

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

PŘEHLED PŘÍNOSU DARATUMUMABU PRO LÉČBU VŠECH MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ, ALE I DALŠÍCH NEMOCÍ A VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU 74 PACIENTŮ DARATUMUMABEM, LENALIDOMIDEM A DEXAMETAZONEM

dávka 1800 mg daratumumabu má i podobný klinický přínos jako standardní nitrožilní dávka 16 mg/kg v infuzi (46, 47).

5 Přehled studií, které vedly ke schválení léčebných režimů agenturou FDA pro mnohočetný myelom

Do roku 2022 již byly publikovány závěry mnoha klinických studií, které hodnotily přínos daratumumabu v monoterapii, posléze v trojkombinacích a čtyřkombinacích pro léčbu mnohočetného myelomu a AL-amyloidózy. V tabulce 5.1 a v textu uvádíme jen ty nejdůležitější, které vedly ke schválení daratumumabu v té či oné kombinaci agenturou FDA.

5.1 Klinické zkušenost s daratumumabem v monoterapii u již dříve léčených pacientů – studie GEN501 a studie SIRIUS

V prvních klinických testech byl daratumumab použit v monoterapii u pacientů s rezistentním či refrakterním myelomem. Šlo o klinické studie nazvané GEN501 a SIRIUS. V klinické studii fáze I–II byla testována postupná eskalace dávky v rozmezí 0,005–24 mg/kg. V následující fázi, do níž bylo zařazeno 72 pacientů, byly testovány dvě vybrané dávky 8 a 16 mg/kg. Při použití daratumumabu v dávce 16 mg/kg

byl celkový počet léčebných odpovědí (*overall response rate* – *ORR*) 36 %, zatímco ve skupině dostávající 8 mg/kg byl ORR pouze 10 % (45).

V následující studii fáze II jménem SIRIUS byly testovány ty samé dávky 8 a 16 mg/kg. Pacienti, na nichž tyto dvě dávky byly testovány, byli hodně předlčení (≥ 3 linie léčby, medián počtu léčebných linií byl 5). Opět skupina dostávající 16 mg/kg měla vyšší počet ORR (29 %) než skupina dostávající 8 mg/kg, která měla ORR jen 11 %. Medián trvání léčebné odpovědi (*mDOR*) byl 7,4 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla akutní poinfuzní reakce (48, 49, 50).

Souhrnná analýza těchto dvou studií u silně předlčených nemocných prokázala celkový počet léčebných odpovědí (*ORR*) 31,1 %, z toho 4,7 % kompletních remisí (*CR*) a trvání dosažených léčebných odpovědí 7,6 měsíce. Medián bezpříznakového přežití (*progression free survival* – *PFS*) byl 4,0 měsíce a medián celkového přežití (*overall survival* – *OS*) byl 20,1 měsíce u pacientů léčených dávkou 16 mg/kg (51).

Na základě těchto klinických studií schválila FDA v listopadu 2015 monoterapii daratumumabem pro pacienty s rezistentním a refrakterním myelomem, kteří dostali tři nebo více předchozích linií léčby včetně proteazomových inhibitorů a IMiDů, anebo kteří byli refrakterní na oba dva typy léků.

5.2 Klinické zkušenost s daratumumabem v kombinaci u již dříve léčených pacientů

5.2.1 Studie Castor: Velcade a dexametazon (Vd) versus daratumumab, Velcade a dexametazon (DVd)

Následující studie pak ověřovaly přínos daratumumabu v kombinaci s dalšími protimyelomovými léky. Do studie nazvané CASTOR bylo zařazeno 498 pacientů s rezistentním či refrakterním myelomem, kteří měli za sebou minimálně jednu linii léčby. Medián počtu předchozích linií léčby byl 2 (1–10) a 24 % pacientů mělo za sebou nejméně 3 léčebné linie. Tito nemocní byli randomizováni do dvou skupin. První byla léčena bortezomibem (Velcade) s dexametazonem (Vd) a druhá daratumumabem, bortezomibem (Velcade) a dexametazonem (DVd). Kombinace Vd byla podávána v počtu 8 cyklů, zatímco daratumumab byl podáván do relapsu. Při prvním hodnocení nebylo ve skupině léčené DVD dosaženo mediánu *PFS*, zatímco ve skupině léčebné režimem VD byl medián *PFS* 7,2 měsíce.

Obě dvě skupiny se významně lišily počtem léčebných odpovědí. Trojkombinace DVD dosáhla celkového počtu léčebných odpovědí (*ORR*) 82,9 %, zatím pacienti léčení dvojkombinací Vd měli ORR jen 63,2 % (*P* < ,001).

Tab. 5.1 Studie, které byly podkladem schválení režimů agenturou FDA

Jméno studie	N	Indikace, počty předchozích linií léčby	Typ studie	% ORR	mDOR měsíce	≥ % CR	mPFS měsíce	HR (95)
SIRIUS	106	≥ 3 linie	Jedna větev D monoterapie	29 %	7,4	3	4	
CASTOR	498	≥ 1 linie	Randomizovaná DVd versus Vd	81 versus 63	NE versus 7,9	19 versus 9	NE versus 7	0,39 (0,28–0,53)
POLLUX	569	≥ 1 linie	Randomizovaná DRd versus Rd	93 versus 76	NE versus 18	43 versus 19	NE versus 18	0,7 (0,27–0,52)
EQUULEUS	103	≥ 2 linie	Nerandomizovaná DPomalidomid	60	NE	17	9	
CANDOR		≥ 1 linie	Randomizovaná DKd versus Kd	84 versus 75	NE versus 16,6	29 versus 10	NE versus 15,8	0,63 (0,46–0,85)
ALCYONE	706	Dříve neléčení, neschopní transplantace	Randomizovaná DVMP versus VMP	91 versus 74	NE versus 21	43 versus 24	NE versus 18	0,5 (0,38–0,65)
CASSIOPEIA	1085	Dříve neléčení	Randomizovaná DVTd versus VTD	93 versus 90, hodnoceno 100. den po transplantaci	NE	39 versus 26	NE versus NE	0,47 (0,33–0,67)
MAIA	737	Neléčení, neschopní transplantace	Randomizovaná DRD versus Rd	93 versus 81	NE versus 35	48 versus 25	NE versus 32	0,56 (0,43–0,73)
ANDROMEDA	388	Neléčená AL-amyloidóza	Randomizovaná D-CVd Versus CVd			53,3 versus 18,1		

≥ CR – *stringend complete response plus complete response rate*; D – daratumumab; d – dexametazon; HR – hazard ratio; M – melphalan; mDOR – median Duration Of Response; mPFS – median progression free survival; NE – not estimated; ORR – overall response rate; P – prednison; R – Revlimid – lenalidomid; T – thalidomide; V – Velcade – bortezomib