

Biologická léčba mnohočetného myelomu v roce 2021

prof. MUDr. Ivan Špička, CSc. I. interní klinika, klinika hematologie, LF UK a VFN, Praha

Souhrn: Podstatné zlepšení prognózy nemocných s mnohočetným myelomem je spojeno se zavedením tří skupin biologických preparátů – inhibitorů proteazomu (PI), imunomodulačních léků (IMiD) a monoklonálních protilátek zaměřených na antigen CD38 (anti-CD38 MoAb), resp. antigen SLAMF7. Stále však nadpoloviční většina pacientů v průběhu let relabuje, a pokud se stanou refrakterními na všechny tři skupiny (tzv. triple refrakterní) léků, jejich OS je pouhých několik měsíců, zvláště pokud mají nepříznivou cytogenetiku nebo nedosáhnou negativy MRD (measurable residual disease). Aktuálně hojně diskutovanou otázkou je přínos dalšího léku, zvláště monoklonální protilátky anti-CD38, k účinným trojkombinacím již v primoléčbě transplantovaných pacientů. Na základě trendů v roce 2021 lze jednoznačně konstatovat, že se v současnosti nacházíme ve čtvrté fázi vývoje léčby mnohočetného myelomu – éře anti-BCMA.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, biologická léčba, antigen BCMA

Léčba mnohočetného myelomu (MM), druhé nejčastější hematologické malignity, se v posledních dvou dekadách změnila od základů a její výsledky řadíme mezi nejvýznamnější pokroky v rámci hematologie i onkologie obecně. Z postupů a léků, které znamenaly základ terapie na přelomu století, zbyly v současných postupech prakticky jen dva – konvenční chemoterapie v rámci autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a dexamethason jako pomocný lék v účinných kombinacích. Zatím to neznamena, že MM lze považovat za vyléčitelnou malignitu u většiny pacientů, a riziko relapsů zůstává stále vysoké.

Změnila se však časová osa – otázka volby účinné léčby v případě prvního relapsu po podání prvního skutečně efektivního biologického léku (bortezomibu) se přesunula z období asi 1,5 roku (medián PFS po první linii léčby bortezomibem, melfalanem a prednisonem, VMP, byl 19,9 měsíce) [1] na dobu kolem čtyř let po trojkombinaci VRd (bortezomib, lenalidomid a dexamethason) podané také v úvodní fázi terapie [2]. Současně se změnil i základní terapeutický cíl – místo dříve ne příliš časté kompletní či „stringentní“ biochemické remise (CR, sCR) je nyní cílem dosažení negativy minimální/měřitelné reziduální nemoci (MRD), hodnocené stále citlivějšími postupy spolu s PET/CT negativitou.

Podstatné zlepšení prognózy nemocných s MM je spojeno se zavedením tří skupin biologických preparátů – inhibitorů proteazomu (PI: bortezomib, carfilzomib, ixazomib), imunomodulačních léků (IMiD: thalidomid, lenalidomid, pomalidomid) a monoklonálních protilátek zaměřených na antigen CD38 (anti-CD38 MoAb: daratumumab, isatuximab), resp. antigen SLAMF7 (elotuzumab). Přínos poslední skupiny, používané od roku 2015, je tak značný, že např. vliv na celkové přežití (OS) v primoléčbě zatím nelze statisticky hodnotit – tříletého OS dosáhlo 78 % pacientů [3].

Výsledky studie s druhou schválenou anti-CD38 protilátkou (isatuximab, bortezomib, lenalidomid a dexamethason) v první linii očekáváme v tomto roce. Tyto léky jsou využívány v různých kombinacích a různých fázích terapie. Stále však nadpoloviční většina pacientů v průběhu let relabuje, a pokud se stanou refrakterními na všechny tři skupiny (tzv. triple refrakterní), jejich OS je pouhých

několik měsíců (5,6) [4], zvláště pokud mají nepříznivou cytogenetiku nebo nedosáhnou negativy MRD [5].

Trojkombo vs. čtyřkombo: má smysl přidání dalšího léku k účinným tripletům následovaným autologní transplantací kmenových buněk?

Aktuálně hojně diskutovanou otázkou je přínos dalšího léku, zvláště monoklonální protilátky anti-CD38, k účinným trojkombinacím proteazomového inhibitoru a imunomodulační látky již v primoléčbě transplantovaných pacientů.

Zvýšení účinku čtyřkombo je asi nepochybné, prokázaly to např. studie CASSIOPEIA (bortezomib, thalidomid a dexamethason s nebo bez přidání daratumumabu – Dara-VTd) [6], resp. GRIFFIN (VRd vs. Dara-VRd, kdy R znamená lenalidomid) [7]. Otázka s na první pohled jednoduchou odpovědí má ale dva hlavní protiarumenty. První je výrazné omezení možností terapie už v prvním relapsu (což teprve v budoucnu vyřeší zavedení dalších nových preparátů s odlišným mechanismem účinku). Druhým a důležitějším je ale fakt, že účinný triplet spolu s autologní transplantací, konsolidační a udržovací léčbou (současný standard) mají nesporný kurativní účinek pro část pacientů a další přidání léku znamená zvýšení rizik nežádoucích účinků (NÚ) i ekonomické zátěže.

Recentně prezentovaná studie MASTER (12/2021) zkoumala efekt přidání daratumumabu k modernímu tripletu, kombinace carfilzomibu, lenalidomidu a dexamethasonu (Dara-KRd) v indukční a konsolidační fázi spolu s ASCT jako první linie léčby [8]. Jedním z primárních cílů bylo hodnocení MRD a vliv její dlouhodobé negativy na délku konsolidace. Do studie bylo zařazeno 123 pacientů s nově diagnostikovaným MM indikovaných k terapii. Léčba zahrnovala intravenózní daratumumab 16 mg/kg ve dnech 1, 8, 15 a 22; intravenózní carfilzomib 56 mg/m² ve dnech 1, 8 a 15; perorální lenalidomid 25 mg ve dnech 1 až 21; a perorální/intravenózní dexamethason 40 mg ve dnech 1, 8, 15 a 22. Pacienti dostávali čtyři 28denní cykly Dara-KRd jako indukci, ASCT a žádný, čtyři nebo osm cyklů konsolidace Dara-KRd podle stavu MRD.

Autoři hodnotili MRD sekvenováním nové generace u pacientů na konci indukce, po ASCT a během každého čtyřcyklového bloku konsolidace Dara-KRd. Primárním cílovým parametrem bylo dosažení negativy MRD ($< 10^{-5}$). Kromě toho autoři také hodnotili MRD $< 10^{-6}$, stejně jako úplnou odpověď. Léčba byla podávána, dokud pacienti nevykazovali ve dvou po sobě jdoucích měřeních negativitu MRD $< 10^{-5}$. Pacienti s potvrzenou negativitou vstoupili do fáze pozorování bez léčby a sledování MRD. Lenalidomid byl podán jako udržovací léčba pacientům, kteří dokončili konsolidaci bez potvrzené MRD negativity.

Přibližně 43 % pacientů ($n = 53$) nemělo žádné vysoce rizikové cytogenetické abnormality, zatímco 37 % ($n = 46$) mělo jednu a 20 % ($n = 24$) dvě nebo více vysoce rizikových cytogenetických změn. Cytogenetické abnormality hlášené ve studované populaci zahrnovaly získání 1q, t(4;14), t(14;16), t(14;20) nebo del17p. Medián věku pacientů byl 60 let (rozmezí 36–79) a přibližně 20 % bylo ve věku 70 let a starších. Medián sledování byl 25,1 měsíce. V době hlášení údajů byli čtyři pacienti stále na protokolární léčbě, 20 pacientů přešlo na udržovací léčbu lenalidomidem a 84 znamenalo negativitu MRD a vstoupilo do fáze pozorování bez léčby a sledování MRD. U skupiny pacientů s udržovacím lenalidomidem byl medián sledování po ukončení léčby 14,2 měsíce. Nejčastěji hlášené závažné NÚ u těchto nemocných zahrnovaly pneumonii ($n = 8$) a žilní tromboembolismus ($n = 3$). Během léčby zemřeli tři nemocní.

Většina pacientů (80 %) dosáhla MRD negativy a 66 % dosáhlo MRD $< 10^{-6}$. Hloubka odpovědi se zlepšila v každé fázi léčby a stala se srovnatelnou mezi skupinami s žádnou, jednou nebo dvěma či více vysoce rizikovými abnormalitami. Míra dvouletého přežití bez progresu (PFS) byla 87 %. Podle cytogenetického rizika byla 91 % u pacientů bez vysoce rizikových cytogenetických abnormalit, 97 % u pacientů s jednou a 58 % u pacientů se dvěma nebo více rizikovými cytogenetickými změnami. Dvouletá míra OS byla celkově 94 % a ve skupinách podle rizika 96 %, 100 % a 75 % u pacientů s žádnou, jednou a dvěma nebo více vysoce rizikovými cytogenetickými abnormalitami. Zatímco většina pacientů s ultra vysoce rizikovým MM dosahuje touto terapií hlubokých odpovědí, trvá u nich nutnost hledat nové konsolidační strategie. Trvalá negativita MRD může vést k ukončení udržovací terapie.

Podobně koncipovaná německá studie fáze III GMMG-HD7 hodnotila přínos druhé dostupné monoklonální protilátky anti-CD38 isatuximabu ke kombinaci VRd ve smyslu dosažení MRD negativy [9].

U nemocných vhodných pro provedení ASCT s nově diagnostikovaným myelomem byly aplikovány tři cykly buď samotného VRd ($n = 329$), nebo isatuximabu s VRd (Isa-VRd, $n = 331$) jako indukční terapie. Primárním cílovým parametrem negativy MRD byl hodnocen průtokovou cytometrií nové generace po indukci. Dalšími sekundárními cílovými parametry byly postindukční četnost úplné odpovědi a bezpečnost (CR). Isatuximab byl přidán v intravenózní dávce 10 mg/kg v cyklu 1 ve dnech 1, 8, 15, 22 a 29, a ve dnech 1, 15 a 29 ve druhém a třetím cyklu. Medián věku v souboru byl 58 let (rozmezí 26–70). Výchozí proměnné byly vyvážené napříč léčebnými rameny. Celkem 293 pacientů ve skupině léčené

s samotným VRd a 312 pacientů v rameni s isatuximabem a VRd pokračovalo ve studii provedením ASCT.

Po indukci byla míra negativy MRD 35,6 % v rameni se samotným VRd a 50,1 % v kombinovaném režimu (HR: 1,83; 95% CI: 1,34–2,51; $p < 0,001$). Léčba kombinovanou terapií byla jediným významným prediktorem pro zvýšenou negativitu MRD po indukci ve vícerozměrné analýze (HR: 1,82; 95% CI: 1,33–2,49; $p < 0,001$). Mezi léčebnými rameny s VRd a Isa-VRd nebyl žádný rozdíl, pokud jde o četnost kompletní remise (21,6 vs. 24,2 %; $p = 0,46$). Autoři však zjistili významně vyšší míru velmi dobré částečné odpovědi nebo lepší ve skupině Isa-VRd (60,5 vs. 77,3 %; $p < 0,001$). Výskyt progresivního onemocnění byl 4,0 % v rameni se samotným VRd a 1,5 % ve skupině s Isa-VRd. Podobný podíl pacientů ve skupině s VRd a Isa-VRd zaznamenal alespoň jeden stupeň ≥ 3 AE (61,3 vs. 63,6 %; $p = 0,57$). Míra závažných NÚ byla mezi oběma skupinami rovněž srovnatelná (36,3 vs. 34,8 %; $p = 0,75$). Osm pacientů ve skupině VRd a čtyři v rameni Isa-VRd zemřeli během indukce.

Celkově studie splnila svůj primární cílový parametr a autoři dospěli k závěru, že „podle našeho nejlepšího vědomí je to první studie fáze III, která demonstruje nadřazenost míry negativy MRD po indukci přidáním monoklonální protilátky anti-CD38 k VRd“. Studie stále probíhá, včetně analýz výsledků po transplantaci. Po ní následuje druhá randomizace s cílem porovnání účinnosti přidání isatuximabu k udržovací léčbě lenalidomidem.

Éra BCMA

Jak jsme uvedli v úvodu, existuje stále velká skupina tzv. triple refrakterních (resp. penta refrakterních) pacientů, neboť do druhé či třetí linie jsou zařazeny skoro vždy nejméně dva zástupci PI a IMiD) s velmi nepříznivou prognózou. Platí to zejména pro pacienty s rizikovými prognostickými parametry (jak dokazuje mj. i jedna z uvedených studií). Jejich počet navíc roste s širokým používáním zmíněných léků v ranějších fázích terapie. Léčba této skupiny je v současnosti hlavním tématem preklinického a klinického výzkumu (spolu se schvalovacími procesy napříč státy a kontinenty). S mírným zjednodušením můžeme na základě trendů v roce 2021 konstatovat, že se v současnosti nacházíme ve čtvrté fázi vývoje léčby MM – éře anti-BCMA.

BCMA (B-cell maturation antigen, také TNFRSF17; CD269) byl původně detekován na povrchu fyziologických B lymfocytů a maligních plazmatických buněk [10], kde reguluje jejich maturaci, diferenciaci a přežívání [11]. Je zvýšeně exprimován buňkami MM a vzájemně spolupracuje s osteoklasty mikroprostředí kostní dřeně. U pacientů s MM byly zaznamenány zvýšené hladiny solubilního BCMA (sBCMA) i jejich korelace s nádorovou masou v biopsiích kostní dřeně i hladinou paraproteinu [12, 13]. Zvýšené hodnoty sBCMA jsou prediktivním faktorem pro kratší dobu do progresu a OS u MM i rizikem progresu MGUS a SMM do symptomatického MM (14). Díky svému krátkému poločas (24–36 hodin) proti molekulám IgG a IgA (21, resp. 7 dní) může hladina sBCMA sloužit nejen jako biomarker diagnózy, ale také pro monitoraci aktuálního stavu onemocnění (progrese či terapeutická odpověď). Jak také prokázaly předchozí analýzy u nesekretorického myelomu, infiltrace dřeně a nálezy na PET/CT (které jsou

u tohoto typu jedinou možností monitorace aktivity) korelovaly se změnami sBCMA [13].

V současnosti jsou v různých fázích klinického vývoje tři hlavní typy BCMA – cílené léčby:

- ▶ konjugáty monoklonální protilátky zaměřené proti specifickému nádorovému antigenu a cytotoxické substance (antibody drug conjugates, ADC);
- ▶ bispecifické protilátky, které se vážou jak na B buňky exprimující BCMA, tak na T lymfocyty exprimující CD3ε (BiTE);
- ▶ modifikované T buňky exprimující chimérické antigenní receptory anti-BCMA (CAR-T).

ADC konjugáty – belantamab mafodotin

První humanizovanou anti-BCMA konjugovanou protilátkou, schválenou FDA pro klinické použití u refrakterního/relabujícího MM (RRMM) v roce 2020, je belantamab mafodotin (BM) [15, 16]. Cytotoxickou látkou je mikrotubulární inhibitor monomethyl auristatin F (MMAF).

První data ze studie fáze I DREAMM-1 u velmi předlěčených pacientů prokázala celkovou léčebnou odpověď (ORR) samotného BM u 60 % pacientů (14 % CR, 60 % velmi dobré částečné odpovědi, VGPR) a PFS 12 měsíců [17]. Na tomto základě byla zahájena studie fáze II DREAMM-2. U 196 PI a IMID refrakterních, anti-CD38 MoAb netolerujících pacientů byl BM podán v dávkách 2,5 mg/kg a 3,4 mg/kg *i. v.* každé tři týdny. ORR byla 31 % u nižší a 34 % u vyšší dávky, 20 % pacientů dosáhlo VGPR v obou skupinách [18]. Hlavně vzhledem k monoterapii byly doby PFS po 9 měsících sledování relativně krátké – 2,8, resp. 3,9 měsíce [19]. Druhým pravděpodobným důvodem krátkého PFS byl fakt, že kvůli častým NÚ (98 % a 100 % subjektů) byly dávky modifikovány u 54, resp. 62 % nebo snižovány u 29, resp. 41 % nemocných. I při kratším PFS však byla nakonec OS delší než jeden rok – 13,7, resp. 13,8 měsíce.

Jako zdaleka nejčastější NÚ se v oblasti léčby MM objevila dosud neznámá oční toxicita – keratopatie, která byla hlášena jako stupeň (gr.) 3 a více u 27, resp. 33 % případů. Proto FDA doporučila dávku 2,5 mg/kg a oční vyšetření před každou aplikací. Další časté toxicity (asi 20–30 %) byly trombocytopenie, anemie (gr. 1–4) a postinfuzní reakce (gr. 1–3).

Po úvodních studiích pokračoval výzkum účinnosti BM v kombinované léčbě. Zmíníme studii DREAMM-6 s lenalidomidem a dexamethasonem (větve A) nebo bortezomibem a dexamethasonem (větve B) [20]. ORR byla 78 % při dávce 2,5 mg/kg každé 3 týdny a ve skupině B dosáhlo 50 % pacientů alespoň VGPR. NÚ byly hlášeny u 89 % nemocných, u 28 % vedly k ukončení terapie. Nyní probíhají, mj. v řadě center v ČR, studie zkoumající efekt BM v kombinacích na bázi bortezomibu (DREAMM-7), resp. pomalidomidu (DREAMM-8). V letošním roce bude zahájena i studie DREAMM-9 s režimem BM + VRd u nově diagnostikovaného MM.

Příklady dalších AD konjugátů jsou AMG 224, anti-BCMA IgG protilátka s antitubulinovým inhibitorem mertansinem, a HDP-101, kde je cytotoxickou látkou chemicky syntetizovaný amanitin [21].

Anti-BCMA/CD3 bispecifické protilátky, BiTE

Protilátky s afinitou proti dvěma různým epitopům schopné monovalentní nebo bivalentní vazby na buňky MM a CD3 T lymfocyty. Po navázání vzniká imunologická synapse, která vede k uvolnění granzymů a perforinu s následnou cytolyzou cílové buňky [22]. Aktivované T lymfocyty současně uvolňují cytokiny (IFN- γ , IL-6, TNF α aj.), které mohou vyvolat syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS), někdy závažnou klinickou komplikaci. Ve vývoji je řada bispecifických (a trispecifických) protilátek a začátkem roku 2022 se podle počtu plánovaných studií zdá, že to bude hlavní směr anti-BCMA terapie současnosti.

AMG 420 (původně BI-836909) byla „first-in-human“ BiTE cílenou na BCMA a CD3ε [23]. Ve studii fáze I u 42 pacientů s RRMM byla podávána ve stoupajících dávkách 0,2–800 μ g/den v 6týdenních cyklech. ORR ve všech kohortách byla 31 %, ale u skupiny s maximální tolerovanou dávkou (400 μ g/den) 70 % (7/10). Z těchto sedmi nemocných dosáhlo pět MRD negativní CR, jeden VGPR a jeden PR s mediánem trvání odpovědi 9 měsíců. Pro nutnost kontinuální aplikace byl však vývoj i přes slibné výsledky ukončen a přesměrován na protilátku nové generace AMG 701. Ta má vzhledem k modifikaci Fc fragmentu výrazně delší poločas, až 112 hodin [24], což umožňuje podání v krátkodobé infuzi každý týden. Preklinická data naznačují možnost synergismu s IMiD. Ve studii ParadigMM-18 vedla monoterapie AMG 701 v dávkách 5–45 μ g, 0,14–1,2 mg a 1,6–12 mg *i. v.* týdně ve čtyřtýdenních cyklech u 75 těžce předlěčených nemocných s MM (medián předchozích linií 6) k ORR 36 % [24]. Kromě „obvyklých“ NÚ (anemie, neutropenie, únava, teploty) byl nejmarkantnější CRS (gr. 1 a 2 u 61 % subjektů).

REGN5458 je plně humanizovaná BiTE, u níž dochází po vazbě na oba receptory k indukci T-buněčné smrti, což může vést ke snížení rizika CRS [25]. Probíhá studie fáze I/II u triple refrakterních MM pacientů v dávkách 3 a 6 mg s následnou udržovací fází s 12 dávkami po dvou týdnech. Bylo zařazeno 45 pacientů a dávka postupně zvýšena až na 96 mg. ORR je 36 %, při vyšších dávkách 60 %. U 38 % subjektů došlo k rozvoji CRS, avšak u 88 % pouze stupně 1 a u žádného stupně 3 a více. Za zmínku stojí, že odpověď se zdá být dlouhodobá: ≥ 4 měsíce ve 44 % a ≥ 8 měsíců v 19 % případů.

Teclistamab (JNJ-64007957 nebo JNJ-7957) je humanizovaná IgG₄ bispecifická protilátka. Kromě *i. v.* byla aplikována také *s. c.* cestou ve vzestupných dávkách u nemocných s mediánem 5 předchozích linií terapie (83 % triple-class a 35 % penta-class refrakterních) [26]. Nebyla pozorována žádná dávka limitovaná toxicitou (*s. c.* dávky byly 80–3 000 μ g/kg týdně), riziko CRS bylo 70 %, pouze do gr. 2, u jednoho pacienta byla hlášena neurotoxicita gr. 1. ORR ve druhé fázi s vyššími dávkami (40 pacientů) byla 65 a 58 % pacientů dosáhlo \geq VGPR (30 % \geq CR), zatím bez dosažení mediánu trvání odpovědi. Předpokládaná dávka pro další studie je 1 500 μ g/kg *s. c.* jednou týdně.

Dalšími příklady nových BiTE jsou PF-06863135, CC-93269 nebo TNB-383B. S obdobnou účinností – ORR mezi 35–50 % – mají pomocí různých modifikací za cíl snížit výskyt NÚ, hlavně CRS [27, 28].

Anti-BCMA CAR-T cells

CAR (chimérický antigenní receptor) strategie je v posledních letech již i v euroatlantické zóně rychle se rozvíjející metoda imunoterapie, charakterizovaná využitím kombinace cílené specifity monoklonálních protilátek a cytotoxicity T lymfocytů (dříve byl klinický výzkum pro právní a etické překážky omežován hlavně na asijská výzkumná pracoviště).

V době přípravy publikace má pro léčbu lymfoidních malignit schválení FDA pět CAR-T produktů pro sedm různých indikací – B-nehodgkinský lymfom, dětskou B-akutní lymfoblastovou leukemii a MM. Produkty pro CLL, AML a méně časté nádory, jako T-nehodgkinský lymfom Hodgkinovu nemoc, jsou testovány v iniciálních fázích klinických studií po celém světě.

První CAR-T produkt schválený FDA byl tisagenlecleucel T pro léčbu pacientů do 25 let s relabující/refrakterní B-ALL. Zatím poslední schválení FDA je z března 2021 pro idecabtagene vicleucel k léčbě RRMM. CAR modifikované T lymfocyty jsou zacílené proti nádorově specifickým antigenům – CD19 u B-lymfoproliferací, BCMA u MM [29]. Podání předchází lymfodepleční chemoterapie fludarabinem a cyklofosfamidem. Léčba může probíhat jen v akreditovaných centrech (v letech 2021–2022 proběhla nebo probíhá akreditace v centrech v Praze a Brně i na dalších transplantacích pracovištích), pacient musí zůstat v blízkosti centra (obvykle definováno do dvou hodin jízdy) po dobu alespoň 4 týdnů z důvodu značného rizika rozvoje CRS nebo imunitního neurotoxického syndromu. Minimální doba hospitalizace je 7 dní.

V případě MM byla publikována řada menších a středně velkých studií, které prokazují obecně vysoké procento kompletních remisí (45–86 %) a medián doby do progresu 12–15 měsíců. Vzhledem k relativně krátké době sledování však zatím není možné identifikovat plateau křivek PFS [29–31]. Zároveň jsou zkoumány technologické postupy, které by snížily rizika hlavních a život ohrožujících komplikací [32].

Vzhledem ke komplexnosti problematiky (v podstatě se téměř jedná o nový podobor onkologické léčby) uvedeme jen klinické výsledky u dvou preparátů:

- ▶ jež mají k dispozici nejdelší dobu sledování u největších souborů;
- ▶ jejichž zavedení do praxe má tč. v ČR největší potenciál.

Idecabtagene vicleucel (Ide-cel; bb2121) je produkt BCMA cílených CAR-T buněk druhé generace [33]. K registraci vedly úvodní jednoramenné studie u triple-class léčených nebo refrakterních pacientů [34].

Studie fáze II KarMMa zahrnuje 128 pacientů po předchozí léčbě PI, IMiD a anti-CD38 protilátkami (medián předchozích linií 6, 84 % triple refrakterních). Podané dávky CAR-T buněk byly $150 \cdot 10^6$ až $450 \cdot 10^6$ po třídní lymfodepleci cyklofosfamidem 300 mg/m^2 a fludarabinem 30 mg/m^2 [35]. Primární cíl (ORR) byl 73 % (až 82 %) při mediánu doby dosažení odpovědi 1 měsíc. Sekundární cíle (dosažení CR, doba trvání odpovědi a dosažení MRD negativity) byly: sCR/CR 33 % v celé skupině, DoR 10,7 měsíce, MRD negativita při alespoň VGPR byla potvrzena u 39 % a při současné CR u 26 % pacientů. Medián PFS byl 12,1 měsíce (20,2 u nemocných s sCR/CR) při dávce $450 \cdot 10^6$. Hlavní toxicity zahrnovaly CRS u 84 % subjektů (gr. 3 u 5 % a po jednom pacientovi gr. 4 a 5). Další NÚ byly dobře zvládnutelné – cytopenie a reverzibilní neurotoxicita. Produkt byl po FDA schválen v srpnu 2021 i EMA.

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, LCAR-B38M/JNJ-4528) je druhý produkt v relativně pokročilé fázi klinického zkoušení. CAR-T buňky se vážou na dva BCMA epitopy, což jej odlišuje od ostatních preparátů.

V jednoramenné, otevřené, multicentrické studii LEGEND-2 bylo léčeno 57 nemocných s RRMM, ORR byla 88 % a MRD negativita prokázána v 63 % případů, po mediánu sledování 8 měsíců [36]. Nejčastější AE byly: pyrexie (91 %), CRS (90 %) a hematologické – trombocytopenie (49 %) a leukopenie (46 %). Aktualizovaná analýza po mediánu sledování 25 měsíců byla u nemocných s CR doba PFS více než 2 roky a medián doby odpovědi 29,1 měsíce [37]. Účinnost ciltacabtagene autoleucelu byla dále zkoumána ve studii fáze Ib/II CARTITUDE-1. Analýza ukázala vysokou a dlouhodobou odpověď při mediánu follow-up 11,5 měsíce (ORR: 100 %; sCR: 86 %). V 9 měsících zůstalo 86 % pacientů bez progresu (95% CI: 67–95). Z 61 pacientů s vyšetřeným stavem MRD bylo 91,8 % negativních (cut-off: 10–5). Hematologická toxicita gr. 3–4, neutropenie, anemie a trombocytopenie byly hlášeny u 91, 68 a 60 % nemocných [38].

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: prof. MUDr. Ivan Špička, CSc. | I. interní klinika, klinika hematologie, LF UK a VFN | U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2 | e-mail: ivan.spicka@vfn.cz

Vstupte s námi do světa digitálních technologií

Internetovou verzi našeho časopisu www.actamedicinae.cz umíme propojit s videopřednáškami a záznamy z kongresů