

Daratumumab v kombinovanej liečbe mnohopočetného myelómu

MUDr. Lubica Harvanová, PhD., doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD., prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Univerzitnej nemocnice a Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava

Monoklonálne protilátky patria medzi najviac skúmané terapeutické komponenty v onkológii a predstavujú dôležitú skupinu liekov s novým mechanizmom účinku v liečbe mnohopočetného myelómu (MM). Daratumumab je monoklonálna protilátka proti antigénu CD38, ktorá ukázala pozoruhodnú antimyelómovú aktivitu a dobrú toleranciu v klinických štúdiách. Daratumumab preukázal bezprecedentnú účinnosť aj v monoterapii, ale jeho použitie je aj v kombinovaných režimoch. V prípade, že sa anti-CD38 protilátky kombinujú s imunomodulačnými látkami alebo inhibítormi proteazómu, možno ešte aj u pacientov s relabovaným/refraktérnym MM dosiahnuť hlboké liečebné odpovede a predĺženie prežívania bez progresie. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria reakcie spojené s infúziou, ktoré sa najčastejšie vyskytujú počas prvej infúzie. Na základe týchto skutočností bol daratumumab v monoterapii schválený Európskou liekovou agentúrou (EMA) u pacientov s relabovaným alebo refraktérnym MM, ktorí už absolvovali liečbu imunomodulačnou látkou a inhibítorom proteazómu a pri poslednej liečbe došlo k progresii ochorenia. V roku 2017 bol daratumumab navyše schválený v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom alebo bortezomibom a dexametazónom u pacientov, ktorí absolvovali aspoň jednu predchádzajúcu líniu. V tomto prehľadovom článku sumarizujeme mechanizmus účinku daratumumabu, výsledky klinických štúdií, ako aj praktické odporúčania na manažment interferencie anti-CD38 protilátok pri určitých laboratórnych vyšetreniach, ako sú vyhodnocovanie liečebnej odpovede a príprava kompatibilnej transfúzie.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm, daratumumab, kombinovaná liečba, monoklonálna protilátka

Daratumumab combination therapy for multiple myeloma

Monoclonal antibodies are currently the most investigated therapeutic compounds in oncology and are an important new class of agents with unique mechanisms of action in the treatment of multiple myeloma (MM). Daratumumab is a CD38 monoclonal antibody that has demonstrated substantial activity and good tolerability in clinical trials. Daratumumab showed remarkable single-agent activity, but is also an attractive partner in combination regimens. Indeed, deep responses and prolonged progression-free survival can be achieved in relapsed/refractory MM patients when CD38 antibodies are combined with immunomodulatory agents or proteasome inhibitors. Infusion-related reactions, which typically occur during the first infusion, are the most frequent adverse events. On the basis of these findings, daratumumab monotherapy was approved by the European Medical Agency in patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy. In 2017 daratumumab was approved in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the patients who have received at least one prior therapy. Our review provides an overview of the mechanism of action and results from the daratumumab clinical trials conducted to date, as well as practical management considerations for the interference of CD38 antibodies with certain laboratory assays, which may complicate response evaluation and blood compatibility testing.

Key words: multiple myeloma, daratumumab, combination therapies, monoclonal antibody

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(3):216-220

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) predstavuje asi 1 % všetkých nádorových ochorení a približne 10 % hematologických malignít. Počet pacientov s týmto hematologickým ochorením sa neustále zvyšuje a podľa najnovších analýz došlo celosvetovo od roku 1990 do roku 2016 k 126-percentnému nárastu incidencie tohto ochorenia (1). Zavedením autológnej transplantácie a nových liekov, ako sú imunomodulačné látky a inhibítory proteazómu, sa liečebné výsledky a prežívanie týchto pacientov dramaticky zvýšili (2). Avšak aj napriek týmto

liečebným pokrokom väčšina pacientov s MM relabuje a obdobie remisie sa s každou následnou liečbou postupne skracuje. Pacienti, ktorí už vyčerpali liečbu bortezomibom a imunomodulačnými liekmi (talidomid a lenalidomid), majú zlú prognózu s očakávaným mediánom intervalu bez ochorenia 5 mesiacov a mediánom celkového prežívania 9 mesiacov (3). Preto je neustále potreba zavádzania ďalších nových účinných liečebných modalít s novým mechanizmom účinku. V poslednom desaťročí sa imunoterapia, ktorá je zameraná na zapojenie imunitného systému do boja

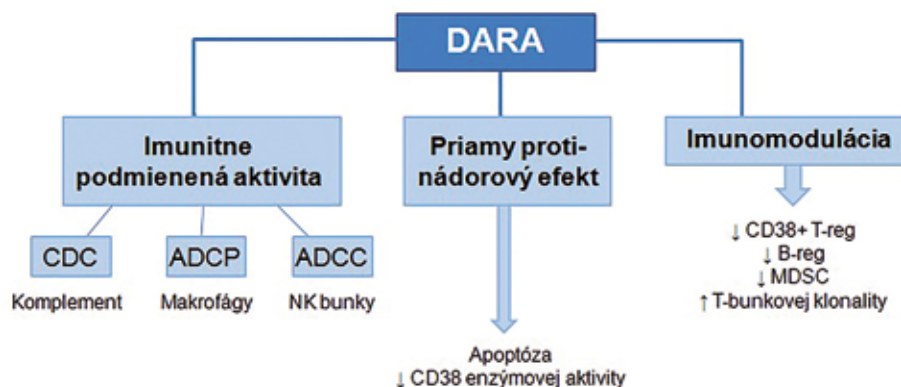
proti malígnym bunkám, stala atraktívnym mechanizmom v protinádorovej liečbe. Monoklonálne protilátky (MoAb) sú v súčasnosti najviac skúmaným terapeutickým komponentom v onkológii. Trvalo sto rokov, kým sa prešlo od konceptu „magic bullet“ k zavedeniu monoklonálnych protilátok do praxe. Prvou MoAb bol v roku 1997 rituximab, ktorý sa používa v liečbe lymfoproliferatívnych ochorení. Až v roku 2015 bola schválená Americkou liekovou agentúrou (FDA) prvá monoklonálna protilátka daratumumab na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom.

Ciel' a mechanizmus účinku daratumumabu

Daratumumab je ľudská monoklonálna protilátka typu imunoglobulínu G1 (IgG1 κ) vyrábaná pomocou technológie rekombinantnej DNA. Antigén CD38 bol považovaný za marker diferenciácie a aktivácie lymfocytov, neskôr sa používal ako fenotypový marker v klasifikácii T- a B-bunkových malignít a v súčasnosti ako sľubný cieľ v imunoterapii. Ľudský CD38 gén je lokalizovaný na 4. chromozóme (4p15) a CD38 antigén je transmembránový proteín s molekulovou hmotnosťou 46 kDa. Vo vysokej miere je exprimovaný na myelómových bunkách a v nižších koncentráciách aj na normálnych lymfoidných a myeloidných bunkách, ako aj na erytrocytoch a trombocytoch. Okrem toho sa v nízkych koncentráciách nachádza aj na nehematopoetických bunkách (Purkyňove bunky, epiteliálne bunky prostaty, β -bunky pankreasu, osteoklasty, retinálne bunky a bunky hladkého a priečne pruhovaného svalstva) (4). Expresia CD38 antigénu je spojená aj s rôznymi ochoreniami, ako sú HIV infekcia, autoimunitné ochorenia, diabetes mellitus II. typu, osteoporóza a rakovina. Z hematologických malignít je to najmä mnohopočetný myelóm a chronická lymfocytová leukémia, Waldenströmová makroglobulinémia, primárna systémová amyloidóza a niektoré typy leukémií (5). CD38 antigén má dve základné funkcie: 1) receptor zúčastňujúci sa na medzibunkových interakciách a transmembránovej signalizácii; 2) ektoenzým zasahujúci do regulácie vnútrobunkovej koncentrácie vápnika a katabolizmu extracelulárnych nukleotidov (6).

Vzhľadom na relatívne vysokú koncentráciu CD38 antigénu na myelómových bunkách v kombinácii s jeho úlohou receptora a ektoenzýmu je CD38 potenciálnym terapeutickým cieľom liečby pacientov s myelómom. Pred viac ako 25 rokmi bolo vytvorených viacero anti-CD38 protilátok, ale tieto chimérické a humanizované protilátky neboli klinicky testované. Až v roku 2008 bol daratumumab prvou anti-CD38 protilátkou použitou u pacientov s myelómom a zároveň bol aj prvou schválenou monoklonálnou protilátkou v liečbe týchto pacientov. Medzi ďalšie sľubné testo-

Schéma. Mechanizmus účinku daratumumabu



vané anti-CD38 molekuly patrí isatuximab (IgG1-kappa, chimérická) a MOR202 (IgG1-lambda, ľudská).

Daratumumab účinkuje na myelómové bunky viacerými mechanizmami, jednak klasickou cestou cez bunky imunitného systému, jednak priamym protinádorovým a imunomodulačným účinkom (schéma). Cytotoxická reakcia závislá od protilátok (ADCC) je zničenie bunky označenej protilátkou prostredníctvom cytotoxických granúl uvoľnených z efektorových buniek. Efektorovými bunkami môžu byť NK bunky, neutrofil, eozinofily, dendritické bunky, makrofágy a monocyty. Cytotoxicita závislá od komplementu (CDC) je ďalší mechanizmus, kedy protilátka naviazaná na cieľovú bunku spustí aktiváciu komplementu, výsledkom čoho je lýza bunky a bunková smrť. Bunková smrť následkom od protilátky závislej bunkovej imunity (ADCP) je spôsobená makrofágmi. Daratumumab má aj priamy protinádorový účinok indukciou apoptózy a inhibíciou CD38 ektoenzýmovej aktivity. Navyše daratumumab má aj imunomodulačný efekt cez eradikáciu CD38-exprimujúce regulačné T, regulačné B a myeloidné supresorové bunky (MDSC) a zároveň bola pozorovaná zvýšená T-bunková klonalita (5).

Monoterapia daratumumabom

Na rozdiel od elotuzumabu daratumumab preukázal účinnosť aj v monoterapii. Účinnosť a bezpečnosť daratumumabu v monoterapii v dávke 16 mg/kg bola sledovaná v dvoch klinických štúdiách fázy I/II (GEN501 a SIRIUS). V súhrnnej analýze týchto štúdií u ťažko predliečených pacientov (medián predchádzajúcich línii = 5) bola dosiahnutá celková liečebná odpoveď (ORR) 31,1 %

s mediánom trvania liečebnej odpovede 7,6 mesiaca. Medián prežívania bez progresie (PFS) bol štyri mesiace, medián celkového prežívania (OS) bol 20,1 mesiaca. Liečebné odpovede boli pozorované nezávisle od renálnej insuficiencie, prítomnosti extramedulárneho plazmocytómu, vysokorizikovej cytogenetiky, vyššieho veku alebo trojito- či štvorito-refrakterity ochorenia na predchádzajúcu liečbu. Dôležitým zistením bolo aj zlepšenie celkového prežívania pacientov s minimálnou alebo stabilnou odpoveďou oproti non-respondérom (OS: 18,5 vs. 3,7 mesiaca) aj napriek tomu, že väčšina pacientov (87 %) bola už dvojito-refraktérna na predchádzajúcu liečbu (7 – 9).

Toxicita daratumumabu bola minimálna, dobre manažovateľná a väčšina nežiaducich účinkov bola očakávaná u takto predliečenej skupiny pacientov. Hlavným nežiaducim účinkom, podobne ako pri ostatných monoklonálnych protilátkach, boli reakcie spojené s infúziou (IRRs), ktoré sa vyskytli u 48 % pacientov. Príznaky zahŕňali najmä symptomatológiu zo strany respiračného systému, ako sú opuch nosovej sliznice, kašeľ, alergická rinítida, dráždenie v hrdle, bronchospazmus a dyspnoe. Z nerespiračných IRRs to bola nauzea a triaška. Iba u 2,7 % pacientov sa vyskytla IRRs \geq 3. stupňa. Väčšina reakcií bola pozorovaná počas 1. infúzie (95,8 %) a bola dobre manažovateľná s pre- a post-infúznou medikáciou zahŕňajúcou kortikoidy, antihistaminiká a antipyretiká (9). Aj s ohľadom na riziko týchto reakcií je potrebné pomalé podávanie daratumumabu. S cieľom skrátenia času infúzie bola koncipovaná aktuálne prebiehajúca I. fáza klinickej štúdie so subkutánnym podaním daratumumabu v kombinácii s rekombinantnou ľudskou hyaluronidázou (10).

Na základe týchto výsledkov Európska lieková agentúra (EMA) schválila v máji 2016 daratumumab v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom (RRMM), u ktorých predchádzajúca liečba zahŕňala inhibitor proteazómu a imunomodulačnú látku a pri poslednej liečbe došlo k progresii ochorenia.

Kombinovaná liečba

Kombinácie viacerých liekov s rôznym mechanizmom účinku dosahujú hlbšie liečebné odpovede, ako aj dlhšie prežívanie v porovnaní s monoterapeutickými režimami. Kombinované režimy účinkujú cez viaceré patologické dráhy a zabráňujú úniku malígnych buniek a vytvoreniu rezistentných klonov. Tento princíp je aplikovateľný aj pre monoklonálne protilátky, kde v rámci kombinácie s inými liekmi bol dosahovaný lepší liečebný efekt v porovnaní s monoterapiou. Kombinované režimy monoklonálnej protilátky s konvenčnou chemoterapiou alebo novými liekmi je už štandardnou liečbou pri viacerých hematologických malignitách, ako sú non-Hodgkinov lymfóm, chronická lymfocytová leukémia alebo aj solídne nádory ako rakovina prsníka a kolorektálny karcinóm.

Kombinácia s imunomodulačnými látkami

Kombinácia anti-CD38 monoklonálnej protilátky s imunomodulačnými látkami (IMiDs), ako sú lenalidomid a pomalidomid, značne zvýšila NK bunkami sprostredkovanú ADCC. Zosilnenie tohto účinku je hlavne v dôsledku schopnosti IMiDs zvýšiť aktivitu aj počet NK buniek. Navyše IMiDs podporujú tumoricídnu aktivitu makrofágov a zvyšujú ADCP, naopak, nemajú vplyv na CDC. V rámci predklinických údajov sa ukázalo, že IMiDs majú synergický efekt s daratumumabom aj pri IMiD-refraktérnych tumoroch, čo naznačuje, že imunitný systém týchto pacientov môže ešte stále odpovedať na imunomodulačný efekt týchto liekov (11).

Na základe predklinických údajov o potenciácii antimyelómového účinku daratumumabu imunomodulačnou

látkou lenalidomidom boli koncipované aj klinické štúdie. Prvou štúdiou testujúcou kombináciu daratumumabu s lenalidomidom a dexametazónom (DRd) bola štúdia fáza I/II (GEN503), kde v druhej časti bolo liečených 32 pacientov s RRMM s mediánom dvoch predchádzajúcich línii. Celková liečebná odpoveď bola dosiahnutá u 81 % pacientov, pričom 25 % pacientov dosiahlo „stringent“ kompletnú remisiu (sCR), 9 % pacientov CR a 28 % dosiahlo veľmi dobrú parciálnu remisiu (VGPR). Čas do progresie a celkové prežívanie v 24 mesiacoch dosiahlo 69 %, resp. 78 % pacientov (12).

Na základe týchto výsledkov prebehla III. fáza randomizovanej štúdie POLLUX porovnávajúca lenalidomid s dexametazónom s alebo bez daratumumabu (DRd vs. Rd) u relabovaných/refraktérnych pacientov s myelómom. Do štúdie bolo zaradených 569 pacientov s mediánom jednej predchádzajúcej línie. Signifikantne vyššie ORR boli pozorované v ramene s daratumumabom oproti kontrolnej skupine (92,9 vs. 76,4 %; $p < 0,001$), podobne ako aj počet kompletných a lepších odpovedí (43,1 vs. 19,2 %; $p < 0,001$). Daratumumab signifikantne zvýšil aj podiel MRD (minimal residual disease) negatívnych remisii (22,4 vs. 4,6 %; prah. hodnota 10^{-5}). Prehĺbenie liečebných odpovedí sa odrazilo aj v lepšom PFS (hazard ratio – HR 0,37; PFS v 12 mesiacoch 83,2 vs. 60,1 %). Podobne aj pacienti s vysokorizikovou cytogenetikou profitovali z pridania daratumumabu (PFS 22,6 vs. 10,2 mesiaca) (13).

Na základe týchto výsledkov EMA v apríli 2017 schválila daratumumab v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s MM, ktorí absolvovali aspoň jednu predchádzajúcu líniu.

Pomalidomid je ďalšia generácia imunomodulačných látok, ktorá má v porovnaní s lenalidomidom silnejší imunomodulačný účinok. V 2. fáze klinickej štúdie došlo po pridaní daratumumabu k pomalidomidu s dexametazónom (DPd) k zdvojnásobeniu liečebných odpovedí v porovnaní s dupletom Pd (14).

Na základe týchto údajov zatiaľ Americká lieková agentúra (FDA) v júni 2017 schválila kombináciu DPd pre pa-

cientov s MM, ktorí absolvovali aspoň dve liečebné línie vrátane imunomodulačnej látky a inhibítora proteazómu.

Kombinácia s inhibítormi proteazómu

Kombinácia daratumumabu s bortezomibom má podobne synergický efekt v cytotoxicite závislej od protilátky (11). Do III. fázy klinickej štúdie CASTOR, ktorá skúmala efekt pridania daratumumabu k režimu bortezomib a dexametazón, bolo zaradených 498 pacientov s mediánom dvoch predchádzajúcich línii. Podobne ako pri predchádzajúcej štúdiu POLLUX pridanie daratumumabu signifikantne zvýšilo ako ORR (83 vs. 63 %; $p < 0,0001$), tak prakticky zdvojnásobilo počet VGPR (59 vs. 29 %; $p < 0,0001$) aj kompletných remisii a lepších odpovedí (19 vs. 9 %; $p = 0,0012$). Daratumumab taktiež signifikantne predĺžil medián PFS (61 % zníženie rizika progresie či úmrtia, HR 0,39) (15), čo bolo aj odrazom dosiahnutia väčšieho množstva MRD negatívnych odpovedí v ramene s daratumumabom (7,2 vs. 1,6 %; prah. hodnota 10^{-5}). V subanalýze skupín z pridania daratumumabu profitovali všetky skupiny vrátane starších alebo vysokorizikových pacientov alebo pacientov už predliečených bortezomibom (16).

Prehľad najvýznamnejších klinických štúdií s daratumumabom zobrazuje tabuľka 1. Rozdiely v hĺbke a dĺžke trvania odpovedí v rámci klinických štúdií CASTOR a POLLUX môžu byť vysvetlené režimom, ku ktorému bol pridaný daratumumab, rozdielmi v dizajne štúdie CASTOR a POLLUX (kontinuálna liečba lenalidomid a dexametazón vs. fixné trvanie liečby bortezomib a dexametazón) a v charakteristike pacientov (viac predchádzajúcich línii u pacientov v štúdiu CASTOR a viac pacientov so štandardnou cytogenetikou v štúdiu POLLUX).

Predbežné údaje ukazujú, že daratumumab možno úspešne kombinovať aj s druhogeneračným proteázomovým inhibítormi karfilzomib (17).

Na základe týchto výsledkov EMA v apríli 2017 schválila daratumumab v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom u pacientov s MM, ktorí absolvovali aspoň jednu predchádzajúcu líniu.

Kombinácia so štandardnou liečbou u pacientov nevhodných na transplantáciu

Trojkombinácia VMP (bortezomib, melfalan, prednizón) je často používaný režim u starších pacientov s MM nevhodných na autológnu transplantáciu. Nakoniec však pacienti časom vyvinú rezistenciu na tento liečebný režim. V predklinických štúdiách zlepšil daratumumab antitymelómový efekt režimu VMP, čo ukazuje na významný potenciál zlepšenia klinických výsledkov u pacientov s MM. Dosiaľ najdôležitejším klinickým výstupom je jeho zaradenie do štvorkombinácie v štúdiu fázy III ALCYONE u novodiagnostikovaných pacientov nevhodných na transplantáciu, kde bol k súčasnému štandardu liečby – režimu VMP pridaný daratumumab. Pridanie daratumumabu znamenalo významné zníženie rizika progresie (PFS v 18 mesiacoch bol v skupine s daratumumabom 71,6 vs. kontrolné rameno 50,2 %; HR 0,5), zvýšenie celkových liečebných odpovedí (90,9 vs. 73,9 %; $p < 0,001$), zvýšenie počtu kompletných remisí (42,6 vs. 24,4 %; $p < 0,001$) vrátane zvýšenia MRD negativity (22,3 vs. 6,2 %; $p < 0,001$) (18).

Na základe týchto výsledkov zatiaľ americká FDA v máji 2018 schválila daratumumab v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom u novodiagnostikovaných pacientov nevhodných na transplantáciu.

Ostatné kombinácie

Kyselina all-trans retinová (ATRA) zvyšuje expresiu CD38 a znižuje expresiu inhibítorov komplementu CD55 a CD59 na MM bunkách, čo vedie k značne zlepšenej daratumumabom sprostredkovanej ADCC a CDC (19). Tieto účinky boli zaznamenané aj pri myelómových bunkách so získanou rezistenciou na daratumumab (20). Aktuálne prebiehajú klinické štúdie s ATRA u pacientov refraktérnych na daratumumab.

Podobne histón-deacetylázový inhibítor panobinostat indukuje up-reguláciu CD38 na MM bunkách, čo vedie k zvýšenej reakcii ADCC (21). V súčasnosti sa hľadajú ďalšie možnosti, ako zvýšiť funkciu efektorových buniek, a tak aktívovať imunitný systém cez ADCC/ADCP.

Tabuľka 1. Prehľad najvýznamnejších klinických štúdií s daratumumabom

Štúdia	Liečba	Fáza	Pacienti (n)	Línie (medián)	ORR (%)	MRD neg. (10^{-5}), %	PFS (medián)	IRR (%)
GEN501 ⁽⁷⁾	Dara	I/II	72	4	36	NA	5,7 mes.	71
SIRIUS ⁽⁸⁾	Dara	II	106	5	29	NA	3,7 mes.	43
GEN503 ⁽¹²⁾	Dara/Len/Dex	I/II	32	2	88	NA	18 mes.: 72 %	56
CASTOR ⁽¹⁵⁾	Dara/Bor/Dex	III	498	2	83	7,2	12 mes.: 90,7 %	45
POLLUX ⁽¹³⁾	Dara/Len/Dex	III	569	1	93	22,4	12 mes.: 83,2 %	48
ALCYONE ⁽²⁰⁾	Dara/VMP	III	706	0	90,9	22,3	18 mes.: 71,6 %	28
EQUULEUS ⁽¹⁴⁾	Dara/Pom/Dex	Ib	103	4	60	29	12 mes.: 42 %	50

Tabuľka 2. Zoznam niektorých aktuálne prebiehajúcich klinických štúdií s daratumumabom

Klinická štúdia	Indikácia	Fáza	NCT ID číslo
Dara-RVd vs. RVd	NDMM	II	NCT02874742
Dara/Kar/Len/Dex	NDMM	II	NCT03290950
Dara/Pom/Dex	RRMM	I/II	NCT01665794
Dara s.c. vs. i.v.	RRMM	III	NCT03277105
Dara s.c.	SMM - HR	III	NCT03301220
Dara/Vene/Dex/±Bor	RRMM	II	NCT03314181
Dara/Kar/Dex vs. Kd	RRMM	III	NCT03158688

Vysvetlivky: RVd – lenalidomid, bortezomib, dexametazón; Dara – daratumumab; Kar – karfilzomib; Len – lenalidomid; Pom – pomalidomid; Vene – venetoklax; NDMM – novodiagnostikovaný MM; RRMM – relabovaný/refraktérny MM; SMM – smouldering MM

Prehľad najvýznamnejších aktuálne prebiehajúcich klinických štúdií s daratumumabom zobrazuje tabuľka 2.

Manažment špeciálnych aspektov pri liečbe daratumumabom

Krvné transfúzie

Daratumumab sa viaže aj na CD38 na povrchu diagnostických aj darcovských erytrocytov, a preto môže spôsobovať polymorfný obraz panreaktivity v nepriamom antiglobulínovom teste (NAT), ktorého falošná pozitivita môže pretrvávajúť ešte aj 6 mesiacov po ukončení liečby daratumumabom. Pozoruhodné je, že väčšina pacientov má negatívny priamy antiglobulínový test (PAT), čo je vysvetlené rýchlym odstránením CD38 z povrchu erytrocytov (22). *In vivo*, podanie daratumumabu bolo spojené s miernym poklesom hemoglobínu približne o 16 g/l a kompenzačným vzostupom retikulocytov, čo je pravdepodobne spôsobené klírensom erytrocytov s naviazaným daratumumabom v slezine (23). Dôležité je, že vyšetrenie ABO a Rh systému nie je ovplyvnené daratumumabom. Daratumumab nespôsobuje potransfúzne reakcie.

Odporúčania pre pacientov liečených daratumumabom (5, 23):

- pred začatím liečby daratumumabom je potrebné vyšetrenie fenotypu alebo genotypu erytrocytov,
- pacient liečený daratumumabom by mal byť vybavený preukazom, ktorý by mal obsahovať údaje o krvnej skupine (ABO, Rh systém), ako aj fenotyp erytrocytov a zároveň informáciu o možnej interferencii daratumumabu s NAT pre potreby imunohematologického laboratória,
- v núdzových prípadoch je možné použiť DTT (dithiotreitolový test), ktorý rozruší väzbu daratumumabu na erytrocyty. Táto metóda však nie je bežne dostupná a navyše deštruuje antigény Kell,
- pacienti liečenému daratumumabom je potrebné v prípade potreby transfúzie zabezpečiť a) ABO/Rh kompatibilné transfúzie, fenotypovo alebo genotypovo zhodné b) ABO/Rh kompatibilnú, K-negatívnu jednotku po vylúčení alebo identifikovaní aloprotilátok použitím DTT reagensii.

Hodnotenie liečebnej odpovede

Daratumumab je IgG1 kappa monoklonálna protilátka, preto môže mi-

grovať spolu s pacientovým monoklonálnym gradientom a viesť k arteficiálnemu nadhodnoteniu odpovede alebo imitovať prítomnosť M-gradientu, ktorý už však nie je prítomný, a tak falošne podhodnocovať množstvo kompletných remisíí. Koncentrácia daratumumabu je ekvivalentná 1 g/l. Daratumumab neovplyvňuje vyšetrenie voľných ľahkých reťazcov. U pacientov s M-gradientom IgG kappa v hodnote pod 2 g/l na vyhodnotenie liečebnej odpovede je potrebné použitie testu DIRA, ktorý dokáže odlišiť terapeutický a pacientov M-gradient. Pri teste sa využíva myšacia anti-daratumumabová protilátka, ktorá posunie daratumumab mimo oblastí, kde migruje pacientov M-gradient (5, 23).

Záver

Daratumumab sa stal prvou monoklonálnou protilátkou schválenou v liečbe mnohopočetného myelómu tak v monoterapii, ako aj v kombinovanej liečbe. Toxicita je minimálna, dobre manažovateľná a najčastejším nežiaducim účinkom sú reakcie spojené s infúziou, ktoré sa vyskytujú počas prvej infúzie a iba v ojedinelých prípadoch si vyžadujú prerušenie liečby. Aktuálne prebiehajúviaceré klinické štúdie sledujúce úlohu anti-CD38 MoAb v indukčnej, konsolidáčnej a udržiavacej liečbe pacientov s MM, či už vhodných, ale aj nevhodných na transplantáciu. Pri liečbe daratumumabom je dôležitá vzájomná komunikácia klinických a laboratórných pracov-

níkov, či už pri vyhodnocovaní liečebnej odpovede alebo príprave transfúzneho prípravku.

Literatúra

1. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018 May 16. [Epub ahead of print].
2. Kumar S, Rajkumar S, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111(5):2516-2520.
3. Kumar S, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy with IMiDs and Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Study. *Leukemia.* 2012;26(1):149-157.
4. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk Res.* 2001;25(1):1-12.
5. Van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood.* 2018;131(1):13-29.
6. Lee H. Structure and enzymatic functions of human CD38. *Mol Med.* 2006;12(11-12):317-323.
7. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-1219.
8. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1551-1560.
9. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):37-44.
10. Usmani S, Nahi H, Mateos MV, et al. Openlabel, multicenter, dose escalation phase 1b study to assess the subcutaneous delivery of daratumumab in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (PAVO). *Blood.* 2016;128(22). Abstract 1149.
11. Nijhof IS, Groen RW, Noort WA, et al. Preclinical evidence for the therapeutic potential of CD38-targeted immunochemotherapy in multiple myeloma patients refractory to lenalidomide and bortezomib. *Clin Cancer Res.* 2015;21(12):2802-2810.
12. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(14):1821-1828.
13. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al; POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375(14):1319-1331.
14. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2017;130(8):974-981.
15. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al; CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-766.
16. Avet-Loiseau H, Casneuf T, Chiu C, et al. Evaluation of minimal residual disease (MRD) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone. *Blood.* 2016;128(22). Abstract 246.
17. Jakubowiak AJ, Chari A, Lonial S, et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MMY1001): an open-label, phase 1b study. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl 15):8000.
18. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378(6):518-528.
19. Nijhof IS, Groen RW, Lokhorst HM, et al. Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by all-trans retinoic acid improves the efficacy of daratumumab. *Leukemia.* 2015;29(10):2039-2049.
20. Nijhof IS, Casneuf T, van Velzen J, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. *Blood.* 2016;128(7):959-970.
21. Garcí'a-Guerrero E, Gogishvili T, Danhof S, et al. Panobinostat induces CD38 upregulation and augments the antimyeloma efficacy of daratumumab. *Blood.* 2017;129(25):3386-3388.
22. Sullivan HC, Gerner-Smidt C, Nooka AK, et al. Daratumumab (anti-CD38) induces loss of CD38 on red blood cells. *Blood.* 2017;129(22):3033-3037.
23. Moreau P, van de Donk NW, San Miguel J, et al. Practical Considerations for the Use of Daratumumab, a Novel CD38 Monoclonal Antibody, in Myeloma. *Drugs.* 2016;76(8):853-67.

MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, UN a SZU, Bratislava
Antolská 11, 851 07 Bratislava
lubica.roziakova@gmail.com