

## 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 neúčinnější 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 použitý 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“ hrazen 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].

## DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

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. Nejčennější 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 metaanalýzy 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 (cyklofosamid, 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 <sup>1</sup> ≥ 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 – cyklofosamid; Bort – bortezomib; VBMCP/VBAD/B – vincristin, karmustin, melfalan, cyklofosamid, 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 křetvorných 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.

## DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

**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 nález znamenal přítomnost některé z následujících chromosomálních abnormalit: amp1q, t(4;14), t(14;20), t(14;16) a del(17p). Příznivý FISH cytogenetický nález 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 chromosomálních 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, Raju 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. Krejčí M, Hájek 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. Krejčí 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, Hájek 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-

## DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

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 erythropoetické 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<sup>®</sup>, 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.