

tů bylo refrakterních na bortezomib. Léčba byla podávána bez časového omezení do progresu. V době publikovaného hodnocení byla ORR 60 % a medián DOR nebyl dosažen. Při mediánu sledování 13,1 měsíce byl medián PFS 8,8 měsíce a medián OS 17,5 měsíce.

Na základě těchto dat schválila v červnu 2017 agentura FDA režim DPd pro pacienty, kteří dostali nejméně dvě léčebné linie včetně lenalidomidu a bortezomibu (65). A v současnosti, v roce 2022 běží randomizovaná klinická studie s názvem APOLLO, která ověřuje, jak velké bude zlepšení výsledků léčby, když se ke standardní dvojkombinaci pomalidomid a dexametazon přidá daratumumab (66–68).

Když již zmiňujeme pomalidomid, tak chceme upozornit i na zcela výjimečnou komplikaci, kterou je hyponatremie při snížení funkce hypofýzy pomalidomidem (69).

5.2.4 Klinická studie CANDOR: daratumumab + karfilzomib + dexametazon (DKd) versus karfilzomib a dexametazon (Kd)

V klinické studii CANDOR byla srovnávána kombinace daratumumabu, karfilzomibu a dexametazonu (DKd) s kombinací karfilzomibu a dexametazonu (Kd). Do klinické studie byli zařazeni jen ti pacienti, kteří měli nejméně jednu léčebnou linii a nejvíce 3 léčebné linie. Celkem 466 nemocných bylo rozděleno v poměru 2:1 do skupiny léčené DKd (312 pacientů) a do skupiny Kd (154 pacientů). Medián PFS nebyl ve skupině DKd dosažen, zatímco ve skupině Kd byl 15,8 měsíce. ORR bylo ve skupině DKd 84 % a ve skupině Kd 75 % ($P = 0,008$). Negativní výsledek vyšetření na *Minimal Residual Disease – MRD* byl u 18 % pacientů ve skupině DKd ve srovnání 4 % ve skupině Kd ($P < 0,0001$).

Na základě této klinické studie byla v srpnu roku 2020 schválena i tato kombinace agenturou FDA pro pacienty, kteří dostali nejméně jednu předchozí léčebnou linii (70).

Srovnání aplikace karfilzomibu 1× týdně v dávce ve vyšší dávce (70 mg/m²) s klasickým podáním 2× týdně dospělo k závěru, že oba dva režimy jsou srovnatelně účinné z hlediska účinnosti a je tedy na lékaři, který pro svého pacienta zvolí. V době koronavirové se jeví výhodnější režim s menším počtem ambulantních návštěv (71–75).

5.3 Klinická zkušenost s daratumumabem v kombinaci u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem

Příznivé výsledky léčby daratumumabem u pacientů s recidivami mnohočetného myelomu vedly k jeho testování také v rámci iniciační léčby nově diagnostikovaných nemocných.

5.3.1 Klinická studie ALCYONE: Velcade (bortezomib), melfalan, prednison (VMP) versus daratumumab Velcade (bortezomib), melfalan a prednison D-VMP

V klinické studii fáze III ALCYONE bylo celkem 706 nově diagnostikovaných pacientů nevhodných pro autologní transplantaci randomizováno do skupiny léčené bortezomibem, melfalanem a prednisonem (VMP, $n = 356$) a do skupiny, která navíc k této kombinaci ještě dostala daratumumab (D-VMP, $n = 350$).

Počet dávek bortezomibu byl limitován na standardní počet (9 šestitýdenních cyklů), zatímco aplikace daratumumabu pokračovaly do progresu či toxicity. Medián PFS nebyl ve skupině léčené D-VMP dosažen, zatímco ve skupině léčené VMP byl 18,1 měsíce. Celkový počet léčebných odpovědí (ORR) ve skupině s daratumumabem byl 90,9 %, zatímco v kontrolní skupině VMP jen 73,9 %. Počet kompletních remisí (CR) byl vyšší ve skupině léčené daratumumabem 42,6 %, zatímco v kontrolní skupině to bylo jen 24,4 % ($P < 0,001$).

Na základě této klinické studie v květnu 2018 schválil úřad FDA daratumumab v kombinaci s VMP pro pacienty nevhodné k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací křevetvorné tkáně.

Pacienti, kteří v rámci léčby v klinické studii ALCYONE měli negativní výsledek vyšetření na minimální reziduální chorobu (MRD), měli výrazně prodloužené celkové přežití, jak dokládá pozdější analýza (76–80).

5.3.2 Studie CASSIOPEIA Velcade (bortezomib), thalidomid dexametazon (VTd) versus daratumumab Velcade (bortezomib) thalidomid a dexametazon a vysokodávkovaná chemoterapie (D-VDd)

Klinická studie CASSIOPEIA byla první studií, která začlenila daratumumab do léčebného postupu, který zahrnoval také vy-

sokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací.

Celkem 1 085 pacientů s mnohočetným myelomem, kteří zatím nebyli léčeni, byli randomizováni do dvou větví léčby. První skupina byla léčena bortezomibem, thalidomidem a dexametazonem (VTd, $n = 542$) druhá skupina měla navíc daratumumab D-VTd, ($n = 543$) před, a i po vysokodávkované chemoterapii.

Při hodnocení 100 dní po provedení transplantace křevetvorných buněk byl počet léčebných odpovědí podobný (93 % versus 90 %), ale 39 % pacientů zařazených do větve D-VTd dosáhlo nejméně CR, zatímco ve větvi bez daratumumabu takový výsledek dosáhlo jen 26 % ($P < ,001$).

Přínos daratumumabu byl zřetelný ve všech podskupinách pacientů s výjimkou pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými změnami a pacientů s ISS III (81–85).

Na základě této studie schválila v srpnu 2019 agentura FDA daratumumab v kombinaci s VTd pro léčbu nově diagnostikovaných nemocných, vhodných pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací.

5.3.3 Studie MAIA: Revlimid (lenalidomid) a dexametazon versus daratumumab Revlimid (lenalidomid) a dexametazon

V klinické studii MAIA bylo 737 pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří již nebyli vhodní k vysokodávkované chemoterapii, randomizováno do skupiny léčené daratumumabem, lenalidomidem (Revlimidem) a dexametazonem (DRd, $n = 369$) nebo bez daratumumabu (Rd, $n = 368$).

Všichni pacienti byli léčeni až do progresu. A opět ve skupině s daratumumabem nebylo dosaženo mediánu PFS, zatímco v kontrolní skupině byl medián PFS 31,9 měsíce. U pacientů léčených daratumumabem byla léčebná odpověď (ORR) prokázána u 92,9 % u pacientů bez daratumumabu jen u 81,3 % ($P < ,001$). Počet kompletních remisí byl 47,6 % versus 24,9 %, ($P < ,001$) (86).

Na podkladě těchto dat byl v červnu 2019 schválen režim DRd úřadem FDA pro pacienty, kteří nejsou vhodní k vysokodávkované chemoterapii. Pozdější analýza této studie prokázala pozitivní vliv daratumumabu na celkové přežití (86–89). Výsledky této studie znázorňuje graf 5.3.