

## DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

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 téže 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 dávkách 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 %<br>vs.<br>10 %/0 % | 4,0 m<br>vs.<br>1,9 m | 12,7 m<br>vs.<br>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 %<br>vs.<br>65 %/3 %  | 4,4 m<br>vs.<br>9,5 m | 16,8 m<br>vs.<br>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\*

## DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

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 cyklofosfamidů 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 ojedinelé výstupy z klinických studií fáze II provedené

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

Data z českého RMG 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 RMG 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 publikována *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><br>MM-003<br>(n=300) | Len/Dex <sup>b</sup><br>MM-009/010<br>(n=353) | Thal 400 mg<br>OPTIMUM<br>(n=128) |                          |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|                                          |                                             |                                               | Thal (n=128)                      | Dex <sup>b</sup> (n=126) |
| Medián počtu předchozích léčeb (rozmezí) | 5 (2-14)                                    | Většina pacientů $\geq 2$                     | 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>g</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 početí, 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 početí. 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  $\geq 3$ ) 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

## DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

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 cyklofosfamid (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 bortezomib and 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 randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055–1066.

14. Shah JJ, Stadtmauer 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.