

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.