buněk. Režim byl velmi efektivní, došlo k navýšení ORR z 81 % s CR  $\geq$  47 % po první transplantaci na 91 % s CR  $\geq$  63 %, přičemž přípravný režim s bende-

mustinem zaznamenal signifikantně nižší výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s melfalanem 200 mg/m<sup>2</sup> použitým při první transplantaci [Martino, 2016].

### 8. 10. 2 Vedlejší účinky a tolerance bendamustinu

Toxicita režimů s bendamustinem pozorovaná ve studiích byla mírná a převážně hematologická. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří neutropenie, trombocytopenie, anémie, z nehematologických toxicit pak infekční komplikace, nauzea, zvracení, průjem či zácpa, alopecie, ztráta chuti k jídlu, kašel, bolest hlavy, hmotnostní úbytek, únava, slabost, vyrážka, arytmie, zvýšení jaterních testů, experimentálně pak byly zjištěny fetální malformace. Bendamustin je všeobecně velmi dobře tolerován. I u významně předlčených nemocných byla hematologická toxicita akceptovatelná. Jeho podání neprovází riziko vzniku neuropatie, významnou výhodou je možnost léčby neredukovanými dávkami i u nemocných s renální insuficiencí.

V kombinovaných režimech bylo spektrum nežádoucích účinků podobné, převažovala hematologická toxicita, většina nehematologických nežádoucích účinků souvisela spíše s ostatními léky než s bendamustinem.

### 8. 10. 3 Dávkování bendamustinu a délka léčby

Bendamustin je určen pro nitrožilní podávání. Maximální účinná dávka není stanovena a je pravděpodobně velmi individuální. Doporučená dávkovací schémata ve studiích fáze I-III používala bendamustin v dávce 60–150 mg/m<sup>2</sup> po dobu 1–5 dnů v 28denních cyklech. Většina recentních studií používá dávku 60 mg/m<sup>2</sup> nebo 75 mg/m<sup>2</sup> po dobu 2 dnů každé 4 týdny. U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu 20–50 μmol/l) se doporučuje snížení dávky o 30 %. U nemocných s glomerulární filtrací > 10 ml/min není úprava dávky nutná, naopak bendamustin lze s výhodou podat v plné dávce i u nemocných s renálním selháním. Optimální délka léčby bendamustinem dosud nebyla stanovena.

### 8. 10. 4 Doporučení pro léčbu bendamustinem

• **Bendamustin je možné využít u nemocných nevhodných k autologní transplantaci s MM v primoléčbě při kontraindikaci thalidomidu či bortezomibu v případě přítomné neuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

• **Jak v první linii, tak i v následných liniích je bendamustin indikován v kombinovaných režimech místo alkeranu a cyklofosfamidu u nemocných s renální insuficiencí. U nemocných s clearance kreatininu > 10 ml/min není úprava dávky nutná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **U nemocných bez renální insuficience může být bendamustin indikován v kombinovaných režimech v případě rezistence na konvenční alkylační látky – melfalan, cyklofosamid (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu v rozmezí 20–50 μmol/l) je možné bendamustin bezpečně podávat s 30 % redukcí dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **Optimální dávka bendamustinu není stanovena. Podle SPC je doporučeno dávkování v rozmezí 120–150 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu v den 1 a 2 každé 4 týdny. Dávkování 60 mg/m<sup>2</sup> případně 75 mg/m<sup>2</sup> v den 1 a 2 je doporučenou variantou v kombinovaných režimech na základě zkušeností z klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu Ia).**

### 8. 10. 5 LITERATURA

1. Beck J, Schwarzer A, Gläser D, et al. Lenalidomide in combination with bendamustine and prednisolone in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a phase 2 clinical trial (OSHO-#077). *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:2545–2553.
2. Berdeja JG, Bauer T, Arrowsmith E, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BBD) in the first-line treatment of patients with multiple myeloma who are not candidates for high dose chemotherapy. *Br J Haematol* 2017;177:254–262.
3. Berenson JR, Yellin O, Bessudo A, et al. Phase I/II trial assessing bendamustine plus bortezomib combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2013;160:321–330.
4. Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:603–609.
5. Fenk R, Michael M, Zohren F, et al. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2345–2351.
6. Gentilini F, Brunetti G, Finsinger P, et al. Bendamustine and dexamethasone are an effective salvage regimen for patients with advanced multiple myeloma in a home care unit program. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1716–1718.
7. Grey-Davies E, Bosworth JL, Boyd KD, et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone is an effective salvage regimen for advanced stage multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012;156:552–555.
8. Kim SJ, Bang SM, Choi YS, et al. Bendamustine in heavily pre-treated multiple myeloma patients: Results of a retrospective analysis from the Korean multiple myeloma working party. *Blood Res* 2016;51:193–199.
9. Knop S, Straka Ch, Haen M, et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005;90:1287–1288.

10. Kumar SK, Krishnan A, LaPlant B, et al. Bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BRD) is highly effective with durable responses in relapsed multiple myeloma. *Am J Hematol* 2015;90:1106-1110.
11. Lau IJ, Smith D, Aitchison R, et al. Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is a viable salvage option in myeloma relapsed and/or refractory to bortezomib and lenalidomide. *Ann Hematol* 2015;94:643-649.
12. Lentsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood* 2012;119:4608-4613.
13. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008;14:309-317.
14. Leoni LM, Hartley JA. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. *Semin Hematol* 2011;48:12-23.
15. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123:985-991.
16. Martino M, Tripepi G, Messina G, et al. A phase II, single-arm, prospective study of bendamustine plus melphalan conditioning for second autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients through a tandem transplant strategy. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1197-1203.
17. Mateos MV, Oriol A, Rosinol L, et al. Bendamustine, bortezomib and prednisone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a prospective phase 2 Spanish/PETHEMA trial. *Haematologica* 2015;100:1096-1102.
18. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, et al. Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J* 2013;3:e162.
19. Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393, (-[1-methyl-5-bis(2-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-butyric acid hydrochloride, a new cytostatic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds. *Zbl Pharm* 1971;11:1013-1019.
20. Pozzi S, Gentile M, Sacchi S, et al. Bendamustine, low-dose dexamethasone, and lenalidomide (BdL) for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma confirms very promising results in a phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 2017;58:552-559.
21. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone: a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:205-212.
22. Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a phase I clinical trial. *Br J Haematol* 2008;143:191-200.
23. Pönisch W, Bourgeois M, Moll B, et al. Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:499-508.
24. Rodon P, Hulin C, Pegourie B, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergroupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. *Haematologica* 2015 Feb;100(2):e56-59.
25. Schey S, Brown SR, Tillotson AL, et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial. *Brit J Haematol* 2015;170:336-348.
26. Stöhr E, Schmeel FC, Schmeel LC, et al. Bendamustine in heavily pre-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:2205-2212.
27. Tägeja N. Bendamustine: Safety and efficacy in the management of indolent Non-Hodgkins lymphoma. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:145-156.
28. Tessenow H, Holzvogt M, Holzvogt B, et al. Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated light chain multiple myeloma with a combination of bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV). *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:2049-2058.
29. Yalnız FF, Akkoç N, Salihoğlu A, et al. Clinical outcomes related to the use of bendamustine therapy for multiple myeloma patients relapsed/refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors. *Turk J Haematol* 2017;34:233-238.
30. Yong KL, Williams CD, Davies FE, et al. Identifying an optimally effective but tolerable dose of bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2013;122:286.
31. Ziske C, Knauf W, Cathomas R, et al. Bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BRd) has high activity as 2(nd)-line therapy for relapsed and refractory multiple myeloma - a phase II trial. *Br J Haematol* 2017;176:770-782.
32. Zwickl H, Zwickl-Traxler E, Pecherstorfer M. A single-center retrospective analysis of first-line therapy of multiple myeloma with bendamustine-bortezomib-dexamethasone. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2065-2070.

## 8. 11 ALKYLACNÍ A JINÁ CYTOSTATIKA, GLUKOKORTIKOIDY

### 8. 11. 1 Melfalan s prednisonem

Pokud se melfalan podává perorálně v dávce 6–8 mg/m<sup>2</sup> či 1–1,5 mg/kg s prednisonem v dávce 40–60 mg/den či 1–2 mg/kg/den po 4–7 dní ve 4–6týdenních intervalech, nelze očekávat v primoléčbě dosažení partiální remise u více než 50 % nemocných. Počet kompletních remisí bude minimální (< 3 %) [Alexanian, 1969; Mellstedt, 1977]. Celková dávka na jeden cyklus je rozdělena do 4–7 dnů a dále upravovaná podle hematologické tolerance. Léčebná odpověď (pokles koncentrace



monoklonálního imunoglobulinu) nastupuje pozvolna, maximální léčebné odpovědi je dosaženo až po několika měsících léčby. Kompletní remise bývá při této léčbě dosaženo jen výjimečně. Většina pacientů se dostane do stabilní fáze zvané „plató“, která trvá průměrně 18–24 měsíců, pak se obnovuje aktivita nemoci a nemoc progreduje. Mediány délky přežití při této léčbě v jednotlivých studiích kolísají mezi 2–4 roky [Bergsagel, 1995]. Pokračování podávání chemoterapie po dosažení fáze plató neprodlouží délku jejího trvání ani celkové přežití [Belch, 1988]. Tato léčba je zásadně méně účinná než podobná léčba se zařazením thalidomidu nebo bortezomibu [Palumbo, 2006; San Miguel, 2008].

Vstřebávání melfalanu se u jednotlivých pacientů velmi liší i při dodržení zásady podání léku minimálně 30 minut před snídaní, a proto bylo doporučeno dávku perorálního melfalanu postupně zvyšovat tak, aby mezi cykly chemoterapie docházelo ke znatelnému poklesu počtu bílých krvinek (tedy k dostatečné myelosupresi). Pokles počtu leukocytů je považován za indikátor vstřebání dostatečně účinné dávky [Bergsagel, 1995; Fernberg, 1990]. Melfalan a prednison jsou obvykle dobře tolerovány, alopecie je při této léčbě vzácná.

Melfalan by neměl být podáván pacientům, u nichž se zvažuje provedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk. Toxické poškození kmenových buněk je kumulativní a může zhoršit jejich následný sběr [Tricot, 1995; Demirer, 1996; Clark, 1998].

### 8. 11. 2 Cyklofosfamid s nebo bez prednisonu

Paliativní léčba cyklofosfamidem s prednisonem je považována za šetrný paliativní léčebný postup po vyčerpání všech léčebných možností [Hájek, 2017].

V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že cyklofosfamid dosahuje podobných výsledků jako melfalan, a to jak v počtu léčebných odpovědí, tak i v délce přežití. Podávání cyklofosfamidu jednou týdně je méně myelotoxické než léčba melfalanem [MacLennan, 1992]. Alternativou pro pacienty s nízkými počty neutrofilů a trombocytů je podávání cyklofosfamidu v dávce 2–3krát 50 mg denně spolu s prednisonem (10–20 mg) až do dosažení maximální léčebné odpovědi [Weerdt, 2001]. Jiná konvenční cytostatika používaná hojně na přelomu tisíciletí (např. doxorubicin a vinkristin) se dnes používají jen výjimečně. Jsou minimálně účinná a jejich použití zpravidla provází značná toxicita.

### 8. 11. 3 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy dále zůstávají nedílnou součástí léčby MM, ale jejich použití v monoterapii neumožňuje

dosažení dlouhodobé remise onemocnění. Monoterapie glukokortikoidy by proto měla být rezervována především jen pro vstupní stavy s pancytopenií, kde je jiná léčba kontraindikována a použití glukokortikoidů může přechodně „uvolnit“ dřeň a obnovit krvetvorbu s normalizací krevního obrazu. Ihned poté by měla být terapie doplněna na standardně používanou kombinaci s účinným novým lékem.

Přitom může být použit kterýkoliv běžně používaný glukokortikoid, nejčastěji dexametazon. Z důvodu nežádoucích účinků je volbou u nemocných nad 75–80 let zpravidla prednison.

Podání samotného vysokodávkovaného dexametazonu v rámci úvodní terapie má výhodu v jednodučnosti a nepřítomnosti rizika myelotoxicity. Není nutná změna dávky při renální insuficienci a nástup léčebné odpovědi je poměrně rychlý. Doporučovaným schématem je podávání dexametazonu v dávce 40 mg 4 dny po sobě ve dvoutýdenních intervalech tak dlouho, dokud se nedostaví léčebná odpověď s následnou redukcí na čtyřtýdenní intervaly. Nutná je současná prevence (profylaxe) vředové choroby H2 blokátory či inhibitory protonové pumpy. Alternativou podání dexametazonu v monoterapii jsou vysoké dávky metylprednisolonu (1000–1500 mg), šetrnější pak je použití prednisonu [viz přehled glukokortikoidových režimů uvedených v knize Adam et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie, Masarykova univerzita, 1999].

V posledním desetiletí je odklon od vysokých dávek dexametazonu (160 mg za týden) a používá se zpravidla jen 40 mg týdně jednorázově nebo rozděleno do dvou dnů.

### 8. 11. 4 Doporučení

• **Léčba vysokými dávkami dexametazonu v monoterapii je vhodná pro iniciální léčbu pacientů, u nichž je jiná léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pancytopenií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa). Neprodleně, jak to stav nemocného umožní, by měl být režim doplněn na standardně používanou léčebnou kombinaci. Tato léčba je vhodná i pro pacienty s renální insuficiencí, nelze-li použít jiný silnější režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **Kombinace melfalanu s prednisonem nebo cyklofosfamidu s glukokortikoidy dnes nejsou optimální léčebnou volbou v primoléčbě ani v relapsu onemocnění, jejich možným využitím je paliativní léčba. Opatrnosti je třeba při podávání pacientům s renální insuficiencí.**

**8. 11. 5 LITERATURA**

1. Adam Z, Hájek R, Mayer J, et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Brno, Masarykova univerzita 1999.
2. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969;208:1680–1685.
3. Belch A, Shelley W, Bergsagel D, et al. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer* 1988;57:94–99.
4. Bergsagel DE. The role of chemotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:783–794.
5. Clark RE, Brammer CG. Previous treatment predicts the efficiency of blond progenitor cell mobilisation: validation of a chemotherapy scoring system. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:859–863.
6. Demirer T, Buckner CD, Gooley T, et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:937–941.
7. Fernberg JO, Johansson B, Lewensohn R, Mellstedt H. Oral dosage of melphalan and response to treatment in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1990;26:393–396.
8. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* 2017; 31:107–114.
9. MacLennan ICM, Chapman C, Dunn J, Kelly K. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. The medical research council working party for leukemia in adults. *Lancet* 1992;339:200–205.
10. Mellstedt H, Bjorkholm M, Holm G. Intermittent melphalan and prednisolone therapy in plasma cell myeloma. *Acta Medica Scand* 1977;202:5–9.
11. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;28;359:906–917.
12. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995;85:588–596.
13. Weerdt O, van de Donk N, Veth G, et al. Continuous low-dose cyclophosphamide-prednisone is effective and well tolerated in patients with advanced multiple myeloma. *Neth J Med* 2001;59:50–56.

## 9 VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE S TRANSPLANTACÍ AUTOLOGNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK

### 9.1 Základní informace o vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorné tkáně

Použití vysokodávkované myeloablativní léčby s podporou krvetvorných hematopoetických buněk, zjednodušeně autologní transplantace (AT), se celosvětově rozšířilo v 90. letech dvacátého století (v ČR poprvé v roce 1996) s cílem zlepšit léčebné výsledky, a zvláště prodloužit celkové přežití nemocných s MM bez kontraindikací tohoto postupu. Dosavadní pokusy nahradit tuto metodu jinými postupy (zejména při současné nabídce cílené léčby) zatím selhávají. I v roce 2018 proto platí, že autologní transplantace je stále považovaná za zlatý standard pro všechny vhodné nemocné do 65–70 let podle zvyklostí jednotlivých pracovních skupin [Gay, 2018] (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Léčba obvykle obsahuje vysokou myeloablativní dávku melfalanu 200 mg/m<sup>2</sup>, nejčastěji bez další alkylační látky a bez radioterapie. Vysokodávkovaná chemoterapie je obvykle podávána po dostatečné cytoredukci, respektive vstupní indukční léčbě (dnes jde zpravidla o kombinovaný režim na bázi 1–2 nových léků, glukokortikoidů a chemoterapeutika nepoškozující kostní dřeň). Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii a následně podání leukocytárních růstových faktorů. Dnes je známo, že krátkodobé (4 měsíce) použití thalidomidu, bortezomibu, lenalidomidu a carfilzomibu nepoškozují kmenové buňky, předchází-li stimulaci. Sběr kmenových buněk je bezproblémový, podobně jako časné přihojení štěpu [Cavo, 2005; Gay, 2017; Girald, 2015; Lokhorst, 2005; Harousseau, 2005; Jagannath, 2005].

### 9.2 Srovnání autologní transplantace s konvenční léčbou

Provedení AT je velmi bezpečné a schůdné pro drtivou většinu nemocných. Peritransplantační mortalita (TRM – *Transplant Related Mortality*) je obvykle menší než 3 %, u nově diagnostikovaných jedinců pod 2 %. Řada vyspělých center včetně českých a slovenských center dosahuje dokonce TRM pod 1 %.

Zátěž je pro většinu nemocných akceptovatelná, u nekomplikovaného stavu předpokládáme cca 14denní hospitalizaci s přihojením štěpu kolem 10.–12. dne. Řada center ve světě dokonce provádí AT plně či částečně ambulantně. Hlavními komplikacemi jsou infekce a mukositida. Do plné kondice se pacient dostává zpravidla do 3 měsíců od provedení AT.

O přínosu AT oproti konvenční léčbě svědčí dlouhodobé výsledky většiny randomizovaných klinických studií (např. francouzské IFM 90, americké US INT, španělské Pethema, anglické MRC VII a francouzské MAC 91). Ve všech studiích byly výsledky AT lepší než konvenční chemoterapie. Její zařazení přineslo při zkrácení doby léčení ve většině studií (4 z 5) významně vyšší počet dosažených kompletních remisí, významně delší dobu do relapsu onemocnění ve 3 z 5 studií (IFM90, MRC VII, Pethema) a významně delší celkové přežití ve 2 z 5 klinických studií (IFM 90 a MRC VII) [Attal, 1996; Child, 2003; Bladé, 2003; Femand, 2005; Barlogie, 2006]. Výsledky většiny uvedených studií potvrdily prodloužení doby do relapsu či celkového přežití po provedení AT o více než 1–2 roky ve srovnání s konvenční léčbou. Medián doby do progresu po provedení AT se obvykle pohybuje v rozpětí 30–35 měsíců a medián celkového přežití v rozpětí 70–78 měsíců. Mnohočetný myelom zůstává i v roce 2018 nejčastější indikací pro provedení AT. Prioritu AT před konvenční léčbou potvrzují i současné studie, ve kterých jsou používány nové léky ve své nejúčinnější podobě (kombinované režimy + udržovací léčba) [Attal, 2017; Gay, 2017; Palumbo, 2011].

### 9.3 Jiné výhody autologní transplantace oproti konvenční léčbě

1. Léčba trvá kratší dobu ve srovnání s konvenční léčbou, která probíhá zpravidla 8–12 měsíců. V případě AT je léčba s krátkou indukcí zakončenou AT významně kratší, přibližně 6–7 měsíců, což je pacienty významně ceněno.

2. Kratší expozice léků znamená menší šanci indukce na kumulativní dávce závislé toxicity léků, jakou je nepochybně například neuropatie indukovaná léčbou. V rámci objektivnosti je nutno podotknout, že k dispozici není práce analyzující tuto skutečnost. Jde o názor experta podložený zkušeností. V dnešní době tento fakt stoupá na významu v souvislosti s prodloužením celkového přežití, důrazem na kvalitu života po léčbě a podobným typem nežádoucích účinků u nových léků.

3. Archivované krvetvorné hematopoetické buňky zamražené při vstupním sběru mohou být s výhodou použity jak pro účel opakování AT [Křivanová, 2004], tak k rekonstrukci hematopoézy v případě potřeby a k akutnímu řešení agresivních až fulminantních relapsů provázených hlubokou pancytopenií, kde bychom jinak mohli podat jen kortikoidy. Využití akutní „mini AT“ s podáním melfalanu v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> je vysoce

účinnou léčebnou metodou, která zachrání nejméně 1/3 nemocných jinak jistě ztracených a umožní i získat čas na použití nových léků [Krejčí, 2007].

**O přínosu autologní transplantace u MM se v současnosti nepochybuje a tento léčebný postup je stále zlatým standardem i v roce 2018 pro všechny nemocné, kteří ji mohou podstoupit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

#### 9. 4 Použití tandemové autologní transplantace

Pionýrem využití intenzivní léčby a dvou AT, neboli tandemové AT, byl dr. Barlogie [Barlogie, 1997]. Použití jedné nebo dvou AT (tzv. tandemové AT) byl problém řešený v pěti randomizovaných klinických studiích [IFM 94 – Attal, 2003; MAG 95 – Fermand, 2003; Bologna, 96 – Cavo, 2007, GMMG – Goldschmidt, 2005 a HOVON – Sonneveld, 2007], jejichž výsledky shrnuje tabulka 9. 1.

Výsledky tandemové AT byly lepší v případě léčebné odpovědi ve 3 (IFM 94, Bologna a HOVON) z 5 studií, v prodloužení doby do relapsu ve 3 (IFM 94, Bologna a GMMG) z 5 studií a v prodloužení celkového přežití ve 2 (IFM

94, MAG 95) z 5 studií. Data největší z těchto studií, francouzské studie IFM 94 [Attal, 2003], s 399 zařazenými nemocnými potvrzují zásadní přínos tandemové AT pro podskupinu nemocných nedosahující velmi dobré léčebné odpovědi (VGPR; pokles M-Ig  $\geq$  90 %) po provedení první AT [Harousseau, 2005]. Podobně Cavo et al. prokázali, že přínos tandemové transplantace byl významný především ve skupině nemocných, kteří nedosáhli po první AT tzv. „nearCR“ s M-Ig bez možnosti kvantifikace a jen pozitivní imunofixací [Cavo, 2010]. Lze říci, že využití druhé transplantace se stále liší v jednotlivých centrech a v pracovních skupinách (standardní tandemová transplantace, její provedení při nedosažení VGPR/PR, odložená druhá transplantace v případě prvního relapsu). Přínosem však není tzv. „triple“ čili trojitá ATKD s použitím nižších dávek melfalanu [Ludwig, 2008]. I v současné době (rok 2018) je stále diskutována otázka, zda provádět v rámci primární léčebné linie u všech vhodných nemocných s MM do 70 let věku tandemovou AT v zájmu dosažení maximální léčebné odpovědi, či spíše volit komplexní přístup, individuálně posuzovat každý případ a zo-

**Tab. 9. 1** Výsledky jednotlivých studií porovnávajících jednu nebo dvě autologní transplantace

Klinická studie	Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	CR	PFS (medián)	OS (medián)
IFM 94 [Attal et al., 2003]	399	0	42 % vs. 50 %	29 m vs. 36 m	48 m vs. 58 m
MAG 95 [Fermand et al., 2005]	227	0	39 % vs. 37 %	31 m vs. 34 m	49 m vs. 73 m
Bologna 96 [Cavo et al., 2007]	220	0	31 % vs. 43 %	23 m vs. 35 m	56 m vs. 60 m
Hovon 22 [Sonneveld et al., 2007]	303	0	13 % vs. 28 %	24 m vs. 27 m	55 m vs. 50 m
GMMG [Mai et al., 2016]	261	0	16 % vs. 19 %	25 m vs. 29 m	73 m vs. 75 m
StaMINA* [Stadtmauer et al., 2016]	758	0	NA	v 38 m: 52 % <sup>1</sup> vs. 56 %	v 38 m: 83 % <sup>1</sup> vs. 82 %
EMN 02/HOVON 95** [Cavo et al., 2016]	614	0	NA	45 m <sup>1</sup> vs. NR	NR

Je uvedeno jen srovnání 1 vs. tandemové transplantace ze studie StaMINA; \*\*je uvedeno jen srovnání subanalýzy studie zaměřené na srovnání 1 vs. tandemové transplantace ve studii EMN 02/HOVON 95; <sup>1</sup> – rameno s jednou transplantací.

Vysvětlivky: CR – kompletní remise; PFS – přežití bez progresu; OS – celkové přežití; m – měsíce; NA – není dostupné; NR – nedosaženo.



hlednit to, že řada pacientů s MM má ještě i jiná přidružená onemocnění a provedení tandemové AT může zvýšit riziko komplikací a toxicity. Předběžné výsledky randomizované klinické studie EMN02 potvrzují, že pacienti léčení tandemovou AT mají delší dobu do progresu ve srovnání s nemocnými léčenými jednou AT (pravděpodobnost 3letého přežití bez relapsu 74 % versus 62 %), největší přínos pak byl evidentní u nemocných s rizikovým cytogenetickým nálezem [Cavo, 2016]. Na druhé straně například výsledky randomizované klinické studie STAMINA [Stadtmauer, 2016] neprokazují významné zlepšení doby do progresu u pacientů po provedení tandemové AT ve srovnání s provedením jedné AT s následnou konsolidační a udržovací léčbou zahrnující nové cílené léky.

V rámci ČR platí názor, že provedení tandemové AT je základním zvažovaným léčebným postupem u nemocných, u kterých je cílem dosažení maximální léčebné odpovědi, a to nejlépe iCR nebo mCR. Pokud jsou však na základě průběhu první AT důvodné obavy, že průběh časně druhé (tandemové) AT bude mít pro nemocného vysoké riziko TRM a další komplikací, je vhodné použít méně intenzivní konsolidační léčbu.

### 9. 5 Vysokodávkované myeloablativní režimy pro autologní transplantace

Většina center ve světě podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m<sup>2</sup>; MEL200) v monoterapii, kterou lze dnes považovat za etalon vysokodávkových režimů u MM. Tato dávka je optimalizovaná co do účinnosti a toxicity. Dosavadní pokusy překonat tento režim selhaly. Některá centra přidávala v minulém století k chemoterapii nejdříve celotělové ozáření, to však jen zvyšovalo toxicitu léčby, ale nezlepšovalo její výsledky [Lokhorst, 1999]. Analýzy z registru EBMT [Björkstrand, 2001 093 i výsledky randomizované klinické studie IFM 95-02 potvrzují výhody použití melfalanu [Moreau, 2002]. Podobně byla zkoušena řada kombinací melfalanu s jinými cytostatiky, jejichž detailní popis je nad rámec těchto doporučení. Není k dispozici žádná práce prokazující lepší výsledky s menší toxicitou než režim MEL200. Snad nejčastěji byla zkoušena kombinace BU/MEL v různých dávkách (Busulfan 10–16 mg/kg a melfalan 100–140 mg/m<sup>2</sup>). Ve studii Španělské myelomové skupiny (PETHEMA) MM200 byl režim BU/MEL nahrazen klasickým režimem MEL200 již v jejím průběhu z důvodu toxicity, zvláště vyšší četnosti venookluzivní nemoci, která měla při použití režimu BU/MEL četnost 8 % a TRM 2 % oproti 0,4 % s TRM 0,2 % při použití režimu MEL200 [Carreras, 2007]. Nejnověji byla kladně ověřována možnost přidání bortezomibu [Roussel, 2010] nebo

bendamustinu [Martino, 2016] k vysokodávkovanému melfalanu.

Jednou z logicky zkoumaných cest byla snaha zvýšit dávku melfalanu. Je jisté, že dávka melfalanu musí být při renální insuficienci z důvodu rizika těžké mukozitidy snížena na nejméně 100–140 mg/m<sup>2</sup> [Badros, 2001]. Mukozitida je i limitující toxicitou při zvyšování dávky melfalanu na 220 mg/m<sup>2</sup> nebo dokonce 240 mg/m<sup>2</sup>. V současné době nejsou k dispozici jednoznačná data pro zvyšování dávky.

### 9. 6 Snížení kontaminace myelomých buněk ve štěpu kmenových hematopoetických buněk

Čištění („*purging*“) odseparovaných krvetvorných hematopoetických buněk monoklonálními protilátkami (pozitivní nebo negativní selekce) má za cíl snížení kontaminace štěpu nádorovými buňkami. Tento postup byl v devadesátých letech technicky dořešen pro klinické použití se zaměřením především na pozitivní selekci CD34+ buněk. V klinické praxi tak dojde ke snížení počtu nádorových buněk až o 5 logaritmu, v jedné z randomizovaných studií činil medián 2,2 logaritmu s rozpětím 0,77–5,96 [Bourhis, 2007]. Teoreticky dobře formulovaná hypotéza pro zlepšení výsledků byla následně podrobena zkoušce ve dvou zásadních randomizovaných studiích [1], které tuto hypotézu nepotvrdily. Máme tedy k dispozici opakované důkazy [Bourhis, 2007; Stewart, 2001], že použití ekonomicky nákladného „*purgingu*“ dosahuje celkově podobných léčebných výsledků [Bourhis, 2007; Stewart, 2001], navíc jsou bohužel nemocní díky manipulaci se štěpem a odstranění části lymfocytů zatíženi vyšším rizikem potransplantačních infekcí. Nověji bylo prokázáno, že míra kontaminace štěpu myelomovými buňkami nemá žádný vliv na prognózu nemocných [Ho, 2009].

### 9. 7 Režimy s nižší dávkou melfalanu (100 mg/m<sup>2</sup>) vhodnou pro seniory

Starší nemocní snášejí léčbu standardní dávkou MEL200 výrazně hůře. Zvláště vyšší četnost gastrointestinální toxicity (45 % vs. 23 %,  $p = 0,06$ ) limituje její použití, přestože z ní řada nemocných může mít významný přínos. Menší tolerance a vyšší riziko souvisí i s přítomností řady přidružených interních onemocnění [Jantunen, 2006]. Nad 70 let je pak použití standardní AT s MEL200 vysoce rizikové s TRM až 16 % [Badros, 2001]. Je nutné také připomenout výsledky francouzské studie IFM 90, ve které byla porovnávána konvenční léčba oproti autologní transplantaci s použitím MEL200 [Attal, 1996]. V podanalýze zaměřené na věk měla přínos z AT především skupina nemocných do 60 let a méně skupina nemocných ve věku 60–65 let.

Nad 65 let se přínos AT nepotvrdil [Harousseau, 2005]. Podobný trend byl popsán v rozsáhlé populační studii ve Skandinávii u 657 analyzovaných nemocných [Lenhoff, 2006]. Na druhé straně existují práce, které prokazují efektivitu autologní transplantace i u nemocných starších 70 let v dobrém biologickém stavu s použitím melfalanu v nižší dávce 140–180 mg/m<sup>2</sup> [Dhakai, 2017]. Rozhodující je tedy spíše celkový biologický stav a přítomnost komorbidit než kalendářní věk nemocného.

Alternativou předtransplantačního režimu s 200 mg/m<sup>2</sup> melfalanu jsou režimy s nižší dávkou melfalanu (100–140 mg/m<sup>2</sup>). Tyto režimy jsou vhodné jak pro seniory, tak i pro nemocné s orgánovým poškozením, které neumožňuje podání plné dávky, či pro pacienty s primární amyloidózou [Ryšavá, 2011]. Zásadní výhodou takového režimu je dobrá tolerance nemocnými, především díky minimálnímu výskytu mukozitidy vyššího stupně než 2. Nejvíce prozkoumaným režimem je režim s 50% redukcí melfalanu na 100 mg/m<sup>2</sup> (MEL100). Boccadoro et al. prokázali jeho přínos i schůdnost u seniorů v randomizované studii se 194 pacienty nad 65 let věku [Palumbo, 2004]. Signifikantně byly zlepšeny všechny klíčové parametry: *near*-CR 6 % vs. 25 % ( $p = 0,0002$ ), doba do relapsu ve 3 letech 16 % vs. 37 % a celkové přežití ve 3 letech 62 % vs. 77 % ( $p = \leq 0,001$ ). Podstatné bylo, že zlepšení bylo průkazné i ve skupině 65–70 let (medián celkového přežití 37,2 vs. 58,0 měsíce). Jejich postup byl využit následně ve francouzské studii IFM 99-06.

Role AT s režimem MEL100 pro seniory je však v dnešní době malá, neboť méně zatěžující léčbou s lepšími výsledky je využití kombinovaných režimů s novými léky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Považujeme ji však za jednu z možností pro rizikové nemocné (z hlediska povahy myelomu), kterou můžeme zařadit do léčebné strategie s cílem dosažení opakované remise onemocnění. Použití AT je vhodné rovněž u nemocných, kteří při využití nových léků mají závažné nežádoucí účinky, které blokují přínos takové léčby.

### 9. 8 Dlouhodobé výsledky režimů s použitím autologní transplantace, nové léky v kombinaci s autologní transplantací

Zavedení AT zásadně zlepšilo dlouhodobé přežití nemocných s MM mladších 65 let. V první analýze provedené Brennerem et al. [Brenner, 2008] byl sledován trend prodloužení celkového přežití nemocných s MM v období 2002–2004 oproti období 1990–1992. Odhad zlepšení celkového přežití v 10 letech byl 7,3 % (17,4 % vs. 11,1 %). Zásadní bylo zlepšení celkového přežití ve skupině do 50 let (41,3 %) a 50–59 let (28,6 %), právě

díky zařazení autologní transplantace. Podobný trend pro věkové skupiny do 60 let jsme pozorovali i v naší analýze zaměřené na ČR a jednoznačně jsme jej přisuzovali celoplošnému rozšíření autologní transplantace v ČR v polovině 90. let minulého tisíciletí [Hájek, 2007; Krejčí 2009].

Dosažení maximální léčebné odpovědi, dnes nejméně standardní biochemické kompletní remise (CR) a nejlépe molekulární CR nebo imunofenotypové CR, je v současné době jedním z prvních cílů léčebné strategie u všech indikovaných nemocných. V metaanalýze 21 studií byla po provedení autologní transplantace pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ( $p < 0,00001$ ) [Van de Velde, 2007]. Dosažení CR je klíčový prognostický faktor, jehož význam na rozdíl od jiných konvenčních faktorů při použití nových léků nemizí [Harousseau, 2009; San Miguel, 2008]. Bylo prokázáno, že dosažení imunofenotypové CR (iCR) hodnocené pomocí průtokové cytometrie je lepší prognostický parametr než dosažení biochemické kompletní remise, přičemž je snadno vyhodnotitelná u 80–90 % nemocných [Paiva, 2011]. Podobně byl prokázán přínos molekulární remise, zvláště při využití konsolidační léčby. Její komplikovanost při zavedení a aplikovatelnost u méně než 60 % nemocných však omezuje její využití v reálné praxi [Ladetto, 2010].

Zařazení nových léků k autologní transplantaci (před AT v rámci indukce, po AT v rámci konsolidace) přináší další významné zlepšování celkových výsledků. Platí, že režimy s thalidomidem jsou méně účinné než režimy s bortezomibem [Sonneveld, 2012].

Na základě současných poznatků se zdá, že samotné podání nových cílených léků v kombinaci nemůže nahradit provádění autologních transplantací, ale právě kombinace nových léků spolu s následným provedením autologní transplantace v rámci léčby první linie u vhodných nemocných s MM může dále zlepšovat dlouhodobé výsledky léčby [Sureda, 2016; Krejčí, 2016].

Je tedy zjevné, že 10leté přežití nemocných se při použití AT zásadně zlepšilo oproti konvenční léčbě a dosahuje u nemocných mladších 65 let asi 30–40 %. Použití autologní transplantace v rámci intenzivních režimů je jednou z podmínek případné vyléčitelnosti nemocných s MM. Vyléčitelnost je však možná jen u nemocných s tzv. nízkým rizikem na základě genově expresního profilu a cytogenetiky [van Rhee, 2010], ze kterých až 75 % nemocných dosáhne minimálně kompletní remise onemocnění po provedení intenzivní léčby. Asi dvě třetiny nemocných jsou schopny tuto remisi udržet déle než 3 roky, což je klíčovým parametrem pro dlouhodobou remisi [Barlogie, 2011; Hoering, 2009; van Rhee,

2010]. Dnes hovoříme o šanci na dlouhodobé přežití nad deset let dostupné asi 30–40 % nemocným.

Autologní transplantace je nadále základním kamenem intenzivních režimů. Rezervy jsou nyní spíše v kombinované indukční a konsolidační léčbě a především udržovací léčbě. Optimální je tedy v terapii MM kombinovat nové léky spolu s autologní transplantací u vhodných nemocných do 70 let věku.

Autologní transplantace krvetvorných buněk u mnohočetného myelomu zůstává i v současné době (rok 2018) důležitou terapeutickou modalitou, podle recentní analýzy Evropské skupiny pro transplantace krvetvorných buněk (EBMT) z roku 2014 je ročně v Evropě provedeno přes 40 000 autologních i alogenních transplantací krvetvorných buněk [Passweg, 2016], z toho transplantace krvetvorných buněk u myelomu představuje přes 10 500 případů (26 % všech transplantačních indikací, přes 10 000 autologních transplantací a přes 500 alogenních transplantací). Mnohočetný myelom je jednou z nejčastějších indikací pro provedení autologní transplantace, představuje přes 50 % všech indikací pro AT v rámci Evropy i v rámci ČR [Passweg, 2016; Krejčí, 2016]. Optimální léčebný přístup u vhodných pacientů s MM do 70 let je kombinovaná indukční terapie obsahující 1–2 nové léky s následným provedením AT v rámci léčby první linie [Gay, 2017]. Kombinace s novými cílenými léky v indukci a následné provedení AT má významně lepší léčebné výsledky, než terapeutický přístup bez provedení AT [Gay, 2017].

Využití nových léků v rámci konsolidační a udržovací terapie po AT je testováno v rámci řady klinických studií. Někdy je výstupem zařazení konsolidace nebo udržovací léčby po AT prodloužení doby do progresu (PFS). V případě lenalidomidu jde o zásadní přínos a došlo i k významnému prodloužení celkového přežití. Detaily o udržovací léčbě jsou obsahem kapitoly 11, přínos konsolidační léčby je případně uveden v kapitolách u jednotlivých léků.

### 9. 9 Opakování autologní transplantační v relapsu onemocnění

Volba léčby v relapsu onemocnění zahrnuje jak nové léčebné režimy, tak možnost opakování stejné léčby použité dříve v primoléčbě. Dnes tedy máme k dispozici poměrně široký výběr. Přes limitovaný počet randomizovaných klinických studií využívajících autologní transplantaci v relapsu onemocnění [Cook, 2016] je názorem expertů na základě retrospektivních analýz a zkušeností, že použití myeloablativního režimu v relapsu onemocnění je velmi účinnou léčebnou strategií a měla by být proto využívána častěji než tomu

je doposud [Giralt, 2015]. V případě relapsu/progrese MM po první AT je tedy jedna z léčebných alternativ provedení druhé AT, obvykle po předchozí reindukční terapii [Sureda, 2016; Garderet, 2017].

### 9. 10 Doporučení pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantační kmenových buněk

• **Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantační kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 70 let či vhodného biologického věku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Nejvíce účinným postupem v současnosti (z hlediska četnosti kompletních remisí, PFS, OS) je kombinace zahrnující 1–2 nové léky v indukční fázi a AT (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita jako konsolidace u nemocných s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi a dlouhodobého trvání remise (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Pacienti starší 70 let v dobrém celkovém stavu mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s možností využití melfalanu v dávce redukované na 100 mg/m<sup>2</sup> podané dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvažena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

• **Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantační kmenových buněk (AT) by měla být vždy součástí léčebné strategie relapsu MM, pokud nebyla provedena z nějakého důvodu v primoléčbě (kontraindikace, nesouhlas nemocného a podobně) u nemocných vhodných pro provedení AT. Retransplantace v relapsu u nemocných s MM je možnou efektivní léčebnou strategií, zvláště pokud je použita v kombinaci s reindukcí zahrnující nové cílené léky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **V současnosti dostupné metody čištění transplantaátu (tzv. „purging“) nejsou přínosné, a proto nejsou doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve**

**specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).****9. 11 LITERATURA**

1. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495–2502.
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996;335:91–97.
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Study IFM. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376:1311–1320.
4. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001;114:600–607.
5. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114:822–829.
6. Barlogie B, Crowley J. Could CR mean cure? *Blood* 2011;118:483.
7. Barlogie B, Kyle RA, Anderso, KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006;24:929–936.
8. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, et al. Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood* 2006;107:2633–2638.
9. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997;98:789–793.
10. Björkstrand B. European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2001;38:219–225.
11. Bladé J, Sureda A, Ribera JM, et al. High-dose therapy autotransplantation/ intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy. Definitive results of the PETHEMA trial after a median follow-up of 66 months. *Blood* 2003;102:43a.
12. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, et al. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnose myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 2007;92:1083–1090.
13. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521–2526.
14. Bruno B, Auner HW, Gahrton G, et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma and other plasma cell disorders (report from an EBMT preceptorship meeting). *Leuk Lymphoma* 2016;57:1256–1268.
15. Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1448–1454.
16. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25:2434–2441.
17. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35–39.
18. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075–2085.
19. Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F, et al. Upfront single versus double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: an intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 2016;128:991.
20. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e340–351.
21. Dhakal B, Nelson A, Guru Murthy GS, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma: effect of age. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:165–172.
22. Femand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23:9227–9233.
23. Femand JP, Alberti C, Marollea, JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma. *The Hematol J* 2003;4(Suppl):559–560.
24. Garderet L, Cook G, Auner HW, et al. Treatment options for relapse after autograft in multiple myeloma – report from an EBMT educational meeting. *Leuk Lymphoma* 2017;58:797–808.
25. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. *Leukemia* 2017;31:1727–1734.
26. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: EMN guidelines and future perspectives. *Haematologica* 2018;103:197–211.
27. Gay F, Scalabrini DR, Belotti A, et al. A randomized study of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone induction in newly diagnosed myeloma patients eligible for transplant. High efficacy in high- and standard-risk patients. *Blood* 2017;130:4541.



28. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2039–2051.
29. Goldschmidt H. Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: Second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematologica* 2005;90:38.
30. Hájek R, Mužík J, Maisnar V, et al. Mnohočetný myelom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky. *Klin Onkol* 2007;20:147–151.
31. Harsousseau JL. Stem cell transplantation in multiple myeloma (0, 1, or 2). *Curr Opin Oncol* 2005;17:93–98.
32. Harsousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:3139–3146.
33. Ho J, Yang L, Banihashemi B, et al. Contaminating tumour cells in autologous PBSC grafts do not influence survival or relapse following transplant for multiple myeloma or B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:223–228.
34. Hoering A, Crowley J, Shaugnessy JD Jr, et al. Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in total therapy protocols. *Blood* 2009;114:1299–1305.
35. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875–1883.
36. Jantunen E. Autologous stem cell transplantation beyond 60 years of age. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:715–720.
37. Krejci M, Scudla V, Tothova E, et al. Long-term outcomes of autologous transplantation in multiple myeloma: significant survival benefit of novel drugs in post-transplantation relapse. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:436–442.
38. Krejci M, Hajek R, Buchler T, et al. Simple variables predict survival after autologous transplantation: a single centre experience in 181 multiple myeloma patients. *Neoplasma* 2007;54:143–148.
39. Krejčí M, Sedláček P, Jindra P, et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. *Transfuzie Hematol dnes* 2016;22:127–150.
40. Krivanova A, Hajek R, Krejci M, et al. Second autologous transplantation for multiple myeloma patients relapsing after the first autograft – a pilot study for the evaluation of experimental maintenance therapies. Report of the prospective non-randomized pilot study of the Czech Myeloma Group. *Onkologie* 2004;27:275–279.
41. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:2077–2084.
42. Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 2006;133:389–396.
43. Lokhorst HM, Breitkreuz B, van der Holt E, et al. First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and HD melphalan in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2005;90:(suppl 1)PL10.06.
44. Lokhorst HM, Sonneveld E, Verdonck LF. Intensive treatment for multiple myeloma: where do we stand? *Br J Haematol* 1999;106:18–27.
45. Ludwig H, Spicka I, Linkesch W, et al. Double transplantation with melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) compared with triple transplantation with intermediate dose melphalan (100 mg/m<sup>2</sup>) in patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;112:1139–1139.
46. Martino M, Tripepi G, Messina G, et al. A phase II, single-arm, prospective study of bendamustine plus melphalan conditioning for second autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients through a tandem transplant strategy. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1197–1203.
47. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99:731–735.
48. Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1627–1633.
49. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004;104:3052–3057.
50. Palumbo A, Cavallo F, Hardan I, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients <65 years: results of a randomized phase III study. *Blood* 2011;118:3069.
51. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transpl* 2016;51:786–792.
52. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood* 2010;115:32–37.
53. Ryšavá R, Straub J, Vacková B, et al. Results of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in one Czech center. *Amyloid* 2011;18:139–141.
54. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–917.
55. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica* 2007;92:928–935.
56. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib

induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946–2955.

57. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem autoHCT with Len maintenance (TAM) and autoHCT with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): primary from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial). *Blood* 2016;128:LBA-1.

58. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multi-

ple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3771–3779.

59. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2016;50:1037–1056.

60. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399–1406.

61. Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010;116:1220–1227.

## 10 ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

### 10.1 Základní informace o léčbě pomocí alogenní transplantace

Alogenní transplantace krvevorných buněk (AloT) je terapie s možným kurativním potenciálem pro mnohočetný myelom (MM), což je částečně dáno reakcí štěpu proti myelomu („*graft-versus-myeloma effect*“ – GVM) a také nepřítomností myelomových buněk v štěpu krvevorných buněk dárce [Lokhorst, 2010]. Postavení aloT v terapii MM je stále diskutováno, protože s tímto výkonem je spojena významná morbidita a mortalita [Lokhorst, 2010]. Alogenní transplantace po podání konvenčního myeloablativního režimu má omezenou roli v terapii MM, a to především z důvodu značné toxicity [Gahrton, 1996; Harousseau, 2005] a malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (zpravidla pacienti mladší než 55 let s HLA identickým sourozencem). Peritransplantační mortalita do 6 měsíců od provedení alogenní transplantace se pohybuje mezi 21–38 % a je výsledkem kombinace několika faktorů, které tvoří toxicita přípravného režimu, těžké formy reakce štěpu proti hostiteli a závažné infekce [Gahrton, 2001]. Přežití po aloT s myeloablativním režimem se pohybovalo mezi 21–28 % v době 5–7 let od provedení transplantace. U pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, bylo 6leté přežití 34 % [Lokhorst, 2010]. Analýza dat z registru Evropské společnosti pro transplantace kostní dřevě (EBMT) srovnávala výsledky aloT provedených v letech 1994–1998, medián přežití byl 50 měsíců, na křivce přežití nebylo pozorováno plató [Gahrton, 2001]. Přípravné režimy s redukovanou intenzitou, zlepšení podpůrné péče v potransplantačním období a možnosti imunoterapie či imunomodulační léčby vedou ke snížení peritransplantační mortality

a lepšímu celkovému přežití v současné době, nicméně dle recentní analýzy z EBMT registru představuje mnohočetný myelom pouze 4 % všech indikací pro alogenní transplantace v Evropě [Passweg, 2016].

### 10.2 Stávající indikace alogenní transplantace

Podle doporučení EBMT z roku 2015 nepatří alogenní transplantace ke standardní léčebné indikaci u MM, nicméně provedení alogenní transplantace od HLA identického sourozence či vhodného nepříbuzného dárce je možná léčebná varianta, která může být uskutečněna po pečlivém zvážení všech rizik a možného benefitu pro pacienta [Ljungman, 2010; Sureda, 2015]. Názory na indikaci alogenní transplantace u MM nejsou jednotné, výsledky klinických studií nejsou totiž jednoznačné [Lokhorst, 2010; Dhakal, 2016]. Je doporučováno zvážit provedení aloT u vysoce rizikových pacientů (např. s t(4;14); t(14;16); delecí 17p), případně u vhodných pacientů s chemosenzitivním prvním relapsem MM po předchozí autologní transplantaci [Lokhorst, 2010; Dhakal, 2016]. Podle recentních doporučení mezinárodních společností pro transplantace krvevorných buněk z roku 2015 může být provedení alogenní transplantace zváženo u všech vhodných pacientů s časným relapsem nemoci (méně než 24 měsíců) po primární léčbě zahrnující autologní transplantaci a/nebo s nepříznivými prognostickými faktory (cytogenetika, extramedulární choroba, plazmocelulární leukemie, vysoká hodnota LD) [Giralt, 2015].

### 10.3 Režimy s redukovanou intenzitou

Ve snaze snížit toxicitu alogenní transplantace po myeloablativním režimu byly zavedeny od devadesát-

tých let 20. století režimy s redukovanou intenzitou („*reduced-intensity conditioning*“ – RIC). Tyto režimy sice mají nižší peritransplantační mortalitu (TRM), ovšem jejich dlouhodobý přínos je prozatím nejasný [Barosi, 2004]. Práce z roku 2005 shrnující výsledky alogenních transplantací u 229 pacientů s myelomem po redukováném přípravném režimu udává peritransplantační mortalitu do 1 roku 22 % a pravděpodobnost 3letého přežití po transplantaci 41 % [Crawley, 2005]. Jako faktory ovlivňující negativně přežití jsou udávány chemorezistentní onemocnění, více než 1 předchozí transplantace a ženské pohlaví dárce v případě, že příjemce je muž.

Práce z EBMT registru [Crawley, 2007] srovnává výsledky alogenních myeloablativních transplantací (196 pacientů) s výsledky alogenních transplantací po RIC režimech (320 pacientů). Jako přípravný režim v případě myeloablativní transplantace („*myeloablative conditioning*“ – MAC) byla většinou použita kombinace melfalanu s celotělovým ozářením (TBI) nebo cyklofosfamid s TBI. V případě RIC režimů se jednalo nejčastěji o kombinace fludarabinu s melfalanem, busulfanem nebo TBI v nižší dávce. Léčebná odpověď byla vyšší u pacientů po MAC, bylo dosaženo 53 % kompletních remisí, u pacientů po RIC bylo dosaženo 33,6 % kompletních remisí. Chemosenzitivní onemocnění v době transplantace bylo asociováno s lepší potransplantační léčebnou odpovědí. Mortalita v souvislosti s transplantací byla 2 roky po transplantaci 37 % vs. 24 %, pravděpodobnost relapsu 3 roky po transplantaci byla 18,9 % vs. 34,5 %, pravděpodobnost celkového přežití ve 3 letech 50,8 % versus 38,1 %. Podle této práce měli pacienti po RIC režimu sice významně nižší TRM, ovšem byla u nich významně vyšší četnost relapsů a celkové přežití nebylo statisticky signifikantně odlišné od myeloablativního režimu.

Značná heterogenita řady klinických studií s RIC režimy nedovoluje udělat definitivní závěry stran optimálního RIC režimu u pacientů s MM, prozatím není zcela jasný přínos RIC režimů oproti režimům myeloablativním, randomizované studie chybí [Lokhorst, 2010].

#### 10. 4 Srovnání kombinovaných transplantací (autologní a alogenní) s autologní transplantací

Italští autoři publikovali randomizovanou studii srovnávající výsledky terapie tandemovou autologní transplantací s výsledky léčby autologní a následně alogenní nemyeloablativní transplantace od HLA identického sourozence u 162 pacientů s nově zjištěným MM. Při mediánu sledování 45 měsíců byla doba do relapsu i celkové přežití delší v alogenní větvi (medián EFS 35 měsíců versus 29 měsíců, medián OS 80 měsíců versus 54 měsíců) [Bruno, 2007].

Francouzští autoři prospektivně srovnali tandemovou autologní transplantaci a autologní transplantaci následovanou alogenní transplantací od HLA identického sourozence po RIC režimu u vysoce rizikových pacientů s nově diagnostikovaným MM (delece chromozomu 13 a vysoký beta<sub>2</sub>-mikroglobulin). Mezi oběma léčebnými protokoly nebyly zjištěny zásadní rozdíly, pokud jde o dobu do relapsu a celkové přežití [Garban, 2006].

Provedení alogenní transplantace u MM pacientů relabujících po předchozí autologní transplantaci je možné a má význam především u chemosenzitivního relapsu nemoci [Einsele, 2003]. Ovšem podle dostupných klinických studií nemá tato léčebná varianta zcela jednoznačný přínos například ve srovnání s provedením další autologní transplantace v rámci terapie relapsu MM, pokud jde o dobu do dalšího relapsu či celkové přežití [Qazilbash, 2006; Elice, 2006]. Jednalo se však o menší soubory pacientů a randomizované studie v této oblasti neexistují [Bensinger, 2006]. Současné poznatky o alogenní transplantaci u MM shrnují práce z roku 2008 a 2010 [Gahrton, 2008; Lokhorst, 2010], je zde diskutována problematika myeloablativního režimu a jeho komplikací, význam dosažení molekulární remise, dále je uveden přehled nerandomizovaných studií u režimů s redukovanou intenzitou, přehled prospektivních studií srovnávajících režimy s redukovanou toxicitou s autologní transplantací a dále jsou diskutovány možnosti, jak zlepšit výsledky alogenní transplantace (infúze dárčevských lymfocytů, možné využití nových léků, využití NK buněk k modulaci reakce štetu proti hostiteli a zvýšení protimyelomového efektu a další). Je zdůrazněno, že hlavní limitací myeloablativní alogenní transplantace u MM je stále vysoká peritransplantační mortalita, a proto její provedení nelze všeobecně doporučit vyjma klinických studií u vybraných skupin pacientů v kombinaci s novými léky či jinou terapií. Ze 4 klinických studií, které srovnávaly provedení autologní transplantace a následně alogenní transplantace po RI s provedením dvou autologních transplantací, bylo popsáno signifikantní zvýšení počtu kompletních remisí u 2 studií ze 4, signifikantní prodloužení doby do relapsu u 2 studií ze 4 a významné prodloužení celkového přežití u 2 studií ze 4 [Garban, 2006; Bruno, 2007; Rosinol, 2008; Bjorkstrand, 2008]. Je zapotřebí delší doby sledování pacientů k definitivnímu zhodnocení výsledků. Jsou nutné další terapeutické strategie, které učiní alogenní transplantaci bezpečnější a efektivnější pro pacienty s MM, prozatím je tato léčebná varianta doporučována především v kontextu klinických studií [Lokhorst, 2010].

Závěrem lze shrnout, že postavení alogenní transplantace v terapii mnohočetného myelomu zůstává kontroverzní. Alogenní transplantace sice může navodit dlouhodobé remise MM, na druhé straně však vysoká peritransplantační mortalita po myeloablativním režimu významně omezuje použití alogenní transplantace v rámci terapie první linie u MM. Režimy s redukcí intenzitou mají sice významně nižší peritransplantační mortalitu a lze je aplikovat i u starších pacientů, na druhé straně ovšem nemají dostatečný anti-myelomový efekt, byl popsán významně vyšší počet relapsů ve srovnání s režimy myeloablativními. Použití RIC režimů u pacientů s chemorezistentním onemocněním nebo s pokročilým onemocněním je neuspokojivé, samotná reakce štěpu proti nádoru je většinou nedostatečná k tomu, aby zabránila relapsu MM. Před alogenní transplantací RIC režimem je proto doporučována významná redukce nádorové hmoty, kterou zabezpečí například provedení autologní transplantace [Harousseau, 2007].

Provedení alogenní transplantace u nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem by mělo být vyhrazeno pouze pro použití v rámci klinických studií. U mladších pacientů s mnohočetným myelomem relabujících po autologní transplantaci jde o možnou léčebnou alternativu chemosenzitivního relapsu onemocnění, pacient by však měl být vždy řádně poučen o možných rizicích této terapie. Upřednostněna by měla být spíše léčba s využitím kombinace nových léků (imunomodulační léky, proteasomové inhibitory, daratumumab).

### 10. 5 Doporučení pro alogenní transplantaci

- **Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Alogenní transplantace by měly být prováděny u nemocných s mnohočetným myelomem nejlépe v rámci klinických studií, v primoléčbě výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

- **Za možné kandidáty lze považovat nemocné ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem, kteří nejsou rezistentní na indukční léčbu před provedením alogenní transplantace. Pacient však musí být plně obeznámen s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

- **Za optimální indikaci v dnešní době lze považovat časný první senzitivní relaps onemocnění u vy-**

**soce rizikových nemocných, za optimální léčebný postup využití kombinace auto-allo transplantace s použitím RIC režimů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

### 10. 6 LITERATURA

1. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, et al. Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004;89:717-741.
2. Bensinger WI. The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1683-1689.
3. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma: preliminary analysis of a prospective controlled trial by the EBMT. *Bone Marrow Transpl* 2008;41:S38.
4. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:1110-1120.
5. Crawley C, Iacobelli S, Bjorkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007;109:3588-3594.
6. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;105:1532-4539.
7. Dhakal B, Vesole DH, Hari PN. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future? *Bone Marrow Transpl* 2016;51:492-500.
8. Einsele H, Schafer HJ, Hebart H, et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 2003;121:411-418.
9. Elice F, Raimondi R, Tosi A, et al. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2006;81:426-431.
10. Gahrton G, Bjorkstrand B. Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:1295-1300.
11. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol* 2001;113:209-216.
12. Gahrton G. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Brit J Haematol* 1996;92:251-254.
13. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3474-3480.



14. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2039–2051.

15. Harousseau JL, Moreau P, Attal M, et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:603–618.

16. Harousseau JL. The allogeneic dilemma. *Bone Marrow Transpl* 2007;40:1123–1128.

17. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transpl* 2010;45:219–234.

18. Lokhorst H, Hermann E, Vesole D, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of

allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 28;2010:4521–4530.

19. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transpl* 2016;51:786–792.

20. Qazilbash MH, Saliba R, de Lima M, et al. Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2006;106:1084–1089.

21. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:3591–3593.

22. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037–1056.

## 11 UDRŽOVACÍ A KONSOLIDAČNÍ LÉČBA

### 11. 1 Vývoj v oblasti od roku 2013

Vývoj názorů na smysluplnost udržovací a konsolidační léčby se v posledních letech příliš nezměnil, zejména lenalidomid zůstává lékem volby v dlouhodobé udržovací léčbě. Použití interferonu a konvenční chemoterapie nebo glukokortikoidů po provedení autologní transplantace nepřineslo pozitivní výsledky [Hájek, 2002]. Existují limitované možnosti použití thalidomidu a bortezomibu jako udržovací léčby z důvodu jejich toxicity, třebaže jsou k dispozici data o prospěchu konsolidační léčby. Přestože klinické studie s thalidomidem prokázaly jeho přínos pro nemocné v udržovací léčbě, experti se shodují, že to rozhodně optimální lék pro udržovací léčbu není. Nežádoucí účinky jsou zásadní a jen třetina nemocných je schopná pokračovat v udržovací léčbě déle než jeden rok. Přínos udržovací léčby přitom není delší než jeden rok. Podobně je tomu s bortezomibem, kde je navíc problémem i způsob aplikace. Skutečností však zůstává, že léky indukující polyneuropatii (PNP) nebudou pravděpodobně v krátkodobé perspektivě pro udržovací léčbu využívány. Naopak proběhla a dále probíhá řadě randomizovaných studií upřesňující místo těchto léků v konsolidaci. Zásadní výsledky studií s lenalidomidem v udržovací léčbě předčily všechna očekávání, neboť přínos je větší než přínos jakékoliv jiné léčebné modality včetně autologní transplantace. Testování perorálních inhibitorů proteasomu s minimální četností polyneuropatií je rovněž velkým příslibem pro nezatěžující udržovací léčbu. Klinické studie však zatím nebyly zhodnoceny.

Pod pojmem **udržovací léčba** rozumíme dlouhodobou léčbu (dva roky a více) zpravidla podávanou až do relapsu onemocnění s hypotetickým cílem blokovat interakce vedoucí k nové aktivitě onemocnění, třebaže nádorové buňky jsou v těle nemocného. Pod pojmem **konsolidační léčba** rozumíme časově ohraničené podávání léků (zpravidla do jednoho roku) s cílem dále snížit nádorovou masu v těle na minimum.

### 11. 2 Thalidomid v udržovací léčbě

Metaanalýza randomizovaných klinických studií fáze III s udržovací léčbou thalidomidem potvrzuje přínos po provedení autologní transplantace. Došlo k statisticky významnému prodloužení PFS v šesti studiích a prodloužení celkového přežití ve třech studiích. Naopak je problematické hodnocení udržovací léčby po standardním režimu melfalan-prednison s thalidomidem nebo bez něj. Problémem udržovací léčby je toxicita thalidomidu, zvláště pak polyneuropatie. Déle než rok toleruje léčbu thalidomidem méně než jedna třetina nemocných [Barlogie, 2010; Ludwig, 2012; van Rhee, 2010]. V klinické studii MRC Myeloma IX byl medián podávání thalidomidu v udržovací fázi léčby jen 7 měsíců z důvodu tolerance. V analýze bylo prokázáno, že přínos mají jen nemocní s prognosticky příznivým nálezem (hodnocení chromozomálních abnormalit pomocí FISH) [Morgan, 2012]. V této fázi, kdy jsou pro udržovací léčbu dostupné méně toxické léky, je thalidomid doporučen jako součást krátkodobých intenzivních konsolidací. Je skutečností, že určitá skupina nemocných thalidomid mimořádně dobře snáší po řadu

let [Maisnar, 2007]. Na základě stávajících znalostí je lépe upřesněna skupina nemocných, která i při dobré toleranci nemá z léku přínos. Jde o nemocné s delecí či monozomií chromozomu 13 a skupinu nemocných s nálezem tzv. prognosticky nepříznivých chromozomálních abnormalit pomocí FISH [Attal, 2006; Morgan, 2012]. Přímé randomizované srovnání režimu lenalidomid-dexamethason (len/dex) do progresu oproti ramenu len/dex po dobu 18 cyklů (72 týdnů) a oproti ramenu MPT (melfalan, prednison, thalidomid) ve studii FIRST potvrdilo superioritu kontinuálního podávání len/dex se signifikantním prodloužením PFS (25,5 vs. 20,7 vs. 21,2 měsíce) i OS (59,9 vs. 56,7 vs. 48,5 měsíce) [Benboubker, 2014; Hulin, 2016].

V našich doporučeních je thalidomid v dávce 100 mg denně doporučen u nemocných bez delecce nebo monozomie chromozomu 13, translokace t(4;14), t(14,16) a delecce chromozomu 17, a to pokud není k dispozici pro udržovací léčbu účinnější lék s menší toxicitou (např. lenalidomid). U těchto nemocných je doporučeno podávat thalidomid nejlépe ne déle než jeden rok při dobré toleranci nezávisle na léčebné odpovědi. Pokračování udržovací léčby při výborné toleranci je na individuálním zvážení (názor expertů).

### 11. 3 Bortezomib v udržovací léčbě

Ve studii GEM/Pethema byli pacienti v indukci léčení režimem VMP nebo VTP, následně i randomizováni k udržovací léčbě VT nebo VP po dobu až tří let. Udržovací léčba bortezomibem statisticky významně prohloubila remisi onemocnění se zvýšením počtu kompletních remisí z 24 % na 42 % [Mateos, 2010]. Při sledování 46 měsíců byl medián doby do progresu 35 měsíců (VT 39 měsíců vs. VP 32 měsíců;  $p = 0,1$ ) s trendem pro lepší celkové přežití v 5 letech pro režim VT (69 vs. 50 %). V rameni VT byl ale zaznamenán vyšší podíl nehematologické toxicity oproti VP režimu, počet nově indukovaných závažných periferní polyneuropatie (PNP) v udržovací léčbě byl rovněž vyšší při použití režimu VT (7% vs. 2%) [Mateos, 2010].

Udržovací léčba bortezomibem v monoterapii byla hodnocena také v další studii UPFRONT. Pacienti léčeni režimy VD, VTD a VMP dostali následně udržovací léčbu bortezomibem v týdenním režimu v dávce 1,6 mg/m<sup>2</sup> po dobu pěti 35denních cyklů. Udržovací léčba bortezomibem v monoterapii byla dobře tolerována a doprovázená jen omezenou další toxicitou, nový vznik PNP stupně 3-4 byl zaznamenán u 3-7 % nemocných. Nicméně pouze 43,4 % nemocných obdrželo udržovací léčbu a 31 % nemocných plánovanou léčbu dokončilo. Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v léčebných odpovědích, PFS a OS v jednotlivých ramenech,

efektivita udržovací léčby bortezomibem nebyla ve studii hodnocena [Niesvizky, 2015].

V italské randomizované klinické studii srovnávající VMP vs. VMPT byl rovněž po vstupní indukční léčbě použit režim VT jako udržovací léčba. Použití režimu VT oproti žádné udržovací léčbě znamenalo statisticky významné snížení rizika progresu o 41 % (PFS 37 vs. 27 měsíců). Léčba byla dobře snášena. Počet nově vzniklých závažných polyneuropatií byl 5 % [Palumbo, 2010]. Udržovací léčba bortezomibem (1,3 mg/m<sup>2</sup> každý druhý týden po dobu dvou let) byla hodnocena rovněž po provedení autologní transplantace s pozitivním výsledkem oproti thalidomidu (50 mg denně po dobu dvou let). Nicméně je potřeba přihlídnout k designu studie, ve které byly oba léky srovnávány i jako součást indukční fáze. Bortezomib signifikantně zlepšil interval PFS (35 vs. 28 měsíců;  $p = 0,02$ ) a při sledování 44 měsíců bylo signifikantně delší i celkové přežití ( $p = 0,049$ ), třebaže doposud nebylo dosaženo mediánu OS.

Zásadní bylo pozorování u prognosticky vysoce rizikových nemocných, u kterých byly výsledky ve prospěch použití bortezomibu ještě významnější (PFS 30 vs. 13 měsíců;  $p = 0,004$ ; OS 54 vs. 21 měsíců;  $p = 0,01$ ) [Sonneveld, 2012].

Výsledky klinických studií s bortezomibem v udržovací léčbě jsou povzbudivé. Je zřejmé, že problém vzniku polyneuropatie již v udržovací léčbě není zásadní, nicméně zůstává. Optimální léčebné schéma udržovací léčby bortezomibem a přínos měřený prodloužením doby do progresu oproti placebo není ještě zhodnocen. Vzhledem ke způsobu aplikace a výborným výsledkům udržovací léčby lenalidomidem se však větší rozšíření udržovací léčby bortezomibem nedá očekávat. Perorální inhibitor proteazomu ixazomib se zdá z hlediska aplikační formy a tolerance lepší volbou, klinické studie na hodnocení jeho efektu běží a zatím nebyly zhodnoceny.

### 11. 4 Lenalidomid v udržovací léčbě

Lenalidomid je imunomodulační látka (IMiD) s duálním mechanismem účinku. Jeho protinádorový účinek vede přímo ke smrti nádorových buněk a jeho imunomodulační účinek může udržet nádor v remisi. Hraje tak významnou roli v rámci udržovací a konsolidační léčby u nově diagnostikovaných pacientů [Palumbo, 2012; Ludwig, 2012]. K dispozici je několik velkých randomizovaných klinických studií prokazujících mimořádnou účinnost lenalidomidu v udržovací fázi onemocnění ve smyslu prodloužení PFS [Attal, 2012; Attal, 2013; McCarthy, 2012; Palumbo, 2012; Palumbo, 2014]. Metaanalýza 4 klinických hodnocení (IFM 2005-02, CALGB100104, MM-015 a RV-MM-PI-209) potvrdila jednoznačný přínos dlouhodobé léčby lenalidomidem pro

PFS (HR pro progresi nebo úmrtí 0,34–0,52) [Singh, 2013]. Vliv na celkové přežití byl nicméně dokladován pouze u některých klinických hodnocení [McCarthy, 2012; Palumbo, 2014], zatímco jiná prokázala pouze vliv na PFS bez prodloužení OS [Palumbo, 2012; Morgan, 2012]. Nejnovější metaanalýza randomizovaných klinických hodnocení potvrdila přínos lenalidomidu podávaného do progresu jak z hlediska PFS, tak z hlediska OS ve srovnání s ostatními režimy používanými v první linii léčby: VMP, MPT, MP [Weisel, 2017].

#### 11. 4. 1 Klinické studie u NDMM po provedení autologní transplantace

Lenalidomid byl posuzován ve třech nezávislých randomizovaných klinických studiích fáze III jako udržovací léčba po provedení autologní transplantace. Ve všech byl přínos lenalidomidu oproti placebo zcela zásadní.

Klinická studie CALGB 100104 srovnává lenalidomid s placebem jako indukční a udržovací léčbu po předchozí ASCT. Při mediánu sledování 34 měsíců bylo riziko progresu onemocnění sníženo o 66 % s prodloužením mediánu doby do progresu (TTP) ve skupině s lenalidomidem o 19 měsíců (46 vs. 27 měsíců). Ve skupině s lenalidomidem zprogredovalo nebo zemřelo 37 % ve srovnání s 58 % pacientů s placebem. Bylo dosaženo statisticky významného zlepšení celkového přežití ve skupině s lenalidomidem (88 vs. 80 %) [McCarthy, 2012].

Studie IFM 2005-02 prokázala po mediánu sledování 45 měsíců zlepšenou odpověď u pacientů po ASCT s lenalidomidem jako indukční, konsolidační léčbou a následně lenalidomidem v udržovací léčbě. Konsolidační léčba lenalidomidem zlepšila podíl CR a VGPR z 58 na 69 %. Udržovací léčba lenalidomidem prodloužila medián PFS o 18 měsíců (41 vs. 23 měsíců). I při započítání úmrtí na sekundární primární nádory, které jsou rizikem při použití lenalidomidu jako udržovací léčby, byly výsledky stále signifikantně lepší ve prospěch nemocných léčených lenalidomidem (medián EFS 40 vs. 23 měsíců). Ve 4 letech sledování v obou skupinách přežívá více jak 70 % pacientů [Attal, 2012]. V aktualizované analýze s dobou sledování 70 měsíců od diagnózy a 60 měsíců od randomizace bylo potvrzeno 5leté prodloužení PFS v rameni s lenalidomidem (42 % vs. 18 %,  $p \leq 0,0001$ ). Medián 2. PFS však již vyznívá ve prospěch ramene s placebem (10 vs. 18 měsíců,  $p < 0,0001$ ). Medián 2. PFS u pacientů v rameni s lenalidomidem ve srovnání s placebem byl 9 a 8 měsíců (NS) při léčbě režimem obsahujícím bortezomib, 8 a 18 měsíců ( $p < 0,01$ ) při léčbě „IMiDs-based“ režimy a 14 a 28 měsíců ( $p = 0,03$ ) při léčbě bez nových léků nebo autologní transplantací. Celkové přežití v 5 letech od randomizace bylo srovnatelné

u obou skupin (68 % v rameni v lenalidomidem vs. 67 % v rameni s placebem, HR = 1) [Attal, 2013].

V italské klinické studii byla porovnávána konsolidační léčba autologní transplantací a režimem s melfalanem, prednisonem a lenalidomidem a dále byla porovnávána udržovací léčba lenalidomidem s ramenem bez udržovací léčby. Při mediánu sledování 51,2 měsíce bylo prokázáno významné prodloužení PFS v rameni s udržovací léčbou lenalidomidem (41,9 vs. 21,6 měsíce; HR pro progresi nebo smrt 0,47; 95 % CI, 0,33–0,65;  $p < 0,001$ ). Třileté přežití však nebylo významně prodlouženo (88 % vs. 79,2 %; HR pro smrt 0,64; 95 % CI, 0,36–1,15;  $p = 0,14$ ), [Palumbo, 2014].

V metaanalýze studií zaměřené na OS byl nejen potvrzen přínos ve smyslu prodloužení PFS (52,8 vs. 23,5 měsíce; HR 0,48), ale bylo prokázáno i prodloužení OS. Při mediánu sledování 79,5 měsíce nebylo ve skupině s udržovacím lenalidomidem dosaženo mediánu OS, přičemž ve skupině léčené placebem nebo jen sledované byl medián OS 86 měsíců (HR 0,75;  $p = 0,001$ ), [McCarthy, 2017].

Ve druhé publikované metaanalýze byla hodnocena i studie MM-015 bez provedení autologní transplantace. Bylo prokázáno významné prodloužení PFS (HR 0,49, 95% CI, 0,41–0,58,  $p < 0,001$ ) i OS (HR 0,77, 95% CI, 0,62–0,95,  $p = 0,013$ ) [Singh, 2013].

#### 11. 4. 2 Klinické studie u nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem (NDMM) bez provedení autologní transplantace

U seniorů byla role udržovací léčby testována v klinické studii MM-015, která porovnávala udržovací terapii lenalidomidem (MPR-R) s režimy indukční terapie MPR a MP. Analýza s mediánem sledování 30 měsíců se zaměřovala na pacienty ve věku 65–75 let, u nichž byl pozorován největší přínos. Indukční terapie sestávala z devíti cyklů melfalanu, prednisonu a lenalidomidu (len) 10 mg/denně (MPR-R a MPR), nebo melfalanu a prednisonu s placebem (MP). Po indukční terapii byl pacientům s režimem MPR-R podáván len 10 mg/denně jako udržovací terapie až do progresu onemocnění. MPR-R vs. MP vede rychle k vyšší míře celkové odpovědi (ORR) – 77 vs. 50 %. Jen u 6 % pacientů v MPR-R byl zjištěn relaps MM ve srovnání s 19 % v MPR a 31 % v MP. Režim MPR-R významně prodloužil medián PFS ve srovnání s MPR a MP (31 vs. 14 vs. 13 měsíců). Udržovací terapie lenalidomidem snížila riziko progresu onemocnění o 68 %, u celkového přežití (ve 3 letech) to bylo podobně: 70 % (MPR-R), 62 % (MPR) a 29 % (MP). Režim MPR-R poskytl jeden z dosud nejdelších mediánů PFS (31 měsíců) v porovnání s jinými dostupnými režimy. Udržovací terapie lenalidomidem byla obecně



dobře snášena, bez známek kumulativních toxicit na rozdíl od thalidomidu. Výskyt sekundárních malignit je při použití lenalidomidu o něco vyšší, avšak riziko progresse onemocnění nebo úmrtí na MM nad tímto rizikem jasně převážilo [Palumbo, 2012]. Přímé randomizované srovnání režimu len/dex do progresse oproti ramenu len/dex po dobu 18 cyklů (72 týdnů) a oproti ramenu MPT (melfalan, prednison, thalidomid) ve studii FIRST potvrdilo superioritu kontinuálního podávání len/dex se signifikantním prodloužením PFS (25,5 vs. 20,7 vs. 21,2 měsíce) i OS (59,9 vs. 56,7 vs. 48,5 měsíce) [Benboubker, 2014; Hulin, 2016].

#### 11. 4. 3 Klinická studie MRC Myeloma XI u nemocných s NDMM vhodných i nevhodných k provedení autologní transplantace

V klinické studii MRC (Medical Research Council) Myeloma XI je udržovací léčba lenalidomidem zkoušena na populaci nemocných vhodných i nevhodných k autologní transplantaci. Randomizováno bylo 1500 nemocných do ramene s udržovacím lenalidomidem 10 mg/den (857 nemocných) nebo ramene bez udržovací léčby (683 nemocných). Medián PFS byl v případě udržovací léčby lenalidomidem významně prodloužen nejen v celé skupině (37 vs. 19 měsíců;  $p < 0,0001$ ), ale i v obou podskupinách jak transplantovaných (60 vs. 28 měsíců;  $p < 0,0001$ ), tak netransplantovaných nemocných (26 vs. 12 měsíců;  $p < 0,0001$ ) [Jackson, 2016]. V analýze výskytu sekundárních malignit je v této studii uváděn zvýšený výskyt sekundárních malignit v rameni s lenalidomidem, a to zejména u nemocných starších 74 let (17,3 % vs. 6,5 %,  $p = 0,049$ ). Nicméně benefit v celkovém přežití v rameni s lenalidomidem stále přetrvává [Jones, 2016].

Byla provedena rozsáhlá metaanalýza sedmi klinických studií, v níž bylo zhodnoceno, že riziko sekundárních hematologických malignit je zvýšeno v případě léčebného režimu v kombinaci lenalidomidu a melfalanu. Kombinace lenalidomidu s jinými léky (dexametazon, cyklofosamid) nebo samotný lenalidomid riziko sekundárních malignit signifikantně nezvyšuje [Palumbo, 2014].

Diskutována byla také délka udržovací léčby. Ukázalo se, že léčba do progresse zlepšuje nejen PFS 1, ale i PFS 2 a celkové přežití [Palumbo, 2015].

#### 11. 4. 4 Tolerance udržovací léčby lenalidomidem

Udržovací léčba (UL) lenalidomidem má jednoznačný přínos. Při zlepšující se prognóze nemocných s NDMM a schválené indikaci „až do progresse“ by na základě randomizovaných studií u významné části nemocných měla trvat déle než 5–10 let. První sada

klinických studií odpovídala na otázku typu ano-ne, a až nyní design nových klinických studií bude odpovídat na otázku „jak dlouho“ [McCarthy, 2017]. Pokud neexistuje opora vycházející z „evidence based medicine“ výstupů může být důležitým názor expertů. Je zde také několik okolností, ke kterým lze přihlídnout.

1. Třebaže je udržovací léčba lenalidomidem dobře tolerovaná, z metaanalýzy studií vyplynulo, že medián délky UL byl 28 měsíců. Celkem 29 % nemocných muselo tuto léčbu přerušit z důvodu závažných nežádoucích účinků oproti 12 % nemocných užívajících placebo. V délce podávání byl mezi provedenými klinickými studiemi významný rozdíl. V IFM studii byla udržovací léčba zastavena (motivem paušálního zastavení byl bezpečnostní důvod, tj. než se vyjasní vliv lenalidomidu na vznik sekundárních primárních nádorů) při dosažení průměru podávání lenalidomidu asi 2 let. U skupiny nemocných, kteří zastavili léčbu v IFM studii a přitom u nich nedošlo k progresi byla průměrná délka podávání lenalidomidu 3,3 roku. Ve studii CALGB byla průměrná délka podávání lenalidomidu 2,5 roku a ve studii GIMEMA 3 roky [McCarthy, 2017].

2. Nedávná analýza prokázala souvislost mezi délkou podávání lenalidomidu a zlepšením prognózy. Z analýzy vyplynulo, že klíčové pro přínos bylo podávání delší než 2 roky (pro PFS HR 0,13,  $p < 0,001$ ; pro OS HR 0,09,  $p < 0,001$ ) a tento významný rozdíl byl ještě lepší, pokud nemocní měli udržovací léčbu lenalidomidem déle než 3 roky (pro PFS HR 0,02,  $p < 0,012$ ; pro OS HR 0,05,  $p < 0,037$ ) [Mian, 2016].

3. Třebaže riziko progresse bez udržovací léčby lenalidomidem je vyšší než riziko vzniku sekundárního primárního nádoru (SPN), není při léčbě lenalidomidem toto riziko nezanedbatelné. Ve výše uvedené metaanalýze dosáhlo 3 % [Mian, 2016]. V detailní metaanalýze 3 klíčových studií bylo při UL lenalidomidem riziko vzniku krevního SPN v období před progresí 5,3 % vs. 0,8 % (placebo) a v celém sledovaném období včetně období po progresi MM 6,1 % vs. 2,8 %. Podobná data pro solidní SPN byla: před progresí 5,8 % vs. 2,0 % a v celém sledovaném období 7,3 % vs. 4,2 % [McCarthy, 2017].

4. Na otázku „jak dlouho?“ a „u které skupiny nemocných?“ nám musí odpovědět dobře postavené klinické studie. Je však na zvážení, zda u nemocných, kteří dosáhnou kompletní remise s MRD negativitou, je smysluplné podávat udržovací léčbu až do progresse, která nemusí ani nastat. Názorem expertů je, že by pokračování UL u takových nemocných i při její dobré toleranci mělo být po 3 letech zváženo s ohledem na bezpečnost. Lze tedy kvalifikovaně odhadnout, že v reálné praxi asi 1/3 nemocných během prvních 3 let UL lenalidomid přestane užívat, a to z důvodu nežá-



doucích účinků, aniž by došlo k progresi a dalších 20 % nemocných lék přestane užívat z důvodu progresu onemocnění. U další podskupiny nemocných (nejméně 15–30 %), kteří dosáhnou MRD negativity, pak bude na zvážení, zda v léčbě pokračovat. Jde o názor expertů, kteří jsou si vědomi absence klinických studií. Při všech limitacích odhadu lze uvést, že déle než 3 roky bude v reálné praxi na UL lenalidomidem méně než 1/3 nemocných.

### 11. 5 Konsolidační léčba konvenční chemoterapií

Účinné možnosti a doporučení pro konsolidační léčbu jsou uvedeny vždy v kapitole věnované danému léku. Konsolidační léčba konvenční chemoterapií neprokázala účinnost [Hájek, 2007; Harousseau, 2007].

### 11. 6 Doporučení pro udržovací léčbu

• **Lenalidomid je doposud nejúčinnějším lékem v udržovací léčbě mnohočetného myelomu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Udržovací léčba lenalidomidem je doporučena v dávce 10 mg denně (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Délka udržovací léčby je doporučena až do relapsu či progresu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Optimální délka podávání UL lenalidomidem není doposud známa, zvláště u nemocných v kompletní remisi s MRD negativitou je podávání léku delší než 3 roky jen obtížně zdůvodnitelné s ohledem na průměrnou délku udržovací léčby v klinických studiích a bezpečnost podávání (doporučení C, úroveň důkazu IV).**

• **Thalidomid v udržovací léčbě je doporučen jen v případě nedostupnosti lenalidomidu nebo při jeho kontraindikaci či nesnášenlivosti, a to z důvodu menší účinnosti a vyšší toxicity (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **V udržovací léčbě je thalidomid doporučen ve vstupní dávce 100 mg denně u nemocných bez delece nebo monozomie chromozomu 13, translokace t(4;14), t(14;16) a delece chromozomu 17 (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Podávání thalidomidu je doporučeno po dobu jednoho roku nezávisle na léčebné odpovědi. Pokračování udržovací léčby při výborné toleranci je na individuálním zvážení (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

• **Kromě výše uvedených možností by jakákoliv udržovací a konsolidační léčba měla probíhat výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

## 11. 7 LITERATURA

1. Attal M, Harousseau JL, Layvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289–3294.
2. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782–1791.
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma: follow-up analysis of the IFM 2005-02 trial. *Blood* 2013;122:406.
4. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Reiterative survival analyses of total therapy 2 for multiple myeloma elucidate follow-up time dependency of prognostic variables and treatment arms. *J Clin Oncol* 2010;28:3023–3027.
5. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906–917.
6. Hájek R, Krejčí M, Ščudla V, et al. Léčba mnohočetného myelomu vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací periferních kmenových buněk a následující udržovací léčbou interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexametazonem. Randomizovaná studie “4W” České myelomové skupiny. *Klin onkol* 2002;15:21–27.
7. Hajek R, Spicka I, Scukla V, et al. Consolidation therapy based on conventional chemotherapy and corticoids do not provide therapeutic advantage for newly diagnosed patients after autologous transplantation. *Blood* 2007;110,11:163a.
8. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. VELCADE/dexamethasone (Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial. *Blood* 2007;110,11:450.
9. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. *J Clin Oncol* 2016;34:3609–3617.
10. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide is a highly effective maintenance therapy in myeloma patients of all ages; results of the phase III myeloma XI study. *Blood* 2016;128:1143.
11. Jones JR, Cairns DA, Gregory WM, et al. Second myelomancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. *Blood Cancer J* 2016;6:e506.
12. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119:3003–3015.
13. Maisnar V, Radocha J, Büchler T, et al. Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol* 2007;79:305–309.
14. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:934–941.
15. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide mainte-

nance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:3279–3289.

16. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770–1781.

17. Mian I, Milton DR, Shah N, et al. Prolonged survival with a longer duration of maintenance lenalidomide after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer* 2016, 122: 3831–3837.

18. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7–15.

19. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol* 2015;33:3921–3929.

20. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101–5109.

21. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759–1769.

22. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014;15:333–342.

23. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:895–905.

24. Palumbo A, Gay F, Cavallo F, et al. Continuous therapy versus fixed duration of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2015;33:3459–3466.

25. Singh PP, Kumar SK, LaPlant BR, et al. Lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized trials. *Blood* 2013;122:407.

26. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946–2955.

27. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010;116:1220–1227.

## 12 LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU U NEMOCNÝCH SE SELHÁNÍM FUNKCE LEDVIN

### 12. 1 Zásadní taktické informace pro léčbu nemocných se selháním funkce ledvin

Již mírný vzestup kreatininu v séru znamená podstatné zhoršení funkce ledvin. Pokud je závažné postižení ledvin zjištěno při prvním stanovení diagnózy, měla by následovat okamžitá intenzivní léčba mající za cíl zabránit vzniku trvalého poškození funkce ledvin. **První snahou lékaře je tedy zachránit ledviny nemocného, což je zásadní a urgentní krok** [Ludwig, 2007; Winearls, 1995]. Optimální je podat nejrychleji působící účinný režim bez nutnosti redukce dávek. Za takový režim lze v roce 2018 považovat režim s bortezomibem, respektive obecně proteasomovými inhibitory [Dimopoulos, 2016; Ludwig, 2007]. Významná je možnost podat léky v plné či maximální dávce i při selhání ledvin (viz níže). Je vhodnější vyčkat s podáním alkylační látky, u které jsou nezbytné redukce dávek (viz níže). Závažné poškození ledviny vyžaduje dialýzu.

Následující doporučení vyplývají ze zkušenosti hematologů a nefrologů. Publikovaných údajů je v této oblasti relativně málo, takže většina doporučení je na úrovni stupně doporučení C, úroveň důkazu IV.

Péče o pacienty se závažným poškozením ledvin musí být vedena společně hematologem a nefrologem.

### 12. 2 Základní epidemiologické a patofyziologické informace

Poškození ledvin s laboratorními známkami renální insuficience vzniká v průběhu nemoci až u 50 % všech pacientů [Alexanian, 1990]. Přibližně u 20 % nemocných jsou kritéria renální insuficience splněna již při stanovení diagnózy anebo dokonce klinické příznaky renální insuficience jsou dominantním projevem této nemoci. Pokročilé selhání ledvin vyžadující dialýzu provází 3–12 % pacientů [Clark, 1999].

Patogeneze myelomové nefropatie je způsobena více faktory. Imunoglobuliny, hlavně jejich lehké řetězce, mohou poškodit ledvinu přímo tím, že poškozují tubulární buňky a vytvářejí odlitkové válce v distálním tubulu (*cast nephropathy*). V méně častých případech se objevují jiné histologické formy poškození ledvin, např. amyloidóza ledvin, poškození ledvin depozity lehkých řetězců ve formě neamyloidových hmot (*light chain deposition disease*), poškození podobná glomerulonefritidě, izolované poškození tubulů (proximálního tubulu; *light chain proximal tubulopathy*) nebo infiltrace ledvin plazmatickými buňkami [Clark, 1999].

Dalšími faktory, které se podílejí na poškození ledvin, jsou: dehydratace, hyperkalcemie, hyper-

urikemie, infekce a nefrotoxické léky jako například nesteroidní antiflogistika a antibiotika a také bisfosfonáty. Patofyziologii nefropatie je věnován samostatný přehled [Adam, 2008].

### 12. 3 Iniciální léčba při renálním selhání a případné hyperkalcemii

Rehydratace formou infuzí v takovém množství, aby diuréza přesahovala 3 l/24 hodin [MRC, 1984; MacLennan, 1989; Caneval 1992]. Je optimální, pokud tato rehydratace a zvětšování intravaskulárního objemu jsou kontrolovány měřením centrálního žilního tlaku. Opatrnosti je třeba u anurických nemocných, kde by velká nálož tekutin mohla vést k jejich převodnění se vznikem plicního edému. Důležitým požadavkem je vyhnout se podávání nefrotoxických léků, např. větších dávek nesteroidních antiflogistik. Podobně je nezbytná opatrnost při podávání analgetik na bázi morfinu, neboť renální exkrece je důležitou součástí jejich celkové eliminace. V případě náhlé renální insuficience se akumulují a dochází ke spavosti, zmatenosti a případně může dojít ke snížení aktivity dýchacího centra. Naproti tomu účinnost buprenorfinu a fentanylů není zásadně závislá na funkci ledvin.

Případné infekce je nutno léčit agresivně, obvykle nitrožilním podáváním antibiotik. Pokud je přítomna hyperkalcemie, je nutno ji bezprostředně korigovat komplexní léčbou včetně nitrožilně podaných bisfosfonátů v redukováných dávkách. Použití bisfosfonátů, zejména při léčbě zolendronatem, však může být potenciálně nebezpečné, neboť hrozí zhoršení renálního poškození (viz kapitola 14). V případě hyperkalcemie nad 4,0 mmol/l a nebo v případě symptomatické hyperkalcemie je nutné zvážit akutní hemodialýzu.

Je známým faktem, že rychlý pokles volných lehkých řetězců zvyšuje šanci na záchranu ledvinných funkcí [Dispenzieri, 2011].

Přínos plazmaferézy byl hodnocen v několika studiích bez jednoznačně pozitivního výsledku [Clar, 2005; Leung, 2008; Pilon 2008]. V randomizované klinické studii nebyl ve skupině s plazmaferézou oproti skupině kontrolní zjištěn rozdíl v počtu úmrtí, nutnosti chronické dialýzy, a v počtu případů s přetrvávajícím těžkým renálním selháním [Clark, 2005].

Nové typy dialyzačních membrán umožňují odstraňovat z plazmy ve vysoké míře i volné lehké řetězce (HCO membrána; *High-cut-off* hemodialýza). Klinické testy prokázaly, že koncentrace volných lehkých řetězců poklesla o 35–70 % v průběhu prvních dvou hodin dialýzy. Dialýzy trvající deset hodin lépe napomáhají ustálení rovnováhy mezi koncentrací volných lehkých řetězců v intravaskulárním a extravaskulárním

-extracelulárním prostoru [Hutchinson, 2012]. Byly publikované úspěšné výstupy současné protinádorové léčby (nejčastěji v kombinaci s bortezumibem) s HCO dialýzou s významným podílem nemocných (až 2/3) se záchranou ledvinných funkcí [Gerth, 2016; Hutchison, 2012; Zannetti, 2015]. Nedávno byly publikované výsledky první randomizované klinické studie, francouzské MYRE. Ve studii byla použita protinádorová léčba bortezumib-dexametazon s intenzivní dialýzou (8 dialýz á 5 hodin během 10 dnů) u všech 94 nemocných, přičemž 48 nemocných podstoupilo dialýzu HCO a 46 nemocných konvenční dialýzu (HF; *high-flux*). Závažné nežádoucí účinky protinádorové léčby (39 % vs. 37 % léčby) a vedlejší účinky související s dialýzami (43 % HCO vs. 39 % HF) byly podobné. Primárního cíle studie, kterým byla dialyzační nezávislost 3 měsíce od zahájení dialýz, nebylo dosaženo. V této době bylo na dialýze nezávislých 41,3 % (n = 19) v HCO a 33,3 % (n = 16) v HF skupině (p = 0,42). Při hodnocení po 6 měsících od zahájení byl poměr 56,5 % vs. 35,4 % p = 0,04) a po 12 měsících od zahájení dialýz byl poměr 60,9 % vs. 37,5 % (p = 0,02). Autoři studie uzavřeli výsledky konstatováním, že ve 3 měsících studie nebyla dobře statisticky naplánovaná (neměla dostatečnou citlivost), aby dokázala zachytit přínos HCO dialýzy. Přínos byl statisticky významný s odstupem 6 a 12 měsíců [Bridoux, 2017]. Výsledky druhé evropské randomizované klinické studie EuLITE study (European trial of free light chain removal by extended hemodialysis in cast nephropathy; NCT00700531) ještě nebyly publikovány. První zkušenosti s HCO dialýzou byly v České republice popsány v roce 2016 [Lachmanová, 2016].

Stále platí, že nejdůležitějším prognostickým faktorem pro úpravu funkce ledvin, je délka trvání renální insuficience. Čím delší je trvání závažné renální insuficience před zahájením léčby, tím menší je naděje na zlepšení funkce ledvin, protože původně reverzibilní změny přecházejí ve změny ireverzibilní [Hutchison, 2007, 2012; Heyne, 2012; Peters, 2011; Sowole, 2011; Gondouin, 2011; Gakhar, 2011].

### 12. 4 Výběr chemoterapeutického režimu

V případě renální insuficience je cílem léčby rychlé snížení tvorby monoklonálního imunoglobulinu (monoklonálních lehkých řetězců). Při výběru léčebného postupu je nutno respektovat rozdíly farmakokinetiky jednotlivých léků u pacientů s normální a poškozenou funkcí ledvin. Renální insuficience není kontraindikací léčby ani kontraindikací pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací. V této situaci je však obecně spjata s vyšším počtem komplikací než u osob s normální funkcí ledvin.

## 12. 5 Imunomodulační léky

Jednotlivé preparáty ze skupiny imidů se značně liší nutností úpravy dávky při renální insuficienci. První lék z této skupiny – thalidomid, stejně jako poslední lék – pomalidomid, v podstatě nevyžadují redukci při renální insuficienci, zatímco dávku lenalidomidu je nutno při selhání ledvin redukovat.

### 12. 5. 1 Thalidomid

Existující data o thalidomidu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin jsou omezená. Z dostupných farmakologických údajů však vyplývá, že poškození funkce ledvin není důvodem ke změně dávkování [Chen, 1989; Eriksson, 2003]. Není známo, zda je thalidomid dialyzovatelný. Plánované použití dávky thalidomidu bez redukce podporují farmakokinetická data. Thalidomid dosahuje maximální koncentrace asi 4–6 hodin po podání 100–200 mg [Günzler, 1992]. Thalidomid je neenzymaticky intenzivně hydrolyzován v plazmě a zřejmě nepodléhá metabolickým přeměnám ani v játrech a ani v jiném orgánu. Eliminační poločas z plazmy je u opic 2,7 hodiny. Jen méně než 1 % se vyloučí ledvinami v nezměněné formě [Schumacher, 1970; Fakhouri, 2004]. Nebyly zaznamenány závažnější či čtenější nežádoucí účinky u nemocných s renálním poškozením nevyžadujícím dialýzu snad kromě častější kožní hypersenzitivní reakce [Bielsa, 1994; Tosi, 2004; Cany, 2002; Fuente, 2004]. Na základě těchto informací lze doporučit použití thalidomidu bez redukce podle plánovaného protokolu i u nemocných s poškozením ledvin, včetně nemocných v chronickém dialyzačním programu. Interval 12 hodin mezi dialýzou a podáním thalidomidu by měl být dostatečný. Pečlivé monitorování nežádoucích účinků je nezbytné.

### 12. 5. 2 Lenalidomid

Účinnost lenalidomidu byla testována i u pacientů s renálním selháním. V rámci randomizovaných klinických studií MM 009 a 010 s využitím kombinace lenalidomidu a dexametazonu bylo prokázáno zlepšení u 78 % (42/54) nemocných se středně těžkou až těžkou vstupní renální insuficiencí [Weber, 2008]. Lenalidomid na rozdíl od thalidomidu vyžaduje při použití u renálního selhání redukci dávky.

Důvodem jsou jeho farmakokinetické vlastnosti. Po perorální aplikaci je maximální plazmatické koncentrace dosaženo v průběhu 0,4 až 4 hodin. Asi 2/3 lenalidomidu jsou vyloučeny nezměněné močí. Exkrece močí je vyšší než glomerulární filtrace, což signalizuje, že vylučování lenalidomidu do moči je částečně nebo plně prováděno aktivním transportem [Chen, 2007].

Redukce lenalidomidu je nutná u všech pacientů s hodnotou clearance < 60 ml/minutu. Při středně

závažném poškození ledvin CLcr 30–60 ml/min se doporučuje dávka 10 mg v intervalu 24 hodin. Při velmi závažném poškození ledvin CLcr < 30 ml/min (nevyžadujícím dialýzu) 15 mg v intervalu 48 hodin, případně 2,5 mg v intervalu 24 hodin. U pacientů v chronickém dialyzačním programu se doporučuje dávka 5 mg podávaná v intervalu 24 hodin. Ve dnech, kdy probíhá dialýza, je vhodné lék podat až po dialýze [Celgene Corporation (2016) Product information REVLIMID® (lenalidomide) capsule; Dimopoulos, 2016].

Lenalidomid má u renálního selhání ještě jednu vlastnost, na kterou je nutno myslet. Autoři z myelomového centra v Bostonu popsali kolektiv 41 pacientů léčených lenalidomidem, z nichž u 27 (66 %) došlo v průběhu léčby lenalidomidem ke zhoršení funkce ledvin, které bylo definováno jako vzestup kreatininu o 50 % a výše. Medián intervalu od zahájení léčby do klinicky signifikantního zhoršení funkce ledvin byl 44 dnů [Specter, 2011]. Tímto vysvětlujeme popisy zhoršení renálních funkcí v průběhu léčby mnohočetného myelomu lenalidomidem, které se v literatuře objevují [Batts, 2008]. U všech pacientů, kteří mají renální insuficienci a jsou léčeni lenalidomidem, se musí pečlivě sledovat vývoj renálních funkcí. Pokud lenalidomid podáváme pacientovi s významnou proteinurií a s přítomností volných lehkých řetězců v séru, tak by při zahájení léčby měl být sledován vývoj kreatininu v 1–2 týdenních intervalech a při vzestupu kreatininu je nezbytné změnit léčbu [Gaballa, 2012].

### 12. 5. 3 Pomalidomid

Pomalidomid je v lidském těle komplexně metabolizován, ledvinami je vyloučeno méně než 5 % účinné látky. Radioizotopové studie s pomalidomidem prokázaly, že většina podané radioaktivity byla časem vyloučena močí, šlo však již o neúčinné metabolity. V případě poškozené funkce ledvin proto není nutné snižovat dávky pomalidomidu [Li, 2015; Offidani, 2017; Gavriatopoulou, 2016; Weisel, 2016].

## 12. 6 Inhibitory proteasomu

Prvním dostupným inhibitorem proteasomu, který je stále používán a stále je lékem číslo jedna pro nemocné s renálním selháním, je bortezomib. V roce 2017 již existují další preparáty z této skupiny, karfilzomib a ixazomib. V praxi je nadále bortezomib nejčastěji používaným lékem v této indikaci.

### 12. 6. 1 Bortezomib při renálním selhání

Bortezomib je pro svůj mimořádně rychlý účinek (medián do dosažení léčebné účinnosti byl 38 dnů ve studii SUMMIT) [Curran, 2009; Jagannath, 2006]



ideálním lékem volby při časně zachyceném renálním selhání z důvodu myelomové ledviny pro zvýšení šance na záchranu funkce ledvin. Bortezomib je v organismu zcela metabolizován, AUC (*Area under curve*) se nemění při selhání ledvin. Farmakologická klinická studie, organizovaná National Cancer Institute prokázala, že clearance bortezomibu nezávisí na funkci ledvin a standardní dávka 1,3 mg/m<sup>2</sup> byla dobře tolerována u pacientů s mírnou až střední renální insuficiencí. Přímý negativní vliv bortezomibu na ledviny nebyl popsán [Mulkerin, 2006].

Léčba standardní dávkou (1,3 mg/m<sup>2</sup>) byla vyhodnocena na souboru 24 nemocných vyžadujících dialyzační léčbu pro závažné selhání funkce ledvin. Účinnost a nežádoucí účinky této léčby byly srovnatelné se skupinou pacientů s normální funkcí ledvin. Autoři této studie uzavírají, že bortezomib v monoterapii či ve vhodné kombinaci je použitelný i u pacientů se závažným poškozením ledvin, vyžadujícím dialýzu [Chanan-Khan, 2007]. Za velmi účinné a vhodné schéma je popisována kombinace BDD (bortezomid, dexametazon, doxorubicin) [Ludwig, 2007; Jagannath, 2005; Chanan-Khan, 2007]. Podrobná analýza klinických studií léčby pacientů s mnohočetným myelomem a renální insuficiencí byla publikována v časopise *Vnitřní lékařství* v roce 2009 [Adam, 2009] a International Myeloma Working Group [Dimopoulos, 2010 a 2016; Ludwig, 2010].

### 12. 6. 2 Karfilzomib

Karfilzomib byl testován v rámci klinické studie fáze 2 u pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin, včetně pacientů v chronickém dialyzačním programu. Karfilzomib byl podáván v klasickém dávkování. U pacientů byly sledovány plazmatické hladiny, clearance karfilzomibu a míra nežádoucích účinků. Mezi jednotlivými skupinami pacientů s clearancí kreatininu > 80 ml/min, 50–80 ml/min, 30–49 ml/min, < 30 ml/min a pacienty v chronickém dialyzačním programu nebyly rozdíly v hodnotě clearance karfilzomibu ani v nežádoucích účincích. Z této studie vyplynulo, že karfilzomib není nutno redukovat při poškození ledvin [Herndon, 2013; Badros, 2013; Kastritis, 2013; Gavriatopoulou, 2016]. Karfilzomib může být bezpečně podán u nemocných s clearance > 15 ml/min [Dimopoulos, 2016].

### 12. 6. 3 Ixazomib

Farmakokinetika ixazomibu byla sledována jak u pacientů se selháním ledvin, tak u pacientů se závažným poškozením jater. Pro pacienty se závažným poškozením funkce ledvin nebo pro pacienty v chronickém dialyzačním programu, stejně jako pro pacienty

se závažným poškozením funkce jater je doporučeno použít ixazomib v redukované dávce 3 mg, zatímco pro pacienty s normální, mírně a středně sníženou funkcí ledvin se používá dávka 4 mg. U pacientů, kteří jsou na dialýze, je možné podat ixazomib kdykoliv, nezávisle na dialýze díky jeho silné vazbě na bílkoviny krevní plazmy [Gupta, 2016, 2017]. Ixazomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem může být bezpečně podán u nemocných s clearance > 30 ml/min [Dimopoulos, 2016].

### 12. 7 Melfalan při renálním selhání

Melfalan je hydrolyzován a částečně vylučován ledvinami, takže po použití neredukovaných dávek může dojít k výraznější myelosupresi. Míra kumulace léku je velmi variabilní a nelze ji předpovědět na základě funkce ledvin [Osterborg, 1989]. Doporučuje se snížení iniciální dávky na 50 %, pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min a vytitrovat ji podle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech. V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu. V obsáhlém přehledném článku [Kintzel, 1995] se uvádí, že ledvinami se vyloučí asi 30 % dávky melfalanu. Vzhledem k velmi individuální vstřebatelnosti a farmakokinetice doporučují autoři tohoto článku běžné perorální dávky neredukovat, pouze je upravovat podle míry myelotoxicity. Snížení dávky o 30 % doporučují pouze při nitrožilním podání vyšších dávek [Dimopoulos, 2016].

### 12. 8 Cyklofosfamid při renálním selhání

Metabolity cyklofosfamidu jsou vylučovány močí. Pokud glomerulární filtrace klesne na hodnoty 10–50 ml/min, je doporučováno snížení dávky o 30 %. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min je doporučováno 50% snížení dávky.

### 12. 9 Vinkristin, adriamycin a dexametazon a bendamustin při renálním selhání

Tyto tři léky nepotřebují upravovat dávky podle funkce ledvin, takže je lze bez problémů použít i při závažném selhání ledvin [Aitchison, 1990]. Vysoké dávky dexametazonu jsou také účinné a jsou praktické pro zahájení léčby [Alexanian, 1992]. Podle SPC není u bendamustinu nutná úprava dávky u nemocných až po clearance kreatininu 10 ml/min.

### 12. 10 Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

• **Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je použití známých standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrat**

tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerální dysbalance, zvláště pak hyperkalciemie.

- Pro iniciální léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použit jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- Režimy s proteasomovými inhibitory (nejlépe s bortezomibem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Režim s imunomodulačním lékem thalidomidem nebo pomalidomidem v příslušné dávce lze použít v případě, kdy není vhodné podat režim s bortezomibem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV.).

- Režimy s lenalidomidem (nejméně s dexametazonem) vyžadují redukci dávky podle SPC. Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Kombinace protinádorové léčby současně s využitím nové dialyzační membrány (dialyzační HCO membrána) je indikovaným postupem v případě akutního renálního selhání zapříčiněného velkým množstvím volných lehkých řetězců – *cast nephropathy* (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

- Při renální insuficienci je nezbytné zvážit případnou souvislost selhání ledvin a léčby určitým typem bisfosfonátu podle jeho nefrotoxicity (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

- Pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erythropoetinem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu I).

- Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutno zvážit potenciální přínos a podstatně vyšší počet komplikací, než je obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin. Proto by tento postup měl být prováděn jen v centrech s dostatkem zkušeností se

zvládnutím závažných potransplantačních situací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

## 12. 11 LITERATURA

1. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitř Lék* 2008;54:847–861.
2. Adam Z, Krejčí M, Tichý, et al. Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2009;55:570–582.
3. Aitchison RG, Reilly, LAG, Morgan AG, et al. Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Brit J Cancer* 1990;61:765–766.
4. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implication. *Archives Int Med* 1990;150:1693–1695.
5. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992;80:887–890.
6. Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. *Leukemia* 2013;27:1707–1714.
7. Batts ED, Sancharawala V, Hegerfeldt Y, et al. Azotemia associated with use of lenalidomide in plasma cell dyscrasias. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1108–1115.
8. Bielsa I, Teixido J, Ribera M, et al. Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatology* 1994;89:179–181.
9. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cut-off hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2099–2110.
10. Cany L, Fitoussi O, Boiron JM, et al. Tumor lysis syndrome ant the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2012–2013.
11. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev* 1999;13:79–90.
12. Clark WF, Steward AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777–784.
13. Curran MP, McKeage K. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. *Drugs* 2009;69:859–888.
14. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976–4984.
15. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34:1544–1557.
16. Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129–1136.
17. Eriksson T, Hoglund P, Turesson I, et al. Pharmacokinetics of thali-

- domide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. *J Pharm Pharmacol* 2003;55:1701-1706.
18. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C, et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Brit J Haematol* 2004;125:96-97.
  19. Fuente N, Mane JM, Barcelo R, et al. Tumor lysis syndrome in multiple myeloma treated with thalidomide. *Annals Oncol* 2004;15:537-538.
  20. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol* 2012;5:51-66.
  21. Gakhar B, Kobrin S, Berns JS. Extracorporeal treatment of cast nephropathy. *Semin Dial* 2011;24:9-11.
  22. Ganeval D, Rabian C, Guerin V, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1992;21:347-370.
  23. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, et al. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2165-2177.
  24. Gerth HU, Pohlen M, Görlich D, et al. Impact of high-cut-off dialysis on renal recovery in dialysis-dependent multiple myeloma patients: results from a case-control study. *PLoS One* 2016;11:e0154993.
  25. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:180-187.
  26. Günzler V. Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. A review of safety considerations. *Drug Saf* 1992;7:116-134.
  27. Gupta N, Diderichsen PM, Hanley MJ, et al. Population pharmacokinetic analysis of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, including data from the phase III TOURMALINE-MM1 study to inform labelling. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:1355-1368.
  28. Gupta N, Hanley MJ, Harvey RD, et al. A pharmacokinetics and safety phase 1/Ib study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis. *Br J Haematol* 2016;174:748-759.
  29. Herndon TM, Deisseroth A, Kaminskas E, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2013;19:4559-4563.
  30. Heyne N, Denecke B, Guthoff M, et al. Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann Hematol* 2012;91:729-735.
  31. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma. In vitro and in vivo studies. *J Amer Soc Nephrol* 2007;18:886-895.
  32. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3823-3828.
  33. Chanan-Khan AC, Kaufmann JL, Netyta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007;109:2604-2606.
  34. Chen N, Lau H, Kong L, et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1466-1475.
  35. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 1989;17:1402-1405.
  36. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005;103:1195-1200.
  37. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006;91:929-934.
  38. Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1477-1495.
  39. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995;21:3-64.
  40. Lachmanová J, Tesař V, Ryšavá R, Bartková M. Theralite and multiple myeloma. *Vnitř Lék* 2016;62(Suppl 6):9-13.
  41. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008;73:1282-1288.
  42. Li Y, Xu Y, Liu L, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide. *J Clin Pharmacol* 2015;55:563-572.
  43. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist* 2010;15:6-25.
  44. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Hematologica* 2007;92:1411-1414.
  45. MacLennan IC, Cooper EH, Chapman CE, et al. Renal failure in myelomatosis. *Eur J Haematol* 1989;43:60-65.
  46. Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: analysis and management of renal failure in 4th MRC Myelomatosis trial. *Brit Med J* 1984;288:1411-1416.
  47. Mulkerin D, Remick A, Ramanathan R, et al. A dose escalating and pharmacologic study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2006;24:2032.
  48. Offidani M, Corvatta L. Renal failure in multiple myeloma: something new on the horizon. *Br J Haematol* 2017;176:845-846.
  49. Osterborg A, Ehrsson H, Eksborg S, et al. Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. *Eur J Clin Oncol* 1989;25:899-903.
  50. Peters NO, Laurain E, Cridlig J, et al. Impact of free light chain hemodialysis in myeloma cast nephropathy: a case-control study. *Hemodial Int* 2011;15:538-545.
  51. Pillon L, Sweeting RS, Arora A, et al. Approach to acute renal failure in biopsy proven myeloma cast nephropathy: is there still a role for plasmapheresis? *Kidney Int* 2008;74:956-961.
  52. Schumacher HJ, Wilson JG, Terapane JF, Rosedale SL. Thalidomide: disposition in rhesus monkey and studies of its hydrolysis in tissues of this and other species. *J Pharmacol Exp Ther* 1970;2:265-269.
  53. Sowole L, Burns A, Kaur B, et al. Reversible acute kidney injury (AKI)

by active removal of serum light chains in an HIV positive patient with myeloma kidney. *Clin Nephrol* 2011;76:417–420.

54. Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:881–886.

55. Tosi P, Zamávní E, Cellini C, et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced refractory myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004;73:98–103.

56. Weber DM, Spenser A, Wang M, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple my-

eloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008;26:8542.

57. Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016;101:872–878.

58. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995;48:1347–1361.

59. Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M, et al. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. *Am J Hematol* 2015;90:647–652.

## 13 VYBRANÉ OBLASTI Z KOMPLEXNÍ PODPŮRNÉ LÉČBY MNOHOČETNÉHO MYELOMU

### 13. 1 Ortopedická léčba

Ošetřování patologických fraktur dlouhých kostí se zásadním způsobem liší od ošetřování zlomenin u zdravých osob. Zásadním principem ortopedického ošetření je vhodná vnitřní fixace při patologické zlomenině. Vnitřní fixace není však indikována pouze u patologické fraktury, má svoje indikace také u velkého osteolytického ložiska, které významně omezuje pevnost kosti a ohrožuje patologickou frakturou v budoucnu.

V případě nově zjištěné patologické fraktury jednoho či více obratlů páteře je vždy nutná konzultace ortopeda nebo neurochirurga, který rozhodne o dalším postupu. Těmto lékařům přísluší rozhodnutí, zda je nutný operační výkon, anebo zda stačí zevní fixace ortézou. Ortoped či neurochirurg musí také určit, jak dlouhou dobu bude muset pacient nosit ortézu.

V případě, že u pacienta vznikne náhle neurologická porucha, kterou velmi pravděpodobně zapříčinila komprese nervové tkáně, **musí být do 24 hodin** od vzniku komplikace provedeno MR, případně CT vyšetření a rozhodnuto o vhodnosti operačního řešení. Při oddálení řešení komprese nervové tkáně vznikají nevratné neurologické změny.

MR páteře jednoznačně upřednostňujeme před CT.

Novými směry vývoje je vertebroplastika a kyfoplastika, které jsou velkým přínosem pro vhodné nemocné.

Vzhledem k tomu, že principy ortopedické podpůrné léčby jsou společné všem nemocným s poškozením kostí, blíže tyto informace nerozvádíme a pouze odkazujeme zájemce na kapitulu „Ortopedická léčba nádorové kostní nemoci“ knihy *Obecná onkologie*, Galén 2011.

### 13. 2 Radioterapie

#### 13. 2. 1 Radioterapie u mnohočetného myelomu

Radioterapie je nedílnou součástí léčby mnohočetného myelomu. Radioterapie je indikována obvykle

u bolestivých kostních ložisek. Radioterapie je však také vhodná na nebolestivá, ale velká ložiska, snižující pevnost kostí s cílem zastavit proces vedoucí k patologické fraktuře.

Celková dávka a frakcionace se upravuje podle cíle – kterým může být eliminace maligní infiltrace v ozářené oblasti (kurativní léčba) nebo jen zmenšení infiltrace a snížení bolesti (nekurativní, paliativní léčba) či pouze dávka analgetická.

U nemocných v dobrém celkovém stavu s delší předpokládanou dobou přežití se aplikuje záření ve standardní frakcionaci 5krát týdně 2 Gy, celkově 36–40 Gy. Naopak u pacientů v horším celkovém stavu a nepříznivou prognózou se volí akcelerované frakcionování, například 12 x 2,5 Gy, 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy či pouze jednorázové 1 x 8 Gy [Šlampa, 2014].

Metaanalýza 8 randomizovaných studií s celkovým počtem 3260 pacientů [Wu, 2000] srovnávala efekt uvedených frakcionací. V úlevě od bolesti nebyl signifikantní rozdíl. Z radiobiologického hlediska jsou však akcelerované režimy zatíženy vyšším rizikem vzniku nevratných pozdních změn zdravých tkání: fibróza, lymfedémy, neuropatie, paréza. Vyšší celková biologická radiační dávka je spojená s vyšším analgetickým efektem (dávky nad 30 Gy), a dále také s vyšší mírou rekalcifikace v ozářeném ložisku (dávky nad 40 Gy) [Matuschek, 2015]. Při ozařování v oblasti páteře vedlo jednorázové ozáření také k horším funkčním výsledkům ve srovnání s frakcionovanými režimy [Rades, 2006]. V případě ozařování páteře nesmí překročit dávka toleranci míchy, jinak hrozí její nevratné poškození.

#### 13. 2. 2 Radioterapie u solitárního plazmocytomu

Solitární plazmocytom se může vyskytovat ve dvou formách podle umístění ve vztahu ke kosti: solitární



kostní plazmocytom nebo mimokostní (extramedulární či extraoseální) solitární plazmocytom. Léčba je buď chirurgická, nebo radioterapie. V případě rozsáhlého ložiska může být výjimečně i kombinovaná [Caers, 2018].

Radioterapie s kurativním záměrem je v případě kostního plazmocytomu metodou volby. Vzhledem k vysoké radiosenzitivitě je dosahováno velice dobré lokální kontroly, negativním prognostickým faktorem je velikost nad 5 cm. U mimokostního postižení jsou obdobné výsledky dosahovány radioterapií i chirurgickým výkonem, přínosná může být také kombinace obou metod. Pokud je ložisko uloženo v bezprostřední blízkosti rizikových struktur nebo je indikované opakované ozáření, lze zvážit i použití moderních metod ozáření jako např. CyberKnife pro ložiska v oblasti baze lebny [Wong, 2006; Cantone, 2017].

Adjuvantní chemoterapie se nedoporučuje, třebaže může být někdy vhodnou metodou. Důvodem je nedostatek věrohodných dat [Caers, 2018].

### 13. 2. 3 Stanovení rozsahu ozařovaného pole

V literatuře lze nalézt také divergentní doporučení pro rozsah radioterapie na solitární ložisko. Extrémní doporučení – ozáření celé kosti s ložiskovým plazmocytomem již dnes neplatí, standardním doporučením je ozářit ložisko tak, jak je viditelné na MR zobrazení s bezpečnostním lemem 2 cm, v případě ozařování obratlů zahrnuje lem jeden nepostižený obratel kraniálně a kaudálně [Caers, 2018].

### 13. 2. 4 Radiační dávka

V případě solitárního kostního plazmocytomu je doporučována minimální dávka 40 Gy, při použití nižších dávek byl vyšší počet lokálních relapsů [Soutar, 2004]. Léčebná odpověď je závislá na velikosti nádorové masy. V případě, že solitární plazmocytomové ložisko přesahuje 5 cm, dochází po standardní radioterapii k častějším recidivám než u ložisek menších. Proto je doporučována pro ložiska do průměru 5 cm standardní dávka 40 Gy ve 20 frakcích, zatímco pro ložiska větších rozměrů se doporučuje celková dávka 50 Gy v 25 frakcích. Technikou postupného zmenšování polí (tzv. *shrinking* technikou) lze dávky ev. navýšit až na 56–60 Gy. [Soutar, 2004; Šlampa, 2014].

### 13. 2. 5 Hodnocení účinnosti léčby solitárního plazmocytomu

Účinnost léčby velkého solitárního plazmocytomu je metodou MR špatně hodnotitelná, protože vždy zůstane měkkotkáňové reziduum a metodou MR nelze

vyhodnotit, zda jde o reziduum proliferující nádorové tkáně anebo již neaktivní vazivová tkáň.

Optimální zobrazovací technikou pro hodnocení účinnosti léčby solitárního plazmocytomu je PET/CT. Obvyklé je zhodnocení 2–3 měsíce od ukončení radioterapie nebo po chirurgickém řešení. Následné sledování je v ročních intervalech nejméně první 2–3 roky [Caers, 2018].

Podrobnosti o léčbě ložiskových plazmocytomů lze najít v doporučeních Britské hematologické společnosti a recentní práci evropských hematologů [Caers, 2018; Soutar, 2004].

### 13. 3 Doporučení

• **Radioterapie je standardní léčebnou metodou pro solitární plazmocytom i extramedulární plazmocytom (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **Adjuvantní chemoterapie není doporučena u solitárního plazmocytomu po provedení radioterapie nebo chirurgickém výkonu z důvodu nedostatečného množství dat k vyhodnocení účinnosti postupu. Výjimkou je stále aktivní ložisko po radioterapii zhodnocené PET/CT (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

### 13. 4 LITERATURA

1. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol* 2018;11:10.
2. Cantone E, Borzillo V, Di Lullo AM, et al. Cyberknife® system: a new therapeutic strategy for sinonasal solitary extramedullary plasmacytoma. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;31:763–768.
3. Matuschek C, Ochtrup TA, Bölke E, et al. Effects of radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a single institution. *Radiat Oncol* 2015;10:71.
4. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Apr 1;64:1452–1457.
5. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004;124:717–726.
6. Šlampa P. Radiační onkologie v praxi. 4. aktualiz. Vyd. Brno, Masarykův onkologický ústav 2014, 275s.
7. Wong ET, Lu XQ, Devulapalli J, et al. Cyberknife radiosurgery for basal skull plasmacytoma. *J Neuroimaging* 2006;16:361–363.
8. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastase. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594–605.

## 14 LÉKY INHIBUJÍCÍ OSTEOLÝZU U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM V ROCE 2018

Více než 80 % nemocných s mnohočetným myelomem (MM) má typická osteolytická ložiska, a tak bisfosfonáty jsou standardní a nedílnou součástí komplexní léčby mnohočetného myelomu. Denosumab tuto skupinu léků nově doplňuje. Tento fakt se více než po dvě desetiletí nemění. Kontinuálně však zrají a mění se názory na to, kdy začít s podáváním těchto léků, jak dlouho je podávat a jak se liší jednotlivé léky ve své účinnosti.

Bisfosfonáty a denosumab mají několik vedlejších účinků, které jsou zpravidla mírného, či středního stupně. Vysazení léků či jejich přechodné přerušení podávání a redukce dávky jsou běžné metody, které téměř ve 100 % vedou v rutinní praxi k plné úpravě vedlejších účinků jako je dyspepsie, zhoršení funkce ledvin a podobně [Russell, 2011]. Teprve po více než jednom desetiletí používání v případech bisfosfonátů byly popsány dvě pozdní, naštěstí řídké se vyskytující komplikace této léčby: osteonekróza čelisti a atypická únavová zlomenina [Lenart, 2008; Marx, 2003; Ruggiero, 2004; Puhaindran, 2011; Tonogai, 2014]. U denosumabu dochází k osteonekróze rovněž [Raje, 2016]. Tato poznání modifikovala dříve platné názory na to, jak dlouho tyto léky podávat. Těmto raritním, ale závažným komplikacím je věnována poslední část této kapitoly.

### 14. 1 Klinické studie potvrzující přínos bisfosfonátů nebo denosumabu pro pacienty s mnohočetným myelomem

#### 14. 1. 1 Bisfosfonáty

Bolesti kostí, hyperkalcemie a patologické fraktury jsou hlavní příčinou morbidity a mortality této skupiny pacientů. V prospektivních randomizovaných studiích byl prokázán statisticky významný přínos klodronatu [Delmas, 1982; Lahtinen, 1992; McCloskey, 1998], pamidronatu [Berenson, 1996, 1998] a zoledronatu [Rosen, 2003]. Podrobnosti z těchto prací byly rozvedeny i v českých publikacích [Adam, 2005].

U ibandronatu je situace složitější. Ve formě článku byla zveřejněna pouze jedna randomizovaná studie, která u pacientů s mnohočetným myelomem srovnávala ibandronat s placebem. A právě v této studii byl ibandronat silně poddávkován, pacienti dostávali ibandronat 1krát měsíčně i. v. pouze v dávce 2 mg, zatímco dnešní běžná dávka je trojnásobná, 6 mg. Ibandronat v této studii nebyl dostatečně účinný [Menssen, 2002]. Ibandronat v dávce 6 mg měsíčně má prokázanou kli-

nickou účinnost u pacientů s kostními metastázami solidních tumorů, srovnatelnou se zoledronatem [Body, 2003, 2004 a 2007; Barrett-Lee, 2014; Pecherstorfer, 2006]. Vzhledem k prokázané účinnosti u solidních tumorů se předpokládal analogický účinek i u mnohočetného myelomu (názor expertů). Formou abstraktu byly publikovány závěry německé studie, v rámci které byl srovnáván ibandronat se zoledronatem v souboru pacientů s mnohočetným myelomem. Léčebný efekt byl lepší u ibandronatu než u zoledronatu [Knauf, 2010]. Účinnost ibandronatu u mnohočetného myelomu potvrdila i nejnovější metaanalýza [Geng, 2015].

Další dva preparáty ze skupiny bisfosfonátů, alendronat a risedronat, jsou registrovány a indikovány pouze pro léčbu osteoporózy, jejíž příčinou není maligní onemocnění, stejně tak jako preparát Bonviva.

#### 14. 1. 2 Denosumab

Ve fázi klinického zkoušení u mnohočetného myelomu je blokátor ligandu RANKL, denosumab. Zatím jsou k dispozici výsledky dvou randomizovaných klinických studií fáze III. Klinická studie „244 MM“ srovnala zoledronat a denosumab u pacientek s karcinomem prsu a u pacientů s mnohočetným myelomem [Raje, 2016]. Ve studii nebyly nalezeny v účinnosti obou preparátů signifikantní rozdíly. Tato studie však měla limitovaný počet nemocných s MM (podskupina 180 nemocných ve studii). V roce 2017 byly poprvé publikovány výsledky klíčové randomizované klinické studie „482 Study“, ve které je u 1 718 nemocných denosumab v dávce 120 mg s. c. srovnáván se zoledronatem v dávce 4 mg i. v. [Raje, 2017]. Oba léky byly podávány 1krát za 4 týdny. Výstupy studie byly pozitivní, respektive studie dosáhla primárního cíle, kterým byly srovnatelné výsledky se zoledronatem. Medián doby do objevení se první SRE (*skeletal-related events*) byl podobný (22,8 měsíce pro denosumab vs. 24 měsíce pro zoledronat; HR = 0,98, p = 0,01). Doba do progresu byla o 10,7 měsíce delší ve skupině s denosumabem (HR = 0,82; p = 0,036), celkové přežití bylo podobné. Spektrum nežádoucích účinků bylo srovnatelné v obou ramenech kromě renální toxicity vyšší u zoledronatu (17,1 % vs. 10,0 %; p = 0,001) a hypokalcemie vyšší u denosumabu (16,9 % vs. 12,4 %; p = 0,009) [Raje, 2017].

K dispozici je dále metaanalýza randomizovaných klinických studií, srovnávajících zoledronat s denosumabem. Autoři této metaanalýzy uvádějí, že denosumab byl o něco účinnější než zoledronat v oddálení

vzniku kostních komplikací (*skeletal related events*). Ale v délce celkového přežití nebyl rozdíl mezi pacienty léčenými denosumabem či zoledronatem [Chen, 2016]. Denosumab podobně jako bisfosfonáty může způsobit osteonekrózu [Chen, 2016; Raje, 2016 a 2017].

#### 14. 2 Volba léku

Volba preparátů se klasicky děje na základě srovnávacích studií. V posledních dvou desetiletích proběhly sice velmi četné studie, srovnávající jednotlivé preparáty ze skupiny bisfosfonátů s placebem, ale v uvedeném období byly zveřejněny pouze 3 velké randomizované studie, které srovnávaly dva rozdílné preparáty nebo alespoň dvě rozdílné dávky. Bylo prokázáno, že zoledronat byl stejně účinný jako pamidronat z hlediska vlivu na bolest, na interval do první skeletální komplikace a na incidenci skeletálních komplikací [Rosen, 2001]. Druhá randomizovaná klinická studie srovnávala účinek 2 odlišných dávek pamidronatu 90 mg vs. 30 mg 1krát za měsíc. V hodnoceném souboru 504 pacientů po třech letech nenašli rozdíl v počtu skeletálních komplikací [Gimsing, 2010].

Třetí randomizovaná studie srovnávala nitrožilní podávání zoledronatu s perorální léčbou klodronatem 1 600 mg denně v souboru 2 000 pacientů. Tato studie prokázala signifikantně nižší počet kostních komplikací ve skupině se zoledronatem oproti pacientům s klodronatem. A zatím v této studii jako jediné bylo popsáno prodloužení délky celkového přežití (*overall survival* = OS) ve skupině léčené zoledronatem ve srovnání se skupinou léčenou klodronatem [Morgan, 2010, 2011, 2012]. Toto je jediná studie, které prokázala výraznější účinek zoledronatu oproti klodronatu.

Otázce, zda některý z preparátů bisfosfonátů má potenciál prodloužit celkové přežití, se pak věnovala metaanalýza dat obsažených v Cochrane databázi. Metaanalýza však nepotvrdila prodloužení přežití vlivem podávání zoledronatu oproti léčbě dalšími dnes používanými bisfosfonáty [Mhaskar, 2012]. Uvedená metaanalýza neopravňuje k upřednostnění některého z dostupných bisfosfonátů. U pacientů s mnohočetným myelomem považujeme za indikované a vhodné všechny preparáty bisfosfonátů (klodronat, pamidronat, zoledronat, ibandronat) při odpovídajícím dávkování. Každý z uvedených preparátů se mírně liší spektrem nežádoucích účinků. Proto se domníváme, že optimální je individuální volba bisfosfonátů pro konkrétního pacienta.

Z výše uvedeného srovnání denosumabu se zolendronatem vyplývá, že denosumab snižuje podobně jako zometa počet kostních komplikací. U nemocných s renálním selháním by měl dostat přednost denosumab před zolendronatem [Raje, 2017].

#### 14. 3 Indikace a délka podávání bisfosfonátů u pacientů s mnohočetným myelomem

Indikace pro zahájení podávání bisfosfonátů nebo denosumabu jsou známky patologické osteolýzy u mnohočetného myelomu, respektive symptomatický mnohočetný myelom. To je jednoznačné doporučení, platné již více než jedno desetiletí, které se nemění. Ale mění se názory na otázku, jak dlouho je podávat.

V době před rozpoznáním pozdních nežádoucích účinků bisfosfonátů nebyla jasná pravidla pro délku podávání. Pacientů v kompletní remisi bylo před 10 lety méně než je dnes, a tak většina nemocných s mnohočetným myelomem užívala dříve tyto léky dlouhodobě. Po rozpoznání pozdních komplikací bisfosfonátů – osteonekrózy čelisti a atypických fraktur se začala délka podávání bisfosfonátů omezovat s cílem snížit počty těchto pozdních komplikací. Mezinárodně platná léčebná doporučení pro léčbu mnohočetného myelomu proto preferují podávání bisfosfonátů ukončit u těch pacientů, kteří po protimyelomové léčbě dosáhnou dlouhodobé kompletní remise či velmi dobré parciální remise nemoci. Mezinárodní doporučení se shodují v tom, že bisfosfonáty by měly být podávány u pacientů v kompletní remisi či ve velmi dobré parciální remisi nejméně jeden rok od dosažení takto definované léčebné odpovědi, ale ne déle než dva roky vzhledem ke skutečnosti, že incidence osteonekróz čelisti začíná výrazněji narůstat po dvou letech podávání bisfosfonátů [Fung, 2016; Kyle, 2007; Terpos, 2009 a 2013; Snowden, 2011]. U denosumabu se osteonekróza objevuje i časné [Rossella, 2016].

Dlouhodobé podávání bisfosfonátů se doporučuje jen u těch pacientů s mnohočetným myelomem a s osteolytickými projevy, kteří nedosáhnou kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise nemoci, u kterých je dlouhodobě přítomná aktivita nemoci [Terpos, 2009 a 2013; Snowden, 2011; Kyle, 2007]. U denosumabu lze pravděpodobně doporučit totožný postup. V případě biochemického relapsu, který ale zatím nevyžaduje léčbu, se má obnovit léčba bisfosfonáty. Obnovení podávání bisfosfonátů při známkách laboratorního relapsu vedlo k oddálení vzniku dalších kostních komplikací, ne však k prodloužení intervalu do vzniku jiných signálů aktivity nemoci [García-Sanz, 2015].

#### 14. 4 Podávat bisfosfonáty u asymptomatického myelomu?

Otázku, zda podávat bisfosfonáty pacientům s mnohočetným myelomem, kteří splňují diagnózu asymptomatického myelomu, řešilo mnoho studií. Závěry všech těchto studií byly podobné. Podávání bisfosfonátů pacientům s asymptomatickým myelomem, tedy

myelomem bez prokazatelných osteolytických ložisek, kteří ještě nevyžadují zahájení cytostatické léčby, vedlo k tomu, že v době přechodu do symptomatické formy mnohočetného myelomu měli tito nemocní skelet podstatně méně poškozený nemocí než ti, kteří bisfosfonáty nedostávali. Vlivem podávání bisfosfonátů však nedošlo k prodloužení asymptomatické fáze myelomu [Witzig, 2013; D’Arena, 2011; Musto, 2008]. Tyto výsledky byly před 10 lety interpretovány jako jednoznačná indikace pro zahájení podávání bisfosfonátů pacientům s asymptomatickým a tedy neléčeným myelomem. Za posledních deset let se však hodně zlepšily možnosti detekce počátků osteolytické aktivity mnohočetného myelomu (celotělové *low-dose* CT, FDG-PET/CT), takže mnozí pacienti, kteří by dříve byli podle rentgenových snímků ponecháni ve skupině asymptomatického myelomu, jsou dnes přerazováni do symptomatické formy a léčeni díky průkazu časných forem osteolýzy pomocí citlivějších zobrazovacích metod.

Podání bisfosfonátů u pacientů s asymptomatickým myelomem nevyžadujícím cytostatickou léčbu v roce 2017 odvisí od rozhodnutí ošetřujícího lékaře, který individuálně vyhodnotí potenciální přínos oproti riziku pozdních komplikací při dlouhodobém podávání bisfosfonátů.

#### 14. 5 Dávkování v závislosti na funkci ledvin

Klodronat je k dispozici ve dvou preparátech (Bonafos a Lodronat). Ani závažné renální selhání není kontraindikací jeho podání. Je však nutné upravit dávkování klodronatu. Při závažném renálním selhání se snižuje nitrožilní dávka na 50 %, v případě perorální dávky je důraz na redukci méně striktní, je však nutno pečlivěji monitorovat případně nežádoucí účinky (sledování hladiny kalcia a další vývoj hodnot urey, kreatininu, případně clearance). Bisfosfonáty mají krátký plazmatický poločas, krev je po průchodu kostní tkání zbavena bisfosfonátů, a tak velmi pomalé podávání (1 500 mg v průběhu 12 hodin) nevede k vyšší plazmatické hladině [Adam Z., nepublikované vlastní pozorování].

Pamidronat je možné podávat i při závažném renálním selhání, a to dokonce bez redukce dávky, ale s prodloužením intervalu nitrožilní infuze s maximální rychlostí 20 mg/hod. Pro potencionální nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hladinu urey a kreatininu při každé aplikaci.

Zoledronat je omezen pouze pro nemocné s dobrou funkcí ledvin. V roce 2005 bylo nově zveřejněno doporučení pro úpravy dávek zoledronatu dle clearance kreatininu až do hladiny kreatininu 256  $\mu\text{mol/l}$ . Pro potencionální nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hodnoty urey a kreatininu při každé aplikaci zoledronatu

a při zjištěném vzestupu léčbu přerušit. Zhoršování renálních funkcí se v klinických studiích objevilo po mediánu 4 měsíců a dále pokračovalo zhruba po další dva měsíce i po ukončení podávání zoledronatu.

Ibandronat má velmi příznivý bezpečnostní profil a ledvinné funkce nezhoršuje [Bergner, 2007; Henrich, 2009]. Podává se v dávce 6 mg i. v. a při snížení clearance pod 0,5 ml/s je doporučena redukce nitrožilní dávky z 6 na 2 mg a prodloužení trvání infuze nejméně na 1 hodinu. U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ) se doporučuje snížení perorální dávky na jednu 50 mg tabletu jednou týdně. Někteří autoři však doporučují neredukovat dávku ibandronatu u pacientů s akutní hyperkalcemií a zhoršenou funkcí ledvin [Henrich, 2006 a 2009; Bergner, 2006 a 2007; Diel 2009; Jackson 2005].

#### 14. 6 Běžné nežádoucí účinky léčby bisfosfonátů a denosumabu

##### 14. 6. 1 Bisfosfonáty a denosumabem indukovaná hypokalcemie

Všechny preparáty mohou způsobovat symptomatickou nebo asymptomatickou hypokalcemii, a proto se doporučuje současná substituce kalcia a vitamínu D [Do, 2012; Epperla, 2015; Noriega, 2014; Kreutle, 2014; Rajc, 2017].

##### 14. 6. 2 Gastrointestinální nežádoucí účinky

Dráždění v oblasti horní části zažívacího traktu (jícnu, žaludku) je typické pro perorální preparáty dusík obsahujících bisfosfonátů. Z těch je v případě mnohočetného myelomu používán pouze ibandronat. Doporučuje se po polknutí tablety neležet do postele.

To však neplatí pro klodronat, u něhož nebyla toxicita v oblasti jícnu popsána. Klodronat může způsobit mírné dráždění v dolní části zažívacího traktu až řídké stolice [Atula, 2003].

Zolendronat má srovnatelné gastrointestinální nežádoucí účinky jako denosumab vyskytující se asi u jedné třetiny nemocných [Rajc, 2017].

##### 14. 6. 3 Flu-like syndrom

Horečka se vzestupem reaktantů akutní fáze provází aplikaci dusík obsahujících bisfosfonátů asi zcela výjimečně, řádově v procentech. Je na to třeba pacienty upozornit, aby teplotu po této infuzi neinterpretovali jako infekci. Klodronat nezpůsobuje *flu-like* syndrom, takže jej lze použít u osob s *flu-like* syndromem po dusík obsahujících bisfosfonátech [Atula, 2003; Russell, 2011].

##### 14. 6. 4 Poškození ledvin

Ledviny jsou hlavním místem vylučování těchto bisfosfonátů, buňky ledvin se dostávají do kontaktu



s vyšší koncentrací bisfosfonátů než ostatní buňky v těle a to zřejmě umožňuje v některých případech jejich poškození. U pacientů s poškozením ledvin v průběhu léčby těmito preparáty bylo popsáno jak glomerulární, tak i tubulární poškození [Sauter, 2006].

První preparáty ze skupiny bezdusíkatých bisfosfonátů ohrožovaly ledviny jen při příliš rychlém podání, kdy poškození souviselo s vychytáním jejich komplexů v ledvinách. Při dodržení doporučené délky i. v. aplikace či při p. o. podání klodronatu není nefrotoxicita uváděna.

V případech dusík obsahujících bisfosfonátů (pamidronat, zoledronat) se nepravidelně objevuje postupně narůstající nefrotoxicita. Incidence zhoršování funkce ledvin v průběhu léčby zoledronatem dosahovala 10,9 % [Rosen, 2003]. Nicméně nežádoucí působení zoledronatu na ledviny nelze ignorovat. Při každé aplikaci je nutné sledovat hodnotu urey i kreatininu a v případě jejich vzestupu léčbu přerušit a obnovit ji až po návratu na původní hodnoty nebo adekvátně snížit dávku zoledronatu.

Medián intervalu mezi zahájením léčby a zřetelnou nefrotoxicitou činí 4–5 měsíců [Markowitz, 2001 a 2003]. Zhoršování funkce ledvin obvykle pokračuje 1–2 měsíce po přerušení podávání bisfosfonátu. Denosumab poškozuje ledviny méně než zoledronat [Raje, 2017].

## 14. 7 Léky indukovaná osteonekróza čelisti

### 14. 7. 1 Rizikové faktory a četnost této komplikace

Léky navozená osteonekróza čelisti (*medication related osteonecrosis of the jaw*) je velmi závažná komplikace s progresivní destrukcí kosti v maxillofaciální oblasti. Tato komplikace může být indukována jak léky inhibujícími osteolýzu, tedy bisfosfonáty, tak ligandem aktivátoru receptoru nukleárního faktoru kappa B (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* – preparát denosumab), tak také léky inhibujícími angioneogenezi (bevacizumab, sorafenib, sunitinib). Osteonekróza čelisti v souvislosti

s dlouhodobým užíváním bisfosfonátů byla poprvé popsána až v roce 2003 a 2004 (stomatochirurgem Marxem a Ruggierem) [Marx, 2003, Ruggiero, 2004], ačkoliv léčebný efekt pamidronatu byl popsán již v roce 1991. Osteonekróza čelisti nejčastěji vzniká jako důsledek extrakce zubu, ale tento proces může i nastartovat výkon spojený se zakotvením zubního implantátu [Ferlito, 2011; Montoya, 2010; Favia, 2011].

V roce 2017 je již však známo, že osteonekrózu čelisti mohou způsobit nejen bisfosfonáty, ale i četné další léky včetně denosumabu. Při srovnání léčby bisfosfonáty a denosumabem se míra rizika vzniku osteonekrózy zásadně neliší, ale zásadně se liší průměrný interval do vzniku osteonekrózy. Je prokázáno, že riziko vzniku osteonekrózy stoupá s délkou podávání bisfosfonátu [Bamias, 2005].

V případě léčby zoledronatem byl medián počtu aplikací při vzniku osteonekrózy 33, zatímco osteonekróza v případě léčby denosumabem se může objevit časně po zahájení léčby nezávisle na počtu aplikací denosumabu [Rossella, 2016]. Na druhé straně riziko vzniku osteonekrózy po denosumabu rychle klesá, zatímco po léčbě bisfosfonáty zůstává stabilní po několik let.

Riziko osteonekrózy v případě léčby perorálními bisfosfonáty se udává 0,5 %, riziko osteonekrózy po extrakci zubu při nitrožilní léčbě bisfosfonáty se udává od 1,6 do 14,8 %. Osteonekróza postihuje v 73 % případů mandibulu, ve 22,5 % maxilu a v 4,8 % postihuje obě čelisti [Rosella, 2016]. Riziko vzniku osteonekrózy v závislosti na léčbě a čase uvádí tabulka 14.1.

Incidence osteonekrózy je podle dostupných údajů u nemocných s mnohočetným myelomem nejvyšší ze všech nádorů. Durie et al. uvádí v retrospektivním hodnocení provedeném na 1 203 pacientech četnost osteonekrózy u 6,8 % nemocných s mnohočetným myelomem a jen u 4,4 % nemocných s karcinomem prsu [Durie, 2005]. Bamias 2005 uvádí v prospektivním hodnocení souboru 252 nemocných incidenci osteonekrózy

Tab. 14. 1 Míry rizika vzniku osteonekrózy v různých skupinách pacientů

Léčba	Pacienti s osteoporózou, výskyt na 10 000 pacientů	Léčba	Pacienti s maligní chorobou, výskyt na 10 000 pacientů
Placebo	0–2	placebo	0–1,9
Bisfosfonáty p. o. užívané do 4 let	10	Zoledronat	33–110
Bisfosfonáty p. o. užívané nad 4 roky	21	Bevacizumab	20
Zoledronat do 3 let	1,7	Zoledronat a současně Bevacizumab	90
Denosumab	4	Denosumab	70–190

[Rosella, 2016]

čelisti u 9,9 % pacientů s mnohočetným myelomem a jen u 2,9 % pacientek s karcinomem prsu. V obou klinických hodnoceních byly podávány bisfosfonáty pamidronat a zolendronat.

#### 14. 7. 2 Preventivní opatření

Léčba již vzniklé osteonekrózy je omezeně úspěšná, a proto se důraz klade na prevenci.

1. Seznámit pacienta s rizikem těchto léků.

2. Před léčbou provést panoramatický snímek čelisti a prohlédnout čelisti stomatologem známým problému. Doporučuje se extrakce zubů s velkou mobilitou, grade III, nebo zubu s endodentálním a peridentálním náležením, vždy s antibiotickou profylaxií. Pokud by extrakce více zubů však měla za následek dlouhodobější poruchu v příjmu stravy, musí se lékař domluvit s pacientem a vyhodnotit, co představuje větší negativum, zda nepodání bisfosfonátů nebo provedení četných extrakcí s následnou neschopností kousat. Případně podání bisfosfonátů odložit do doby, než se zlepší hybnost nemocného, a tedy jeho schopnost docházet na protetické stomatologické ošetření.

3. Před každou aplikací bisfosfonátů se ptáme pacienta, zda nemá nové problémy se zuby, které dříve neměl. V případě, že je třeba extrakce zubu, doporučuje se přerušit léčbu až 2–3 měsíce před extrakcí, pokud to není urgentní výkon. Tento postup není podpořen žádnou klinickou studií [Damm, 2013; Hellstein, 2011]. Stomatochirurgický výkon (prosté vytržení zubu) se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií (např. Augmentin či Amoksilav á 1 g – 2 tablety 2 hodiny před samotným výkonem a poté 2 x 1g á 12 hod. po dobu 10–14 dnů). Při alergii na peniciliny lze použít např. Rovamycin 1-0-1, případně Dalacin. Po 14 dnech je doporučeno provést kontrolní stomatologické vyšetření. Pokud není rána zhojena do 14 dnů, je vhodné provést mikrobiologické vyšetření, případně změnu antibiotika.

4. Američtí stomatologové doporučují u nejrizikovějších, tedy u onkologických pacientů léčených i. v. bisfosfonáty nebo u pacientů léčených perorálními bisfosfonáty více než 4 roky v intervalu 6–12 měsíců, pravidelné klinické prohlídky zkušeným stomatologem i s případným panoramatickým snímkem čelisti [Rosella, 2016].

S prodlužujícím životem nemocných se častěji než dříve setkáváme s otázkou, zda se může provést implantát dentální endoprotézy. Pro tento výkon také bisfosfonáty představují výrazné zvýšení rizika a nejde jen o riziko osteonekrózy, ale i riziko uvolnění implantátu.

V případě zubních implantátů se od roku 2016 doporučuje pouze vysvětlit pacientovi, že v případě zubních implantátů u pacientů užívajících bisfosfonáty je zvý-

šené riziko vzniku osteonekrózy v místě implantátu. Doporučuje se vždy použít perioperativní antimikrobiální profylaxií [Walter, 2016; de-Freitas, 2016].

#### 14. 7. 3 Léčba již vzniklé osteonekrózy

Léčba by měla probíhat v centrech, která s touto komplikací mají zkušenosti.

Ve stadiu I, tedy při viditelné expozici nekrotické kosti, se doporučuje výplachy antiseptickými roztoky, například 3–4x denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány. Pokud po 8 týdnech není tendence k hojení, tak je nutné chirurgické ošetření.

Ve stadiu II po 2 týdnech antibiotické terapie, která má snížit zánětlivé projevy, je na zvážení chirurgické ošetření.

Ve stadiu III se doporučují marginální či segmentální osteotomie. Invazivní chirurgie je indikována, jen pokud může radikální výkon zlepšit kvalitu života pacienta.

Léčba osteonekrózy čelisti by měla být prováděna v centrech, která mají s touto léčbou dostatek vlastních zkušeností [Rugani, 2015].

#### 14. 8 Atypické fraktury

V roce 2008, pět let poté co byla popsána osteonekróza čelisti při bisfosfonátech, si lékaři všimli, že dlouhodobá aplikace bisfosfonátů způsobuje zvýšenou křehkost kosti a že se objevují takzvané „atypické fraktury“, které vznikají v místech, kde nejsou žádná patologická osteolytická ložiska, bez odpovídajícího traumatického děje [Visekruna, 2008; Kwek, 2008; Lee, 2008]. Atypické fraktury kostí vznikají bez zvýšené fyzické zátěže či bez traumatu u osob dlouhodobě užívajících bisfosfonáty. Tyto léky totiž inhibují nejen patologickou osteolýzu, a tak zmenšují počet kostních komplikací a zvyšují denzitu kosti, ale také blokuji fyziologickou přestavbu kosti, což vede ke ztrátě pružnosti a zvýšené křehkosti. Typickými lokalizacemi jsou subtrochanterické fraktury femuru, fraktury pánve a femurů. Fraktury metatarzálních kostí jsou popisovány méně často, první popis je z roku 2006 [Schneider, 2006]. U pacientů s mnohočetným myelomem byly popsány spontánní fraktury poprvé u femuru v roce 2008 a 2009 [Wernecke, 2008; Grasko, 2009], fraktury metatarzálních kostí byly popsány u 6 pacientů (≥ 5,5 letech podávání bisfosfonátů) [Waterman, 2011]. Atypické fraktury kostí jsme však u našich pacientů viděli podstatně vzácněji než osteonekrózy čelisti [Adam, 2013].

#### 14. 9 Doporučení pro podávání bisfosfonátů

• **Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů nebo denosumabu je doporučováno všem pacien-**

tům s nepochybnou diagnózou symptomatický mnohočetný myelom (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Podávání bisfosfonátů je možné i u nemocných s mnohočetným myelomem v asymptomatické fázi nemoci. Neoddálí přechod v symptomatický mnohočetný myelom, ale v době diagnózy přechodu do symptomatického myelomu budou menší projevy kostního postižení. Je na ošetřujícím lékaři, aby individuálně vyhodnotil přínos časného nasazení bisfosfonátů oproti rizikům plynoucím z dlouhodobého podávání (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy klodronatu, parenterální formy pamidronatu a zoledronatu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Ibandronat je dalším účinným bisfosfonátem s průkazem u solidních nádorů, s jednou randomizovanou studií u mnohočetného myelomu

- Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou účinností je 1 600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2 400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodronatu je 900 mg i. v. infuze 1krát za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- Pamidronat se podává v dávce 90 mg i. v. 1krát za 3–4 týdny, případně 60 mg 1krát za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Zoledronat se podává v dávce 4 mg i. v. infuzi 1krát za 3–4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Intervaly lze prodloužit na 2–3 měsíce.

- Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i. v. infuzi 1krát za 3–4 týdny. Alternativou je 50 mg p. o. denně (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

- Denosumab se podává v dávce 120 mg s. c. 1krát za 4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře a stavu organismu před léčbou, zvláště s ohledem na poškození ledvin a možnost vzniku osteonekrózy.

- Doba podávání bisfosfonátů u pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise, by měla přesáhnout jeden rok od dosažení této léčebné odpovědi, ale neměla by být delší než dva roky od dosažení léčebných odpovědí (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

- V případě nedosažení ani velmi dobré parciální remise a trvání osteolytické aktivity nemoci může být podávání bisfosfonátů dlouhodobé.

- Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů, zvláště pak zoledronatu, je nutná při středním

a závažném selhání ledvin (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- Před zahájením léčby bisfosfonáty je vždy nutné zvážit riziko případné osteonekrózy. Zejména u pacientů s vyšším rizikem osteonekrózy čelisti, u kterých nelze očekávat možnost zajištění komplexní stomatologické péče, raději léčbu bisfosfonáty oddálit či vůbec nezahajovat. Tuto situaci je nutno vždy s pacientem individuálně prodiskutovat (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

#### 14. 10 Doporučení pro prevenci vzniku osteonekrózy u nemocných s mnohočetným myelomem při současně léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty

##### 14. 10. 1 Doporučení pro pacienty

- Je nezbytné informovat nemocné o možnosti vzniku osteonekrózy čelisti (ONČ) při léčbě dusík obsahující bisfosfonáty.

- Před zahájením léčby je nezbytné provedení panoramatického snímku čelisti, stomatologického vyšetření s výhledem na 2–3 roky a případné sanace fokusů infekce, či problémových zubů.

- Vhodné je informovat nemocné o nutnosti zvýšené hygieny dutiny ústní.

- Nemocný musí být poučen, že má vždy neprodleně informovat lékaře o jakémkoliv výkonu zubaře v dutině ústní, zvláště pak stomatochirurgickém výkonu (nejčastěji vytržení zubu).

- Před každým podáním bisfosfonátu obsahujícím dusík je vhodné, aby se zdravotnický personál přesvědčil, že nemocný neměl proveden stomatologický výkon nebo výkon není plánován. (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV)

##### 14. 10. 2 Doporučení při stomatochirurgickém výkonu

- Stomatochirurgický výkon (prosté vytržení zubu) se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií (např. Augmentin či Amoksilav á 1 g – 2 tablety 2 hodiny před samotným výkonem a poté 2 x 1 g á 12 hod. po dobu 10–14 dnů). Při alergii na peniciliny lze použít např. Rovamycin 1-0-1, nebo Dalacin. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)

- Po 14 dnech je doporučeno provést kontrolní stomatologické vyšetření. Pokud není rána zhojena do 14 dnů, je vhodné provést mikrobiologické vyšetření, případně změnu antibiotika. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)

- Je vhodné zvýšeně pečovat o hygienu dutiny ústní (například 3–4krát denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány).

• **Je doporučeno provedení plánovaného výkonu s určitým odstupem od poslední infuze dusík obsahujícího bisfosfonátu. Doba není přesně stanovena, pokud výkon není urgentní, doporučuje se 2-3 měsíce před plánovanou extrakcí přerušit podávání bisfosfonátů. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)**

• **Je doporučeno znovu zahájit podávání dusík obsahujících bisfosfonátů po úplném zhojení rány. Rovněž zde není doba přesně stanovena, dva měsíce je doba dostatečná. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů III)**

## 14. 11 LITERATURA

- Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, et al. Kostní nádorová choroba. Praha, Grada 2005, 296 s.
- Adam Z, Sprláková-Puková A, Chaloupka R, et al. Atypická fraktura metatarsální kosti u pacienta s mnohočetným myelomem, který byl dlouhodobě léčen bisfosfonáty. *Vnitr Lek* 2013;59:1022-1026.
- Atula S, Powles T, Paterson A, McCloskey E. Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. *Drugs Safety* 2003;26:661-671.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-8587.
- Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:114-122.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;334:488-493.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.
- Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M, et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 2007;47:942-950.
- Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M, et al. Therapy of hypercalcemia with ibandronate in case of acute renal failure. *Internist (Berl)* 2006;47:293-296.
- Body JJ. Reducing skeletal complications and bone pain with intravenous ibandronate for metastatic bone disease. *Eur J Cancer Suppl* 2004;2:5-8.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399-1405.
- Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S, et al. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2007;18:1165-1171.
- D'Arena G, Gobbi PG, Broglio C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma* 2011;52:771-775.
- Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013;61:33-8.
- de-Freitas NR, Lima LB, de-Moura MB, et al. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21:e644-e651.
- Delmas PD, Charhon S, Chapuy E, et al. Long term effects of dichloromethylene diphosphate (Cl2MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma. *Metab Bone Dis Relat Res* 1982;4:163-168.
- Diel IJ, Weide R, Köppler H, et al. Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review. *Support Care Cancer* 2009;17:719-725.
- Do WS, Park JK, Park MI, et al. Bisphosphonate-induced severe hypocalcemia - a case report. *J Bone Metab* 2012;19:139-145.
- Durie BG, Katz, M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
- Epperla N, Pathak R. Hypocalcemia secondary to zoledronate therapy in a patient with low vitamin D level. *WMJ* 2015;114:163-166.
- Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011;13:58-63.
- Ferlito S, Liardo C, Puzzo S. Bisphosphonates and dental implants: a case report and a brief review of literature. *Minerva Stomatol* 2011;60:75-81.
- Fung P, Bedogni G, Bedogni A, et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 2017;23:477-483.
- García-Sanz R, Oriol A, Moreno MJ, et al. Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial. *Haematologica* 2015;100:1207-1213.
- Geng CJ, Liang Q, Zhong JH, et al. Ibandronate to treat skeletal-related events and bone pain in metastatic bone disease or multiple myeloma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open* 2015;5:e007258.
- Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:973-982.
- Grasko JM, Hermann RP, Vasikaran SD. Recurrent low-energy femoral shaft fractures and osteonecrosis of the jaw in a case of multiple myeloma treated with bisphosphonates. *J oral Maxillofac Surg* 2009;67:645-649.
- Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011;142:1243-51.
- Henrich DM, Hoffmann M, Uppenkamp M, et al. Tolerability of dose escalation of ibandronate in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease: a case series. *Onkologie* 2009;32:482-486.



30. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, et al. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: Case reports. *Acta Haematol* 2006;116:165–172.
31. Chen F, Pu F. Safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat* 2016;39:453–459.
32. Jackson GH. Renal safety of ibandronate. *Oncologist* 2005;10:14–18.
33. Knauf W, Berger R, Kropff M, et al. Compare – result of a randomised study to assess the renal safety and efficacy of ibandronate and zoledronate in multiple myeloma patients. *Onkologie* 2010;33:246.
34. Kreutle V, Blum C, Meier C, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia - report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13979.
35. Kwek EB, Koh JS, Howe TS. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *N Engl J Med* 2008;359:316–317.
36. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:2464–2472.
37. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al. Randomised, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish leukemia Group. Lancet* 1992;340:1049–1052.
38. Lee P, Seibel MJ. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *N Engl J Med* 2008;359:317–318.
39. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304–1306.
40. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1164–1172.
41. Markowitz GS, Fine PL, Stack FJ, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003;64:281–289.
42. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–1117.
43. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukemia in Adults. *Brit J Haematol* 1998;100:317–325.
44. Menssen HD, Sakalová A, Fontana A, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2353–2359.
45. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD003188.
46. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, et al. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:e65–e69.
47. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1989–1999.
48. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:743–752.
49. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood* 2012;119:5374–5383.
50. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008;113:1588–1595.
51. Noriega Aldave AP, Jaiswal S. Severe resistant hypocalcemia in multiple myeloma after zoledronic acid administration: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:353.
52. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Investig* 2006;26:315–322.
53. Puhaindran ME, Farooki A, Steensma MR, et al. Atypical subtrochanteric femoral fractures in patients with skeletal malignant involvement treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:1235–1242.
54. Raje N, Vadhan-Raj S, Willenbacher W, et al. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. *Blood Cancer J* 2016;6:e378.
55. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. An international, randomized, double blind trial comparing denosumab with zoledronic acid (ZA) for the treatment of bone disease in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:e27–e28.
56. Rosella D, Papi P, Giardino R, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016;6:97–104.
57. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial - the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;15:3150–3157.
58. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma. A phase III double blind comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377–387.
59. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, et al. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. *Clin Oral Investig* 2015;19:1329–1338.
60. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates; a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–534.
61. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011;49:2–19.
62. Sauter M, Jülg B, Porubsky S et al. Nephrotic-range proteinuria following pamidronate therapy in a patient with metastatic breast cancer:

Mitochondrial toxicity as a pathogenetic concept? *Amer J Kidney Dis* 2006;47:1075–1080.

63. Schneider JP Should bisphosphonates continued indefinitely. An unusual fracture in healthy woman on long-term bisphosphonate. *Geriatrics* 2006; 61:31–33.

64. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:76–103.

65. Tonogai I, Goto T, Hamada D, et al. Bilateral atypical femoral fractures in a patient with multiple myeloma treated with intravenous bisphosphonate therapy. *Case Rep Orthop* 2014;2014:452418.

66. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol*. 2009;20:1303–1317.

67. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013;31:2347–2357.

68. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2948–2952.

69. Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *Int J Implant Dent* 2016;2:9.

70. Waterman GN, Yellin O, Jamshidinia K, et al. Metatarsal stress fractures in patients with multiple myeloma treated with long-term bisphosphonates: a report of six cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:e106.

71. Wernecke G, Namduri S, DiCarlo EF, et al. Case report of spontaneous nonspinal fracture in multiple myeloma patient on long term pamidronate and zoledronic acid. *HSS J* 2008;4:123–127.

72. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27:220–225.

## 15 KOMPLEXNÍ PODPŮRNÁ LÉČBA – ANÉMIE

### 15. 1 Anémie

V době stanovení diagnózy mnohočetného myelomu mají dvě třetiny nemocných anémii. U pacientů s relabující nebo progredující chorobou je anémie ještě častější. Mírná až střední anémie je běžná v průběhu chemoterapie. U většiny těchto nemocných je anémie způsobena samotnou chorobou, odpovídá tedy anémii chronických chorob [Ščudla, 1995, 2001]. Negativní vliv na tvorbu červených krvinek má i samotná léčba [Ščudla, 2002]. Pokud je anémie velmi výrazná, takže její závažnost neodpovídá pokročilosti choroby, nebo ke vzniku či k prohloubení anémie došlo neočekávaně a velmi rychle, je nutné pomýšlet i na jiné příčiny chudokrevnosti a provést odpovídající diferencially diagnostická vyšetření [Ludwig, 2004]. Koncentrace hemoglobinu se obvykle zvyšuje v případě ústupu nemoci po úspěšné léčbě [Ludwig, 2011].

### 15. 2 Transfuze krve a riziko hyperviskozity u pacientů s vysokou hladinou paraproteinu

Anémie, která je takzvaně „symptomatická“, neboli která dělá svému nositeli potíže, se tradičně řeší transfuzemi erytrocytárních koncentrátů.

Pacientům s vysokou hladinou paraproteinu (celková bílkovina vyšší než 100 g/l) je třeba podávat krevní transfuze velmi obezřetně, neboť transfuze erytrocytární masy u nich mohou dále zvýšit již tak dosti vysokou viskozitu krve, což může dále zhoršit perfuzi životně důležitých orgánů.

### 15. 3 Léčba anémie erytropoetinem a její rizika

Podávání erytropoetinu pacientům s poškozenými ledvinami (tedy s poškozenou tvorbou erytropoeti-

nu) je již řadu let standardní praxí [Cameron, 1999]. Erytropoetin je však používán také pro léčbu anémie chronických chorob u pacientů s normální funkcí ledvin, tedy i pro léčbu anémie u pacientů s mnohočetným myelomem. Účinnost erytropoetinu případně darbopoetinu byla potvrzena ve všech studiích [Glaspy, 1997; Demetri, 1998; Osterborg, 1996; Dammacco, 2001; Demetri, 1998; Hedenus, 2003; Miller, 2012; Yang, 2008; Caravita, 2009; Baz, 2007]. Podrobně byly tyto studie rozebrány v předchozí verzi doporučení z roku 2009 a v metaanalýze [Jones, 2004].

U pacientů, kteří byli léčeni erytropoetinem a u nichž se koncentrace hemoglobinu zvýšila výrazně nad fyziologickou hranici, byla zaznamenána zvýšená četnost trombembolických příhod. Ty mohou zkrátit nemocnému život. Z tohoto důvodu se doporučuje přerušit podávání erytropoetinu, pokud se koncentrace hemoglobinu zvýší nad 120 g/l. Riziko trombembolických příhod se také zvyšuje, pokud je erytropoetin podáván současně s dalšími léky s prokoagulační aktivitou, jako je thalidomid [Anaissie, 2012; Chennuru, 2007]. Indikace erytropoetinu a postupy pro diagnostiku anémie chronických chorob jsou součástí doporučení České hematologické společnosti [Ščudla, 2002].

### 15. 4 Indikace erythropoézu stimulujících faktorů v ČR

Vhodné je zvážit podání erytropoetinu u pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž byl vyloučen jiný původ anémie a u nichž anémie odpovídá anémii chronických chorob při mnohočetném myelomu.

Preparáty stimulující erytropoézu je možné podat pacientům s koncentrací hemoglobinu pod 100 g/l, u nichž byl vyloučen:

- deficit železa pomocí stanovení koncentrace železa, ferritinu a transferinu,
- deficit dalších hematopoetických faktorů stanovením koncentrací vitamínu B 12 a kyseliny listové v séru,
- hemolytický původ anémie (vyšetření volného hemoglobinu, haptoglobinu, protilátek proti erytrocytům).

Podání preparátu erythropoetinu není nutné podmiňovat vyšetřením dalších prognostických faktorů léčebné odpovědi na erythropoetin.

Obecně platí, že horší léčebnou odpověď na erythropoetin lze očekávat při koncentraci endogenního erythropoetinu nad 200 a velmi špatnou při hodnotě nad 500 jednotek. Pokud anémií provází závažná neutropenie a trombocytopenie, je pravděpodobnost účinnosti erythropoetinu menší než u pacientů s normálním počtem trombocytů a neutrofilů.

### 15. 5 Doporučení pro léčbu anémie

• **U každého pacienta s anémií je třeba standardně provést diferenciální diagnostiku příčiny anémie.**

• **Pokud není nalezena jiná příčina anémie a anémie odpovídá anémii chronických chorob při mnohočetném myelomu, je v případě klinických příznaků (obvykle při hodnotách hemoglobinu nižších než 100 g/l) možné zvážit léčbu humánním rekombinantním erythropoetinem.**

• **Léčebný test s preparátem stimulujícím erytropoézu je na zvážení u všech nemocných s mnohočetným myelomem a symptomatickou anémií. Indikace musí korespondovat s obecnými indikacemi pro léčbu erythropoetinem vydanými Českou hematologickou společností (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b).**

• **Erythropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b).**

### 15. 6 LITERATURA

1. Anaissie EJ, Coleman EA, Goodwin JA, et al. Prophylactic recombinant erythropoietin therapy and thalidomide are predictors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: limited effectiveness of thromboprophylaxis. *Cancer* 2012;118:549-557.
2. Baz R, Walker E, Choueiri TK, et al. Recombinant human erythropoie-

tin is associated with increased overall survival in patients with multiple myeloma. *Acta Haematol* 2007;117:162-167.

3. Cameron JS. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:61-65.

4. Caravita T, Siniscalchi A, Montanaro M, et al. High-dose epoetin alfa as induction treatment for severe anemia in multiple myeloma patients. *Int J Hematol* 2009;90:270-272.

5. Chennuru S, Baumann MA. Deep vein thrombosis occurring on treatment of patients receiving thalidomide with erythropoietin. *Intern Med J* 2007;37:506-507.

6. Dammacco F, Castoldi G, Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2001;113:172-179.

7. Demetri G, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumour type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-3425.

8. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procris Study group. *J Clin Oncol* 1997;15:1218-1234.

9. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003;122:394-403.

10. Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of a metaanalysis. *Cancer* 2004;101:1720-1732.

11. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematom Oncol* 2004;2:233-241.

12. Ludwig H, Zojer N. Supportive therapy in multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 2011;183:307-333.

13. Miller CP, Rattray K, Zhang Y, et al. Evaluating surface erythropoietin receptor in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26:1883-1886.

14. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anaemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1996;87:2675-2682.

15. Ščudla V, Adam Z, Ščudlová M. Diagnostika a léčba anémie chronických chorob. *Vnitr Lek* 2001;47:400-406.

16. Ščudla V. Léčebné použití rekombinantního lidského erythropoetinu v klinické praxi. *Vnitr Lek* 1995;41:210-214.

17. Ščudla V. Hematologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně. Anémie chronických chorob - standardní postupy pro diagnostiku a léčbu. Doporučení hematologické sekce Lékařské společnosti J.E. Purkyně. *Vnitr Lek* 2002;48:422-426.

18. Yang S, Jun M, Hong-Li Z, et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population. *Int J Hematol* 2008;88:139-144.

## 16 PROFYLAXE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

Mnohočetný myelom (MM) je spojen se zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci (TEN) i tepenné trombózy. Ve švédské studii [Kristinsson, 2010] byla u 18 627 pacientů s MM zjištěna v prvním roce po diagnóze 7,5krát vyšší incidence TEN a 1,9krát vyšší incidence tepenné trombózy. Zvýšené riziko tepenné trombózy u pacientů s MM bylo zjištěno i v další studii [Libourel, 2010]. V patogenezi trombózy u pacientů s MM se podílí mj. zvýšení hladiny fibrinogenu, které je výraznější po léčbě thalidomid – doxorubicin – dexametazon než po léčbě VAD [Auwerda, 2007]. Bylo pozorováno též snížení proteinu S [Auwerda, 2007] a non-leidenská APC rezistence [Zangari, 2002]. Při léčbě thalidomidem byla zjištěna aktivace trombocytů [Dunkley, 2007]. U MM stejně jako v jiných případech zvýšeného rizika TEN je diskutován význam mikroparticulí nesoucích aktivitu tkáňového faktoru, které jsou zvýšeny, po léčbě obecně klesají, ale zůstávají zvýšené u pacientů s TEN [Auwerda, 2011].

### 16. 1 Riziko TEN spojené s léčbou

U pacientů s MM se kromě obecně platných rizikových faktorů významně uplatňuje vliv některých léků. Důležitým se tento problém stal po zavedení kombinované léčby zahrnující thalidomid [Zangari, 2001; Bowcock, 2002], nicméně i kombinovaná konvenční chemoterapie zahrnující antracykliny a pulzní dexametazon (VAD, VID) přináší nezanedbatelné riziko trombózy [Kessler, 2011]. Zatímco indukční léčba samotným thalidomidem přináší riziko TEN jen kolem 3–4 % [Weber, 2003; Rajkumar, 2003], kombinace s vysokodávkovaným dexametazonem zvyšuje riziko na 12–26 % [Rajkumar, 2006; Cavo, 2004]. Kombinovaná chemoterapie s thalidomidem přináší v primoléčbě MM riziko TEN až 34 % [Barlogie, 2006]. Léčba relapsu je spojena s nižším rizikem TEN než primoléčba [Zangari, 2003].

Lenalidomid v kombinaci s dexametazonem je rovněž významně trombogenní. Nejsou k dispozici validní údaje o incidenci TEN při léčbě lenalidomidovými režimy bez tromboprolaxe, neboť ve všech větších studiích byla některá farmakologická profylaxe TEN použita. Jen v malé skupině 12 pacientů léčených kombinací lenalidomidu s vysokou dávkou dexametazonu byl výskyt TEN stupně 3–4 66 % [Zonder, 2010]. Ve studiích s paušálním podáváním ASA 100–325 mg denně byl výskyt TEN (stupeň  $\geq 3$ ) při léčbě nově diagnostikovaného MM lenalidomidem v kombinaci s vysokou dávkou de-

xametazonu 18,2–26 % [Zonder, 2010; Rajkumar, 2010]. Změna dávkovacího schématu z 3 čtyřdenních pulzů dexametazonu na podání 40 mg 1krát týdně vedla k výraznému poklesu rizika TEN z 26 % na 12 % [Rajkumar, 2010], nicméně i toto riziko je třeba považovat za neakceptovatelné. Naproti tomu v průběhu léčby MPR byl při tromboprolaxi kyselinou acetylsalicylovou (ASA) výskyt TEN jen 3–6,7 % [Palumbo, 2012; Stewart, 2015], což lze vysvětlit nižší dávkou lenalidomidu a celkově nižší dávkou kortikoidů. Riziko TEN při léčbě refrakterního a relabujícího mnohočetného myelomu (RRMM) kombinací lenalidomidem s dexametazonem je významné, dosahuje 11–15 % [Dimopoulos, 2007; Weber, 2007; Wang, 2008].

Na rozdíl od lenalidomidu a thalidomidu se kombinovaná léčba s bortezomibem nejeví z hlediska TEN jako riziková [Wang, 2016], což může souviset s antiagregačním působením bortezomibu [Avcu, 2008]. V rozsáhlé populační studii provedené v USA [Brown, 2016] byla zjištěna incidence TEN u pacientů s MM 10,7%/100 pacientů-let, polovina trombotických příhod byla zaznamenána v průběhu prvních 90 dní indukční léčby. Incidence byla vyšší při léčbě IMiDy, ale také při srdeční nedostatečnosti, v průběhu infekčních komplikací a zejména během hospitalizace.

Pacienti léčení pomalidomidem v monoterapii nebo v kombinaci s dexametazonem dostávali v randomizovaných studiích jako tromboprolaxi aspirin; výskyt TEN při této profylaxi byl vesměs akceptovatelný (2–3 %) [Richardson, 2014]. Při léčbě kombinací carfilzomib + lenalidomid + dexametazon [Stewart, 2015] byl i přes paušální tromboprolaxi (která však nebyla blíže specifikována) výskyt hluboké žilní trombózy a plicní embolie 1,8 %, respektive 3,1 %, tedy nesignifikantně vyšší než v kontrolní skupině léčené kombinací lenalidomid + dexametazon (1,0 %, respektive 2,3 %).

Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem výskyt TEN dále nezvyšil [Dimopoulos, 2016].

### 16. 2 Profylaxe trombózy u mnohočetného myelomu

Základními léky používanými v profylaxi TEN jsou u různých skupin pacientů nízkomolekulární hepariny (LMWH). Acetylsalicylová kyselina (ASA) je méně účinná, proto by podle doporučení ACCP (American College of Chest Physicians) neměla být v této indikaci používána, pokud je možno použít LMWH [Gould, 2012]. V dlouhodobé sekundární profylaxi TEN je pak



využíván warfarin a přímé perorální inhibitory dabi-gatran, rivaroxaban a apixaban. Ve studii MEDENOX [Alikhan, 2003] bylo zjištěno, že u pacientů hospitalizovaných pro akutní interní onemocnění dochází při léčbě enoxaparinem 40 mg denně ke snížení incidence TEN, konkrétně v podskupině pacientů se zhoubným nádorem o 50 %. Vysoký výskyt TEN během indukční terapie MM vedl v několika studiích k přidání anti-trombotické léčby k původnímu protokolu, což umožnilo – byť ne na podkladě randomizace – získání zkušeností s efektivitou různých antitrombotik. V americké studii nedošlo u pacientů léčených thalidomidovým režimem ke snížení rizika TEN podáváním 1 mg warfarinu denně, ale léčba enoxaparinem 40 mg denně dokázala výskyt TEN významně snížit [Zangari, 2004]. Zásadním přínosem byly poznatky z italské studie [Palumbo, 2006], kdy u pacientů léčených kombinací melfalan-prednison-thalidomid byl pozorován výskyt TEN ve 20 % a po přidání 40 mg enoxaparinu denně došlo ke snížení incidence TEN u těchto pacientů na 3 %. Ve studii České myelomové skupiny byl prokázán efekt LMWH na snížení rizika TEN u pacientů s MM léčených konvenční chemoterapií VAD nebo VID, nadto zde byl jako v jediné studii prokázán efekt závislý na dávce, kdy u pacientů léčených LMWH v dávce vyšší než 70 IU/kg denně byla TEN zcela eliminována [Kessler, 2011]. LMWH představuje účinnou profylaxi TEN i při léčbě lenalidomid + dexametazon [Klein, 2009]. V italské studii [Cavo, 2005] byl použit warfarin ve fixní malé dávce (1,25 mg denně) u pacientů léčených kombinací thalidomidu s dexametazonem, což vedlo ke snížení rizika TEN z 26 na 12 %; tento efekt však nelze považovat za dostatečný. ASA, jakkoli je v literatuře zabývající se profylaxi TEN v jiných situacích považována za méně přínosnou než léčba LMWH, byla použita u pacientů s MM opakovaně, a to jak při léčbě thalidomidovými, tak lenalidovými režimy [Niesvizky, 2007].

V roce 2011 byly uveřejněny výsledky první randomizované studie [Palumbo, 2011] porovnávající u pacientů s nově diagnostikovaným MM léčených thalidomidovým režimem antitrombotickou profylaxi LMWH (enoxaparin 40 mg denně), ASA 100 mg denně a nízkou dávkovaným warfarinem (1,25 mg denně). Bylo randomizováno 667 pacientů, primárním sledovaným výsledkem byl výskyt závažné TEN nebo akutní kardiovaskulární příhody nebo náhlé smrti během prvních 6 měsíců. Při léčbě LMWH byl výskyt těchto příhod 5 %, při léčbě ASA 6,4 % a při léčbě warfarinem 8,2 %. Rozdíly nebyly statisticky významné. Incidence velkého krvácení byla 1,4 % u pacientů léčených ASA, žádné případy velkého krvácení nebyly u pacientů léčených warfarinem nebo LMWH. Při interpretaci výsledků

této studie je třeba vzít v úvahu, že 2/3 pacientů byly léčeny kombinací zahrnující též bortezomib, o němž je známo, že snižuje riziko trombózy.

V další randomizované studii [Larocca, 2012] byl u pacientů léčených indukční léčbou lenalidomid-dexametazon a následně konsolidací melfalan-prednison-lenalidomid porovnáván profylaktický efekt ASA 100 mg denně s enoxaparinem 40 mg denně, incidence TEN v obou ramenech byla nízká a efekt LMWH byl statisticky nevýznamně lepší (1,20 % vs. 2,27 %;  $p = 0,452$ ). Celkově nízká incidence tromboembolických komplikací v této studii je dána vyloučením pacientů s vyšším rizikem trombózy a použitím nízkou dávkovaného dexametazonu v indukci.

Nejsou k dispozici žádné relevantní údaje o účinnosti a bezpečnosti přímých orálních antikoagulancií v primární profylaxi TEN u pacientů s MM ani u pacientů s jinými nádory, očekávány jsou výsledky studie CASSINI zkoumající účinek rivaroxabanu v profylaxi TEN u pacientů podstupujících ambulantní chemoterapii [Khorana, 2017].

V sekundární prevenci TEN u pacientů se zhoubným nádorem je edoxaban podobně účinný a bezpečný jako dalteparin [Raskob, 2018].

Podle doporučení panelu expertů [Palumbo, 2008] pro profylaxi TEN u pacientů léčených thalidomidem nebo lenalidomidem je doporučeno podávat LMWH všem pacientům, kteří jsou léčeni současně vysokou dávkou dexametazonu nebo doxorubicinem. U ostatních pacientů je doporučeno zvážit přítomnost rizikových faktorů (vysoký věk, anamnéza prodělané TEN, centrální žilní katétr, komorbidity jako infekce, diabetes mellitus, srdeční onemocnění, imobilizace, vrozená trombofilie nebo operační výkon) a při přítomnosti více než 1 rizikového faktoru je doporučeno podávat LMWH, při nižším riziku je možno léčit ASA.

### 16. 3 Doporučený postup pro profylaxi trombotických komplikací u pacientů s mnohočetným myelomem

**1. U pacientů bez rizikových faktorů TEN\*, kteří jsou léčeni režimy neobsahujícími IMiDy ani kombinaci antracyklinu s vysokodávkovaným dexametazonem není nutná žádná farmakologická tromboprolaxe, doporučena jsou jen režimová opatření – mobilizace, cvičení, řádná hydratace, kompresní punčochy (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C).**

**2. U všech ostatních pacientů je doporučena farmakologická tromboprolaxe. Je u nich možné použít LMWH v profylaktické dávce (enoxaparin 40 mg, bemiparin 3500 j, dalteparin 5000 j, nadroparin**

**u osob s hmotností do 50 kg 0,3 ml, u osob s hmotností 50–69 kg 0,4 ml, u osob s hmotností nad 70 kg 0,6 ml – vše 1krát denně).**

**3. U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN\* lze po dosažení parciální remise považovat za srovnatelně účinný postup ASA 100 mg denně nebo warfarin v terapeutické dávce (úroveň důkazu Ib, stupeň doporučení A pro 1. linii léčby, úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C pro další linie léčby).**

**4. U pacientů s velmi vysokým rizikem (TEN v anamnéze, nově diagnostikovaný MM léčený kombinací IMiDu nebo antracyklinu s pulzním dexametazonem) je možné podat intermediární dávku LMWH (nadroparin, enoxaparin, dalteparin) 100 IU/kg 1krát denně (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**

**5. U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN\* léčených pro relaps MM IMiDy v kombinaci s nízkou dávkou kortikoidů nebo v monoterapii je možné od počátku podávat ASA místo LMWH.**

**6. U pacientů léčených warfarinem nebo některým z přímých orálních antikoagancií (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) z jiné indikace je možné tuto léčbu ponechat, neboť lze předpokládat dostatečný tromboprotektivní efekt těchto léků během léčby MM.**

**Při léčbě warfarinem je třeba častěji kontrolovat INR, při léčbě přímými orálními antikoaganciemi je třeba kontrolovat renální funkce a respektovat jejich kontraindikaci při renální insuficienci podle SPC.**

**\*Za rizikové faktory TEN jsou považovány: upoutání na lůžko, imobilizace končetiny, infekce, srdeční selhání NYHA III–IV, otoky DK, respirační insuficience, paréza nebo plegie končetiny, zavedení centrální žilní katétr, obezita, známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, duplicitní malignita, současná léčba estrogény, současná léčba erythropoetinem nebo jeho deriváty.**

## 16. 4 LITERATURA

- Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:341–346.
- Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:279–280.
- Auwerda JJ, Yuana Y, Osanto S, et al. Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Haemost* 2011;105:14–20.
- Avcu F, Ural AU, Cetin T, et al. Effects of bortezomib on platelet

aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thromb Res* 2008;121:567–571.

5. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021–1030.

6. Bowcock S, Rassam SM, Ward SM, et al. Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology* 2002;7:51–53.

7. Brown JD, Adams VR, Moga DC. Impact of time-varying treatment exposures on the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. *Healthcare (Basel)* 2016;4:93.

8. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89:826–831.

9. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35–39.

10. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–2132.

11. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319–1331.

12. Dunkley S, Gaudry L. Thalidomide causes platelet activation, which can be abrogated by aspirin. *J Thromb Haemost* 2007;7:1323–1325.

13. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e227S–e277S.

14. Kessler P, Pour L, Gregora E, et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis during induction chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Klin Onkol* 2011;24:281–286.

15. Khorana AA, Raj SV, Kuderer NM, et al. Rivaroxaban for preventing venous thromboembolism in high-risk ambulatory patients with cancer: rationale and design of the CASSINI trial. *Thromb Haemost* 2017;117:2135–2145.

16. Klein U, Kosely F, Hillengass J, et al. Effective prophylaxis of thrombotic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2009;88:67–71.

17. Kristinsson SY, Pfeiffer R, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010;115:4991–4998.

18. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:933–939.

19. Libourel EJ, Sonneveld P, van der Holt B, et al. High incidence of arterial thrombosis in young patients treated for multiple myeloma: results of a prospective cohort study. *Blood* 2010;116:22–26.

20. Niesvizky R, Martínez-Baños D, Jalbrzikowski J, et al. Prophylactic low-dose aspirin is effective antithrombotic therapy for combination

- treatments of thalidomide or lenalidomide in myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2330–2337.
21. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:825–831.
22. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29:986–993.
23. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759–1769.
24. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414–423.
25. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003;17:775–779.
26. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431–436.
27. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.
28. Raskob GE, van Es N, Verhamme, P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–624.
29. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 2014;123:1826–1832.
30. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–152.
31. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008;112:4445–4451.
32. Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and safety of novel agent-based therapies for multiple myeloma: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016;2016:6848902.
33. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:16–19.
34. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–2142.
35. Zangari M, Saghaifafar F, Anaissie E, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:187–192.
36. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614–1615.
37. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 2003;4:32–35.
38. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004;126:715–721.
39. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood* 2010;116:5838–5841.

## 17 PROFYLAXE INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ

Infekční komplikace jsou zdrojem významné morbidity a mortality pacientů s mnohočetným myelomem. Při tvorbě tohoto textu byly jako základní premisy využity doporučení NCCN [NCCN, 2011], ECIL [Maertens, 2011], doporučení vytvořená skupinou CELL pro Českou republiku [Ráčil, 2011] a v neposlední řadě doporučení EBMT pro pacienty po transplantacích [EBMT/CIBMTR, 2009]. Pro detaily doporučujeme prostudování těchto základních textů. Důvody pro vysokou incidenci infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem jsou velmi podrobně popsány v článku Nucciho v časopise *Clinical Infectious Diseases* 2009 [Nucci, 2009].

### 17. 1 Antibakteriální profylaxe

Nejčastějšími infekcemi, které postihují pacienty s MM, jsou infekce bakteriální. Nejčastěji jde o infekce respiračního traktu, především pneumonii. Antibakteriální profylaxe se proto nabízí jako jedno ze základních opatření. U pacientů s MM však rutinní antibakteriální profylaxe není indikována, s výjimkou pacientů po autologní transplantaci (ACST), kdy je očekávané období neutropenie delší než 7 dní. Zde je pak možné podat profylaxi fluorochinolonovými antibiotiky s přihlédnutím k aktuální epidemiologické situaci na daném pracovišti. S rostoucím množstvím polyrezistentních gramnegativních kmenů je pravděpodobné, že význam chinolonové profylaxe bude do budoucna klesat. Příklady jednotlivých režimů jsou uvedeny v tabulce 17. 1.

### 17. 2 Antimykotická profylaxe

Antimykotická profylaxe je opět v případě MM vyčleněna pouze pro pacienty, kteří podstupují ASCT. Zde při očekávané neutropenii a mukozitidě je standardně doporučována profylaxe flukonazolem. Preventivní podání antimykotik lze v případech mimo ASCT zvážit u pacientů se slizniční mykózou při podávaných steroidech. Profylaxe pneumocystové pneumonie má své místo zejména u pacientů léčených dlouhodobě vyššími dávkami steroidů (nad 20 mg prednisonu po déle než 4 týdny nebo ekvivalent podle doporučení NCCN) a u pacientů po ASCT, kde NCCN doporučuje profylaxi 3–6 měsíců po ASCT. Individuálně lze samozřejmě tuto profylaxi zvážit i u jiných pacientů s MM.

### 17. 3 Antivirová profylaxe

Protivirová profylaxe se týká především pacientů léčených všemi inhibitory proteazomu (bortezomibem, carfilzomibem, ixazomibem) a pacientů po ASCT. Při této léčbě je nutná profylaxe acyklovirem nebo valacyklovirem s ohledem na vysoký výskyt herpes zoster. Dávkování acykloviru je v tomto případě předmětem výzkumu, podle prací z brněnského pracoviště lze efektivně snížit dávku acykloviru až na 200–400 mg 1krát denně [Pour, 2009; Minařík, 2012]. V případě profylaxe valacyklovirem obvykle postačuje dávka 500 mg 1krát denně. Po autologní transplantaci je podle doporučení NCCN doporučena profylaxe acyklovirem po dobu minimálně 1 měsíce, podle EBMT minimálně do přihojení štěpu. Na našem pracovišti dodržujeme podávání

Tab. 17. 1 Přehled možných profylaktických a léčebných antimikrobiálních režimů

Infekce	Profylaxe	Léčba
<b>Bakteriální</b>		
Neutropenický (u MM pouze ASCT)	Fluorochinolon (ciprofloxacin 500 mg 2 x D)	Širokospektrý penicilin (protipseudomonádový – nejčastěji Pip/Tazo, Cefepim monoterapie)
<b>Fungální</b>		
Neutropenický ASCT	Flukonazol 400mg D	Dle situace
Pneumocystis jirovecii	TMP-SMX* 960 mg 2 x D 2 dny v týdnu	TMP-SMX* 100 mg/kg i. v. rozdělit do 4 dávek 21 D
<b>Virová (PI)</b>		
Herpes simplex	Acyclovir 400 mg 1–2 x D Valacyklovir 500 mg 1xD	Acyclovir 500 mg 3 x D i. v., acyclovir 400 mg 5 x d 7–14 D
Herpes zoster	Acyclovir 400mg 1–2 x D Valacyklovir 500 mg 1 x D	Acyclovir 750 mg 3 x D i. v., Acyclovir 800 mg 5 x D 7–14 D

\*MM – mnohočetný myelom; ASCT – autologní transplantace; TMP-SMX – trimethoprim – sulfamethoxazol; Pip/Tazo – piperacilin/Tazobactam; D – den/dny/denně; PI – primoinfekce



acykloviru po ASCT minimálně 1–3 měsíce, zejména s ohledem na možnost vzniku *herpes zoster*.

#### 17. 4. Vakcinace

V průběhu terapie pacientů lenalidomidem (týká se i pomalidomidu) byly pozorovány případy reaktivace viru hepatitidy B. Z tohoto důvodu výrobce doporučuje vyšetřit sérologický status pacienta před léčbou (HBsAg, antiHBc Ig, antiHBs Ig, antiHBe Ig). V případě infekce virem hepatitidy B je nutné konzultovat infektologa a eventuálně nasazení profylaxe (lamivudinem). Doporučení se opírají o publikovaná hlášení nežádoucích příhod systémem farmakovigilance (EMA a SÚKL) a podle dostupných informací nebyla literárně publikovaná.

Doporučení pro vakcinaci pacientů jsou velmi podrobně shrnuta v doporučeních EBMT, v ČR se rutinně uplatňuje standardní očkovací schéma pro dospělé (tetanus, ...), je možná vakcinace kterýmikoli neživými vakcínami, nicméně vzhledem k četnosti výskytu jednotlivých infekcí v populaci se současně kloníme k názoru, že očkování nad rámec běžného je individuální věcí každého pacienta. Je doporučeno očkování proti sezónní chřipce (včetně rodinných příslušníků, personálu nemocnic či zařízení jiné lůžkové a ambulantní péče).

#### 17. 5 Profylaktická doporučení u nemocných s mnohočetným myelomem

• **Profylaktické podávání antibiotik s cílem snížit četnost infekčních komplikací není při běžné chemoterapii (CTD, VMP, RP) doporučeno.**

• **U režimů s vysokými dávkami kortikoidů (nad 20 mg prednisonu po dobu déle než 4 týdny nebo ekvivalent podle NCCN) se doporučuje profylaxe pneumocystové pneumonie (stupeň doporučení B úroveň důkazu IIb).**

• **Při standardní chemoterapii mnohočetného myelomu není primárně profylaktické podávání antimykotik standardním postupem. V případě vzniku slizniční mykózy v průběhu léčby je však vhodné podávat v dalších cyklech profylakticky antimykotikum (flukonazol) (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III pro redukci mortality při ASCT).**

• **Antivirová profylaxe acyklovirem je indikovaná u pacientů léčených inhibitory proteazomu a lenalidomidem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIb). Dávku acykloviru je možné bezpečně zredukovat až na dávku 1krát 200–400 mg s uspokojivým profylaktickým efektem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).**

• **U dlouhodobě neutropenických pacientů (nad 7 dní očekávané neutropenie – u MM prakticky pouze u ASCT) je doporučena profylaxe fluorochinolonom a flukonazolem s přihlédnutím k lokální epidemiologické situaci daného pracoviště, u krátkodobě neutropenických pacientů s MM lze zvážit i bez profylaxe (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Po autologní transplantaci je doporučena profylaxe acyklovirem a trimetoprim-sulfamethoxazol po dobu aspoň 30 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIa podle NCCN).**

• **Vakcinace pacientů je možná neživými vakcínami, mimo standardní očkování (tetanus, ...) není jiné očkování rutinně doporučeno, vhodné je každoroční očkování proti sezónní chřipce (stupeň doporučení C, úroveň důkazu obecně III, influenza IIa).**

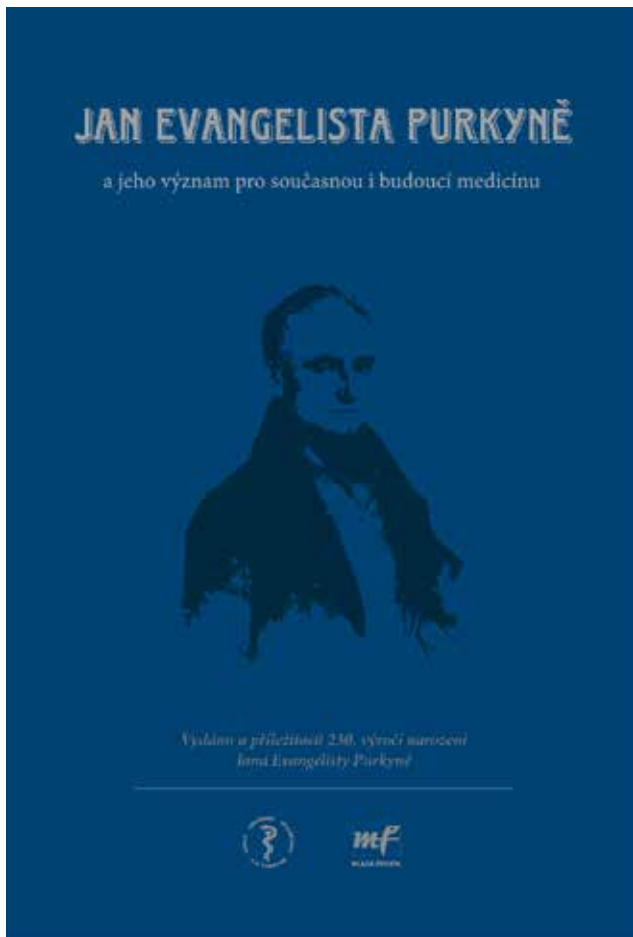
• **Před nasazením léčby lenalidomidem (pomalidomidem) je nutné sérologické vyšetření viru hepatitidy B (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).**

#### 17. 6 LITERATURA

1. NCCN clinical practice guidelines in oncology - Prevention and Treatment of Cancer Related Infections Version 1.2017, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
2. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3–2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:709–18.
3. Ráčil Z. Empirická a cílená antibiotická léčba u nemocných s hematologickými malignitami. *Postgrad Med* 2011;13:příloha 5.
4. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:453–558.
5. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49:1211–1225.
6. Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:151–153.
7. Minarik J, Pika T, Bacovsky J, Langova K, Scudla V. Low-dose acyclovir prophylaxis for bortezomib-induced herpes zoster in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2012;159:111–113.

# Představujeme publikaci

## Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnou i budoucí medicínu



Publikace byla vydána k připomenutí 230. výročí narození slavného českého lékaře a vědce Jana Evangelisty Purkyně (18. prosince 1787 Libochovice – 28. července 1869 Praha). Jan Evangelista Purkyně patří k ve světě nejznámějším Čechům a jeho objevy ovlivnily řadu lékařských oborů. V závěru života se pak jako vlastenec podílel významnou měrou na vzniku moderní české společnosti. Publikace je připravena více než 50 autory z řad historiků, lékařů zabývajících se dlouhodobě osobností Jana Evangelisty Purkyně a známých představitelů nejvýznamnějších lékařských oborů. Publikace přináší příspěvky ke třem tématům:

1. Historický pohled na osobnost Jana Evangelisty Purkyně a purkyňovské tradice.
2. Purkyňovy objevy a koncepce ve vztahu k dnešku.
3. Co nás čeká aneb jak se budou medicína a přírodní vědy vyvíjet do konce tohoto století.

Kniha tak vychází z purkyňovských tradic a shrnuje, co Purkyně objevil a jak se medicína vyvinula od doby Purkyňovy a kam dále směřuje.

**Editoři: Štěpán Svačina, Jan Škrha,  
Tomáš Trč**

**Doporučená cena 550 Kč**

Při objednání na **knihna.cz** sleva 10%

**MEDICAL  
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR  
a pořadatel kongresů, konferencí a symposií

**mf**  
MLADÁ FRONTA

## 18 MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE NEJASNÉHO VÝZNAMU (MGUS): DOPORUČENÍ PRO SLEDOVÁNÍ A PRO STRATIFIKACI RIZIKA PŘECHODU V MNOHOČETNÝ MYELOM

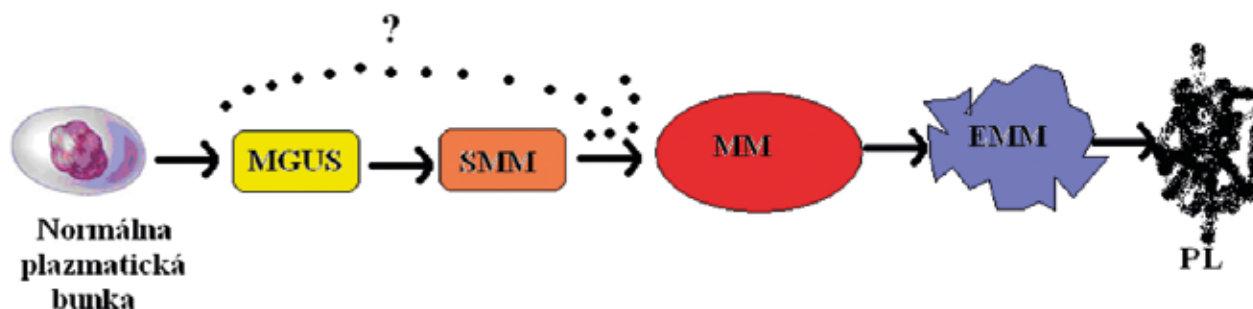
Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je nejčastější se vyskytující typ monoklonálních gamapatií (MG). Diagnóza MGUS je definována přítomností monoklonálního proteinu (M-proteinu), který je možné zjistit v séru/v moči pacienta, **nebo přítomností patologického poměru volných lehkých řetězců (FLC) v séru**, přičemž nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Morbus Waldenström (WM), AL-amyloidózy (AL) nebo jiného lymfoproliferativního onemocnění [Kyle, 2002; Rajkumar, 2014, 2016]. Každému MM předchází vývojové stadium MGUS – obrázek 1 [Landgren, 2009].

### 18. 1 Diagnóza MGUS

Diagnóza MGUS se stanovuje „per exclusionem“, to znamená na podkladě splnění všech laboratorních kritérií a po vyloučení jiné MG, případně jiného zhoubného B-lymfoproliferativního onemocnění. Poměrně často je MG asociována s kožními a revmatickými chorobami. S možným výskytem M-proteinu, někdy jenom přechodným, je třeba počítat i u imunodeficiencí [Křižalkovičová, 2010; Klincová, 2011]. Diagnostická kritéria MGUS byla aktualizována v roce 2016. Hodnota M-proteinu v séru (non-IgM typ) musí být pod 30 g/l, počet klonálních plazmocytů (PC) v kostní dřeni nesmí přesáhnout hodnotu 10 % a nesmí být přítomny známky orgánového poškození (CRAB-symptomy), které by souvisely s plazmocelulárním onemocněním (tab. 18. 1) [Rajkumar, 2014, 2016, IMWG].

### 18. 2 Prognostické faktory maligní transformace MGUS

Riziko maligní transformace MGUS do MM nebo jiných asociovaných nemocí je přibližně 1 % ročně [Kyle et al., 2002, 2007]. Pro MGUS typu IgM je riziko maligní transformace o něco vyšší – 1,5 % ročně [Kyle et al., 2005]. Mezi významné prognostické markery maligní transformace patří: **koncentrace sérového M-proteinu** [Cesana et al., 2002; Kyle et al., 2004], **stabilita koncentrace sérového M-proteinu v čase** (evolving a non-evolving typ MGUS [Rosinol et al., 2007], **izotyp těžkého řetězce M-proteinu** [Kyle et al., 2002; Cesana et al., 2002, Kyle et al., 2004], **poměr volných lehkých řetězců v séru (FLC ratio)** [Rajkumar et al., 2005], **přítomnost B-J proteinurie** [Cesana et al., 2002], **infiltrace kostní dřene plazmocytů (PC)** [Van de Vonk et al., 2014; Cesana et al., 2002; Rosinol et al., 2007], **imunoparéza neklonálních imunoglobulinů** [Pika et al., 2015; Perez-Persona, et al., 2010; Katzmann et al., 2013], **poměr fenotypově normálních a abnormálních populací PC za pomoci flowcytometrické analýzy** [Perez-Persona et al., 2007, 2010], **přítomnost cirkulujících PC v periferní krvi** [Kumar et al., 2005], **stanovení těžkých řetězců metodikou hevylyte** [Radocha, 2015], **DNA aneuploidie a cytogenetické změny** [Kaufmann et al., 2004; Drach et al., 2005]. Ze zobrazovacích vyšetření mají své místo v predikci rizika maligní transformace vyšetření pomocí magnetickou rezonancí (MRI) a pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) [Hillengass et al., 2014; Heuck et al., 2011].



**Obr. 1** Vývojová stadia

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, SMM – doutnající (smoldering) mnohočetný myelom, MM – mnohočetný myelom, EMM – extramedulární myelom, PL – plazmocelulární leukemie (Upraveno podle [Konigsberg et al., 2000].)

Tabulka 18. 1 Diagnostická kritéria MGUS

	Non IgM MGUS	IgM MGUS	Light-chain MGUS
<b>M-protein</b>	< 30 g/l	< 30 g/l	Sérum-0 g/l + negativní imunofixace Moč - 0 g/l < 500 mg/24 hod
<b>FLC poměr</b>	-	-	< 0,26 nebo > 1,65
<b>Infiltrace KD</b>	< 10% klonálních PC	< 10% lymfoplazmocytů	< 10% klonálních PC
<b>Orgánové postižení</b>	<b>Nepřítomnost:</b> <b>C:</b> S/Ca < 2,75 mmol/l <b>R:</b> S/kreatinin < 177 μmol/l nebo CrCL < 40 ml/min <b>A:</b> Hb > 100 g/l <b>B:</b> osteolytických lézí/ osteoporózy a kompresivních fraktur	<b>Nepřítomnost:</b> Anémie Hyperviskozity Hepatosplenomegalie Lymfadenopatie	<b>Nepřítomnost:</b> <b>C:</b> S/Ca < 2,75 mmol/l <b>R:</b> S/kreatinin < 177 μmol/l nebo CrCL < 40 ml/min <b>A:</b> Hb > 100 g/l <b>B:</b> osteolytických lézí/ osteoporózy a kompresivních fraktur

(Upraveno podle [Rajkumar et al., 2014, 2016].)

### 18. 3 Rizikové modely maligní transformace MGUS MAYO model

V roce 2005 byl Mayo klinikou navržen první rizikově-stratifikační model (MAYO model) predikce maligního zvratu MGUS. Tento model byl založen na detekci tří rizikových faktorů: ≥ 15 g/l koncentrace sérového M-proteinu, non-IgG izotyp těžkého řetězce M-proteinu a abnormální (< 0,26 nebo > 1,65) poměr FLC v séru. Bylo zjištěno, že 58 % pacientů s těmito třemi faktory v rizikových hodnotách progreduje během 20 let od stanovení diagnózy (tab. 18. 2) [Rajkumar et al., 2005].

### PETHEMA model

V roce 2007 byl Pethema skupinou publikován rizikově-stratifikační model (PETHEMA model) maligní

transformace pacientů s MGUS založený na stanovení procenta fenotypově abnormálních PC (aPC) v rámci všech PC kostní dřeně a přítomnosti aneuploidních změn (tzv. DNA index) [Perez-Persona et al., 2007]. Autoři této studie zjistili, že pacienti s MGUS, u nichž je ≥ 95 % PC kostní dřeně abnormálního fenotypu a zároveň je přítomna aneuploidie, mají 46% riziko maligního zvratu v nadcházejících 5 letech sledování. O tři roky později publikovala stejná výzkumná skupina podobný rizikově-stratifikační model progresu pacientů s MGUS, který zahrnoval analýzu proporce aPC stejně jako předchozí model a kontinuální hodnocení stability množství sérového M-proteinu v čase. Vytvářející se MGUS, tzv. „evolving“, byl definován jako minimálně 10% zvýšení koncentrace M-proteinu v séru během 3 let, jež bylo potvrzeno dvěma následujícími

Tabulka 18. 2 Srovnání rizika maligní transformace pacientů s MGUS v jednotlivých rizikových skupinách definovaných pomocí tří známých rizikově-stratifikačních modelů

Počet rizikových faktorů	MAYO model (2005) Riziko progresu ve 20 letech	PETHEMA model (2007) Riziko progresu v 5 letech	PETHEMA model (2010) Riziko progresu v 7 letech	CMG model (2017) Riziko progresu v 10 letech
<b>Low-risk MGUS</b>	5%	2%	2%	1.6%
<b>Low-intermediate MGUS</b>	21%	10%	16%	17%
<b>High-intermediate MGUS</b>	37%	46%	72%	23%
<b>High-risk MGUS</b>	58%	-	-	39%
<b>Ultra high-risk MGUS</b>	-	-	-	52%

Upraveno podle [Rajkumar et al., 2005; Perez-Persona et al., 2007; Perez-Persona et al., 2010; Sandecká et al., 2017].

**Mayo model (2005)** - čtyři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě přítomnosti 0-3 rizikových faktorů: ≥ 15 g/l koncentrace sérového M-proteinu, non-IgG izotyp těžkého řetězce M- proteinu a abnormální poměr FLC v séru. **PETHEMA model (2007)** - dvě rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě 0-2 rizikových faktorů: ≥ 95% proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a aneuploidie DNA. **PETHEMA model (2010)** - tři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě 0-2 rizikových faktorů: ≥ 95 % proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a „evolving“ povaha sérového M-proteinu. **CMG model (2017)** - pět rizikových skupin pacientů s MGUS definovány na základě přítomnosti 0-5 rizikových faktorů: koncentrace M-proteinu v séru ≥ 15 g/l ,patologický poměr FLC < 0,26 or > 1,65), infiltrace kostní dřeně PC > 5%, imunoparéza a hodnota sérového hemoglobinu < 120 g/l.



měřeními po nejméně jednom měsíci. Bylo popsáno, že 72 % pacientů s MGUS s  $\geq 95\%$  proporcí aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a „evolving“ charakterem progreduje během následujících 7 let od stanovení diagnózy, viz tabulka 18. 2 [Perez-Persona et al., 2010].

#### CMG model

V roce 2017 byl Českou myelomovou skupinou navržen třetí rizikově-stratifikační model (CMG model) predikce maligního zvratu MGUS do MM nebo jiné hematologické malignity. Model byl postaven na základě pěti rizikových faktorů: koncentrace M-proteinu v séru  $\geq 15$  g/l, patologický poměr FLC ( $< 0,26$  nebo  $>1,65$ ), infiltrace kostní dřeni PC  $> 5\%$ , přítomnost imunoparézy a hodnota sérového hemoglobinu  $< 120$  g/l. Riziko progresu při 10letém sledování bylo 1,6 % pro skupinu bez rizikového faktoru; 16,9 % pro skupinu s 1 rizikovým faktorem; 22,9 % pro skupinu se 2 rizikovými faktory; 39,4 % pro skupinu se 3 rizikovými faktory a 52,3 %, pokud bylo přítomno 4–5 rizikových faktorů ( $p < 0,001$ ). MGUS skupina, která měla 4–5 rizikových faktorů, měla 63krát vyšší riziko progresu při porovnání s referenční skupinou ( $p < 0,001$ ) [Sandecká et al., 2017].

#### 18. 4. Diagnostický algoritmus MGUS

V průběhu sledování osob s MGUS používáme standardní panel vyšetření (krevní obraz, základní biochemické vyšetření zahrnující stanovení sérových koncentrací urey, kreatinu, vápníku, celkové bílkoviny, C-reaktivního proteinu, beta2-mikroglobulinu, albuminu, laktátdehydrogenázy, jaterních enzymů, glukózy, dále kvantitativní stanovení imunoglobulinů a FLC v séru včetně stanovení jejich poměru, elektroforézu, případně imunofixaci séra a moči). Vyšetření kostní dřeni není nutné u asymptomatických pacientů s MGUS typu IgG, jestliže sérový M-protein je  $\leq 15$  g/l a nejsou známky orgánového poškození. Na druhé straně, vyšetření kostní dřeni by mělo být součástí diagnostického algoritmu pro všechny pacienty s MGUS typu IgA a IgM. Zobrazovací vyšetření není běžně doporučováno u pacientů s M-proteinem typu IgG  $\leq 15$  g/l a při M-proteinu typu IgA  $\leq 10$  g/l bez kostních bolestí. U všech ostatních pacientů je vhodné provedení RTG celého skeletu, resp. dnes spíše „low-dose“ CT, případně celotělového MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření [Van de Vonk et al., 2014].

#### 18. 5. Dispenzarizace MGUS pacientů

Vzhledem k tomu, že u pacientů s MGUS nedochází s délkou sledování ke snížení rizika progresu, je doporučeno jejich celoživotní sledování.

V prvním roce sledování je doporučeno upřesnit dynamiku nárůstu M-proteinu (např. vyšetření 2., 4., 7. a 12. měsíc v prvním roce) pro určení dynamiky MGUS. Pacienti s nízkým rizikem by měli být dále sledováni po 6 měsících. Pokud jde o stabilní stav bez známek progresu, pak stačí dále již jen každé 2–3 roky. Všichni ostatní pacienti s MGUS by měli být kontrolováni po 4–6 měsících, a pokud jde o stabilní stav, pak stačí jednou ročně [Sandecká et al., 2017, Van de Vonk et al., 2014]. Obecně platí, že s délkou sledování při stabilním MGUS může postupně klesat počet kontrol. Minimální interval jednoho roku mezi kontrolami se však zdá z praktického hlediska optimální dobou, neboť při větším rozvolnění intervalů se pacienti častěji ztrácejí ze systému dispenzarizace.

#### 18. 6 Správný a úplný zápis diagnózy MGUS

Správným diagnostickým výstupem je např. následný vzorový zápis.

**MGUS IgG-kappa, nízké riziko transformace = doporučeny pravidelné kontroly á 12–18 měsíců od druhého roku sledování**

**MGUS IgG-kappa, nízké až střední riziko transformace = doporučeny pravidelné kontroly á 6–12 měsíců od druhého roku sledování**

**MGUS IgG-kappa, střední až vysoké riziko transformace = doporučeny pravidelné kontroly á 4–6 měsíců od druhého roku sledování**

**MGUS IgG-kappa, vysoké riziko transformace = doporučeny pravidelné kontroly á 2–4 měsíce od druhého roku sledování**

#### 18. 7. Doporučení pro sledování pacientů s MGUS a pro stratifikaci rizika přechodu v MM

- Po vyloučení jiného typu MG musí být pro stanovení diagnózy MGUS splněna kritéria podle IMWG z roku 2016 (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Optimálním diagnostickým výstupem je zápis obsahující: typ Ig paraproteinu, určení rizika transformace s doporučenou frekvencí sledování (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Doporučený panel vyšetření v rámci sledování zahrnuje: krevní obraz, základní biochemické vyšetření zahrnující stanovení sérových koncentrací urey, kreatinu, vápníku, celkové bílkoviny, C-reaktivního proteinu, beta2-mikroglobulinu,

**albuminu, laktátdehydrogenázy, jaterních enzymů, glukózy, dále kvantitativní stanovení imunoglobulinů a FLC v séru včetně stanovení jejich poměru, elektroforézu, případně imunofixaci séra a moči. Vyšetření kostní dřeně je doporučeno u IgG MGUS v případě sérového M-proteinu  $\geq 15$  g/l a u všech IgA a IgM typů MGUS. Zobrazovací vyšetření není běžně doporučováno u pacientů s M-proteinem typu IgG  $\leq 15$  g/l a při M-proteinu typu IgA  $\leq 10$  g/l bez kostních bolestí. U všech ostatních pacientů je vhodné provedení RTG celého skeletu, resp. dnes spíše „low-dose“ CT, případně celotělového MRI, PET/CT či PET/MRI vyšetření (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

**• Frekvence sledování v prvním roce upřesňuje dynamiku MGUS (interval 2–4 měsíce). Kontrolní vyšetření od druhého roku sledování jsou v intervalech od 2–4 měsíců do 12–18 měsíců v závislosti na míře rizika transformace. Minimální interval jednoho roku mezi kontrolami je optimální dobou z praktického hlediska (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

## 18. 8 LITERATURA

- Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Myeloma. London: Martin Dunitz Ltd 2002: 415–432.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15:538–548.
- Rajkumar SV. CME Information: Multiple Myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-factors and management. Am J Hematol. 2016; 91: 719–734.
- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009; 113: 5412–5417.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2000; 18: 804–812.
- Krizalkovicová V, Maisnar V, Pour L, Radocha J, Hájek R.: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Klin Onkol. 2008;21(4):160–164.
- Klincová M., Mikulášová A., Kovářová L., Sandecká V. et al. Prognóza vysoko rizikovej skupiny monoklonálnej gamapatie nejasného významu (MGUS) a asymptomatického mnohopočetného myelómu (SMM). Onkologie 2011; 5(3): 146–150.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. The New England journal of medicine, 2002; 346(8):564–569.
- Kyle RA, Rajkumar SV: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. British Journal of Haematology, 2007;139(5):730–743.
- Kyle RA, Rajkumar SV, Therneau TM, et al. Prognostic factors and predictors of outcome of immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Lymphoma. 2005; Mar;5(4):257–260.
- Cesana C, Klersy C, Barbarano L et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol., 2002; 20: 1625–1634.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. Mayo Clinic proceedings. 2004; 79(7):859–866.
- Rosiñol L, Cibeira MT, Montoto S et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. Mayo Clin Proc. 2007; 82: 428–434
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2005;106: 812–817.
- Van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. Haematologica 2014; 99(6):984–996.
- Pika T, Lochman P, Sandecká V, Maisnar V, et al. Immunoparesis in MGUS - Relationship of uninvolved immunoglobulin pair suppression and polyclonal immunoglobuline levels to MGUS risk categories. Neoplasma. 2015;62(5):827–832.
- Perez-Persona E, Mateos G, Garcia-Sanz R, et al. Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. Brit J Haematol. 2010; 148(1): 110–114.
- Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. Leukemia. 2013;27(1):208–212.
- Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. Blood, 2007; 110: 2586–2592.
- Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. J Clin Oncol. 2005; 23: 5668–5674.
- Radocha J. HevyLite™ - nová metoda detekce monoklonálních imunoglobulinů - editorial. Vnitr Lek. 2015 Jan;61(1):13–14.
- Kaufmann H, Ackermann J, Baldia C, et al. Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. Leukemia, 2004; 18(11):1879–1881.
- Drach J, Angerler J, Schuster J, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood, 1995; 86(10):3915–3921.
- Hillengass J, Weber MA, Kilk K, et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Leukemia, 2014;28(1):174–178.
- Heuck C, Sexton R, Dhodapkar M, et al. SWOG S0120 Observational

Trial for MGUS and Asymptomatic Multiple Myeloma (AMM): Imaging Predictors of Progression for gammopathy of undetermined significance does not affected outcomes in patients undergoing solid organ transplants. *Transplantation*, 2011;92(5):570–574.

26. Sandecká V, Hájek R, Pour L et al. A first Czech analysis of 1887 cases with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol*. 2017 Jul;99(1):80–90.

## 19 REÁLNÁ DATA O LÉČBĚ Z REGISTRU MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ

Výsledky léčby pacientů v reálném životě se prakticky napříč všemi medicínskými obory liší od dat získaných z registračních studií daného léčebného postupu. Logicky tedy vzrůstá zájem právě o taková data, která se týkají neselektované skupiny nemocných léčených danou terapií.

### 19. 1 Registr monoklonální gamapatií a reálná data

V Česku díky již desetileté existenci registru monoklonálních gamapatií (RMG) máme přesné informace o prognóze nemocných s mnohočetným myelomem, o účinnosti jednotlivých léčebných modalit a jejich využití. Registr monoklonálních gamapatií

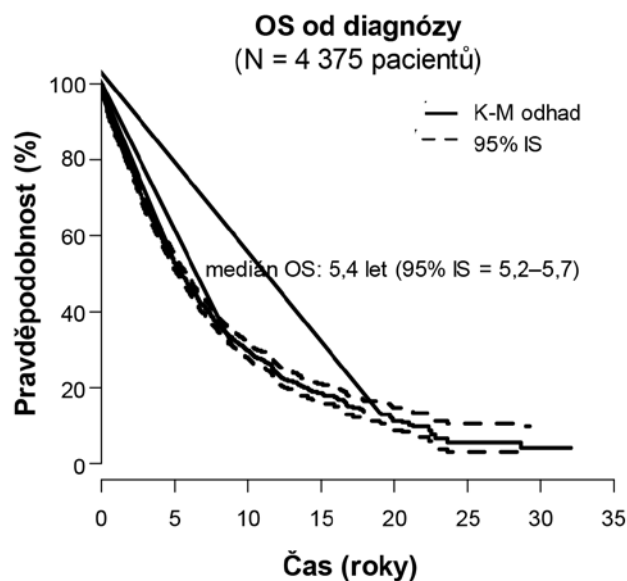
vznikl v roce 2007 a je velice cenným nástrojem pro sledování účinnosti protimyelomové terapie v České republice a také mocným výzkumným nástrojem [Radocha, 2015]. Struktura registru je velice dobře propracovaná a zahrnuje v současné době (leden 2018) data již od téměř 10 000 nemocných s monoklonálními gamapatiemi [Brožová, 2017]. Díky existenci tohoto nástroje jsme byli schopni popsat jak epidemiologii myelomu v České republice [Malušková, 2017], tak biologii monoklonálních gamapatií [Sandecká, 20147] či stanovit prognostické ukazatele asymptomatického myelomu [Brožová, 2017]. Nedílnou součástí robust-

**Tabulka 19. 1** Výsledky analýz reálných léčebných dat v ČR

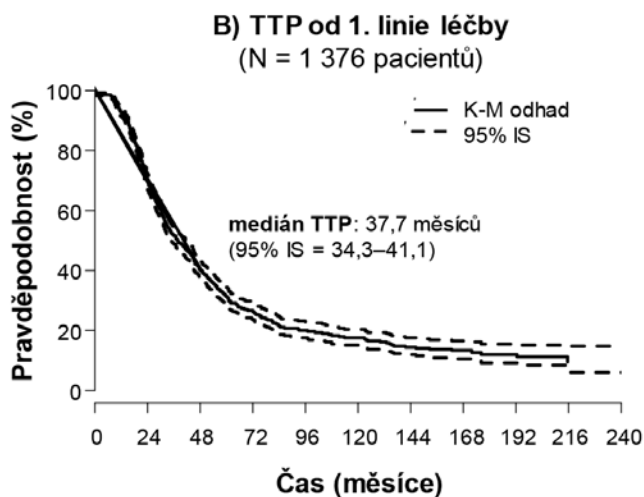
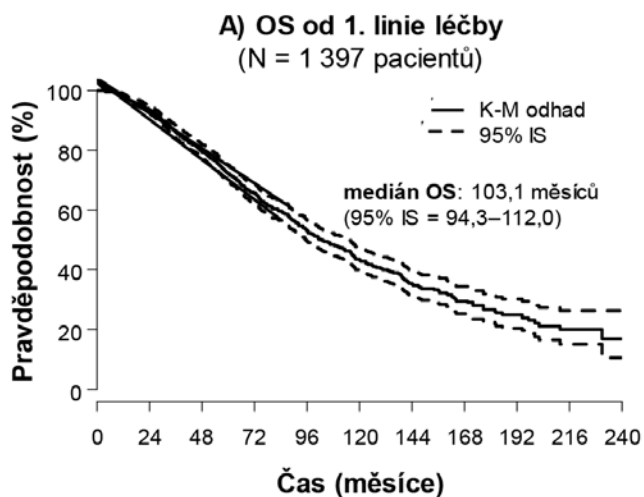
Zkoumaný lék	Odkaz na analýzu z RMG	Stav onemocnění	ORR/ $\geq$ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Thalidomid	Krejci et al. (Ann Hematol 2011)	RR (1. relaps)	51 %/16 %	13,1 m	30,4 m
Thalidomid	Minarik et al. (Leuk Res 2013)	NDMM/RR	ND 73%/17,3% RR 49,4 %/7,6 %	16,6 m	41,9 m
Bortezomib	Krejci et al. (Ann Hematol 2011)	RR (1. relaps)	50 %/16 %	18,2 m	37,2 m
Bortezomib	Minarik (Mikulov ústní sdělení)	NDMM/RR	59,0 %/11,6 %	ND 18,4 m RR 10,0 m	ND 74,5 m ND+RR 29,0 m
Lenalidomid	Maisnar (Mikulov ústní sdělení)	RR	41,2 %/4,3 %	14,3 m	NR
Daratumumab	Minarik et al. (odesláno k publikaci)	RR	33,3 %/0 %	4,6 m	NR
Pomalidomid	Pour et al. (Haematologica 2017)	RR	39 %/0 %	7,1 m	19,0 m

ORR - celková léčebná odpověď, CR - kompletní remise, PFS - doba bez progresu; OS - celkové přežití; m - měsíc, NA - není k dispozici, NR - nedosaženo, NDMM - nově diagnostikovaný mnohočetný myelom, RR - relaps/refrakterní

ních dat registru jsou analýzy výsledků léčby. Dosud se podařilo publikovat data o thalidomidu [Minařík, 2013], bortezomibu [Minařík, 2015] a nověji také o daratumumabu [Jelínek, 2017]. K dispozici jsou i analýzy celkového přežití v kontextu použitých léčebných modalit [Hájek, 2016]. Následné srovnání s dosud publikovanými daty nám může ukázat, zdali směr, kterým se vydáváme s námi danými možnostmi terapie je správný a výsledky porovnatelné s jinými zeměmi. Při kritickém hodnocení jednotlivých výstupů je třeba brát na zřetel reálné léčebné možnosti, které nám dovoluje zákonný a ekonomický rámec naší země. Na následujících několika grafech je možné zhodnotit vybrané ukazatele léčby a prognózy pacientů s MM v České republice. Je patrné, že medián celkového přežití všech našich pacientů v současné době dosahuje 5,4 roku (graf 19. 1). Pro podrobnější představu o využití jednotlivých léčebných modalit byly vybrány 3 nejčastěji využívané léčebné modalit – léčba autologní transplantací, léčba bortezomibem a léčba lenalidomidem (grafy 19. 2-3). V kontextu výše uvedeného je zjevné, že



**Graf 19.1** Celkové přežití pacientů v registru RMG (úplně všichni nemocní; celkové přežití – OS)

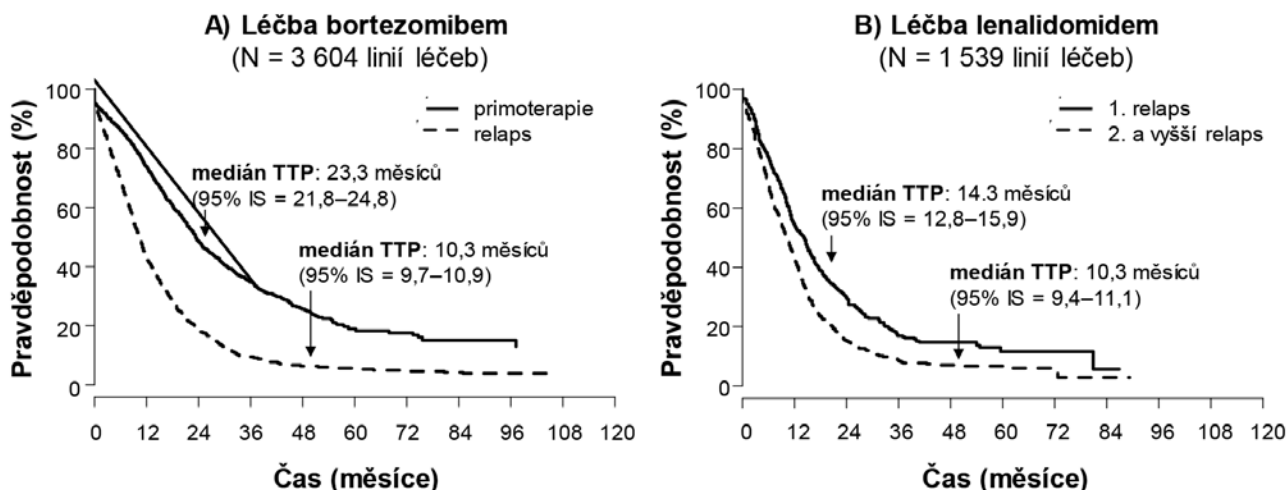


**Graf 19.2A a 19.2B** Výsledky léčby autologní transplantací v 1. linii  
OS – doba do progresu, TTP

reálné očekávání u jednotlivých preparátů je za očekáváním z registračních studií, což je jistě dané neselektovanou populací pacientů, kteří jsou v klinické praxi léčeni oproti pacientům zařazených v klinických studiích. Výsledky analýz reálných dat u různých moderních léků v ČR jsou souhrnně uvedeny v tabulce 19.1.

Existence registru RMG ztlačně usnadňuje sběr dat a dovoluje efektivní zpětnou vazbu naší léčby. Současné je účinným nástrojem v prosazování úhrad a registrací nových léků a předtstavuje tak nezbytnou součást procesu zlepšování péče o nemocné s myelomem v České republice.





**Obr.19. 3A** Výsledky léčby Bortezomibem 1. linie (TTP), 2. a vyšší linie (TTP)  
**Obr. 19. 3B** Výsledky léčby Lenalidomidem 1. relaps (TTP), 2. a vyšší relaps (TTP)

## 19. 2 LITERATURA

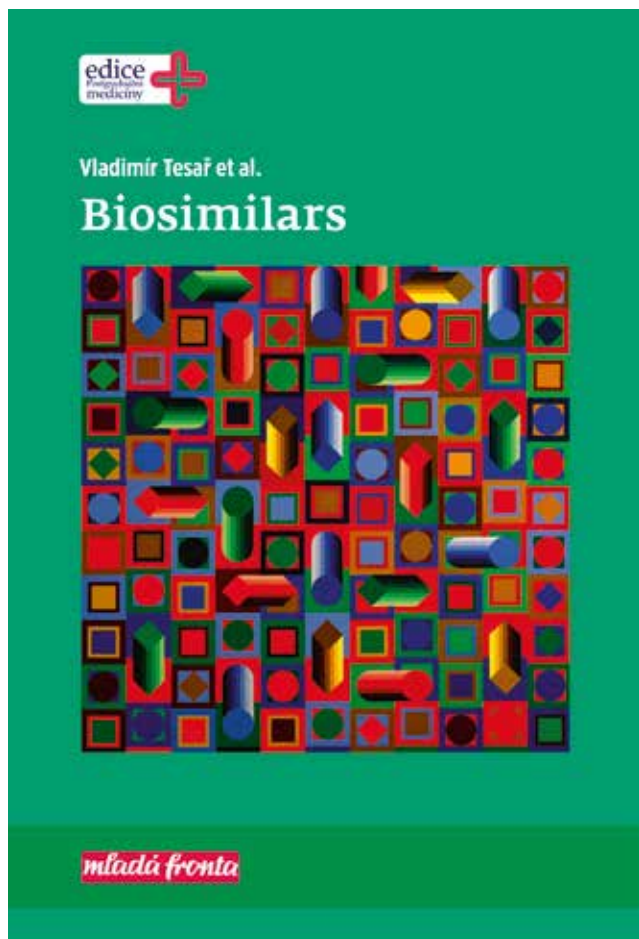
1. Brožová L, Jarkovský J, Pour L, et al. Asymptomatic and treatment-requiring multiple myeloma - data from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Klin Onkol* 2017;30:2S51–2S59.
2. Brožová L, Schwarz D, Šnábl I, et al. Czech Registry of Monoclonal Gammopathies - technical solution, data collection and visualisation. *Klin Onkol* 2017;30:2S43–2S50.
3. Hájek R, Jarkovský J, Campioni M, et al. Long-term outcomes and treatment patterns in patients with symptomatic multiple myeloma in the real-world setting: a retrospective analysis of the Czech RMG Registry. *Value in Health* 2016;19:A158.
4. Jelínek T, Maisnar V, Pour L, et al. Adjusted comparison of daratumumab monotherapy versus real-world historical control data from the Czech Republic in heavily pretreated and highly refractory multiple myeloma patients. *Curr Med Res Opin* 2017;25:1–20.
5. Krejci M, Gregora E, Straub J, et al. Similar efficacy of thalidomide- and bortezomib-based regimens for first relapse of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2011;90:1441–1447.
6. Malušková D, Svobodová I, Kuřerová M, et al. Epidemiology of mul-

tiplé myeloma in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2017;30:2S35–2S42.

7. Minařík J, Pavlíček P, Pour L, et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10:e0123866.
8. Minařík J, Sandecká V, Maisnar V, et al. 10 years of experience with thalidomide in multiple myeloma patients: report of the Czech Myeloma Group. *Leuk Res* 2013;37:1063–1069.
9. Minařík J, Pour L, Maisnar V., et al.: Single agent daratumumab in advanced multiple myeloma – the first real world data. Zasláno k publikaci.
10. Radocha J, Pour L, Špička I, et al. Registry of Monoclonal Gammopathies (RMG) in the Czech Republic. *Blood* 2015;126:4514.
11. Pour L, Brozova L, Spicka I, et al. Pomalidomid is more effective in real clinical practise than in randomized trial – an observational study of the Czech Myeloma Group. *Haematologica* 2017;102:529.
12. Sandecká V, Hájek R, Pour L, et al. A first Czech analysis of 1887 cases with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol* 2017;99:80–90.

Představujeme publikaci

# Biosimilars



Vývoj tzv. biosimilars neboli biologicky podobných léčivých přípravků je rychlý a v posledních letech se v oblasti farmaceutického průmyslu staly biosimilars velkým hitem. Tento typ látek je vnímán jako ekonomicky příznivá alternativa originálních přípravků, která zvyšuje dostupnost biologické terapie.

Monografie pod edičním vedením prof. MUDr. Vladimíra Tesaře, DrSc., představuje v naší domácí lékařské literatuře ojedinělou publikaci, která přehledně a v dostupné podobě, s důrazem na klinické využití podávaných informací, mapuje užití biosimilars v různých lékařských oborech.

**Autoři: Vladimír Tesař et al.**

**Doporučená cena 880 Kč**

Při objednání na **knihy.cz** sleva 10%

**MEDICAL  
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR  
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

**mf**  
MLADÁ FRONTA

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

