

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

především léčebné možnosti mají u mnohočetného myelomu v této dekádě nebývalou dynamiku. Česká myelomová skupina na tuto skutečnost reaguje vydáním doplňku č. 1 ke guidelines z roku 2012, ve kterém najeznete jen klíčové nové informace.

Za zcela nejdůležitější považujeme vyřešenou problematiku bezpečnosti podávání lenalidomidu. Zvýšené riziko sekundárních primárních nádorů po primoléčbě bylo prokázáno jen v případě použití kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem. Tuto kombinaci tedy nedoporučujeme nadále používat v léčbě mnohočetného myelomu obecně. Za zásadní považujeme fakt, že limitovaná léčba lenalidomidem má významně horší výsledky než dlouhodobá kontinuální léčba až do relapsu onemocnění. Věřme, že výsledky dosažené jak v rámci ČR, tak i v multicentrických randomizovaných studiích povedou k racionálnímu využití léčebných možností bez stávajících omezení, která nejsou prospěšná léčebně ani ekonomicky. Nové mimořádně účinné léky pomalidomid a carfilzomib indikované v relapsu či progresi onemocnění u nemocných refrakterních na lenalidomid a bortezomib nepochybňě dále zlepší celkové výsledky naší léčby.

Za Českou myelomovou skupinu, Myelomovou sekci ČHS

Roman Hájek
předseda CMG

Na vytvoření doplňku č. 1 doporučení se podíleli členové České myelomové skupiny

HLAVNÍ AUTOŘI KAPITOL

Prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

Klinika hematoonkologie, FN Ostrava a Babákova myelomová skupina při Ústavu patologické fyziologie LF MU v Brně

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika, FN a LF Brno

Prim. MUDr. Petr Kessler

Odd. hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

Doc. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika, FN a LF Brno

Prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., MBA

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. et Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

MUDr. Hana Plonková

Klinika hematoonkologie, FN Ostrava

MUDr. Jakub Radocha, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Prof. MUDr. Ivan Špička, CSc.

I. interní klinika-klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha

NA VYTVOŘENÍ TOHOTO DOPORUČENÍ SE PODÍLELI SPOLUAUTORI

UVEDENÍ V ABECEDNÍM POŘADÍ

MUDr. Evžen Gregora

Interní hematoonkologická klinika 3. lékařské fakulty UK v Praze a FN Královské Vinohrady, Praha

MUDr. Petr Pavláček

Interní hematoonkologická klinika 3. lékařské fakulty UK v Praze a FN Královské Vinohrady, Praha

Doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika, FN a LF Brno

MUDr. Miroslava Schützová

Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

MUDr. Jan Straub

I. interní klinika-klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha

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 takzvaných „case control study“.
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 „in extenso“.
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 založeno na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

ZMĚNY OD ROKU 2012**Lenalidomid****1 KONTINUÁLNÍ LÉČBA DO PROGRESE
ONEMOCNĚNÍ NEMOCNÝCH
S RELABUJÍCÍM NEBO REFRAKTERNÍM
MNOHOČETNÝM MYELOMEM (RRMM)**

Lenalidomid v kombinaci s dexametazonem (LEN/DEX) byl schválen pro léčbu pacientů s RRMM, kteří podstoupili nejméně jednu předchozí léčbu, na základě výsledků dvou klíčových randomizovaných studií fáze III – MM-009 a MM-010 (Dimopoulos, 2007; Weber, 2007). Výsledky byly podrobně rozebrány v guidelines z roku 2012. Dlouhodobá léčba LEN/DEX vedená do progrese onemocnění oproti léčbě přerušené z jiného důvodu než při progresi, prodloužila celkové přežití u pacientů s RRMM o mimořádných 16 měsíců při hraniční statistické významnosti (50,9 měsíce vs. 35,0 měsíce; $p = 0,0594$) (San Miguel, 2011).

Tento trend je zjevný i v podmínkách České republiky (Maisnar, 2013). Česká myelomová skupina (CMG) poskytla vlastní analýzu dat pacientů z národního Registru monoklonálních gamapatií, která srovnává nemocné léčené maximálně 8 cykly dle stávajících platných pravidel a omezení SÚKL a nemocné léčené v klinických studiích, ve kterých je vždy použita dlouhodobá léčba lenalidomidem až do relapsu onemocnění (Plonková, 2014). Z celkového počtu 1050 nemocných léčených lenalidomidem v období od roku 2007 do prosince 2013 byli vybráni nemocní v relapsu onemocnění léčení 1–3 léčebnými liniemi, kteří nově zahájili léčbu lenalidomidem a tímto lékem nebyli předléčeni. Analýza porovnala klíčové dlouhodobé intervaly u nemocných léčených kontinuálně (v rámci klinických studií) a nemocných léčených lenalidomidem mimo studie s omezením na maximálně 8 cyklů léčby (resp. kumulativní dávkou 4 200 mg). Kontinuální léčba má zásadní přínos v relapsu onemocnění pro celkové přežití i pro dobu bez progrese onemocnění (PFS). Doba bez progrese byla delší o měsíce (PFS 23,6 měsíce vs. 10,3 měsíce; $p < 0,001$) a statisticky významné je i prodloužení celkového přežití (OS: nedosaženo vs. 18,5 měsíce; $p = 0,002$) (Maisnar, 2013). Předčasně ukončená léčba limituje nemocné i z hlediska dosažené léčebné odpovědi, což vyplývá z práce autorů Harousseau a spol. (Harousseau, 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 není vázán pouze na 8 cyklů léčby, ale zvyšuje se s aplikací každého dalšího cyklu (Maisnar, 2013).

**2 VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH PRIMÁRNÍCH
NÁDORŮ PŘI LÉČBĚ LENALIDOMIDE**

V klinických studiích u nemocných s nově diagnostikovým mnohočetným myelomem byl popsán čtyřnásobně zvýšený výskyt sekundárních primárních nádorů – akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu a solidních nádorů – u pacientů léčených lenalidomidem (7 %) ve srovnání s kontrolními skupinami (1,8 %). Jednalo se o nemocné, kterým byl lenalidomid podáván v kontinuální léčbě společně s melfalanem (Palumbo, 2012) nebo v udržovací léčbě, jež následovala po melfalanu (Attal, 2012; McCarthy, 2012). V obdobném poměru byly sekundární primární nádory pozorovány v klinických studiích testujících LEN/DEX u RRMM (Dimopoulos, 2012). Analýzy studií s dlouhodobým podáváním lenalidomidu však současně dokládají, že riziko vzniku sekundárního primárního nádoru je zásadně nižší než riziko progrese onemocnění nebo úmrtí v důsledku MM, a tedy poměr přínosu a rizika léčby lenalidomidem je jednoznačně pozitivní. Současně bylo prokázáno, že v kombinaci s jinými léky (např. cyklofosfamid) včetně vysokodávkovaného melfalanu, používaného u autologních transplantací, není zvýšen výskyt sekundárních primárních nádorů (Dimopoulos, 2012; Palumbo, 2013). Výstupem je následující doporučení, aby lenalidomid nebyl nikdy v primoléčbě kombinován s nízce dávkovaným melfalanem. Využít je možno kombinace lenalidomidu s cyklofosfamidem nebo volit kombinaci LEN/DEX bez alkylačních látek (Palumbo, 2014).

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU LENALIDOMIDE

- Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Probíhají přípravy registrace jeho použití v rámci primoterapie a udržovací léčby.
- Základním režimem dle SPC přípravku 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). Režim na bázi lenalidomidu by měl být podáván až do relapsu onemocnění dle SPC a registračních studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním konvenčního cytostatika jsou vysoce účinné u předléčených pacientů. Dle protokolů myelomové sekce ČHS jsou upřednostňovány kombinované režimy různé intenzity. V kombinovaných režimech se používají zpravidla nižší síly (10 mg a 15 mg) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

- 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 IV).
- Neutropenie a trombocytopenie jsou nejčastější nežádoucí účinky, které jsou předvídatelné a zvládnutelné. Neutropenii je možné zvládnout kombinací podávání růstových faktorů (G-CSF), modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby. Trombocytopenie může být zvládaná v kombinaci s transfuzemi destiček, modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- 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). Je doporučeno použít LMWH v profylaktických dávkách pro pacienty s vyšším rizikem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Použití lenalidomidu nezpůsobuje závažnou polyneuropatiю. Je proto lékem první volby u pacientů se závažnější formou polyneuropatie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Kombinace lenalidomidu s perorálním melfalamem 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 přesně stanovený bezpečnostní program (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

LITERATURA

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1782-91.
2. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007; 357: 2123-32.
3. 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: 2764-7.
4. 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: 1738-44.
5. Maisnar V. Analýza dat LP Revlimid z registru pacientů v ČR. 2014 (Farmakoekonomický workshop CMG, Brno, listopad 2013).
6. Maisnar V. Přínos kontinuální léčby lenalidomidem u pacientů s re-labujícím/refrakterním mnohočetným myelomem. Farmakoterapie 2013; 6: 9-11.
7. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1770-81.
8. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1759-69.
9. Palumbo A, Bringhen S, Rajkumar V, et al. Second primary malignancies in newly diagnosed myeloma patients treated with lenalidomide: Metaanalysis of 6383 patients. J Clin Oncol 2013; 31(Suppl): Abstr 8517.
10. 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: 333-42.
11. Plonková H, Jelínek T, Zahradová L, et al. Lenalidomid v dlouhodobé strategii léčby mnohočetného myelomu. Mnohočetný myelom. Sborník č. 1, září 2014. ISBN 978-80-905639-8-8.
12. 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.
13. 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: 426-32.
14. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007; 357: 2133-42.

Pomalidomid

Pomalidomid (CC-4047, 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl) isoindolin-1,3-dion) je lék z třídy imunomodulačních přípravků (IMiDs; Immunomodulatory drugs). Má přímý tumoricidní účinek na myelomy, 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 zprostředkovánou T buňkami a přirozenými zabíječi - NK buňkami (Natural Killer) a inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α a IL-6) monocyty. 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 pomalidomid (Pomalyst v USA, Imnovid v EU) registrován zrychlenou procedurou už v roce 2013 v USA i EU pro léčbu pacientů s mnohočetným myelomem, kteří obdrželi nejméně dvě předchozí linie léčby, včetně lenalidomidu a bortezomibu, a jsou rezistentní na léčbu nebo dochází k progresi do 60 dnů od ukončení poslední terapie.

KLINICKÉ STUDIE U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

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

MONOTERAPIE

Pomalidomid měl 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 liniu. Pacienti byli léčeni denně nebo ob den s dávkami 1, 2, 5 a 10 mg. Celkové léčebné odpovědi (ORR) dosáhlo 52 % pacientů, medián PFS 13,8 měsíce, medián OS 28 měsíců (Streetly, 2008; Streetly, 2009). Klinická studie MM-002 fáze I/II hodnotila účinnost a bezpečnost pomalido-

midu v monoterapii nebo v kombinaci s nízkodávkovaným pomalidomidem u pacientů s RRMM předléčených lenalidomidem a bortezomibem. V souboru 221 významně předléčených nemocných (průměrně 5 léčebných linií) byl podáván POM +LoDex (kohorta 1; n = 113) nebo POM 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 pomalidomid (2-4 mg denně s podáním 21 nebo 28 dnů) v kombinaci s týdenní léčbou dexametazonem (20-40 mg) významnou aktivitu u nemocných s RRMM, a to včetně nemocných refrakterních na lenalidomid nebo bortezomib (Leleu, 2013; Richardson, 2014). Výsledky jsou v tabulce 1. 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 (omalidomid 4 mg/den/den 1-21 v 28denním cyklu; nízká dávka dexametazonu 40/20 mg týdně pro nemocné s ≤ 75 / > 75 let) proti vysoké dávce dexametazonu (20/40 mg, dny 1-4, 9-12, a 17-20). Režim POM/DEX měl signifikantní přínos na prodloužení PFS intervalu (medián 4,0 vs. 1,9 měsíce; hazard ratio [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).

Jiná závažná pozorování

Výraznou předností pomalidomidu je, že nezpůsobuje závažnou polyneuropatií ani nezhoršuje polyneuropatií související s předchozí neurotoxicckou 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).

Pomalidomid lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku léku, vzhledem k jeho minimální nefrotoxicitě (Siegel, 2012).

Vedlejší účinky a tolerance pomalidomidu

Pomalidomid má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity (Richardson, 2013; Richardson, 2014; Leleu, 2013; San Miguel, 2013). Nejčastějším nežádoucím účinkem je 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. Podobně jako pro ostatní imunomodulační léky jsou nastavena přísná bezpečnostní opatření pro teratogenitu léku. U pacientů je doporučena profylaxe tromboembolické nemoci. Srovnání vedlejších účinků imunomodulačních látek je uvedeno v tabulce 2.

Dle SPC léku se pomalidomid podává perorálně v úvodní dávce 4 mg jednou denně ve dnech 1–21 v 28denním cyklu do progrese onemocnění. Lék se podává na lačno – nejméně 2 hodiny před jídlem a 2 hodiny po jídle. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 3 mg, 2 mg a 1 mg denně. (Pomalyst® SPC, 2013; Imnovid SPC 2014).

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU POMALIDOMIDEM

- Imnovid je v kombinaci s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnahočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schéma, zahrnující jak lenalidomid, tak i bortezomib, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění (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 progrese onemocnění dle SPC léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Pomalidomid lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- 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 polyneuropatií 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 přesně stanovený bezpečnostní program (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

LITERATURA

1. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. Blood 2013; 121: 1968–75.
2. Mark TM, Coleman M, Niesvizky R. Preclinical and clinical results with pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Leukemia Research 2014; 38(5): 517–524.
3. 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 Mar 20; 123(12): 1826–32.
4. 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: 1961–7.
5. 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; (September) Epub ahead of print.
6. 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 (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012; 120: abstract 4072.
7. 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 [poster] Poster presented at: Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology 2009; December 5–8; New Orleans, LA.
8. 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. British Journal of Haematology 2008; 141(1): 41–51.

Tab. 1 Studie fáze II s pomalidomidem a dexametazonem v nízkých dávkách u relabujícího/refrakterního MM.

	Počet	Dávka POM, dny	Dávka DEX, dny	Medián počtu předchozích léčeb (rozmezí)	Medián doby sledování, měsíce	≥ PR %	≥ MR %	Medián DoR, měsíce	Medián PFS, měsíce	Medián OS, měsíce
Relabující MM (1–3 předchozí léčby)										
Lacy, 2012 ⁴⁸	60	2 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	2 (1–3)	NR	65	NR	21	13	91 % po 9 měsících
Relabující a refrakterní MM										
IFM-2009-02 ⁴⁹	43	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (1–13)	22,8	35	NR	6,4	5,4	14,9
IFM 2009-02 ⁴⁹	41	4 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (2–10)	22,8	34	NR	8,3	4,4	14,8
MM-002 ⁴⁷	113	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (2–13)	14,2	34	45	8,3	4,6	16,5
Refrakterní vůči LEN										
Lacy, 2012 ⁴⁸	34	2 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	3,5 (NR)	NR	32	NR	8	5	33
Lacy, 2012 ⁴⁸	60	4 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	2 (NR)	NR	38	NR	22	8	83 % po 9 měsících
MM-002 ⁵⁰	87	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (2–12)	3,6/9,6a	25	41	7,0	NR	14,4
Refrakterní vůči LEN/BORT										
Lacy, 2012 ⁴⁸	35	2 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	6 (NR)	NR	26	NR	15	6	16
Lacy, 2012 ⁴⁸	35	4 mg (28/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	6 (NR)	NR	29	NR	3	3	14
IFM 2009-02 ⁴⁹	64	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	NR	NR	31	NR	NR	3,8	13,8
MM-002 ⁵⁰	69	4 mg (21/28)	40 mg D 1, 8, 15, 22	5 (2–11)	3,6/9,6a	28	46	6,2	NR	13,5

Zkratky: BORT – bortezomib; D – den; DEX – dexametazon; DoR – doba trvání léčebné odpovědi (duration of response); LEN – lenalidomid; MM – mnohočetný myelom; MR – minimální léčebná odpověď (minimal response); NR – není uvedeno (not reported); OS – celková doba přežívání (overall survival); PFS – přežívání bez progrese (progression-free survival); POM – pomalidomid; PR – částečná léčebná odpověď (partial response).

^aMedián sledování byl 3,6 měsíce u PFS a 9,6 měsíce u OS.

Tab. 2 Profily toxicity pomalidomidu, lenalidomidu a thalidomidu u relabujícího/refrakterního MM (upraveno podle Mark, 2014).

Charakteristika	POM + LoDEXa MM-003 ⁵⁵ (n = 300)	LEN + DEXb MM-009/010 ⁵⁶ (n = 353)	THAL 400 mg OPTIMUM ⁵⁷ (n = 128)	
			THAL (n = 128)	DEXb (n = 126)
Medián počtu předchozích léčeb (rozmezí)	5 (2-14)	Většina pacientů ≥ 2	1 (1-3)	1 (1-3)
Přerušení kvůli AE, %	9	19,8c	18	17
Hematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
Neutropenie	48	35,4	6	0
Trombocytopenie	22	13,0	1	0
Anémie	33	10,8	6	4
Nehematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
Únava	5	6,5	11	2
Pneumonie	14d	9,1	NR	NR
Periferní neuropatie	1	1,4	1	NR
2.-4. stupeň	NR	2,8	22	NR
Trombóza/embolie	NRe	15,9f	1f	2
Zácpa	NR	NR	5	0

Zkratky: AE – nežádoucí účinky (adverse events); DEX – dexametazon; LEN – lenalidomid; LoDEX – dexametazon v nízkých dávkách (low-dose dexamethasone); MM – mnohočetný myelom; NR – není uvedeno (not reported); POM – pomalidomid; THAL – thalidomid.

^aDexametazon 40 mg/týden (20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let).

^bDexametazon podávaný 1.-4., 9.-12. a 17.-20. den 28denního cyklu po dobu prvních 4 cyklů a poté pouze 1.-4. den.

^cNení uvedeno ve studii MM-009⁶⁶

^dČtyři pacienti měli pneumonii 5. stupně.

^eTromboprophylaxe byla vyžadována.

^fTromboprophylaxe nebyla vyžadována.

Carfilzomib

Carfilzomib je inhibitor proteazomu druhé generace. Jeho protinádorový účinek je zprostředkován selektivní a irreverzibilní inhibicí proteazomu v myelomových buňkách. Proteazom je zapojen do proteinového 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.

Carfilzomib má díky své odlišné chemické struktuře, biologickým vlastnostem, mechanismu účinku a irreverzibilitě inhibice proteazomu 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 bortezomibu v preklinických studiích (Kuhn, 2007; Demo, 2007; Suzuki, 2009) bylo potvrzeno i v klinických studiích fáze I/II (Lonial, 2011).

Carfilzomib (Kyprolis®, Onyx Pharmaceuticals) byl v červenci 2012 v USA schválen Federálním úřadem pro kontrolu léčiv (FDA) pro léčbu pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM), kteří absolvovali nejméně dvě předchozí linie léčby včetně bortezomibu a imunomodulační látky, a u kterých došlo k progresi onemocnění do 60 dnů od ukončení poslední terapie. V současné době probíhají přípravy registrace léku pro léčbu nemocných s RRMM Evropskou lékovou agenturou. V České republice se připravuje použití carfilzomibu u RRMM po schválení SÚKL v rámci Specifického léčebného programu.

KLINICKÉ STUDIE U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

1 Carfilzomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE

Účinnost a bezpečnost carfilzomibu v dávce 20–27 mg/m² 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 carfilzomibu v monoterapii byla potvrzena na souboru 266 významně předléčených nemocných (průměrně 5 léčebných linií) bortezomibem a imunomodulační látkou (thalidomid nebo lenalidomid). Většina pacientů byla refrakterní na poslední použitý režim. Celkové léčebné odpovědi dosáhlo 24 % nemocných. Medián doby trvání léčebné odpovědi (Duration of Response; DOR) byl 7,4 měsíce (Siegel, 2010).

vědi (Duration of Response; DOR) byl 7,4 měsíce (Siegel, 2010).

V rámci klinické studie fáze II byl hodnocen efekt monoterapie carfilzomibem u pacientů s RRMM, kteří v předchozích liniích léčby bortezomibem léčeni nebyli (Vij, 2012). Těmto nemocným byla podávána fixní dávka carfilzomibu 20 mg/m² i.v. (kohorta 1; n = 59) nebo zvyšující se dávka carfilzomibu 20 mg/m² i.v. v prvním cyklu a 27 mg/m² i.v. ve všech následujících cyklech (kohorta 2; n = 70). V kohortě 1 dosáhlo celkové léčebné odpovědi (ORR) 42,4 % pacientů, medián TTP 8,3 měsíce, medián DOR 13,1 měsíce. V kohortě 2 ORR 52,2 %, medián TTP a DOR nebyl dosažen. Dávka 27 mg/m² se vstupním testovacím podáním 20 mg/m² byla doporučena pro první randomizovanou studii.

Randomizovaná klinická studie fáze III – FOCUS studovala protinádorový efekt carfilzomibu v dávce 27 mg/m² v monoterapii u významně předléčených pacientů s RRMM proti podávání nejlepší podpůrné léčby (BSC). U skupiny léčené carfilzomibem se statisticky významně zvýšil počet nemocných s dosažením léčebné odpovědi ORR 19,1 % vs. 11,4 % (p = 0,0305). U vysoce předléčené skupiny nemocných se nepodařilo dosáhnout prodloužení celkového přežití (10,2 vs. 10,0 měsíců) a přežití bez progrese onemocnění (3,7 vs. 3,3 měsíce) pomocí monoterapie v nízké dávce oproti kombinované paliativní léčbě. Jedním z nepřímých výstupů této studie je i doporučení používat carfilzomib ve vstupní vyšší dávce a v kombinovaném režimu nejméně s glukokortikoidy. To je předmětem dalších studií (Ludwig, 2014).

Výsledky léčby carfilzomibem u pacientů s RRMM jsou uvedeny v tabulce 3.

KOMBINOVANÉ REŽIMY

K dispozici jsou výsledky několika klinických studií fáze I/II u RRMM hodnotící carfilzomib v kombinovaných režimech s jinými léky. Režimy dosahují podle míry předléčení léčebné odpovědi v 33–87 % případů. Zásadní jsou výstupy z randomizované studie fáze III – ASPIRE, ve které byl carfilzomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (C/LEN/DEX) porovnán s režimem LEN/DEX. Ve skupině C/LEN/DEX bylo dosaženo vyššího počtu ORR (87,4 % vs. 66,9 %) a delšího mediánu DOR (28,6 vs. 21,2 měsíce). Výstupy interní analýzy potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené C/LEN/DEX (26,3 vs. 17,6 měsíce; p < 0,0001). U celkového přežití ve dvou letech je patrný trend k prodloužení při použití režimu C/LEN/DEX (Stewart, 2014).

Jiná závažná pozorování

Výraznou předností carfilzomibu je, že nezpůsobuje závažnou polyneuropatiю ani nezhoršuje polyneuro-

patii související s předchozí neurotoxicckou léčbou. Carfilzomib je tedy možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (Jagannath, 2010; Siegel, 2013).

Účinnost carfilzomibu byla potvrzena i u významně předléčených pacientů s RRMM, jejichž předchozí léčba zahrnovala bortezomib a imunomodulační látku (thalidomid nebo lenalidomid) (Siegel, 2010). Carfilzomib nevykazuje zkříženou rezistenci s bortezomibem (Lonial, 2011). Výhodou léku je rychlý nástup léčebné odpovědi (Wang, 2011).

Carfilzomib lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku léku (Badros, 2010).

Stále není ujasněno optimální dávkování. Novější studie používají dávky až 56 mg/m² a nejnovější studie ověřují možnost jedné týdenní dávky.

Vedlejší účinky a tolerance carfilzomibu

Carfilzomib má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity (Siegel, 2010; Vij, 2012; Jagannath, 2010, 2012). Nejčastějším nežádoucím účinkem je hematologická toxicita, únava, nevolnost, průjem, dušnost a horečka. V randomizované studii fáze III ASPIRE (C/LEN/DEX vs. LEN/DEX) byly s použitím carfilzomibu spojeny tyto specifické nefematologické vedlejší účinky: průjem (42,3 % vs. 33,7 %), únava (32,9 % vs. 30,6 %) a kašel (28,8 % vs. 17,2 %). K srdečnímu selhání došlo u 6,4 % nemocných. Výskyt významné periferní neuropatie - stupně ≥ 3 byl nízký (2,6 %) (Stewart, 2014).

Většina nežádoucích účinků carfilzomibu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušením podávání, případně úpravou dávky léku. Upřesňuje se vliv carfilzomibu na srdeční funkce, zvláště u nemocných s preexistujícím postižením srdce. Do vydání guidelines však není k dispozici žádná závazná analýza (Wang, 2013).

Optimální dávka carfilzomibu není stanovena. Dle SPC léku registrovaného v USA se carfilzomib podává intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván v dávce 20 mg/m² i.v. V případě tolerance léku se od druhého cyklu dávka zvyšuje na 27 mg/m². Léčba pokračuje do progrese onemocnění. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 20 mg/m² a 15 mg/m².

Ke snížení rizika rozvoje renální insuficience a syndromu nádorového rozpadu při podávání carfilzomibu je doporučena dostatečná hydratace - pitným režimem a podáním 250–500 ml fyziologického roztoku i.v. před a podle potřeby po aplikaci carfilzomibu. Před aplikací carfilzomibu je ke snížení rizika systémové reakce po infuzi doporučeno podat premedikaci dexametazonem

4 mg p.o. nebo i.v., pokud není dexametazon součástí kombinovaného chemoterapeutického režimu. Je doporučena profylaxe herpetických infekcí (acyklovir) (Kyprolis® SPC, 2012).

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU CARFILZOMIBEM

- **Carfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem. Doposud není registrován v EU a jeho indikací v době do registrace je progredující refrakterní onemocnění po vyčerpání dostupné léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Carfilzomib nemá být používaný v monoterapii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib), ale nejméně s dexametazonem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV). Nejúčinnější kombinací v relapsu onemocnění s prokázaným přínosem je kombinace s dexametazonem a lenalidomidem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Carfilzomib se podává intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván v dávce 20 mg/m² i.v. V případě tolerance léku se od druhého cyklu dávka zvyšuje na 27 mg/m². Léčba pokračuje do progrese onemocnění dle SPC léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (acyklovir) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Použití carfilzomibu nezpůsobuje ani nezhoršuje polyneuropatií související s předchozí neurotoxicckou léčbou. Carfilzomib je možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

LITERATURA

1. 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(Suppl 15s): Abstr: 8128.
2. Bensinger W, Wang M, Orlowski RZ, et al. Dose-escalation study of carfilzomib (CFZ) plus lenalidomide (LEN) plus low-dose dexamethasone (Dex) (CRd) in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM). *J Clin Oncol* 2010; 28(15): 8029.
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(13): 6383–6391.
4. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. Carfilzomib versus best supportive care for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS): A randomized, open-label, phase 3 study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2014.
5. Jagannath S, Vij R, Kaufman JL, et al. Long-term treatment and tolerability of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (CFZ) in pa-

- tients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM) ASH Annual Meeting Abstracts. 2010; 116(21): Abstr: 1953.
6. Jagannath S, Vij R, Martin TM, et al. Carfilzomib is associated with a low rate of typically mild to moderate, non-dose limiting treatment-emergent peripheral neuropathy. European Hematological Association Annual Meeting. 2012; Abstr: 0857.
 7. Jagannath S, Vij R, Stewart K, et al. Final results of PX-171-003-A0, part 1 of an open-label, single-arm, phase II study of carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl 15s): Abstr 8504.
 8. Jakubowiak AJ, Siegel DS, Singhal S, et al. Unfavorable cytogenetic characteristics do not adversely impact response rates in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma treated with single-agent carfilzomib on the 003 (A1) study. ASH Annual Meeting Abstracts 2011; 118(21): Abstr: 1875.
 9. 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(9): 3281-3290.
 10. Lonial S, Boise LH. Current advances in novel proteasome inhibitor - based approaches to the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncology* 2011; 25(2).
 11. Ludwig H, Masszi T, Petrucci M, et al. Carfilzomib (K) vs low-dose corticosteroids and optional cyclophosphamide (Cy) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Results from a phase 3 study (FOCUS). ESMO Meeting Abstracts. 2014.
 12. Onyx Pharmaceuticals, Inc. Kyprolis® (carfilzomib) prescribing information. South San Francisco, CA, USA; Onyx Pharmaceuticals, Inc. 2012.
 13. 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 Nov; 98(11): 1753-61.
 14. 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). ASH Annual Meeting Abstracts 2010; 116: Abstract 985.
 15. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: interim results from ASPIRE, a randomized, open-label, multicenter phase 3 study. ASH Annual Meeting Abstracts 2014.
 16. 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: Abstr. 2852.
 17. 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-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; Jun 14; 119 (24): 5661-70.
 18. Wang L, Siegel DS, Jakubowiak AJ, et al. The speed of response to single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: An exploratory analysis of results from 2 multi-center phase 2 clinical trials. ASH Annual Meeting Abstracts. 2011; 118 (21): Abstr: 3969.
 19. Wang M, Cheng J. Overview and Management of Cardiac and Pulmonary Adverse Events in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Treated With Single-Agent Carfilzomib. *Oncology* (Williston Park). 2013 Dec 1; 27(12 Suppl 3). pii: 189776. Review.

Tab. 3 Některé klinické studie s použitím carfilzomibu u pacientů s RRMM.

Studie	n	Počet linií předchozí léčby (použitý lék)	Dávkování	ORR
PX-171-003-A0 - fáze II carfilzomib v monoterapii (Jagannath, 2009)	39	medián 5 (bortezomib, IMiDs)	C (20 mg/27 mg/m ²)	13 %
PX-171-003-A1 - fáze II carfilzomib v monoterapii (Siegel, 2010)	257	medián 5 (bortezomib, IMiDs)	C (20 mg/27 mg/m ²)	24 %
PX-171-004 - fáze II carfilzomib v monoterapii (Vij, 2012)	59	1-3 (bez bortezomibu)	C (20 mg/27 mg/m ²)	42 %
	70	medián 2 (bez bortezomibu)	C (20 mg/27 mg/m ²)	52 %
	35	medián 2 (bortezomib)	C (20 mg/27 mg/m ²)	18 %
PX-171-006 - fáze Ib C/LEN/DEX (Bensinger, 2010)	48	1-3	C (20 mg/27 mg/m ²) LEN (25 mg) DEX (40 mg)	75 %
PX-171-009 - fáze III ASPIRE C/LEN/DEX vs. LEN/DEX (Stewart, 2014)	792	1-3	C (20 mg/27 mg/m ²) LEN (25 mg) DEX (40 mg) nebo LEN (25 mg) DEX (40 mg)	87 % C/LEN/DEX 67 % LEN/DEX
PX-171-011 - fáze III FOCUS carfilzomib vs. BSC (Hájek, 2014)	315	medián 5	C (20 mg/27 mg/m ²) nebo prednizon (30 mg) DEX (6 mg) (cyklofosfamid 50 mg)	19 % C 11 % BSC

Zkratky: BSC – nejlepší podpůrná léčba, C-carfilzomib, DEX – dexametazon, IMiDs – imunomodulační látky, LEN – lenalidomid