prolékaře.cz | 9.11.2026

doi: 10.48095/cctahd2023207

Teklistamab s nejnovějšími dvouletými daty o účinnosti a bezpečnosti v léčbě RRMM

Teklistamab with the latest two-year efficacy and safety data in the treatment of RRMM

SOUHRN: Teklistamab je první bispecifická protilátka proti antigenu zrání B-lymfocytů (BCMA) a proti receptoru CD3 na povrchu T-lymfocytů užívaná v léčbě relabujícího/refrakterního mnohočetného myelomu (RRMM). Nová dlouhodobá data prokazují jeho dlouhodobou účinnost v dosahování hlubokých léčebných odpovědí a jejich udržení v čase, a to i v prodlouženém režimu podávání na 2 týdny.

KLÍČOVÁ SLOVA: teklistamab – bispecifická protilátka – antigen zrání B-lymfocytů – CD3 T-lymfocyty –relabující/refrakterní mnohočetný myelom – léčebná opověď – minimální reziduální nemoc – přežití bez progrese onemocnění – celkové přežití – bezpečnost

SUMMARY: Teklistamab is the first-in-class bispecific antibody against B-cell maturation antigen (BCMA) and CD3 receptor on the surface of T-lymphocytes used in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). New long-term data demonstrate its sustained efficacy in achieving deep therapeutic responses and maintaining them over time, even with an extended 2-week dosing regimen.

KEY WORDS: teklistamab – bispecific antibody – B-cell maturation antigen – CD3 T-lymphocytes – relapsed/refractory multiple myeloma – treatment response – minimal residual disease – progression-free survival – overall survival – safety

ÚVOD

Standardní léčba mnohočetného myelomu zahrnuje podávání imunomodulačních látek, inhibitorů proteazomu a protilátek proti CD38. Avšak u pacientů, u nichž navzdory této léčbě došlo k progresi onemocnění, jsou možnosti další léčby omezené a její výsledky jsou obecně nepříznivé [1–4].

Slibný nový cíl v terapii relabujícího/refrakterního mnohočetného myelomu (RRMM) představuje antigen zrání B-lymfocytů (B cell maturation antigen, BCMA) [5] exprimovaný na povrchu maligních buněk B-lymfocytů mnohočetného myelomu [6].

MECHANIZMUS ÚČINKU

Teklistamab je ve své třídě první humanizovaná bispecifická protilátka založená na nezkráceném imunoglobulinu G4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA), zaměřená proti BCMA a proti receptoru CD3 exprimovanému na povrchu T-lymfocytů [6].

Díky dvojici vazebných míst je teklistamab schopen přitáhnout do blízkosti buněk BCMA+ T-lymfocyty CD3+, což vede k jejich aktivaci a následné lýze a smrti buněk BCMA+ zprostředkované secernovaným perforinem a různými granzymy uchovávanými v sekrečních vezikulech cytotoxických T-lymfocytů. K tomuto účinku dochází bez ohledu na specificitu receptoru T-lymfocytů nebo na podporu molekul třídy 1 hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) na povrchu buněk prezentujících antigen [6].

KLINICKÁ ÚČINNOST

Účinnost teklistamabu v monoterapii byla hodnocena u pacientů s RRMM v jednoramenné, otevřené multicentrické studii fáze 1/2 (MajesTEC-1). Mohli do ní být zařazeni pacienti ve výkonnostním stavu ECOG PS 0 nebo 1, kteří v minulosti absolvovali nejméně tři předchozí terapie mnohočetného myelomu obsahující inhibitor proteazomu, imunomodulancia a monoklonální protilátky proti CD38 a nebyli dosud léčeni protilátkou proti BCMA.5

Při zahájení studie mělo podle mezinárodního prognostického systému (*International Staging System* – ISS) 52 % pacientů onemocnění ve stádiu I, 35 % ve stádiu II a 12 % ve stádiu III. Cytogenetika s vysokým rizikem – del(17p), t(4;14) nebo t(14; 16) – byla přítomna u 26 % pacientů. Extramedulární plazmacytom mělo 17 % pacientů [5].

Účastníci studie dostávali zahajovací step-up dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg teklistamabu subkutánně následované udržovací subkutánní dávkou 1,5 mg/kg podávanou jednou týdně do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Medián doby mezi první a druhou *step-up* dávkou byl 2,9 dne a mezi druhou step-up dávkou a zahajovací dávkou udržovací léčby 3,1 dne.

Populaci pro studium účinnosti tvořilo 165 pacientů ve středním věku 64 let (15 % ve věku ≥ 75 let), 58 % tvořili muži. V mediánu doby sledování (14,1 mě-

prolékaře.cz | 9.11.2026

síce) byla celková léčebná odpověď (*overall response rate* – ORR) zaznamenána u 104 pacientů (63 %) – z toho velmi dobrá částečná odpověď (*very good partial response* – VGPR) nebo lepší byla dosažena u 97 pacientů (58,8 %) a úplná odpověď (*complete response* – CR) u 65 pacientů (39,4 %) [5].

Medián doby do první odpovědi byl 1,2 měsíce a do nejlepší odpovědi 3,8 měsíce. Negativity minimálního reziduálního onemocnění (při hranici citlivosti 10–5) byl dosaženo u 44 pacientů (26,7 %). Mezi 65 pacienty, kteří dosáhli odpovědi ≥ CR nebo lepší, jich nemělo minimální reziduální onemocnění 30 (46 %). Míra dosažení odpovědi byla nižší u pacientů s extramedulárním onemocněním, onemocněním ve III. stadiu a u pacientů, u kterých bylo více než 60 % kostní dřeně nahrazeno plazmatickými buňkami. Naopak vyšší byla u těch, kteří obdrželi nejvýše tři předchozí linie léčby. Jinak bylo dosahování konzistentní odpovědi napříč většinou klinicky relevantních podskupin, vč. pacientů s cytogenetickými abnormalitami s vysokým rizikem či s penta-refrakterním onemocněním [5].

Dosažené odpovědi byly trvalé a prohlubovaly se v čase – medián trvání odpovědi (*duration of response* – DOR) 18,4 měsíce, odhadovaná míra 12měsíčního DOR 68,5 %. Medián doby bez progrese onemocnění (*progression-free survival* – PFS) činil 11,3 měsíce, medián doby celkového přežití (*overal-survival* – OS) 18,3 měsíce [5].

BEZPEČNOST

U pacientů ze studie MajesTEC-1 byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně hypogamaglobulinemie (75 %), syndrom z uvolnění cytokinů (72 %), neutropenie (71 %), anémie (55 %), muskuloskeletální bolest (52 %), únava (41 %), trombocytopenie (40 %), reakce v místě injekce (38 %), infekce horních cest dýchacích (37 %), lymfopenie (35 %), průjem (28 %), pneumonie (28 %), nauzea (27 %), pyrexie (27 %), bolest hlavy (24 %), kašel (24 %), zácpa (21 %) a bolest (21 %).

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 65 % pacientů, vč. pneumonie (16 %), COVID-19 (15 %), syndromu z uvolnění cytokinů (8 %), sepse (7 %), pyrexie (5 %), muskuloskeletální bolesti (5 %), akutního poškození ledvin (4,8 %), průjmu (3 %), celulitidy (2,4 %), hypoxie (2,4 %), febrilní neutropenie (2,4 %) a encefalopatie (2,4 %) [6].

Léčbu teklistamabem je nutno zahajovat podle *step-up* dávkovacího schématu, aby se snížila incidence a závažnost syndromu z uvolnění cytokinů. Kvůli jeho riziku musí být pacienti poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení a aby denně po dobu 48 h po podání dávek v rámci step-up dávkovacího schématu sledovali známky a příznaky tohoto syndromu. Nedodržení doporučených dávek nebo dávkovacího schématu při zahajování léčby nebo při opětovném zahájení léčby po zpoždění dávek může vést ke zvýšené četnosti a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s mechanizmem účinku [6].

V rámci *step-up* schématu podávání přípravku teklistamabu se 1–3 h před každou dávkou musí podat premedikace kortikosteroidy (dexamethason 16 mg p.o nebo i.v.), antihistaminika (difenhydramin 50 mg p.o. nebo i.v. nebo jeho ekvivalent) a antipyretika (paracetamol 650–1 000 mg p.o. nebo i.v nebo jeho ekvivalent) [6].

Před zahájením léčby teklistamabem se má zvážit antivirová profylaxe s cílem zabránit reaktivaci viru *herpes zoster* [6].

TEKLISTAMAB JE ÚČINNÝ I V KOMFORTNĚJŠÍM REŽIMU DVOUTÝDENNÍHO PODÁVÁNÍ

V programu letošního červencového výročního zasedání Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) byla prezentována recentní data kohorty pacientů s RRMM, kteří ve studii fáze 1/2 MajesTEC-1 dosáhli setrvalé odpovědi – částečné (*partial response* – PR) a lepší po ≥ 4 cyklech (fáze 1) nebo ≥ CR po dobu ≥ 6 měsíců (fáze 2) – a mohli přejít při splnění podmínek definovaných protokolem, např. pro výskyt nežádoucích účinků, z užívání teklistamabu jednou týdně na méně frekventní a komfortnější režim podávání jednou za 2 týdny, popř. jednou za 4 týdny [7].

Ze 104 pacientů s léčebnou odpovědí ve studii MajesTEC-1 přešlo na dvoutýdenní režim podávání 63 pacientů – 22 z fáze 1 a 41 z fáze 2 (9 jich následně přešlo na čtyřtýdenní režim podávání). Medián věku byl 64 let, 57,1 % byli muži. Podle ISS mělo v dané kohortě s dvoutýdenním intervalem léčby 68,3 % pacientů onemocnění ve stádiu I, 27 % ve stádiu II a 3,8 % ve stádiu III. Cytogeneticky vysoce rizikové onemocnění bylo přítomno u 24,1 % pacientů. Extramedulární plazmacytom mělo 7,9 % pacientů. V minulosti absolvovali 4 linie léčby (medián), 74,6 % jich bylo triple-refrakterních a 34,9 penta-refrakterních [7].

Medián doby do přechodu od první dávky v týdenním režimu na první dávku v dvoutýdenním režimu byl 11,3 měsíce (6,8 měsíce u pacientů z fáze 1, 12,7 měsíce z fáze 2). Medián délky sledování po přechodu na méně frekventní způsob dávkování byl 12,6 měsíce [7].

U pacientů, kteří přešli na 2týdenní nebo posléze 4týdenní režim podávání, byly udržovány hluboké a trvalé odpovědi. V době přechodu mělo 54 (85,7 %) pacientů odpověď ≥ CR, 8 (12,7 %) ≥ VGPR a 1 (1,6 %) PR. Mediánu trvání odpovědi (*duration of response* – DOR) zatím nebylo dosaženo, 68,7 % pacientů, kteří přešli na méně častý režim podávání po 2, resp. 4 týdnech, si udrželo dosaženou odpověď po dobu nejméně 2 let od první odpovědi [7].

Mezi pacienty, kteří přešli na 2týdenní nebo 4týdenní režim podávání teklistamabu, bylo zaznamenáno méně nově se vyskytujících závažných infekcí stupně ≥ 3 ve srovnání s těmi, kteří užívali teklistamab každý týden (15,6 vs. 33,3 %) [7].

DVOULETÁ DATA Z LÉČBY TEKLISTAMABEM – DELŠÍ A HLUBŠÍ ODPOVĚDI V ČASE

Teklistamab disponuje v současnosti nejdelším sledováním pacientů (ze stu-

prolékaře.cz | 9.11.2026

die MajesTEC-1) mezi všemi bispecifickými protilátkami pro léčbu mnohočetného myelomu (23 měsíců) [7]. Tato nejnovější data byla prezentována rovněž v programu letošního červencového výročního zasedání (ASCO) [8].

Z původních 165 pacientů jich k 4. 1. 2023 stále pokračovalo v léčbě teklistamabem 47, z toho 42 přešlo na 2týdenní režim podávání (9 posléze na 4týdenní režim) a 41 si jich po přechodu udržovalo hlubokou odpověď [8].

Celková míra dosažených léčebných odpovědí po 23 měsících dosáhla 63 % – 45,5 % ≥ CR, 13,9 % VGPR, 3,6 % PR. Medián času do dosažení ≥ CR je 4,6 měsíce. Lepších výsledků dosahují pacienti s ≤ 3 předchozími liniemi léčby oproti těm léčeným v minulosti již víc než třikrát (ORR 74,4 vs. 59,0 %). U pacientů s vysoce rizikovou cytogenetikou anebo extramedulárním postižením ORR činí 53,3 %. Medián DOR se zvýšil na 22 měsíců (27 měsíců u pacientů s ≥ CR), medián PFS dosáhl 11 měsíců (27 měsíců u pacientů s ≥ CR) [8].

Z 42 pacientů hodnotitelných po 100 dnech jich 34 (81 %) bylo negativních na přítomnost minimálního reziduálního onemocnění (při hranici citlivosti 10^{-5}). Z 54 pacientů hodnotitelných kdykoli během sledování mělo negativní minimální reziduální nemoc 44 (81,5 %) [8].

Z hlediska bezpečnosti byly v průběhu dvouletého sledování nejčastějšími nežádoucími účinky cytopenie, infekce a syndrom uvolnění cytokinů – jeho výskyt stejně jako výskyt syndrom imunitního efektorového neurotoxického syndromu byl plně v souladu s předchozími bezpečnostními poznatky.

Infekce se vyskytly u 132 (80 %) pacientů, z toho u 55,2 % stupně 3–4. Četnost vzniku nových závažných infekcí stupně ≥ 3 se snižovala v průběhu času a korespondovala s dobou přechodu pacientů na méně frekventní 2týdenní režim podávání [8].

Nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky (1 pacient) nebo ukončení léčby (8 pacientů, z toho 5 z důvodu infekce) byly jen ojedinělé. V průběhu sledování při léčbě došlo k 7 úmrtím (4 v důsledku onemocnění COVID-19, n = 8, vč. 5 kvůli infekci). Nebyly hlášeny žádné nové signály ohledně bezpečnosti [8].

Literatura

1. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol 2016;175(2):252–264.
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Hemasphere 2021;5(2):e528.
3. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple myeloma, version 3.2021, NCCN clinical practice guidelines in on-cology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(12):1685–1717.
4. 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.
5. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6): 495–505
6. Souhrn údajů o přípravku Tecvayli. [online]. Dostupné z: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_cs.pdf.
7. Usmani S, et al. Presented at the 2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual.
8. van de Donk N, et al. Presented at the 2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual (Poster #8011).

Článek vznikl za podpory společnosti Janssen – Cilag s.r.o.
CP-407319

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