prolékaře.cz | 7.9.2025

Tafasitamab – nový standard léčby R/R DLBCL ve druhé a vyšší linii

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) je nejčastějším typem agresivního nehodgkinského lymfomu. Zejména relabující nebo refrakterní onemocnění (R/R) představuje opravdovou terapeutickou výzvu. Možnostem léčby a zlepšení prognózy těchto pacientů se věnovali účastníci květnových Olomouckých hematologických dnů v průběhu sympozia podpořeného společností SwixxBioPharma.

Jak v úvodu připomněl prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D., z Hemato-onkologické kliniky LF UP a FN Olomouc, jsou tomu již dvě desetiletí, kdy do léčby DLBCL vnesla revoluci B-buněčná depleční terapie založená na monoklonální protilátce proti CD20 rituximabu. V případě relapsu po léčbě anti-CD20, ke kterému podle statistik dochází ve středním věku 67 let, jenž pacienty diskriminuje z nasazení většiny intenzivních terapeutických režimů, je jejich další přežití, pokud nejsou kandidáty na transplantaci krvetvorných buněk, bohužel extrémně nepříznivé.

Maligní B-buňky si navíc osvojily únikový mechanizmus spočívající v internalizaci CD20 – protein z povrchu buňky se zapouzdří v jejím nitru a stává se tak pro monoklonální protilátku nedostupným. Důsledkem je nedostatečná odpověď na léčbu, vznik rezistence nebo modifikace signálních drah.

Podle prof. Procházky nyní přichází další přelom v léčbě DLBCL v podobě zacílení na membránový protein CD19, který hraje klíčovou roli v rozvoji, diferenciaci a signalizaci B-buněk. Je exprimován na povrchu B-lymfocytů již od jejich raných fází vývoje, od pro-B stádia až po zralé buňky, včetně maligních. Právě tato exprese ve více vývojových stádiích B-lymfocytů může z CD19 činit atraktivnější cíl, než je CD20, který se např. na prekurzorových buňkách nevyskytuje.

Léčebných modalit, které působí prostřednictvím CD19, je více a jsou velmi různorodé – od CAR-T buněčné terapie přes bispecifickou protilátku blinatumomab (anti-CD19/anti-CD3), komplex protilátka-léčivo (lonkastuximab-tesirin) až po monoklonální protilátku tafasitamab s modifikovaným Fc fragmentem, a tím i s vyšší účinností.

Jak dále popsal prof. Procházka, předpokládá se, že po navázání na CD19 tafasitamab aktivuje imunitní systém a spouští několik klíčových dějů. Prvním je buněčná cytotoxicita závislá na protilátce, při kterém je komplex tafasitamabu a CD19 rozpoznán efektory imunitního systému. Dalším mechanizmem je fagocytóza závislá na protilátce, kdy protilátka označí nádorové buňky, aby se na ně následně mohly zaměřit makrofágy. Vazba tafasitamabu na CD19 ale může působit i přímo cytotoxicky a indukovat apoptózu.

Tafasitamab (Minjuvi) je podle SPC indikován v kombinaci s lenalidomidem, následované tafasitamabem v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s R/R DLBCL, kteří nejsou způsobilí pro autologní transplantaci kmenových buněk.

„Pacienti s relabujícím/refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem se pohybují po velmi nepříznivé dráze, na které každý milimetr, o který se jejich šance zlepší, znamená obrovský krok vpřed,“ zdůraznil závěrem prof. Procházka. Tafasitamab je i díky své nízké toxicitě perspektivním lékem po relapsu zejména u starších a křehkých pacientů s komorbiditami a u chemorefrakterního onemocnění. S nadějí jsou očekávány výsledky studií s užitím tafasitamabu v časnějších stádiích onemocnění a také v nových kombinacích.

TAFASITAMAB V KLINICKÝCH STUDIÍCH U R/R DLBCL

Jak v úvodu druhého sdělení sympozia uvedl doc. MUDr. David Belada, Ph.D., ze IV. interní hematologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové, tafasitamab vstoupil do klinického zkoušení studií fáze 1b/2 v monoterapii ve vyšších liniích léčby pacientů s různými typy lymfomů. V kohortě účastníků s DLBCL činil medián věku 71 let a většina z nich byla již předléčena, a to někdy i více než třemi liniemi. Tři čtvrtiny účastníků měly časný relaps DLBCL do 12 měsíců od předchozí terapie, většina jich byla refrakterní k anti-CD20 léčbě rituximabem. Celková míra léčebných odpovědí (ORR) dosáhla 26 %, z toho bylo 6 % kompletních remisí (CR) a 20 % částečných odpovědí (PR). *„Výsledky by se mohly zdát na první pohled neuspokojivé, ale jednalo se o tafasitamab v monoterapii. Když je historicky srovnáme s monoterapií rituximabem v pokročilých liniích, jsou zhruba stejné,“* uvedl doc. Belada.

Bezpečnostní profil tafasitamabu v monoterapii byl velmi příznivý. *„Mezi nežádoucími účinky stupně ≥ 3 se jednalo dominantně u 17 % pacientů o neutropenii, která je standardně dobře zvladatelná,“* zdůraznil doc. Belada s tím, že tafasitamab se v monoterapii ukázal být relativně účinným a bezpečným lékem.

Následovaly studie s tafasitamabem v kombinaci s lenalidomidem ve 2. a vyšších liniích léčby DLBCL:

L-MIND

Otevřená, jednoramenná, multicentrická klinická studie fáze 2 byla klíčovou

prolékaře.cz | 7.9.2025

pro registraci tafasitamabu v kombinaci s lenalidomidem. Bylo do ní zařazeno celkem 81 pacientů s R/R DLBCL, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro vysoko dávkovanou terapii.

Pacienti dostávali tafasitamab intravenózně každý týden po dobu prvních tří cyklů, poté každé dva týdny až do celkové doby 12 cyklů. Lenalidomid byl pacientům podáván perorálně denně po dobu 21 dní z každého 28denního cyklu, také po dobu 12 cyklů. Pokud pacienti z této léčby profitovali, mohli po ukončení kombinované léčby pokračovat v monoterapii tafasitamabem až do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Medián věku účastníků činil 72 let, necelých 20 % z nich mělo primárně progredující onemocnění – v této souvislosti ovšem doc. Belada upozornil na změnu protokolu, ke kterému došlo v průběhu studie, kdy přestali být zařazováni pacienti s časně refrakterním a také s primárně progredujícím onemocněním.

Primárním cílem studie L-MIND byla ORR, které ve studii dosáhlo 57,5 % pacientů, přičemž u 41 % z nich se jednalo o CR. Mezi pacienty užívajícími léčbu ve druhé linii činilo dosažení ORR 67,5 % (52 % CR). *„Samozřejmě, když byla tato kombinace podávána pacientům ve třetí a vyšší linii, výsledky už byly o něco horší, 47,5 %, ale stále jsme zaznamenali úplnou remisi u 30 % z nich,“* dodal k výsledkům doc. Belada.

Studie L-MIND již disponuje i dlouhodobými daty z 5letého sledování. Medián doby přežití bez progrese onemocnění (PFS), což je jeden ze sekundárních cílů, v celé kohortě pacientů dosáhl 11 měsíců a mezi účastníky, kteří léčbu dostávali ve druhé linii, činil 2 roky – obojí doc. Belada označil za velmi solidní výsledek. Medián doby celkového přežití (OS) činí v celé kohortě 33,5 měsíce, v podskupině pacientů léčených ve druhé linii zatím nebyl dosažen.

„Logicky nejlepším výsledkem je medián doby trvání kompletní remise. Vidíme, že mezi pacienty, kteří jí dosáhli, byla dlouhodobá kontrola onemocnění udržena přibližně u tří čtvrtin z nich. To je velmi dobré,“ dodal doc. Belada.

Z nežádoucích účinků léčby, které se ve studii L-MIND projevily, byla nejčastější hematotoxicita, převážně neutropenie. Mezi další patřily např. tělesná slabost, periferní edémy, únava, průjem nebo pneumonie (9 %) – z velké části se ovšem jednalo o pneumonie covidové.

IN 2L-MIND

Jednalo se o post-hoc analýzu, která navázala na studii L-MIND. Její koncept byl poměrně zajímavý – srovnávala výsledky pacientů léčených v L-MIND kombinací tafasitamabu s lenalidomidem ve 2. linii s pacienty, kteří do studie vstoupili až ve 3. linii, a kteří tedy byli ve 2. linii léčeni některou ze standardních terapií, převážně chemoterapií na bázi platiny. *„Medián PFS, což byl primární cíl, činil při kombinaci tafasitamabu a lenalidomidu ve 2. linii 16 měsíců oproti 7 měsícům při standardní terapii. Myslím si, že z klinického hlediska je to asi ten nejzajímavější výstup. Z mého pohledu má proto kombinace tafasitamabu a lenalidomidu v současné době dominantní význam ve druhé linii léčby,“* uvedl doc. Belada.

RE-MIND 2

Další v pořadí byla retrospektivní observační studie, která se zaměřila na porovnání reálných klinických výsledků pacientů léčených kombinací tafasitamabu s lenalidomidem oproti standardní terapii – konkrétně bendamustinem s rituximabem (BR) anebo rituximabem s gemcitabinem a oxaliplatinou (R-GemOx). Pacienti byli vybíráni na základě celkem devíti charakteristik, aby byly skupiny navzájem srovnatelné.

Jako primární cíl studie sledovala OS. Křivky celkového přežití patřící pacientům léčeným kombinací tafasitamabu a lenalidomidu vycházely v daném parametru ve srovnání s režimy BR anebo R-GemOx významně lépe, a to jak ve druhé, tak i ve třetí linii léčby. Sekundárně studie sledovala vliv na dobu progrese onemocnění. I zde dopadla kombinace tafasitamabu s lenalidomidem významně lépe oproti standardní léčbě BR anebo R-GemOx – 12,1 vs. 5,8 měsíce.

Analýzou podobného charakteru v rámci RE-MIND 2 bylo také srovnání skupin pacientů léčených tafasitamabem a lenalidomidem s pacienty, kteří dostávali terapii polatuzumab vedotin + BR (Pola-BR), rituximab + lenalidomid (R^2) anebo CAR-T. Pacienti byli rovněž vybíráni tak, aby obě dvě skupiny byly srovnatelné, tentokrát však na základě šesti charakteristik. *„Pokud se srovnala skupina léčená tafasitamabem a lenalidomidem s léčebnou modalitou Pola-BR, rozdíl v mediánu PFS byl 20 vs. 7 měsíců. Při srovnání s R^2 se jednalo o 24 vs. 7,4 měsíce. Osobně mne překvapilo srovnání s CAR-T terapií, kde byly výsledky PFS pro tafasitamab s lenalidomidem statisticky podobné,“* uvedl doc. Belada.

Studijní program s tafasitamabem dále pokračuje a je poměrně rozsáhlý. V indikaci R/R DLBCL se jedná o tyto studie:

- firmMIND – klinická studie fáze 3, která nadále sleduje kombinaci tafasitamabu s lenalidomidem. Byla zahájena v roce 2023 a jejím primárním cílem je ORR.
- B-MIND – nedávno dokončená studie fáze 2/3, která srovnává terapeutické výsledky tafasitamabu s bendamustinem oproti režimu BR. Primárním cílem je PFS, výsledky by měly být známy během příštího roku.
- MINDway – studie fáze 1b/2 tafasitamabu s lenalidomidem byla zahájena v roce 2022 a probíhala i v některých centrech v České republice. Také na její výsledky se zatím čeká.
- Další studie se věnují tafasitamabu v kombinacích v 1. linii léčby DLBCL:
- firstMIND – studie fáze 1 testovala optimální léčebný režim pro další výzkum. Výsledky ukázaly, že pro 1. linii léčby je vhodná kombinace tafasitamabu s lenalidomidem a R-CHOP (rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem).
- frontMIND – registrační studie fáze 3, která rovněž probíhala i v ČR a srovnávala léčebné výsledky kombinace tafasitamabu s lenalidomidem a R-CHOP

prolékaře.cz | 7.9.2025

oproti režimu R-CHOP samotnému v 1. linii léčby DLBCL. I tato studie je nyní ve fázi vyhodnocování výsledků.
- Jako poslední doc. Belada uvedl studii i v jiné indikaci, než je DLBCL:
- inMIND – klinická studie fáze 3 která ověřila účinnost a bezpečnost tafasitamabu v kombinaci s lenalidomidem a rituximabem u pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem a lymfomem marginální zóny. Její kompletní data se očekávají ještě v letošním roce.

Na závěr doc. Belada poukázal na fakt, že kombinace tafasitamabu s lenalidomidem je podle dosavadních výsledků velmi zajímavá u pacientů s R/R DLBCL, kteří nejsou vhodnými adepty pro CAR-T ani pro vysoko dávkovanou terapii. *„Za pozornost stojí její vyšší efektivita a větší použitelnost ve druhé linii, která je v současné době méně terapeuticky pokrytá. Z retrospektivních analýz se zdá, že kombinace tafasitamabu s lenalidomidem je účinnější než režimy Pola-BR, R-GemOx nebo R[2]. I profil toxicity je z mého pohledu velmi přijatelný,“* uzavřel své sdělení doc. Belada.

TAFASITAMAB U R/R DLBCL V REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXI ČR

Na závěr sympozia se doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D., vedoucí lékařka lymfomové skupiny Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno, podělila o zkušenosti, které na svém pracovišti získala z léčby zatím tří pacientů.

„Klinické studie jsou odrazovým můstkem k tomu, aby se lék vůbec dostal k pacientům. Jeho reálná klinická účinnost pak může být jiná než ve studiích a u různých podskupin pacientů se může lišit,“ připomněla doc. Janíková s tím, že každá z jejích tří kazuistik svým způsobem právě jinou skupinu pacientů reprezentuje.

KAZUISTIKA 1

Muž, ročník narození 1960 (věk v době diagnózy 63 let) s DLBCL typu GCB v klinickém stádiu III. Nádor v oblasti pánve působil kompresi ureterů, pacient měl závažné renální selhání. Byl v těžkém stavu, proto byla zahájena prefáze rituximabem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem (R-AOP), na niž pro nezpůsobilost k intenzivní terapii navázaly 2 cykly R-CHOP. Pro opakované urosepse ale docházelo k odkladům. Výsledkem podle provedeného CT bylo pouze stabilní onemocnění. Pacient byl po dvou cyklech R-CHOP ve špatném stavu (ECOG 2–3), pokus o eskalaci léčby přidáním etoposidu k R-CHOP byl bez efektu.

Pacientovi s evidentně chemorezistentní chorobou byl v červenci loňského roku nasazen tafasitamab s lenalidomidem jako přemosťovací léčba k zamýšlené CAR-T terapii. První výsledky byly velmi optimistické, po 3 týdnech od zahájení léčby došlo k výraznému poklesu LDH a téměř k normalizaci paraneoplastického CRP. Zmenšil se i hmatný tumor v břiše.

Bohužel, v termínu podání 2. cyklu tafasitamabu s lenalidomidem se pacient začal opět klinicky, laboratorně i podle ultrazvukového nálezu horšit. Z nedostatku jiných možností mu byla v srpnu léčba změněna na Pola-BR, stále s úmyslem dovést jej ke CAR-T terapii. Zároveň byla podána žádost o zařazení do specifického léčebného programu glofitamabu. Pro renální selhání bohužel nesplnil kritéria pro zařazení. Po 2 cyklech Pola-BR pacient v říjnu loňského roku prodělal symptomatický covid-19 s pneumonitidou, léčba musela být opět přerušena a v listopadu – v řádu jednotek měsíců od diagnózy DLBCL – pacient zemřel.

KAZUISTIKA 2

Žena, ročník narození 1952 (věk v době diagnózy 66 let). Biopticky byl potvrzen DLBCL typu GCB v klinické stádiu III s velkým infiltrátem v oblasti retroperitonea. Dostala standardní léčbu 6 cyklů R-CHOP, a protože splňovala kritéria vyššího rizika, ještě 2 cykly vysoko dávkovaného metotrexátu. Léčbu ukončila v prosinci 2018, vyšetření PET/CT potvrdilo částečnou odpověď. Pro viabilní reziduum v retroperitoneu následovala konsolidační radioterapie 40 Gy ukončená v dubnu 2019.

Od září téhož roku do února 2020 byla pacientka sledována pro nové malé ložisko v oblasti ileocékálního přechodu. Následná biopsie potvrdila progresi onemocnění.

Pacientce byl nasazen platinový režim R-ICE (rituximab s ifosfamidem, karboplatinou a etoposidem) redukovaný vzhledem k věku na 3 cykly. Pacientka jej špatně snášela, navzdory léčbě zůstávalo na PET/CT potvrzené viabilní reziduum v ileocéku.

Poté se pacientka ze sledování FN Brno na čas ztratila – pro poruchu pasáže s opakovaným zvracením a úbytkem hmotnosti 20 kg za cca 4 měsíce absolvovala v jiné nemocnici resekci tumoru (histologicky DLBCL, šlo tedy již o druhou progresi) a části kolon. I následná léčba probíhala mimo FN Brna a spočívala jen v 8měsíčním podávání dexametazonu s občasnými přestávkami.

Do péče Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno se vrátila až po cca 3 letech v červenci loňského roku s lymfomem marginální zóny potvrzeným z infiltrátu orofaryngu. Tou dobou jí bylo již 71 let, navíc měla hraniční malabsorpční syndrom v důsledku syndromu krátkého střeva. Po 4 cyklech rituximabu v monoterapii v srpnu byla potvrzena jen částečná odpověď/stabilní onemocnění, v listopadu následovala opět progrese s infiltrací orofaryngu, stěny břišní a novým ložiskem v pankreatu.

Pacientka tedy byla silně předléčena, navzdory tomu již prodělala tři relapsy DLBCL plus jednu progresi v podobě lymfomu marginální zóny. S touto anamnézou byla zařazena do studie s tafasitinibem a lenalidomidem, ale pravděpodobně i vzhledem k dlouhé historii onemocnění a počtu relapsů následovala během tří měsíců další progrese.

Protože byla jinak velmi fit a bez komorbidit, bylo v plánu dovést ji ke CAR-T terapii. Tu však zdravotní pojišťovna za-

prolékaře.cz | 7.9.2025

mítla s odůvodněním, že účinnost CAR-T po léčbě anti-CD19 není doložena – navzdory tomu, že předchozí rebiopsie orofaryngu potvrdila zachovanou expresi CD19.

Pacientka nemohla být zařazena ani do specifického léčebného programu s glofitamabem, protože podle jeho aktualizovaných kritérií jsou vylučováni pacienti s transformací do lymfomu marginální zóny. Od letošního května je tedy pacientka léčena režimem Pola-BR.

KAZUISTIKA 3

Žena, ročník narození 1960 (věk v době diagnózy 62 let). V červenci 2022 u ní byl objeven objemný tumor v oblasti malé pánve s infiltrací omenta, jater a močového měchýře. První podezření padlo na ovariální karcinom, následovala radikální resekce s ureterolýzou bilaterálně, omentektomií a resekcí ileocéka. Následně byl histologicky potvrzen DLBCL typu GCB klinického stádia IVB. Po standardní léčbě 6 cykly R-CHOP v únoru 2023 byla potvrzena kompletní remise.

Po osmi měsících dochází k prvnímu relapsu s postižením pleury a apexu pravé plíce a s tumorózní expanzí do prvních dvou hrudních obratlů. Současně se nově objevila pancytopenie, zprvu považovaná za pozdní cytopenii po předchozí chemoterapii. Ukázalo se však, že příčinou je hypoplastický myelodysplastický syndrom (MDS) s komplexním karyotypem. Zpětně vyšlo najevo, že pacientka byla ve svých 15 letech podle dokumentace lokálního pracoviště sledována pro autoimunitní leukopenii, ale nikdy nebyla léčena.

Pro nyní již 63letou ženu ve velmi dobré formě (ECOG 1), která, jak uvádí, vyjde bez problémů po schodech do 8. patra, nicméně je těžce cytopenická, s časným relapsem DLBCL a komplikujícím MDS, pro který nelze podat chemoterapii, je léčba CAR-T kontraindikována. Nesplňuje kritéria pro zařazení do studií s novými léky ani do specifického léčebného programu s glofitamabem, nakonec byla na paragraf 16 schválena léčba tafasitamabem s lenalidomidem. I když pro progresi MDS musel být z kombinace vyřazen lenalidomid a pacientka od ledna do dubna letošního roku zůstávala pouze na tafasitamabu v monoterapii, dařilo se jí velmi dobře a překvapivě dosáhla částečné remise. Má proto velkou šanci, že se ji podaří dovést k autologní transplantaci krvetvorných buněk.

ZÁVĚRY PRO KLINICKOU PRAXI

Doc. Janíková závěrem shrnula, že i když ze zkušeností limitovaných na pouhé tři pacienty nelze vyvozovat nějaké obecné závěry, je možné konstatovat, že anti-CD19 monoklonální protilátka tafasitamab představuje další očekávanou a vítanou možnost léčby nehodgkinských lymfomů vznikajících z B-buněk, aktuálně DLBCL. Indikační kritéria jsou poměrně široká, s lékem se tedy dá v praxi dobře pracovat, nemá však dosud přiznanou úhradu, o kterou je nutno žádat prostřednictvím tzv. paragrafu 16.

Kombinace tafasitamabu s lenalidomidem se jeví být vcelku málo toxická. Její účinnost v reálné praxi může být poněkud odlišná od výsledků studií – jak naznačily i prezentované kazuistiky, lišit se může pravděpodobně u prvního či druhého relapsu a u relapsů následných, kdy jsou pacienti již celkově v horším stavu. *„Kupříkladu pacient z první kazuistiky ani neměl šanci na remisi dosáhnout, protože byl tafasitamabem s lenalidomidem léčen kratší dobu, než je medián času do nástupu odpovědi,“* připomněla doc. Janíková s tím, že dosavadní zkušenosti přinesly i jedno nečekané poučení, na které je třeba v praxi myslet – totiž že tuzemské zdravotní pojišťovny zatím považují předchozí léčbu anti-CD19 za kontraindikaci CAR-T terapie.

Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm s. r. o.