proLékaře.cz | 9.9.2025

ZMĚNY OD ROKU 2012

Lenalidomid

1 KONTINUÁLNÍ LÉČBA DO PROGRESE ONEMOCNĚNÍ NEMOCNÝCH S RELABUJÍCÍM NEBO REFRAKTERNÍM MNOHOČETNÝM MYELOMEM (RRMM)

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

Tento trend je zjevný i v podmínkách České republiky *(Maisnar, 2013)*. Česká myelomová skupina (CMG) poskytla vlastní analýzu dat pacientů z národního Registru monoklonálních gamapatií, která srovnává nemocné léčené maximálně 8 cykly dle stávajících platných pravidel a omezení SÚKL a nemocné léčené v klinických studiích, ve kterých je vždy použita dlouhodobá léčba lenalidomidem až do relapsu onemocnění *(Plonková, 2014)*. Z celkového počtu 1050 nemocných léčených lenalidomidem v období od roku 2007 do prosince 2013 byli vybráni nemocní v relapsu onemocnění léčení 1–3 léčebnými liniemi, kteří nově zahájili léčbu lenalidomidem a tímto lékem nebyli předléčeni. Analýza porovnala klíčové dlouhodobé intervaly u nemocných léčených kontinuálně (v rámci klinických studií) a nemocných léčených lenalidomidem mimo studie s omezením na maximálně 8 cyklů léčby (resp. kumulativní dávkou 4 200 mg). Kontinuální léčba má zásadní přínos v relapsu onemocnění pro celkové přežití i pro dobu bez progrese onemocnění (PFS). Doba bez progrese byla delší o měsíce (PFS 23,6 měsíce vs. 10,3 měsíce; p < 0,001) a statisticky významné je i prodloužení celkového přežití (OS: nedosaženo vs. 18,5 měsíce; p = 0,002) *(Maisnar, 2013)*. Předčasně ukončená léčba limituje nemocné i z hlediska dosažené léčebné odpovědi, což vyplývá z práce autorů Harousseau a spol. *(Harousseau, 2010)*. Dlouhodobá léčba LEN/DEX vede k dalšímu zkvalitnění léčebné odpovědi ve smyslu zvýšení podílu kompletních (CR) a velmi dobrých parciálních remisí (VGPR), přičemž dosažený účinek není vázán pouze na 8 cyklů léčby, ale zvyšuje se s aplikací každého dalšího cyklu *(Maisnar, 2013)*.

2 VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH PRIMÁRNÍCH NÁDORŮ PŘI LÉČBĚ LENALIDOMIDEM

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

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU LENALIDOMIDEM

- **Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Probíhají přípravy registrace jeho použití v rámci primoterapie a udržovací léčby.**
- **Základním režimem dle SPC přípravku je kombinovaný režim lenalidomidu s dexametazonem. Doporučené dávkování přípravku a počáteční dávka je 25 mg denně perorálně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v 28denním cyklu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim na bázi lenalidomidu by měl být podáván až do relapsu onemocnění dle SPC a registračních studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním konvenčního cytostatika jsou vysoce účinné u předléčených pacientů. Dle protokolů myelomové sekce ČHS jsou upřednostňovány kombinované režimy různé intenzity. V kombinovaných režimech se používají zpravidla nižší síly (10 mg a 15 mg) (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

proLékaře.cz | 9.9.2025

- **Užití nízké dávky dexametazonu v kombinaci s lenalidomidem vykazuje lepší toleranci léčby bez ztráty účinnosti ve srovnání s vysokou dávkou dexametazonu (480 mg/cyklus) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Tolerance léčby lenalidomidem závisí na stavu předléčenosti a tomu musí být upraveno dávkování lenalidomidu v průběhu léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Neutropenie a trombocytopenie jsou nejčastější nežádoucí účinky, které jsou předvídatelné a zvládnutelné. Neutropenii je možné zvládnout kombinací podávání růstových faktorů (G-CSF), modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby. Trombocytopenie může být zvládaná v kombinaci s transfuzemi destiček, modifikací dávek lenalidomidu či přerušením léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby. Profylaxe kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) je vhodná u pacientů se standardním rizikem venózního tromboembolismu (VTE). Je doporučeno použít LMWH v profylaktických dávkách pro pacienty s vyšším rizikem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Použití lenalidomidu nezpůsobuje závažnou polyneuropatii. Je proto lékem první volby u pacientů se závažnější formou polyneuropatie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem zvyšuje riziko vzniku sekundárních primárních malignit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Tato kombinace léků je relativně kontraindikovaná a to obecně u všech nemocných s mnohočetným myelomem.**
- **Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat přesně stanovený bezpečnostní program (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

LITERATURA

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1782-91.
2. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007; 357: 2123-32.
3. Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood 2012; 119: 2764-7.
4. Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Haematologica 2010; 95: 1738-44.
5. Maisnar V. Analýza dat LP Revlimid z registru pacientů v ČR. 2014 (Farmakoekonomický workshop CMG, Brno, listopad 2013).
6. Maisnar V. Přínos kontinuální léčby lenalidomidem u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem. Farmakoterapie 2013; 6: 9-11.
7. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1770-81.
8. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1759-69.
9. Palumbo A, Bringhen S, Rajkumar V, et al. Second primary malignancies in newly diagnosed myeloma patients treated with lenalidomide: Metaanalysis of 6383 patients. J Clin Oncol 2013; 31(Suppl): Abstr 8517.
10. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2014; 15: 333-42.
11. Plonková H, Jelínek T, Zahradová L, et al. Lenalidomid v dlouhodobé strategii léčby mnohočetného myelomu. Mnohočetný myelom. Sborník č. 1, září 2014. ISBN 978-80-905639-8-8.
12. San Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. Clin Lymphoma Myeloma Leukemia 2011; 11: 38-43.
13. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Eur J Haematol 2009; 82: 426-32.
14. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007; 357: 2133-42.