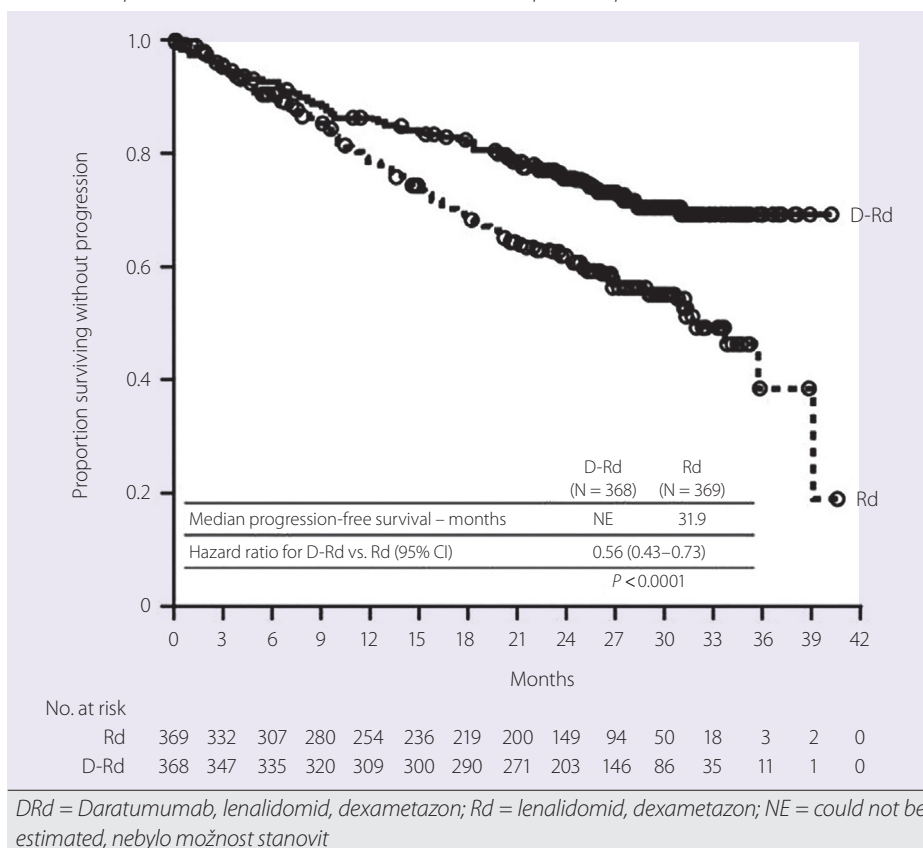


Graf 5.3 Kaplan-Meier křivka PFS klinické studie MAIA. Graf převzat z publikace (56)

Velmi zajímavé je srovnání všech dostupných tripletů u relabujících a rezistentních forem myelomu, o což se pokusila skupina autorů, v níž ČR reprezentoval jako obvykle prof. Hájek. Došli k závěru, že všechny kombinace obsahující daratumumab jsou přínosné pro pacienty s mnohočetným myelomem (90).

5.4 Daratumumab podávaný v rámci čtyřkombinací

5.4.1 Studie GRIFFIN Revlimid (lenalidomid), Velcade (bortezomib) a dexametazon (RVD) versus daratumumab, Revlimid, Velcade a dexametazon (D-RVD)

Současnou standardní léčbou jsou trojkombinace dostupných léků, a tak se nabízelo vytvoření studie, v níž se ke klasické osvědčené a často používané trojkombinaci přidá daratumumab. To je náplní studie fáze dvě s názvem GRIFFIN, v níž bylo celkem 207 pacientů randomizováno do větve s klasickou terapií lenalidomid (Revlimid) bortezomib (Velcade) a dexametazon (RVD) a do větve, v níž byl k této klasické kombinaci přidán daratumumab (D-RVD). Pacienti po prvních 4 cyklech podstoupili vysokodávkovanou chemoterapii s au-

tologní transplantací a dvěma konsolidačními cykly uvedené léčby. Po této léčbě dostávali všichni udržovací léčbu ve složení lenalidomid anebo lenalidomid a daratumumab po dobu 24 měsíců po transplantaci. Při mediánu sledování 22,1 měsíce byl počet sCR výrazně vyšší ve skupině léčené daratumumabem 62,6 % versus 45,4 % ($P = 0,0177$) a stejně tak vysoké byly rozdíly v dosažené negativitě vyšetření na minimální reziduální nemoci (*Minimal Residual Disease – MRD*), ve větvi s daratumumabem bylo vyšetření na MRD negativní v 51 %, zatímco ve skupině bez daratumumabu bylo negativní jen u 20 % nemocných.

Ale podobně jako ve studii CASSIOPEIA bylo zlepšení patrné ve všech podskupinách pacientů vyjma nemocných, u nichž pokračilost nemoci při zahájení léčby již splňovala kritéria ISS III anebo jejich cytogenetické změny myelomových buněk odpovídaly vysokému riziku (91–93).

5.4.2 Studie Lyra: daratumumab, bortezomib, cyklofosfamid a dexametazon

Ve studii nazvané LYRA byla u nově diagnostikovaných pacientů použita léčba složená z velmi často používané, oblíbené

a dobře tolerované trojkombinace bortezomib, cyklofosfamid a dexametazon doplněná o daratumumab. Při hodnocení publikovaném v roce 2022 bylo konstatováno, že při zařazení vysokodávkované chemoterapie bylo dosaženo 48,7 % kompletních remisí, bez vysokodávkované chemoterapie bylo dosaženo jen 29,8 % CR. Třicetšestiměsíční PFS dosáhlo 69,3 % netransplantovaných pacientů a 72,6 % transplantovaných pacientů (94, 95).

5.4.3 Studie MANNHATTAN karfilzomib, lenalidomid, dexametazon a daratumumab

Další čtyřkombinace nejmodernější léků je použita ve studii fáze II nazvané MANNHATTAN, v níž jsou pacienti léčeni dnes již klasickou kombinací karfilzomib, lenalidomid (Revlimid) a dexametazon KRd, k níž byl přidán daratumumab, takže vznikla kombinace D-KRd. Do této studie jsou zařazováni pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u nichž není plánována vysokodávkovaná chemoterapie. Vyhodnoceno bylo 41 pacientů, u nichž nejenže byl vysoký počet CR, ale dokonce vyšetření na minimální reziduální chorobu (MRD) bylo negativní u 71 %. Tyto slibné výsledky vedly k zahájení testování této kombinace ve v rámci studie ADVANCE, v níž je srovnávána kombinace KRd a D-KRd (96).

A této studii se podobá další studie fáze II s názvem MASTER, která hodnotí kombinaci D-KRd u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem, kteří mají v plánu podstoupit autologní transplantaci. Ze 123 hodnocených dosáhla tato léčba negativní výsledky MRD u 80 % a 71 % měla potvrzenou negativitu MRD při opakovaném vyšetření po čase. Pokud byla 2× dosažena negativita MRD, byla léčba přerušena a pacienti dále jen sledováni. Vypadá to, že tyto nové čtyřkombinace povedou k zásadním zlepšením výsledků léčby (97, 98).

6 Je daratumumab pro pacienty s mnohočetným myelomem přínosem vždy a ve všech situacích?

Daratumumab je monoklonální protilátka, která vazbou na fyziologický plazmocyt či myelomové buňky vyvolá pochody vedoucí k jejich smrti.