proLékaře.cz | 6.11.2026

32. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. J Clin Oncol. 20. listopad 2015;33(33):3921–9.
33. 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.
34. 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.
35. Palumbo A, Gay F, Bringhen S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. Ann Oncol 2008;19:1160–1165.
36. 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. 1. březen 2014;32(7):634–40
37. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375:754–766.
38. Petrucci T, Blau I, Corradini P, et al. Efficacy and safety of retreatment with bortezomib in patiens with multiple myeloma: Interim results from retrieve, a prospective international phase 2 study. Haematologica 2010;95(Suppl 2):S152.
39. 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.
40. Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2008;26:4777–4783.
41. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refraktory myeloma. N Engl J Med 2003;348:2609–2617.
42. 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.
43. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2010;116:679–686.
44. 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.
45. Rosiñol L, Cibeira MT, Mateos MV, et al. A phase III PETHEMA/GEM study of induction therapy prior autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: superiority of VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) over TD and VBMCP/ VBAD plus bortezomib. Blood 2010;116:307.
46. 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.
47. Roussel M, Robillard N, Moreau Ph, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexametasone (VRD) consolidation and lenalidomide maintance in frontline Multiple myeloma patiens: updated results of the IFM 2008 phase II VRD intensive programe. Blood 2011;118:1872.
48. 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.
49. San Miguel JF, Schlong R, Khuageva NK, et al. Continued overall survival bendit after 5 years follow up with bortezomib-melphalan-prednison (VMP) versus melphalan-prednison (MP) in patiens with previously untreated multiple myeloma, and no increased risk of second primary malignancies: final results of the phase 3 VISTA trial. Blood 2011;118:653.
50. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies With Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 1. únor 2013;31(4):448–55
51. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction andmaintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012;30:2946–2955.
52. Spicka I, Hajek R, Vytrasova M, et al. Bortezomib (Velcade) in relapsed/refractory multiple myeloma-the first experience in the Czech Republic. Cas Lek Cesk 2005;144:638–640.
53. Taverna C, Voegeli J, Trojan A, et al. Bortezomib retreatment in patiens with relapsed multiple myeloma (MM) in Switzerland. Haematologica 2011;96(Suppl 1):S86.

8. 5 KARFILZOMIB

Karfilzomib je inhibitor proteasomu druhé generace. Jeho protinádorový účinek je zprostředkován selektivní a ireverzibilní inhibicí proteasomu v myelomových buňkách. Proteasom je zapojen do proteinového metabolismu buňky. Důsledkem jeho inhibice je hromadění nefunkčních proteinů a zásah do signálních drah, který způsobí narušení adheze myelomových buněk, potlačení angiogeneze, zastavení buněčného cyklu, omezení reparace genomové DNA a indukci apoptózy nádorových buněk [Kortuem, 2013; Moreau, 2014]. Karfilzomib má díky své odlišné chemické struktuře, biologickým vlastnostem, mechanismu účinku a ireverzibilitě inhibice proteasomu oproti inhibitoru první generace (bortezomib) několik výhod v podobě zvýšené účinnosti a bezpečnosti lékového profilu s absencí významnější neurotoxicity [Jagannath, 2010; Lonial, 2011; Siegel, 2013]. Překonání rezistence k bor-

proLékaře.cz | 6.11.2026

tezomibu v preklinických studiích [Kuhn, 2007; Demo, 2007; Suzuki, 2009] bylo potvrzeno i v klinických studiích fáze I/II [Lonial, 2011].

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 schválený režim karfilzomib v kombinaci s dexametazonem (Kd) v EU od června 2016. V České republice je režim KRd hrazen z prostředků zdravotního pojištění od listopadu roku 2017. Režim Kd nemá k lednu 2018 zatím stanovenou úhradu. Ve Slovenské republice není žádný z karfilzomibových režimů k lednu 2018 hrazen.

8. 5. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

Nejvýznamnější randomizované klinické studie fáze III u RRMM a NDMM s karfilzomibem jsou obsahem tabulky 8.4.1.

8. 5. 1. 1 Karfilzomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Monoterapie: Účinnost a bezpečnost karfilzomibu v dávce 20–27 mg/m² v monoterapii byla u nemocných s RRMM testována v řadě klinických studií fáze II. PX-171-003-A1 byla klíčovou studií pro registraci léku v USA pro léčbu RRMM. Účinnost karfilzomibu v monoterapii byla potvrzena na souboru 266 významně předléčených nemocných (průměrně 5 léčebných linií) bortezomibem a imunomodulační látkou (thalidomid nebo lenalidomid). Většina pacientů byla refrakterní na poslední použitý režim. Celkové léčebné odpovědi (ORR) dosáhlo 24 % nemocných. Medián doby trvání léčebné odpovědi (*duration of response* – DOR) byl 7,8 měsíce [Siegel, 2012]. 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 skupiny léčené karfilzomibem se statisticky významně zvýšil počet nemocných s dosaženou léčebnou odpovědí (ORR 19,1 % vs. 11,4 %; p = 0,0305). U vysoce předléčené skupiny nemocných (medián 5 předchozích linií léčby) se nepodařilo dosáhnout prodloužení celkového přežití (10,2 vs. 10,0 měsíců; p = 0,417) a přežití bez progrese onemocnění (3,7 vs. 3,3 měsíce; p = 0,247) pomocí monoterapie v nízké dávce oproti kombinované paliativní léčbě (ve většině případů byl použit režim cyklofosfamid s kortikoidem). Jedním z nepřímých výstupů této studie je 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/m² v kombinaci s dexametazonem (KD) porovnáván s režimem kombinující bortezomib (1,3 mg/m²) a dexametazon (VD). Ve skupině KD bylo dosaženo vyššího ORR (77 % vs. 63 %; p < 0,0001; z toho CR 13 % vs. 6 %; p = 0,001). 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; 1-stranné p = 0,01) [Dimopoulos, 2017]. Nejčastějším nežádoucím účinkem (stupeň > 3) byla hematologická toxicita v obou ramenech. Redukce

Tab. 8. 5. 1 Randomizované klinické studie fáze III s karfilzomibem

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/≥CR	PFS (medián)	OS (medián)
Carfilzomib vs. BSC [Hajek et al., 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
Car/Len/Dex vs. Len/Dex [Stewart et al., 2015, 2017]	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
Car/Dex vs. Bort/Dex [Dimopoulos et al., 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
Car/Mel/P vs. Bort/Mel/P [Facon et al., 2017]	III/955	0	84 %/26 % vs. 79 %/23 %	22,3 m vs. 22,1 m	NR
Car/Dex 1x týdně vs. Car/Dex 2x týdně	III/478 (R)	(2–3)^{R}	NA	NA	NA

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

proLékaře.cz | 6.11.2026

dávky byla méně často vyžadována v režimu s karfilzomibem (KD 23 % vs. 48 % VD), podobně to platilo o přerušení léčby (KD 14 % vs. VD 16 %). 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/m² (standardní dávkování vždy 2x týdně) v kombinaci s dexametazonem (KD) s podáváním karfilzomibu v jednorázové týdenní dávce 70 mg/m² v kombinaci KD s cílem snížit náročnost léčby zvláště pro nemocné. Nábor do této klinické studie byl ukončen v roce 2016 (ClinicalTrials.gov. NCT02412878). Data nebyla doposud publikována, firmou však byl ohlášen pozitivní výsledek studie ve smyslu statisticky významně lepšího intervalu PFS ve skupině s jednorázovým podáním (medián PFS 11,2 měsíce vs. 7,6 měsíce u podání jednou za týden vs. dvakrát za týden, HR = 0,69; 95 % CI 0,54-0,88) [Amgen Press Release říjen 2017]. Tento fakt otvírá možnost využití jednoduššího režimu podání karfilzomibu v budoucnosti.

Kombinované režimy: Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s karfilzomibem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. V pilotních klinických studií fáze I/II u RRMM hodnotících karfilzomib v kombinovaných režimech s jinými léky bylo dosaženo podle míry předléčení léčebné odpovědi v 33–87 % případů [Ziogas, 2017]. Pro registrační řízení byly zásadní výstupy z randomizovaných studií.

Studie fáze III – ASPIRE, ve které byl karfilzomib v dávce 27 mg/m² v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (KRd) porovnán s režimem lenalidomid a dexametazon (Rd). Ve skupině KRd bylo dosaženo vyššího počtu ORR (87,1 % vs. 66,7 %, z toho CR 31,8 % vs. 9,3 %; v obou případech p < 0,001) a delšího mediánu DOR (28,6 vs. 21,2 měsíce). 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) [Stewart, 2017]. 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].

8. 5. 1. 2 Karfilzomib u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

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

8. 5. 1. 2. 1 Karfilzomib pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

Karfilzomib s dexametazonem: Významné klinické studie s touto kombinací nebyly doposud publikovány, neboť od zahájení testování u NDMM byl klinický výzkum zaměřen na trojkombinace.

Kombinované režimy: K dispozici je podobně jako v relapsu onemocnění řada klinických studií fáze I/II u nově diagnostikovaných nemocných jak vhodných, tak nevhodných k provedení autologní transplantace s využitím karfilzomibu v různých troj- a čtyřkombinacích. Pro registrační řízení budou zásadní výstupy z randomizovaných studií, na které se s ohledem na limitovaný rozsah textu zaměříme.

Studie fáze III – CLARION pro nemocné nevhodné k autologní transplantaci, ve které byl karfilzomib v dávce 36 mg/m² v kombinaci s melfalanem a prednisonem (CMP) porovnán oproti bortezomibu (1,3 mg/m²) s melfalanem a prednisonem (VMP), nedosáhla primárního cíle. Ve skupině KMP i VMP bylo dosaženo podobného počtu ORR (84,3 % vs. 78,8 %; p = 0,02; z toho ≥ CR 25,9 % vs. 23,1 %; p = 0,14) a podobného mediánu PFS (22,3 vs. 22,1 měsíce; HR 0,91; p = 0,16). Četnost závažných nežádoucích účinků (≥ 3. stupeň) byla v karfilzomibové skupině 74,7 % oproti 76,2 % v bortezomibové skupině. Četnost neuropatií ≥ 2. stupně byla významně nižší v karfilzomibové skupině oproti bortezomibové skupině (2,5 % vs. 35,1 %) [Facon, 2017].

Studie fáze III – ENDURANCE pro NDMM u dospělých od 18 let nevhodných k autologní transplantaci, ve které je karfilzomib v dávce 36 mg/m² srovnáván oproti bortezomibu (1,3 mg/m²), v obou ramenech jde o kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem, ještě není ukončena a poskytne zásadní informace pro regulační kroky u NDMM (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01863550).

8. 5. 1. 2. 2 Karfilzomib pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Při velkém počtu klinických studií fází I/II je zde uvedena informace jen o klinických studiích fáze III. Studie fáze III FORTE u NDMM vhodných pro provedení myeloablativní léčby srovnávající indukční režim karfilzomib (36 mg/m²) s cyklofosfamidem a dexametazonem (KCD) oproti režimu karfilzomib (36 mg/m²) s lenalidomidem a dexametazonem (KRd). Všichni nemocní

proLékaře.cz | 6.11.2026

následně podstoupí standardní myeloablativní léčbu následovanou 4 cykly konsolidační léčby ve stejném složení jako v indukční části protokolu (konsolidace KRd je však testovaná v krátké (4 cykly) nebo dlouhé variantě (12 cyklů). Průběžné hodnocení po indukční fázi u 309 nemocných prokázalo dobrou toleranci v obou ramenech studie. Ve skupině KRd bylo dosaženo vyššího ORR (96 % vs. 92 %; z toho CR 15 % vs. 6 %; p = 0,02). Vyhodnocení zbytkového nádorového onemocnění (*minimal residual disease* – MRD; hodnoceno pomocí průtokové cytometrie/senzitivita 10^{-5}) po 6 měsících u dostupných nemocných (122 v KRd a 53 v CRd skupině) od zahájení léčby ukázalo lepší výsledky u skupiny nemocných léčených režimem KRd (MRD negativita 54 % vs. 30 %). Četnost nežádoucích účinků v indukční fázi protokolu byla v obou ramenech podobná. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla hematologická toxicita. Přerušení léčby v indukční fázi bylo zaznamenané u 4 % nemocných ve skupině KRd a 2 % ve skupině KCd. Četnost kardiální toxicity (3–4 stupně) byla podobná: 5 % v KRd a 4 % v KCd skupině [Gay, 2017].

8. 5. 3 Sběr krvetvorných kmenových buněk a autologní transplantace

Signály z recentních klinických studií nenaznačují závažnější potíže se sběrem periferních krvetvorných kmenových buněk, je-li v indukční fázi použitý karfilzomib s thalidomidem a dexametazonem. Ve studii fáze II byl sběr úspěšný (> 3×10^6 CD34+ buněk/kg hmotnosti pacienta) u 98 % (81/83) nemocných bez následného problému s přihojením [Sonneveld, 2015]. Ve výše uvedené klinické studii Gay et al. 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, 2017].

8. 5. 4 Jiná závažná pozorování

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 [Jagannath, 2010; Dimopoulos, 2017; Facon, 2017].

Existují omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientů s výchozí clearance kreatininu < 30 ml/min. Karfilzomib lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku léku ([Badros, 2010], viz kapitola „Renální selhání“). Funkce ledvin má být posouzena při zahájení léčby a monitorována alespoň 1x měsíčně anebo v souladu se schválenými doporučeními pro klinickou praxi, zejména u pacientů s nižšími výchozími hodnotami clearance kreatininu (CrCl < 30 ml/min). Dávkování má být vhodně upraveno na základě toxicity.

Karfilzomib je v kombinaci lenalidomidem a dexametazonem jedním z neúčinnějších režimů současnosti z pohledu dosažení rychlé a hluboké léčebné odpovědi (CR 32 % ve studii ASPIRE) [Stewart, 2015].

Optimální dávkování je problémem, neboť v registračních studiích je používána dávka v rozptylu 27–56 mg/m², přičemž nejnovější studie (ARROW) ověřila možnost použití jedné týdenní dávky 70 mg/m² a jak se zdá úspěšně (doposud jen tisková zpráva firmy Amgen). Lze tedy očekávat, že pro různé kombinace a indikace budeme muset dlouhodobě používat různé dávkování i časování léku.

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 přesvědčivé, třebaže i zde byly výsledky statisticky významně lepší oproti kontrolní skupině. Ve skupině pacientů s vysokým rizikem léčených režimem KD byl interval PFS 8,8 měsíce, což bylo o 2,8 měsíce více než ve skupině pacientů léčených režimem VD (HR 0,65; P = 0,0075) [Chng, 2017].

8. 5. 5 Vedlejší účinky a tolerance karfilzomibu

Karfilzomib má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity [Siegel, 2010; Vij, 2012; Jagannath, 2010; Martin, 2012; 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 zjištěný žádný specifický marker, specifické vyšetření, které by bylo v reálné praxi použitelné pro definování skupiny nemocných s kontraindikací karfilzomibu. Z dostupné extenzivní analýzy kardiologické problematiky karfilzomibu u více

proLékaře.cz | 6.11.2026

než 1 000 nemocných zařazených do randomizovaných studií vyplynulo, že riziko možných kardiologických nežádoucích účinků se zvyšuje s použitím vyšší dávky karfilzomibu a preexistujícím poškození srdce. V některých studiích fáze 2 byla zaznamenaná vyšší četnost i u věkové skupiny nad 75 let. Současně bylo potvrzeno, že tyto události neměly vliv na zvýšení četnosti přerušení studie či smrti z důvodu tohoto nežádoucího účinku [Chari, Blood 2018, v tisku]. 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 zvažovat redukci i. v. hydratace ve vstupním doporučení, neboť hypervolemie se může podílet na kardiální dekompenzaci. Podobně je doporučeno aktivně pátrat po klinických příznacích srdečního selhání a hypervolemie v průběhu léčby karfilzomibem a aktivně na ně reagovat [Chari, Blood 2018, v tisku].

8. 5. 6 Dávkování karfilzomibu

Optimální dávka karfilzomibu není stanovena. Podle SPC léku se karfilzomib podává intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván nejprve v dávce 20 mg/m² i. v. v den 1 a den 2. V případě tolerance léku se dávka následně ode dne 8 prvního cyklu zvyšuje na 27 mg/m². Léčba pokračuje do progrese onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo do dosažení maximálního počtu 18 cyklů. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 20 mg/m² a 15 mg/m². Toto dávkování však platí jen při použití režimu karfilzomib-lenalidomid-dexametazon. Pro režim karfilzomib-dexametazon je cílovou dávkou 56 mg/m².

Ke snížení rizika rozvoje renální insuficience a syndromu nádorového rozpadu při podávání karfilzomibu byla nejprve doporučena dostatečná hydratace pitným režimem a podáním 250–500 ml fyziologického roztoku i. v. před aplikací karfilzomibu a podle potřeby po ní. Toto opatření se však v reálné praxi může podílet na kardiálním selhání, zvláště pokud se současně projeví nežádoucí účinek, tj. vznik nebo zhoršení hypertenze. Na základě zkušeností je dnes doporučena jen limitovaná hydratace (např. jen 1x týdně 250 ml i. v., a to jen v prvním cyklu). Jde o aktuální rozhodnutí lékaře. Jako u všech proteasomových inhibitorů je i zde doporučena profylaxe herpetických infekcí [Kyprolis® SPC, 2017].

8. 5. 7 Doporučení pro léčbu karfilzomibem

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

• Karfilzomib nemá být používán v monoterapii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib), ale nejméně s dexametazonem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa).

• Karfilzomib se podává intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním cyklu je lék podáván nejprve v dávce 20 mg/m² i. v. V případě tolerance léku se následně ode dne 8 prvního cyklu dávka zvyšuje na 27 mg/m² v případě režimu s lenalidomidem a dexametazonem (režim KRd) a na 56 mg/m² v případě kombinace kombinace s dexametazonem (režim KD). Léčba pokračuje do progrese onemocnění podle SPC léku (pro režim KRd je podání karfilzomibu limitované na 18 měsíců) (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).

8. 5. 8 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. Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, et al. Antitumor activity of PR -171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. Cancer Res 2007;67:6383–6391.

4. 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.

5. 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 Oncology 2017;18:1327–1337.

6. 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 MyelomaLeuk 2017;17:e26–e27.

proLékaře.cz | 6.11.2026

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

8. 6 IXAZOMIB

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

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

8. 6. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

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

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

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