proLékaře.cz | 6.11.2026

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

8. 7 DARATUMUMAB

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

proLékaře.cz | 6.11.2026

1/2 („*Sirius*“) zkoumala rovněž účinnost daratumumabu (16 mg/kg) v monoterapii u 106 pacientů s mediánem 5 předchozích linií léčby (80 % nemocných s předchozí ASCT, 95 % dvojitě refrakterních k PI i IMiD). Celková hematologická odpověď byla pozorována u 29 % pacientů, medián PFS byl 3,7 měsíce a jednoleté OS 65 % [Lonial, 2016]. Kombinovaná analýza těchto 2 studií s dávkou daratumumabu 16 mg/kg potvrdila ORR u 31 % pacientů a medián OS 20,1 měsíců [Usmani, 2016].

Kombinované režimy: První studie testující kombinaci daratumumabu s lenalidomidem a dexametazonem (Dara/Len/Dex) byla studie fáze 1/2 („*GEN 503*“), v jejíž druhé části bylo léčeno 32 RRMM pacientů s mediánem 2 předchozích léčebných linií. Celková léčebná odpověď byla 81 % (26/32), přičemž 25 % (8/32) pacientů dosáhlo sCR, 9 % (2/32) CR a 28 % (9/32) VGPR. PFS a OS ve 24 měsících byl dosažen u 69 % a u 78 %.

Výsledky randomizované studie fáze 3 („*POLLUX*“) srovnávající Dara/Len/Dex vs. Len/Dex 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). Přidání daratumumabu snížilo riziko progrese onemocnění či smrti (*hazard ratio* HR 0,37; p < 0,001) ve srovnání se standardem léčby režimem Len/Dex [Dimopoulos, 2016]. Po delší době sledování došlo k dalšímu prohloubení remise onemocnění. Počet pacientů, kteří dosáhli negativitu minimální reziduální nemoci (MRD) s citlivostí 10^{-5} bylo signifikantně vyšší u pacientů léčených daratumumabem (27 % vs. 5 %; p < 0,001; použitá technika: sekvenování nové generace), PFS bylo signifikantně prodlouženo ve skupině s daratumumabem (medián PFS nedosažen vs. 17,5 měsíců, HR 0,44, p < 0,001) [Dimopoulos, 2016].

Druhá velká randomizovaná studie fáze 3 („*CASTOR*“) zkoumala efekt přidání daratumumabu k režimu bortezomib/dexametazon (Bor/Dex). Podobně jako u předchozí studie přidání daratumumabu zásadně snížilo riziko progrese nemoci či smrti (HR 0,39). Celkem bylo zařazeno 498 MM pacientů s mediánem 2 předchozích linií léčby, přičemž ORR bylo signifikantně vyšší ve skupině s daratumumabem oproti kontrolní skupině (82,9 % vs. 63,2 %; p < 0,001), stejně tak množství CR a lepších (19,2 % vs. 9,0 %, p < 0,001). Medián PFS byl v kohortě s daratumumabem 16,7 měsíce ve srovnání se 7,1 měsíci (HR 0,39; p = < 0,001) v kontrolní skupině [Palumbo, 2016]. 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/Bor/Dex ≥ CR 30 % vs. Bor/Dex ≥ CR 10,0 %; p < 0,001). Pacienti léčení kombinací Dara/Bor/Dex dosáhli negativity MRD ve 12 % ve srovnání se 2 % ve skupině Bor/Dex (p < 0,0001; citlivost 10^{-5}) [Spencer, 2017]. Přehled všech významných studií je uveden v tabulce 8. 7. 1

8. 7. 1. 2 Daratumumab u nemocných s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

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

Tab. 8. 7. 1 Výsledky významných klinických studií s daratumumabem

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/≥CR	PFS (medián)	OS (medián)
Daratumumab [Lokhorst et al., 2015]	II/72	4	36 %/5 %	5,7 m	1 y: 77 %
Daratumumab [Lonial et al., 2016]	II/106	5	29 %/3 %	3,7 m	1 y: 65 %
Dara/Len/Dex [Plesner et al., 2016]	II/32	2	81 %/34 %	18 m: 72 %	18 m: 90 %
Dara/Len/Dex vs. Len/Dex [Dimopoulos et al., 2016]	III/569 (R)	1 (1–3)^{R}	93 %/43 % vs. 76 %/19 %	NR vs. 17,5 m	NR vs. NR
Dara/Bort/Dex vs. Bort/Dex [Spencer et al., 2017]	III/498 (R)	2 (1–3)^{R}	83 %/19 % vs. 63 %/9 %	16,7 m vs. 7,1 m	NR vs. NR
Dara/Bort/Mel/P vs. Bort/Mel/P (Mateos et al., 2017)	III/706 (R)	0	91 %/43 % vs. 74 %/24 %	18 m: 72 % vs. 18 m: 50 %	NR vs. NR

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progrese; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Dara – Daratumumab; Len – lenalidomid; Dex – dexametason; Bort – bortezomib; Mel – melfalan; P – prednison; m – měsíc; y – rok; NR – nedosaženo; R – randomizovaná studie; ^{R} – rozptyl

proLékaře.cz | 6.11.2026

8. 7. 1. 2. 1 Daratumumab pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

Kombinované režimy: účinnost daratumumabu je ověřována v řadě kombinovaných režimů u NDMM. Jejich přehled je nad rámec této publikace. Doposud nejdůležitějším klinickým výstupem je jeho zařazení do čtyřkombinace ve studii fáze 3 „*ALCYONE*" u nově diagnostikovaných pacientů nevhodných k autologní transplantaci krvetvorby, kde byl přidán k současnému standardu léčby – režimu VMP (bortezomib, melfalan, prednison). Přidání daratumumabu znamenalo signifikantní snížení rizika progrese nemoci (PFS v 18 měsících bylo ve skupině s Dara 71,6 % vs. kontrolní rameno 50,2 %; HR 0,5; p < 0,001), zvýšení odpovědí na léčbu (ORR: 90,9 % vs. 73,9 %; p < 0,001), zvýšení množství kompletních remisí (CR: 42,6 % vs. 24,4 %; p < 0,001) včetně MRD negativity (22,3 % vs. 6,2 %; p < 0,001; senzitivita 10^{-5}) [Mateos, 2017].

8. 7. 1. 2. 2 Daratumumab pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Klinické studie probíhají. K lednu 2018 ještě není publikována žádná významná klinická studie *in extenso*.

8. 7. 2 Jiná závažná pozorování

V průběhu klinických hodnocení se objevily i nečekané a specifické vedlejší efekty podání daratumumabu, jež mohou interferovat s mnohými laboratorními technikami, a tak negativně ovlivňovat celý léčebný proces:

a) interference v rámci předtransfuzních vyšetření,
b) interference s ELFO a imunofixací a
c) interference s průtokovou cytometrií.

V principu nejzásadnější je interference v transfuzním lékařství, jež je spojena s expresí CD38 na povrchu erytrocytů a způsobuje obraz panreaktivity v NAT (nepřímý antiglobulinový test). Výše uvedené může vést ke zpožděnému vydání či nevydání kompatibilního transfuzního přípravku v případě potřeby. Ze zhruba 2 000 pacientů léčených daratumumabem u žádného nedošlo k reakci při podání transfuze. Doporučeným postupem je proto informovat kolegy z krevní banky o léčbě daratumumabem u daného pacienta ještě před jeho prvním podáním a současně provedení vstupního imunohematologického vyšetření [Dimopoulos, 2016]. Interference s imunofixací 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 mechanismy může vést k falešně negativnímu vyhodnocení MRD stavu [Jelínek, 2017].

Ze studie „*POLLUX*" vyplývá, že přidání daratumumabu k režimu Len/Dex významně zlepšuje léčebné výstupy i u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných definované dle vysokého cytogenetického rizika (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, 2016, Moreau, 2017]. V principu obdobné výsledky poskytla i studie „*CASTOR*" srovnávající režim Bor/Dex vs. Dara/Bor/Dex. Přidání daratumumabu k režimu Bor/Dex u skupiny s vysokým rizikem prodloužilo medián PFS (11,2 měsíce vs. 7,2 měsíce; HR 0,45, p = 0,005), nicméně u skupiny se standardní rizikem došlo k výraznějšímu prodloužení mediánu PFS (19,6 měsíce vs. 7 měsíců (HR 0,26; p < 0,001) [Weisel 2017; Palumbo, 2016; Mateos, 2016]. Ve studii „*ALCYONE*" pro nově diagnostikované pacienty s MM nevhodné pro ASCT, srovnávající standardní léčbu VMP vs. D-VMP, znamenalo přidání daratumumabu u vysoce rizikové podskupiny nemocných dosažení podobného mediánu PFS v obou skupinách (VMP 18,1 měsíce vs. D-VMP 18,0 měsíce; HR 0,78; n. s.) U pacientů se standardním rizikem vedlo přidání daratumumabu k výrazně lepším výsledkům (VMP 17,4 měsíců vs D-VMP nedosaženo; HR 0,39) [Mateos, 2017].

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 by neměla být důvodem redukce dávky farmaka, nicméně výsledky klinických studií u této skupiny nemocných zatím nejsou k dispozici [van de Donk, 2016]. 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 jsou tzv. reakce spojené s infuzí („*IRRs: infusion-related reactions*"). 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

proLékaře.cz | 6.11.2026

stupně 1–2, jen v ojedinělých případech vážnějších. V rámci prevence IRRs jsou rutinně podávány kortikoidy, antihistaminika a paracetamol 30–60 minut před zahájením infuze. Stejně tak je podstatná i rychlost podání infuze, a proto by měla být první infuze podávána velmi pomalu (průměr 6 hodin). Další infuze je již možno zrychlit na cca 3 hodiny. 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; van de Donk, 2016; Plesner, 2016; Lokhorst, 2015; Lonial, 2016].

8. 7. 4. Dávkování daratumumabu

Daratumumab se podává intravenózně v dávce 16 mg/kg. V případě monoterapie nebo kombinace s lenalidomidem a dexametazonem, 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. V případě kombinace s bortezomibem a dexametazonem, kdy 1. cyklus léčby má 3 týdny, se daratumumab podává v 1.–3. cyklu každý týden (den 1, 8, 15), v cyklech 4–8 1x za 3 týdny, od cyklu 9 dále pak 1x za 4 týdny až do progrese onemocnění či neakceptovatelné toxicity.

8. 7. 5 Doporučení pro léčbu daratumumabem

• Daratumumab v monoterapii je indikován u pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem, 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 v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Daratumumab se podává intravenózně v dávce 16 mg/kg:

a) v případě monoterapie nebo kombinace s lenalidomidem a dexametazonem, 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;

b) v případě kombinace s bortezomibem a dexametazonem, kdy 1 cyklus léčby má 3 týdny: cyklus 1 až 3 – každý týden (den 1, 8, 15), cyklus 4 až 8 – 1x za 3 týdny, cyklus 9 a dále 1x za 4 týdny až do progrese onemocnění či neakceptovatelné toxicity.

• Reakce spojené s infuzí (IRRs) jsou typickým a nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s podáním daratumumabu, vyskytující se přibližně u 50 % léčených. Je doporučeno aplikovat premedikaci v podobě kortikoidů, antihistaminik a paracetamolu 30–60 minut před zahájením infuze, stejně jako podat první infuzi velmi pomalu (cca 6 hodin) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• 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). Kompletní přehled edukačních materiálů k této probklematice je umístěn na stránkách SÚKLu (http://www.sukl.cz/leciva/rok-2016).

• 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).

8. 7. 6 LITERATURA

1. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a revolutionary story of enzymes and receptors. Leuk Res 2001;25:1–12.
2. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375:1319–1331.
3. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Sun H. Daratumumab and blood-compatibility testing. N Engl J Med 2016;375:2497–2498.
4. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of Pollux. Blood 2017;130:739.
5. 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.
6. 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.
7. Jelinek T, Hajek R. Monoclonal antibodies – A new era in the treatment of multiple myeloma. Blood Reviews 2016;30:101–110.
8. Jelínek T, Kořístka M, Čermáková Z. et al. Daratumumab – hope for myeloma patients, a challenge for clinical laboratories. Klin Onkol 2017;30:13–19.

proLékaře.cz | 6.11.2026

9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2015;373:1207–1219.
10. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387:1551–1560.
11. Malavasi F, Funaro A, Roggero S, et al. Human CD38: a glycoprotein in search of a function. Immunol Today 1994;15:95–97.
12. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2017;378:518–528.
13. Mateos MV, Estell J, Barreto W, et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of Castor. Blood 2016;128:1150–1150.
14. 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.
15. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375:754–766.
16. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. Blood 2016;128:1821–1828.
17. Plesner T, Arkenau HT, Gay FM, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (GEN503): final results of an open-label, phase 1/2 study. Blood 2017;130:1828.
18. Spencer A, Hungria VTM, Mateos MV, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or Refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of Castor. Blood 2017;130:3145–3145.
19. 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.
20. 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;35:8006.

8. 8. ELOTUZUMAB

Elotuzumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka cílená proti membránovému glykoproteinu CS1 („*SLAMF7, CD2 subset-1 nebo CD319*“). Tento povrchový antigen je vysoce exprimován na fyziologických i patologických plazmocytech, nižší exprese je pozorována na NK buňkách 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; Tai, 2008]. Funkce tohoto glykoproteinu na povrchu plazmocytů zůstává nejasná. Mechanismus účinku elotuzumabu spočívá dominantně v protilátkou zprostředkované buněčné cytotoxicitě (*„ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity“*) [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, kteří absolvovali minimálně 1 linii léčby. Na podkladě tohoto doporučení byl elotuzumab autorizován k výše zmíněné léčbě v rámci Evropské Unie Evropskou komisí v květnu 2016. K lednu 2018 nebyla v České ani Slovenské republice úhrada elotuzumabu doposud stanovena.

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

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

Při podání elotuzumabu (Elo) v monoterapii nebyla pozorována žádná objektivní odpověď u 35 RRMM pacientů (medián 4 předchozích linií) [Zonder, 2012]. Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (Len/Dex) byl nejdříve zkoumán ve studii fáze 1 u 29 pacientů s RRMM (medián 3 předchozích linií). Celkové léčebné odpovědi dosáhlo 82 % (23/28), z toho VGPR 29 % (8/28) a CR 4 % (1/28) léčených pacientů [Lonial, 2012]. Následně do studie fáze 2 bylo zařazeno 73 RRMM pacientů po 1-3 předchozích liniích léčby neobsahujících lenalidomid, z nichž 84 % (61/73) dosáhlo ORR a 42 % (31/73) VGPR [Richardson, 2015]. Do randomizované studie fáze 3 („*ELOQUENT-2*“) srovnávající režim Elo/Len/Dex a Len/Dex bylo zařazeno celkem 646 RRMM pacientů (medián 2 předchozích linií léčby, 6 % pacientů již bylo vystaveno lenalidomidu). Medián PFS byl 19,4 měsíce v kohortě s Elo/Len/Dex vs. 14,9 měsíce v kohortě s Len/Dex (HR 0,70; $p < 0,001$). ORR byla 79 %/ ≥ CR 11 % vs. 66 %/ ≥ CR 11 % ($p < 0,001$ pro ORR). Přidání elotuzumabu k režimu Len/Dex znamenalo 30% redukci rizika progrese onemocnění či smrti ve srovnání s Len/Dex samotným (HR 0,7) [Lonial, 2015].

Randomizovaná studie fáze 2 srovnávající přidání elotuzumabu ke kombinaci bortezomib a dexametazon proběhla u 152 RRMM nemocných. Primárním cílem byl medián PFS, který byl prodloužen v rameni s elotuzumabem (9,7 měsíce vs. 6,9 měsíce, HR: 0,72, $p = 0,09$). Nicméně tyto výsledky nelze považovat za klinicky významné, respektive obhajitelné pro použití v reálné praxi [Jakubowiak, 2016]. Výstupy