

Nové terapeutické možnosti a trendy v léčbě mnohočetného myelomu

Roman Hájek^{1,2}, Ludmila Muroňová^{1,2}, Jana Mihályová^{1,2}, Michaela Hornáková¹, Tereza Popková^{1,2}, Hana Plonková¹, Tomáš Jelínek^{1,2}

¹Klinika hematologické onkologie FN Ostrava

²Klinika hematologické onkologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Pokrok v léčbě mnohočetného myelomu (MM) je mimořádný. Kombinované režimy, které se u nové diagnózy dostávají do standardně používané terapie, dosahují doby do progresu více než sedm let. V České republice očekáváme v roce 2025 schválení čtyřkombinace anti-CD38 monoklonální protilátky (mAb) spolu s proteasomovým inhibitorem (PI), imunomodulační látkou (IMiD) a dexametazonem. Není zatím jasné, zda konsolidace autologní transplantací při této čtyřkombinaci bude přínosem stran prodloužení doby do progresu. Doslova exploze nastala ve vývoji imunoterapie. Autologní T-lymfocyty s chiméricky upraveným receptorem (CAR T-lymfocyty) cíleným na BCMA antigen se v USA již dostaly do druhé linie léčby. Vývoj je ještě rychlejší u bispecifických protilátek (bsAb). V pozdním relapsu máme k dispozici bsAb, které cílí na BCMA a GPRC5D antigen. V rámci klinických studií se zkouší další terapeutické cíle (např. FcRH5) i kombinované režimy (např. bsAb, PI, IMiD). Účinnost těchto kombinací v první linii je 90–100 %, přičemž vysoké procento pacientů dosahuje negativní minimální reziduální nemoci (MRD). Vyhodnocování MRD v klinických studiích bylo v roce 2024 schváleno jako primární výsledkový cíl a je pravděpodobné, že směřujeme do období MRD řízené terapie.

Klíčová slova: imunoterapie, minimální reziduální nemoc, CAR T-lymfocyty, bispecifické protilátky.

New therapeutic options and trends in the treatment of multiple myeloma

Progress in multiple myeloma (MM) treatment is remarkable. Combined regimens for newly diagnosed MM patients achieve progression-free survival of more than seven years. In the Czech Republic, the approval of a four-drug combination of anti-CD38 monoclonal antibody (mAb) with a proteasome inhibitor (PI), immunomodulatory agent (IMiD) and dexamethasone is expecting in 2025. It is not yet clear whether consolidation with autologous transplantation will be beneficial in terms of extending the time to progression. The development of immunotherapy has literally exploded. Autologous chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells) targeting the BCMA antigen have already been approved for second-line therapy in the USA. The development of bispecific antibodies (bsAb) is even faster. Bispecific antibodies targeting BCMA and GPRC5D antigens are available in late relapse. Clinical trials are testing additional therapeutic targets (e.g., FcRH5) and combination regimens (e.g., bsAb, PI, IMiD). Response rates to these combinations in the first line treatment are 90–100 %, with a high percentage of patients achieving minimal residual disease (MRD) negativity. In 2024, assessment of MRD was approved as a primary outcome in clinical trials and it is likely that we are now moving towards an era of MRD-driven therapy.

Key words: immunotherapy, minimal residual disease, CAR T-cells, bispecific antibodies.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) tvoří 1 % všech nádorových onemocnění a přibližně 10 % krevních nádorů. V léčbě MM bylo v posledních deseti letech dosaženo značného pokroku. Do léčby bylo zavedeno

více než 20 různých dvojkombinací, trojkombinací a čtyřkombinací (1). Řada z těchto režimů našla své místo v léčbě MM doslova jen přechodně, neboť při vysoké ceně nabízely tyto nové léky jen nepatrné ovlivnění dlouhodobé prognózy. V záplavě informací, nových léků

a jejich kombinací často regulačním úřadům a plátcům unikalo, že nejpodstatnější pro všechny je rychlá úhrada režimů se zásadním dopadem na prognózu a případnou vyléčitelnost, tzv. game changers. Takových léků, či spíše léčebných kombinovaných režimů, není mnoho. Oproti jiným kombinacím léků mají v podobných podmínkách (léčebná linie, typ nemocných...) asi dvojnásobnou délku doby do další progresse. Existuje klinickými studiemi ověřený synergický efekt u kombinace proteasomových inhibitorů a imunomodulačních látek. Proto i režim bortezomib-lenalidomid-dexametazon byl prvním z vysoce účinných režimů (2). Podobně významný synergický efekt existuje mezi lenalidomidem a antiCD38 monoklonální protilátkou. Od roku 2020 byl představený nový standard léčby nemocných s nově diagnostikovaným MM (NDMM) – trojkombinace daratumumab-lenalidomid-dexametazon (DaraRd) (3). Od roku 2024 je tu nový standard pro NDMM, a to čtyřkombinace vzniklá spojením všech výše uvedených léků (4–5). V léčbě relabujícího a refrakterního MM (RRMM) se od roku 2020 začala prosazovat skupina léků označovaná „moderní imunoterapie“, kam řadíme bispecifické protilátky a CAR-T léčbu, u kterých v současnosti probíhá intenzivní klinický výzkum u časných RRMM a NDMM (1, 6). V USA se již CAR-T posunula do druhé léčebné linie (7). V Evropě je doposud indikací pokročilý RRMM, respektive úhrada je od čtvrté léčebné linie.

V roce 2024 došlo k zásadnímu pokroku ve vyhodnocování klinických studií, kdy byl poprvé odsouhlasen FDA ODAC (Food and Drug Administration Oncologic Drugs Advisory Committee) jako nový primární výsledkový cíl negativní stav minimální reziduální nemoci (Minimal Residual Disease; MRD) (8). Při mimořádné účinnosti nových testovaných kombinací dosahujících dob do progresse v klinických studiích vyšších než 7 roků šlo o velmi netrpělivě očekávaný krok, který pomůže rychleji vyhodnotit přínos nových postupů. Lze se oprávněně domnívat, že stávající režimy mají potenciál dosáhnout vyléčitelnosti asi u 40 % ze všech nemocných, v tomto článku popisujeme klíčové posuny a trendy v léčbě MM v roce 2024.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom (NDMM)

Režim daratumumab-lenalidomid-dexametazon (DaraRd) byl jeden z nejvýznamnějších „game changer“ současnosti. V klinické studii MAIA dosáhl medián doby do progresse (PFS) více než 60 měsíců (3).

Jeho rychlé zavedení do léčebné praxe v první léčebné linii znamenal zásadní pokrok i v reálném světě. Například ve Francii zavedli do první linie režim DaraRd záhy po registraci v EU (byla v roce 2020), kdy je pozorované zásadní zlepšení celkové prognózy nemocných s MM (9). Tento zlatý standard pro NDMM vydržel pouhých 5 let. Máme nový „game changer“, jehož registrace v EU proběhne v roce 2025. Jde o čtyřkombinaci proteasomový inhibitor–imunomodulační látka–antiCD38 monoklonální protilátka a dexametazon (4–5). Není zatím jasné, zda přidání autologní transplantace je při použití této čtyřkombinace přínosné. Za povšimnutí stojí skutečnost, že česká centra se aktivně účastnila klíčových registračních klinických studií. Velmi zajímavé je, že tato léčba bude mimořádně ekonomicky efektivní, neboť 3 ze 4 léků jsou již generickými léky. Nejúčinnější léčebné režimy pro NDMM jsou uvedeny v tabulce 1. MRD negativita je dosaženo nejméně u poloviny nemocných.

Moderní imunoterapie v léčbě mnohočetného myelomu

Autologní T-lymfocyty s chimericky upraveným receptorem (CAR) a bispecifické protilátky (bsAb) představují aktuálně nejmodernější skupinu léků v kategorii imunoterapie. Mechanismus účinku obou tříd je založený na aktivaci cytotoxických T-lymfocytů, s čímž souvisí i podobné spektrum specifických nežádoucích účinků. Patří mezi ně zejména syndrom z uvolněných cytokinů (CRS) a syndrom neurotoxicity vyvolaný efektorovými buňkami imunitního systému (ICANS). Cílový antigen a jeho exprese mimo nádorové buňky zase ovlivňuje takzvanou „on-target, off-tumor“ toxicitu. U terapie cílené na BCMA antigen exprimovaný jak patologickými, tak fyziologickými plazmatickými buňkami i zralými B-lymfocyty vídáme často infekční komplikace doprovázené protrahovanou hypogamaglobulinemií (10–16). Přítomnost BCMA antigenu na neuronech nucleus caudatus v bazálních gangliích je pravděpodobně příčinou oddálené neurologické toxicity projevující se jako parkinsonský syndrom, a to dominantně po anti-BCMA CAR T. Někteří nemocní zase trpí parézou n. III, IV, V, VI, VII či periferní neuropatií (17–18). U terapie cílené na GPCR5D antigen je velmi nepříjemnou komplikací ztráta vnímání chuti a s tím spojené hubnutí, kožní toxicita či poškození nehtů (19). Specifické a nejčastěji se vyskytující závažné nežádoucí účinky jednotlivých produktů z vybraných studií jsou shrnuty v tabulce 2.

Tab. 1. Nejúčinnější režimy u nově diagnostikovaných nemocných s MM v randomizovaných klinických studiích

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	MRD negativita ≥ 12 měsíců	≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
MAIA Dara-Rd vs. Rd (3, 62)	III/737 (R*)	19 % vs. 4 %	51 % vs. 30 %	61,9 m vs. 34,4 m	90,3 m vs. 64,1 m
PERSEUS Dara-VRd + ASCT + Dara-VRd + UL Dara-R** vs. VRd + ASCT+VRd + UL R** (5)	III/709 (R*)	65 % vs. 30 %	45 % vs. 35 %	84 % (v 48 m) vs. 68 % (v 48 m)	NR vs. NR.
IMROZ Isatuximab - VRd vs. VRd (4)	III/446 (R*)	47 % vs. 24 %	75 % vs. 64 %	NR 63 % (v 60 m) vs. 54,3 m	NR (73 % v 60 m) vs. NR (66 % v 60 m)
CEPHEUS Dara-VRd vs. Dara-Rd (63)	III/395 (R*)	48 % vs. 26 %	81 % vs. 62 %	NR 68 % (v 54 m) vs. 52,6 m	NR vs. NR (v 58 m)

PFS – přežití bez progresse; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Dara – daratumumab; R – lenalidomid; d – dexametazon; V – bortezomib; ASCT – autologní transplantace hemopoetické tkáně; m – měsíc; NR – nedosaženo; R* – randomizovaná studie; UL – udržovací léčba; ** – jde o komplexní protokol s indukční léčbou konsolidací a udržovací léčbou

Tab. 2. Vybraná toxicita CAR T terapie a bispecifických protilátek

	St.	Cartitude-1	KarMMa	MajesTEC-1	MagnetisMM -3	MonumentAL -1	GO39775
Pacienti, N		97	128	165	123	232	167
CAR T/ bsAb		cilta-cel	ide-cel	teclistamab	elranatamab	talquetamab	cevostamab
CRS	1–4	94,80 %	84,00 %	72,10 %	57,70 %	77–80 %	63,30 %
	≥ 3	4,10 %	5,80 %	0,60 %	0,00 %	3,00 %	0,00 %
ICANS	1–4	21,60 %	18,00 %	3,00 %	3,40 %	10,00 %	13,20 %
	≥ 3	11,30 %	3,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	1,80 %
Infekce	≥ 3	10,30 %	16,00 %	44,80 %	40,70 %	7,00 %	19,20 %
Hypogamaglo-bulinemie	1–4	94,00 %	21,00 %	74,50 %	75,00 %	64–72 %	29,00 %
Anémie	≥ 3	68,00 %	60,00 %	37,00 %	37,40 %	23–30 %	18,00 %
Neutropenie	≥ 3	94,80 %	89,00 %	61,00 %	48,80 %	32–60 %	28,20 %
Trombocytopenie	≥ 3	60,80 %	52,00 %	21,00 %	23,60 %	11–33 %	5,00 %
Kožní toxicita	1–4	NA	NA	NA	33,00 %	67–70 %	5,00 %

CRS – syndrom z uvolněných cytosinů; bsAb – bispecifická protilátka; ICANS – syndrom neurotoxicity vyvolaný efektorovými buňkami imunitního systému

CAR T-lymfocyty

CAR T-lymfocyty rozeznávají nádorový antigen díky expresi specifického CAR nezávisle na molekulách HLA systému, což ve výsledku vede k aktivaci CAR T-lymfocytů i dalších buněk imunitního systému, spuštění cytotoxické reakce a lýze nádorové buňky. Z logistického hlediska jde o docela náročný proces vyžadující koordinaci lékařů, laboratorních pracovníků i farmaceutických společností. Podání předchází použití lymfodepleční léčby vytvářející vhodné prostředí pro proliferaci a přežívání transfundovaných CART buněk (20–22). Aktuálně jsou dostupné dva komerčně vyráběné autologní CAR T produkty cílené na BCMA antigen. Ve vývoji je ale celá řada preparátů autologních, alogenních, bispecifických s různým terapeutickým cíli.

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, Carvykti)

Cilta-cel je geneticky upravený buněčný produkt obsahující autologní T-lymfocyty transdukované lentivirálním vektorem, který kóduje CAR se dvěma vazebnými doménami pro BCMA antigen. Cilta-cel byl poprvé schválen v roce 2022 pro léčbu pokročilého onemocnění, od roku 2024 je dostupný v druhé a vyšší linii pro pacienty refrakterní na lenalidomid (7). V registrační studii Cartitude-1 (fáze 1–2, medián 6 předchozích linií léčby) byla celková léčebná odpověď (ORR) 97,9 % (95/97), CR a lepší dosáhlo 82,5 % (80/97) a medián PFS byl 34,9 měsíce. Medián OS nebyl ve sledovaném období dosažen (10–12). Bezprecedentní výsledky prvotní klinické studie umožnily testování cilta-cel u méně předléčených pacientů. Studie Cartitude-4 (fáze 3) srovnávala efekt cilta-cel se standardně používanými režimy (nejčastěji režim daratumumab-pomalidomid-dexametazon) u pacientů refrakterních na lenalidomid po 1–3 předchozích liniích léčby. Lepší výsledky byly pozorovány v rameni se cilta-cel, ORR 84,6 % (176/208) vs. 67,3 % (142/211), CR a lepší 73,1 % (152/208) vs. 21,8 % (46/211), MRD negativita dosáhlo 60,6 % (128/208) vs. 15,6 % (33/211) nemocných, medián PFS nebyl dosažen vs. 11,8 měsíce (HR: 0,26; $p < 0,001$) (7).

V první linii je cilta-cel testován v rámci klinické studie Cartitude-5 (fáze 3) pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci (ASCT) (NCT04923893) (ClinicalTrials.gov). Ve studii Cartitude-6 (fáze 3) je po indukci daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametazon (DaraVRd) srovnávána účinnost cilta-cel oproti ASCT (NCT05257083) (ClinicalTrials.gov).

Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, Abecma)

Ide-cel je geneticky modifikovaný buněčný preparát obsahující autologní T-lymfocyty transdukované lentivirálním vektorem kódujícím CAR s jednou vazebnou doménou pro BCMA antigen (13). Z CAR T produktů určených pro léčbu MM se ide-cel dostal na komerční trh jako první v roce 2021 a v roce 2024 bylo schváleno podání ve třetí a vyšší linii (13–14). V České republice očekáváme schválení ide-cel ve druhém kvartálu roku 2025.

Klíčovou pro ide-cel byla studie KarMMa (fáze 2, medián 6 předchozích linií léčby), kde ve sledované kohortě reagovalo na léčbu 73 % (94/128), 33 % (42/128) mělo CR a lepší odpověď a MRD negativita byla potvrzená u 26 % (33/128). Medián PFS a medián celkového přežití (OS) byl 8,8 a 24,8 měsíce (13).

Zásadní pro posunutí indikce do časnější linie byla randomizovaná studie KarMMA-3 (fáze 3) srovnávající ide-cel se standardní léčbou (medián předchozích linií léčby v obou kohortách byl 3). Vyšší počet léčebných odpovědí i delší PFS bylo dosaženo v rameni s ide-celem, ORR 71 % (180/254) vs. 42 % (55/132) ($p > 0,001$), CR 39 % (99/254) vs. 5 % (7/132), medián PFS 13,3 vs. 4,4 měsíce ($p < 0,001$) (14).

Bispecifické protilátky

Z množství konstruktů bsAb máme v klinické praxi zatím nejvíce zkušeností s takzvanými „T cell engagery“ (TCE). Jde o molekuly, které jedním ramenem cílí na nádorový antigen a druhým na CD3 protein T buněčného receptoru (TCR) endogenních T-lymfocytů. Díky této vazbě dochází k mechanickému přiblížení T-lymfocytu k nádorové plazmatické buňce, čímž dochází k jeho aktivaci a degranulaci vyúsťující v lýzu nádorové buňky. Celá reakce je nezávislá na specifitě TCR, molekulách HLA systému a ko-stimulačních signálech (15, 19). Ve vývoji jsou i TCE s dvěma a více vazebnými místy pro nádorový antigen. Tyto produkty by pak dle počtu antigenů, na které cílí, měly být označovány jako tri, čtyř-specifické atd.

Velkou výhodou bsAb proti CAR T terapii je jejich okamžitá dostupnost a univerzální použití bez nutnosti podání lymfodepleční terapie. Nevýhodou je jejich opakovaná aplikace. V preklinických i klinických studiích se aktuálně testuje celá řada molekul, přičemž nejdále jsou ve vývoji protilátky cílící na BCMA, GPRC5D a FcRH5 antigen.

Teclistamab (Tecvayli)

Teclistamab (Tec) je humanizovaná IgG4 bispecifická protilátka cílená proti BCMA a CD3 receptoru. Teclistamab v cílové dávce 1,5 mg/kg je určen k subkutánnímu podání 1x týdně do progresu (PD) s možností redukce dávky při dosažení setrvalé CR a lepší odpovědi. Protilátka v monoterapii pro RRMM získala schválení v roce 2022 a v roce 2024 bylo schváleno podávání s redukovanou dávkou (15). V České republice je lék dostupný od roku 2024 v nejméně čtvrté léčebné linii. Klíčovou pro registraci teclistamabu v monoterapii byla studie MajesTEC-1 (fáze 1–2). Celková léčebná odpověď byla dosažená u 63 % (104/165), CR a lepší mělo 39,4 % (65/165) a MR negativitu dosáhlo 26,7 % (44/165). Medián PFS byl 11,3 měsíce (15).

Studie MajesTEC-2 (fáze 1–2) testuje teclistamab v kombinaci s různými antimyelomovými léky v relapsu i v první linii. Publikovaná byla prvotní data z kohorty RRMM (medián 2 předchozí linie léčby) léčené kombinací teclistamab-daratumumab-lenalidomid (TecDR), ORR 93,5 % (27/29), CR a lepší 54,8 % (16/29) (23) i z kohorty léčené kombinací teclistamab-daratumumab-pomalidomid (TecDP), ORR 94 % (16/17), CR a lepší 64,7 % (10/17), PFS 59,8 % ve 24. měsíci (24). Účinnost stejné kombinace TecDP u více předléčených nemocných ve studii TRIMM-2 (≥ 3 léčebné linie) byla horší, ORR 70 % (7/10), PFS 46,7 % ve 24. měsíci (24). Kombinace teclistamab-daratumumab vs. daratumumab-pomalidomid-dexametazon nebo daratumumab-lenalidomid-dexametazon je zkoušena u RRMM, studie MajesTEC-3 (fáze 3) (NCT05083169) (ClinicalTrials.gov).

U NDMM se v rámci studie MajesTEC-5 (fáze 1–2) zkouší tři a čtyřkombinace na bázi teclistamabu (teclistamab-daratumumab-lenalidomid tecDR) a teclistamab-daratumumab-bortezomib-lenalidomid. První výsledky v rameni TecDR potvrzují mimořádnou účinnost, ORR 100 % (49/49), přičemž v podskupině TecDR 1x týdně bylo CR 100 % (10/10) (25).

Studie MajesTEC-4 (fáze 3) srovnává udržovací léčbu s teclistamabem v monoterapii nebo v kombinaci s lenalidomidem (TecR) na dva roky se standardní udržovací léčbou lenalidomid v monoterapii. Předběžně dosáhli všichni pacienti v experimentálních kohortách s teclistamabem MRD negativity (100 % u 94 nemocných) (26).

Elranatamab (Elrexfio)

Elranatamab (Elra) je humanizovaná bispecifická protilátka cílená proti BCMA a CD3 receptoru. Ve formě subkutánní injekce je podáván v cílové dávce 76 mg 1x týdně prvních 6 měsíců s následnou možností redukce na 1x za 2 týdny do progresu. Poprvé byl elranatamab schválen v roce 2023 (16). V ČR získal úhradu na pojišťovnu k 1. 1. 2025.

V registrační studii MagnetisMM-3 (fáze 2, medián 5 předchozích linií léčby), která testovala elranatamab v monoterapii, bylo dosaženo ORR u 61 % (75/123), 35 % (43/123) mělo CR a lepší a 21 % (26/123) bylo MRD negativních. Medián PFS a medián OS byl 17,2 a 24,6 měsíce (16, 27–28). V podskupině nemocných s prodlouženým intervalem mezi jednotlivými dávkami došlo k redukci závažné hematologické toxicity (33,3 % vs. 25,9 %) i infekčních komplikací (18,5 % vs. 11,1 %, před vs. po redukci elranatamabu) při zachování léčebné odpovědi (27). Obdobné výsledky stran efektu terapie při redukováných dávkách

byly reportovány ve studii MagnetisMM-9 (29). Kombinovaná terapie elranatamab-karfilzomib-dexametazon (ElraKd) je aktuálně testována ve studii MagnetisMM-20 (fáze 1–2) u RRMM po 1–3 předchozích liniích léčby s vynikajícími předběžnými výsledky, ORR 100 % (12/12), CR a lepší 75 % (9/12) (30).

Další bispecifickou protilátkou cílicí na BCMA a CD3 antigen je linvoseltamab, který ve třetím a pozdějším relapsu prokázal ORR 71 % (83/117), medián délky léčebné odpovědi byl 29,4 měsíce (31). Do této skupiny patří i etentamig se slibnými výsledky v pozdním relapsu, ORR 60 % (32). Obě protilátky se zkouší v kombinovaných režimech (33).

Talquetamab (Talvey)

Talquetamab (Tal) je IgG4 bispecifická protilátka cílená proti GPRC5D a CD3 receptoru. Talquetamab je určený k subkutánnímu podání v cílové dávce 0,4 mg/kg 1x týdně anebo 0,8 mg/kg 1x za 2 týdny do progresu. Pro čtvrtou a pozdější linii léčby byla protilátka schválena v roce 2023, v České republice je talquetamab dostupný jen na paragraf 16 (19).

Talquetamab v monoterapii byl schválen na základě studie MonumentAL-1 (fáze 1, medián 6 předchozích linií léčby). U obou schválených dávkovacích schémat bylo dosaženo ORR přes 70 % (73,0 % a 73,6 %), VGPR a lepší odpověď mělo 52–55 % a MRD negativitu z 11 dostupných vzorků mělo 69 % nemocných (19).

Studie MonumentAL-2 (fáze 1) testuje kombinaci talquetamabu s dalšími antimyelomovými léky u pacientů s RRMM i NDMM. Předběžné výsledky kohorty RRMM léčené kombinací talquetamab-pomalidomid (≥ 2 předchozí linie léčby) jsou velmi slibné s ORR > 84 % (29/35) a podobně je tomu ve skupině léčené kombinací talquetamab-teclistamab (triple class exposed) s ORR > 77 % (34). Vynikající účinnost má i režimem talquetamab-daratumumab-lenalidomid v první linii, ORR > 95 % (35).

Režim TecTal prokázal efektivitu i ve studii RedirecTT-1 (medián 4 předchozích linií), ORR 78 % (73/94), odhadované PFS 74 % ve 12. měsíci (36). Formitag je druhá protilátka cílicí na GPRC5D a CD3 receptor s ORR > 78 % ve studii fáze 1 (NCT04557150) (37).

Cevostamab

Cevostamab je bispecifická protilátka cílená proti FcRH5 a CD3 receptoru. Cevostamab zatím nebyl schválený ke klinickému použití a je dostupný jen v rámci klinického hodnocení. V jedné z prvotních studií GO39775 určené pro RRMM (medián 6 předchozích linií léčby) byla stanovena cílová dávka cevostamabu podávaného intravenózně na 160 mg 1x za 3 týdny po dobu 12 měsíců (17 cyklů). Na léčbu odpovědělo 44,3 % (74/167), VGPR a lepší dosáhlo 25,7 % (43/167), MRD negativita byla dosažena u 61 % (11/18) hodnotících vzorků (38).

Cevostamab v monoterapii u pacientů předléčených anti-BCMA terapií je hodnocen ve studii CAMMA 2 (ORR 60–70 %) (39), kombinace cevostamab, pomalidomid a dexametazon ve studii CAMMA 1 (ORR 100 %) (40). V tabulce 3 je přehled vybraných klinických studií s CAR T a bsAb u RRMM a NDMM.

Predikce léčebné odpovědi na moderní imunoterapie

Definice predikčních modelů pro racionalizaci terapie při mimořádné ceně je z dlouhodobého hlediska nevyhnutelná. Aktuálně se opíráme o obecně platná pravidla, jako je nepříznivá cytogenetika, extramedulární postižení či známky zánětlivého mikroprostředí (vysoký ferritin, CRP, LDH) (41–42). Více specifické markery pro predikci úspěšnosti léčby ale chybí. Imunoterapie a její moderní formy zejména jsou závislé na funkčním stavu a fenotypu aktivovaných T-lymfocytů i non-T-lymfocytů a dalších buněk imunitního systému. Prvotní práce již dokazují, že exhaustované T-lymfocyty jsou jednou z příčin selhání léčby či vzniku rezistence (43–44). Vysoká hladina solubilního BCMA antigenu (> 400 ng/ml) je předpokladem pro nedostatečný efekt anti-BCMA TCE či dokonce jejich primární rezistenci (45).

Minimální reziduální nemoc (MRD – minimal residual disease) – nový primární cíl pro klinické studie

Definice léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu, resp. dosažení hluboké kompletní remise se vyvíjí v souladu s vysoce efektivní imunoterapií. Mezinárodní myelomová pracovní skupina (IMWG) v roce 2006 definovala jako kompletní remisi splnění negativní imunofixace séra a moče a současně méně než 5 % plazmocytů v kostní dřeni spolu s vymizením měkkotkáňové nádorové složky. Od roku 2016 bylo do mezinárodních kritérií zařazeno hodnocení minimální reziduální nemoci (MRD). Minimální reziduální nemoc charakterizuje velmi nízkou hladinu maligních buněk perzistujících i po dosažení kompletní remise konvenčními metodami. Zlatým standardem pro vyšetření MRD je kostní dřeň, analyzovaná senzitivními metodami s citlivostí zachytu jedné nádorové buňky z milionu. Nejpoužívanějšími technikami je průtoková cytometrie

(next-generation flowcytometry; NGF), která diferencuje normální a klonální patologické plazmatické buňky. Druhou metodou je sekvenování nové generace (next-generation sequencing; NGS), která detekuje a kvantifikuje přítomnost nádorového klonu ve vzorku kostní dřene (46).

Kompletní zhodnocení léčebné odpovědi kromě kostní dřene doplňují celotělové zobrazovací metody (PET/CT nebo DW-MRI – diffusion-weighted MRI). Hojně využívaným standardem je PET/CT vyšetření, které poskytuje cennou informaci o metabolické kompletní remisi především u rizikových pacientů s extramedulárními a paramedulárními ložisky. Slibnou minimálně invazivní metodou z periferní krve, která má potenciál v budoucnu sledování MRD z kostní dřene, je hmotnostní spektrometrie (mass spectrometry; MS) (47).

Je MRD jako primární cíl skutečně to, co potřebujeme k urychlení schvalování léčiv u mnohočetného myelomu?

Současná dostupná léčba prodlužuje pacientům s nově diagnostickým mnohočetným myelomem dobu do progresu nemoci na medián delší než 7 let. Délka remise onemocnění se prodlužuje i u pacientů léčených v relapsu, kdy medián očekávané další potřeby léčby přesahuje více než 3,5 roku. Je zjevné, že potřebujeme dřívější prognostický ukazatel, který je asociován s dobou do progresu nemoci a celkovým přežitím.

Dosažení negativní minimální reziduální nemoci jako příznivého nezávislého prognostického ukazatele bylo ověřeno ve více než 100 publikacích a třech metaanalýzách (48–51).

Stěžejní metaanalýza zahrnovala 93 publikací s 8098 pacienty. Ukázala, že při dosažení negativní MRD je relativní riziko progresu onemocnění nebo smrti sníženo o 67–68 % u pacientů, kteří jsou léčeni v první linii, u pacientů s relapsem o 66 %. Dosažení MRD negativity

Tab. 3. Léčebná odpověď u vybraných klinických studií s CAR T a bispecifickou protilátkou u RRMM a NDMM

	fáze	N	ORR %	≥ CR %	MRD negat. %	CAR T/ bsAb	RR/ ND
CART klinické studie							
Cartitude-1	1–2	97	97,9 %	82,5 %	93 %	cilta-cel	RR
Cartitude-4	3	208	84,6 %	73,1 %	60,6 %	cilta-cel	RR
KarMMa	2	128	73 %	33 %	26 %	ide-cel	RR
KarMMa-3	3	254	71 %	39 %	20 %	ide-cel	RR
bsAb klinické studie							
MajesTEC-1	1–2	165	63 %	39,4 %	26,7 %	teclistamab	RR
MajesTEC-2	1–2	17	94,1	64,7 %	NA	TecDP	RR
TRIMM-2	1–2	10	70 %	50 %	NA	TecDP	RR
MajesTEC-4	3	94	100 %	95 %	100 %	TecDR/TecDVR	ND
MajesTEC-5	1–2	49	100 %	100 %	100 %	Tec/TecR UL	ND
MagnetisMM-3	2	123	61 %	35 %	21 %	elranatamab	RR
MagnetisMM-20	1–2	12	100 %	75 %	NA	ElraKd	RR
MonumenTAL-1	1	232	73 %	53 %	69 %	talquetamab	RR
MonumenTAL-2	1	35	84 %	> 40 %	NA	TalIP	RR
MonumenTAL-2	1		> 77 %	NA	NA	TalTec	RR
GO39775	1	167	44,3 %	25,7 %	61 %	cevostamab	RR
CAMMA 2	1–2	21	67 %	38 %	NA	cevostamab	RR
CAMMA 1	1	8	100 %	25 %	NA	CevoPd	RR

bsAb – bispecifická protilátka; Tec – teclistamab; D – daratumumab; P – pomalidomid; R – lenalidomid; Elra – elranatamab; Tal – talquetamab; Cevo – cevostamab; K – karfilzomib, d – dexametazon; RR – relaps/refrakterní; ND – nová diagnóza; UL – udržovací léčba; NA – neuvedeno

Tab. 4. Přehled některých probíhajících klinických hodnocení zabývajících se MRD řízenou léčbou pro nově diagnostikované pacienty (53)

Klinické hodnocení	Využití MRD – adaptované léčby	Počet pacientů	Design studie
MASTER-2 trial (NCT05231629)	MRD – přizpůsobení konsolidační léčby	300	Indukce Dara-VRd; A) MRD negativní Dara-VRd/ Dara-R nebo ASCT/Dara-R; B) MRD pozitivní ASCT/Dara-Tec nebo ASCT/Dara-R
MIDAS (NCT04934475)	(eskalace nebo deeskalace) Může různá konsolidační léčba zlepšit MRD pozitivní výsledky?	716	Indukce Isa-KRd; A) MRD negativní Isa-KRd/R nebo ASCT/Isa-KRd/R; B) MRD pozitivní ASCT/Isa-KRd/Isa-lberdomide vs. ASCTx2/Isa-lberdomide
PERSEUS (NCT03710603)	MRD – přizpůsobení udržovací léčby – deeskalace léčby	709	Indukce VRd ± Dara/ASCT; Udržovací léčba Dara-R nebo R; po 2 letech Dara-R udržovací léčby u MRD negativních přerušení Dara
AURIGA (NCT03901963)	MRD – přizpůsobení udržovací léčby	214	Po ASCT u MRD pozitivních: udržovací léčba s Dara-R vs. R
OPTIMUM (NCT03941860)	Může různá konsolidační léčba zlepšit MRD pozitivní výsledky?	510	Po ASCT u MRD pozitivních: udržovací léčba s lenalidomidem s přidáním ixazomib vs. placebo
DRAMMATIC/ SWOG1803 (NCT04071457)	Ukončení udržovací léčby	1100	Udržovací léčba po ASCT s Dara-R vs. R; po 2 letech u MRD pozitivních pokračování v léčbě, u MRD negativních k pokračování vs. ukončení léčby
RADAR (ISCRTN4684186)	A) Ukončení udržovací léčby B) Eskalace léčby pro MRD pozitivní	1400	Udržovací léčba po ASCT: A) MRD negativní – 12× Isa a ukončení vs. pokračování B) u MRD pozitivních se standardním rizikem – R vs. VRd/R vs. Isa-R vs. Isa-VRd/Isa-R
REMNANT (NCT04513639)	Časná intervence při znovuobjevení se MRD pozitivity	391	Indukce a konsolidace VRdx4/ASCT/VRdx4; MRD negativní randomizováni k Dara-Kd časně (při obnovení MRD) nebo později (při relapsu)

MRD – minimální reziduální onemocnění; Dara – Daratumumab; V – Velcade (bortezomib); R – Revlimid (lenalidomid); d – dexamethason; ASCT (Autologous Stem Cell Transplantation) – autologní transplantace krevtvočných buněk; Isa – Isatuximab; K – Karfilzomib

sníží relativní riziko úmrtí o 50–60 % u pacientů v primoléčbě a o 72 % v léčbě relapsu (50).

Dosavadní nezávislé výsledky analýz jsou jednotné a potvrzují silnou asociaci MRD negativity s delším PFS a OS napříč různými stadii nemoci a jsou relevantní pro pacienty se standardním i vysokým cytogenetickým rizikem. Důležitá je standardizace a dodržení vysoké citlivosti metod, NGS nebo NGF se senzitivitou nejméně 10⁻⁵ lépe 10⁻⁶ (52). Navíc MRD negativita předčí tradiční dosažení kompletní remise (tj. negativní imunofixaci) a je přesnější pro zhodnocení efektu léčby a predikci dlouhodobého přežití.

Všechny výhody MRD potvrdila regulační autorita – FDAODAC v dubnu 2024 svým doporučením používat MRD jako nový primární výsledkový cíl, což umožní rychlejší schvalování nových léků (8).

Léčba řízená na základě stavu MRD

Blízkou budoucností se stává vedení terapie a přizpůsobení léčby u jednotlivých pacientů na základě MRD statusu. MRD se tak stává dobrým krokem ke zkvalitnění individualizované personalizované preciznější léčby. V klinických studiích se výsledek MRD využívá pro: zhodnocení efektu léčby, srovnání dvou různých léčebných režimů, přizpůsobení léčby na základě MRD statutu, ovlivnění intenzity a délky udržovací léčby, k rozhodnutí o ukončení léčby při dosažení setrvalé MRD negativity a také k časnému zahájení záchranné terapie při konverzi z MRD negativity na MRD pozitivitu.

V přehledové tabulce 4 jsou zmíněna nejvíce očekávaná využití (53). Jde především o možnost ukončení udržovací léčby při dosažení setrvalé MRD negativity, tj. při opakovaně ověřené hluboké remisi nemoci trvající déle než 12 měsíců (54–56). Dále zohlednění různé intenzity léčby v konsolidační a udržovací fázi (57, 58). V neposlední řadě časně zahájení léčby při znovuobjevení se MRD pozitivity (59, 60).

Závěr

Pokrok v léčbě mnohočetného myelomu za posledních deset let je mimořádný. Cestu k vyléčení nemoci otevřely velmi intenzivními režimy s tandemovou transplantací již v první dekádě tohoto tisíciletí (61). Lze se oprávněně domnívat, že stávající režimy mají potenciál dosáhnout vyléčitelnosti asi u 40 % ze všech nemocných. Jistě půjde o skupinu nemocných se standardním prognostickým rizikem, kteří dosáhnou dlouhodobé MRD negativity. Je rovněž pravděpodobné, že za deset let zde budeme psát o nejúčinnějších léčebných režimech, ve kterých bude zabudován reprezentant moderní imunoterapie (CART nebo bispecifické protilátky). Jejich klinické testování v první linii již intenzivně probíhá a je potřeba optimalizace a času k prověření reálného dopadu na vyléčitelnost mnohočetného myelomu. V hematologii jde o ekonomicky velmi nákladnou léčbu, kterou musíme používat vysoce efektivně. Zvýšení podílu NDMM s dlouhodobou remisí nevyžadující další léčbu je jednoznačným cílem dnešní moderní léčby.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce vznikla za podpory Specifického VŠ výzkumu Lékařské fakulty, Ostravské univerzity pod grantovým číslem SGS15/LF/2024, dále podpořeno MZ ČR - RVO - FNOs/2024. **Poděkování:** Děkujeme všem pracovníkům zapojených do klinických studií. Zvláštní poděkování patří našim nemocným zapojeným do klinických studií. Bez nich by nebylo tak významného pokroku. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Hájek R, Maisnar V, Minařík J, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. 2023. Transfúze a hematologie dnes 2023;29, (Suppl. 2).
2. 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 intermediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 89:519-527.
3. Facon T, Kumar S, Orlowski RZ, et al. Final survival analysis of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: MAIA study. *EHA Library Facon*; 421032 (2024); P968. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha-2024-congress/421032/thierry.facon.final.survival.analysis.of.daratumumab.plus.lenalidomide.and.html>.
4. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2024 Oct 31;391(17):1597-1609. Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2400712>.
5. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2024 Jan 25;390(4):301-313.
6. Devasia AJ, Chari A, Lancman G. Bispecific antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2024, 14; 158. Available from: <http://doi.org/10.1038/s41408-024-01139-y>.
7. San Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2023;389:335-347.
8. Oncology Drugs Advisory Committee (ODAC). i 2TEAM presentation to support MRD as accelerated approval endpoint. Data from April 2024. Available from: <http://www.fda.gov>.
9. Rückert M, Azarias G, Garg M et al. Evolution of treatment patterns and survival outcomes in European Patients with multiple myeloma from 2012-2023 Through the HONE-UR Federated Data Network. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):2388-2388. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-201692>.
10. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): A Phase 1 b/2 Open-Label Study. *The Lancet*. 2021;398(10297):314-24. Available from: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8).
11. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1 b/2 study of cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):8009-8009. Available from: http://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8009.
12. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): 2-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6):1265-74. Available from: <http://doi.org/10.1200/JCO.22.00842>.
13. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):705-16. Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>.
14. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-Cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2023; 388(11):1002-14. Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614>.
15. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(6): 495-505. Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>.
16. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: Phase 2 MagnetisMM-3 Trial results. *Nature Medicine*. 2023; 29(9): 2259-67. Available from: <http://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9>.
17. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022;129(6):2210-21. Available from: <http://doi.org/10.1172/JCI126397>.
18. Van Oekelen O, Aleman A, Upadhyaya B, et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy. *Nature Medicine*. 2021;27(12):2099-2103. Available from: <http://doi.org/10.1038/s41591-021-01564-7>.
19. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell–redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(24):2232-44. Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2204591>.
20. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for BMT and the JACIE and EHA. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):259-275.
21. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for BMT* 2019; 25(4): 625-38. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
22. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT. *Haematologica*. 2020;105(2):297-316. Available from: <http://doi.org/10.3324/haematol.2019.229781>.
23. Searle E, Quach H, Wong SW, et al. Teclistamab in combination with subcutaneous daratumumab and lenalidomide in patients with multiple myeloma: Results from one cohort of MajesTEC-2, a Phase1b, multicohort study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):394-96. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2022-159711>.
24. D'Souza A, Costa LJ, San Miguel JF, et al. Teclistamab, daratumumab, and pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Results from the MajesTEC-2 Cohort a and Trimm² Studies. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):495; Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-200181>.
25. Raab MS, Weinhold N, Kortüm M, et al. Phase 2 study of teclistamab-based induction regimens in patients with transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results from the GMMG-HD10/DSMM-XX (MajesTEC-5) Trial. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):493. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-206003>.
26. Zamagni E, Sizzle T, Špička I, et al. Phase 3 study of teclistamab (Tec) in combination with lenalidomide (Len) and tec alone versus len alone in NDMM as maintenance therapy following ASCT: Safety run-in results from the MajesTEC-4/EMN30 Trial. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 494.
27. Prince HM, Bahlis NJ, Rodriguez-Otero P, et al. MagnetisMM-3: Long-term update and efficacy and safety of less frequent dosing of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):4738. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-208192>.
28. Tomasson M, Iida S, Niesvizky R, et al. Long-term efficacy and safety of elranatamab monotherapy in the phase 2 MagnetisMM-3 Trial in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3385. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2023-182130>.
29. Pianto M, Pawlyn C, Huang SY, et al. MagnetisMM-9: Efficacy and safety of step-up priming doses and longer dosing intervals of elranatamab (ELRA) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2024;144 (Supplement 1): 4743. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-205872>.
30. Tomasson MH, Gabayan E, Ali SA, et al. Efficacy of elranatamab (ELRA) in combination with carfilzomib (CFZ) and dexamethasone (DEX) in the phase 1 b MagnetisMM-20 Trial in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2024;144 (Supplement 1):1024. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-210520>.
31. Bhumra N, Richter J, Jagannath S, et al. Linvoseltamab for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(22):2702-12. Available from: <http://doi.org/10.1200/JCO.24.01008>.
32. Rodriguez Valdes C, Voorhees PM, D'Souza A, et al. Efficacy, safety, and determination of RP2D of ABBV-383, a BCMA bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):7531-7531. Available from: http://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7531.
33. Rodriguez C, Mielnik M, Kazandjian D, et al. ABBV-383 plus daratumumab-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: A phase 1 b dose-escalation and safety expansion study. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):496; Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-205083>.
34. Matous J, Biran N, Perrot A, et al. Talquetamab + pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Safety and preliminary efficacy results from the phase 1 b MonumentAL-2 Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):1014. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2023-187706>.
35. Nooka A, Cochrane T, D'Souza A, et al. Talquetamab, a GPRC5D×CD3 bispecific antibody, in combination with daratumumab and lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Safety and efficacy results from the phase 1 b MonumentAL-2 study. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):1975. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-199773>.
36. Cohen YC, Magen H, Gatt ME, et al. Talquetamab plus teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2025;392(2):138-149. Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2406536>.
37. Carlo-Stella C, Mazza R, Manier S, et al. RG6234, a GPRC5D×CD3 T-cell engaging bispecific antibody, is highly active in patients with RRMM: Updated intravenous and first subcutaneous results from a Phase I dose-escalation study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):397-399.
38. Richter J, Thomas SK, Krishnan AY, et al. Cevostamab in patients with heavily pretreated RRMM. Results from an ongoing phase I study demonstrate clinically meaningful activity and manageable safety and inform the doses and regimen for combination studies. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):1021. Available from: <http://doi.org/10.1182/blood-2024-199542>.
39. Kumar S, Berdeja J, Sborov D, et al. Cevostamab in patients with RRMM who are triple-class refractory and have received a prior BCMA-targeted ADC or CAR T-cell: Initial results from Phase I/II CAMMA 2 study. *EHA Library Facon*; 422314(2024);S210. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/422314/shaji.kumar.cevostamab.in.patients.with.rrmm.who.are.triple-class.refractory.html>.

**Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**