

Bišpecifické protilátky v liečbe mnohopočetného myelómu

MUDr. Miriam Ladická

Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Prognóza pacientov s relabovaným alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom (RR MM) je nepriaznivá. Liečba bišpecifickými protilátkami (BsAb) výrazne zlepšila liečebné odpovede a prežívanie pacientov s RR MM, ale priniesla aj nové výzvy v ich celkovom manažmente. Aktuálne sú v Európe schválené tri lieky BsAb na liečbu RR MM: elranatamab, talquetamab, teclistamab.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm, elranatamab, talquetamab, teclistamab, toxicita

Bispecific antibody in the treatment of multiple myeloma

The prognosis of patients with relapsed or refractory multiple myeloma is poor. Treatment with bispecific antibodies (BsAb) has significantly improved the treatment responses and survival of patients with RR MM, but also brought new challenges in their overall management. Currently, three drugs are approved in Europe for the treatment of RR MM: elranatamab, talquetamab, teclistamab.

Key words: multiple myeloma, elranatamab, talquetamab, teclistamab, toxicity

Onkológia (Bratisl.), 2025;20(6):372-377

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je heterogénne hematologické ochorenie charakterizované klonálnou proliferáciou plazmatických buniek. Predstavuje približne 15 % hematologických malignít v západných vyspelých krajinách. I napriek tomu, že súčasné liečebné možnosti zlepšili prežívanie, naďalej samotný MM ostáva významnou príčinou mortality. Súčasná liečebná stratégia spočíva v použití kombinácie liekov z rôznych liečebných tried. Medzi najdôležitejšie patria: proteázomové inhibítory (PI), imunomodulačné látky (IMiD), monoklonové protilátky (mAb), hlavne anti CD38 a poslednom rade vysokodávkovaná chemoterapia (štandardne používaný melfalan) s autológnu transplantáciou krvotvorných buniek. I napriek množstvu antimyelómových liekov u väčšiny pacientov vznikne na ne rezistencia, ktorá vedie ku skráteniu trvania následnej liečebnej odpovede a celkového prežívania (1).

Podľa prospektívnej neintervenčnej štúdie LokoMMotion, do ktorej boli zaradení „triple class“ exponovaní (TCE) pacienti (definovaní ako pacienti rezistentní/refraktérni po PI, IMiD a anti CD38 mAb liečbe), bolo prežívanie bez progresie (PFS) 4,6 mesiaca a celkové prežívanie (OS) 12,4 mesiaca (2). U pacientov s penta refraktérnym ochorením (definícia: refrakterita po expozícii dvoma PI, dvoma

IMiDmi a jednou anti CD38 mAb) je medián OS približne 5 mesiacov (3). Na efekt liečby nepriaznivo vplyva prítomnosť aj cytogenetických faktorov, ako je del (17q), t(4;14), t(14;16) a zisk (1q), ktoré sú spojené s vyšším výskytom extramedulárneho ochorenia.

Výber liečby pri relabovanom/refraktérnom (RR) MM je často výzvou. Závisí od komorbidít pacienta, odpovede na predchádzajúcu liečbu, výskyt toxicity a poslednom rade od dostupnosti liekov v danej krajine. Pokroky v pochopení imunomodulácie mikroprostredia v kostnej dreni (KD), ako aj genetických zmien viedli k vývoju nových liekov cielených na B-bunkový maturačný antigén (BCMA), ktorý je receptorom pre faktor nádorovej nekrózy (tumour necrosis factor, TNF). BCMA je bohato zastúpený na plazmatických bunkách a vyskytuje sa vo zvýšenej expresii na maligných myelómových bunkách. Cielená imunoterapia proti receptoru BCMA patrí medzi nové inovatívne formy liečby MM, ktorá zahŕňa CAR-T bunky (T-bunkový chimérický antigénový receptor), bišpecifické protilátky (BsAb) a konjugáty protilátky s liekom (ADC).

Bišpecifické protilátky účinkujú proti dvom rozdielnym antigénom: jedno rameno sa viaže na CD3 molekulu na povrchu T-buniek, ktoré sú špecifické pre nádor. Druhé rameno BsAb sa viaže na antigén prítomný na myelómových bun-

kách. Takýmto premostením sa vytvára vysokoúčinná imunitná synapsa medzi myelómovými a T-bunkami, ktorá zvyšuje cytotoxicitu sprostredkovanú T-bunkami. Aktiváciou T-buniek sa uvoľnia granule obsahujúce granzýmy a perforíny, čím sa navodí smrť nádorových buniek (obrázok 1). V kontraste s bežnou T-bunkovou aktiváciou, pri ktorej na aktiváciu T-bunkového receptora (TCR) je potrebné rozpoznanie peptidov prostredníctvom veľkého kompatibilného komplexu (MHC) (signál 1) s následnou kostimuláciou (signál 2), BsAb pracujú nezávisle od polyklonovej T-bunkovej aktivácie (1, 4).

Aktuálne poznáme vyše 100 rôznych BsAb foriem, ktoré sú rozdelené podľa štruktúry na IgG (imunoglobulín G) podobné a ne-IgG podobné formy. IgG podobná BsAb sa skladá z viažuceho fragmentu protilátky (Fab) a kryštalizujúceho fragmentu (Fc). V súčasnosti všetky BsAb vo vývoji majú IgG podobnú štruktúru s jedným Fab cieleným na CD3 T-buniek a druhým Fab cieleným na antigén nádorových buniek. Monovalentná forma BsAb má jedno viažuce miesto na Fab pre antigén nádorovej bunky. Bivalentné BsAb majú dve viažuce miesta proti nádorovým antigénom na Fab alebo na variabilnej doméne ťažkých reťazcov (VL). Prvotne boli vyvinuté ne-IgG podobné formy s tandemovo viazanými jednoreťazovými variabilnými fragmentami (Fvs) a chýbal im

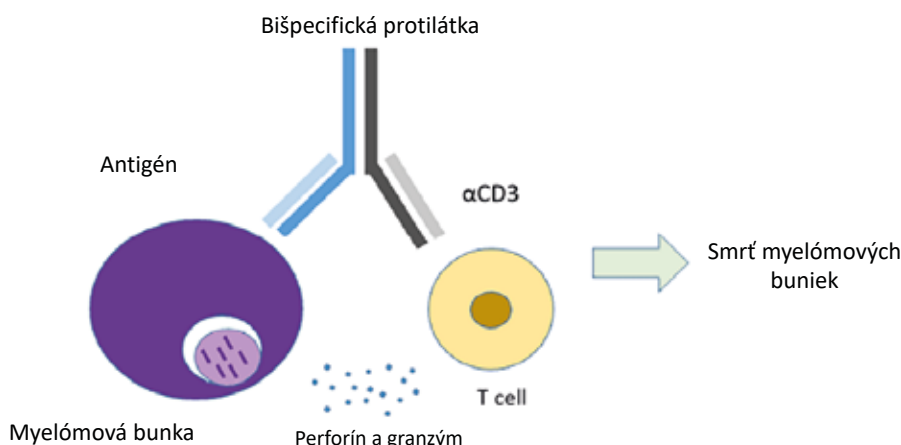
Fc región. Nevýhodou tejto formy BsAb je jej krátky polčas, čo vyžaduje jej časté podávanie (obrázok 2) (4). Aktuálne sa pri BsAb najviac využívajú antigény s vysokým výskytom na myelómových bunkách ako napríklad: BCMA, GPRC5D (G-proteín, trieda C skupina 5 člen D) či FcRH5 (homológ Fc receptora 5) (4).

Teklistamab je prvá BsAb (anti BCMA) schválená na liečbu RR MM, a to na základe výstupov klinickej štúdie MajesTEC-1 fáza 1/2, do ktorej bolo zaradených 77 % TCE a 30 % „penta drugs“ refraktérnych pacientov. Základné charakteristiky štúdie sú uvedené v tabuľke 1. Analýzou podskupín pacienti s vysokorizikovým RR MM definovaný ako R-ISS III (revidovaný medzinárodný skórovací systém), extramedulárna prezentácia, infiltrácia kostnej drene (KD) ≥ 60 % majú nižšiu liečebnú odpoveď v porovnaní s pacientami so štandardným rizikom. Naproti tomu pacienti s vysokorizikovou (HR) cytogenetikou dosiahli porovnateľné výsledky ako pacienti v štandardnom riziku (4).

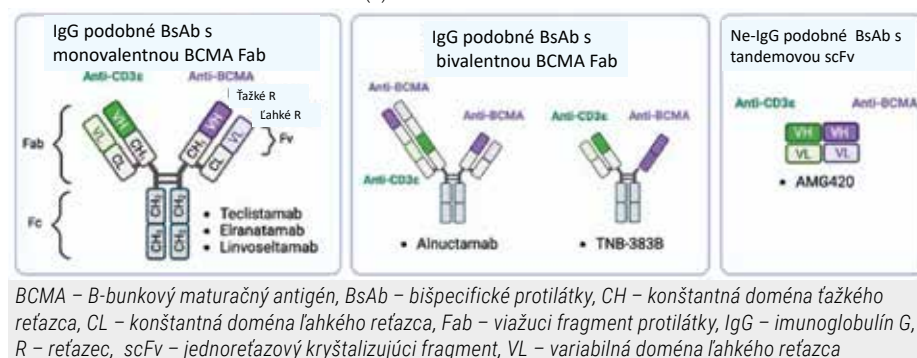
Klinická skúška MagnetisMM-1 fáza 1 hodnotila účinnosť elranatamabu, anti BCMA BsAb, u RR MM pacientov. Do štúdie bolo zaradených 13 pacientov s predchádzajúcou anti BCMA liečbou (ADC, CAR-T, alebo oboje). V tejto skupine miera celkových odpovedí (ORR) bola 54 %, 6 pacientov dosiahlo $\geq$ veľmi dobrú parciálnu odpoveď (VGPR). Horšie liečebné výsledky boli u pacientov s vyšším ISS a s extramedulárnym ochorením (EMD). Elranatamab bol schválený na liečbu RR MM na základe výsledkov klinickej štúdie MagnetisMM-3 fáza 2. V prípade pretrvávania $\geq$ parciálnej remisie (PR) viac ako dva mesiace po 6 mesiacoch liečby sa v klinickej štúdii pristúpilo k deeskalácii liečby (podávanie každé dva týždne). U 80 % pacientov, ktorí dostávali liečbu každé dva týždne, pretrvávala liečebná odpoveď alebo sa odpoveď zlepšila. Deeskalácia dávky viedla k zníženiu incidencie nežiaducich účinkov (NÚ) stupňa 3/4 vrátane infekcií (pokles z 58,6 na 46,6 %) (4). Základné výstupy sú v tabuľke 1.

Talkvetamab je humanizovaná BsAb proti GPRC5D. GPRC5D je sedem prechodový transmebránový receptor s krátkou extracelulárnou N-terminálnou doménou, ktorá znižuje pravdepodobnosť,

Obrázok 1. Mechanizmus účinku bišpecifických protilátok na myelómové bunky (1)



Obrázok 2. Štruktúra anti BCMA BsAb (4)



že by sa GPRC5D uvoľňoval z cieľových buniek do séra a vedie zároveň k zníženiu vzniku rizika oslabenej účinnosti liečby súvisiacej s uvoľňovaním cieľového antigénu na nádorovej bunke. GPRC5D je vysoko exprimovaný na plazmatických bunkách vrátane malígnych plazmatických buniek, expresia je však nízka v iných malígnych bunkových líniiach a v normálnom tkanive vrátane hematopoetických buniek, progenitorov kostnej drene a iných imunitných buniek. Zistilo sa, že GPRC5D sa v obmedzenej miere exprimuje v epiteliálnych štruktúrach dutiny ústnej, jazyka (vrátane papíl) a kože (vlasové folikuly a ekrinné žľazy), na nechtach. GPRC5D sa minimálne alebo vôbec nevyskytuje na normálnych B- a T-bunkách, bunkách prirodzených zabíjačov. GPRC5D je vysoko exprimovaný v myelómových bunkách, kde jeho vysoká expresia je spojená s horším prežívaním. Zvýšená hladina GPRC5D mRNA je asociovaná s genetickými zmenami a vysokorizikovým ochorením. Hoci GPRC5D aj BCMA sú exprimované na CD138+ bunkách, ich výskyt je nezávislý a strata BCMA expresie neovplyvňuje prítomnosť GPRC5D, čo platí aj naopak (1). Talkvetamab bol schválený na

základe výstupov klinickej štúdie fázy 1/2 MonumenTAL-1. V druhej časti štúdie („dose-expansion“) pacienti dostávali dávku 0,4 mg/kg/týždeň alebo 0,8 mg/kg každé dva týždne po úvodnom podávaní postupného zvyšovania dávky. Pri dávkovaní 0,4 mg/kg týždenne bola miera ORR 74,1 %, $\geq$ VGPR 59,4 % s mediánom trvania odpovede 10,2 mesiaca. U pacientov na dávke 0,8 mg/kg každé dva týždne bola miera ORR 71,7 %, $\geq$ VGPR 60,5 % s mediánom trvania odpovede 7,8 mesiaca. Aktualizáciou (ASH 2023) podskupiny pacientov po predchádzajúcej T-bunkovej imunoterapii: 71 % CAR-T, 35 % BsAb, 6 % obe modalities, bola ORR 73 %, s mediánom trvania odpovede viac ako jeden rok u pacientov po CAR-T bunkovej liečbe (1). Účinnosť a základné charakteristiky súboru registračnej štúdie MonumenTAL-1 sú v tabuľke 1. Prehľad dávkovaní schválených BsAb je v tabuľke 2.

Nežiaduce účinky

Bišpecifické protilátky podobne ako CAR-T bunková liečba majú špecifickú toxicitu: syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS), neurotoxicita označovaná ako ICANS (immune effector cell-asso-

Tabuľka 1. Prehľad základných charakteristík registračných štúdií (13)

Charakteristiky	Elratamab	Talkvetamab	Teklistamab
Cieľový antigén	BCMA/CD3	GPRC5D/CD3	BCMA/CD3
Pivotná klinická skúška/fáza	MagnetisMM-3 fáza II	MonumenTAL-1 fáza II	MajesTEC-1 fáza II
Forma podávania	podkožne		
Počet pacientov	123	130 (skupina s podkožným podávaním)	165
Medián predchádzajúcich línii (rozptyl)	5 (2-22)	6 (2-17)	5 (2-14)
ORR (%)	61	74a	63
≥ KR (%)	37,4	33,6 a	46,1
Medián PFS (mesiace)	17,2	7,5 a	11,4
Medián OS (mesiace)	24,6	nedosiahnutý (76,4 v 12. mesiaci ^a)	22,2
CRS (%)	57,7	80 ^b	72,1
Neurologické prejavy (%)	4,9	10 ^b	14,5
Infekcie (%)	70,7	47 ^b	79
Kožné prejavy (%)	-	70 ^b	-
Dysgeuzia (%)	-	63 ^b	-
Zmeny na nechtoch (%)	-	57 ^b	-

a – údaje skupiny s podkožným podávaním v dávke 0,4 mg týždenne
b – údaje zo všetkých skupín pacientov s podkožným podávaním, v ktorých sa vyskytla toxicita najčastejšie
BCMA – B-bunkový maturačný antigén; GPRC5D – G-proteín, trieda C skupina 5 člen D; ORR – celkové odpovede; KR – kompletné odpovede; OS – celkové prežítie; PFS – prežítie bez progresie; CRS – syndróm uvoľnenia cytokínov

Tabuľka 2. Prehľad štandardného dávkovania

Cyklus, deň	Teklistamab	Elranatamab	Talkvetamab
C1D1±	0,06 mg	12 mg	0,01 mg
C1D3±	0,3 mg	32 mg	0,06 mg
C1D5	1,5 mg	-	0,4 mg
C1D7	-	76 mg	-
Cyklus 2+	1,5 mg/à týždeň*	C2-C24: 76 mg/à týždeň C25+: 76 mg/à 2 týždne**	0,4 mg/à týždeň alebo od D10 0,8 mg/à 2 týždne

± minimálny odstup medzi každou zvyšujúcou sa dávkou je 48 hod
*teklistamab každé dva týždne, ak je dosiahnutá kompletná odpoveď alebo lepšia po dobu viac ako 6 mesiacov
**elranatamab každé dva týždne, ak je dosiahnutá parciálna odpoveď alebo lepšia po dobu viac ako dva mesiace

ciated neurotoxicity syndrome), infekcie, hypogamaglobulinémia a veľmi zriedkavo prítomná hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH)/syndróm aktivácie makrofágov (MAS). Výskyt CRS a ICANS v registračných štúdiách s BsAb je znázornený v tabuľke 1. Základné informácie o tejto toxicite v súvislosti s CAR-T liečbou boli publikované v článku v 2020, preto v nasledujúcom texte sú uvedené toxické prejavy, ktoré majú rôzny výskyt medzi jednotlivými BsAb, prípadne sú špecifické pre konkrétnu BsAb (5).

Efekt vzplanutia nádoru

Efekt vzplanutia nádoru (v anglickom jazyku tumor flare) sa prejavuje

bolesťami kostí. Vyskytuje sa s frekvenciou približne 22 % u pacientov s anti BCMA a GPRC5D protilátkami. Kostná bolesť vzniká už pri „step up“ dávkovaní (fázy postupného zvyšovania dávky, v anglickom jazyku step up dosing, SUD). Bišpecifickými protilátkami indukované T-bunky vedú k infiltrácii a zápalu v nádore a môžu tak viesť k zväčšeniu veľkosti myelómu (zdokumentované zobrazovacími a fyzikálnymi vyšetreniami), po ktorej nasleduje regresia týchto lézií. Takéto prejavy je potrebné odlišiť od včasnej progresie nádoru, a to vyšetrením hladiny M-proteínu, ľahkých voľných reťazcov alebo laktátdehydrogenázy (LDH) (6).

Hematologická toxicita

Manažment cytopénie závisí od jej intenzity a spočíva v podávaní podpornej liečby a odkladov dávky u pacientov so stupňom cytopénie ≥ 3. Podávanie rastového faktora stimulujúceho kolónie (G-CSF) by sa malo zväžiť u pacientov s neutropéniou ≤ 1 x 10⁹/l. Vzhľadom na to, že G-CSF môže navodiť chrípke podobné prejavy, neodporúča sa jeho podávanie vo fáze SUD, kedy je vysoké riziko vzniku CRS (6).

V poolovaných analýzach deviatich štúdií, ktoré hodnotili účinnosť BsAb v monoterapii, G ≥ 3 neutropénie bol prítomný v 34,8 % a infekcie G ≥ 3 u 24,5 %, všetky druhy infekcií boli prítomné u 50 % pacientov (7). Podľa analýzy deviatich klinických štúdií liečba s ne-BCMA BsAb (GPRC5D a FCHR5) bola asociovaná s nižším výskytom G ≥ 3 neutropénie (25,3 vs 39,2 %; p = 0,001), ako aj nižším výskytom G ≥ 3 infekcií (11,9 vs 30 %; p = 0,01) v porovnaní s BCMA BsAb. Výskyt hypogamaglobulinémie bol v 75,3 %, intravenózne podávanie imunoglobulínov bolo indikované u 48 % pacientov (7). Metaanalýzou 16 klinických štúdií s BsAb (n = 1 666) bola prevalencia všetkých infekcií 56 %. Infekcie stupňa ≥ 3 boli signifikantne opäť vyššie medzi BsAb proti BCMA v porovnaní s non BCMA (25 vs 20 %; p < 0,01) (8).

Hoci pacienti s RR MM majú zvýšené riziko infekcie, postavenie preventívnej substitúcie imunoglobulínov v prípade hypogamaglobulinémie nie je jednoznačne odporúčané (doteraz je nízka kvalita dôkazov podporujúcich tento postup). Zo štúdií s BsAb sú však dostatočné dôkazy na to, že substitúcia imunoglobulínov môže zabrániť vzniku závažných infekcií (stupeň ≥ 3). Incidencia koncentrácie IgG < 4 g/l počas anti BCMA liečby je u viac ako 50 % pacientov a zároveň je spojená s fatálnymi infekciami. V klinických štúdiách bola potreba substitúcie imunoglobulínov je s talkvetamabom nižšia (9,7 – 13 %) ako pri anti BCMA BsAb. Substitúciu IgG treba zväžiť u pacientov s ťažkou imunoparézou hlavne pri vysokom riziku rekurentných alebo ťažkých infekcií (9).

On-target a off-tumor efekt

On-target a off-tumor efekt vzniká, keď BsAb cieľ nie je iba na nádorových bunkách, ale sa nachádza aj na zdravom

tkanive. Anti BCMA BsAb eliminuje normálne plazmatické B-bunky, čo má za následok pokles polyklonálnych imunoglobulínov, čím je navodený zvýšený výskyt infekcií. Pri anti GPRC5D BsAb on-target, off-tumor efektom je kožná a slizničná toxicita, pretože GPRC5D je exprimovaný na bunkách, ktoré produkujú keratín (6).

Kožná a slizničná toxicita

Niektoré nežiaduce účinky (NÚ) talkvetamabu sú odlišné od anti BCMA BsAg, ktoré sú schválené na liečbu RRMM. Medzi ne sa radí dysgeuzia (porucha chuti), kožné a nechťové zmeny. Hoci tieto NÚ nie sú závažné a zriedkavo vedú k prerušeniu liečby, môžu negatívne ovplyvniť kvalitu života, obzvlášť pri jeho dlhodobom podávaní. Optimálna liečba tejto toxicity zlepšuje adhérenciu k podávaniu talkvetamabu. Pri toxicite nechťov sa odporúčajú lokálne zmäkčovače a zvlhčovače, kortikosteroidy, ich kúpele a prekrytie. Odporúčania v prípade rašy stupňa 3 pozostávajú z lokálnych a orálnych kortikosteroidov s prechodným prerušením liečby talkvetamabom. Na xerózu a pruritus sa používajú lokálne kortikosteroidy a systémové antihistaminiká (1).

Dysgeuzia s inými NÚ postihujúcich dutinu ústnu (DÚ) môžu viesť k významnej malnutícii a redukcii hmotnosti. Dysgeuzia môže byť manažovaná vyplachovaním DÚ, napríklad slanou vodou, kortikosteroidmi, podávaním analgetík, krátkodobým podávaním perorálnych kortikosteroidov. Pri xerostómii sa odporúča podávanie xylitolu a sorbitolu na podporu zdravých zubov, umelé sliny a glycerol na zvlhčenie stravy, ako aj antibakteriálne látky (lyzozým, laktoferín, laktoperoxidáza). Potrebná je liečba kandidózy, ktorá je často prítomná u pacientov s RR MM (1). Prehľad kožnej a slizničnej toxicity je uvedený v tabuľke 3.

Teratogenita

Všetky BsAb sú potenciálne teratogénne, preto treba zvoliť adekvátnu stratégiu na zníženie rizika tehotenstva: u žien po dobu najmenej 5 mesiacov po poslednej dávke a u mužov najmenej tri mesiace po poslednej dávke (10).

Tabuľka 3. Kožná a slizničná toxicita talkvetamabu (14)

Nežiaduci účinok	Čas nástupu (dni)	Čas ústupu (dni)	Liečebné opatrenia
Xerostómia	19 – 26	57 – 89	– hydratácia – substitúcia slín – žuvačky bez cukru, tvrdé cukríky, ľadové kúsky – obmedziť príjem alkoholu a kávy
Dysgeuzia	13 – 20	95 – 130	– ústna voda z jedlej sódy – skúšanie jedál s rôznymi chuťami a hustotou – zvýšenie chuti jedál pridaním korenín, kyslých alebo aromatických prísad
Dysfágia	21 – 29	73 – 174	– malé kúsky, popíjanie tekutín počas jedla – časté malé porcie jedla – vyhýbať sa suchým potravinám – mäkké alebo rozmixované jedlá – vzpriamená poloha pri jedle
Zmeny na nechtoch (farebné zmeny, onycholýza, dystrofia)	64 – 69	74 – 122	– zjemňujúce prostriedky – prostriedky na spevnenie nechťov – vitamín E v oleji – doplnky stravy s biotínom
Zmeny na koži: – raš – suchá koža, pruritus, exfoliácia	20 – 27 26 – 30	15 – 28 32 – 39	– hydratácia – zjemňujúce prostriedky – lokálne/systémové antihistaminiká
Chudnutie	87 – 91	50 – 403	– kalorická a výživná strava – stimulácia chuti do jedla

Rezistencia na bišpecifické protilátky

Rezistencia na BsAb môže vzniknúť prostredníctvom rôznych mechanizmov. Najčastejšie sa uvádzajú dve možnosti: 1. imunitná dysfunkcia (T-buniek alebo imunitného mikroprostredia) a 2. vnútorná adaptácia nádoru.

T-bunková dysfunkcia

Účinnosť BsAg je závislá od výkonnosti imunitných efektorových buniek. Funkčné a numerické poruchy v T-bunkách sú spojené s progresiou MM, ale je aj predpoklad k horšej odpovedi na BsAb. Vyčerpanie T-buniek je charakterizované terminálnou diferenciáciou, stratou efektorovej funkcie, expresiou inhibičných receptorov. Preexistujúci profil vyčerpaných T-buniek je prekážkou k efektívnej BsAg odpovedi. Opakovaná a proťahovaná liečba BsAb môže tiež navodiť T-bunkovú dysfunkciu. Zaradenie liečebnej pauzy medzi BsAb môže zmierniť tento efekt a predĺžiť tak trvanie liečebných odpovedí so znížením výskytu NÚ (4).

Imunosupresívne mikroprostredie kostnej drene

Plazmatické bunky v KD tvoria komplex spolu s prídavnými bunkami nachádzajúcich sa v nádorovom mikro-

prostredí, ktoré prostredníctvom imunosupresie prirodzenej protinádorovej aktivity môžu uľahčiť ich rast a prežívanie. Úspech BsAb závisí od zapojenia T-buniek do tohto imunosupresívneho prostredia, kde musia prekonať viacero mechanizmov, ktoré bránia metabolizmu T-buniek a pôsobia proti ich aktivácii, expanzii a prežívaniu. Imunomodulačný efekt protimyelómových liekov, vrátane IMiDov a daratumumabu, môžu podporiť BsAb aktivitu a ich kombinácia je teraz predmetom ďalšieho klinického skúšania (4).

S nádorom spojené faktory

Strata antigénu

Jedným z kľúčových mechanizmov nádorom adaptovanej rezistencie k cielenej imunoterapii je antigénny únik. Strata BCMA expresie po anti BCMA CAR-T liečbe bola detegovaná u 4 % prípadov. Heterozygotná delécia TNFR3F17 (gén kódujúci BCMA) bola prítomná u 4 % pacientov, ktorí ešte nepodstúpili imunoterapiu. Boli publikované práce s BCMA negatívnymi MM relapsami po anti BCMA CAR-T liečbe a po anti BCMA BsAb. Príčinou sú zmeny na gène TNFR3F17, akými sú delécia a mutácia. Zmenou liečby na inú BsAb (napr. asymetrickú bivalentnú anti BCMA) alebo na anti BCMA CAR-T sa prekonala rezistencia monova-

lentnej anti BCMA BsA. Preto rezistencia na jeden liek proti BCMA nemusí brániť opakovanej liečbe inými liekmi zamieranými na BCMA.

Strata alebo redukcia GPRC5D expresie bola pozorovaná aj po CAR-T a BsAb liečbe proti GPRC5D. Podľa publikovaných dát do 15 % pacientov malo dokázanú heterozygotnú stratu GPRC5D ešte pred začatím imunoterapie.

Bialelické alebo funkčné straty GPRC5D a BCMA sú dôležitými mechanizmami rezistencie na imunoterapiu. Toto poznanie podporuje ďalší vývoj alternatívnych alebo liečebných režimov na viacej cieľov, ktoré tak môžu zabrániť antigénnemu úniku, napr. kombinácia anti GPRC5D a anti BCMA BsAb (4).

Solubilný BCMA

Zvýšená hladina solubilného BCMA (sBCMA) je spojená s väčším rozsahom MM (vyššie R-ISS, infiltrácia KD, EMD) ako aj nepriaznivou prognózou na anti BCMA liečbu. Presný mechanizmus zníženia účinnosti nie je známy. Predpokladá sa slabá penetrácia, obmedzený transport a zapojenie T-buniek do nádorovej masy, ako bolo už pozorované pri zníženej liečebnej odpovedi na BsAb pri solídnych nádoroch. Ďalšou možnosťou je vychytávanie anti BsAb solubilným BCMA, čím sa bráni väzbe s BCMA na povrchu myelómových buniek. Zvýšenie sBCMA môže byť navodené činnosťou samotného nádoru: bunky MM zvyšujú aktivitu gama sekretázy a znižujú tak expresiu BCMA na povrchu buniek. Inhibícia gama sekretázy je aktuálne testovaná v klinických štúdiách.

Zníženie nádorovej masy cytotoxickou liečbou pred alebo v kombinácii s BsAb môže takisto viesť k zlepšeniu účinnosti BsAb. Klinické štúdie majú zodpovedať otázku, či kombinácia anti myelómových liekov dokáže prekonať limity BsAb pri masívnom myelómovom postihnutí (4).

Extramedulárna forma mnohopočetného myelómu (EMD)

Podľa definície rozlišujeme s kosťou asociovaný typ (EMD-B) a extramedulárny extraoseálny (EMD-E), ktorý má i napriek liečbe inovatívnymi režimami

horšiu prognózu v porovnaní s EMD-B s PFS a OS EMD-E 14 vs 26 mesiacov ($p = 0,017$) a 26,5 vs 60 mesiacov ($p < 0,001$) (11).

V klinickej štúdii RedirecT-1, v ktorej sa kombinuje teklistamab a talkvetamab u pacientov s RR MM, v skupine s EMD bola ORR 61 %, s 18-mesačným PFS u 80 % u odpovedajúcich pacientov. Problémom tejto kombinácie sú častejšie infekcie stupňa 3/4, ktoré sa vyskytli vo vyššej miere ako v monoterapii. Relapsy po BCMA CAR T liečbe ostávajú liečebnou výzvou. V retrospektívnej analýze, ktorá hodnotila liečebný efekt u pacientov s relapsom po CAR-T liečbe, malo 53 % prípadov EMD. V klinickej štúdii bola dokumentovaná výrazne vyššia účinnosť po BsAb v porovnaní s inou liečbou: ORR a KR boli 79 % a 39 % pre talkvetamab a 64 % a 32 % pre teklistamab. Zdá sa, že BsAb vedia prekonať zlú prognózu spojenú s EMD a majú potenciál byť štandardnou záchrannou liečbou po CAR-T. Podobné výsledky boli pozorované aj po liečbe elratamabom, pri ktorom s 15-mesačným sledovaním malo 77,9 % odpovedajúcich pacientov dlhodobé odpovede i napriek prítomnosti EMD (12).

Výhody a nevýhody BsAb

Jednou z výhod BsAb je jeho využitie pri rýchlo progredujúcom ochorení ako alternatíva ku CAR-T liečbe. CAR-T liečba je síce vysokoefektívna, ale vyžaduje viac času na prípravu buniek, čím sa oddŕľuje liečba. Navyše CAR-T liečba je spojená s ťažším priebehom NÚ, čo znevýhodňuje starších a krehkých pacientov.

Nevýhodou BsAb je potreba dlhodobého podávania. Na základe doterajších sledovaní nie sú dostatočné informácie o dlhodobom trvaní odpovedi a nie je známa optimálna dĺžka a frekvencia podávania BsAb ani sekvencia liekov hlavne proti BCMA (BsAb, CAR-T). Mechanizmy rezistencie vrátane úniku antigénu a znížená regulácia BCMA komplikujú situáciu. Neposlednom rade, podobne ako u väčšiny nových liekov, vysoká cena môže limitovať dostupnosť liečby hlavne v krajinách s limitovanými finančnými zdrojmi. Pri podávaní liečby ambulantne je potrebný monitoring počas fázy s postupným zvyšovaním dávky (SUD), zaistenie kvalitnej logistiky v prípade komplikácií.

Ambulantné podávanie bišpecifických protilátok

Bišpecifické protilátky v liečbe MM patria medzi najúčinnnejšie formy v liečbe TCE pacientov s MM. I napriek výhodám, ako je ich včasná dostupnosť a jednoduchá subkutánna forma podávania, ich podávanie prináša jedinečné výzvy, ktoré sme doteraz v liečbe MM nepozorovali. Na riešenia týchto problémov môžu nepriaznivo vplyvať systémy zdravotnej starostlivosti, v ktorých je nedostatok finančných zdrojov, obmedzená infraštruktúra a personálne obsadenie. Dôležité je preto plánovanie a hlavne správny výber pacientov vhodných na ambulantné začatie liečby (SUD), kedy sú riziká vzniku akútnej toxicity najvyššie. Podľa publikovaných prác je ambulantné úvodné podávanie možné a bezpečné, pričom môže šetriť finančné prostriedky. Hoci produktová monografia nemusí mať špecifikované úvodné podávanie výlučne hospitalizačne, v klinických štúdiách boli pacienti hospitalizovaní po každej eskalovanej a prvej plnej dávke. Úvodná fáza liečby vyžaduje denný monitoring, s včasným rozpoznaním akútnej toxicity (CRS a ICANS) so skorou intervenciou. V priebehu prvých dvoch týždňov je potrebná prítomnosť druhej osoby v domácom prostredí, ktorá vie monitorovať vitálne funkcie (tlak, pulz, teplota, saturácia kyslíka a kontrola neurologických funkcií – hodnotenie ICE skóre) aspoň 3-krát denne a včasne komunikovať so zdravotným personálom. Opatrovatelia a pacienti musia plne rozumieť zdravotným inštrukciám a vrátane potreby užívať podporné lieky. V úvodnej fáze sa odporúča, aby sa pacient nachádzal v krátkej vzdialenosti od nemocnice (do hodiny) a mal tak rýchly prístup k riešeniu novovzniknutých komplikácií. Obzvlášť dôležitý je priamy príjem na hematatoonkologické oddelenie. Prepustenie z „virtuálnej starostlivosti“ je možné, ak pacient je afebrilný, má normálne ICE skóre po dobu najmenej 24 – 48 hod po podaní prvej plnej dávky (10).

Zmiernenie rizika syndrómu uvoľnenia cytokínov

Základný mechanizmus, ako znížiť riziko CRS, je podávanie BsAb v postupnom zvyšovaní dávky (SUD). Hoci

sú aktuálne stále limitované údaje, niektoré pracoviská používajú s cieľom zmiernenia CRS profylaktické podanie tocilizumabu, protilátka proti receptoru interleukínu 6 (IL6). Jeho podanie znižuje incidenciu CRS, ale pravdepodobne nie jeho intenzitu. Tocilizumab sa podáva v dávke 8 mg/kg cca 4 hodiny pred prvou dávkou BsAb. V štúdií MajesTEC-1 preventívne podanie toklizumabu viedlo k redukcii výskytu CRS zo 72 % (skupina bez profylaxie) na 25 % a všetky boli stupňa 1/2. Dexametazón v dávke 10 – 20 mg sa používa v prevencii vo fáze zvyšovania dávky a mal by byť „pri ruke“ v domácom prostredí na okamžitú liečbu CRS a ICANS. Treba však myslieť na možnú zvýšenú incidenciu neutropénie a infekcií u pacientov, ktorí dostali tocilizumab alebo dexametazón (10).

Záver

Skúsenosti z klinických štúdií a reálnej praxe preukázali vysokú efektivitu BsAb, ale priniesli nové výzvy v manažmente pacientov s RR MM. Na základe výstupov registračných štúdií máme Európskou liekovou agentúrou (EMA) schválený a je k dispozícii teklistamab (schválenie august 2022), talkvetamab (schválenie júl 2023, kategorizácia na Slovensku v máji 2025) a elranatamab (schválenie október 2023) s rovnakou indikáciou na liečbu RR MM po najmenej troch línách liečby vrátane imunomodulačnej liečby, proteázomo-

vých inhibítorov a anti CD38 protilátky a preukázali progresiu ochorenia. Liečba BsAb sa podáva do progresie alebo závažnej toxicity. Talkvetamab je hrađený na Slovensku zdravotnými poisťovňami na základe ich predchádzajúceho súhlasu. Liečba talkvetamabom sa indikuje v centrách (v Národnom onkologickom ústave Bratislava, na Klinike hematológie a transfúziológie Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, na Klinike hematológie a transfúziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského Martin, na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Oddelení klinickej hematológie vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana Prešov a v Hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra), kde je ma-nažované celé jeho podávanie a toxicita špecifická pre BsAb (CRS a ICANS).

Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Labanca C, Martino EA, Vigna E, et al. Talquetamab in Multiple Myeloma: Efficacy, Safety, and Future Directions. *Eur J Haematol.* 2025;114(3):386-399.
2. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2022;36(5):1371-1376.

3. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019;33(9):2266-2275.
4. Lee H, Neri P, Bahlis NJ. Current use of bispecific antibodies to treat multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):332-339.
5. Vranovský A. CAR-T bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov? *Onkológia (Bratisl.)* 2020;15(3):190-194.
6. Heerma van Voss MR, Molenaar RJ, Korst CLBM, et al. T-cell redirecting bispecific antibody treatment in multiple myeloma: current knowledge and future strategies for sustained T-cell engagement. *Expert Opin Biol Ther.* 2024;24(9):889-901.
7. Mazahreh F, Mazahreh L, Schinck C, et al. Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis. *Blood Adv.* 2023;7(13):3069-3074.
8. Reynolds G, Cliff ERS, Mohyuddin GR, et al. Infections following bispecific antibodies in myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2023;7(19):5898-5903.
9. Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2024;25(5):e205-e216.
10. Pelland AA, Dumas M, Lemieux-Blanchard É, et al. Perspectives on Outpatient Delivery of Bispecific T-Cell Engager Therapies for Multiple Myeloma. *Curr Oncol.* 2025;32(4):238.
11. Wang J, Shen N, Shen X, et al. Survival trends and prognostic factors of patients with newly diagnosed multiple myeloma accompanied with extramedullary disease. *Ann Med.* 2023;55(2):2281657.
12. Zhao J, Cui Y, Fang B. Therapeutic options for extramedullary involvement in multiple myeloma. *Clin Exp Med.* 2025;25(1):301.
13. Besliu C, Tanase AD, Rotaru I, et al. The Evolving Landscape in Multiple Myeloma: From Risk Stratification to T Cell-Directed Advanced Therapies. *Cancers (Basel).* 2025;17(3):525.
14. Miller KC, Hamadeh I, Tan CR. Perspectives on Talquetamab and its Utility in the Treatment of Multiple Myeloma: Safety, Efficacy and Place in Therapy. *Cancer Manag Res.* 2025;17:743-756.

MUDr. Miriam Ladická

Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ
Antolská 11, 851 07 Bratislava
miriam.ladicka@gmail.com