proLékaře.cz | 10.11.2026

8. Léčba mnohočetného myelomu

Zde uvádíme přehled účinných používaných léků. Dostupné analýzy ze světa i naše vlastní v ČR a SR potvrzují prodloužení dlouhodobého přežití (*Brožová, 2017; Hájek, 2016; Kumar, 2008; Krejčí, 2008*). Zdůrazňována jsou profylaktická opatření, postupy redukce léků. V textu jsou podrobněji popsány nejúčinnější léky, schválené v Evropské unii a používané v ČR a SR, i zástupci nových léků a léčebných režimů, které očekávají schválení v dohledné době. U léků, které se používají dlouhodobě (alkylační léky, glukokortikoidy, thalidomid, bortezomib, …), je dokladovaný text omezen jen na souhrnné informace.

Imunomodulační léky (thalidomid, lenalidomid a pomalidomid) tuto kapitolu otevírají. Jde o velmi účinnou skupinu léků, která se stala základem kombinovaných režimů především s inhibitory proteasomu a monoklonálními protilátkami. Ve druhé skupině jsou seřazeny proteasomové inhibitory bortezomib, karfilzomib a ixazomib. Třetí skupinou léků, která je v ČR používána nejkratší dobu nicméně s mimořádně vysokou účinností obzvláště v kombinovaných režimech, jsou monoklonální protilátky daratumumab, isatuximab, elotuzumab. Nejnověji jsou uvedeny bispecifické protilátky a CAR-T terapie s mimořádným účinkem, které jsou postupně registrovány a zaváděny do praxe v EU.

Naše zkušenosti s novou generací imunoterapie nabývají především díky významnému množství klinických studií realizovaných v ČR. Zkušenosti ve Slovenské republice jsou zatím limitované.

8.1. THALIDOMID

8.1.1. Mechanizmus účinku IMiDů

Prvním zástupcem skupiny imunomodulačních léků (IMiDů) pro léčbu MM je thalidomid. Mechanizmus účinku thalidomidu (a všech IMiDů) je pleitropní. Kromě imunomodulační aktivity má též anti-angiogenní účinek, vede k regulaci klíčových cytokinů a má též protizánětlivý a anti-proliferační efekt (*Quach, 2010; Minařík, 2022*). Příčinou takto širokého spektra účinků je vazba IMiDů na protein zvaný cereblon. IMiDy se vážou cestou cereblonu na ligázový komplex ubikvitinu E3 a modulují jeho substrátovou specifitu, což vede k degradaci bílkovin (transkripčních faktorů) specifických pro onemocnění – Ikaros (IKZF1) a Aiolos (IKZF3). Ubikvitinace a následná degradace IKZF1 a IKZF3 má za následek apoptózu myelomových buněk (*Krönke, 2014; Lu, 2014*). Protože je aktivita cereblonu poměrně široká, vede navázání IMiDů též k širšímu ovlivnění nitrobuněčných pochodů (*Ito, 2019*).

8.1.2. Současné postavení thalidomidu

V České republice se používá thalidomid u MM od roku 2000, od roku 2007 je registrován v EU. Kvůli svým nežádoucím účinkům (zejména kvůli teratogenitě) je jeho podání vázáno na předchozí schválení úhrady pojišťovnou. Posun účinnějších IMiDů (lenalidomidu a pomalidomidu) do časnějších linií léčby vede k postupnému opouštění léčby thalidomidem. V současnosti je jeho hlavní indikací primoléčba nemocných před autologní transplantací krvetvorných buněk v režimu VTD, i zde se brzy očekává jeho nahrazení účinnějšími režimy (*Rosiňol, 2012; Moreau, 2016*). Kromě indukční terapie u transplantabilních nemocných je thalidomid používán ve specifických situacích, jako je léčba vysoce rizikového onemocnění s leukemizací (režim VTD-PACE), případně v kombinovaných režimech v pozdních fázích onemocnění, a to jak s cytostatiky (melfalan, cyklofosfamid, doxorubicin), tak i s novými léky (karfilzomib, ixazomib, daratumumab, isatuximab, pomalidomid) (*Sonneveld, 2015*).

Na Slovensku je situace obdobná, thalidomid je registrovaný, ale nekategorizovaný. Používán je v současnosti na výjimku Ministerstva zdravotnictví Slovenské republiky v 1. linii léčby u transplantabilních nemocných (VTD nebo D-VTD) a v relapsu onemocnění (např. VTD-PACE).

8.1.3. Vedlejší účinky a tolerance thalidomidu

Pro široké spektrum vedlejších účinků je použití thalidomidu provázeno řadou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení jeho teratogenního účinku. K použití thalidomidu je proto vázán bezpečnostní program, který musí být vždy dodržen (*Hájek, 2005*).

Mezi časté léčbu komplikující nežádoucí účinky thalidomidu patří: senzomotorická polyneuropatie, tromboembolizmus, zácpa, ospalost, třes, suchá kůže a sliznice, alergický exantém. Nejdůležitější z nich je senzomotorická polyneuropatie, jejíž vznik je závislý na kumulativní dávce thalidomidu. Neexistuje prevence a jediným protiopatřením je včasné zastavení léčby. Pro thalidomidovou neuropatii je charakteristické, že její reverzibilita je malá a ke zlepšení stavu dochází po dlouhé době. Druhým nejvýznamnějším rizikem použití thalidomidu je zvýšená četnost tromboembolických komplikací zejména při použití kombinovaných režimů. Existuje proto doporučení povinné profylaxe tromboembolické nemoci nejčastěji s využitím nízkomolekulárního heparinu nebo kyseliny acetylsalicylové dle rizikovosti nemocných (viz kapitola 16). Dalším nepříjemným vedlejším účinkem je zácpa. Především u starších nemocných a nemocných užívajících analgetika s podobným vedlejším účinkem může při nepozornosti vzniknout až ileózní stav.

Méně závažné nežádoucí účinky – třes, suchá kůže a sliznice, spavost – se při nižších dávkách vyskytují ojediněle a dobře reagují na snížení dávky. Ojediněle se

proLékaře.cz | 10.11.2026

rovněž vyskytuje alergická reakce v podobě generalizovaného zarudnutí kůže. Hematologická toxicita je minimální a zpravidla může provázet léčbu jen nekomplikovaná neutropenie a výjimečně trombocytopenie (*Hájek, 2005*).

Thalidomid nemusí být redukován v případě renální insuficience (viz kapitola 12) nicméně v meta-analýze bylo prokázáno, že u nemocných s kreatininem nad 176 µmol/l je snížen jeho přínos pro nemocné s MM z pohledu intervalu PFS, zatímco celkové přežití není ovlivněno (*Fayers, 2011*).

8.1.4. Dávkování thalidomidu

Optimální dávka je zpravidla 100 mg denně večer před spaním. I malé dávky 50–100 mg denně mají u jisté podskupiny nemocných významnou léčebnou účinnost (*Durie, 2002; Maisnar, 2007*). Toxicita thalidomidu zpravidla nedovolí delší než roční použití thalidomidu u více než poloviny nemocných.

8.1.5. Doporučení pro léčbu thalidomidem

- **Thalidomid je dnes u MM nahrazen účinnějšími a lépe snášenými léky ze stejné skupiny imunomodulačních léků v kombinovaných režimech (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění v kombinovaných režimech (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po dobu léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Polyneuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem thalidomidu. Časná redukce dávky a zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program daný regulačními úřady (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

Literatura

1. Brožová L, Jarkovský J, Pour L, et al. Asymptomatický a léčbu vyžadující mnohočetný myelom – data z českého Registru monoklonálních gamapatií. Klin Onkol. 2017;30:2S51–2S59.
2. Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. Semin Oncol. 2002;29:34–38.
3. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood. 2011;118:1239–1247.
4. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M. Thalidomid. Klinická farmakologie a farmacie. 2005;19:43–46.
5. Hájek R, Jarkovský J, Campioni M, et al. Long-term outcomes and treatment patterns in patients with symptomatic multiple myeloma in the real-world setting: a retrospective analysis of the Czech RMG Registry. Value in Health. 2016;19:A158.
6. Ito T, Handa H. Cereblon as primary target for IMiDs. Rinsho Ketsueki. 2019;60:1013–1019.
7. Krejci M, Hajek R, Adam Z, et al. Significant improvement of long-term survival after autologous transplantation in multiple myeloma patients: a single centre experience. Bone Marrow Transplant. 2008;41:1358.
8. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. Science. 2014;343:301–305.
9. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008;111:2516–2520.
10. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. Science. 2014;343:305–309.
11. Maisnar V, Radocha J, Büchler T, et al. Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. Eur J Haematol. 2007;79:305–309.
12. Minařík J. Imunoterapie u mnohočetného myelomu. Farmakoterapie. 2022;18(Suppl 2):58–69.
13. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood. 2016;127:2569–2574.
14. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. Leukemia. 2010;24:22–32.
15. Rosiñol L, Oriol A, Teruel, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood. 2012;120:1589–1596.
16. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2015;125:449–456.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.2. LENALIDOMID

Lenalidomid je analog thalidomidu patřící do skupiny imunomodulačních látek (IMiDs). Mechanizmus účinku je shodný s thalidomidem, má však *in vitro* výrazně vyšší imunomodulační a tumoricidní efekt než thalidomid. Přínos lenalidomidu v léčbě MM je dán jeho mimořádnou účinností, příznivým toxickým profilem a perorální aplikací. Po evropské registraci v červnu 2007 získal lenalidomid (Revlimid®, Celgene) úhradu u relabujícího a refrakterního MM v České republice v prosinci 2008 (na Slovensku v dubnu 2009), avšak v ČR i SR s významným omezením počtu cyklů (max. 8). K nápravě došlo v SR v dubnu 2016 a v ČR v prosinci 2016, od kdy je léčba lenalidomidem hrazena až do progrese nebo do nepřijatelné toxicity.

Od února 2015 získal lenalidomid registraci EMA pro léčbu nově diagnostikovaného MM (NDMM) a od června 2017 pro udržovací léčbu po autologní transplantaci. V ČR získal lenalidomid úhradu u nově diagnostikovaného onemocnění v rámci režimu VRD pro netransplantabilní nemocné v roce 2021, u transplantabilních pacientů má od 10. 6. 2020 roku úhradu pro udržovací léčbu po autologní transplantaci. V současnosti jsou však obě úhrady dočasné v režimu VILP, plné schválení se očekává pro udržovací terapii v roce 2024, pro indukci VRD v roce 2025.

Na Slovensku je nyní dostupný lenalidomid pouze ve formě generických náhrad. Od dubna 2017 je k dispozici léčba lenalidomidem s kortikoidem pro nově diagnostikované nemocné nevhodné *pro provedení diagnostikované nemocné nevhodné* k provedení autologní transplantace. Ve stejné indikaci je dostupný režim VRD od června 2023 od kdy je rovněž hrazena udržovací monoterapie lenalidomidem u nemocných po provedení autologní transplantaci krvetvorných buněk.

8.2.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

8.2.1.1. Lenalidomid u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Lenalidomid získal na podkladě výjimečných výsledků řady klinických studií stěžejní postavení v kombinované léčbě s novými léky u relabujícího i nově diagnostikovaného MM.

MONOTERAPIE: V monoterapii se v současnosti lenalidomid mimo udržovací terapii po autologní transplantaci nepoužívá.

LENALIDOMID S DEXAMETAZONEM: Režim lenalidomid s dexametazonem (Len/Dex) oproti dexametazonu v monoterapii (Dex) u relabovaného MM byl hodnocen v registračních studiích fáze III: MM-009 (USA) a MM-010 (Evropa). Výsledky jednoznačně potvrdily lepší účinnost kombinace Len/Dex pro všechny sledované klíčové parametry (*Weber, 2007; Dimopoulos, 2007*). Vzhledem k dalšímu dramatickému zlepšení léčebné odezvy i ukazatelů přežití při použití kombinovaných režimů je v současnosti dvojkombinace s dexametazonem používána minimálně, především u nemocných nevhodných k léčbě intenzívnějším režimem.

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Dosud proběhla celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s lenalidomidem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR.

KOMBINACE S KONVENČNÍMI CYTOSTATIKY: Kombinace s konvenčními cytostatiky je v současnosti doporučována výjimečně, u nemocných, u nichž není možné použít účinnější režim s novými léky.

KOMBINACE S INHIBITORY PROTEASOMU: Kombinované režimy s inhibitory proteasomu představují vysoce účinné léčebné přístupy. Režim VRD dosáhl ve studii fáze II léčebné odezvy 64 % s mediánem PFS 9,5 měsíce a OS 30 měsíců (*Richardson, 2014*). Vzhledem k vysoké předléčenosti nemocných bortezomibem v primoléčbě a pro riziko rozvoje periferní neuropatie jde však v současnosti o méně preferovaný režim (*Dimopoulos, 2021*). Vysokého léčebného účinku s ORR přes 70 % a PFS přesahujícím 20 měsíců dosahují režimy s karfilzomibem (KRD) a ixazomibem (IRD), a to jak v klinických studiích (*Stewart, 2015; Moreau, 2016*), tak i v podmínkách běžné klinické praxe (*Minařík, 2021; Minařík, 2022; Stork, 2023*). Blíže jsou tyto režimy popsány u jednotlivých léků.

KOMBINACE S MONOKLONÁLNÍMI PROTILÁTKAMI: Zejména kombinace DRd (daratumumab, lenalidomid, dexametazon) je v současnosti považována za jeden z nejúčinnějších režimů pro léčbu RRMM s ORR 92,9 % a mediánem PFS 44,5 měsíce (*Dimopoulos, 2016; Bahlis, 2020*). Blíže jsou kombinované režimy rozvedeny u jednotlivých nových léků.

Vzájemné přímé srovnání tripletů nebylo v klinických studiích hodnoceno, z metaanalýz a nepřímých srovnání se jako nejpřínosnější jeví kombinace DRd, záleží však též na zvažovaném léčebném cíli, tedy dosažení hloubky léčebné odezvy či ukazatelů přežití (*van Beurden-Tan, 2017, 2023*). U kombinace s ixazomibem a elotuzumabem byl prokázán efekt i na onemocnění s nepříznivým cytogenetickým profilem. Obecně jsou pro pacienty nepříznivými prognostickými ukazateli (nepříznivé cytogenetické změny, přítomnost extramedulárního onemocnění) doporučovány také jiné režimy než DRd, který nepřekonává jejich negativní prognostický dopad (*Jelínek, 2022*) a ve srovnání s jinými triplety neposkytuje zásadně lepší výsledky na rozdíl od nemocných se standardním rizikem.

8.2.1.2. Lenalidomid u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

MONOTERAPIE: Klinické studie s monoterapií u NDMM nebyly z etických důvodů provedeny.

proLékaře.cz | 10.11.2026

Lenalidomid pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

LENALIDOMID S DEXAMETAZONEM: Základní dvojkombinace Len/Dex byla testována v klinické studii SWOG SO232 a ECOG E4A03 s dosažením celkového přežití ve 2 letech od zahájení léčby v 91 % (*Rajkumar, 2007; Kumar, 2011*).

Přímé randomizované srovnání režimu Len/Dex do progrese oproti ramenu Len/Dex po dobu 18 cyklů (72 týdnů) i oproti ramenu MPT (melfalan, prednison, thalidomid) ve studii FIRST potvrdilo superioritu kontinuálního podávání Len/Dex se signifikantním prodloužením PFS (26 vs. 21,0 vs. 21,9 měsíce) s takřka dvojnásobným 4letým PFS (32,6 vs. 14,3 vs. 13,6 %). Celkové přežití bylo obdobné v rameni RD (59,1 měsíců) jako v rameni RD18 (62,3 měsíců) a signifikantně delší než v rameni MPT (49,1 měsíců) (*Benboubker, 2014; Hulin, 2016; Facon, 2018*). Metaanalýza randomizovaných klinických hodnocení potvrdila přínos lenalidomidu podávaného do progrese jak z hlediska PFS, tak z hlediska OS ve srovnání s ostatními režimy dříve používanými v první linii léčby: VMP, MPT, MP (*Weisel, 2017*).

Díky dobré toleranci perorálního režimu s absencí významnějších toxicit je kombinace RD doporučována zejména pro starší fragilní nemocné, v současnosti jsou však i pro tyto nemocné preferovány účinnější kombinované režimy.

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s lenalidomidem.

KOMBINACE S KONVENČNÍMI CYTOSTATIKY: Vzhledem k hematologické toxicitě a zejména pro vynikající účinnost kombinovaných režimů lenalidomidu s novými léky není rutinně doporučována kombinace lenalidomidu s konvenčními cytostatiky v primoléčbě MM. U kombinace perorálního melfalanu s lenalidomidem navíc existuje zvýšené riziko sekundárních primárních nádorů a tento režim by neměl být používán.

KOMBINACE S INHIBITORY PROTEASOMU: Přímé randomizované srovnání režimů RD a VRD v primoléčbě potvrdilo superioritu tripletu VRD při srovnání léčebné odezvy (ORR 82 vs. 72 %) i přežití (medián PFS 43 vs. 30 měsíců, medián OS 75 vs. 64 měsíců) (*Durie, 2017*). Toxicita kombinovaného režimu byla vyšší než režimu Len/Dex zejména pro přítomnost periferní neuropatie, přesto nepřekročila očekávanou toxicitu pozorovanou u režimů s bortezomibem. Kombinace s karfilzomibem u nemocných bez přítomnosti rizikových cytogenetických abnormalit vedla ve studii ENDURANCE k obdobným výsledkům jako v rameni VRD (*Kumar, 2020*). Oba režimy (KRD i VRD) měly medián PFS 34 měsíců, v rameni s karfilzomibem však byla zaznamenána vyšší toxicita. Obdobný medián PFS (35 měsíců) měla též kombinace s ixazomibem (IRD) v primoléčbě netransplantabilních nemocných (*Facon, 2021*).

KOMBINACE S MONOKLONÁLNÍMI PROTILÁTKAMI: V randomizované klinické studii MAIA byla srovnávána kombinace DRd (daratumumab, lenalidomid, dexametazon) oproti dvojkombinaci Len/Dex (*Facon, 2019*). Nemocní v rameni DRD dosáhli mediánu PFS 61,9 vs. 34,4 měsíce. Celková léčebná odezva byla rovněž vyšší v rameni s daratumumabem (92,9 vs. 81,3 %; $p < 0,001$), stejně jako procento nemocných s dosaženou kompletní remisí (47,6 vs. 24,9 %; $p < 0,001$) či negativitou minimální zbytkové choroby (24,2 vs. 7,3 %; $p < 0,001$) (*Facon, 2019*).

V současnosti probíhají klinická hodnocení studující kombinace režimu Len/Dex s dalšími novými léky, a to jak v trojkombinačních, tak i v čtyřkombinačních režimech.

Lenalidomid pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Řada studií vč. fáze III dokladovala účinnost režimu Len/Dex u nově diagnostikovaného MM před autologní transplantací krvetvorných buněk, zásadním klinickým přínosem jsou ale jednoznačně kombinované režimy se zařazením nových léků.

Režim VRD s bortezomibem dosáhl celkové léčebné odpovědi až 100 % s vysokým podílem CR/nCR (52 %) (*Richardson, 2010*). Obdobné výsledky s vysokým podílem CR potvrdila i studie IFM (*Roussel, 2011*) a studie SWOG S0777 (*Durie, 2017*). Kombinace s karfilzomibem v indukčním režimu KRD oproti VRD u transplantabilních nemocných s přítomností rizikových cytogenetických aberací již nevedlo k dalšímu zlepšení sledovaných ukazatelů léčebné odezvy ani přežití (*Gaballa, 2022*), obdobné výsledky měla též studie FORTE (*Gay, 2021*). Ke zlepšení klíčových ukazatelů však došlo ve studii fáze 2 GRIFFIN, v níž byl ke kombinaci VRD přidán daratumumab (*Voorhees, 2020*). Léčebná kombinace D-RVD oproti režimu VRD dosáhla po autologní transplantaci vyššího procenta sCR (62,6 vs. 45,4 %; $p = 0,0177$), i procenta negativity minimální zbytkové choroby (51,0 vs. 20,4 %; $p < 0,0001$). Studie srovnávající pokračující indukci VRD (celkem 8 cyklů) s udržovací terapií lenalidomidem oproti 3 cyklům indukce VRD s konsolidací ASCT a udržovací terapií lenalidomidem vyzněla ve prospěch vysokodávkované terapie s podporou ASCT. I přes nepochybný přínos kombinovaného režimu VRD zatím zůstává léčba pomocí ASCT zlatým standardem (*Attal, 2017*). Podobný výstup výsledky přinesla i studie FORTE srovnávající KRD s ASCT oproti 12 cyklům KRD či režimu KCD s ASCT (*Gay, 2021*), která je podrobněji popsaná v kapitole 8.5.

Další kombinované režimy jsou předmětem klinických hodnocení.

8.2.2. Sběr kmenových buněk a autologní transplantace

Pro riziko negativního dopadu lenalidomidu na výtěžnost sběru krvetvorných buněk je doporučeno, aby byl sběr k autologní transplantaci proveden nejpozději po 4 cyklech chemoterapie s lenalidomidem (*Paripati, 2008; Kumar, 2009; Cavallo, 2011*).

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.2.3. Udržovací léčba

U nemocných po ASCT byl jednoznačně dokladován přínos udržovací terapie lenalidomidem v několika studiích. Podávání lenalidomidu vedlo ke zvýšení podílu nemocných s CR a VGPR a též k signifikantnímu prodloužení PFS (*Attal, 2012; McCarthy, 2012; Palumbo, 2014*). Metaanalýza zahrnující celkem 1208 nemocných z 3 velkých studií potvrdila prodloužení PFS při udržovací terapii lenalidomidem oproti placebu či sledování nemocných (52,8 vs. 23,5 měsíce) a byl prokázán též signifikantní přínos pro celkové přežití (medián při udržovací terapii lenalidomidem nedosažen oproti 86 měsícům, 7leté přežití 62 vs. 50 %, HR 0,75; p = 0,001) (*McCarthy, 2017*). Další podrobnosti o udržovací léčbě jsou k dispozici v kapitole 11.

8.2.4. Jiná závažná pozorování

Výraznou předností lenalidomidu je, že nezpůsobuje ani dále nezhoršuje periferní polyneuropatii (PNP) související s předchozí léčbou thalidomidem či bortezomibem (*Delforge, 2009, 2010*). Optimalizace a snížení dávky lenalidomidu s dexametazonem (s případným vynecháním v průběhu léčby) je přínosné pro starší nemocné s horší kondicí (*Larocca, 2021*). Kombinace Len/Dex je účinná a dobře tolerovaná u pacientů s renálním selháním, je však nutné příslušné snížení dávky lenalidomidu. Kombinace Len/Dex vedla ke zlepšení renálních funkcí u většiny (72 %) pacientů se středně těžkým a těžkým stupněm selhání (*Weber, 2008; Dimopoulos, 2010*).

Analýzy studií s dlouhodobým podáváním lenalidomidu prokázaly vyšší výskyt sekundárních malignit (cca 2–7 %). Pozdější metaanalýza prokázala, že vyšší incidence sekundárních malignit je specifická především pro kombinaci s melfalanem, proto kombinace melfalanu s lenalidomidem není doporučována (*Palumbo, 2014*).

U nemocných léčených lenalidomidem je doporučeno vyšetřit před zahájením léčby serologii na hepatitidu B a v případě pozitivního nálezu zvážit vhodnou profylaxi. Bližší data o incidenci reaktivace hepatitidy B, případně výsledky klinických hodnocení nicméně nejsou k dispozici.

Režim Len/Dex nepřekonává negativní dopad vysoce rizikových cytogenetických změn. Všechny režimy s přidáním dalšího účinného léku u RRMM dosahují významně lepších výsledků léčby u high-risk onemocnění než samotný režim Len/Dex. U NDMM i u RRMM by proto měla být použita účinnější trojkombinace vždy, když je k dispozici.

8.2.5. Vedlejší účinky a tolerance lenalidomidu

Použití lenalidomidu je provázeno řadou vedlejších účinků a potřebou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho potenciálně teratogenního účinku. Existuje Program prevence početí, který je podmínkou podávání léku a je schválen na úrovni EMA a národních regulačních agentur (SÚKL, ŠÚKL), podobně jako u ostatních imunomodulačních léků. Nemocní musí být o této skutečnosti informováni.

Nejčetnější z nežádoucích účinků je hematologická toxicita – neutropenie (35 %), trombocytopenie (13 %), anémie (11 %), dále pak tromboembolická nemoc (16 %) a pneumonie (9 %). Neutropenie se vyskytly u 76 % pacientů v průběhu 12 měsíců. Stupeň 3 a 4 myelotoxicity dle NCI (CTCAE v 4.03) byl pozorován u 35,4 % a 13 % pacientů. Myelosuprese v souvislosti s léčbou lenalidomidem je obecně předvídatelná a řešitelná např. pomocí redukce dávky či podpory růstových faktorů (*Lonial, 2009; Palumbo, 2011*). S výskytem neutropenie souvisí i častější výskyt infekčních komplikací (*Dimopoulos, 2007; Weber, 2007*).

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolické nemoci (TEN) je nutné profylaktické zajištění všech nemocných antikoagulační léčbou po celou dobu léčby lenalidomidem v závislosti na stupni rizika pacienta. Incidence TEN u pacientů léčených Len/Dex ve studiích MM-009/MM-010 byla 16 % (tromboprofylaxe nebyla v protokolu požadována). Profylaxe nízkomolekulárním heparinem nebo nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové efektivně redukují riziko TEN k 2–5 % (*Palumbo, 2008; Klein, 2009; Kneppers, 2010*). Doporučené postupy k profylaxi TEN pro různé rizikové kategorie jsou rozebrány v samostatné kapitole.

Ostatní vedlejší účinky lenalidomidu jsou klinicky zpravidla nezávažné. Častěji byly pozorovány např. únava, nespavost, průjem a svalové křeče. Bezpečnostní profil je u starších i mladších (dospělých) pacientů podobný (*Ishak, 2008; Lonial, 2009; Dimopoulos, 2011*).

8.2.6. Dávkování lenalidomidu

Dávkování lenalidomidu dle SPC je doporučeno perorálně v dávce 25 mg denně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v rámci 28denního léčebného cyklu. Je třeba zvá-

Tab. 8.2.1. Úpravy dávek lenalidomidu při trombocytopenii.

Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
poprvé klesne na < 30×10^9/l	přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 30×10^9/l	pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1
při každém následném poklesu pod 30×10^9/l	přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 30×10^9/l	pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina 2 nebo 3) jednou denně nepodávat méně než 5 mg/den.

proLékaře.cz | 10.11.2026

Tab. 8.2.2. Úpravy dávek lenalidomidu při neutropenii.

Pokud počet neutrofilů	Doporučená léčba
poprvé klesne na < 0,5×10⁹/l	přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 0,5×10⁹/l (když je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou)	pokračování léčby počáteční dávkou lenalidomidu jednou denně
vrátí se na ≥ 0,5×10⁹/l (když jsou pozorovány i jiné hematologické toxicity závislé na dávce než neutropenie)	pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1 jednou denně
při každém následném poklesu pod < 0,5×10⁹/l	přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 0,5×10⁹/l	pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina –1, –2 nebo –3) jednou denně minimální dávka 5 mg/den

Tab. 8.2.3. Úpravy dávek lenalidomidu při poruše funkce ledvin.

Funkce ledvin (clearance kreatininu-CLcr)	Úprava dávky
střední porucha funkce ledvin (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg jednou denně
těžká porucha funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	15 mg obden
konečné stadium onemocnění ledvin (*end stage renal disease* – ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně, v den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze

žit i věk pacientů a přiměřenou dávku dexametazonu (*San Miguel, 2007; Dimopoulos, 2011*). Úpravy dávky lenalidomidu dle SPC jsou nutné v případě projevů myelotoxicity stupně 3 a 4 a trombocytopenie (tab. 8.2.1, 8.2.2). V kombinovaných režimech je dávku možné adekvátně upravit a v případě potřeby včas použít růstový faktor pro granulocyty (*Mateos, 2008*). Vzhledem ke skutečnosti, že téměř 70 % lenalidomidu je vylučováno v nezměněné formě ledvinami, je u pacientů s renálním selháním (střední, těžká porucha funkce ledvin či konečné stadium onemocnění ledvin) doporučeno redukovat dávku lenalidomidu (tab. 8.2.3). Během léčby je doporučeno pravidelně sledovat renální funkce (*Niesvizky, 2007*). Při odpovídající redukci dávky kombinace Len/Dex lze tuto kombinaci bezpečně použít i u nemocných s renální insuficiencí. Pro udržovací léčbu po autologní transplantaci je doporučena dávka 10 mg denně ve 28denním cyklu (bez týdenní pauzy).

8.2.7. Doporučení pro léčbu lenalidomidem

- **Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu i k léčbě nově diagnostikovaného onemocnění nejméně v kombinaci s dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia); je indikován k udržovací léčbě po provedení autologní transplantace (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním třetího léku s biologickým mechanizmem účinku prokázaly u předléčených nemocných i u nově diagnostikovaného onemocnění zásadní zlepšení léčebného účinku i prognózy. Trojkombinace léků mají vyšší účinnost než dvojkombinace Len/Dex (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Dle doporučení myelomové sekce ČHS by měly být proto kombinované režimy upřednostňovány.**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Před zahájením léčby lenalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rovněž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučené realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem u pacientů s NDMM je relativně kontraindikovaná, neboť zvyšuje riziko vzniku sekundárních malignit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (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;366:1782–1791.
2. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Study IFM. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017;376:1311–1320.
3. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014;371:906–917.
4. Cavallo F, Bringhen S, Milone G, et al. Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed

proLékaře.cz | 10.11.2026

multiple myeloma after lenalidomide induction therapy. Leukemia. 2011;25:1627–1631.
5. Delforge M, Facon T, Bravo ML, et al. Lenalidomide plus dexamethasone has similar tolerability and efficacy in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients with or without history of neuropathy. Blood. 2009;114: 3873.
6. Delforge M, Blau IW, Hernandez MT, et al. Post-approval safety study (PASS) of lenalidomide compared with other treatments in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: evaluation of peripheral neuropathy in the first 1,011 patients. Blood. 2010;116:1939.
7. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357:2123–2132.
8. Dimopoulos MA, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The eficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed/and refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. Cancer. 2010;116:3807–3814.
9. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. Leukemia. 2011;25:749–760.
10. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319–1331.
11. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Hemasphere. 2021;5(2):e528.
12. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389:519–527.
13. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the randomized phase 3 FIRST trial. Blood. 2018;131:301–310.
14. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2019;380:2104.
15. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2021;137(26):3616–3628.
16. Gaballa MR, Ma J, Rauf M, et al. KRD vs. VRD as induction before autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for high-risk multiple myeloma. Bone Mar Transplant. 2022;57(7):1142–1149.
17. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(12):1705–1720.
18. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. J Clin Oncol. 2016;34:3609–3617.
19. Ishak J, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Declining rates of adverse events and dose modifications with lenalidomide in combination with dexamethasone. Blood. 2008;112: 3708.
20. Jelinek T, Sevcikova T, Zihala D, et al. Limited efficacy of daratumumab in multiple myeloma with extramedullary disease. Leukemia. 2022;36(1):288–291.
21. Klein U, Kosely F, Hilleangass J, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. Ann Hematol. 2009;88:67–71.
22. Kneppers E, Lokhorst HM, Eeltink CM, et al. Analysis of eficacy and prognostic factors of lenalidomide treatment as part of a Dutch compassionate use program. Clin Lymfoma Myeloma Leuk. 2010;10:138–143.
23. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide, lenalidomide or bortezomib containing regimens. Blood. 2009;114:1729–1735.
24. Kumar SK, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: results from a phase 2 trial. Am J Hematol. 2011;86:640–645.
25. Kumar S, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2020;21:1317–1330.
26. Larocca A, Bonello F, Gaidano G, et al. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2021;137(22): 3027–3036.
27. Lonial S, Baz R, Swern AS, et al. Neutropenia is predictable and early event in affected patients with relapse/refractory multiple myeloma treated with lenalidomide in combination with dexamethasone. Blood. 2009;114: 2879.
28. Mateos MV, García-Sanz R, Colado E, et al. Should prophylactic granulocyte-colony stimulating factor be used in multiple myeloma patients developing neutropenia under lenalidomide-based therapy? Br J Haematol. 2008;140:324–326.
29. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366:1770–1781.
30. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2017;35:3279–3292.
31. Minarik J, Pika T, Radocha J, et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice. BMC Cancer. 2021;21:73.
32. Minarik J, Radocha J, Jungova A, et al. Ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma in routine clinical practice: extended follow-up analysis and the results of subsequent therapy. Cancers. 2022;14(20):5165.
33. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;374(17):1621–1634.
34. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse eventsevaluation of treatment-naive patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. Br J Haematol. 2007;138:640–643.
35. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008;22:414–423.
36. Palumbo A, Adam Z, Kropff M, et al. A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide (Len) combined with melphalan and prednisone folowed by continuous lenalidomide maintenance (MPR-R) in patients ≥ 65 years(yrs) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated results from pts aged 65-75 yrs enrolled in MM-015. Blood. 2011;118:475.
37. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. J Clin Oncol. 2014;32:634–640.
38. 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;15:333–342.
39. Paripati H, Stewart AK, Cabous S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. Leukemia. 2008;22:1282–1284.
40. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomised trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide

proLékaře.cz | 10.11.2026

plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. Blood. 2007;110:74.
41. Richardson P, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2010;116: 679–686.
42. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. Blood. 2014;123:1461–1469.
43. Roussel M, Facon T, Moreau P, et al. Firstline treatment and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients. Recent Results Cancer Res. 2011;183:189–206.
44. San Miguel, Dimopoulos M, Weber D, et al. Dexamethasone dose adjustment seem to result in better efficacy improved tolerability in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who are treaeted with lenalidomide/dexamethasone (MM009/010 sub- analysis). Blood. 2007;110:2712.
45. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372(2):142–152.
46. Stork M, Spicka I, Radocha J, et al. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma – real world evidence analysis. Ann Hematol. 2023, in press.
47. Van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2017;35(12): 1312–1319.
48. Van Beurden-Tan CHY, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. Multinomial network meta-analysis using response rates: relapsed/refractory multiple myeloma treatment rankings differ depending on the choice of outcome. BMC Cancer. 2022;22:591.
49. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020;20;136(8):936–945.
50. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007;357:2133–2142.
51. Weber DM, Spencer A, Wang M, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. J Clin Oncol. 2008;26:8542.
52. Weisel K, Doven C, Dimopoulos M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2017;58:153–161.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.3. POMALIDOMID A NOVÁ GENERACE IMUNOMODULAČNÍCH LÉKŮ

Pomalidomid je lék z třídy imunomodulačních přípravků (immunomodulatory drugs – IMiDs).

Díky své modifikované chemické struktuře má několik výhod oproti ostatním imunomodulačním lékům. Nemá zkříženou rezistenci k thalidomidu a lenalidomidu, je velmi dobře tolerován a není nutná redukce dávky u renálního selhání (*Siegel, 2012; Mark, 2014*).

Na základě výsledků studie MM-002 byl v roce 2013 pomalidomid (*Pomalyst v USA, Imnovid v EU*) registrován zrychlenou procedurou v USA a v témže roce na základě studie MM-003 také v EU. V České republice byl pomalidomid v režimu dočasné úhrady od července 2015, plnou úhradu získala dvojkombinace PD od prosince 2018. Od 3. 6. 2021 získala úhradu trojkombinace PVD (pomalidomid, bortezomib, dexametazon), úhradu má od ledna 2023 trojkombinace EloPD (elouzumab, pomalidomid, dexametazon) a od 1. 6. 2023 trojkombinace IsaPD (isatuximab, pomalidomid, dexametazon).

Na Slovensku je v současnosti pomalidomid kategorizovaný pouze v režimu Pd a to ve 3. a 4. linii nemocných s relabovaným a refrakterním MM.

8.3.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

8.3.1.1. Pomalidomid u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Pomalidomid má v monoterapii RRMM významný protinádorový účinek. Vzhledem k významně lepší účinnosti kombinovaných režimů však není monoterapie doporučována.

POMALIDOMID S DEXAMETAZONEM: Zásadní jsou výstupy z první randomizované studie fáze III MM-003 u nemocných po selhání léčby jak bortezomibem, tak lenalidomidem. Režim Pom/Dex měl oproti monoterapii dexametazonem signifikantní přínos na prodloužení PFS intervalu (medián 4,0 vs. 1,9 měsíce; HR 0,48; p < 0,0001) a rovněž prodloužení mediánu celkového přežití (12,7 vs. 8,1 měsíce; HR 0,74; p = 0,028) (*San Miguel, 2013*). Prodloužení mediánu celkového přežití bylo ještě významnější při zohlednění crossover, ke kterému došlo v této studii u téměř poloviny (48 %) pacientů v kontrolním rameni (12,7 vs. 5,7 měsíce; HR 0,52) (*Morgan, 2015*).

KOMBINOVANÉ REŽIMY:

KOMBINACE S KONVENČNÍMI CYTOSTATIKY: V našich podmínkách lze zvažovat přidání cyklofosfamidu k režimu Pom/Dex, který v klinické randomizované fázi II (medián předchozích linií 4) významně zvýšil účinnost režimu (ORR 65 vs. 39 %) (*Baz, 2016*). Obdobně jako u lenalidomidu je kombinace pomalidomidu s konvenčními cytostatiky v současnosti doporučována u nemocných, u nichž není možné použít účinnější režim s novými léky.

KOMBINACE S INHIBITORY PROTEASOMU: Kombinace pomalidomidu s bortezomibem a dexametazonem oproti dvojkombinaci bortezomibu s dexametazonem byla testována v klinické studii fáze II u RRMM refrakterních na lenalidomid, kde dosáhla ORR 86 % vč. významného počtu kompletních remisí (≥ 22 %) a PFS v délce 13,7 měsíců (*Paludo, 2017*). Ve studii OPTIMISMM, srovnávající režim PVD s dvojkombinací bortezomib a dexametazon, vedlo podání režimu PVD k signifikantně delšímu mediánu PFS (11,2 vs. 7,10 měsíce; p < 0,0001) (*Richardson, 2019*). Výsledky dalších kombinací – s karfilzomibem či ixazomibem – byly publikovány ve studiích fáze 2, případně jsou ještě předmětem probíhajících klinických hodnocení (*Shah, 2015; Sonneveld, 2022; Krishnan, 2018; Dimopoulos, 2022*).

KOMBINACE S MONOKLONÁLNÍMI PROTILÁTKAMI: Kombinované režimy s monoklonálními protilátkami prokázaly signifikantní přínos přidání protilátky. U nemocných předléčených lenalidomidem dosáhla kombinovaná léčba s daratumumabem ve studii fáze 2 v režimu DPD léčebnou odezvu 77,7 % s mediánem PFS 30,8 měsíců (*Bahlis, 2022*). Studie však měla limitovaný počet nemocných (112), nižší předléčení (1 nebo 2 předchozí linie) a část nemocných nebyla refrakterní vůči lenalidomidu. Výsledky studií fáze 3 v pozdějších léčebných liniích jsou obdobné, s ORR kolem 60 % a mediánem PFS přibližně 11 měsíců. Ve studii APOLLO byla srovnávána kombinace DPD oproti dvojkombinaci PD. Režim s daratumumabem dosáhl lepší léčebné odezvy (ORR 69 vs. 46 %; p < 0,0001) i mediánu PFS (12,4 vs. 6,9 měsíce; p = 0,0018) (*Dimopoulos, 2021*). Podobné výsledky byly dokladovány ve studii ICARIA, kde přidání isatuximabu ke kombinaci pomalidomidu s dexametazonem vedlo k signifikantně vyššímu ORR (60 vs. 35 %) i mediánu PFS (11,5 vs. 6,5 měsíce; p = 0,001) (*Attal, 2019*). Přidání elotuzumabu ve studii fáze 3 ELOQUENT-3 vedlo rovněž ke zlepšení ORR (53 vs. 26 %) i mediánu PFS (10,3 vs. 4,7 měsíce; p = 0,008) oproti režimu PD, potvrzující obdobnou účinnost kombinovaných režimů s pomalidomidem u RRMM (*Dimopoulos, 2018*).

8.3.1.2. Pomalidomid u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

Dosud proběhlo a probíhá několik klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s pomalidomidem u NDMM. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Žádná klíčová klinická studie fáze III vedoucí k registraci pomalidomidu v této indikaci doposud u NDMM nebyla publikována *in extenso*.

8.3.2. Jiná závažná pozorování

Pomalidomid nezpůsobuje závažnou polyneuropatii ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou, je tak možné lék podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (*San Miguel, 2013*).

Účinnost pomalidomidu byla potvrzena i u významně předléčených pacientů s RRMM, jejichž předchozí léčba zahrnovala bortezomib a imunomo-

proLékaře.cz | 10.11.2026

dulační látku (thalidomid nebo lenalidomid) (*Leleu, 2013; Richardson, 2014*).

Pomalidomid lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním vč. nemocných na dialýze bez nutnosti redukovat dávku léku vzhledem k jeho minimální nefrotoxicitě (*Siegel, 2012; Dimopoulos, 2018*).

8.3.3. Vedlejší účinky a tolerance pomalidomidu

Použití pomalidomidu je provázeno řadou vedlejších účinků a řadou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho potencionálního teratogenního účinku. Podobně jako u ostatních IMiDů je nutné informovat nemocné a dodržet podmínky Programu prevence početí.

Pomalidomid má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity (*Richardson, 2013; Richardson, 2014; Leleu, 2013; San Miguel, 2013*). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hematologická toxicita, infekční komplikace a únava (*San Miguel, 2013*). Většina nežádoucích účinků pomalidomidu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušením podávání, případně úpravou dávky léku. U pacientů je doporučena profylaxe tromboembolické nemoci. Pro zvýšené riziko reaktivace hepatitidy B je doporučeno testování nemocných na její přítomnost před zahájením léčby, v případě pozitivity pak zvážení vhodných profylaktických opatření (*Danhof, 2015; Yang, 2014*). Srovnání vedlejších účinků imunomodulačních látek je uvedeno v tab. 8.3.1.

8.3.4. Dávkování pomalidomidu

Dle SPC léku se pomalidomid podává perorálně v úvodní dávce 4 mg jednou denně ve dnech 1–21 v 28denním cyklu do progrese onemocnění. V případě režimu PVD je dávkování ve dnech 1–14 v 21denním cyklu. Lék se podává nalačno – nejméně dvě hodiny před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 3 mg, 2 mg a 1 mg denně. (*Imnovid® SPC 2023*).

8.3.5. Doporučení pro léčbu pomalidomidem

- **Pomalidomid je v kombinaci nejméně s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma zahrnující lenalidomid (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Kombinované režimy na bázi pomalidomidu s přidáním nového léku s biologickým mechanizmem účinku (bortezomib, daratumumab, isatuximab, elotuzumab) prokázaly u předléčených zásadní zlepšení léčebného účinku i prognózy. Trojkombinace léků mají vyšší účinnost než dvojkombinace Pom/Dex (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Dle doporučení myelomové sekce ČHS by**

Tab. 8.3.1. Srovnání nežádoucích účinků thalidomidu, lenalidomidu a pomalidomidu RRMM (převzato a upraveno podle Marka, 2014).

Charakteristika	Pom/LDDex[a] MM-003 (n = 300)	Len/Dex[b] MM-009/010 (n = 353)	Thal 400 mg OPTIMUM (n = 128)	
			Thal (n = 128)	Dexb (n = 126)
medián počtu předchozích léčeb (rozmezí)	5 (2–14)	většina pacientů ≥ 2	1 (1–3)	1 (1–3)
přerušení kvůli AE, %	9	19,8[c]	18	17
hematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
neutropenie	48	35,4	6	0
trombocytopenie	22	13,0	1	0
anémie	33	10,8	6	4
nehematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
únava	5	6,5	11	2
pneumonie	14[d]	9,1	NR	NR
periferní neuropatie	1	1,4	1	NR
2.–4. stupeň	NR	2,8	22	NR
trombóza/embolie	NRe	15,9f	1f	2
zácpa	NR	NR	5	0

[a] dexametazon 40 mg/týden (20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let); [b] dexametazon podávaný 1.–4., 9.–12. a 17.–20. den 28denního cyklu po dobu prvních 4 cyklů a poté pouze 1.–4. den; [c] není uvedeno ve studii MM-009; [d] čtyři pacienti měli pneumonii 5. stupně; etromboprofylaxe byla vyžadována; fromboprofylaxe nebyla vyžadovaná
AE – nežádoucí účinky; Dex – dexametazon; Len – lenalidomid; LDDex – nízkodávkovaný dexametazon; MM – mnohočetný myelom; Pom – pomalidomid; Thal – thalidomid

proLékaře.cz | 10.11.2026

měly být proto kombinované režimy upřednostňovány.

- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Před zahájením léčby pomalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rovněž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučeno realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Pomalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

8.3.6. Nová generace imunomodulačních léků

V současnosti je v preklinických i klinických studiích zkoumána řada nových imunomodulačních léků. Zatím nejdále dospěly ve fázi vývoje léčiva z nové generace, tzv. modulátorů ligázy cereblonu 3 *(cereblon 3 ligase modulators* – CELMoDs), iberdomid a mezigdomid (CC-92480). Výčet probíhajících hodnocení je nad rámec této publikace.

Literatura

1. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, 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. Lancet. 2019;394:2096–2107.
2. Bahlis NJ, Siegel DS, Schiller GJ, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab immediately after lenalidomide-based treatment in patients with multiple myeloma: updated efficacy, safety, and health-related quality of life results from the phase 2 MM-014 trial. Leuk Lymphoma. 2022;63(6):1407–1417.
3. Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood. 2016;127:2561–2568.
4. Danhof S, Schreder M, Strifler S, et al. Long-term disease control by pomalidomide-/dexamethasone-based therapy in a patient with advanced multiple myeloma: a case report and review of the literature. Case Rep Oncol. 2015;8:189–195.
5. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2018;379:1811–1822.
6. Dimopoulos M, Weisel K, van de Donk NWCJ, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: results from a phase II trial. J Clin Oncol. 2018;36(20):2035–2043.
7. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):801–812.
8. Dimopoulos MA, Schjesvold F, Doronin V, et al. Oral ixazomib-dexamethasone vs oral pomalidomide-dexamethasone for lenalidomide-refractory, proteasome inhibitor-exposed multiple myeloma: a randomized Phase 2 trial. Blood Cancer J. 2022;12:9.
9. Krishnan A, Kapoor P, Palmer JM, et al. Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Leukemia. 2018;32(7):1567–1574.
10. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomiband lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. Blood. 2013;121:1968–1975.
11. Mark TM, Coleman M, Niesvizky R. Preclinical and clinical results with pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Leuk Res. 2014;38:517–524.
12. Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. Br J Haematol. 2015;168:820–823.
13. Paludo J, Mikhael JR, LaPlant BR, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. Blood. 2017;130:1198–1204.
14. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. Blood. 2013;121:1961–1967.
15. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014;123:1826–1832.
16. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, 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. Lancet Oncol. 2019;20:781–794.
17. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1055–1066.
18. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refraktory myeloma. Blood. 2015;126:2284–2290.
19. Siegel DS, Richardson PG, Baz R, et al. Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): impact of renal function on patientoutcomes. Blood. 2012;120:4072.
20. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone as second-line therapy for lenalidomide-refractory multiple myeloma. HemaSphere. 2022;6(10):e786.
21. Yang JD, Girotra M, Restrepo A, et al. Hepatitis B reactivation in patients with multiple myeloma and isolated positive hepatitis B core antibody: a call for greater cognizance. Ann Hepatol. 2014;13:461–465.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.4. BORTEZOMIB

Bortezomib je prvním proteasomovým inhibitorem v léčbě MM (*Špička, 2005*). Následně byla tato skupina rozšířena o karfilzomib a perorální ixazomib. Mechanizmus protinádorového účinku je zprostředkován inhibicí proteasomu s následnou inhibicí transkripčního nukleárního faktoru kappa B (NF-kappa B), který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání ji před apoptotickým mechanizmem (*Mitsiades, 2006*).

Bortezomib (*Velcade; Janssen-Cilag*) byl v EU registrován v roce 2004 pro léčbu RRMM a v roce 2008 pro léčbu NDMM. V České republice i Slovenské republice je hrazen u všech nemocných. Od roku 2015 bylo uvedeno na trh postupně několik dalších generických bortezomibů, které mají zpravidla stejné indikace i možnost využití jako původní molekula bortezomibu.

8.4.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

U léků s dlouhou historií již přehled registračních klinických studií neuvádíme. Jde o lék s téměř dvacetiletou klinickou historií, který se v posledních deseti letech stal součástí některých trojkombinací či čtyřkombinací. Postupně je nahrazován více účinnými léky. Související vznik polyneuropatie při jeho použití je jeho významnou limitací. Z tohoto důvodu bylo také originální intenzivní schéma (4 aplikace během 11 dnů v 21denním cyklu) rigidně používané v klinických studiích nahrazeno v reálné praxi po celém světě týdenním podáním s uspokojivou tolerancí. V reálné praxi se nejvíce využívá režim VRD (bortezomib-lenalidomid-dexametazon), VTD (T-thalidomid) nebo historicky VCD (C-cyklofosfamid) v rámci indukce před autologní transplantací. Režimy s alkylačními látkami se používají či budou používat zcela výjimečně, a to vč. čtyřkombinace daratumumab – VMP. V několika novějších kombinacích (např. s pomalidomidem, daratumumabem, …), má bortezomib stále ještě uplatnění i v roce 2023. Kombinace s bortezomibem jsou popsány dostatečně v kapitolách u jiných léků, a proto je zde neuvádíme.

8.4.2. Jiná závažná pozorování

Velkou předností bortezomibu je rychlost nástupu léčebných účinků a reverzibilita renálního poškození z důvodu myelomu, a to bez nutnosti redukce tohoto léku vzhledem k současné minimální toxicitě (*Ludwig, 2007 a 2010; Dimopoulos, 2010*). Léčba bortezomibem částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací u nemocných s MM (*Mateos, 2011*). Důležitým bezpečnostním prvkem v průběhu léčby bortezomibem je nezvyšující se frekvence výskytu tromboembolických komplikací, které jsou právě u nemocných s NDMM poměrně častou komplikací (*Lonial, 2008*).

8.4.3. Vedlejší účinky bortezomibu

Charakteristickou vlastností nežádoucích účinků bortezomibu je jejich reverzibilita. Z hematologické toxicity dominuje trombocytopenie, kdy podání bortezomibu je pravidelně provázeno cyklickým poklesem trombocytů na 60 % vstupních hodnot s normalizací hodnot do startu následujícího cyklu (*Lonial, 2008*). Nejzávažnější toxicitou je periferní neuropatie. Bylo prokázáno, že podání bortezomibu 1× týdně nebo aplikace bortezomibu podkožně, zásadním způsobem snižuje četnost periferní neuropatie při zachování léčebné účinnosti (*Bringhen, 2010; Moreau, 2011*). Periferní neuropatie je částečně reverzibilní. Standardní a nezbytnou profylaxí herpetických infekcí v klinických studiích je podání acykloviru v dávce 400 mg denně, třebaže v klinické praxi je použití dávky acykloviru 200 mg denně dostačující (*Pour, 2009*). Dostatečný pitný režim a antidiarhoická medikace jsou dostačující k prevenci průjmů a hypotenze.

8.4.4. Dávkování bortezomibu

Klasickým dávkováním bortezomibu dle SPC léku je 1,3 mg/m^2, den 1, 4, 8, 11; v 21denním cyklu. Podle dostupných publikací je možné další snížení toxicity (hlavně polyneuropatie) bez vlivu na dobu do progrese a celkové přežití i při týdenním (weekly) režimu – aplikace 1., 8., 15., 22. den (*Bringhen, 2010*). Pokud agresivní průběh nemoci nevyžaduje intenzivní režim, je doporučeno podávat bortezomib 1x týdně. K dalšímu snížení toxicity či při nežádoucích účincích jsou redukčními kroky redukce na 1,0 mg/m^2 a poté na 0,7 mg/m^2. V reálné praxi je upřednostněno podkožní podání před intravenózním. Všechny nežádoucí účinky se daří zpravidla zvládat pomocí vhodných profylaktických opatření, případně přerušením a následným snížením dávky.

8.4.5. Doporučení pro léčbu bortezomibem

- **Bortezomib je účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a imunomodulační látkou (zvláště režim VRD) lze považovat za účinné, dostupné a dobře tolerované režimy nemocnými v primoléčbě. Jde současně o účinné režimy v relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib pro primoléčbu).**
- **Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a alkylační látkou (melfalan, cyklofosfamid) patří mezi účinné režimy v primoléčbě, ale v roce 2023 již nejde o léčbu první volby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Bortezomib v kombinovaném režimu je doporučen jako u nemocných s renálním selháním, u kterých může být použit bez nutnosti redukce dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Bortezomib částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací, zvláště translokací IgH a může být proto jedním z léků u těchto nemoc-**

proLékaře.cz | 10.11.2026

ných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- **Bortezomib nezvyšuje riziko tromboembolické nemoci. U nemocných s anamnézou či vysokým rizikem tromboembolické nemoci je jeho aplikace upřednostněna (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití acykloviru v dávce nejméně 200–400 mg 1× denně.**
- **Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Subkutánní aplikace, časná redukce dávky nebo prodloužení intervalů mezi dávkami na 1x týdně a případně časné zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

Literatura

1. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patiens. Blood. 2010;116:4745–4753.
2. Dimopoulos MA, Termos E, Chanan- Khan A, et al. Renal impairment in patiens with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2010;28:4976–4984.
3. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (*SWOG S0777*): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;389:519–527.
4. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized Phase III trial from the Chronic leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol. 2012;30:2475–2482.
5. Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. Br J Haematol. 2008;143:222–229.
6. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. Haematologica. 2007;92:1411–1414.
7. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain–induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2010;28:4635–4641.
8. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patiens with untreated multiple myeloma: a randomized trial. Lancet Oncol. 2010;11:934–941.
9. Mateos MV, Gutiérrez Norma C, Ramos ML, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. Blood. 2011;118:4547–4553.
10. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? Blood. 2014;124:1887–1893.
11. Mitsiades CS, Mitsiades N, Hideshima TI, et al. Proteasome inhibition as a new therapeutic principal in hematological malignancies. Curr Drug Targets. 2006;7:1341–1347.
12. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non- inferiority study. Lancet Oncol. 2011;12:431–440.
13. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood. 2016;127:2569–2574.
14. Nieswizky R, Flinn Ian W, Rifkin R, et al. Efficacy and safety of free bortezomib – based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: results from all randomized patients in the community- based, phase 3b upfront study. Blood. 2011;118:653.
15. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. J Clin Oncol. 2015;33(33):3921–3929.
16. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol. 2007;25:3892–3901.
17. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2010;28:5101–5109.
18. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. J Clin Oncol. 2014;32(7):634–40.
19. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754–766.
20. Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella – zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:151–153.
21. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Assessment of proteasome inhibition for extending remissions (APEX) investigators. bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352:2487–2498.
22. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. (PETHEMA/GEM) group: Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood. 2012;120:1589–1596.
23. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008;28;359:906–917.
24. Spicka I, Hajek R, Vytrasova M, et al. Inhibitor proteazomu-bortezomib (Velcade) v léčbě refrakterního mnohočetného myelomu – první zkušenosti v České republice. Cas Lek Cesk. 2005;144:638–640.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.5. KARFILZOMIB

Karfilzomib je inhibitor proteasomu druhé generace mající díky své odlišné chemické struktuře, biologickým vlastnostem, mechanizmu účinku a ireverzibilitě inhibice proteasomu oproti inhibitoru první generace (bortezomib) několik výhod v podobě zvýšené účinnosti a bezpečnosti lékového profilu s absencí významnější neurotoxicity (*Siegel, 2013*). Klinické použití karfilzomibu bylo provázeno využitím různých dávek karfilzomibu v různých registračních studií, selháním klinické studie s monoterapií u pokročilých nádorů, významným úspěchem u nemocných s RRMM v trojkombinacích a selháním karfilzomibu ve srovnání s bortezomibem v trojkombinaci s melfalanem a prednisonem a také trojkombinaci s lenalidomidem a dexametazonem v randomizovaných studiích u NDMM.

Karfilzomib (Kyprolis®, Amgen) je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (KRd) od listopadu 2015 schválen v EU pro léčbu pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM), kteří absolvovali nejméně 1 předchozí linii léčby. Ve stejné indikaci je schválen režim karfilzomib v kombinaci s dexametazonem (Kd) v EU od června 2016. V kombinaci s daratumumabem (Dara-KD) nebo isatuximabem (Isa-KD) je schválen v EU od roku 2021.

V České republice je režim KRd hrazen z prostředků zdravotního pojištění od roku 2017, režim Kd od roku 2020. Klíčové režimy Dara-KD a Isa-KD pro nemocné s RRMM léčené lenalidomidem bohužel nejsou ani po 2,5 letech od schválení v EU hrazené v České republice.

Ve Slovenské republice má režim KRd úhradu od června 2023 v prvním relapsu po autologní transplantaci u nemocných se standardním rizikem (dle cytogenetiky).

8.5.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

Nejvýznamnější randomizované klinické studie fáze III u RRMM a NDMM s karfilzomibem jsou obsahem tab. 8.5.1.

8.5.1.1. Karfilzomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Randomizovaná klinická studie fáze III – FOCUS studovala protinádorový efekt karfilzomibu v dávce 27 mg/m² v monoterapii u významně předléčených pacientů s RRMM proti podávání kombinace cyklofosfamidu s dexametazonem. U vysoce předléčené skupiny nemocných (medián 5 předchozích linií léčby) se nepodařilo dosáhnout prodloužení celkového přežití (10,2 vs. 10,0 měsíce; p = 0,417) a přežití bez progrese onemocnění (3,7 vs. 3,3 měsíce; p = 0,247) pomocí monoterapie v nízké dávce oproti kombinované

Tab. 8.5.1. Účinnost karfilzomibu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR / ≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Carfilzomib vs. BSC (*Hajek, 2016*)	III/315 (R)	5 (3–17)[R]	19 % / 0,6 % vs. 11 % / 0 %	3,7 m vs. 3,3 m	10,2 m vs. 10,0 m
Kar/Len/Dex vs. Len/Dex (*Stewart, 2015*)	III/792 (R)	2 (1–3)[R]	87 % / 32 % vs. 67 % / 9 %	26,3 m vs. 17,6 m	48,3 m vs. 40,4 m
Kar/Dex vs. Bort/Dex (*Dimopoulos 2016, 2017*)	III/929 (R)	2 (1–3)[R]	77 % / 13 % vs. 63 % / 6 %	18,7 m vs. 9,4 m	47,6 m vs. 40,0 m
Kar/Mel/P vs. Bort/Mel/P (*Facon, 2017*)	III/955	0	84 % / 26 % vs. 79 % / 23 %	22,3 m vs. 22,1 m	NR
Kar/Dex 1× týdně vs. Kar/Dex 2× týdně (*Moreau, 2019*)	III/478 (R)	(2–3)[R]	NA	NA	NA
Isa-Kd vs. Kd (*Martin, 2023)*	III/202 (R*)	2 (1–4)[R]	86,6 % / 40 % vs. 83,7 % / 28 %	35,7 m vs. 19,2 m	NR vs. NR
Dara-Kd vs. Kd (*Usmani, 2022*)	III/466 (R*)	2(1–2)[R]	84 % / 29 % vs. 75 % / 10 %	29 m vs. 15 m	NR vs. NR

Bort – bortezomib; BSC – nejlepší podpůrná léčba; CR – kompletní remise; Dex – dexametazon; Kar – karfilzomib; Kd – karfilzomib s dexametazonem; Len – lenalidomid; m – měsíc; Mel – melfalan; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; P – prednison; PFS – doba bez progrese; R – rozptyl; R – randomizovaná studie;

proLékaře.cz | 10.11.2026

paliativní léčbě (ve většině případů byl použit režim cyklofosfamid s kortikoidem). Jedním z nepřímých výstupů této studie bylo i doporučení používat karfilzomib ve vstupní vyšší dávce a v kombinovaném režimu nejméně s glukokortikoidy (*Hájek, 2016*).

KARFILZOMIB S DEXAMETAZONEM: Ve studii fáze III – ENDEAVOR byl karfilzomib v dávce 56 mg/m^2 v kombinaci s dexametazonem (KD) porovnáván s režimem kombinujícím bortezomib (1,3 mg/m^2) a dexametazon (VD). Výsledky potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené KD (18,7 vs. 9,4 měsíce; HR 0,53; p < 0,0001) (*Dimopoulos, 2016*). V následné analýze byl potvrzen i přínos pro celkové přežití (47,6 vs. 40,4 měsíce; HR 0,79; 1stranné p = 0,01) (*Dimopoulos, 2017*). Četnost neuropatií ≥ 2 stupně byla významně nižší v karfilzomibové skupině oproti bortezomibové skupině (KD 6 % vs. VD 32 %). Hypertenze (stupeň > 3) byla četnější v karfilozomibové skupině (KD 9 % vs. VD 3 %), podobně to platilo pro srdeční selhání (5 vs. 2 %) a dušnost (5 vs. 2 %) (*Dimopoulos, 2016*). Studie fáze III – ARROW porovnávala podání karfilzomibu v dávce 27 mg/m^2 (standardní dávkování vždy 2× týdně) v kombinaci s dexametazonem (KD) s podáváním karfilzomibu v jednorázové týdenní dávce 70 mg/m^2 v kombinaci KD s cílem snížit náročnost léčby. Jednorázová vyšší dávka statisticky významně prodloužila dobu do progrese (medián PFS 11,2 vs. 7,6 měsíce u podání jednou za týden vs. dvakrát za týden, HR = 0,69; p = 0,0029) s podobnou tolerancí (*Moreau, 2018*).

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Ve studii fáze III – ASPIRE byl karfilzomib v dávce 27 mg/m^2 v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (KRd) porovnán s režimem lenalidomid a dexametazon (Rd). Výsledky analýzy potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené KRd (26,3 vs. 17,6 měsíce; HR = 0,69; p = 0,0001) (*Stewart, 2015*). V následné analýze s delší dobou sledování byl potvrzen i přínos u celkového přežití (48,3 vs. 40,4 měsíce; HR 0,79; jednostranné p = 0,0045) (*Siegel, 2018*). Nejčastějším nežádoucím účinkem (stupeň > 3) byla hematologická toxicita v obou ramenech. Přerušení léčby bylo podobné (KRd 15,3 % vs. Rd 17,7 %). Četnost neuropatií ≥ 3. stupně byla srovnatelná (KRd 2,6 % vs. Rd 3,1 %). Hypertenze (stupeň > 3) byla četnější v karfilzomibové skupině (KRd 4,3 % vs. Rd 1,8 %), obdobně tomu bylo u srdečního selhání (stupeň > 3) (KRd 3,8 % vs. Rd 1,8 %) a dušnosti (KRd 2,8 % vs. Rd 1,8 %) (*Stewart, 2015*).

Za zásadní pro nemocné předléčené lenalidomidem a především nemocné refrakterní na lenalidomid lze považovat dvě registrační randomizované klinické studie fáze III kombinující anti-CD38 monoklonální protilátku s karfilzomibem a dexametazonem. Obě studie jsou popsány v kapitole u příslušených monoklonálních protilátek, zde uvádíme vybrané informace. Ve studii IKEMA bylo porovnáno přidání isatuximabu ke karfilzomibu a dexamethasonu u pacientů s RRMM (31,3 % pacientů refrakterních na lenalidomid). Medián PFS byl statistiky významně a také klinicky významně delší u pacientů léčených isatuximabem (35,7 vs. 19,2 měsíce, HR 0,78; p < 0,001) (*Martin, 2023*). Ve studii CANDOR bylo porovnáno přidání daratumumabu ke karfilzomibu a dexamethasonu u pacientů s RRMM (32 % pacientů refrakterních na lenalidomid). Medián PFS byl statistiky významně a také klinicky významně delší u pacientů léčených daratumumabem (28,6 vs. 15,2 měsíce, HR 0,78; p < 0,001) (*Usmani, 2022*). V obou studiích bylo v experimentálním rameni dosaženo MRD negativity u vysokého podílu nemocných (33,5 % IKEMA; 14 % CANDOR).

8.5.1.2. Karfilzomib u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

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

Karfilzomib pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

Studie fáze III – CLARION pro nemocné nevhodné k autologní transplantaci, ve které byl karfilzomib v dávce 36 mg/m^2 v kombinaci s melfalanem a prednisonem (CMP) porovnán oproti bortezomibu (1,3 mg/m^2) s melfalanem a prednisonem (VMP), nedosáhla primárního cíle. Ve skupině KMP i VMP bylo dosaženo podobného mediánu PFS (22,3 vs. 22,1 měsíce; HR 0,91; p = 0,16). Četnost závažných nežádoucích účinků (≥ 3. stupeň) byla podobná kromě zvýšené četnosti neuropatií ≥ 2. stupně ve skupině s bortezomibem (2,5 vs. 35,1 %) (*Facon, 2017*). Studie fáze III – ENDURANCE pro NDMM u dospělých od 18 let nevhodných k autologní transplantaci, ve které byl karfilzomib v dávce 36 mg/m^2 srovnáván oproti bortezomibu (1,3 mg/m^2) s lenalidomidem a dexametazonem (KRD vs. VRD), nedosáhla primárního cíle. Ve skupině KRD i VRD bylo dosaženo podobného mediánu PFS (34,6 vs. 34,4 měsíce; HR 1,04; p = 0,74). Četnost závažných nežádoucích účinků byla vyšší ve skupině s karfilzomibem (*Kumar, 2020*).

Karfilzomib pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Randomizovaná klinická studie fáze II FORTE byla dalším pokusem o zpochybnění role autologní transplantace u NDMM (KRD vs. KRD + AT vs. KCD + AT). Detailně je popsána v kapitole devět o autologních transplantacích. Výsledky kombinace KRD s autologní transplantací byly nejlepší (4letý PFS v rameni KRD-AT oproti KRD (69 vs. 56 %; p = 0,0084) a KCD-AT (69 vs. 51 %; p = 0,0008). Především byla lepší kvalita remise (MRD ≥ 1 rok v KRD+AT oproti KRD 47 vs. 35 %; p = 0,024) (*Gay, 2021*). V této době probíhá řada klinických studií s intenzivní trojkombinací či čtyřkombinací léků zahrnující i karfilzomib, ke kterým jsou doposud jen předběžné výsledky, a nelze zatím vyhodnotit jejich přínos ve srovnání s autologní transplantací.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.5.2. Jiná závažná pozorování

Ve výše uvedené klinické studii Gay a spol. bylo při použití režimu KRd nutno provést systémová opatření ve smyslu prodloužení intervalu od ukončení režimu KRd v indukci do zahájení mobilizačního režimu (28 dnů jako minimum), aby mohlo dojít k bezproblémovému sběru krvetvorných kmenových buněk v dostatečném množství pro nejméně dvě autologní transplantace (*Gay, 2021*).

Výraznou předností karfilzomibu oproti prvnímu proteasomovému inhibitoru bortezomibu je skutečnost, že nezpůsobuje závažnou polyneuropatii ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Karfilzomib je tak možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (*Dimopoulos, 2017; Facon, 2017*).

Existují omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientů s výchozí clearence kreatininu < 30 ml/min (Badros, 2010; viz kapitola „Renální selhání"). Optimální dávkování je problémem, neboť v registračních studiích je používána dávka v rozptylu 27–56 mg/m^2, přičemž nejnovější studie (ARROW) ověřila úspěšně použití jedné týdenní dávky 70 mg/m^2. Karfilzomib v kombinovaném režimu KRd významně zlepšuje výstupy i u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. high-risk na základě definice chromozomálních abnormalit). Ve studii ASPIRE byl ve skupině s vysokým rizikem léčených režimem KRd interval PFS 23,1 měsíce, což bylo o 9 měsíců více než ve skupině léčených režimem Rd (HR 0,70; p < 0,08) (*Avet-Loiseau, 2016*). Při použití dvojkombinace KD ve studii ENDEAVOR nejsou výsledky u high-risk podskupiny klinicky dostatečné (*Chng, 2017*).

8.5.3. Vedlejší účinky a tolerance karfilzomibu

Karfilzomib má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity (*Siegel, 2013; Stewart, 2015; Dimopoulos, 2017*). Nejčastějším nežádoucím účinkem je hematologická toxicita, únava, nevolnost, průjem, dušnost, horečka a hypertenze.

Většina nežádoucích účinků karfilzomibu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušením podávání, případně úpravou dávky léku. Problematika vlivu karfilzomibu na srdeční funkce byla podrobně studovaná v několika randomizovaných klinických studiích. Nebyl zjištěn žádný specifický marker, specifické vyšetření, které by bylo v reálné praxi použitelné pro definování skupiny nemocných s kontraindikací karfilzomibu. Na základě získaných zkušeností bylo doporučeno především aktivně pátrat po nové hypertenzi či dekompenzaci stávající hypertenze při zahájení a v průběhu léčby karfilzomibem a tuto hypertenzi aktivně medikamentózně stabilizovat. Současně bylo doporučeno omezit i.v. hydrataci oproti původnímu vstupnímu doporučení, neboť hypervolemie se může podílet na kardiální dekompenzaci. Podobně je doporučeno aktivně pátrat po klinických příznacích srdečního selhání a hypervolémie v průběhu léčby karfilzomibem a aktivně na ně reagovat (*Chari, 2018*).

8.5.4. Dávkování karfilzomibu

Optimální dávka karfilzomibu není stanovena a je různá u různých režimů. V režimu KRD se karfilzomib podává v dávce na 27 mg/m^2 intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním a druhém podání je lék podáván nejprve v dávce 20 mg/m^2 i.v. Léčba pokračuje do progrese onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo do dosažení maximálního počtu 18 cyklů. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 20 mg/m^2 a 15 mg/m^2. Pro režim karfilzomib-dexametazon je cílovou dávkou 56 mg/m^2. Jednorázová dávka 70 mg/m^2 není v ČR registrovaná. V průběhu epidemie COVID-19 však bylo obecně doporučeno používat jednorázovou dávku 56 mg/m^2 a snížit tak počet návštěv na pracovišti na polovinu. Na základě zkušeností je dnes doporučena jen limitovaná hydratace (např. jen 1× týdně 250 ml i.v. a to jen v prvním cyklu). Jako u všech proteasomových inhibitorů je i zde doporučena profylaxe herpetických infekcí (*Kyprolis® SPC, 2017*).

8.5.5. Doporučení pro léčbu karfilzomibem

Karfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM po nejméně 1 léčebné linii v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- **Karfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s RRMM po nejméně 1 léčebné linii v kombinaci s anti-CD38 monoklonální protilátkou a dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Při použití karfilzomibu je doporučeno aktivně řešit problematiku hypertenze a hypervolemie vstupně i v průběhu léčby, neboť se mohou podílet na vzniku srdečního selhání u predisponovaných jedinců a starších nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

Literatura

1. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. Blood. 2016;128:1174–1180.
2. Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Phase II study of carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal insufficiency. J Clin Oncol. 2010;28:8128.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, 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. Lancet Oncol. 2016;17:27–38.
4. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18:1327–1337.
5. Facon F, Lee JH, Moreau P, et al. Phase 3 study (CLARION) of carfilzomib, melphalan, prednisone (KMP) v bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). Clin Lymph Myeloma Leuk. 2017;17:e26–e27.

proLékaře.cz | 10.11.2026

6. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22:1705–1720.
7. 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.
8. Chari A, Stewart KA, Russel SD, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) clinical trials. Blood Adv. 2018;2(13):1633–1644.
9. 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.
10. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2020;21(10):1317–1330.
11. Kyprolis (karfilzomib), Souhrn údajů o přípravku, Amgen 2017
12. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. Blood Cancer J. 2023;13(1):72.
13. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. 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. Lancet Oncol. 2018;19(7):953–964.
14. 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.
15. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2018;36(8):728–734.
16. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Aspire Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372:142–152.
17. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022;23(1):65–76.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.6. IXAZOMIB

Ixazomib je první perorální inhibitor proteasomu. 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 roce 2016 od Evropské lékové agentury (EMA) souhlas ke klinickému použití v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (IRd) při léčbě pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby. V ČR má stanovenou úhradu od roku 2020 pro nemocné předléčené 1–3 léčebnými liniemi.

Na Slovensku získal režim IRd úhradu v roce 2020 s omezením pro nemocné v druhé linii léčby s negativním prognostickým rizikem (dle cytogenetiky) a u nemocných v 3–4 linii bez omezení.

8.6.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

Výsledky randomizovaných klinických studií fáze III a vybraných kombinovaných režimů jsou uvedeny v tab. 8.6.1.

8.6.1.1. Ixazomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Bylo provedeno několik klinických studií prokazujících účinnost ixazomibu v monoterapii u pacientů s RRMM (*Kumar, 2014; Richardson, 2014*). V monoterapii se však kromě možné udržovací léčby ixazomib nepoužívá.

KOMBINOVANÉ REŽIMY: K dispozici jsou výsledky několika vstupních klinických studií fáze I/II u RRMM hodnotících ixazomib v kombinovaných režimech s jinými léky a údaje o účinnosti ixazomibu v kombinaci s cyklofosfamidem-dexametazonem, melfalanem-prednisonem, panobinostatem-dexametazonem, pomalidomidem-dexametazonem a thalidomidem a dexametazonem (*Dimopoulos, 2015; Ludwig, 2017; Krishnan, 2016; Reu, 2015; Voorhees, 2015; Zweegman, 2017*). Na základě výsledků fází I/II jak u RRMM, tak i NDMM bylo rozhodnuto pokračovat ve všech následných randomizovaných studiích s dávkou 4mg v týdenním režimu (den 1, 8, 15) v cyklu à 28 dnů.

V randomizované klinické studii fáze III (TOURMALINE-MM1) byl ixazomib v dávce 4mg v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (Ixa/Len/Dex) porovnáván s režimem placebo – lenalidomidem a dexametazonem (Len/Dex). 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*). Při dlouhodobém sledování se pozitivní přínos pro PFS neprojevil prodloužením celkového přežití (53,6 vs. 51,6 měsíce; p = 0,495), nicméně větší přínos udržovací léčby ixazomibem byl pozorován v podskupinách s negativními prognostickými faktory (*Richardson, 2021*). Nejčastějším nežádoucím účinkem (stupeň > 3) byla hematologická toxicita v obou ramenech. 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.

KOMBINOVANÉ REŽIMY: U NDMM proběhly tři klíčové randomizované stu-

Tab. 8.6.1. Účinnost ixazomibu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/≥CR	PFS (medián)	OS (medián)
Ixa/Len/Dex vs. Placebo/Len/Dex (*Moreau, 2016; Richardson, 2021*)	III/722 (R)	1 (1-3)R	78 % / 12 % vs. 72 % / 7 %	20,6 m vs. 14,7 m	53,6 m vs. 51,6 m
Ixa/Len/Dex vs. Placebo/Len/Dex (*Facon, 2021*)	III/705 (R)	0	82 % / 26 % vs. 80 % / 14 %	35,3 m vs. 21,8 m	NR
Ixazomib vs. Placebo* (*Dimopoulos, 2019*)	III/656 (R 3:2)	0	NA	26,5 m* vs. 21,3 m	NR
Ixazomib vs. Placebo** (*Dimopoulos, 2020*)	III/706 (R 2:1)	0	NA	17,4 m** vs. 9,4 m	NR

*nemocní vhodní k ASCT a od data randomizace do udržovací léčby; **nemocní nevhodní k ASCT a od data randomizace do udržovací léčby; +navýšení ORR po započítání pacientů s navýšením o Dex; CR – kompletní remise; Dex – dexametason; EFS – přežití bez události; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; PFS – doba bez progrese; Pom – pomalidomid; Ixa – ixazomib; Len – lenalidomid; m – měsíc; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; R – rozptyl; R – randomizovaná studie; S – pacienti pouze s monoterapií; Thal – thalidomid; Y – pacientům nedostatečně odpovídajícím na Ixa přidán Dex; y – rok;

proLékaře.cz | 10.11.2026

die fáze III, jedna zaměřená na indukční léčbu pro nemocné nevhodné k autologní transplantaci a dvě zaměřené na potenciál ixazomibu v udržovací léčbě.

Ve studii TOURMALINE-MM2 (NCT01 850524) byl Ixa/Len/Dx porovnáván s kombinací placebo-Len/Dex u souboru NDMM nevhodných k autologní transplantaci ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Celkové výstupy nepotvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené Ixa/Len/Dex (35,3 vs. 21,8 měsíce; HR = 0,83; p = 0,073), třebaže rozdíl 13,5 měsíců lze považovat za klinicky významný. Statisticky významně lepší byl režim Ixa/Len/Dex u nemocných vysoce rizikových na základě cytogenetických změn ((23,8 vs. 18,0 měsíce; HR = 0,69; p = 0,019). Četnost nežádoucích účinků byla podobná v obou ramenech klinické studie (*Facon, 2021*).

V randomizované klinické studii fáze III (TOURMALINE-MM3) je porovnáván ixazomib s placebem jako udržovací léčbou pacientů s NDMM po provedení autologní transplantace. U 656 pacientů byla patrná 28% redukce rizika progrese nebo smrti oproti ramenu s placebem (medián PFS 26,5 vs. 21,3 měsíce; HR 0,72; p = 0,0023). Významné bylo zlepšení PFS u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem (PFS ve 24 měsících 46 vs. 24 %). Toxicita léčby byla přijatelná, nejčastějšími nežádoucími účinky byla hematologická toxicita, infekce, GIT potíže, vyrážka. Periferní neuropatie se objevila u 19 % nemocných (*Dimopoulos, 2019*). V randomizované klinické 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. Byla pozorována statisticky významná redukce rizika progrese nebo smrti o 34 % (medián PFS 17,4 vs. 9,4 měsíce; HR 0,66; p = 0,001). Nejvýznamnější zlepšení bylo patrné u pacientů, kteří dosáhli CR nebo VGPR (medián PFS, 25,6 v 12,9 měsíce; HR 0,59; p = 0,001). Celkem 13 % pacientů muselo léčbu ukončit pro nežádoucí účinky, nejčastěji nauzea, zvracení, průjem (*Dimopoulos, 2020*).

8.6.2. Jiná závažná pozorování

U pacientů s MM s těžkou poruchou funkce ledvin nebo onemocněním ledvin v konečném stádiu 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 dle 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). Interval PFS byl významně lepší, i pokud se k vysoce rizikové skupině přidali nemocní s amplifikací 1q21 (HR, 0,664) (*Avet-Loiseau, 2017*). Prospěšnost u této prognosticky nepříznivé skupiny nemocných byla pozorována i ve studii TOURMALINE-MM2 (*Facon, 2021*).

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. Přidání ixazomibu do kombinace s lenalidomidem a dexametazonem (TOURMALINE-MM1) má podobnou míru vedlejších účinků při srovnání s kombinace Ixazomib-RD s kombinací placebo-Len/Dex (98 vs. 99 %), vč. závažných vedlejších účinků (47 vs. 49 %). Míra ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku byla obdobná v obou režimech, což dovoluje dlouhodobou aplikaci režimu (*Moreau, 2016; Facon, 2021*). 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 à 28 dnů. Léčba pokračuje do progrese onemocnění dle SPC léku. Prvním redukčním krokem je dávka 3 mg. Důležitý pro praxi je fakt, že podávání ixazomibu v dávce 4 mg po jídle s vysokým obsahem tuku snižuje rychlost a rozsah perorální absorpce. Proto je doporučeno 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 MM po 1–3 léčebných liniích v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **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 chromozomálních abnormalit vč. skupiny nemocných s amplifikací 1q21) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

proLékaře.cz | 10.11.2026

- **Ixazomib je vhodnou alternativou k bortezomibu v léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM s lenalidomidem a dexametazonem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).**

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;126:126.
3. Dimopoulos AM, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10168):253–264.
4. Dimopoulos MA, Spicka I, Quach H, et al. TOURMALINE-MM4 study group. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 trial. J Clin Oncol. 2020;38(34):4030–4041.
5. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2021;137(26):3616–3628.
6. 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.
7. Krishnan AY, Kapoor P, Palmer J, et al. A phase I/II study of ixazomib (Ix), pomalidomide (POM), dexamethasone (DEX) in relapsed refractory (R/R) multiple myeloma: Initial results. J Clin Oncol. 2016;34:8008.
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. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;374:1621–1634.
10. 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.
11. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, et al. Final overall survival analysis of the TOURMALINE MM1 phase III trial of ixazomib, lenalidomid, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2021;39(22):2430–2442.
12. 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.
13. 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.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.7. DARATUMUMAB

Daratumumab je lidská terapeutická IgG1κ monoklonální protilátka cílená proti membránovému antigenu CD38 (*Malavasi, 1994*). Tento antigen je vysoce exprimován plazmatickými buňkami, ale nachází se též na buňkách imunitního systému, erytrocytech, trombocytech a rovněž na celé řadě dalších tkání (*Deaglio, 2001*). Daratumumab má kombinovaný mechanizmus účinku, a to protilátkou zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu *(antibody dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), komplementem zprostředkovanou cytotoxicitu (complement dependent cytotoxicity – CDC), protilátkou aktivovanou fagocytózu (*antibody dependent cellular phagocytosis* – ADCP), přímou indukci apoptózy a pravděpodobný je i imunomodulační efekt (*Jelínek, 2016*).

Daratumumab (Darzalex; Janssen) byl prvně v květnu 2016 schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním MM (RRMM). V květnu 2018 bylo Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ve Spojených státech schváleno použití daratumumabu u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM).

Na konci roku 2023 má v České republice daratumumab úhradu v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali již nejméně 3 linie léčby, vč. inhibitoru proteazomu a imunomodulační látky, a kteří při poslední terapii vykázali progresi nemoci; v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby a nejsou refrakterní na lenalidomid; v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby, nejsou refrakterní na bortezomib a nejsou vhodní pro léčbu režimem na bázi lenalidomidu.

Na Slovensku má daratumumab úhradu od roku 2019 v monoterapii ve 3.–4. léčebné linii. V kombinaci s bortezomibem a dexametazonem má úhradu ve 3.–4. léčebné linii. Od roku 2023 má daratumumab úhradu u nově diagnostikovaných nemocných, a to v kombinaci D-VMP u nemocných nevhodných k ASCT a v kombinaci D-VTD u nemocných vhodných k ASCT.

8.7.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

8.7.1.1. Daratumumab u nemocných s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Daratumumab (Dara) prokázal velmi vysokou účinnost i v monoterapii. Léčbu v monoterapii analyzovaly dvě klinické studie fáze 1/2 – GEN501 a Sirius. Analýza obou těchto studií u silně předléčených pacientů s RRMM prokázala celkový počet léčebných odpovědí (ORR) 31,1, z toho 4,7 % kompletních remisí (CR). Medián trvání léčebné odpovědi (*duration of response* – DOR) byl 7,6 měsíce. Medián přežití bez progrese (progression free survival – PFS) byl 4,0 měsíce a medián celkového přežití (overall survival – OS) byl 20,1 měsíce (*Usmani, 2016*).

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Výsledky registrační randomizované studie fáze 3 POLLUX srovnávající daratumab-lenalidomid-dexamethason (Dara-Rd) vs. lenalidomid-dexamethason (Rd) u 569 MM pacientů s mediánem 1 předchozí linie potvrdily výjimečnou účinnost daratumumabu. Signifikantně vyšší ORR byla pozorována v kohortě s daratumumabem oproti kontrolní skupině (92,9 vs. 76,4 %; $p < 0,001$), stejně tak množství kompletních a lepších odpovědí (43,1 vs. 19,2 %; $p < 0,001$). Počet pacientů, kteří dosáhli negativitu minimální reziduální nemoci (MRD) s citlivostí 10–5, bylo signifikantně vyšší u pacientů léčených režimem Dara-Rd (27 vs. 5 %; $p < 0,001$). Po delší době sledování došlo k dalšímu prohloubení remise onemocnění (negativita MRD ve skupině léčených Dara Rd narostla na 30 %). Medián PFS byl signifikantně prodloužen ve skupině léčených režimem Dara Rd (44,5 vs. 17,5 měsíce; $p < 0,001$), stejně jako medián OS (67,6 vs. 51,8 měsíce; $p = 0,0044$ (*Dimopoulos, 2016a; Dimopoulos, 2023*).

Druhá randomizovaná studie fáze 3 CASTOR analyzovala efekt přidání daratumumabu k režimu bortezomib-dexametazon (Dara-Vd vs. Vd). Celkem bylo zařazeno 498 MM pacientů s mediánem 2 předchozích linií léčby, přičemž ORR bylo signifikantně vyšší ve skupině léčené režimem Dara-Vd oproti skupině Vd (82,9 vs. 63,2 %; $p < 0,001$), stejně tak množství CR a lepších (19,2 vs. 9,0 %; $p < 0,001$). V následné analýze po delší době sledování došlo k významnému prohloubení remise se zvýšením počtu CR ve skupině s daratumumabem z 19 % na 30 % (Dara-Vd ≥ CR 30 % vs. Vd ≥ CR 10,0 %; $p < 0,001$). Pacienti léčení kombinací Dara-Vd dosáhli negativity MRD ve 14 % ve srovnání se 2 % ve skupině Vd ($p < 0,0001$; citlivost 10–5) Medián PFS byl v kohortě s daratumumabem 16,7 měsíce ve srovnání se 7,1 měsíce; $p < 0,001$) v kontrolní skupině. Medián OS byl rovněž delší u pacientů léčených daratumumabem (49,6 vs. 38,5 měsíce; $p = 0,0075$) (*Palumbo, 2016; Sonneveld, 2023*).

Randomizovaná studie fáze 3 APPOLO srovnávala léčbu daratumumabem-pomalidomidem-dexamethasonem oproti pomalidomidu-dexamethasonu (Dara-Pd vs. Pd). Ve skupině Dara-Pd bylo celkem 151 pacientů s mediánem 2 (1–5) předchozích linií léčby, celkem 79 % (120/151) pacientů bylo refrakterních na předchozí léčbu lenalidomidem. Ve skupině léčených režimem Dara-Pd byla signifikantně vyšší ORR (69 vs. 46 %; $p < 0,0001$), stejně jako CR a lepší léčebné odpovědi (25 vs. 4 %). CR s negativitou MRD (10–5) dosáhlo taktéž signifikantně více pacientů ve skupině léčené režimem Dara-Pd (9 vs. 2 %; $p = 0,01$). Medián PFS byl signifikantně delší ve skupině pacientů léčených režimem Dara-Pd (12,4 vs. 6,9 měsíce; $p < 0,0001$). Po mediánu 16,9 měsíce sledování nebyl dosažen medián OS v obou skupinách (*Dimopoulos, 2021*).

Přínos kombinované léčby daratumumabem s carfilzomibem a dexa-

proLékaře.cz | 10.11.2026

methasonem oproti carfilzomibu a dexamethasonu samotnému (Dara-Kd vs. Kd) hodnotila randomizovaná studie fáze 3 CANDOR. Ve skupině Dara-Kd bylo celkem 312 pacientů s mediánem 2 (1–2) předchozích linií léčby, celkem 32 % (99/312) pacientů bylo refrakterních na předchozí léčbu lenalidomidem. Ve skupině léčených režimem DaraKd byla signifikantně vyšší ORR (84 vs. 75 %; p = 0,008), stejně jako CR a lepší léčebné odpovědi (29 vs. 10 %). CR s negativitou MRD (10–5) dosáhlo taktéž signifikantně více pacientů ve skupině léčené režimem Dara-Kd (14 vs. 3 %; p < 0,0001). Medián PFS byl signifikantně delší ve skupině léčených režimem Dara-Kd (28,6 vs. 15,2 měsíce; p < 0,0001). V podskupině pacientů refrakterních na lenalidomid byl taktéž signifikantní přínos léčby režimem Dara-Kd v délce PFS (28,1 vs. 11,1 měsíce; p < 0,001). Po mediánu 27 měsíců sledování nebyl dosažen medián OS v obou skupinách (*Usmani, 2022*).

8.7.1.2. Daratumumab u nemocných s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

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

Daratumumab pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Klinická studie fáze 3 ALCYONE hodnotila použití daratumumabu v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (Dara-VMP vs. VMP) u nově diagnostikovaných pacientů nevhodných k autologní transplantaci krvetvorby (ASCT). Přidání daratumumabu vedlo ke signifikantnímu ORR (90,9 vs. 73,9 %; p < 0,001), zvýšení množství CR (42,6 vs. 24,4 %; p < 0,001) a MRD negativity (22,3 vs. 6,2 %; p < 0,001; senzitivita 10–5). Medián PFS byl signifikantně delší u pacientů léčených daratumumabem oproti kontrolní skupině (36,4 měsíce (95% CI: 32,1–45,9) vs. 19,3 měsíce (95% CI: 18,0–20,4); p < 0,0001). Odhadovaný podíl OS v 36 měsících přežití byl 78 % u pacientů léčených režimem Dara-VMP oproti 67,9 % léčených režimem VMP. Medián OS nebyl dosažen (*Mateos, 2020a*).

MAIA byla klinická studie fáze 3 hodnotící daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem u nově diagnostikovaných nemocných s nesměřovaných k ASCT. Celkem bylo randomizováno 737 pacientů mezi 2 skupiny: daratumumab-lenalidomid-dexamethason (Dara-Rd) a lenalidomid-dexamethason (Rd). Léčba režimem Dara-Rd dosáhla signifikantně více léčebných odpovědí (92,9 % (342/368) vs. 81,6 % (301/369); p < 0,0001), vč. CR a lepších léčebných odpovědí (51 % (188/368) vs. 30 % (111/369); p < 0,0001) a stejně tak negativit MRD (senzitivita 10–5, 31 % (114/368) vs. 10 % (38/369); p < 0,0001). Po mediánu sledování 56,2 měsíce nebyl medián PFS ve skupině léčené daratumumabem dosažen (95% CI: 54,8 – nedosaženo), oproti 34,4 měsíce (95% CI: 29,6–39,2) ve skupině léčené kombinací Rd (p < 0,0001). Medián celkového přežití nebyl dosažen ani v jedné ze skupin (*Facon, 2021*).

Daratumumab pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Klinická studie fáze 3 CASSIOPEIA byla první randomizovanou klinickou studií hodnotící přínos daratumumabu u pacientů s NDMM směřovaných k ASCT. Daratumumab v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (Dara-VTd; n = 543) byl srovnáván oproti bortezomibu, thalidomidu a dexamethasonu samotnému (VTd; n = 542). V obou skupinách byli pacienti léčeni 4 cykly indukční léčby (Dara-VTd resp. VTd), po které následovala standardní mobilizace periferních kmenových buněk, ASCT (Melfalan 200 mg/m^2) a poté 2 cykly konsolidační léčby (Dara-VTd resp. VTd). První hodnocení léčebné odpovědi bylo po 100 dnech po ASCT. Zatímco na léčbu odpovědělo (ORR) srovnatelné množství pacientů v obou skupinách (92,6 vs. 89,9 %; p = 0,11), ve skupině léčených daratumumabem bylo signifikantně více hlubokých léčebných odpovědí (CR a lépe; 39 vs. 26 %; p < 0,0001) vč. MRD negativních CR (senzitivita 10–5; 34 vs. 20 %; p < 0,0001) (*Moreau, 2019*).

Po 100 dnech byla v téže studii provedena druhá randomizace a pacienti byli zařazeni do skupiny s udržovací léčbou daratumumabem či observační skupiny bez léčby. Ve skupině neléčené daratumumabem v indukční ani v konsolidační léčbě byl medián PFS 36,6 měsíce (počítaný od 2. randomizace). Ve skupinách pacientů, kteří byli léčeni daratumumabem buď v indukci a/nebo v udržovací léčbě, nebyl medián PFS dosažen (*Moreau, 2021*).

Studie fáze 2 GRIFFIN hodnotila kombinaci daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason (Dara-VRd; n = 104) oproti bortezomib-lenalidomid-dexamethason samotnému (VRd; n = 103). Léčebné schéma tvořily 4 cykly indukce (Dara-VRd resp. VRd), následované ASCT a poté 2 cykly konsolidace (Dara-VRd, resp. VRd). Poté následovala udržovací léčba (daratumumab-lenalidomid resp. monoterapie lenalidomidem). Většina pacientů v obou skupinách dosáhla léčebné odpovědi (ORR; 99,0 vs. 91,8 %; p = 0,016) i CR a lepší léčebné odpovědi (79,8 vs. 60,8 %; p = 0,0045). Použití daratumumabu však podstatně prohloubilo léčebnou odpověď, co se týče dosažení negativní MRD (senzitivita 10–5), setrvalé MRD negativity dosáhlo signifikantně více pacientů léčených daratumumabem (44,2 vs. 12,6 %; p < 0,001). Data pro intervaly přežití jsou prozatím nezralá (v mediánu 49,6 měsíců sledování přežívá bez progrese 87,2 % pacientů ze skupiny léčené Dara-VRd a 70 % ze skupiny léčené VRd (*Rodriguez, 2022*).

Přehled všech významných studií je uveden v tab. 8.7.1.

8.7.2. Jiná závažná pozorování

V průběhu klinických hodnocení se objevily specifické vedlejší efekty podání daratumumabu. Jedná se především o interferenci v rámci předtransfuzních vyšetření, s imunoelektroforézou a s prů-

proLékaře.cz | 10.11.2026

Tab. 8.7.1. Účinnost daratumumabu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/≥CR	PFS (medián)	OS (medián)
Dara-Rd vs. Rd (*Bahlis, 2020*)	III/569 (R*)	1 (1–3)^{R}	93 % / 43 % vs. 76 % / 19 %	44,5 m vs. 17,5 m	42 m 65 % vs. 42 m 57 %
Dara-Vd vs. Vd (*Mateos, 2020*)	III/498 (R*)	2 (1–3)^{R}	83 % / 19 % vs. 63 % / 9 %	16,7 m vs. 7,1 m	NR vs. NR
Dara-Pd vs. Pd (*Dimopoulos, 2021*)	III/304 (R*)	4 (1–5) ^{R}	69 %/ 25 % vs. 46 %/ 4 %	12,4 m vs. 6,9 m	NR vs. NR
Dara-Kd vs. Kd (Usmani, 2022)	III/466 (R*)	2(1–2)^{R}	84 % / 29 % vs. 75 % / 10 %	29 m vs. 15 m	NR vs. NR
Dara-VMP vs. VMP (*Mateos, 2020*)	III/706 (R*)	0	91 % / 43 % vs. 74 % / 24 %	36 m vs. 19 m	NR vs. NR
Dara-Rd vs. Rd. (*Facon, 2021*)	III/737 (R*)	0	93 % / 51 % vs. 82 % / 30 %	NR vs. 33 m	NR vs. NR
Dara-VTd + ASCT vs. VTd + ASCT (*Moreau, 2021*)	III/1085 (R*)	0	93 % / 39 % vs. 90 % / 26 %	NR vs. 37 m	NR vs. NR
Dara-VRd + ASCT vs. VRd + ASCT (*Voorhees 2020, 2023*)	II/207 (R*)	0	99 % / 80 % vs. 92 % / 62 %	87% vs. 70% (PFS ve letech)	NR vs. NR.

ASCT – autologní transplantace hemopoetické tkáně; CR – kompletní remise; d – dexametason; Dara – Daratumumab; K – Carfilzomib; m – měsíc; M – melfalan; n1 (n2-n3)R – medián (rozptyl); NR – nedosaženo; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; P – prednison; PFS – přežití bez progrese; R – lenalidomid; R* – randomizovaná studie; T – Thalidomid; V – bortezomib; y – rok

tokovou cytometrií. V principu nejzásadnější je interference v transfuzním lékařství, jež je spojena s expresí CD38 na povrchu erytrocytů a způsobuje obraz pan-reaktivity v NAT (nepřímý antiglobulinový test). Výše uvedené může vést ke zpožděnému vydání či nevydání kompatibilního transfuzního přípravku v případě potřeby. Z praktického hlediska je nutné transfuzní středisko informovat o léčbě pacienta anti-CD38 protilátkou, stejně jako je vhodné jiná nehematologická pracoviště informovat o tomto úskalí při léčbě společného pacienta (*Dimopoulos, 2016b*). Interference s imunoelektroforézou může vést k nesprávnému podhodnocení kompletní remise u pacientů s IgG kappa MM, kdy může být terapeutická protilátka (Dara) hodnocena jako reziduální množství pacientova paraproteinu (van de Donk, 2016). Daratumumab způsobuje komplikace i při vyšetření MRD pomocí průtokové cytometrie, kdy několika mechanizmy může vést k falešně negativnímu vyhodnocení MRD stavu (*Jelínek, 2017*).

Subkutánní forma podání daratumumabu ve fixní dávce 1 800 mg bylo testováno ve studii fáze 3 COLUMBA, kde bylo dosaženo srovnatelného počtu léčebných odpovědí. U pacientů se subkutánní formou daratumumabu bylo signifikantně méně s infuzí asociovaných reakcí (infusion related reactions – IRRs) (13 vs. 34 %; p < 0,0001) (*Mateos, 2020b*). Tyto nálezy byly potvrzeny i v kombinované léčbě (*Chari, 2021*).

Ze studie POLLUX vyplývá, že přidání daratumumabu k režimu Rd významně zlepšuje léčebné výstupy i u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných definované dle vysokého cytogenetického rizika (HR-CA) (medián PFS 22,6 vs. 10,2 měsíce, HR 0,53; p = 0,09). Nicméně s přihlédnutím k výsledkům skupiny se standardním rizikem (medián PFS nedosažen vs. 18,5 měsíce, HR 0,3; p < 0,001) je zjevné, že ani daratumumab toto vysoké riziko nepřekonává (*Dimopoulos, 2016a; Moreau, 2017*). V principu obdobné výsledky poskytla i studie CASTOR a CANDOR (*Weisel, 2017; Palumbo, 2016; Usmani, 2022*).

Léčba daratumumabem nově diagnostikovaných pacientů s MM a vysokým cytogenetickým rizikem v některých případech zlepšuje jejich prognózu (*Mateos, 2020a*), avšak v žádném případě nepřekonává negativní prognostický

proLékaře.cz | 10.11.2026

dopad těchto mutací (*Mateos, 2020a; Facon, 2021; Moreau, 2019*).

Srovnání výsledků analýz léčby podskupin pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi daratumumabem má řadu praktických limitací. Jedná se především o rozdílnou metodiku vyšetření HR-CA v jednotlivých studiích, rozdílné cut-off pro pozitivní výsledek jednotlivých CA, zahrnutí či nezahrnutí amp1q21 mezi HR-CA, atd. Proto jakékoliv praktické závěry vycházející z analýz těchto podskupin by měly být vysloveny obezřetně (*Giri, 2020*).

Významnou skupinou nemocných často vykazující vysoké klinické riziko jsou pacienti s výskytem extraoseálních plazmocytomů. Z doposud publikovaných dat jsou patrné signály, že daratumumab má u těchto pacientů nízkou účinnost. Nejhorší výsledky léčby daratumumabem jsou u pacientů s plazmocytomy v měkkých tkáních (bez asociace s kostí, tzv. extramedulární plazmocytomy) a u pacientů s prvním výskytem plazmocytomu v relapsu onemocnění (*Jelínek, 2022; Moreno, 2022; Štork, 2023*).

8.7.3. Vedlejší účinky a tolerance daratumumabu

Ačkoliv je CD38 téměř všudypřítomný antigen, toxicita daratumumabu je minimální, a to jak v monoterapii, tak v kombinaci se standardně užívanými látkami. Starší pacienti snáší podávání daratumumabu bez větších potíží, tedy vyšší věk myelomových pacientů neznamená překážku v léčbě. Renální insuficience není důvodem redukce dávky daratumumabu (*Moreau, 2017*). Z vážnějších nežádoucích účinků stupňů 3 a 4 byly nejčastěji pozorovány neutropenie (13–52 %), trombocytopenie (13–45 %), anémie (12–14 %) a infekční komplikace (pneumonie 8 %). Prakticky jediným typickým vedlejším účinkem daratumumabu je reakce spojené s infuzí (IRRs), jejíž frekvence i vážnost jsou významně nižší při podkožní aplikaci. Nejčastějšími projevy jsou teplota, zimnice, rinitida, faryngitida, kašel či zvracení, z vážnějších přechodný bronchospasmus a laryngospasmus s projevy dušnosti. V publikovaných studiích s daratumumabem se vyskytují průměrně u cca 50 % nemocných (42–71 %) a to v naprosté většině v průběhu první infuze. Dominantně byly mírného stupně 1–2, jen v ojedinělých případech vážnějších. V rámci prevence IRRs jsou rutinně podávány kortikoidy, antihistaminika a paracetamol 30–60 min před zahájením infuze. Stejně tak je podstatná i rychlost podání infuze, a proto by měla být první infuze podávána velmi pomalu (průměr 6 h). Další infuze je již možno zrychlit na cca 3 h, ale rychlejší infuze (1,5 h) se při dlouhodobějším podávání zdá bezpečnou. Důležitým prvním znakem nastupující reakce je sekrece z nosu či kongesce sliznic, kdy pacient žádá o kapesník. Tento moment by měl být ošetřujícím personálem rozeznán jako znamení a mělo by dojít ke zpomalení či zastavení infuze (*Dimopoulos, 2016; Palumbo, 2016*).

8.7.4. Dávkování daratumumabu

Daratumumab se podává buď subkutánně ve fixní dávce 1 800 mg či intravenózně v dávce 16 mg/kg. V případě monoterapie nebo kombinace s lenalidomidem a dexametazonem či pomalidomidem a dexamethasonem, kdy 1. cyklus léčby má 4 týdny, se daratumumab podává v prvních 2 cyklech každý týden (den 1, 8, 15, 22); v cyklech 3–6 pak každé 2 týdny (den 1, 15) a následně již jen každé 4 týdny (den 1) až do progrese onemocnění či neakceptovatelné toxicity (tzv. 4týdenní dávkovací cyklus). V případě kombinace s bortezomibem a dexametazonem, kdy 1. cyklus léčby má 3 týdny, se daratumumab podává v 1. až 3. cyklu každý týden (den 1, 8, 15), v cyklech 4–8 1× za 3 týdny, od cyklu 9 dále pak 1× za 4 týdny až do progrese onemocnění či neakceptovatelné toxicity (tzv. 3týdenní dávkovací cyklus). V kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem, kdy 1. cyklus má 6 týdnů, se daratumumab podává v prvním cyklu každý týden (den 1, 8, 15, 22, 29, 36). Ve 2. až 8. cyklu se daratumumab podává každé 3 týdny a od 9. cyklu do progrese je podáván á 4 týdny (tzv. 6týdenní dávkovací cyklus). V kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem, kdy mají každý z úvodních 4 cyklů 4 týdny, je daratumumab podáván 1. dva cykly každý týden a 2. dva cykly každé 2 týdny. Během mobilizace a ASCT je podávání daratumumabu přerušeno. Konsolidační léčba se skládá ze dvou 4týdenních cyklů, kdy je daratumumab podáván každé 2 týdny.

8.7.5. Doporučení pro léčbu daratumumabem

- **Daratumumab v monoterapii je indikován u pacientů s relabovaným a refrakterním MM, kteří absolvovali léčbu obsahující, jak proteasomový inhibitor, tak immunomodulační látku, a u kterých došlo k progresi onemocnění při poslední léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIA).**
- **Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo bortezomibem a dexamethasonem nebo pomalidomidem a dexamethasonem nebo karfilzomibem a dexamethasonem je indikován u pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem je indikován u pacientů s nově diagnostikovaným MM, nevhodných k autologní transplantaci hemopoetických buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Daratumumab v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib) nebo v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb) je indikován u pacientů s nově diagnostikovaným MM vedených k au-**

proLékaře.cz | 10.11.2026

tologní transplantaci hemopoetických buněk.

- **Vzhledem k interferenci daratumumabu v rámci předtransfuzního vyšetření je doporučeno provést vstupní imunohematologická vyšetření ještě před zahájením léčby, a tak dopředu zajistit dostupnost antigenně kompatibilních erytrocytových transfuzních přípravků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Je doporučena profylaxe pomocí antivirotik v rámci prevence reaktivace herpes zoster a to po dobu léčby a minimálně ještě 3 měsíce po ukončení léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

Literatura

1. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020;34(7):1875–1884.
2. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a revolutionary story of enzymes and receptors. Leuk Res. 2001;25:1–12.
3. (a) Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319–1331.
4. (b) Dimopoulos MA, Sonneveld P, Sun H. Daratumumab and blood-compatibility testing. N Engl J Med. 2016;375:2497–2498.
5. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):801–812.
6. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Overall survival with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (POLLUX): a randomized, open-label, phase III trial. J Clin Oncol. 2023;41(8):1590–1599.
7. van de Donk NWCJ, Otten HG, El Haddad O, et al. Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). Clin Chem Lab Med. 2016;54:1105–1109.
8. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(11):1582–1596.
9. Giri S, Grimshaw A, Bal S, et al. Evaluation of daratumumab for the treatment of multiple myeloma in patients with high-risk cytogenetic factors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2020;6(11):1759–1765.
10. Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, et al. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label phase II study. Br J Haematol. 2021;192(5):869–878.
11. Jelinek T, Hajek R. Monoclonal antibodies – a new era in the treatment of multiple myeloma. Blood Reviews. 2016;30:101–110.
12. Jelínek T, Kořístka M, Čermáková Z, et al. Daratumumab – naděje pro myelomové pacienty, výzva pro klinické laboratoře. Klin Onkol. 2017;30:13–19.
13. Jelinek T, Sevcikova T, Zihala D, et al. Limited efficacy of daratumumab in multiple myeloma with extramedullary disease. Leukemia. 2022;36:288–291.
14. Malavasi F, Funaro A, Roggero S, et al. Human CD38: a glycoprotein in search of a function. Immunol Today. 1994;15:95–97.
15. (a) Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020;395(10218):132–141.
16. (b) Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7(5):e370–e380.
17. Moreau P, Oriol A, Kaufman JL, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on prior treatment history, renal function, and cytogenetic risk: subgroup analyses of Pollux. Blood. 2017;130:1883.
18. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10192):29–38.
19. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(10):1378–1390.
20. Moreno DF, Clapés V, Soler JA, et al. Real-world evidence of daratumumab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients and efficacy on soft-tissue plasmacytomas. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(8):635–642.
21. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754–766.
22. Rodriguez C, Kaufman J, Laubach J, et al. Daratumumab + lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: A post hoc analysis of sustained minimal residual disease negativitiy from GRIFFIN. HemaSphere. 2022;6:824–825.
23. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (CASTOR): a randomized, open-label, phase III trial. J Clin Oncol. 2023;41(8):1600–1609.
24. Stork M, Spicka I, Radocha J, et al. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients – real world evidence analysis. Ann Hematol. 2023;102(6):1501–1511.
25. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016;128: 37–44.
26. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022;23(1):65–76.
27. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020;136(8):936–945.
28. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(10):E825–E837.
29. Weisel KC, Miguel JS, Cook G, et al. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DVd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. J Clin Oncol. 2017;35:8 006.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.8. ELOTUZUMAB

Elotuzumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka cílená proti membránovému glykoproteinu CS1 („SLAMF7, CD2 subset-1 nebo CD319“). Tento povrchový antigen je exprimován na fyziologických i patologických plazmatických buňkách. Nižší exprese je i na NK lymfocytech a části CD8+ T-lymfocytů. Jen minimálně nebo vůbec je tento antigen přítomen na ostatních buňkách imunitního systému, krvetvorných kmenových buňkách a buňkách jiných tkání (*Hsi, 2008*). Na povrchu NK lymfocytů je CS1 spoluodpovědný za jejich aktivaci, nicméně jeho funkce na povrchu plazmocytů zůstává nejasná. Mechanizmus účinku elotuzumabu spočívá dominantně v protilátkou zprostředkované buněčné cytotoxicitě (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC) (*Jelínek, 2016*).

Elotuzumab (Empliciti; Bristol-Myers Squibb) v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem byl v lednu 2016 doporučen v rámci zkrácené procedury Evropskou lékovou agenturou (EMA) k léčbě pacientů s mnohočetným myelomem (MM), kteří absolvovali minimálně 1 linii léčby. V listopadu 2018 bylo Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ve Spojených státech schváleno použití elotuzumabu v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s MM, kteří absolvovali minimálně 2 předchozí linie léčby a jsou na poslední z nich refrakterní.

V červenci 2023 je v České republice léčba elotuzumabem hrazena v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s relabujícím a refrakterním MM (RRMM), kteří podstoupili alespoň dvě předchozí terapie zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu a jejichž onemocnění progredovalo během poslední terapie. Tito pacienti nesmí být refrakterní na anti-CD38 protilátky. Léčba je hrazena do progrese onemocnění či do nepřijatelné toxicity. Ve Slovenské republice elotuzumab nemá úhradu.

8.8.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

8.8.1.1. Elotuzumab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Při podání elotuzumabu (Elo) v monoterapii nebyla pozorována žádná objektivní odpověď u 35 RRMM pacientů (medián 4 předchozích linií) (*Zonder, 2012*).

KOMBINOVANÁ LÉČBA: Do randomizované studie fáze 3 ELOQUENT-2 srovnávající režim elotuzumab-lenalidomid-dexamethason (Elo-Rd) a lenalidomid-dexamethason (Rd) bylo zařazeno celkem 646 RRMM pacientů (medián 2 předchozích linií léčby, 6 % pacientů již bylo vystaveno lenalidomidu). Parciální remise a lepší léčebné odpovědi (*overal response rate* – ORR) dosáhlo signifikantně více pacientů léčených režimem Elo-Rd (79 vs. 66 %; p < 0,001). Kompletní remise (CR) a lepší léčebné odpovědi dosáhlo méně pacientů léčených režimem Elo-Rd oproti kontrolní skupině (4 % vs. 7 %). Ve skupině léčené režimem Elo-Rd byl medián přežití bez progrese (*progression free survival* – PFS) 19,4 vs. 14,9 měsíce u nemocných léčených režimem Rd (HR 0,70; p < 0,001). Režim Elo-Rd rovněž prodloužil celkové přežití (overal survival – OS) (48,3 vs. 39,6 měsíce; p = 0,048) (*Lonial, 2015; Dimopoulos, 2020*).

Další randomizovaná studie fáze 2 ELOQUENT-3 srovnávala režim elotuzumab-pomalidomid-dexamethason (Elo-Pd) oproti pomalidomid-dexamethason (Pd). Do této studie bylo zařazeno celkem 117 RRMM pacientů (medián 3 předchozích linií léčby, 90 % pacientů bylo refrakterních na lenalidomid, 100 % bylo vystaveno bortezomibu a 78 % bylo refrakterních na některý z inhibitorů proteasomu). Počet pacientů dosahujících ORR byl vyšší u režimu Elo-Pd (53 vs. 26 %) stejně jako počet pacientů dosahujících CR a lepší léčebné odpovědi (8 vs. 2 %). Ve skupině léčené režimem Elo-Pd byl medián PFS 10,3 vs. 4,7 měsíce u nemocných léčených režimem Pd (HR 0,54; p = 0,008). Režim Elo-Pd rovněž prodloužil OS (29,8 vs. 17,4 měsíce; p = 0,0217) (*Dimopoulos, 2017; Dimopoulos, 2023*).

Randomizovaná studie fáze 2 srovnávající přidání elotuzumabu ke kombinaci bortezomib a dexametazon (Elo-Vd vs. Vd) proběhla u 152 RRMM nemocných. Primárním cílem byl medián PFS, který byl statisticky nevýznamně prodloužen v rameni s elotuzumabem (9,7 vs. 6,9 měsíce, HR: 0,72; p = 0,09). Přidání elotuzumabu k Vd nelze považovat za klinicky významné, respektive obhajitelné pro použití v reálné praxi (*Jakubowiak, 2016*).

8.8.1.2. Elotuzumab u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

MONOTERAPIE: Klinická hodnocení elotuzumabu v monoterapii nebyly u NDMM pacientů s etických důvodů provedeny.

KOMBINOVANÁ LÉČBA:

Elotuzumab u NDMM pacientů nevhodných k autologní transplantaci

Studie fáze III ELOQUENT-1 srovnávala režim Elo-Rd vs. Rd u nově diagnostikovaných pacientů nevhodných k autologní transplantaci hemopoetických buněk (ASCT). Léčeno bylo celkem 742 pacientů. Medián PFS byl 31,4 měsíce ve skupině léčené režimem Elo-Rd vs. 29,5 měsíce ve skupině léčené režimem Rd (HR 0,93; p = 0,44). Léčba nepřinesla klinicky významný přínos, rozdíl oproti léčbě v kontrolním ramenu studie nebyl statisticky významný (*Dimopoulos, 2022*).

Randomizovaná studie fáze 2 SWOG--1211 srovnávala režim elotuzumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason (Elo-VRd) oproti režimu bortezomib--lenalidomid-dexamethason (VRd) u 134 pacientů s vysoce rizikovým NDMM nevhodných k ASCT. Vysoce rizikovým NDMM byl definován podle hi-risk genového expresního profilu (GEPhi), cytogenetických abnormit (t(14;16), t(14;20), del(17p) či amp1q21), přítomnosti leukemizace plazmatických buněk (primární plazmocelulární leuke-

proLékaře.cz | 10.11.2026

Tab. 8.8.1. Účinnost elotuzumabu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinické studie	Fáze / Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR / ≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Elo-Rd vs. Rd (*Lonial, 2015, Dimopoulos, 2020*)	III/646 (R) II/152 (R)	2 (1–3)^{R}	79 % / 4 % vs. 66 % / 7 %	19,4 m vs. 14,9 m	48,3 m vs. 39,6 m
Elo-Vd vs. Vd (*Jakubowiak, 2016*)		2 (1–3)^{R}	66 % / 4 % vs. 63 % / 4 %	9,7 m vs. 6,9 m	NA vs. NA
Elo-Pd vs. Pd (*Dimopoulos, 2017, 2023*)	II/117 (R)	3(2–8) ^{R}	53 % / 8 % vs. 26 % / 2 %	10,3 m vs. 4,7 m	29,8 m vs. 17,4 m
Elo-Rd vs. Rd (*Dimopoulos, 2022*)	III/748 (R)	0	83 % / 18 % vs. 79 % / 19 %	31,4 m vs. 29,5 m	60,4 m vs. 57,6 m
Elo-VRd vs. VRd (*Usmani, 2021*)	II/134 (R)	0	83 % / 2 % vs. 88 % / 6 %	33,6 m vs. 31,4 m	NA vs. NA

CR – kompletní remise; Elo – elotuzumab; d – dexametazon; m – měsíc; n1 (n2-n3)R – medián (rozptyl); NA – není k dispozici; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; P – pomalidomid; PFS – přežití bez progrese; R – randomizovaná studie; R – lenalidomid; V – bortezomib;

mie) či více než dvojnásobku normální hladiny laktátdehydrogenázy. Počet pacientů dosahujících ORR byl u obou skupin srovnatelný (83 vs. 88 %; p = 0,29) stejně jako počet pacientů dosahujících CR a lepší léčebné odpovědi (2,1 vs. 6 %; p = 0,19). Medián PFS byl mezi oběma skupinami srovnatelný (33,6 vs. 31,4 m; p = 0,90). Léčba nepřinesla klinicky významný přínos, rozdíl oproti léčbě v kontrolním ramenu studie nebyl statisticky významný (*Usmani, 2021*).

Elotuzumab u NDMM pacientů vhodných k autologní transplantaci

Studie fáze III GMMG-HG6 srovnávala režim Elo-VRd oproti režimu VRd u pacientů vhodných k ASCT. Po ASCT následovala udržovací léčba lenalidomid-elotuzumab či lenalidomid v monoterapii. Zařazeno bylo celkem 564 pacientů. Pacienti byli randomizováni do 4 skupin v závislosti na indukční a udržovací léčbě. Podíl pacientů bez progrese (PFS) byl ve 3 letech srovnatelný u všech 4 skupin (68,8 vs. 68,5 vs. 66,2 vs. 67,2 %; p = 0,86). Léčba elotuzumabem v této indukční čtyřkombinaci a udržovací léčbě neměla klinicky ani statisticky významný přínos (*Goldschmidt, 2021*).

Výstupy z klíčových klinických studií jsou uvedeny v tab. 8.8.1.

8.8.2. Jiná závažná pozorování

Na základě farmakokinetických studií bylo prokázáno, že elotuzumab lze bezpečně podávat i u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (*Berdeja, 2016*).

Přidání elotuzumabu k režimu Rd vedlo k prodloužení mediánu PFS i u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem – s del(17p) nebo t(4;14) ve studii ELOQUENT-2, negativní dopad těchto aberací však nepřekonává. V klinické studii ELOQUENT-3 rovněž elotuzumab mírně zlepšuje prognózu pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi (t(4;14) a t(14;16)), nicméně opět negativní dopad těchto aberací nepřekonává. Data obou klinických studií je nutné interpretovat s opatrností kvůli relativně malým souborům pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi a také kvůli skutečnosti, že elotuzumab u NDMM pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi klinický benefit nepřináší (*Dimopoulos, 2020; Dimopoulous, 2023; Usmani, 2021*).

8.8.3. Vedlejší účinky a tolerance elotuzumabu

Podání elotuzumabu napříč publikovanými klinickými studiemi bylo velmi bezpečné s minimální přidanou toxicitou v rámci kombinovaných režimů se standardně užívanými léky, jako jsou inhibitory proteasomu či immunomodulační látky. Nejčastějším nežádoucím efektem podání elotuzumabu byly reakce spojené s infuzí (infusion related reactions – IRRs), jejichž výskyt klesl po zavedení rutinní premedikace (dexametazon, antihistaminika, paracetamol) na přibližně 10 %. Ve většině případů se objevují jen v průběhu první infuze, jsou mírného stupně 1 nebo 2 a téměř nikdy neznamenají ukončení podávané léčby. Průběh a klinický obraz IRRs jsou popsány v kapitole 8.7 o monoklonální protilátce daratumumab.

Ze známých studií obecně nejčastější nežádoucí reakce zahrnují infekce, GIT intoleranci (průjem/zácpa) a hematologickou toxicitu. U režimu Elo-Pd ve studii ELOQUENT-3 se infekční komplikace vyskytovaly přibližně u podobného množství pacientů jako u režimu Pd (70 vs. 65 %). Naopak průjmy byly častější u léčených elotuzumabem (25 vs. 12 %)

proLékaře.cz | 10.11.2026

stejně jako zácpa (23 vs. 10 %). Závažná (gr. 3–4) hematologická toxicita nebyla v této studii elotuzumabem navýšena (neutropenie: 15 vs. 27 %; anemie 12 vs. 22 %; trombopenie 10 vs. 7 %; lymfopenie 8 vs. 2 %). Obdobně byla popsána závažná hematologická toxicita (gr. 3–4) ve studii ELOQUENT-2 (neutropenie: 34 vs. 44 %; anémie: 10 vs. 20 %; lymfopenie: 77 vs. 49 %). Výskyt infekčních komplikací byl u obou ramen stejný (65 %). V obou studiích se vyšší výskyt lymfopenie klinicky nijak neprojevil (*Lonial, 2015; Dimopoulos, 2017*).

8.8.4. Dávkování elotuzumabu a délka léčby

Elotuzumab se podává intravenózně v dávce 10 mg/kg. V 1. až 2. cyklu se podává 1× týdně (den 1, 8, 15, 22). Od 3. cyklu a dále se elotuzumab podává 1× za 2 týdny (den 1, 15) až do progrese onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

8.8.5. Doporučení pro léčbu elotuzumabem

- **Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali 1–3 předchozí léčebné linie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Elotuzumab v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali 2–4 předchozí léčebné linie obsahující lenalidomid a inhibitor proteasomu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).**
- **Elotuzumab lze bezpečně podávat u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

Literatura

1. Berdeja J, Jagannath S, Zonder J, et al. Pharmacokinetics and safety of elotuzumab combined with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma and various levels of renal impairment: results of a phase Ib study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16:129–138.
2. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. Br J Haematol. 2017;178:896–905.
3. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. Blood Cancer J. 2020;10(9):91.
4. Dimopoulos MA, Richardson PG, Bahlis NJ, et al. Addition of elotuzumab to lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed, transplantation ineligible multiple myeloma (ELOQUENT-1): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022;9(6):e403–e414.
5. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival analysis from the randomized phase II ELOQUENT-3 trial. J Clin Oncol. 2023;41(3):568–578.
6. Goldschmidt H, Mai EK, Uta Bertsch U, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide, bortezomib, dexamethasone and autologous transplantation for newly-diagnosed multiple myeloma: results from the randomized phase III GMMG-HD6 trial. Blood. 2021;138(1):486.
7. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2018;14:2775–2784.
8. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. Blood. 2016;127:2833–2840.
9. Jelinek T and Hajek R. Monoclonal antibodies – a new era in the treatment of multiple myeloma. Blood Reviews. 2016;30:101–110.
10. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;373:621–631.
11. Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021;8(1):e45–e54.
12. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. Blood. 2012;120:552–559.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.9. ISATUXIMAB

Isatuximab je chimérická humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka cílená proti membránovému antigenu CD38. Cílí na jiný epitop molekuly CD38, než déle používaná anti-CD38 protilátka daratumumab. Hlavním mechanizmem účinku je protilátkově závislá buněčná cytotoxicita (*antibody dependent cellular cytotoxicity* – ADCC). Mezi ostatní mechanizmy se řadí komplementem zprostředkovaná cytotoxicita (*complement dependent cytotoxicity* – CDC) a protilátkou aktivovaná fagocytóza (antibody dependent cellular phagocytosis – ADCP). Po navázání na antigen CD38, na rozdíl od daratumumabu, indukuje přímou apoptózu. Má rovněž vyšší schopnost inhibovat ekto-enzymatickou aktivitu antigenu CD38 (*Frampton, 2021; van de Donk, 2016*).

Isatuximab (Sarclisa; Sanofi) byl registrován EMA v květnu roku 2020 k použití v léčbě refrakterního a relabovaného mnohočetného myelomu (RRMM).

V červnu 2023 má isatuximab v ČR stanovenou úhradu v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak inhibitor, a současně nejsou refrakterní na anti-CD38 terapii. Terapie je hrazena do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Ve Slovenské republice nemá isatuximab v roce 2023 úhradu.

8.9.1. Isatuximab v klinických studiích u mnohočetného myelomu

8.9.1.1. Isatuximab u nemocných s relabovaným či refrakterním mnohočetným myelomem

MONOTERAPIE: Isatuximab prokázal aktivitu v monoterapii u 109 silně předléčených pacientů ve studii fáze 1/2 (NCT01084252). Medián předchozích léčebných linií byl 4 (2–10), tzv. dvojitě refrakterních (na PI a IMID) bylo 69,7 % (76/109). Celková léčebná odpověď (overal response rate – ORR) byla 27,5 % (30/109). Medián přežití bez progrese (progresion free survival – PFS) byl 4,9 měsíců (95% CI: 3,9–7,7). Medián celkového přežití (overall survival – OS) byl 18,9 měsíců (95% CI: 13,6–23,1) (*Dimopoulos, 2021*).

KOMBINOVANÁ LÉČBA: V téže studii fáze 1/2 (NCT01084252) bylo 55 pacientů léčeno kombinací isatuximabu s dexamethasonem. Medián předchozích léčebných linií byl 4 (2–10), tzv. dvojitě refrakterních (na PI a IMID) bylo 76,4 % (42/55). ORR byla 43,6 % (24/55). PFS byl 10,2 měsíců (95 % CI, 4,9–17,3). Medián OS byl 17,3 měsíců (95% CI, 15,4 – nedosaženo). Benefit OS u kombinované léčby jenom s dexamethasonem nebyl signifikantně vyšší než u monoterapie (HR, 0,799; 95% CI, 0,484–1,321; p = 0,19) (*Dimopoulos, 2021*).

Klíčové informace o efektivitě a bezpečnosti kombinované léčby isatuximabem poskytly klinické studie fáze 3 ICARIA-MM (*Richardson, 2022*) a IKEMA (*Martin, 2023*).

ICARIA-MM byla registrační studie fáze 3 hodnotící kombinovanou léčbu isatuximab-pomalidomid-dexamethason (n = 154) oproti pomalidomidu a dexamethasonu (n = 153) u pacientů s RRMM. Medián předchozích léčebných linií byl v obou skupinách 3 (2–4). Ve skupině léčebných isatuximabem bylo 72 % (111/154) pacientů dvojitě refrakterních a 16 % (24/154) pacientů mělo vysoce rizikové cytogenetické aberace definované jako del(17p), t(4;14) a t(14;16).

Ve skupině pacientů léčených isatuximabem bylo signifikantně vyšší ORR (63 % (97/154) vs. 33 % (51/153); p < 0,001). Ve skupině s isatuximabem dosáhlo 7 % (10/154) pacientů negativity minimálního zbytkového onemocnění (minimal residual disease – MRD) s detekčním limitem 10–5 pomocí sekvenování nové generace (NGS). V kontrolní skupině tomu takto nebylo u žádného pacienta.

Medián PFS byl signifikantně delší u pacientů léčených isatuximabem (11,1 měsíce (95% CI: 7,8–13,8)) vs. 5,9 měsíců (95% CI: 4,5–7,9); p < 0,001) stejně jako medián OS (24,6 měsíce (95% CI: 20,3–31,3)) vs. 17,7 měsíce (95% CI: 14,4–26,2); p = 0,028) (*Richardson, 2022*).

IKEMA byla registrační studie fáze 3 hodnotící kombinovanou léčbu isatuximab-carfilzomib-dexamethason (n = 179) oproti carfilzomib-dexamethasonu (n = 123) u pacientů s RRMM. Medián předchozích léčebných linií byl u obou skupin 2 (1–4). Ve skupině pacientů léčených isatuximabem bylo 31 % (56/179) pacientů refrakterních na inhibitory proteasomu, 32 % (57/179) refrakterních na lenalidomid a 23,5 % (42/179) pacientů mělo vysoce rizikové cytogenetické aberace definované jako del(17p), t(4;14) a t(14;16). V obou skupinách bylo srovnatelné ORR (86,6 % (155/179) vs. 83,7 % (103/123); p = NS). Ve skupině s isatuximabem dosáhlo 33,5 % (60/179) pacientů negativity MRD) s detekčním limitem 10–5 dle NGS. V kontrolní skupině dosáhlo negativity MRD 15,4 % (19/123) pacientů. Medián PFS byl signifikantně delší u pacientů léčených isatuximabem (35,7 měsíce (95% CI: 25,8–44,0)) vs. 19,2 měsíce (95% CI: 15,8–25,0), p < 0,001). Po mediánu 44 měsíců sledování nebyl u obou skupin dosažen medián OS. Nicméně v této studii vedla léčba isatuximabem k 22 % redukci rizika úmrtí (HR 0,78 (95% CI: 0,54–1,12)) (*Martin, 2023*).

8.9.1.2. Isatuximab u nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem

MONOTERAPIE: Klinická hodnocení isatuximabu v monoterapii nebyla u NDMM pacientů s etických důvodů provedena.

Pacienti vedení k autologní transplantaci

KOMBINOVANÁ LÉČBA: Léčbu isatuximabem v primoterapii u transplantabilních nemocných analyzuje klinická studie fáze 3 GMMG-HD7 (NCT03617731). Isatuximab byl podáván v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem (Isa-VRd; n = 331) oproti bortezomibu, lenalidomidu a dexamethasonu (VRd; n = 329) samotnému. Po třech cyklech této indukce byli pa-

proLékaře.cz | 10.11.2026

Tab. 8.9.1. Účinnost isatuximabu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinická studie	Fáze / Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR / ≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Isa-Pd vs. Pd (*Richardson, 2022*)	III/207 (R*)	3 (2–4)^{R}	63 % / 9,7 % vs. 33 % / 2,6 %	11,1 m vs. 5,9 m	24,6 m vs. 17,7 m
Isa-Kd vs. Kd (*Martin, 2023*)	III/202 (R*)	2 (1–4)^{R}	86,6 % / 40 % vs. 83,7 % / 28 %	35,7 m vs. 19,2 m	NR vs. NR
Isa-VRd + ASCT vs. VRd + ASCT (*Goldschmidt, 2022*)	III/660 (R*)	0	90 % / 24 % vs. 84 % / 22 %	NR vs. NR	NR vs. NR

ASCT – autologní transplantace hemopoetické tkáně; CR – kompletní remise; d – dexametason; Isa – Isatuximab; K – Carfilzomib; m – měsíc; NR – nedosaženo; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progrese; R – rozptyl; R – lenalidomid; R* – randomizovaná studie; V – bortezomib

cienti vedeni k vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci hemopoetických buněk (ASCT). Dále byli nemocní léčeni udržovací léčbou lenalidomidem či lenalidomidem a isatuximabem. Doposud byla *in extenso* publikována pouze pilotní data poukazující na vysokou účinnost kombinace Isa-VRd po indukční léčbě. Velmi dobré parciální remise (VGPR) a lepší léčebné odpovědi dosáhlo signifikantně více pacientů léčených Isa-VRD oproti VRd (77,3 vs. 60,5 %; p < 0,001). Isatuximab výrazně prohloubil léčebnou odpověď a u signifikantně vyššího počtu pacientů navodil negativitu MRD (50 % (166/331) vs. 36 % (117/329); p < 0,001) dle průtokové cytometrie nové generace (NGF) s detekčním limitem 10–5 (*Goldschmidt, 2022*). Další data nebyla k červnu 2023 publikována *in extenso*.

Pacienti nevedení k autologní transplantaci

K červnu 2023 doposud nebyly publikovány *in extenso* žádné výsledky kombinované léčby isatuximabem u pacientů s NDMM nevhodných k ASCT.

Výsledky klíčových studií s isatuximabem shrnuje tab. 8.9.1.

8.9.2. Jiná závažná pozorování

Stejně jako u anti-CD38 monoklonální protilátky daratumumabu interferuje isatuximab s imunohematologickým vyšetřením (pan-reaktivita nepřímého antiglobulinového testu, NAT). Interference s imunoelektroforézou a průtokovou cytometrií, popsané v kapitole 2, mohou komplikovat posouzení léčebné odpovědi u pacientů léčených tímto lékem. Obecně platí, že o všech těchto významných interferencích by měla být zavčas informována spolupracující klinická a paraklinická zařízení, sdílející péči o pacienty léčené isatuximabem.

Isatuximab v kombinaci s carfilzomibem a dexamethasonem zlepšil prognózu pacientům s přítomností vysoce rizikových cytogenetických aberací (HR-CA; del17p, t(4;14), t(14;16)) oproti režimu carfilzomib-dexamethason (medián PFS: nedosaženo vs. 18,2 měsíce, HR 0,74 (95% CI: 0,36–1,45). Z výsledků pacientů se standardním cytogenetickým rizikem vidíme, že isatuximab negativní dopad HR-CA nepřekonává (medián PFS: nedosaženo vs. 19,4 měsíce, HR 0,44 (95% CI: 0,26–0,72) (*Špička, 2022*). Obdobné výsledky přinesla kombinovaná léčba s pomalidomidem a dexamethasonem ve studii ICARIA, kdy skupina léčená isatuximabem měla delší medián PFS než kontrolní skupina (7,5 vs. 3,7 měsíce, HR 0,66 (95% CI (0,33–1,28). Isatuximab však ani zde nepřekonával negativní dopad HR-CA oproti standardnímu riziku (medián PFS 7,5 vs. 11,6 měsíců) (*Harrison, 2021*).

Analýza studií IKEMA a ICARA zaměřující se na pacienty s extramedulárními plazmocytomy ukázala pozoruhodný benefit z léčby isatuximabem u těchto vysoce rizikových pacientů. Medián PFS u pacientů s EMD léčených isatuximabem byl vyšší než u kontrolních ramen obou studií (16,9 vs. 2,6 měsíce, HR 0,47 (95% CI: 0,21–1,08), stejně jako medián OS (23,0 vs. 6,2 měsíce; HR 0,25 (95% CI: 0,09–0,69); p = 0,0042) (*Beksac, 2022*).

8.9.3. Vedlejší účinky

Isatuximab má velmi příznivý profil nežádoucích účinku. Prakticky jediným specifickým nežádoucím účinkem isatuximabu, podobně jako u jiné anti-CD38 protilátky daratumumabu, jsou reakce spojené s infuzí (infusion related reactions – IRRs). Nezávažné (grade 1–2) se vyskytují u 35–45 % nemocných v průběhu 1. – 2. podání léku a jsou charakterizovány teplotou, zimnicí, rinitidou, faryngitidou, kašlem či zvracením. Závažnější infuzní reakce (grade 3–4) jsou vzácné (1–2 %) a mohou se projevit jako přechodný bronchospasmus a laryngospasmus s projevy dušnosti. Preventivní opatření pro IRRs jsou shodná s daratumumabem a detailně popsána v kapitole 8.8 (*Dimopoulos, 2021*).

proLékaře.cz | 10.11.2026

V monoterapii isatuximabem byly nejčastějším závažným (grade 3–4) nehematologickým nežádoucím účinkem infekce (22 %), z nich nejčastěji pneumonie (6 %) a jiné respirační infekce (3 %). Závažná hematologická toxicita se manifestovala anemií (23 %), trombopenií (18 %), neutropenií (19 %) a lymfopenií (28 %).

Použití isatuximabu v kombinaci s IMIDy či PI mírně zvyšuje incidenci závažnější (grade 3–4) hematologické toxicity či infekčních komplikací oproti kontrolním skupinám. V klinických studiích se nejčastěji vyskytla neutropenie (23–64 %), anémie (4–5 %), trombopenie (6–30 %), febrilní neutropenie (13–19 %) či pneumonie (12–24 %) (*Richardson, 2022; Martin, 2023*).

8.9.4. Dávkování

Isatuximab je podáván ve formě intravenózní infuze v dávce 10 mg/kg, nicméně velmi blízké je schválení rovněž podkožní formy aplikace. Léčebný cyklus má 28 dnů. Během prvního cyklu je isatuximab podáván v týdenních aplikacích (dny 1, 8, 15, 22). Ve druhém a dalších cyklech je podáván ve dvoutýdenním intervalu (dny 1, 15). Léčba je vedena do progrese či nepřijatelné toxicity. Stejně jako u daratumumabu jsou v rámci prevence IRRs rutinně podávány kortikoidy, antihistaminika a paracetamol 30–60 min před zahájením infuze. První infuze by při ředění do objemu 250 ml roztoku měla být podána během alespoň 3,5 h, další je možno podávat rychleji (2. během 2 hodiny, následné do 1 hodiny).

8.9.5. Doporučení

- **Isatuximab v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem nebo karfilzomibem a dexamethasonem je indikován u pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii a jsou předléčení a/nebo refrakterní na lenalidomid (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **IRRs jsou typickým a nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s podáním isatuxumabu. K doporučeno aplikovat premedikaci v podobě kortikoidů, antihistaminik a paracetamolu 30–60 min před podáním isatuximabu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Vzhledem k interferenci isatuximabu v rámci předtransfuzního vyšetření je doporučeno provést vstupní imunohematologická vyšetření ještě před zahájením léčby, a tak dopředu zajistit dostupnost antigenně kompatibilních erytrocytových transfuzních přípravků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Je doporučena profylaxe pomocí antivirotik v rámci prevence reaktivace herpes zoster a to po dobu léčby a minimálně ještě 3 měsíce po ukončení léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

Literatura

1. Beksac M, Spicka I, Hajek R, et al. Evaluation of isatuximab in patients with soft-tissue plasmacytomas: An analysis from ICARIA-MM and IKEMA. Leuk Res. 2022;122:106948.
2. Dimopoulos M, Bringhen S, Anttila P, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2021;137(9):1154–1165.
3. Frampton JE. Isatuximab: A review of its use in multiple myeloma. Target Oncol. 2021;16(5):675-686. Erratum in: Target Oncol. 2021;16(6):867.
4. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022;9(11):e810–e821.
5. Harrison SJ, Perrot A, Alegre A, et al. Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics. Br J Haematol. 2021;194(1):120–131.
6. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. Blood Cancer J. 2023;13(1):72.
7. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, 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): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022;23(3):416–427.
8. van de Donk NWCJ, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. Blood. 2016;127:681–695.
9. Spicka I, Moreau P, Martin TG, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. Eur J Haematol. 2022;109(5):504–512.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.10. MODERNÍ IMUNOTERAPIE: CAR-T LYMFOCYTY A BISPECIFICKÉ PROTILÁTKY

V této kapitole jsou uvedeny první z řady zkoumaných léků z oblasti moderní imunoterapie (CAR-T lymfocyty, bispecifické a trispecifické protilátky, …), které již dosáhly uplatnění v klinické praxi. Jde tedy o první generaci těchto léčiv. Je jisté, že díky mimořádné účinnosti se tato skupina léku bude doplňovat o řadu dalších účinných zástupců v následujících letech. Bude tomu tak nejen u MM, ale i řadě dalších krevních nádorových onemocnění.

8.10.1. CAR-T lymfocyty

Léčba pomocí aplikace geneticky modifikovaných autologních T lymfocytů vybavených chimerickým antigenním receptorem (CAR-T lymfocyty) patří mezi nejmodernější terapeutické modality v hematoonkologii (*Mihályová, 2022*). Díky expresi CAR jsou lymfocyty schopny rozeznávat konkrétní nádorový antigen nezávisle na molekulách HLA systému. Typickým cílem u MM je BCMA (*B cell maturation antigen*). Aplikace a období po podání CAR-T lymfocytů může být doprovázeno specifickými nežádoucími účinky, které jsou typické pro tuto třídu imunoterapie. Jsou to zejména i) syndrom z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrom* – CRS), který je definován jako nadměrná fyziologická reakce organizmu na jakoukoliv imunoterapii, která vede k aktivaci endogenních nebo transfundovaných T lymfocytů a/nebo jiných efektorových buněk imunitního systému a ii) syndrom neurotoxicity vyvolaný efektorovými buňkami imunitního systému (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* – ICANS), jež je definován jako postižení CNS způsobené imunoterapií. Dalším typickým nežádoucím účinkem jsou cytopenie a s nimi asociované infekční komplikace (*Mihályová, 2022*). V současnosti jsou schváleny 2 preparáty americkou FDA a evropskou EMA, přičemž ani jeden z nich není dostupný na konci roku 2023 v České republice a Slovenské republice. Důvodem je limitovaná výrobní kapacita po celém světě.

8.10.1.1. Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, Abecma)

Ide-cel je geneticky modifikovaný preparát obsahující autologní T lymfocyty transdukované lentivirálním vektorem kódujícím chimerický antigenní receptor (CAR) rozpoznávající BCMA. Ide-cel je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby.

Ide-cel u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Ide-cel prokázal mimořádnou účinnost v monoterapii v první studii KarMMa, kdy byl podán celkem 128 pacientům s RRMM s mediánem 6 předchozích linií léčby (všichni minimálně 3 předchozí linie léčby a triple-class exposed), přičemž ORR bylo 73 % (94/128), CR bylo dosaženo u 33 % (42/128) a MRD negativity u 26 % (33/128) pacientů. Medián PFS byl 8,8 měsíce a medián OS 24,8 měsíců (*Munshi, 2021; Anderson, 2021*). Na základě těchto výsledků byl nejdříve schválen americkou FDA a to v březnu 2021 a následně evropskou EMA v srpnu 2021.

Následně byl ide-cel v monoterapii testován u méně předléčené skupiny pacientů a to v randomizovaném klinickém hodnocení fáze III KarMMa-3, do které byli zařazeni nemocní se 2 až 4 předchozími liniemi léčby (obsahující IMiD, PI a daratumumab). Celkem bylo zařazeno 386 pacientů, přičemž 254 bylo léčeno ide-celem zatímco 132 standardním režimem. ORR bylo v rameni s ide-celem 71 vs. 42 % ($p > 0,001$) pro standardní rameno, CR bylo dosaženo u 39 vs. 5 % pacientů a medián PFS byl významně prodloužen (13,3 vs. 4,4 měsíce; $p < 0,001$).

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Ide-cel u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance Ide-CELu

Ve studii KarMMA, která vedla k prvnímu schválení tohoto preparátu, byl CRS reportován u 84 % nemocných, přičemž pouze u 5 % byl stupně 3 a vyšší. ICANS vyvinulo 18 % nemocných, z toho u 3 % byl stupně 3, žádný vyšší stupeň nebyl reportován (*Munshi, 2021*).

Dávkování Ide-celu

Finální produkt ide-celu se podává jako vak buněčné suspenze obsahující 260–500 × 10^6 živých CAR-T lymfocytů a to jednorázově a intravenózně. Samotnému podání předchází tzv. lymfodepleční chemoterapie obsahující cyklofosfamid v dávce 300 mg/m^2 a fludarabin v dávce 300 mg/m^2 3 dny po sobě intravenózně.

8.10.1.2. Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, Carvykti)

Cilta-cel je geneticky modifikovaný buněčný produkt obsahující autologní T lymfocyty transdukované lentivirálním vektorem kódujícím CAR cílící na BCMA skládající se z 2 vazebných domén. Cilta-cel je druhým CAR-T preparátem, který je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali min. 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby.

Cilta-cel u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Cilta-cel ukázal bezprecedentní účinnost ve studii Cartitude-1, kde byl testován v monoterapii u silně předléčených RRMM pacientů s mediánem 6 předchozích linií léčby (více než 3 předchozí linie léčby a triple class exposed byly vstupní kritéria). Celkově bylo léčeno cilta-celem 97 nemocných, ORR byla 97,9 %, přičemž sCR dosáhlo 82,5 % a medián PFS byl bezprecedentních 34,9 měsíců (*Martin, 2022; Lin, 2023; Berdeja, 2021*). Na základě výsledků této studie byl cilta-cel schválen nejprve americkou FDA v únoru 2022 a následně evropskou EMA v květnu 2022.

proLékaře.cz | 10.11.2026

V červnu 2023 byly publikovány výsledky studie Cartitude-4, ve které byl cilta-cel srovnáván se standardními režimy (nejčastěji Dara-Pom-Dex) u pacientů RRMM refrakterních k lenalidomidu. Do studie bylo zařazeno celkem 419 nemocných, z nichž 208 dostalo cilta-cel a 211 standardní léčbu. Dle předběžných výsledků pacienti v rameni s cilta-celem měli významně delší medián PFS (nedosaženo vs. 11,8 měsíce, HR: 0,26; p < 0,001), vyšší množství odpovědí ORR (86,6 vs. 67,3 %), vyšší množství CR (73,1 a 21,8 %) a dramaticky vyšší množství dosažení MRD negativity (60,6 vs. 15,6 %) (*San-Miguel, 2023*). Pro tuto indikaci zatím (k 6/2023) nemá cilta-cel schválení ani americkou FDA.

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Cilta-cel u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance cilta-celu

Ve studii Cartitude-1 byl CRS přítomen u 95 % nemocných, přičemž jen 4 % byly 3. nebo 4. stupně, jeden pacient zemřel z důvodu CRS. ICANS se rozvinul u 21 % nemocných, přičemž 9 % bylo 3. nebo 4. stupně (*Berdeja, 2021*).

Dávkování cilta-celu

Finální produkt cilta-celu se podává jako vak buněčné suspenze obsahující 3,2–100 × 10^6 živých CAR-T lymfocytů a to jednorázově a intravenózně. Samotnému podání předchází tzv. lymfodepleční chemoterapie obsahující cyklofosfamid v dávce 300 mg/m^2 a fludarabin v dávce 300 mg/m^2 3 dny po sobě intravenózně.

8.10.2. Bispecifické protilátky

Bispecifické protilátky (bsAbs) představují mimořádně efektivní třídu imunoterapeutik s novým mechanizmem účinku. Bispecifické protilátky se váží na cílový antigen na povrchu nádorových buněk a zároveň na podjednotku CD3 na povrchu T lymfocytů. Tato současná vazba vede k rekrutování T lymfocytů, následovaného jejich aktivací a degranulací vyúsťující v likvidaci nádorových buněk (van de Donk & Zweegman, 2023). Cílovými antigeny, které jsou úspěšně využívány v této cílené léčbě jsou kromě zmíněného BCMA i GPRC5D a FcRH5. V tuto chvíli je ve vývoji celá řada bsAbs, přičemž jejich efektivita i bezpečnost je velmi podobná. V rámci monoterapie u tzv. triple class exposed pacientů je ORR 60–90 %, zároveň je dosahováno vysokého množství kompletních remisí (40–50 %) (*Moreau, 2022; Chari, 2022*). V době přípravy těchto doporučení (tj. 9/2023) je v rámci ČR dostupný pouze teclistamab a to na žádost na p16. Ve Slovenské republice není žádná bispecifická protilátka dostupná.

8.10.2.1. Teclistamab (Tecvayli)

Teclistamab je humanizovaná IgG4 bispecifická protilátka cílená zároveň proti BCMA a CD3 receptoru. Teclistamab je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali min. 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby.

Teclistamab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Teclistamab v monoterapii prokázal svou účinnost v klinické studii fáze 1–2 MajesTEC-1, ve které bylo léčeno celkem 165 RRMM pacientů s mediánem 5 předchozích linií léčby (vstupní kritéria více než 3 linie léčby a triple class exposed). ORR bylo 63 %, přičemž 39,4 % dosáhlo CR a lepší a 26,7 % dosáhlo MRD negativity, medián PFS byl 11,3 měsíce (*Moreau, 2022*). Na základě výsledků této studie byl teclistamab schválen nejprve evropskou EMA v srpnu 2022 a následně americkou FDA v říjnu 2022.

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Teclistamab u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance teclistamabu

V rámci studie MajesTEC-1 byl reportován CRS u 72,1 % pacientů, přičemž st. 3 mělo pouze 0,6 % nemocných a st. 4 žádný. Neurotoxicita se objevila u 14,5 % nemocných, přičemž 3 % bylo hodnoceno jako ICANS vše st. 1–2. Dalším nežádoucím účinkem byli infekce – celkem 76,4 % nemocných, přičemž 44,8 % mělo infekci vážnou tj. st. 3 nebo 4 (*Moreau, 2022*).

Dávkování teclistamabu

Teclistamab se doporučuje podávat subkutánně v dávce 1,5 mg/kg 1× týdně, čemuž by měly předcházet step-up dávky 0,06 mg/kg (den 1) a 0,3 mg/kg (den 3). První plná dávka se podává den 5, následně 1× týdně. Teclistamab se podává do progrese nemoci nebo neakceptovatelné toxicity. V případě dosažení kompletní remise po 6 cyklech léčby je možno snížit intenzitu podávání na 1× za 2 týdny.

8.10.2.2. Talquetamab (Talvey)

Talquetamab je IgG4 bispecifická protilátka cílená zároveň proti GPRC5D a CD3 receptoru. Talquetamab je indikován u pacientů s RRMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku.

Talquetamab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Talquetamab v monoterapii byl schválen na základě výsledků klinické studie fáze 1 MonumenTAL-1, ve které bylo léčeno celkem 232 RRMM pacientů s mediánem 6 předchozích linií léčby. Talquetamab je schválen ve 2 dávkovacích schématech a to 0,4 mg/kg 1× týdně nebo 0,8 mg/kg jednou za 2 týdny a to v podobě podkožní injekce. U obou těchto dávkovacích schémat bylo dosaženo ORR přes 70 % (73,0 a 73,6 %) (*Chari, 2022*). Na základě této studie byl talquetamab schválen americkou FDA v srpnu 2023 a evropskou EMEA v září 2023.

proLékaře.cz | 10.11.2026

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Talquetamab u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)
Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance talquetamabu
V rámci studie MonumenTAL-1 byl u dávkování 0,4 mg/kg 1× týdně a 0,8 mg/kg 1× za 2 týdny CRS reportován u 77, resp. 80 % pacientů, kožní toxicita u 67, resp. 70 %, postižení nehtů u 57, resp. 27 %, dysgézie u 63, resp. 57 % a infekce u 47, resp. 34 % nemocných (*Chari, 2022*).

Dávkování talquetamabu
Talquetamab je možné dávkovat dvěma různými způsoby a to vždy v podobě subkutánní injekce, buď 0,4 mg/kg 1 týdně anebo 0,8 mg/kg 1× za 2 týdny. U dávkování 1× za 2 týdny, které je logisticky výhodnější, jsou úvodní 3 step-up dávky: i) 0,01 mg/kg (den 1); ii) 0,06 mg/kg (den 4); iii) 0,4 mg/kg (den 7) a první cílová dávka 0,8 mg/kg (den 10), následně za 2 týdny další dávka 0,8 mg/kg, která se opakuje.

8.10.2.3. Elranatamab (Elrexfio)

Elranatamab je bispecifická protilátka cílená zároveň proti BCMA a CD3 receptoru. Elranatamab je indikován u pacientů s RRMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku.

Elranatamab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)
MONOTERAPIE: Elranatamab v monoterapii byl schválen na základě výsledků klinické studie fáze 2 MagnetisMM-3, ve které bylo léčeno celkem 123 RRMM pacientů (bez předchozí léčby cílené na BCMA) s mediánem 5 předchozích linií léčby. ORR byla 61 %, přičemž 35 % nemocných dosáhlo CR (*Lesokhin, 2023*). Na základě této studie byl elranatamab schválen americkou FDA v 8/2023 a schválení v Evropě se očekává do konce roku 2023.

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Elranatamab u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)
Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance elranatamabu
V rámci studie MagnetisMM-3 byly popsány následující nežádoucí účinky elranatamabu (všechny; stupeň 3/4): infekce (69,9 %; 39,8 %), CRS (57,7 %; 0 %) a neutropenie (48 %; 48 %) (*Lesokhin, 2023*).

Dávkování elranatamabu
Elranatamab se podává v podobě subkutánní injekce s cílovou fixní dávkou 76 mg. Úvodní dávkování zahrnuje 2 step-up dávky: i) 12 mg (den 1); ii) 32 mg (den 4) a první cílová dávka 76 mg (den 8), následně podávání 1× týdně. Od 7. cyklu léčby elranatamabem lze u pacientů, kteří odpověděli na léčbu, zredukovat dávkování na 1× za 2 týdny.

8.10.3. Jiná závažná pozorování

Jak při léčbě CAR-T lymfocyty tak bispecifickými protilátkami dochází k výskytu typických nežádoucích účinků společných pro tyto dvě třídy moderních imunoterapeutik. Jsou jimi již výše popsané CRS a ICANS. Zejména CRS se postupem času stává sice častou ale minimálně závažnou komplikací s tím, jak se ošetřující lékaři učí zvládat tyto situace. Dalšími typickým nežádoucím účinkem je zvýšený výskyt infekcí, a to vč. oportunních infekcí s nutností antibakteriální či antivirové profylaxe a zvážení monitorovaní CMV virémie (viz kapitola 17). V analýze téměř 1 200 pacientů léčených bsAbs v monoterapii bylo ukázáno, že 50 % z nich mělo infekci, přičemž cca 25 % závažnou – 3./4. stupně a pro cca 2 % byla infekce fatální komplikací (*Mazahreh, 2023*). Obecně se zdá, že infekční komplikace jsou častější u bispecifických protilátek cílících na BCMA, nežli na jiné cílové antigeny (*Mazahreh, 2023*). S vyšším výskytem infekcí souvisí i často reportovaná hypogamaglobulinémie (prevalence cca u 75 % nemocných), jakožto důsledek cílení na BCMA či GPCR5D, které vede k destrukci, jak maligních, tak fyziologických plazmatických buněk ale i zralých B-lymfocytů. Recentně se zdá, že profylaktické podávání imunoglobulinů u pacientů s hladinou IgG pod 4 g/l vede k redukci infekčních komplikací. Jedná se dle vývoje o nová profylaktické opatření (antivirotika, antibakteriální profylaxe a imunoglobuliny při nízké hladině IgG), která se velmi pravděpodobně stanou standardem při této léčbě.

8.10.4. Doporučení

- **V rámci doporučení indikací se snažíme respektovat evropská doporučení. V níže uvedeném národním doporučení**
- **vycházíme z názorů expertů, kteří se domnívají, že v nadcházejícím dynamickém období by výběr z více dostupných bispecifické protilátky či CAR-T lymfocytů měl zohledňovat stav poznání, výstupy použití různých bispecifických protilátek a CAR-T lymfocytů v různých sekvencích a tzv. learning curve s využitím této moderní imunoterapie. Ve stávající době nelze z odborného hlediska upřednostnit žádnou z bispecifických protilátek oproti jiné, podobně platí o CAR-T terapii. Situace bude navíc významně ovlivněna rychlým zavedením kombinovaných režimů s jednou nebo dvěma bispecifickými protilátkami. Indikace těchto léků budou upřesňovány. Lze očekávat rychlý posun do 1–3 relapsu onemocnění.**
- **Léčba CAR-T lymfocyty (Ide-cel nebo Cilta-cel) je indikována u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Léčba teclistamabem je indikována u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby ob-**

proLékaře.cz | 10.11.2026

sahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

- **Elranatamab je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Talquetamab je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory, anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**

Literatura

1. Anderson J, Larry D, Munshi N.C, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: Updated KarMMa results. J Clin Oncol. 2021;39:8016–8016.
2. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet. 2021;398(10297): 314–324.
3. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-Cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(24):2232–2244.
4. van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. Lancet. 2023;402(10396):142–158.
5. Mihályová J, Jelínek T, Kaščák M, et al. Praktické aspekty terapie CAR-T lymfocyty Klin Onkol. 2022;35(1):44–54.
6. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med. 2023;29(9):2259–2267.
7. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2023;41:8009–8009.
8. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. J Clin Oncol. 2023;41(6):1265–1274.
9. Mazahreh F, Mazahreh L, Schinke C, et al. Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis. Blood Adv. 2023;7(13):3069–3074.
10. Moreau P, Garfall AL, van de Donk, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495–505.
11. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705–716.
12. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Ciltacel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2023;389(4): 335–347.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.11. ALKYLAČNÍ A JINÁ CYTOSTATIKA, GLUKOKORTIKOIDY

Jde o historicky zpravidla překonaná léčiva, jejichž použití nelze považovat za léčbu lége artis, jsou-li dostupné účinnější kombinace.

8.11.1. Alkylační cytostatika

Pokud se melfalan podává perorálně v dávce 6–8 mg/m^2 či 1,5 mg/kg s prednisonem v dávce 40–60 mg/den či 1–2 mg/kg/den po 4–7 dní ve 4–6týdenních intervalech, nelze očekávat v primoléčbě dosažení parciální remise u více než 50 % nemocných. Počet kompletních remisí bude minimální (< 3 %) (*Alexanian, 1969; Mellstedt, 1977*). Celková dávka na jeden cyklus je rozdělená do 4–7 dnů a dále upravovaná dle hematologické tolerance. Tato léčba je zásadně méně účinná než podobná léčba se zařazením thalidomidu nebo bortezomibu (*San Miguel, 2008*). Melfalan by neměl být podáván pacientům, u nichž se zvažuje provedení vysoko dávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk. Toxické poškození kmenových buněk je kumulativní a zhoršuje jejich následný sběr (*Tricot, 1995; Demirer, 1996*). Paliativní léčba cyklofosfamidem s prednisonem je považována za šetrný paliativní léčebný postup po vyčerpání všech léčebných možností (*Hájek, 2017*). V některých modernějších trojkombinacích (např. kombinace s bortezomibem, pomalidomidem) dosahuje cyklofosfamid relativně dobrých výsledků. Cyklofosfamid si stále udržuje své dobré postavení jako léčivo používané ke sběru krvetvorných buněk před autologní transplantací. V různých variantách je stále alternativou v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem (VCD) v rámci indukčního režimu u NDMM jsou-li kontraindikované nebo nedostupné účinnější režimy s imunomodulačními látkami (*Liberatore, 2023*). Bendamustin, jako alkylační látka je vhodný výhradně do kombinovaných režimů, ve kterých dosahuje jisté léčebné účinnosti (ORR mezi 33–80 % a PFS 6,1–19 měsíců) u nemocných s RRMM (*Beck, 2017; Fenk, 2007; Kumar, 2015; Ludwig, 2014; Pönisch, 2008 a 2013; Rodon, 2015; Schey, 2015; Ziske, 2017*). Současné postavení bendamustinu v éře nových léků s biologickým mechanizmem účinku je zřejmě právě u nemocných v pozdních fázích MM, refrakterních na léčbu ostatními dostupnými preparáty (*Gentilini, 2016; Yalniz, 2017*). U pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM) není bendamustin lékem volby. Většina recentních studií používala dávku 60 mg/m^2 nebo 75 mg/m^2 po dobu 2 dnů každé 4 týdny. Bendamustin je všeobecně velmi dobře tolerován. I u významně předléčených nemocných byla hematologická toxicita akceptovatelná. Jeho podání neprovází riziko vzniku neuropatie. Významnou výhodou je možnost léčby neredukovanými dávkami i u nemocných s renální insuficiencí. U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu 20–50 µmol/l) se doporučuje snížení dávky o 30 %. Optimální délka léčby bendamustinem nebyla nikdy stanovena (*Hájek, 2018*). V České republice je dostupný výhradně na paragraf 16. Ve Slovenské republice je bendamustin dostupný na výjimku ministerstva zdravotnictví jak pro RRMM, tak pro nemocné s NDMM nevhodné pro provedení ASCT s polyneuropatií. Jiná konvenční cytostatika používaná hojně na přelomu tisíciletí (např. doxorubicin a vinkristin, …) se dnes používají jen výjimečně. Jsou minimálně účinná a jejich použití zpravidla provází značná toxicita.

8.11.2. Glukokortikoidy

Glukokortikoidy dále zůstávají nedílnou součástí léčby MM. Monoterapie glukokortikoidy by měla být rezervována především jen pro vstupní stavy s pancytopenií, kde je jiná léčba kontraindikována a použití glukokortikoidů může přechodně „uvolnit" dřeň a obnovit krvetvorbu s normalizací krevního obrazu. Ihned poté by měla být terapie doplněna na standardně používanou kombinaci s účinným novým lékem. Může být použit kterýkoliv běžně používaný glukokortikoid, nejčastěji dexametazon. Z důvodu nežádoucích účinků je volbou u nemocných nad 75–80 let zpravidla prednison. V kombinovaných režimech se poslední desetiletí používá zpravidla dávka 40 mg týdně dexametazonu jednorázově nebo rozdělena do dvou dnů. U glukokortikoidů není nutné upravovat dávku při renální insuficienci. Nutná je současná prevence (profylaxe) vředové choroby H2 blokátory či inhibitory protonové pumpy. Alternativou podání dexametazonu v monoterapii jsou vysoké dávky metylprednisolonu (1 000–1 500 mg), šetrnější pak je použití prednisonu (*Adam, 1999*). Nejnověji lze u vysoce účinných režimů s dlouhodobým podáváním léků sledovat tendenci záhy redukovat a následně vysazovat dexametazon, což významně zlepšuje kvalitu života nemocných a pravděpodobně neovlivňuje celkové léčebné výsledky.

8.11.3. Doporučení

- **Léčba vysokými dávkami dexametazonu v monoterapii je vhodná pro iniciální léčbu pacientů, u nichž je jiná léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pancytopenií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa). Neprodleně, jak to stav nemocného umožní, by měl být režim doplněn na standardně používanou léčebnou kombinaci. Tato léčba je vhodná i pro pacienty s renální insuficiencí, nelze-li použít jiný silnější režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Kombinace melfalanu s prednisonem nebo kombinace cyklofosfamidu či bendamustinu s nejméně glukokortikoidy dnes nejsou optimální léčebnou volbou v primoléčbě ani v relapsu onemocnění. Možným využitím kombinace cyklofosfamidu s prednisonem je paliativní léčba. Opatrnosti je třeba při podávání pacientům s renální insuficiencí u melfalanu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

proLékaře.cz | 10.11.2026

Literatura

1. Adam Z, Hájek R, Mayer J, et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Brno, Masarykova univerzita 1999.
2. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA. 1969;208:1680–1685.
3. Beck J, Schwarzer A, Gläser D, et al. Lenalidomide in combination with bendamustine and prednisolone in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a phase 2 clinical trial (OSHO-#077). J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143:2545–2553.
4. Demirer T, Buckner CD, Gooley T, et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 1996;17:937–941.
5. Fenk R, Michael M, Zohren F, et al. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2007;48:2345–2351.
6. Gentilini F, Brunetti G, Finsinger P, et al. Bendamustine and dexamethasone are an effective salvage regimen for patients with advanced multiple myeloma in a home care unit program. Leuk Lymphoma. 2016;57:1716–1718.
7. 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. 2017; 31:107–114.
8. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Transfuze Hematol Dnes. 2018;24(Suppl 1):105–110.
9. Kumar SK, Krishnan A, LaPlant B, et al. Bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BRD) is highly effective with durable responses in relapsed multiple myeloma. Am J Hematol. 2015;90:1106–1110.
10. Liberatore C, Perini T, Passeri C, et al. Higher cyclophosphamide dose grants optimal stem-cell collection after daratumumab-based induction in multiple myeloma. Haematologica. 2023; publikováno elektronicky 13. července 2023, DOI: 10.3324/haematol.2023.283452.
11. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2014;123:985–991.
12. Mellstedt H, Bjorkholm M, Holm G. Intermittent melphalan and prednisolone therapy in plasma cell myeloma. Acta Medica Scand. 1977;202:5–9.
13. Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a phase I clinical trial. Br J Haematol. 2008;143:191–200.
14. Pönisch W, Bourgeois M, Moll B, et al. Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139:499–508.
15. Rodon P, Hulin C, Pegourie B, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergroupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. Haematologica. 2015;100(2):e56–e59.
16. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008;28;359:906–917.
17. Schey S, Brown SR, Tillotson AL, et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial. Brit J Haematol. 2015;170:336–348.
18. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. Blood. 1995;85:588–596.
19. Yalnız FF, Akkoç N, Salihoğlu A, et al. Clinical outcomes related to the use of bendamustine therapy for multiple myeloma patients relapsed/refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors. Turk J Haematol. 2017;34:233–238.
20. Ziske C, Knauf W, Cathomas R, et al. Bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BRd) has high activity as 2(nd)-line therapy for relapsed and refraktory multiple myeloma – a phase II trial. Br J Haematol. 2017;176:770–782.

proLékaře.cz | 10.11.2026

8.12. BELANTAMAB MAFODOTIN, VENETOCLAX, SELINEXOR, MELFLUFEN

V této podkapitole jsou uvedeny různé léky dle mechanizmu účinku, které nejsou ani v České republice, ani ve Slovenské republice registrované pro léčbu MM, třebaže jsou některé z nich registrované v Evropské unii (selinexor, belantamab mafodotin). V reálné praxi lze jejich indikaci zvážit na základě individuální žádosti v situaci, kdy jsou dostupné léčebné metody vyčerpané, což obvykle není dříve než ve čtvrté léčebné linii. S ohledem na jejich limitovaný stávající význam je text významně zkrácen. Je možné, že v budoucnu se některé z nich významněji uplatní na základě nových výstupů z klinických studií.

8.12.1. Belantamab mafodotin

Belantamab mafodotin má unikátní mechanizmus účinku. Jde o konjugát monoklonální protilátky anti-BCMA s účinným cytostatikem monomethyl auristatinem-F (mcMMAF). Protilátka se váže na antigen BCMA na povrchu nádorové buňky, následně je celý komplex internalizován do nitra buňky. Zde je buněčnými enzymy z komplexu uvolněno cytostatikum mcMMAF, které se váže na mikrotubuly. Tím blokuje dělení buňky a navozuje její smrt (*Lonial, 2020*).

V klinické studii fáze II u pokročilého myelomu byla testována dávka 2,5 mg/kg a 3,4 mg/kg, při které byla pozorována celková léčebná odpověď 32 % a 35 % s limitovaným přínosem pro dobu do progrese (2,8 a 3,9 měsíce). Nejvýznamnějším problémem limitujícím větší využívání léku je oční toxicita, respektive závažná keratopatie (stupeň toxicity 3–4) vyskytující se u 29 % a 25 % nemocných (*Lonial, 2020; Nooka, 2023*). V randomizované klinické studii fáze III neměl belantamab v monoterapii lepší výsledky než kombinace pomalidomid s dexametazonem (*Weisel, 2023*). Běží několik dalších klinických studií fáze II–III u NDMM a RRMM s použitím různých kombinací, a především s optimalizací frekvence původního dávkování belantamabu (2,5 mg/m^2 i.v. 1× za 3 týdny) tak, aby keratopatie nebyla zásadním problémem limitujícím používání léku.

8.12.2. Venetoclax

Venetoclax je inhibitor antiapoptotického proteinu bcl-2 a je účinný u nádorových onemocnění spojených s vysokou mírou narušení programované buněčné smrti (*Mihályová, 2018*). Vedle krevních nádorů, u kterých se stal součástí léčebné strategie (AML, MDS, CLL) byl rovněž úspěšně testovaný u MM (*Jelínek, 2020; Moreau, 2017*).

V monoterapii byla potvrzena jeho účinnost v klinické studii fáze II, a to zvláště u nemocných s chromozomální translokací t(11;14) (*Kumar, 2017*). V placebem kontrolované randomizované klinické studii fáze III (2–4 předchozí linie)) byla jeho vyšší účinnost potvrzena v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem (PFS 22,4 vs. 11,5 měsíců; HR 0,63; p = 0,010) a rozdíl byl i klinicky významný. Při vstupní vysoké dávce venetoclaxu (800 mg p.o. denně) byla pozorovaná vyšší četnost infekčních komplikací vč. 3 souvisejících úmrtí (*Kumar, 2020*). To vedlo k doporučení používat tento lék u vybraných nemocných bez jednoznačného vysokého rizika infekčních komplikací a uplatnit dostupná profylaktická opatření. Rovněž je doporučení preferovat tento lék u nemocných s RRMM s chromozomální translokací t(11;14), kde lze očekávat nejlepší výsledky. Z výsledků studie vyplývá významný synergizmus s proteasomovými inhibitory, což může v budoucnosti vést k většímu uplatnění léku než doposud.

8.12.3. Selinexor

Selinexor patří do první generace léků selektivně inhibujících jaderný export. Jde o unikátní mechanizmus účinku. Blokuje exportin 1 (XPO1), onkoprotein zprostředkovávající transport řady proteinů z jádra, který funkčně inaktivuje řadu nádorových supresorů a zvyšuje translační aktivitu řady onkoproteinů. Použití selinexoru může vést k zástavě buněčného cyklu a apoptóze nádorových buněk (*Benková, 2021*). Ve vstupní klinické studii fáze II byl podán v kombinaci s dexametazonem u nemocných s pokročilým RRMM a byla pozorovaná celková léčebná odpověď 26 %. Mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky patřila trombocytopenie, nevolnost a zvracení a slabost (*Chari, 2019*). V randomizované klinické studii fáze III měla trojkombinace selinexor-bortezomib-dexametazon statisticky významně lepší výsledky než dvojkombinace bortezomib-dexametazon (PFS 13,9 vs. 9,5 měsíců; HR 0,70; p = 0,0075; ORR 76 vs. 64 %) (*Grosicky, 2020*). Na základě této studie byl selinexor registrován v Evropské unii. Další klinické studie probíhají a místo selinexoru v léčbě MM se stále upřesňuje.

8.12.4. Melflufen

Melflufen je alkylační látka tzv. melphalan prodrug, která se velmi rychle dostává do nádorových buněk díky svým vysoce lipofilním vlastnostem. V buňce je melflufen neprodleně hydrolyzovaný na melfalan pomocí endogenní aminopeptidázy N přítomné v myelomových buňkách, ve kterých tak dojde k vysoké cílené akumulaci melfalanu (*Chauhan, 2013*). V klinické studii fáze II prokázal melflufen v monoterapii účinnost u pokročilých RRMM (ORR 29 %; PFS 4,2 měsíců; OS 11,6 měsíců) (*Mateos, 2019*). V randomizované klinické studii fáze III u RRMM (2–4 předchozí linie) nebyl prokázán přínos melflufenu v kombinaci s dexametazonem oproti pomalidomidu s dexametazonem (PFS 6,8 vs. 4,9 měsíců; OS 19,8 vs. 25,0 měsíců) (*Schjesvold, 2022*). Další detailní analýza studie prokázala, že přínos z melflufenu mají jen nemocní bez předchozího použití vysokodávkovaného melfalanu (PFS 9,3 vs. 4,6 měsíců; OS 21,6 vs. 16,5 měsíců) (*Schjesvold, 2022*). Řada zahájených studií s melflufenem v trojkombinacích byla následně přerušena. Místo melflufenu v léčbě MM se stále hledá. O jeho indikaci u pokročilého myelomu má smysl uvažovat jen u nemocných bez předchozí léčby vysokodávkovaným melfalanem a současně dostateč-

proLékaře.cz | 10.11.2026

nou hematopoetickou rezervou, neboť hematologická toxicita patří mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky melflufenu.

8.12.5. Doporučení pro léčbu belantamabem mafodotinem, venetoclaxem, selinexorem a melflufenem

- **Jde o léky, které mají prokázanou účinnost u MM v monoterapii, nicméně v konkurenčním prostředí se jejich správná indikace v kombinaci s jinými léky stále hledá. Výjimkou je venetoclax, který má v kombinaci s bortezomibem významnou účinnost. S ohledem na dostupnost registrovaných léků a kombinací je jejich uplatnění v roce 2023 velmi limitované.**
- **Léčba belantamabem mafodotinem, venetoclaxem, selinexorem, melflufenem je indikována u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby. Jejich použití je možné individuálně zvážit, pokud nejsou dostupné účinnější léky (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Při léčbě venetoclaxem je potřeba důrazně uplatnit dostupná profylaktická opatření při zvýšeném riziku infekčních komplikací (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Při léčbě belantamabem mafodotinem je potřeba spolupráce s oftalmologem při významné frekvenci oční toxicity. Její monitorování a následná úprava dávek a frekvence použití léku jsou nezbytná opatření (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Melflufen by neměl být použitý u nemocných s předchozím využití myeloablativní dávky melfalanu (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**

Literatura

1. Benkova K, Mihalyova J, Hajek R, Jelinek T. Selinexor, selective inhibitor of nuclear export: Unselective bullet for blood cancers. Blood Rev. 2021;46:100758.
2. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10262):1563–1573.
3. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2019;381(8):727–738.
4. Chauhan D, Ray A, Viktorsson K, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel alkylating agent, melphalan-flufenamide, against multiple myeloma cells. Clin Cancer Res. 2013;19:3019–3031.
5. Jelinek T, Popkova T, Duras J, et al. Venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in heavily pretreated end-stage myeloma patients without t(11;14): A real-world cohort. Hematol Oncol. 2020;38(3):412–414.
6. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(12):1630–1642.
7. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood. 2017;130(22):2401–2409.
8. Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. Lancet. 2019;394(10195):281–283.
9. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(2):207–221.
10. Mateos MV, Oriol A, Larocca A, et al. Clinical activity of melflufen in patients with triple-class refractory multiple myeloma and poor-risk features in an updated analysis of HORIZON (OP-106), a phase 2 study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma refractory to pomalidomide and/or daratumumab. Blood. 2019;134:1883–1883.
11. Moreau P, Chanan-Khan A, Roberts AW, et al. Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. Blood. 2017;130(22):2392–2400.
12. Nooka AK, Cohen AD, Lee HC, et al. Single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Final analysis of the DREAMM-2 trial. Cancer. Publikováno elektronicky 25. srpna 2023. DOI: 10.1002/cncr.34987.
13. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol. 2022;9:98–110.
14. Weisel K., Hungria VTM, Radinoff A, et al. A phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin (belamaf) compared to pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pd) in patients (pts) with relapsed/refraktory multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology 2023; 41(16):8007.