

**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 CAR T 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 předlčených 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.