proLékaře.cz | 9.11.2026

7. Gay F, Scalabrini DR, Belotti A, et al. A randomized study of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-cyclophosphamide--dexamethasone induction in newly diagnosed myeloma patients eligible for transplant. high efficacy in high- and standard-risk patients. Blood 2017;130:4541.
8. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). Leukemia 2016;31:107–114.
9. Chari A, Stewart KA, Stuart D, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) clinical trials. Blood in press 2018.
10. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. Leukemia 2017;31:1368–1374.
11. Jagannath S, Vij R, Kaufman JL, et al. Long-term treatment and tolerability of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (CFZ) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM) Blood 2010;116:1953.
12. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood 2007;110:3281–3290.
13. Kyprolis (karfilzomib), Souhrn údajů o přípravku, Amgen 2017
14. Lonial S, Boise LH. Current advances in novel proteasome inhibitor – based approaches to the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Oncology 2011;25(Suppl 2):25–31.
15. Martin TM, Vij R, Badros A et al. Carfilzomib is associated with a low rate of typically mild to moderate, non-dose limiting treatment-emergent peripheral neuropathy. Haematologica 2012;97:325.
16. Siegel DS, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single--agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. Haematologica 2013;98:1753–1761.
17. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2012;120:2817–2825.
18. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. Results of PX-171-003-A1, an open-label, single-arm, phase 2 (Ph2) study of carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (MM). Blood 2010;116:985.
19. ClinicalTrials.gov. NCT02412878. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02412878?term=NCT02412878&rank=1 (Accessed July 2017).
20. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Aspire Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015;372:142–52.
21. Stewart AK, Siegel D, Ludwig H, et al. Overall survival (OS) of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Krd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd): Final analysis from the randomized phase 3 ASPIRE trial. Blood 2017;130:743.
22. Suzuki E, Demo S, Arastu-Kapur S, et al. Bortezomib resistant cell lines have increased proteasome levels but remain sensitive to carfilzomib. Blood 2009;114:2852.
23. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2012;119:5661–5670.
24. Ziogas DC, Terpos E, Kastritis E and Dimopoulos MA. An overview of the role of carfilzomib in the treatment of multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother. 2017;18:1883–1897.

8. 6 IXAZOMIB

Ixazomib je první perorální inhibitor proteasomu. Jeho protinádorový účinek je zprostředkován selektivní a reverzibilní inhibicí proteasomu v myelomových buňkách. Přednostně se váže na 20S proteasom, který inhibuje. Lék má charakteristickou chemickou strukturu a kratší disociační poločas ve srovnání s inhibitorem proteasomu první generace – bortezomibem [Kupperman, 2010]. Ixazomib má oproti bortezomibu několik výhod v podobě bezpečnějšího lékového profilu s absencí významné neurotoxicity a možnosti perorálního podání.

Ixazomib („*Ninlaro, Takeda*“) získal v listopadu 2015 od amerického FDA a v listopadu 2016 od Evropské lékové agentury (EMA) souhlas ke klinickému použití v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (Rd) při léčbě pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby. V České republice probíhal do listopadu 2017 specifický léčebný program, ve kterém bylo léčeno více než 167 nemocných. Na Slovensku v rámci NPP („*Named patient program*“) bylo léčených 190 nemocných. Lék nemá zatím k 1. 1. 2018 stanovenou úhradu ani v České republice, ani na Slovensku.

8. 6. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

Výsledky randomizovaných klinických studií fáze III a vybraných kombinovaných režimů jsou uvedeny v tabulce 8. 6. 1.

8. 6. 1. 1 Ixazomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Monoterapie: Klinická účinnost ixazomibu v monoterapii u pacientů s RRMM byla prokázána ve dvou studiích fáze I, a to u výrazně předléčených nemocných, včetně pacientů dříve exponovaných léčbou bortezomibem a lenalidomidem. Do každé studie bylo zařazeno 60 pacientů, kterým byl ixazomib jako jediná účinná látka podáván jedenkrát týdně (1., 8. a 15. den 28denního cyklu) nebo dvakrát týdně (1., 4., 8. a 11. den 21denního cyklu). Účinnost byla prokázána v léčebných režimech s podáváním ixazomibu jak jedenkrát, tak i dvakrát

proLékaře.cz | 9.11.2026

Tab. 8. 6. 1 Klinická účinnost ixazomibu u pacientů s MM

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/ ≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Ixa ± Dex[Y] [Kumar et al., 2013]	II/32	2	16 %[S], 34 %[+]/6 %[S]	12,4 m[EFS]	6 m: 96 %
Ixa/Len/Dex [Richardson et al., 2013]	I–II/64	0	93 %/24 %	NA	NA
Ixa [Kumar et al., 2014]	I/60	6	18 %/0 %	NA	NA
Ixa [Richardson et al., 2014]	I/55	4	15 %/2 %	NA	NA
Ixa/Len/Dex [Kumar et al., 2014]	I–II/65	0	92 %/27 %	1 y: 88 %	NA
Ixa/Cy300mg/Dex vs. Ixa/C400 mg/Dex [Dimopoulos et al., 2015]	II/60 (R)	0	80 %/10 % vs. 73 %/10 %	1 y: 68 % vs. 91 %	NR
Ixa4,0mg/Dex vs. Ixa5,5mg/Dex [Kumar et al., 2015, 2016]	II/71 (R)	4 (2–8)[R] vs. 4 (2–5)[R]	31 %/3 % vs. 54 %/3 %	8,4 m[EFS]	1 y: 96 %
Ixa/Pom/Dex [Krishnan et al., 2016]	I–II/25	2	44 %/0 %	NA	NA
Ixa/Len/Dex vs. Placebo/Len/Dex [Moreau et al., 2016]	III/722 (R)	1 (1–3)[R]	78 %/12 % vs. 72 %/7 %	20,6 m vs. 14,7 m	NR
Ixa/Thal/Dex [Zweegman et al., 2017]	II/120	0	81 %/10 %	NA	NA

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progrese; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; EFS – přežití bez události; Ixa – ixazomib; Len – lenalidomid; Dex – dexametason; Pom – pomalidomid; Thal – thalidomid; Cy – cyklofosfamid; m – měsíc; y – rok; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; R – randomizovaná studie; [R] – rozptyl; [Y] – pacientům nedostatečně odpovídajícím na Ixa přidán Dex; [S] – pacienti pouze s monoterapií; [+] – navýšení ORR po započítání pacientů s navýšením o Dex

týdně, přičemž u 18 % a 15 % pacientů bylo dosaženo alespoň částečné odpovědi [Kumar, 2014; Richardson, 2014]. Podobná účinnost byla potvrzena v další studii, ve které byl při nedostatečné účinnosti přidáván dexametazon a byla také testována různá dávka ixazomibu (4,0 a 5,5 mg) [Kumar, 2013; Kumar, 2015].

Kombinované režimy: K dispozici jsou výsledky několika vstupních klinických studií fáze I/II u RRMM hodnotící ixazomib v kombinovaných režimech s jinými léky. Paradoxně však byla nejprve testována kombinace s lenalidomidem a dexametazonem u nově diagnostikovaných nemocných (viz níže). K dispozici jsou jen limitované údaje o účinnosti ixazomibu v kombinaci s cyklofosfamidem-dexametazonem, melfalanem-prednisonem, panobinostatem-dexametazonem, pomalidomidem-dexametazonem a thalidomidem a dexametazonem, které potvrzují možnost ixazomibu jako partnerské účinné látky v kombinovaných režimech [Dimopoulos, 2015; Ludwig, 2017; Krishnan, 2016; Reu, 2015; Voorhees, 2015; Zweegman, 2017]. Rozbor jednotlivých studií fáze I a II je nad rámec této publikace. Je však podstatné konstatovat, že na základě výsledků fází I/II jak u RRMM, tak i NDMM bylo rozhodnuto pokračovat ve všech následných randomizovaných studiích s dávkou 4 mg v týdenním režimu (den 1, 8, 15) v cyklu á 28 dnů.

Ve studii fáze III („*TOURMALINE-MM1*“) je ixazomib v dávce 4 mg v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (Ixa/Len/Dex) porovnáván s režimem placebo – lenalidomidem a dexametazonem (Len/Dex). Ve skupině Ixa/Len/Dex bylo dosaženo vyššího počtu ORR (78,3 % vs. 71,5 % p = 0,04; z toho CR 14 % vs. 8 %). Výstupy analýzy potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené Ixa/Len/Dex (20,6 vs. 14,7 měsíce; HR = 0,74; p = 0,01) [Moreau, 2016]. Nejčastějším nežádoucím účinkem (stupeň > 3) byla hematologická toxicita v obou ramenech. Přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo podobné (Ixa/

Inzerce ▶

proLékaře.cz | 9.11.2026

Len/Dex 17 % vs. 14 % Len/Dex). Četnost neuropatií byla srovnatelná (Ixa/Len/Dex 27 % vs. Len/Dex 22 % všechny stupně; ≥ 3. stupeň Ixa/Len/Dex 2 % vs. Len/Dex 2 %). Mezi nehematologické toxicity se stupněm ≥ 3 patřily: průjem (Ixa/Len/Dex 6 % vs. Len/Dex 3 %), kožní reakce (*rash*) (5 % vs. 2 %) a arytmie (6 % vs. 3 %) [Moreau, 2016].

8. 6. 1. 2 Ixazomib u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Monoterapie: Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

8. 6. 1. 2. 1 Ixazomib pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

Kombinované režimy: K dispozici je řada klinických studií fáze I/II u nově diagnostikovaných nemocných jak vhodných, tak nevhodných k provedení autologní transplantace s využitím ixazomibu v různých troj- a čtyřkombinacích. Jejich rozbor je nad rámec tohoto sdělení. Pro registrační řízení byly důležité dvě studie fáze I/II testující toleranci a účinnost kombinace ixazomibu s lenalidomidem a dexametazonem a následně dlouhodobého podávání ixazomibu. Studie hodnotily jedenkrát týdně podávaný ixazomib v kombinaci s Len/Dex (4 mg ixazomibu 1., 8. a 15. den 28denního cyklu, plus Len/Dex) a dvakrát týdně podávaný ixazomib v kombinaci s Len/Dex (3 mg ixazomibu 1., 4., 8. a 11. den 21denního cyklu, plus Len/Dex). V obou studiích byli pacienti léčeni fixním počtem indukčních cyklů v trojkombinačním režimu a následně i udržovací léčbou ve formě ixazomibu v monoterapii ve stejném schématu. Ve studiích bylo dosaženo u 58 % a 67 % pacientů léčebné odpovědi lepší než velmi dobré parciální remise (≥ VGPR). Výsledky potvrdily, že léčbu lze vést dlouhodobě, neboť část nemocných zůstala na léčbě po dobu delší než 4 roky a prokázala prohloubení odpovědí na udržovací léčbě [Kumar, 2014; Richardson, 2013]. U NDMM probíhají nyní klíčové randomizované studie fáze III. Ve studii fáze III TOURMALINE-MM2 (NCT01850524) je Ixa/Len/Dx porovnáván s kombinací placebo-Len/Dex na souboru NDMM nevhodných k autologní transplantaci ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Nábor do studie je již dokončen. Ve studii fáze III („*TOURMALINE-MM4*“) je porovnáván ixazomib s placebem jako udržovací léčbou pacientů s NDMM, kteří odpověděli na indukční terapii a jsou nevhodní pro provedení autologní transplantace. Nábor do studie je stále otevřen.

Data z českého RMG registru potvrzují účinnost ixazomibu v reálné klinické praxi podobně jako v jiných zemích [Terpos, 2017]. Ve společné publikaci s řeckými a anglickými kolegy jsme analyzovali účinnost ixazomibu v reálné praxi u RRMM. Léčba režimem Ixa/Len/Dex dosáhla ORR u 68,5 % pacientů s odhadovaným mediánem PFS 27,6 měsíců [Terpos, 2017].

8. 6. 1. 2. 2 Ixazomib pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Dosud proběhlo a probíhá několik klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s ixazomibem u NDMM. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Žádná z významných studií doposud (k lednu 2018) nebyla publikovaná *in extenso*. Do jedné z klíčových studií zaměřené na udržovací léčbu ixazomibem byl již nábor ukončen. Jedná se o randomizovanou klinickou studii fáze III („*TOURMALINE-MM4*“) porovnávající ixazomib s placebem jako udržovací léčbou u pacientů s NDMM po provedení autologní transplantace.

8.6.2 Jiná závažná pozorování

U pacientů s MM s těžkou poruchou funkce ledvin nebo onemocněním ledvin v konečném stadiu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin farmakokinetická studie potvrdila vyšší expozici ixazomibu o 38 %, resp. 39 %. Na základě těchto zjištění je doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním ledvinovým selháním podávání nižší dávky ixazomibu, a to 3,0 mg. V případě lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin redukce dávky není nutná [Gupta, 2016, Ninlaro SPC].

Zvýšená expozice ixazomibu byla prokázána i u nemocných se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (o 27 %, resp. o 20 %), což i v těchto případech vedlo ke snížení dávky ixazomibu na 3,0 mg [Gupta, 2016, Takeda SPC].

Ixazomib v kombinovaném režimu Ixa/Len/Dex významně zlepšuje výstupy u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. vysoké riziko na základě definice chromozomálních abnormalit) a podle výstupů z této studie je možné, že toto riziko překonává. Ve studii „*TOURMALINE-MM1*“ byl ve skupině s vysokým rizikem léčených režimem Ixa/Len/Dex interval PFS 21,4 měsíce, což bylo o 12 měsíců více než ve skupině léčených režimem Len/Dex (HR 0,543; p = 0,02) [Avet-Loiseau, 2017]. Za zdůraznění stojí, že u populace pacientů s obzvláště špatnou prognózou, kterým byla podávána kombinace Ixa/Len/Dex, byl medián PFS podobný jako u celkové „*intent-to-treat*“ populace (medián PFS při kombinaci Ixa/Len/Dex činil 21,4 měsíce u pacientů s vysokým rizikem proti 20,6 měsíce u celkové populace a pacientů se standardním rizikem). Interval PFS byl významně lepší, i pokud se k vysoce rizikové skupině přidali nemocní s amplifikací 1q21 (HR, 0,664). Třebaže tato analýza nebyla mezi primárními cíli studie, jde o významné sdělení, neboť pro tento typ nemocných

Inzerce

proLékaře.cz | 9.11.2026

jsme doposud neměli k dispozici významně účinnou léčbu. Přínos 12 měsíců je klinicky významný. Jde o první takto významné pozorování (stejné výsledky jako pro skupinu se standardním rizikem) z randomizovaných klinických studií. Mělo by být validováno další klinickou studií.

8. 6. 3 Vedlejší účinky a tolerance ixazomibu

Ixazomib má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a limitované neurotoxicity [Moreau, 2016]. Nejčastějším nežádoucím účinkem je mírná hematologická toxicita (v kombinaci s lenalidomidem je významnější), únava, nevolnost, gastrointestinální toxicita (zvláště průjem, nevolnost nebo zvracení) a kožní toxicita. Většina nežádoucích účinků se vyskytuje jen v nízkém stupni. Pro vývoj kombinovaných režimů je povzbudivé, že přidání ixazomibu do kombinace s lenalidomidem a dexametazonem („*TOURMALINE-MM1*“) má podobnou míru vedlejších účinků při srovnání kombinace ixazomib-RD s kombinací placebo-Len/Dex (98 % vs. 99 %), včetně závažných vedlejších účinků (47 % vs. 49 %). Míra ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku byla obdobná v obou režimech, což dovoluje dlouhodobou aplikaci režimu [Moreau, 2016]. Většina nežádoucích účinků ixazomibu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušením podávání, případně úpravou dávky léku.

8. 6. 4 Dávkování a délka léčby

Vstupní dávka ixazomibu je stanovena na 4 mg v týdenním podání (den 1, 8, 15) v cyklu á 28 dnů. Léčba pokračuje do progrese onemocnění podle SPC léku. Prvním redukčním krokem je dávka 3 mg. Ixazomib se podává jako citrát-esterové proléčivo ixazomib-citrát, který se za fyziologických podmínek rychle a úplně hydrolyzuje na svou biologicky aktivní formu, ixazomib. Na rozdíl od dávkování podle plochy tělesného povrchu (BSA), které se využívá při podávání bortezomibu a karfilzomibu, se v případě ixazomibu pracuje s jednoduchým fixním dávkovacím schématem, neboť populační farmakokinetická (PK) analýza prokázala, že ixazomib má vysokou orální dostupnost a velikost těla nemá na expozici léku žádný vliv [Gupta, 2015]. Optimální dávkování bude ještě předmětem zkoumání. Zdá se, že lze využít intenzivnějšího režimu s ixazomibem podávaným 2x týdně, který je nyní testován v klinických studiích fáze II.

Důležité pro praxi je to, že podávání ixazomibu v dávce 4 mg po jídle s vysokým obsahem tuku snižuje rychlost a rozsah perorální absorpce. Doporučeno je proto podávat ixazomib alespoň hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle [Ninlaro SPC].

8. 6. 5 Doporučení pro léčbu ixazomibem

• Ixazomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem po 1–3 léčebných liniích v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Ixazomib se podává perorálně jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle ve vstupní dávce 4 mg jednou týdně (den 1, 8, 15) v 28denních cyklech. Léčba pokračuje do progrese onemocnění podle SPC léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

• U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Ixazomib v kombinovaném režimu Ixa/Len/Dex významně zlepšuje výstupy u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. vysoké riziko na základě definice chromosomálních abnormalit včetně skupiny nemocných s amplifikací 1q21) a dle jedné randomizované studie tuto negativní prognózu překonává (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

8. 6. 6 LITERATURA

1. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. Blood 2017;130:2610–2618.

2. Dimopoulos MA, Grosicki S, Jedrzejczak WW, et al. Randomized phase 2 study of the all-oral combination of investigational proteasome inhibitor (PI) ixazomib plus cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (ICd) in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are transplant-ineligible (NCT02046070). Blood 2015;126:26.

3. Gupta N, Zhao Y, Hui AM, et al. Switching from body surface area--based to fixed dosing for the investigational proteasome inhibitor ixazomib: a population pharmacokinetic analysis. Br J Clin Pharmacol 2015;79:789–800.

4. Gupta N, Hanley MJ, Harvey RD, et al. A pharmacokinetics and safety phase 1/1b study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis. Br J Haematol 2016;174:748–759.

5. Gupta N, Hanley MJ, Venkatakrishnan K, et al. Pharmacokinetics of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in solid tumour patients with moderate or severe hepatic impairment. Br J Clin Pharmacol 2016;82:728–738.

6. Krishnan AY, Kapoor P, Palmer J, et al. A phase I/II study of ixazomib (Ix), pomalidomide (POM), dexamethasone (DEX) in relapsed refrac-

proLékaře.cz | 9.11.2026

tory (R/R) multiple myeloma: Initial results. J Clin Oncol 2016;34:8008.
7. Kupperman E, Lee EC, Cao Y, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. Cancer Res 2010;70:1970–1980.
8. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2014;124:1047–1055.
9. Kumar S, Roy V, Reeder C, et al. Phase 2 trial of single agent MLN9708 in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. Blood 2013;122:1944.
10. Kumar S, Laplant B, Reeder CB, et al. Randomized phase 2 trial of two different doses of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. Blood 2015;126:3050.
11. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. Lancet Oncol 2014;15:1503–1512.
12. Ludwig H, Pönisch W, Egle A, et al. Health-related quality of life in patinets with relapsed/refractory multiple myeloma during treatment with ixazomib-thalidomide-dexamethasone followed by ixazomib maintenance. Blood 2017;130:1857.
13. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;374:1621–1634.
14. Reu FJ, Valent J, Malek E, et al. A Phase I study of ixazomib in combination with panobinostat and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2015;126:4221.
15. Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. Blood 2014;124:1038–1046.
16. Richardson PG, Hofmeister CC, Rosenbaum CA, et al. Twice-weekly oral MLN9708 (ixazomib citrate), an investigational proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide (len) and dexamethasone (dex) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MM): final phase 1 results and phase 2 data. Blood 2013;122:535.
17. Takeda Pharmaceuticals Limited. NINLARO® (ixazomib) capsules, for oral use. Prescribing information, 2015. https://www.ninlarohcp.com/prescribing-information.pdf. 2015.
18. Terpos E., Maouche N, Minarik J, et al. "Real word" data on the efficacy and safety of ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a combined study from Greek, Czech and UK databases. Blood 2017;130:3087.
19. Voorhees P, Mulkey F, Hassoun H, et al. Alliance A061202. a phase I/II study of pomalidomide, dexamethasone and ixazomib versus pomalidomide and dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide and proteasome inhibitor based therapy: phase I results. Blood 2015;126:375.
20. Zweegman S, Holt B van der, Schjesvold FH, et al. Ixazomib-thalidomide-low dose dexamethasone (ITd) induction followed by maintenance therapy with ixazomib or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation. Initial results from the randomized phase II HOVON-126/Nmsg 21.13 trial. Blood 2017;130:433.

8. 7 DARATUMUMAB

Daratumumab je lidská terapeutická IgG1κ monoklonální protilátka cílená proti antigenu CD38, což je membránový glykoprotein o molekulární hmotnosti 46 kDa [Malavasi, 1994]. Tento fylogeneticky zakonzervovaný antigen se ubikvitně nachází na buňkách imunitního systému, ale i na erytrocytech, trombocytech a rovněž na celé řadě dalších tkání [Deaglio, 2001], nicméně míra jeho exprese je zdaleka nejvyšší na plazmatických buňkách, což z něj dělá ideální cíl pro tento typ léčby. Daratumumab, podobně jako jiné monoklonální protilátky, zabíjí cílové buňky pomocí několika mechanismů účinku:

a) protilátkou zprostředkovaná buněčná cytotoxicita (*„ADCC – antibody dependent cellular cytotoxicity"*);

b) komplementem zprostředkovaná cytotoxicita (*„CDC – complement dependent cytotoxicity"*);

c) protilátkou aktivovaná fagocytóza (*„ADCP –antibody dependent cellular phagocytosis"*);

d) přímou indukcí apoptózy, pravděpodobný je i imunomodulační efekt.

Tyto mechanismy účinku jsou podrobně popsány jinde [Jelínek, 2016].

Daratumumab (*„Darzalex; Genmab/Janssen"*) byl vůbec první antiCD38 monoklonální protilátkou schválenou k léčbě MM. V květnu 2016 schválila Evropská léková agentura (EMA) daratumumab v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi nemoci. Následně v dubnu 2017 schválila EMA daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo s bortezomibem a dexametazonem u MM pacientů, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii. V lednu 2018 nejsou zatím pro žádné z výše uvedených indikací stanoveny podmínky úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění v České republice, ani Slovenské republice.

8. 7. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu (MM)

8. 7. 1. 1 Daratumumab u nemocných s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Monoterapie: Daratumumab (Dara) prokázal velmi vysokou účinnost i v monoterapii. První klinická studie fáze 1/2 byla (*„GEN501"*) provedena u pacientů s RRMM, přičemž do její druhé části bylo zařazeno 72 značně předléčených pacientů s mediánem 4 předchozích linií. Při dávce daratumumabu 16 mg/kg bylo dosaženo celkové odpovědi (*overal response rate*, ORR) u 36 % pacientů, medián přežití bez progrese (PFS) byl 5,7 měsíce, jednoleté celkové přežití (OS) 77 % [Lokhorst, 2015]. Studie fáze