

Pomalidomid v léčbě mnohočetného myelomu – vlastní zkušenosti a přehled literatury

Zdeněk Adam¹, Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹, Eva Vetešníková¹, Viera Sandecká¹, Martin Štork¹, Zdeňka Čermáková^{2,3}, Eva Pourová⁴, Sabina Ševčíková⁵, Zdeněk Král¹, Jiří Mayer¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice

³Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

⁴Ordinace praktického lékaře pro dospělé, Pustiměř

⁵Ústav patologické fyziologie LF MU, Brno

Souhrn

Pomalidomid je hrazen v ČR u pacientů s mnohočetným myelomem (v kombinaci s dexametazonem), při léčbě pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak bortezomib, s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení), u kterých je jedinou další alternativou léčby (kromě pomalidomidu) léčba vysokodávkovaným dexametazonem a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Na našem pracovišti byl pomalidomid v této indikaci použit u 53 pacientů s mediánem věku 66 let. Pomalidomid byl podáván v 1 dávce denně po dobu 21 dnů v 28denních cyklech. Vzhledem k riziku tromboembolizmu při této léčbě byl všem pacientům podáván nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce. Kompletní remise (CR) nebylo dosaženo u žádného pacienta, velmi dobré parciální remise (VGPR) dosáhlo 5 (9,4 %) pacientů, parciální remise (PR) dosáhlo 16 (30,2 %) pacientů, minimální léčebné odpovědi (MR) dosáhlo 6 (11,3 %) pacientů. Medián počtu podaných cyklů byl 4,4 (1–22). Více než 6 měsíců bylo léčeno 16 (28,5 %) nemocných. Pro krátkou dobu sledování nelze zatím hodnotit medián celkového přežití. U pacientů bylo ale možné vyhodnotit medián časového intervalu do progresu TTP, který byl 7,0 (3,8–8,2) měsíců. Tyto výsledky odpovídají velkým registračním studiím, v nichž léčebné odpovědi (alespoň PR) dosahuje třetina pacientů a mediány trvání léčebné odpovědi se pohybují mezi 7–10 měsíci. Pomalidomid je lék s velmi dobrou tolerancí, který je účinný u pacientů s progredujícím mnohočetným myelomem.

Klíčová slova: lenalidomid – mnohočetný myelom – pomalidomid – talidomid

Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma – own experience and overview of literature

Summary

In the Czech Republic, pomalidomide is covered for patients with multiple myeloma (in combination with dexamethasone), in the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who underwent at least 2 previous treatment schedules including both lenalidomide and bortezomib, with disease progression despite the last therapy (i.e. during the therapy or within 60 days of its end), for whom the only remaining alternative of treatment (apart from pomalidomide) is that using high-dose dexamethasone, and who are not indicated for myeloablative treatment followed by a transplant of stem cells. At our centre pomalidomide was used in 53 patients at a median age of 66 years based on this indication. Pomalidomide was administered in 1 daily dose over 21 days in 28-day cycles. Considering the risk of thromboembolism occurring in this therapy, all patients were administered a prophylactic dose of low-molecular-weight heparin. No patient achieved complete remission (Czech Republic), 5 patients (9.4 %) achieved very good partial remission (VGPR), partial remission (PR) was achieved by 16 (30.2 %) patients, a minimum therapeutic response (MR) was recorded for 6 (11.3 %) patients. The median number of administered cycles was 4.4 (1–22). 16 (28.5 %) patients received treatment for more than 6 months. The overall survival median cannot be evaluated so far due to a short follow-up period. Nonetheless it was possible to evaluate a median time interval to progression (TTP) for the patients, which amounted to 7.0 (3.8–8.2) months. These results are consistent with large registration studies where therapeutic response (at least PR) is reached by 1/3 of the

patients and medians of therapeutic response range between 7–10 months. Pomalidomide is a medicine with very good tolerance which is efficient in patients with a progressing multiple myeloma.

Key words: lenalidomide – multiple myeloma – pomalidomide – thalidomide

Úvod

Nové léky a nové léčebné postupy postupně zlepšují osudy nemocných s mnohočetným myelomem, zvyšují počty léčebných odpovědí, a to vede spolu s vývojem v oblasti podpůrné léčby k postupnému prodlužování celkového přežití [1,2].

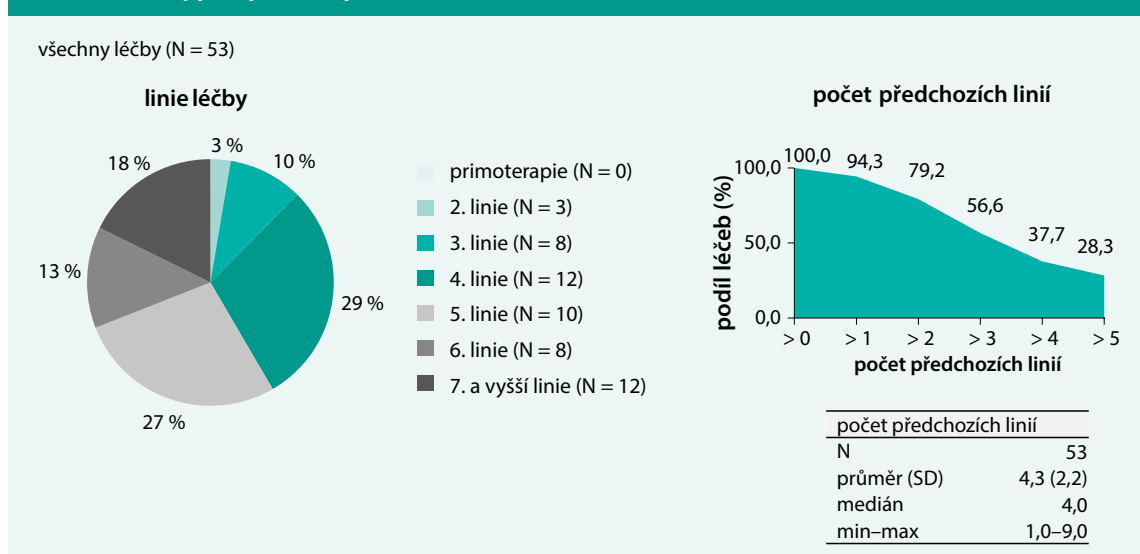
V roce 1999 se objevily první zprávy o účinku talidomidu u mnohočetného myelomu. Na rozdíl od doposud používaných cytostatik, jejichž společný mechanismus účinku je poškozování nukleových kyselin, talidomid svými mnohstrannými účinky zasahuje nejen do regulačních mechanismů plasmocytů, ale i do regulačních mechanismů celého organismu. Jeho účinek je komplexní, proto je účinný i u jiných maligních chorob, např. u histiocytózy z Langerhansových chorob, ale i u nemaligních procesů, jako je Castlemanova choroba. Proto byla vytvořena nová léková kategorie, která byla nazvána „imunomodulační léky“ (Immunomodulatory Drugs – IMiDs) [3]. Talidomid je stále široce používán v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem v indukční léčbě pacientů s mnohočetným myelomem. Po průkazu antimyelomového účinku talidomidu bylo zahájeno hledání nových derivátů s menšími nežádoucími účinky a lepší účinností.

V roce 2007 přišel do klinické praxe další IMiD s generickým názvem lenalidomid a pod obchodním názvem Revlimid. Jeho neurotoxicita ve srovnání s talidomidem je minimální, ale zato má vyšší myelotoxicitu. Mírou rizika tromboembolizmu se od talidomidu signifikantně neliší [4,5]. Zatím posledním z této řady léků je pomalidomid,

obchodním názvem Imnovid. Mechanismus jeho účinku opět zahrnuje antiangiogenní, imunomodulační a přímý toxický účinek na myelomové buňky a opět ovlivnění mikroprostředí kostní dřeně. Pomalidomid by měl také snižovat aktivitu osteoklastů. Podobně jako u ostatních IMiDů je jeho účinek umožněn vazbou na protein cereblon. Pomalidomid je považován za nejúčinnější lék ze skupiny IMiDů. In vitro je asi 100krát účinnější než talidomid a 10krát účinnější než lenalidomid a funguje i u onemocnění rezistentních k talidomidu a lenalidomidu. Pomalidomid je velmi dobře tolerován, ale může způsobit aktivizaci hepatitidy, a proto je před jeho podáním vhodné zvážit vyšetření hepatitid. [6,7].

Pomalidomid byl registrován a je používán v USA od roku 2013. V České republice se dostal do klinické praxe před červnem 2015, kdy o něho bylo možné žádat na paragraf 16. Jeho častější používání umožnila až kategorizace (rozhodnutí) SÚKL, platná od 30. 6. 2015, z jejíhož znění cituji: „*Pomalidomid je v kombinaci s dexametazonem hrazen v léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak bortezomib s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení) a u kterých je jedinou další alternativou léčby (kromě pomalidomidu) léčba vysokodávkovaným dexametazonem a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Zdůvodnění musí být uvedeno v dokumentaci pacienta. Ze zdravotního*

Graf 1. Linie léčby před podáním pomalidomidu



pojištění je hrazena léčba prováděná pouze 1 denní dávkou v odpovídající síle. Terapie je hrazena do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.“

Uvedená kategorizace SÚKL tedy předurčuje tento lék opravdu jen pro pacienty s velmi špatnou prognózou, pro něž již neexistuje žádná dostupná alternativa. Vzhledem k tomu, že tato léčba má také nepřehlédnutelný ekonomický rozměr, v následujícím textu přinášíme vlastní zkušenosti a přehled klinických studií ověřujících účinek pomalidomidu.

Soubor pacientů

Od roku 2014 jsme na našem pracovišti léčili celkem 53 nemocných s mnohočetným myelomem, kteří splňovali indikace pomalidomidu. V roce 2014 byla léčba zahájena u 9 pacientů v rámci klinických studií, v roce 2015 byla léčba zahájena u 31 pacientů a do konce dubna roku 2016 byla tato léčba nově zahájena u 16 pacientů. Medián věku pacientů byl 66 (43–84) let. Ve všech případech se jednalo o nemocné, kteří již měli za sebou vyšší počet relapsů, a tedy i léčebných linií. Jde tedy o soubor s velmi nepříznivou prognózou. Medián počtu předchozích léčebných linií byl v tomto souboru 4 (1–9). Míru předlženosti našich pacientů dokumentuje [graf 1](#).

Pomalidomid byl podáván u 40 (75 %) pacientů v kombinaci s dexametazonem, u 2 (3,8 %) byl použit v monoterapii a u 11 pacientů (20,8 %) byl použit v dalších kombinacích. U naprosté většiny pacientů (92,5%) byl použit v dávce 4 mg.

Pomalidomid byl podáván podobně jako lenalidomid 21 dnů v 28denních cyklech. Dexametazon byl podáván v klasickém dávkování jako v jiných režimech 20 mg nebo 40 mg celkem 8 dávek v průběhu 28denního léčebného cyklu. Spolu s dexametazonem byl podáván omeprazol. Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolizmu při kombinaci IMiDu a kortikoidu byl podáván nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce. Prevence pneumocystové pneumonie u těchto imunokompromitovaných nemocných zajišťoval kotrimoxazol (Sumetrolim) v dávce 480 mg/den.

Definice léčebných odpovědí

Hodnocení kvality dosažených léčebných odpovědí je prováděno dle kritérií léčebných odpovědí Internatio-

nal Myeloma Working Group. Dále jsou pro hodnocení efektu léčby použity následující časové pojmy.

Délka celkového přežití (overall survival – OS) je časový interval, který je definován v klinických studiích datem randomizace, mimo studie datem stanovení diagnózy či zahájením léčby, do úmrtí z jakékoliv (tedy i nemaligní) příčiny.

Progression-free survival – PFS je časový interval od data randomizace v rámci klinické studie (nebo mimo klinické studie od data zahájení léčby či od data stanovení diagnózy) do data prokázané progresse nemoci nebo do data, kdy pacient zemřel z jakékoliv (tedy i nemaligní) příčiny.

Časový interval (time to progression – TTP) je definován datem randomizace v klinické studii (nebo datem zahájení léčby při hodnocení mimo studii) do doby prokázané progresse. Termín TTP nezahrnuje tedy ty pacienty, kteří zemřeli z jiné příčiny, než je prokázaná progresse nemoci.

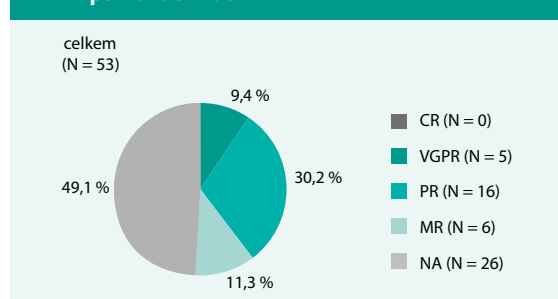
Bezpriznakové přežití (event-free survival – EFS) je interval od randomizace do progresse nemoci nebo smrti pacienta nebo přerušení léčby z jiné příčiny.

Trvání léčebné odpovědi (duration of response – DoR) je interval od data průkazu léčebné odpovědi do data progresse nemoci.

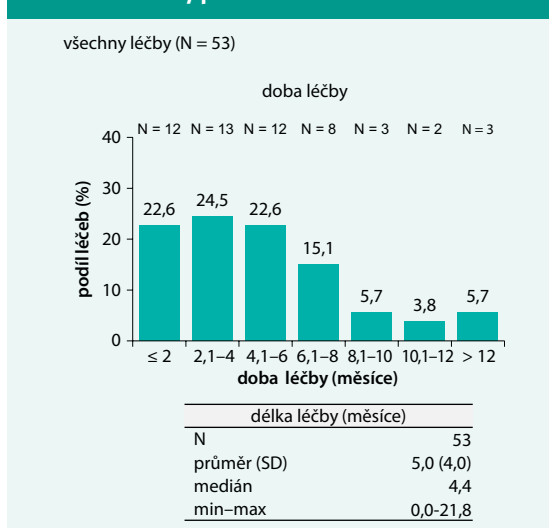
Výsledky léčby

Kompletní remise nebylo dosaženo u žádného pacienta, ale kritéria velmi dobré parciální remise (very good partial response – VGPR) splnilo 5 (9,4 %) pacientů, kritéria parciální remise (partial response – PR) splnilo 16 (30,2 %) pacientů, kritéria minimální léčebné (minimal response MR) odpovědi splnilo 6 (11,3 %) pacientů. Takže celkový počet dosažených léčebných odpovědí (VGRP + PR) byl 21 (39,6 %). Pokud bereme v úvahu také MR a počet léčebných odpovědí definujeme jako součet CR + PR + MR, tak to bylo 27 (50,9 %), [graf 2](#).

Graf 2. Maximální léčebná odpověď při léčbě pomalidomidem



Graf 3. Doba léčby pomalidomidem



Medián počtu podaných cyklů byl 4,4 (1–22). Více než 6 měsíců bylo léčeno v našem souboru celkem 16 nemocných (28,5 %), **graf 3**. Podstatné je, že léčba byla a je velmi dobře tolerována (**graf 4**). Doba sledování našeho souboru je krátká, medián délky sledování je 4,7 měsíce, zatím nebylo dosaženo mediánu celkového přežití. Z intervalů, které již lze hodnotit, je důležitý medián časového intervalu do progresu (TTP), který je 7,0 (3,8–8,2) měsíců.

Křivky celkového přežití a času do progresu od zahájení léčby v našem souboru ukazuje **graf 5**. Uvedená data z našeho souboru sumarizuje **tab. 1**.

Diskuse

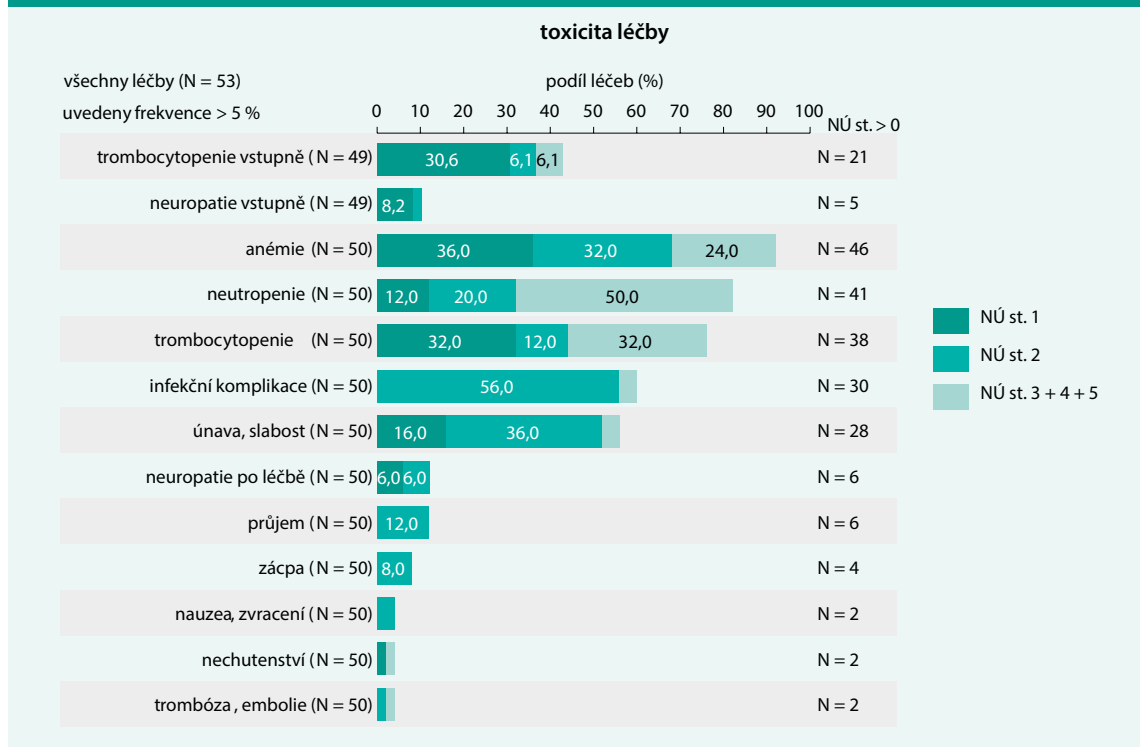
Z naší analýzy je zřetelné, že téměř třetina pacientů je takto léčena déle než 6 měsíců. To lze v této prognosticky nepříznivé skupině pacientů považovat za úspěch. Jinak výsledky léčby v našem souboru odpovídají nebo jsou dokonce v některých parametrech i lepší než v dalších publikovaných klinických studiích. Pomalidomid byl doposud zkoušen v klinických studiích s pacienty s nepříznivou prognózou a zatím nemáme žádné informace o účinnosti tohoto léku u dříve neléčeného onemocnění.

V pilotní klinické randomizované studii fáze 2 byl podáván pomalidomid s nebo bez dexametazonu. Do studie byli zařazováni pacienti, u nichž předcházela léčba IMiDy (lenalidomidem) a inhibitory proteazomu (bortezomibem nebo karfilzomibem). Do této klinické studie bylo zařazeno 38 pacientů.

Kombinace pomalidomidu a dexametazonu dosáhla u 3 % léčených kompletní remise (complete response – CR), u 18 % pacientů PR. Celkový počet léčebných odpovědí (PR + CR) byl 21 %. Pokud se připočteny i léčebné odpovědi hodnocené jako MR, pak se takto definovaný počet léčebných odpovědí (CR + PR + MR) zvýšil na 42 %. Medián trvání PFS (progressions free survival) a OS (overall survival) byl 4,6 a 18 měsíců [8]. Následovala klinická studie fáze 2 (MM-002). Do této klinické studie byli opět zařazováni pacienti, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí léčebné linie, u nichž bych použít lenalidomid a bortezomib a u nichž došlo k další progresi nemoci do 60 dnů od ukončení poslední léčby. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené buď pouze pomalidomidem (4 mg, 21 dní v 28denním cyklu) nebo pomalidomidem a dexametazonem (40 mg 1krát týdně).

Do studie bylo zařazeno 221 pacientů. Medián počtu předchozích léčebných linií byl 5. Pomalidomid a dexametazon dostalo 113 pacientů, pomalidomid samotný 108 pacientů. Medián sledování byl 14,2 měsíce. Počet celkových léčebných odpovědí (overall response rate – ORR = CR + PR) byl 33 % (pomalidomid a dexametazon) a 18 % (pomalidomid v monoterapii). Medián bezpříznakového přežití (PFS) byl 4,2 měsíce ve skupině léčené pomalidomidem a dexametazonem a 2,7 měsíce ve skupině léčené pouze pomalidomidem. Medián trvání léčebných odpovědí (alespoň PR po dobu nejméně 6 týdnů) byl 8,3 měsíců (pomalidomid a dexametazon) a 10,7 měsíce (pouze pomalidomid). Medián celkového přežití (OS) byl 16,5 měsíce

Graf 4. Toxicita léčby obsahující pomalidomid



(pomalidomid a dexametazon) a 13,6 měsíců (jen pomalidomid). Neutropenie III.–IV. stupně se vyskytla u 41 % a 48 % nemocných [9].

Velká studie fáze 3 (MM-003) měla za cíl srovnat kombinaci pomalidomid + dexametazon s monoterapií dexametazonem. Pacienti užívající pomalidomid dostávali dexametazon 1krát týdně, zatímco skupina s dexametazonem v monoterapii jej dostávala častěji. Do studie byli zařazováni pacienti refrakterní na lenalidomid i bortezomib, kteří byli na poslední léčbu rezistentní či relabovali do 60 dnů od ukončení předchozí léčebné linie. Populace byla tedy stejně definována jako ve výše citovaných studiích.

První skupina (302 pacientů) dostávala pomalidomid v dávce 4 mg 1.–21. den v 28denním cyklu + dexametazon 40 mg 1krát týdně. Druhá skupina (153 pacientů) měla pouze monoterapii dexametazonem 40 mg den 1.–4., 9.–12. a 17.–20. ve 28denním cyklu.

Léčba kombinací pomalidomidu a dexametazonu dosáhla CR u 3 %, VGPR u 26 % a MR u 8 %. Léčba samotným dexametazonem nedosáhla žádné CR, PR dosáhla u 9 % a MR u 6 % pacientů. Medián délky bezpříznakového přežití (PFS) s pomalidomidem a nízkou dávkou dexametazonu byla 4,0 měsíce, zatímco ve skupině léčené pouze dexametazonem jen 1,9 měsíce. Medián délky trvání léčebné odpovědi u pacientů s alespoň PR byl 7 (6–9) měsíců při léčbě pomalidomid a dexametazon a 6,1 (1,4–8,5) měsíce při monoterapii dexametazonem.

Tato studie byla publikována při mediánu sledování 10 měsíců, takže neudává délku celkového přežití. Po

prokázání signifikantního prodloužení PFS ve skupině s pomalidomidem byla léčba pozměněna tak, že pomalidomid začali podávat i pacientům ve skupině s monoterapií dexametazonem. Toto překřížení bude později interferovat s hodnocením celkového přežití [10].

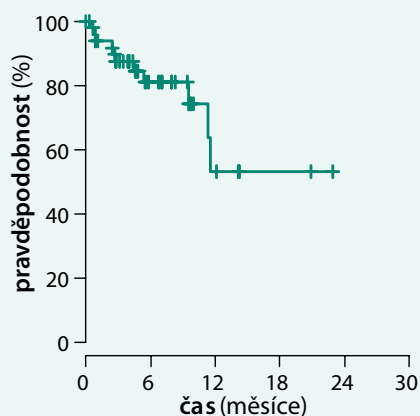
Tab. 1. Statistická analýza 53 pacientů léčených na našem pracovišti od roku 2014 do května roku 2016

celkový počet pacientů léčených pomalidomidem	53
medián věku pacientů	66 (43,0–84,0)
medián délky sledování	4,7 (0,0–22,9)
medián počtu předchozích linií léčby	4 (1–9)
počet pacientů s 5 a více liniemi léčby	56 % (n = 30)
léčebná odpověď – VGPR	9,40 % (n = 5)
léčebná odpověď – PR	30,20 % (n = 16)
léčebná odpověď – MR	11,30 % (n = 6)
celková léčebná odpověď MR + PR + VGPR	50,90 % (n = 27)
počet cyklů léčby, medián (min a max)	4 (1–21)
doba léčby, měsíce, medián (min a max)	4,5 (0,0–21,8)
čas do progresu (TTP), měsíce, medián (min a max)	7 (3,8–8,2)
celkové přežití v 6 měsících	81,2 % (n = 43)
celkové přežití ve 12 měsících	63,2 % (n = 33)
celkové přežití – medián	nedosaženo

Graf 5. Léčebné intervaly při léčbě pomalidomidem

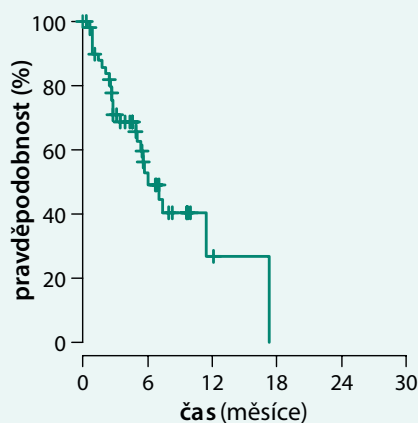
všechny léčby (N = 53)

OS od zahájení aktuální léčby



OS od zahájení léčby	N = 53
medián (95% IS)	nedosaženo
6 m % (95% IS)	81,2 (65,1–90,4)
12 m % (95% IS)	63,2 (23,7–75,8)
24 m % (95% IS)	–

TTP



TTP	N = 53
medián (95% IS)	7,0 (3,8–8,2)
6 m % (95% IS)	52,8 (35,8–67,2)
12 m % (95% IS)	36,9 (7,2–51,8)
24 m % (95% IS)	–

Tab. 2. Srovnání vlastních a publikovaných výsledků léčby pomalidomidem u pacientů, kteří již absolvovali léčbu bortezomibem i revlimidem a u nichž nemoc relabuje do 60 dnů od ukončení poslední linie léčby

	vlastní výsledky	Richardson 2014 [9]		San Miguel 2013 [10]		Leleu 2013 [11]
	pomalidomid + dexametazon	pouze pomalidomid	pomalidomid + dexametazon	pouze dexametazon	pomalidomid + dexametazon	
počet pacientů	53	108	113	153	302	84
medián sledování (měsíce)	4,7 (0,0–22,9)	14,2	14,2	10	10	
medián PFS nebo TTP (měsíce)	7,0 (TTP)	2,7 (PFS)	4,2 (PFS)	1,9 (PFS)	4,0 (PFS)	4,6 (PFS)
celkové přežití (měsíce)	Nedosažen	13,6	16,5			14,9
CR	0	2 %	3 %	0 %	3 %	2 %
VGPR + PR	39,6 %	16 %	30 %	9 %	31 %	33 %
ORR = CR + PR	39,6 %	18 %	33 %	9 %	34 %	35 %
MR	11,3 %	13 %	12 %	6 %	8 %	
medián trvání léčebné odpovědi alespoň PR (měsíce)	neuveden	10,7	8,3	6,1	7,0	7,3
medián trvání léčebné odpovědi alespoň MR (měsíce)	neuveden	7,4	7,7	neuveden	neuveden	

V rámci francouzské studie byl srovnáván pomalidomid podávaný denně, neboli 28 dní v 28denním cyklu (41 pacientů), s pomalidomidem podávaným jen 21 dní v 28denním cyklu (43 pacientů). Obě dvě skupiny dostávaly k tomu dexametazon 1krát týdně. Podmínkou k zařazení byl relaps alespoň po jedné předchozí léčebné linii. Medián počtu předchozích linií byl 5.

Počet léčebných odpovědí (alespoň PR) byl podobný v obou větvích 35 % a 34 %.

Medián trvání léčebné odpovědi byl 7,3 měsíce, medián bezpříznakového přežití (PFS) byl 4,6 měsíců. Medián celkového přežití byl 14,9 měsíce a 44 % pacientů žilo 18 měsíců od zahájení léčby [11].

Naše publikované výsledky shrnuje tab. 2.

Závěr pro praxi

Naše zkušenosti a všechny studie prokázaly dobrou toleranci pomalidomidu. Dle publikovaných klinických studií je účinnost kombinace pomalidomidu s dexametazonem vyšší než u monoterapie dexametazonem. Standardní dávkování je 4 mg 1krát denně po dobu 21 dní a 7 dní pauza, délka cyklu je 28 dní. Dexametazon se podává v nízkých dávkách 20–40 mg 1krát týdně. Tento režim je indikován do progresse onemocnění. Pomalidomid má z imunomodulačních léků nejlepší profil toxicity. Není potřeba redukovat dávku u nemocných s renální insuficiencí. Mezi nejběžnější nežádoucí účinky patří hematologická toxicita, která zpravidla nebývá pro podávání léku limitující. Mohou se vyskytnout infekční komplikace a trombotické komplikace, pro které je nutné podávat antikoagulantia po celou dobu léčby.

U pacientů již dříve léčených bortezomibem a lenalidomidem s časnou recidivou po ukončené léčbě dosahuje tento lék léčebné odpovědi (alespoň parciální remise) u třetiny pacientů. Medián délky těchto léčebných odpovědí se pohyboval v našem souboru a v cito-

vaných klinických studiích mezi 6–10 měsíci [12]. Jedná se tedy o účinný a dobře tolerovaný lék vhodný pro terapii progredující či rezistentní formy mnohočetného myelomu.

Literatura

- Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. Results of therapy and changing prognosis of multiple myeloma during the last 40 years in the region of North and Middle Moravia: group of 562 patients. *Hematol J* 2003; 4(5): 351–357.
- Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. Výsledky léčby a změny prognózy u pacientů s mnohočetným myelomem za posledních 40 let ve střední a severní Moravě. *Vnitř Lék* 2002; 48(8): 707–717.
- Singhal S, Mehta J, Desican R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341(21): 1565–1571.
- Weber D, Chen Ch, Niesvitzky R et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2133–2142.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed of Refractory Multiple Myeloms. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2123–2132.
- Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(4): 683–687. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.728597>>.
- McCurdy AR, Lacy MQ. Pomalidomide and its clinical potential for relapsed or refractory multiple myeloma: an update for the hematologist. *Ther Adv Hematol* 2013; 4(3): 211–216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2040620713480155>>.
- 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(11): 1961–1967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-08-450742>>.
- 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(12): 1826–1832. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-11-538835>>. Erratum in *Blood* 2014; 123(20): 3208–3209.

10. 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(11): 1055–1066. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)>.

11. 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 2009–2002. *Blood* 2013; 121(11): 1968–1975. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-09-452375>>.

12. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and

refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28(8): 1573–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.60>>.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

✉ zdenek.adam@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 20. 7. 2016

Přijato po recenzi 22. 8. 2016

42. Angiologické dny 2017

ANGIO

Kongres České angiologické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí

Nové doporučené postupy - Diagnostika a terapie
syndromu diabetické nohy, Raynaudův syndrom

Blok intervenční angiologie s přímými přenosy

Hands-on workshopy

Sekce sester

E-posterová sekce

www.angiology.cz



23. - 25. 2. 2017

Hotel Diplomat, Praha