

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 – celková 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