

Léčba relabujícího a refrakterního mnohočetného myelomu

Denisa Nováková, Jakub Radocha

IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Mnohočetný myelom je druhou nejčastější hematologickou malignitou dospělých, která byla po desetiletí spojována s nepříznivou prognózou a krátkým přežitím nemocných. Vývoj nových léků, jakými jsou inhibitory proteasomu, imunomodulační léky a monoklonální protilátky, významně zlepšil přežití a kvalitu života velké části těchto pacientů. Navzdory pokroku v léčbě zůstává toto onemocnění stále obtížně vyléčitelné a má tendenci se vracet ve variabilním časovém horizontu. Základem léčby relabovaného či refrakterního onemocnění jsou kombinace výše zmíněných skupin léčiv. Jejich účinnost včetně bezpečnostního profilu byla dokumentována v řadě klinických studií. Článek shrnuje přehled možností léčby relabovaného a refrakterního mnohočetného myelomu.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, relaps, refrakterní, progresse, nová terapie.

Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma

Multiple myeloma is the second most common hematological malignancy in adults, which has been associated with an unfavorable prognosis and short survival of patients for decades. The development of new drugs, such as proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs and monoclonal antibodies, has significantly improved the survival and quality of life of a large portion of these patients. Despite advances in treatment, the disease remains difficult to cure and tends to recur over a variable time horizon. The treatment of relapsed or refractory disease is based on combinations of the above-mentioned groups of drugs. Their effectiveness, including safety profile, has been documented in a number of clinical studies. This article reviews the therapeutic options for patients with relapsed and refractory multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, relapse, refractory, progression, novel therapy.

Úvod

Mnohočetný myelom představuje cyto-geneticky heterogenní, maligní proliferativní onemocnění klonálních plazmatických buněk, které tvoří zhruba 10 % všech hematologických malignit s mediánem věku v době diagnózy kolem 65 let (1, 2).

„Léčebná paradigma a výsledky léčby zaznamenaly u pacientů s myelomem v poslední dekádě markantní změny“ (3), ke kterým značně přispěl vývoj nových, více efektivních a méně toxických terapeutik, které přežití nemocných s mnohočetným myelomem zdvojnásobily ve srovnání s konvenčními léčebnými režimy primárně založenými na použití alky-

lačních látek, antracyklinů a kortikosteroidů (3).

Navzdory progresivnímu vývoji nových léčiv, která významně zlepšují hloubku i trvání dosažené léčebné odpovědi a prodlužují přežití velké části nemocných (4), zůstává toto onemocnění stále obtížně vyléčitelné.

Většina pacientů s mnohočetným myelomem zrelabuje či zprogreduje v průběhu léčby v různém časovém horizontu. Je proto nesmírně důležité tuto aktivitu nemoci včas odhalit a přizpůsobit ji adekvátní terapii s využitím nových dnes již dobře dostupných, více potentních a bezpečnějších léčiv, jakými jsou inhibitory proteasomu, nová generace IMiD,

monoklonální protilátky, konjugáty protilátek s léčivem, Bcl-2 inhibitory a další.

Relabovaný, relaps/refrakterní, primárně refrakterní mnohočetný myelom

Progrese onemocnění; definice

Relabovaný myelom: „nová aktivita onemocnění po léčbě u nemocných, u kterých bylo předchozí léčbou dosaženo nejméně kompletní remise onemocnění (nutná negativní imunofixace)“ (5).

Refrakterní myelom je definován jako nemoc, která neodpovídá na primární nebo

Tab. 1. Přehled nejčastějších parametrů vyžadovaných ke stanovení relapsu/progrese mnohočetného myelomu

Koncentrace M-Ig	↑ koncentrace M-Ig v séru o 25 % vstupní hodnoty (v případě neléčeného onemocnění), resp. nejnižší dosažené a potvrzené hodnoty po léčbě. Minimální nárůst koncentrace M-Ig o 5 g/l.
Koncentrace lehkých řetězců u B-J typu MM (se sběru moči/24 hod)	↑ koncentrace lehkých řetězců o 25 % vstupní hodnoty (v případě neléčeného onemocnění), resp. nejnižší dosažené a potvrzené hodnoty po léčbě. Minimální nárůst koncentrace o více než 200 mg/24 hod.
Hyperkalcemie	nově vzniklá, $\geq 2,75$ mmol/l
Koncentrace hemoglobinu	↓ koncentrace o ≥ 20 g/l
Koncentrace sérového kreatininu	↑ koncentrace ≥ 177 μ mol/l
Osteolytické léze	vznik nového nebo zvětšení původního osteolytického ložiska nebo plazmocytomu měkkých tkání o více než 50 % (≥ 1 cm)
Symptomatická hyperviskozita	epistaxe, neurologická symptomatika

Upraveno podle (5, 6)
M-Ig – monoklonální imunoglobulin; B-J – Bence-Jones, MM – mnohočetný myelom

Tab. 2. Přehled dosažených léčebných odpovědí u jednotlivých skupin pacientů léčených v rámci klinické analýzy ASPIRE srovnávající účinnost režimů založených na současném použití karfilzomibu, lenalidomidu a dexamethasonu (KRd) ve srovnání s kombinací lenalidomid + dexamethason (Rd)

Léčebná odpověď	Skupina s Carfilzomibem (KRd) N = 396	Kontrolní skupina (Rd) N = 396
Nejlepší odpověď – počet . (%)		
Kompletní odpověď nebo lepší (stringent) Kompletní remise *	126 (31,8)	37 (9,3)
Kompletní remise	56 (14,1)	17 (4,3)
Velmi dobrá parciální remise nebo lepší	70 (17,7)	20 (5,1)
Stabilní nebo progresivní choroba	277 (69,9)	160 (40,4)
Míra celkové odpovědi (%) + Klinický benefit (%) ‡	87,1 (83,4–90,3) 90,9 (87,6–93,6)	66,7 (61,8–71,3) 76,3 (71,8–80,4)
Trvání odpovědi		
Medián	28,6 měsíců	21,2 měsíců

upraveno podle (7)

* – stringent kompletní remise byla definována negativní imunofixací séra a moči, normálním poměrem FLC, nepřítomností ložiska tkáňového plazmocytomu s méně než 5% infiltrací kostní dřeně plazmatickými buňkami

+ – celková odpověď byla definována jako parciální odpověď nebo lepší

‡ – klinický benefit byl definován jako minimální odpověď nebo lepší

salvage terapii nebo progreduje do 60 dní od poslední podávané léčby (6). Rozlišujeme 2 podjednotky refrakterního myelomu:

Refrakterní myelom

- Relaps/Refrakterní mnohočetný myelom (RRMM): nemoc neodpovídající na salvage terapii nebo progredující do 60 dní od poslední terapie u pacientů, u kterých bylo na předchozí podávané léčbě dosaženo minimální léčebné odpovědi (nebo lepší) (6).
- Primárně refrakterní myelom: u této podskupiny nemocných nelze dosáhnout minimální léčebné odpovědi (nebo lepší) se žádnou z podávaných terapií (6).

Progrese onemocnění: „nová aktivita nemoci po léčbě v případě, že nejvyšší dosažená léčebná odpověď byla horší než kompletní remise, ale lepší než minimální léčebná odpověď (pokles o 25 % od původních hodnot)“ (5).

Klinický vs. laboratorní relaps/progrese

Laboratorní relaps/progrese představuje relaps/progresi onemocnění, kde ještě nejsou splněna kritéria klinického relapsu, pro který svědčí přítomnost CRAB symptomatologie nebo vzestup koncentrace původního monoklonálního imunoglobulinu o 25 %, minimálně však o 5 g/l (5). V případě, že se jedná o indolentní průběh, mohou být pacienti s laboratorní progresí mnohočetného myelomu observováni bez další intervence (strategie „watch and wait“).

Stanovení relapsu/progrese mnohočetného myelomu

Stanovení relapsu/progrese u nesekrečních/oligosekrečních forem mnohočetného myelomu

„U nesekrečních/oligosekrečních forem MM lze pro hodnocení aktivity choroby stano-

vit volné lehké řetězce (FLC) v séru. Progrese je v tomto případě stanovena při absolutním nárůstu o více než 100 mg/l. Při klinické suspekci je možné novou aktivitu onemocnění dokumentovat i zobrazovacím vyšetřením PET/CT včetně celotělové MR (u čistě nesekrečního MM). Vyšetřením kostní dřeně lze relaps/progresi verifikovat přítomností více než 10% infiltrace kostní dřeně plazmocytů“ (5).

Současné léčebné možnosti u pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem

Dostupná data z klinických studií opakovaně potvrzují jednoznačný benefit nových léčiv (především při jejich současném použití) na celkové přežití i hloubku dosažené léčebné odpovědi u nemocných s mnohočetným myelomem. V dnešní době máme k dispozici široké spektrum preparátů, o jejich vzájemné kombinaci se opírá léčba relabujícího či refrakterního onemocnění. Základní strategie a volba léčby rezistentní choroby je ovlivněna několika základními faktory, jakými jsou performance status nemocných, klinické stadium nemoci, počet obdržených léčebných linií a citlivost onemocnění na předchozí podávanou terapii. V současné době se v léčbě RRMM využívají kombinace (ideálně trojkombinace) léčiv obsahující alespoň 2 nové preparáty a obecně jsou tyto kombinované režimy součástí léčebné strategie založené na použití imunomodulačních látek (IMiD, IMiD based) nebo inhibitorů proteasomu (PI, PI based). Za nejvíce účinné jsou dnes považovány režimy založené na bázi lenalidomidu, které společně v kombinaci s kortikosteroidem doplňuje třetí lék, tedy PI nebo monoklonální protilátka. Tyto režimy mají mimořádnou účinnost a jsou preferované pro pacienty v časných relapsech onemocnění.

Léčba RRMM pomocí kombinovaných režimů založených na lenalidomidu

Lenalidomid: IMiD druhé generace; v léčbě RRMM má stěžejní postavení především jako součást kombinovaných režimů s novými léky (5).

Jeho efekt v monoterapii (v léčbě nemocných s RRMM) byl hodnocen v klinických

Tab. 3. Přehled dosažených léčebných odpovědí v jednotlivých skupinách pacientů léčených v rámci klinického zkoušení POLLUX kombinovaným režimem s daratumumabem, lenalidomidem a dexamethasonem (DRd) versus léčba režimem lenalidomid + dexamethason (Rd)

Přehled dosažených léčebných odpovědí (mezi pacienty s hodnotitelnou odpovědí) *			
Kategorie odpovědi	Skupina s Daratumumabem (N = 281)	Kontrolní skupina (N = 276)	P hodnota °
Celková odpověď			
Počet s odpovědí	261	211	-
Míra – % (95 % CI)	92,9 (89,2–95,6)	76,4 (71–81,3)	< 0,001
Klinický benefit – počet . (%) ‡	266	237 (85,9)	-
Nejllepší celková odpověď – počet . (%)			
Kompletní odpověď nebo lepší	121 (4,3)	53 (19,2)	< 0,001
(stringent) Kompletní remise (sCR) +	51 (18,1)	20 (7,2)	-
Kompletní remise (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)	-
Velmi dobrá parciální remise nebo lepší	213 (75,8)	122 (44,2)	< 0,001
Velmi dobrá parciální remise (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)	-
Parciální remise (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)	-
Minimální odpověď (MR)	5 (1,8)	26 (9,4)	-
Stabilní odpověď (SD)	13 (4,6)	33 (12,0)	-
Progresivní choroba (PD)	0	4 (1,4)	-
Odpověď, která nemohla být hodnocena	2 (0,7)	2 (0,7)	-

Upraveno podle (26)

* – odpověď byla hodnocena podle doporučení International myeloma working group (The Uniform Criteria Consensus recommendations). Analýza zahrnovala pacienty s potvrzenou diagnózou myelomu a měřitelnou chorobou na začátku nebo při screeningu, kteří museli podstoupit nejméně jedno podání studijní léčby a nejméně jedno hodnocení nemoci (po počátečním hodnocení)

° – P hodnota vypočítaná podle Cochran-Mantel-Haenszel testu

‡ – kategorie klinického benefitu zahrnovala všechny pacienty s MR, PR, VGPR, CR nebo s CR

+ sCR – kompletní remise s negativní imunofixací a normálním poměrem volných lehkých řetězců

Tab. 4. Shrnuje přehled výsledků klinických studií hodnotících efekt kombinovaného použití pomalidomidu s novými léky elotuzumabem či isatuximabem v porovnání s kombinací pomalidomidu a dexamethasonu (včetně jeho kombinace s bortezomibem) na celkové přežití bez progresu

Klinická studie	Kombinační léčba	PFS (medián)
OPTIMISMM (randomizovaná, fáze III)	Pd + V + Dexa vs. V + Dexa	11,2 vs. 7,10
ICARIA (randomizovaná, fáze III)	Isa + Pd + Dexa vs. Pd + Dexa	11,5 vs. 6,5
ELOQUENT-3 (randomizovaná, fáze II)	Elo + Pd + Dexa vs. Pd + Dexa	10,3 vs. 4,7

Upraveno podle (15, 16, 17)

Pd – pomalidomid; V – bortezomib; Dexa – dexamethason; Isa – isatuximab; Elo – elotuzumab; PFS – progression free survival – přežití bez progresu

studiích fáze II s dosažením mediánu PFS 4,9 měsíců, medián celkového přežití dosahoval 23,2 měsíců (10).

Lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem byl pro léčbu RRMM schválen na základě výsledků registračních studií fáze III MM-009 a MM-010, které jednoznačně potvrdily benefit kombinovaného použití lenalidomidu s dexamethasonem ve srovnání s dexamethasonem v monoterapii, který se příznivě promítnul ve všech sledovaných parametrech: medián PFS 13,4 vs. 4,6, medián ORR 60,6 vs. 21,9 %, medián OS 38,0 vs. 31,6 měsíců (11).

Další nabízenou možností pro léčbu těžce předléčených pacientů s RRMM je kombinace lenalidomidu s inhibitorem proteasomu bortezomibem a dexamethasonem (režim VRd), která byla zkoušena v rámci prospek-

tivní klinické studie fáze II, ve které bylo dokumentováno signifikantní zlepšení klíčových parametrů, jakými jsou přežití bez progresu, kterého medián PFS dosahoval 9,5 měsíců a medián OS 30 měsíců (12).

Účinnost lenalidomidu v kombinační léčbě byla zkoumána ve čtyřech klíčových studiích s obdobným designem pro pacienty v časném relapsu onemocnění (1.–3.) společně s karfilzomibem, ixazomibem, daratumumabem a elotuzumabem. V jednotlivých sekcích této práce uvádíme stručný přehled režimů založených na použití lenalidomidu především v kombinaci s novými léky, které jsou standardně využívány pro léčbu nemocných s RRMM v České republice.

Kombinace s karfilzomibem (proteasomový inhibitor pro léčbu RRMM u pacientů,

kteří byli léčeni lenalidomidem a bortezomibem). Výsledky analýzy studie ASPIRE, ve které byla hodnocena kombinace karfilzomib + lenalidomid + dexamethason (KRd) versus lenalidomid + dexamethason (Rd), opětovně potvrdily signifikantní zlepšení přežití bez progresu u nemocných léčených režimem KRd (PFS 26,3 měsíců vs. 17,6 měsíců) ve srovnání s nemocnými, kteří obdrželi léčbu režimem Rd (7).

Kombinace s ixazomibem (orální PI, schválen pro léčbu relabovaného, refrakterního a relaps refrakterního myelomu v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem). Účinnost a bezpečnost kombinovaného použití těchto preparátů byla verifikována klinikou studií TOURMALINE (dvojitě zaslepená, placebo kontrolovaná, fáze III), která hodnotila přežití bez progresu u dvou podskupin nemocných, ve kterých podskupina nemocných podstoupila léčbu kombinací ixazomib, lenalidomid, dexamethason (IRd) versus lenalidomid + dexamethason (Rd) v placebo kontrolní skupině. Delšího přežití bez progresu bylo dosaženo při léčbě režimem IRd (PFS 20,6 měsíců) ve srovnání s režimem Rd (PFS 14,7 měsíců). Často se vyskytujícím nežádoucím účinkem (v obou skupinách) byla trombocytopenie (gr. 3–4), vyrážka a gastrointestinální poruchy (mírné) (9).

Kombinace s daratumumabem: klinická studie POLLUX (multicentrická, randomizovaná, open label studie fáze III) hodnotila celkem 569 pacientů s RRMM léčených jednou nebo více předchozími liniemi (PI, IMiD včetně lenalidomidu, nebo jejich kombinace), přičemž 286 nemocných obdrželo kombinaci daratumumab + lenalidomid + dexamethason (DRd; daratumumab group) a 283 bylo léčeno lenalidomidem s dexamethasonem (Rd; control group) (26). Dvanáctiměsíční PFS dosahovalo 83,2 % nemocných (daratumumab skupina) ve srovnání s kontrolní skupinou 60,1 % a 12měsíční OS činilo 92,1 % (DRd) vs. 86,8 % (Rd) (26). Signifikantně vyšší procento celkových odpovědí na léčbu bylo rovněž zaznamenáno ve skupině nemocných léčených režimem DRd 92,9 % vs. 76,4 % u kontrolní skupiny léčené kombinací Rd (26).

Kombinace s elotuzumabem: monoklonální protilátka cílená na SLAMF7 (the signaling lymphocytic activation molecule F7)

Tab. 5. Přehled dosažených léčebných odpovědí u jednotlivých skupin pacientů ve studii CASTOR, kteří byli léčeni kombinací daratumumabu, bortezomibu a dexamethasonu versus kombinací bortezomibu s dexamethasonem

Přehled dosažených léčebných odpovědí (mezi pacienty s hodnotitelnou odpovědí) *			
Kategorie odpovědi	Skupina s daratumumabem (N = 240)	Kontrolní skupina (N = 234)	P hodnota °
Celková odpověď			
Počet s odpovědí	199	148	-
Míra – % (95 % CI)	82,9 (77,5–87,5)	63,2 (56,2–69,4)	< 0,001
Nejlepší celková odpověď – počet . (%)			
Kompletní odpověď nebo lepší	46 (19,2)	21 (9,0)	< 0,001
(stringent) Kompletní remise +	35 (14,6)	16 (6,8)	-
Kompletní remise	11 (4,6)	5 (2,1)	-
Velmi dobrá parciální remise nebo lepší	142 (59,2)	68 (29,1)	< 0,001
Velmi dobrá parciální remise	96 (40,0)	47 (20,1)	-
Parciální remise	57 (23,8)	80 (34,2)	-
Minimální odpověď	10 (4,2)	20 (8,5)	-
Stabilní odpověď	24 (10,0)	47 (20,1)	-
Progresivní choroba	5 (2,1)	16 (6,8)	-
Odpověď, která nemohla být hodnocena	2 (0,8)	3 (1,3)	-

Upraveno podle (27)

* – odpověď byla hodnocena podle doporučení International myeloma working group (The Uniform Criteria Consensus recommendations). Analýza zahrnovala pacienty s potvrzenou diagnózou myelomu a měřitelnou chorobou na začátku nebo při screeningu, kteří museli podstoupit nejméně jedno podání studijní léčby a nejméně jedno hodnocení nemoci (po počátečním hodnocení)

° – P hodnota vypočítaná podle Cochran-Mantel-Haenszel testu

+ sCR – kompletní remise s negativní imunofixací a normálním poměrem volných lehkých řetězců

na povrchu buněk mnohočetného myelomu. Jako samotné léčivo vykazuje pouze malou klinickou účinnost. Kombinace elotuzumab + Rd prokázala signifikantně lepší účinnost, která byla potvrzena i ve III. fázi klinické studie ELOQUENT-2 (20), ve které 321 nemocných obdrželo elotuzumab, lenalidomid, dexamethason a 325 nemocných v kontrolní skupině bylo léčeno kombinací lenalidomid + dexamethason. Primárním cílem studie bylo přežití bez progresu a celková léčebná odpověď (28). Výsledky klinické studie prezentují medián přežití bez progresu 19,4 měsíců (elotuzumab skupina) vs. 14,9 měsíců (kontrolní skupina).

Celkové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 79 % nemocných versus 66 % nemocných v kontrolní skupině. Častou komplikací léčby byla lymfopenie, neutropenie, únava a pneumonie. Infuzní reakce na podávaný elotuzumab byla dokumentována u 33 pacientů (10%), u 29 z nich však byla mírná (gr. 1–2) (28).

Léčba RRMM pomocí kombinovaných režimů založených na pomalidomidu

Pomalidomid – klíčový lék pro vyšší relapsy mnohočetného myelomu, je jedním z léků volby u pacientů, kteří byli léčeni a jsou refrakterní k lenalidomidu. Ve srovnání

s ostatními IMiD nemá zkříženou rezistenci k thalidomidu a lenalidomidu, je velmi dobře snášen a není nutná redukce dávky u renálního selhání (5, 13, 14).

V současné době jsou k dispozici výsledky studií kombinace pomalidomidu s elotuzumabem, bortezomibem či isatuximabem.

Léčba pacientů s RRM režimy na bázi PI (bez IMiDu)

Léčba karfilzomibem v kombinaci s dexamethasonem byla ověřena v klinické studii ENDEAVOR (multicentrická, randomizovaná, open label studie fáze III), která srovnávala efekt karfilzomibu s low-dose dexamethasonem (karfilzomib skupina) versus efekt bortezomibu s low-dose dexamethasonem (bortezomib group), u pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem, kteří obdrželi nejméně jednu, ale ne více než tři předchozí linie terapie. Primárním endpointem studie bylo přežití bez progresu, kterého medián činil ve skupině s karfilzomibem 18,7 měsíců vs. 9,4 měsíců v skupině léčené bortezomibem s dexamethasonem. Mezi nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky podávané léčby (gr. 3 a více) byla přítomná hematologická toxicita: anémie (67 (14 %)) ze 463 pacientů ve skupině s karfilzomibem vs.

45 (10 %) ze 456 nemocných ve skupině s bortezomibem, hypertenze (41 (9 %) vs. 12 (3 %)), trombocytopenie (39 (8 %) vs. 43 (9 %)) a poté infekční komplikace, nejčastěji pneumonie (32 (7 %) vs. 36 (8 %)) (6).

Hodnocení kardiotoxicity asociované s podáváním karfilzomibu bylo předmětem souhrnné analýzy, která zahrnovala data z 11 klinických studií s karfilzomibem u pacientů s RRMM, u kterých byly zaznamenány nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém. Mezi 2044 hodnocenými nemocnými (kteří obdrželi nejméně jednu dávku karfilzomibu) bylo zaznamenáno srdeční selhávání u 6,7 % (≥ gr. 3 4,4 %), hypertenze u 18,5 % (≥ gr. 3 5,9 %) a dušnost u 31,9 % (≥ gr. 3 4,5 %). Z těchto dat je tedy zřejmé, že riziko kardiovaskulárních komplikací asociovaných s podáváním karfilzomibu je poměrně nízké a daleko více jej převažuje benefit z této léčby, který se významně promítá do zlepšení celkového přežití nemocných (37).

Karfilzomib – jednou nebo dvakrát týdně?

Zodpovězení této otázky bylo předmětem interim analýzy randomizované open-label, klinické studie fáze III, A.R.R.O.W, do které byli zařazeni nemocní s relabovaným a refrakterním myelomem, kteří již podstoupili dvě nebo tři předchozí terapie zahrnující PI a IMiD. Dle randomizace byla část pacientů léčena karfilzomibem v dávce 70 mg/m² 1× týdně a část nemocných obdržela karfilzomib v dávce 27 mg/m² 2× týdně, nemocným v obou skupinách byl současně podáván dexamethason 40 mg dle protokolu.

Medián přežití bez progresu dosahoval lepších výsledků 11,2 měsíců (při 70 mg/m² 1× týdně) vs. 7,6 měsíců (u dávky 27 mg/m² 2× týdně). Nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem byla anémie, trombocytopenie a pneumonie, u velmi malého procenta nemocných bylo zaznamenáno kardiální selhávání (8).

Kombinační režim bortezomib, daratumumab a dexamethason byl testován ve studii CASTOR (multicentrická, randomizovaná, open-label klinická studie fáze III), ve které byl hodnocen efekt kombinace Bortezomibu s dexamethasonem vs. efekt daratumumabu a Bortezomibu s dexamethasonem (27).

Tab. 6. Přehled možností použití (včetně výsledků klinického zkoušení) bendamustinu v monoterapii a kombinační léčbě s thalidomidem, lenalidomidem, bortezomibem a kortikosteroidy

Autor	Fáze	Terapie	Pacienti	PFS	OS
Knop (2005)	I	B	31	6,1	NR
Michael (2010)	retrospektivní	B	39	EFS: 7	17
Damaj (2012)	retrospektivní	B	110	9,3	12,4
Pönsch (2006)	III	B + PDZ	68	DOR: 18	32
Grey-Davies (2012)	retrospektivní	B + T + D	23	3	13
Pönsch (2008)	I/II	B + T + P	28	11	19
Lau (2015)	retrospektivní	B + T + D	30	4	7,2
Schey (2015)	II (randomizovaná, dvoustupňová)	B (60 mg/m ²) + T + D vs. B (100 mg/m ²) + T + D	65 vs. 29	7,5 vs. 2,6	NR vs. 13,3
Lentzsch (2012)	I/II	B + L + D	29	6,1	NR
Pönsch (2013)	I	B + L + P	21	48%/18 měsíců	64%/18 měsíců
Pozzi (2013)	I/II	B + L + D	15/fáze I 23/fáze II	10	NR
Mey (2014)	II	B + L + D	50 (38 hodnotitelných)	NR	NR
Hrusovsky (2007)	II	B + Vel + D	40	NR	NR
Fenk (2007)	II	B + Vel + D	7	NR	NR
Berenson (2013)	I/II	B + Vel	40	8,4	13,3
Pönsch (2013)	retrospektivní	B + Vel + PDN	78	11 b/33	50 b/5 c
Offidani (2013/14)	II	B + Vel + D	75	12,5	24
Ludwig (2014)	II	B + Vel + D	79	9,7	25,6
Rodon (2015)	II	B + Vel + D	73	10,8	23
Mateos (2015)	II	B + Vel + PDN	60 (58 hodnotitelných)	62%/2 roky	86%/2 roky
Pönsch (2014)	retrospektivní	B + Vel + PDN	49 (A = 19, B = 15, C = 15)	92%/83%/66% sk. A/B/C / 12 měsíců	94%/93%/73% sk. A/B/C / 12 měsíců

Upraveno podle (21)

B – bendamustine; PDN – prednison; T – thalidomid; D – dexamethason; L – lenalidomid; Vel – Bortezomib; EFS – přežití bez události; NR – nezaznamenáno; DOR – trvání odpovědi; A – A skupina s eGFR ≥ 60 ml/min; B – B skupina s eGFR 15–59 ml/min; C – C skupina s eGFR < 15 ml/min

Z dostupných dat klinického zkoušení vyplývá, že bylo dosaženo jednoznačně delšího přežití bez progresu ve skupině nemocných, která obdržela kombinaci daratumumab, bortezomib, dexamethason (DVD) vs. kombinace bortezomib + dexamethason (VD). Dvanáctiměsíční PFS ve skupině nemocných léčených kombinací s daratumumabem dosahovalo 60,7 % ve skupině bez daratumumabu 26,9 % (27). Mezi nejčastěji dokumentovanými komplikacemi podávané léčby DVD/VD (gr. 3–4) byla trombocytopenie (45,3 % a 32,9 %), anémie (14,4 % a 16,0 %), neutropenie (12,8 % a 4,2 %). Infuzní reakce asociovaná s podáním daratumumabu byla přítomná u 45,3 % pacientů (27).

BCMA cílená imunoterapie

BCMA (B cell maturation antigen) je transmembránový glykoprotein typ III, kódovaný genem lokalizovaným na krátkém raménku chromozómu 16, který patří do rodiny receptorů TNF. BCMA je exprimovaný na plazmablastech hojně na plazmatických buňkách a na povrchu většiny myelomových buněk. Není detekovatelný na naivních B-buňkách,

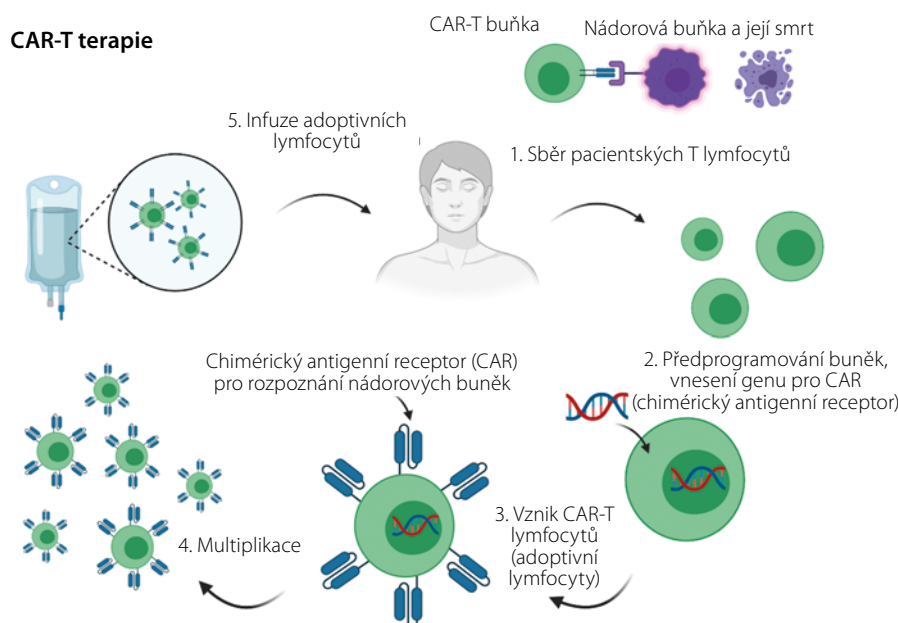
hemopoetických kmenových buňkách nebo v normálních nehematologických tkáních až na některé orgány jako varlata, trachea a některé části gastrointestinálního traktu (33).

V indukci Up-regulace BCMA se uplatňuje protein Blimp-1 (B lymphocyte-induced maturation protein 1), který je esenciálním transkripčním faktorem zavzatým do vývoje a přežití plazmatických buněk. Expres BCMA je upregulována během celé patogeneze a evoluce MM, od fáze MGUS přes stadium doutnajícího MM až do aktivní formy. Studie založené na použití anti-BCMA protilátek prokázaly robustní cytotoxickou aktivitu vůči MM buňkám in vitro. Jednou z inovativních BCMA-cílených léčebných modalit, které jsou předmětem klinického zkoušení, jsou konjugáty protilátek s léčivem (Antibody-Drug Conjugate) (33).

Belantamab mafodotin: humanizovaná anti-BCMA IgG1 monoklonální protilátka konjugovaná s monomethyl auristatinem F, (MMAF, mafodotin) (33). Mafodotin se uvolňuje z vazby na protilátku až po její kompletní proteolytické degradaci a vazbou na tubulin blokádu tvorby mikrotubulů vede k zástavě buněčného cyklu a buněčné apoptóze (33).

Belantamab mafodotin jako imunokonjugát prokázal samostatnou antimyelomovou aktivitu u pacientů těžko předléčených již ve fázi I klinické studie DREAMM-1. Hodnocení jeho bezpečnostního profilu a další aktivity bylo předmětem klinického zkoušení v open-label dvouramenné studii fáze II DREAMM-2 u pacientů s RMM s progresivní chorobou, kteří obdrželi 3 a více léčebných linií a kteří byli refrakterní k IMiDu, PI nebo byli refrakterní či netolerovali anti-CD 38 léčbu (34). Pacienti byli randomizováni do dvou skupin na základě počtu předchozích obdržených léčebných linií (≤ 4 vs. > 4) a na základě přítomnosti/absence high-risk cytogenetických faktorů. Belantamab mafodotin byl podáván každé tři týdny vždy první den každého cyklu až do progresu choroby nebo rozvoje neakceptovatelné toxicity. Celkové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 30 pacientů (z 97) v kohortě, která obdržela dávku 2,5 mg/kg a u 34 pacientů (z 99) v kohortě s dávkou 3,4 mg/kg. Medián přežití bez progresu byl 2,9 měsíců v kohortě s dávkou 2,5 mg/kg a 4,9 měsíců (2,3–6,2) při dávce 3,4 mg/kg. Mezi nežádoucími účinky léčby byla nejčastěji zaznamenána anémie,

Obr. 1. Příprava a princip fungování CAR-T buněk; po izolaci patientských T-lymfocytů jsou tyto buňky *in vitro* geneticky modifikovány (vnesejí genetické informace pro expresi specifického CAR receptoru prostřednictvím virového vektoru); díky tomuto „přeprogramování“ získávají T-lymfocyty schopnost rozeznat a likvidovat nádorové buňky; po genetické úpravě probíhá multiplikace těchto buněk s cílem zajistit jejich dostatečný počet; takto „vyškolené“ T-lymfocyty jsou následně ve formě infuze adoptivních lymfocytů vráceny zpět do organismu pacienta (obrázek byl vytvořen v BioRender.com)



trombocytopenie, z očních komplikací se vyskytovala keratopatie (34). V současné době probíhá několik studií fáze III, které jsou zaměřené na posouzení účinnosti belantamabu v kombinačních režimech.

CAR-T terapie – nová naděje pro pacienty s rezistentním onemocněním.

Podstata CAR-T terapie (CAR = chimérický antigenní receptor T-buněk) spočívá v genetické modifikaci patientských T-lymfocytů, díky které získávají T-lymfocyty schopnost prostřednictvím specifického CAR receptoru rozpoznávat a eliminovat buňky nádoru. Přípravu a princip fungování CAR-T buněk shrnuje obrázek 1.

Data klinické studie CARTITUDE-1 fáze 1b/2 (pro pacienty, kteří obdrželi nejméně 3 předchozí léčebné režimy nebo byli dvojité refrakterní k PI/IMiD a byli léčeni anti-CD38 protilátkou), ve které 97 pacientů s R/RMM obdrželo Cilta-cel (Cilta-cel = Ciltacabtagene Autoleucel = BCMA cílená CAR-T terapie) ukazují, že podání infuze adoptivních lymfocytů vede k časné, hluboké a trvalé léčebné odpovědi i u velmi předléčených pacientů (35). Kompletní remise dosáhlo 55,7 % léčebných, velmi dobré parciální odpovědi 32,0 %, parciální remise 7,2 %. Šestiměsíční přežití bez progresu bylo dokumentováno u 87,4 %

pacientů a celkové přežití u 93,8 %. Z 52 hodnotitelných pacientů dosáhlo MRD negativity (10–5) 94,2 %. Mezi nejčastěji dokumentovanými nežádoucími účinky (u 70 % léčebných) byl syndrom z uvolnění cytokinů (94,8 %; gr. 3/4 4,1 %), neutropenie (90,7%; gr. 3/4 90,7 %), anémie (81,4 %; gr. 3/4 68,0 %) a trombocytopenie (79,4 %; gr. 3/4 59,8 %). Neurotoxická asociovaná s CAR-T terapií byla popsána u 20,6 % pacientů (gr. 3/4 10,3 %) (35).

Studie fáze II KarMma hodnotila primární účinnost a bezpečnost Ide-celu (Ide-cel = Idecabtagene vicleucel; BCMA cílená CAR-T terapie) u pacientů s RRMM, kteří obdrželi ≥ 3 předchozí režimy (zahrnující IMiD, PI a CD38 mAb) a byli refrakterní k jejich poslednímu podanému režimu dle kritérií IMWG (36). Ze 140 hodnocených pacientů s mediánem věku 61 let (84 % triple-refrakterních, 26 % penta-refrakterních k předchozí léčbě) 128 obdrželo Ide-cel. Celkové léčebné odpovědi (ORR) bylo dosaženo u 73 % nemocných, medián přežití bez progresu (PFS) byl 8,6 měsíců, přičemž oba parametry (ORR i PFS) narůstaly s vyšší dávkou léčby. Nejčastějším projevem toxicity byla cytopenie (97 %) a syndrom z uvolnění cytokinů (84 %). Neurotoxická pozorována u 23 pacientů (18 %) byla většinou mírná gr. 1–2, pouze u 4 pacientů (3 %) dosáhla gr. 3

a u žádného z nemocných nebyla dokumentována neurotoxická gr. ≥ 4 (36).

Další možnosti terapie RRMM

Alkylační látky v léčbě RRMM

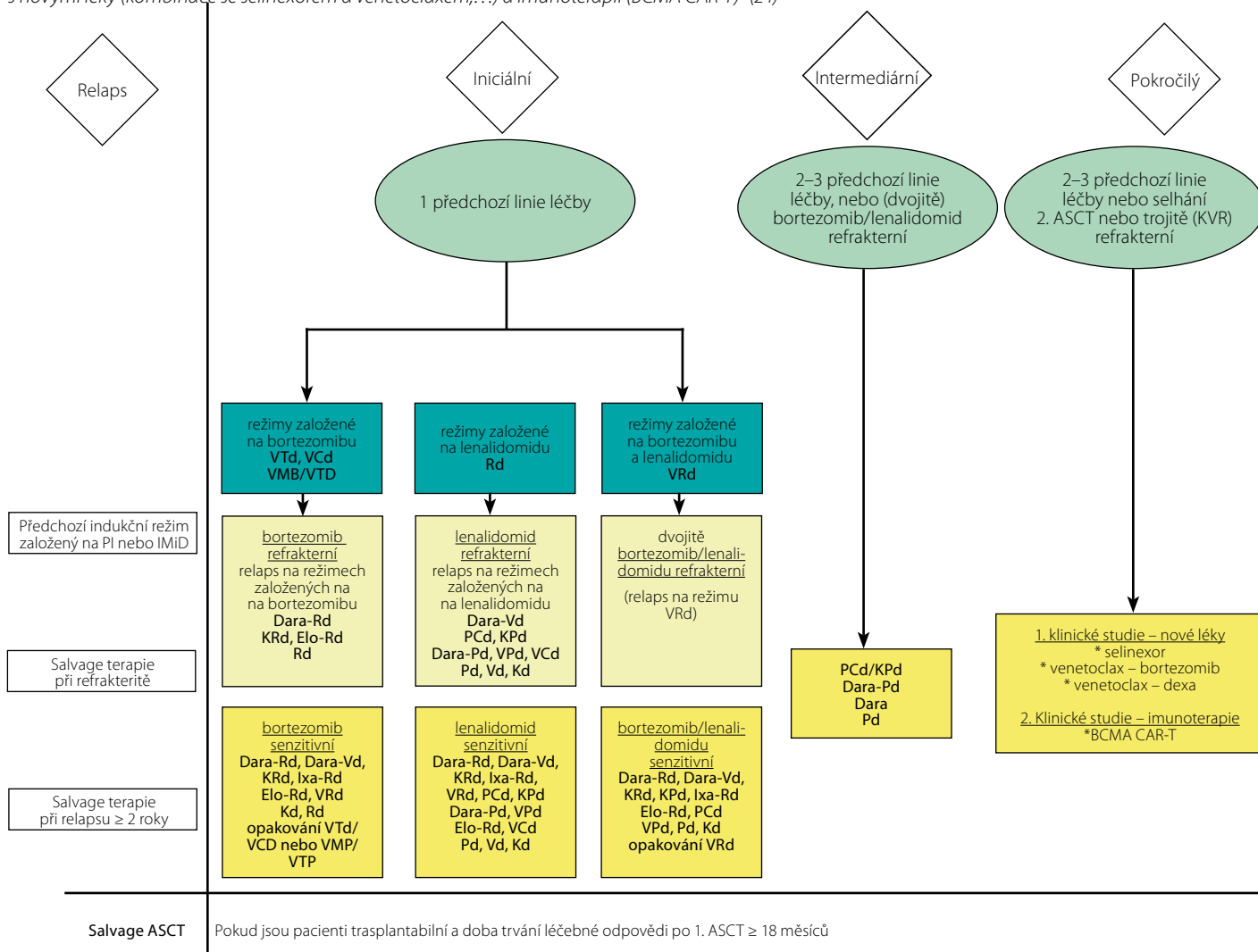
Melphalan a role salvage autologní transplantace kmenových buněk (ASCT, autologous stem cell transplantation) v léčbě relaps refrakterního onemocnění.

Melphalan je dostupný pro terapii mnohočetného myelomu již více než 50 let. Svou nezastupitelnou roli hraje především jako součást přípravných předtransplantačních režimů v rámci první ASCT a také u salvage ASCT pro léčbu nemocných s relabovaným/refrakterním onemocněním, kteří již obdrželi jednu předchozí ASCT.

Na jednoznačný benefit salvage ASCT (po předchozí reindukční terapii) v léčbě relaps refrakterního myelomu poukazují i výsledky klinické studie BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse Intensive (randomizovaná, open label, fáze III), ve které z 297 registrovaných pacientů 293 obdrželo před randomizací reindukční terapii PAD (PAD = i. v. bortezomib + i. v. doxorubicin + p. o. dexamethason dle protokolu). Následně bylo randomizovaných 174 nemocných, přičemž 89 z nich obdrželo konsolidační terapii vysokodávkovaným melphalanem (200 mg/m²) následovanou ASCT a 85 pacientů bylo léčeno orálním cyklofosfamidem (400 mg/m² týdně po dobu 12 týdnů). Bylo prokázáno, že reindukční terapie následovaná konsolidační léčbou se salvage ASCT nepochybně prodlužuje čas do progresu choroby, který dosahoval ve skupině nemocných léčených high-dose melphalanem se salvage ASCT 19 měsíců vs. 11 měsíců ve skupině, která byla léčena orálním cyklofosfamidem. Medián celkového přežití byl rovněž lepší u nemocných se salvage ASCT (67 měsíců) ve srovnání s nemocnými v terapii orálním cyklofosfamidem (52 měsíců) (18). Důležitým faktorem predikce PFS po salvage ASCT se dle dostupných dat dalších klinických analýz jeví především doba trvání remise po první obdržené ASCT. Bylo dokumentováno, že pacienti, kteří zrelabovali po iniciační transplantaci v časovém horizontu delším než 18–24 měsíců profitují ze salvage ASCT více než nemocní, kteří zrelabovali v čase kratším než 18 měsíců

Obr. 2. Algoritmus pro léčbu iniciálního, intermediárního a pokročilého relapsu mnohočetného myelomu; převzato a upraveno podle (24)

„Nemocní s iniciálním relapsem mají být léčeni bortezomibem (režimy založené na bortezomibu), lenalidomidem (režimy založené na lenalidomidu) nebo režimy založenými na jejich kombinaci. U nemocných s iniciálním relapsem, kteří byli léčeni předchozím indukčním režimem založeným na bortezomibu (VTd, VCd, VMP, VTP) a byli k bortezomibu refrakterní, má být první volbou salvage terapie kombinace Dara-Rd následovaná režimem KRd. V případě, že trvání léčebné odpovědi dosahuje ≥ 2 roky, lze zvážit opakované podání původního režimu. Pacienti s iniciálním relapsem mnohočetného myelomu, kteří byli léčeni indukčním režimem Rd a byli k lenalidomidu refrakterní, lze dále léčit kombinacími režimů s pomalidomidem (PCd, VPd, Pd) nebo druhou generací inhibitorů proteasomu (KPd, Kd) či režimy s bortezomibem (Dara-Vd, VCd, Vd). V případě relapsu ≥ 2 roky (lenalidomid senzitivní) jsou potentnějšími režimy Dara-Rd a Dara-Vd, následované režimy KRd, Ixa-Rd, VRd, Elo-Rd nebo režimy s pomalidomidem (PCd, KPd, VPd) + další uvedené ve schématu. Management léčby pacientů, kteří zrelabovali na indukčním režimu VRd a kteří jsou dvojité refrakterní (k bortezomibu a lenalidomidu), se řídí dle doporučení pro léčbu intermediárního relapsu (viz schéma). Pokud u těchto pacientů dojde k relapsu po indukční léčbě režimem VRd ≥ 2 roky, zůstávají bortezomib/lenalidomid senzitivní, lze proto zvážit jejich opakované podání. Další nabízenou možností je Dara-Rd, Dara-Vd (první volba) následované KRd, Ixa-Rd, Elo-Rd a režimy s pomalidomidem (KPd, VPd). U kategorie nemocných s intermediárním relapsem, kteří jsou (dvojité) bortezomib/lenalidomid refrakterní jsou hlavní možnosti léčby kombinované režimy s pomalidomidem, daratumumabem (i v monoterapii) a karfilzomibem. U nemocných s pokročilým relapsem by mělo být zváženo zařazení do klinických studií s novými léky (kombinace se selinixorem a venetoclaxem, ...) a imunoterapií (BCMA CAR-T)“ (24)



V – (velcade); bortezomib; R – Revlimid; d – dexamethason; Dara – daratumumab; P – pomalidomid; K – karfilzomib; C – cyclophosphamid; Ixa – ixazomib; Elo – elotuzumab; ASCT – autologní transplantace kmenových buněk; CAR-T – chimerický antigenní receptor T buněk

po první transplantaci a u kterých je salvage ASCT asociována s větší toxicitou bez podstatného klinického benefitu (19, 20). I přes významný rozvoj léčebných metod, zůstává salvage ASCT pacienti s RRMM viabilní léčebnou možností.

Bendamustin – molekula s alkylační a antimetabolitovou aktivitou, která prokázala účinnost proti značnému počtu malignit (hematologické, solidní tumory, ...).

Jeho efekt byl hodnocen v klinických studiích samostatně i jako součást kombinovaných režimů. V léčbě RRMM se využívá (především v kombinacích s novými léky) u pacientů již velmi předléčených, kteří jsou refrakterní k PI a IMiDu. Význam použití bendamustinu je limitován při dostupnosti více účinných režimů, jeho uplatnění je možné spatřovat především

v terapii vysoce pokročilého onemocnění za cenu poměrně značné hematologické toxicity.

Daratumumab v monoterapii u pacientů s RRMM

Daratumumab – plně humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka namířená proti CD38 povrchovému znaku exprimovanému ve vysoké míře na většině myelomových buněk.

Působí prostřednictvím několika odlišných mechanismů. Kromě vazby specifické protilátky na povrch myelomových buněk a přímé indukce apoptózy, zprostředkuje buněčnou smrt i mediací na komplementu závislé cytotoxicity, protilátkově závislé cytotoxicity a na protilátce závislou buněčnou fagocytózu (24). Slibnou roli daratumumabu v monoterapii u silně předléčených pacientů s RRMM potvrdily i data ze studie SIRIUS (multicentrická, open label studie fáze II) pro pacienty, kteří byli léčeni 3 a více předchozími liniemi léčby (zahrnujícími PI, IMiD, nebo byli dvojité refrakterní. V této kombinované analýze (studie GEN501 + SIRIUS) bylo hodnoceno 148 nemocných, kteří obdrželi daratumumab 16 mg/kg dle protokolu s mediánem sledování 36,6 měsíců. Primárním endpointem studie byla celková léčebná odpověď, která dosahovala 30,4 %. 20 nemocných (14 %) ze 148 dosáhlo velmi dobré parciální odpovědi nebo lepší a u 7 nemocných (5 %) byla dosažena kompletní odpověď nebo lepší (25). Medián celkového přežití byl 20,5 měsíců a tříleté celkové přežití činilo 36,5 %. Mezi nežádoucími účinky byla nejčastěji popisována anémie (gr. 3, 26 (18 %) ze 148 pacientů; gr. 4, 0 pacientů) a trombocytopenie (gr. 3, 13 pacientů (9 %); gr. 4, 8 pacientů (5 %) ze 148) (25).

Nové léky s mechanismem účinku odlišným od PI, IMiD nebo protilátce

Selinexor – první léčivo v třídě látek známých jako selektivní inhibitory nukleárního exportu. Je inhibitorem exportinu-1 (XPO-1), nukleárního exportéru většiny tumorsupresorových proteinů. XPO-1 je nadměrně exprimován u velké části malignit včetně MM. Expres exportinu-1 koreluje s pokročilostí onemocnění, rezistencí k léčbě a krátkým přežitím. Selinexor inhibicí XPO-1 indukuje apoptózu nádorových buněk prostřednictvím blokády XPO-1 mediovaných mechanismů (29). Hodnocení účinku orálního selinexoru v kombinaci s dexamethasonem (20 mg) bylo předmětem klinické studie STORM (multicentrická, open-label studie fáze II) pro pacienty, kteří již obdrželi léčbu bortezomibem, karfilzomibem, lenalidomidem, pomalidomidem, daratumumabem, glukokortikoidy a alkylačními látkami a kteří byli refrakterní nejméně na jeden IMiD, PI, daratumumab, glukokortikoidy anebo na poslední podávaný režim (30). Do studie bylo zařazeno celkem 122 pacientů.

U 53 % pacientů byly přítomny high-risk cytogenetické abnormality. Medián počtu předchozích obdržených terapií činil 7 (včetně kombinací terapií s daratumumabem, předchozí ASCT či CAR-T terapie) (30).

Na této terapii bylo dosaženo parciální odpovědi a lepší u 26 % pacientů (2 kompletní remise (2 %), 6 VGPR (5 %) a 24 parciálních remisí (20 %). Minimální léčebná odpověď dle IMWG kritérií byla pozorována u 16 pacientů (13 %), 48 pacientů (39 %) mělo stable disease a u 26 nemocných (21 %) byla konstatována progresivní choroba.

Medián PFS činil 3,7 měsíců, medián celkového přežití 8,6 měsíců. Medián trvání léčebné odpovědi dosahoval 4,4 měsíců.

U pacientů, kteří dosáhli parciální odpovědi/nebo lepší nebo minimální odpovědi/nebo lepší, byl medián celkového přežití 15,6 měsíců.

Nejběžnější komplikací této kombinací terapie byla anémie gr. 3–4 (67 %), trombocytopenie gr. 3–4, (73 %), únava (73 %), nauzea (72 %). Mezi komplikacemi gr. 3–4 byla rovněž i hyponatremie (22 %) a neutropenie (21 %) (30).

Venetoclax – potentní, vysoce selektivní Bcl2 inhibitor indukující apoptózu nádorových buněk včetně buněk mnohočetného myelomu, který vykazuje synergickou aktivitu v kombinaci s PI (bortezomib) a dexamethasonem. Studijní data prokázaly vysokou senzitivitu k venetoclaxu u lidských myelomových buněk, primárně u pacientů s prokázanou translokací (11; 14) (31).

Přínos venetoclaxu v léčbě RRMM byl potvrzen i z dat klinické studie BELLINI (randomizovaná, dvojité zaslepená multicentrická studie fáze III) srovnávající účinnost venetoclaxu (V) versus placebo (Pb, bortezomib + dexamethason) u pacientů, kteří obdrželi 1–3 předchozí terapie a byli k PI (bortezomibu) senzitivní nebo naivní (32). Randomizovaných bylo celkem 291 pacientů (194 pacientů obdrželo venetoclax, 97 nemocných obdrželo Placebo). Medián PFS jednoznačně delší u nemocných léčených venetoclaxem ve srovnání s nemocnými, kteří obdrželi placebo (bortezomib + dexamethason) 22,9 měsíců vs. 11,4 měsíců. Celkové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 84 % (rameno s venetoclaxem) vs. 70 % (rameno s placebem). Velmi dobrá parciální remise nebo lepší byla rovněž po-

zorována v ramenu s venetoclaxem oproti placebu (\geq VGPR, 61 % vs. 40 %). Medián trvání léčebné odpovědi (venetoclax vs. placebo) byl 23,4 a 12,8 měsíců. MRD negativitu 10–5 (hodnoceno prostřednictvím sekvenování nové generace) dosáhlo u V 13 % vs. 1 % u Pb. V podskupině nemocných s t (11; 14), kteří obdrželi V medián PFS nebyl dosažen a pro podskupinu s Pb byl udáván 9,3 měsíců. U negativity t (11; 14) byl medián PFS 22,4 a 10,7 měsíců pro V vs. Pb.

Z dalších analýz bylo dokumentováno, že nízká exprese BCL-2 společně s přítomností high-risk cytogenetických faktorů t (4; 14), t (14; 16) nebo del 17p vede ke zkrácení PFS i celkového přežití. Medián PFS u nemocných s high-risk cytogenetikou dosáhl 11,4 měsíců v obou ramenech, u nemocných s nízkou expresí BCL-2 (při imunohistochemickém vyšetření) 11,7 a 17,0 měsíců pro V a Pb. Medián celkového přežití činil 21,3 měsíců v ramenu s V, v ramenu s Pb nebyl medián celkového přežití dosažen.

Nejčastěji dokumentovanými nežádoucími účinky byl průjem, nauzea, únava.

Mezi závažnějšími komplikacemi léčby (V/Pb) gr. 3–4 se vyskytovala neutropenie (18%/8%), pneumonie (17%/12%), anémie (16%/15%), trombocytopenie (15%/30%) (32).

Závěr

HLubší pochopení podstaty složitých molekulárně-patologických mechanismů vedoucích ke vzniku, rozvoji a případné rezistenci nemocí k podávané léčbě dalo vzniknout novým, efektivnějším a značně bezpečnějším lékům, na jejichž vzájemné kombinaci se dnes staví léčba relabujícího či refrakterního onemocnění. Díky těmto novým léčebným modalitám, které byly a stále jsou předmětem klinického zkoušení, bylo dosaženo neobyčejného zlepšení celkového přežívání nemocných s mnohočetným myelomem, které se bezesporu podepsalo i na významně lepší kvalitě jejich života. I přes výše nabízené široké spektrum léčebných prostředků zatím neumíme u většiny nemocných toto onemocnění zcela vyléčit. Máme však za to, že vhodným výběrem jednotlivých kombinací léčiv, jejich použitím ve správném sledu a délce trvání budeme schopni relapsu tohoto onemocnění plně předcházet.

Práce byla podpořena MH CZ-DRO (UHHK, 00169906) a programem PROGRES Q40/8.

LITERATURA

1. International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12): e538–548.
2. Rajkumar S, Vincent. Treatment of Multiple Myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2011; 8(8): 479–491.
3. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, et al. Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma: Changes in Early Mortality and Outcomes in Older Patients. *Leukemia* 2014; 28(5): 1122–1128.
4. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, Gertz MA, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(4): 578–598. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.01.003. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291589; PMCID: PMC5554888.
5. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuzie a hematologie dnes*, 2018; 24(Suppl. 1): 7–23.
6. Dimopoulos MA, Meletios A, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, et al. Carfilzomib and Dexamethasone versus Bortezomib and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (ENDEAVOR): A Randomised, Phase 3, Open-Label, Multicentre Study. *The Lancet Oncology* 2016; 17(1): 27–38.
7. Stewart A, Keith S, Rajkumar V, Meletios A, Dimopoulos, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. Research-article. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>. Massachusetts Medical Society, 7. leden 2015.
8. Philippe M, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahiten-Kumeli A, Stewart AK. Once Weekly versus Twice Weekly Carfilzomib Dosing in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (A.R.R.O.W.): Interim Analysis Results of a Randomised, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology* 2018; 19(7): 953–964.
9. Philippe M, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Research-article. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>. Massachusetts Medical Society, 27. duben 2016. World.
10. Paul R, Jagannath S, Hussein M, Berenson J, Singhal S, Irwin D, Williams SF, et al. Safety and Efficacy of Single-Agent Lenalidomide in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2009; 114(4): 772–778.
11. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, Petrucci MT, et al. Long-Term Follow-up on Overall Survival from the MM-009 and MM-010 Phase III Trials of Lenalidomide plus Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Leukemia* 2009; 23(11): 2147–2152.
12. Richardson Paul G, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raju NS, Alsina M, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014; 123(10): 1461–1469.
13. Tomer M, 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.
14. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, 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.
15. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, et al. Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide (OPTIMISMM): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(6): 781–794.
16. Michel A, Richardson PG, Rajkumar VS, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, et al. Isatuximab plus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ICARIA-MM): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet* 2019; 394(10214): 2096–2107.
17. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(19): 1811–1822.
18. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, Williams CD, Brown JM, Cavenagh JD, Snowden JA, et al. The Effect of Salvage Autologous Stem-Cell Transplantation on Overall Survival in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (Final Results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Haematology* 2016; 3(7): e340–351.
19. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, Giral S, Mateos MV, Leleu X, Anderson KC. Management of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Novel Agents, Antibodies, Immunotherapies and Beyond. *Leukemia* 2018; 32(2): 252–262.
20. Hyun LJ, Kim SH. Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood Research* 2020; 55(0): S43–53.
21. Massimo G, Vigna E, Recchia AG, Morabito L, Mendicino F, Gagnuolo G, Morabito F. Bendamustine in Multiple Myeloma. *European Journal of Haematology* 2015; 95(5): 377–388.
22. Dharshan S, Green MM, Kang Y, Long GD, Rizzieri DA, Li Z, Garrett AH, McIntyre JL, Chao NJ, Gasparetto C. Bendamustine, Pomalidomide, and Dexamethasone for Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Blood Cancer Journal* 2018; 8(8): 1–4.
23. Binod D, D'Souza A, Hamadani M, Arce-Lara C, Schroeder K, Chhabra S, Shah NN, et al. Phase I/II Trial of Bendamustine, Ixazomib, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood Cancer Journal* 2019; 9(8): 1–7.
24. Chalm C, Kumar S, Orlowski R, Cook G, Richardson P, Gertz M, Giral S, Mateos M, Leleu X, Anderson K. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: Novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* 2017; 32.
25. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, Voorhees PM, et al. Daratumumab Monotherapy in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Results from the Phase 2 GEN501 and SIRIUS Trials. *The Lancet Haematology* 2020; 7(6): e447–455.
26. Meletios DA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Research-article. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751>. Massachusetts Medical Society, 5. říjen 2016. World.
27. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Research-article. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>. Massachusetts Medical Society, 24. srpen 2016.
28. Sagar L, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(7): 621–631.
29. Joshua R, Madduri D, Richard S, Chari A. Selinexor in relapsed/refractory multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology* 11 (9. červen 2020).
30. Ajai CH, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Carol A. Huff, Philippe Moreau, et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(8).
31. Shaji K, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, Benboubker L, et al. Efficacy of Venetoclax as Targeted Therapy for Relapsed/Refractory t (11;14) Multiple Myeloma. *Blood* 2017; 130(22): 2401–2409.
32. Philippe M, Harrison S, Cavo M, De La Rubia J, Popat R, Gasparetto C, Vania TM. Hungria, et al. Updated Analysis of Bellini, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2019; 134(Suppl. 1): 888–1888.
33. Bo Y, Jiang T, Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology* 2020; 13.
34. Lonial, Sagar, Hans C Lee, Ashraf Badros, Suzanne Trudel, Ajay K Nooka, Ajai Chari, Al-Ola Abdallah, et al. „Belantamab Mafodotin for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DRE-AMM-2): A Two-Arm, Randomised, Open-Label, Phase 2 Study“. *The Lancet Oncology* 2020; 21(2): 207–221.
35. Deepu M, Berdeja JG, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Adam D, Cohen A, Stewart K, et al. CARTITUDE-1: Phase 1 b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2020; 136(Suppl. 1): 22–25.
36. Munshi, Nikhil K, Jr Anderson Larry D, Shah N, Jagannath S, Berdeja JG, Lonial S, Raju NS, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121), a BCMA-targeted CAR T-cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Initial KarMMa results. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(Suppl. 15): 8503–8503.
37. Herrmann, Banchs J, Hájek R, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Advances* 2018; 2(13): 1633–1644.