

# Hematologie

# 3

Newsletter České hematologické společnosti ČLS JEP

2020

## **Z obsahu...**

**XIX. česko-slovenská konference laboratorní hematologie  
& XIX. pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií,  
Hradec Králové 10.–11. 9. 2020**

**53. výroční cytogenetická konference**

**Novinky v hematologii 2020 – seminář  
Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno**



# Obsah Hematologie 3/2020

- 3** Slovo úvodem
- 4** XIX. česko-slovenská konference laboratorní hematologie & XIX. pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií, Hradec Králové 10.–11. 9. 2020
- 7** 53. výroční cytogenetická konference  
Helena Urbánková
- 9** Informace o projektu síť EuroBloodNet
- 10** Novinky v hematologii 2020 – seminář Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno  
Lukáš Semerád
- 12** Stav léčby pomocí komerčních CAR-T preparátů v České republice  
František Folber, Robert Pytlík, Jiří Šrámek, Jan Starý
- 14** Léčba CAR-T lymfocyty  
František Folber
- 22** Bispecifické protilátky v léčbě non-Hodgkinských lymfomů  
Jana Mihályová, Katarína Hradská, Tomáš Jelínek, Roman Hájek



[www.roche.cz](http://www.roche.cz)

Přišel čas na změnu v 1. linii léčby pacientů s folikulárním lymfomem

**GAZYVARO JE VÁM K DISPOZICI.**

Základní informace o přípravku GAZYVARO | M-CZ-00000828



**GAZYVARO™**  
obinutuzumab

## Slovo úvodem

---

*Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí přátelé, ani v covidové době se hematologický život nezastavil, ale samozřejmě situace má stále daleko k normálu. Jarní výborová schůze byla nakonec v prezenční podobě zrušena, byla virtuální a stejně tak další dvě schůze. Výborovou schůzi, plánovanou na 12. 10. 2020, se podařilo uskutečnit v klasické prezenční podobě. Bohužel, někteří vysoce postavení lidé na Ministerstvu zdravotnictví, se kterými jsme měli něco, jak se říká, předjednáno, tam již nejsou.*

*Přesto se pokusíme dořešit všechny záležitosti, které jsme měli pro letošní rok v plánu. Je to zvláště problematika léků na § 16, budeme se zabývat organizací kongresů, i když tam je stále*

*mnoho nejasného, nevíme, jak se epidemiologická situace bude vyvíjet, problematikou našeho časopisu Transfuze a hematologie dnes, problematikou, kterou řeší Laboratorní sekce, a také našimi diagnosticko-léčebnými doporučeními, Červenou knihou, která musí letos vyjít. Řada z nás také strávila poměrně hodně času studováním různých materiálů ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv a psaním posudků.*

*Přeji Vám pokud možno příjemný podzim,  
s mnoha pozdravy Váš Jiří Mayer  
Předseda České hematologické společnosti  
České lékařské společnosti J. E. Purkyně*

# XIX. česko-slovenská konference laboratorní hematologie & XIX. pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií, Hradec Králové 10.–11. 9. 2020

Obě konference se konaly, shodou okolností, již po 19. Obě setkání řeší blízkou problematiku a zajímají podobnou skupinu pracovníků s blízkým vztahem k hematologii, pokusili jsme se konference propojit tak, aby se uskutečnily v jednom místě a přímo na sebe navazovaly.

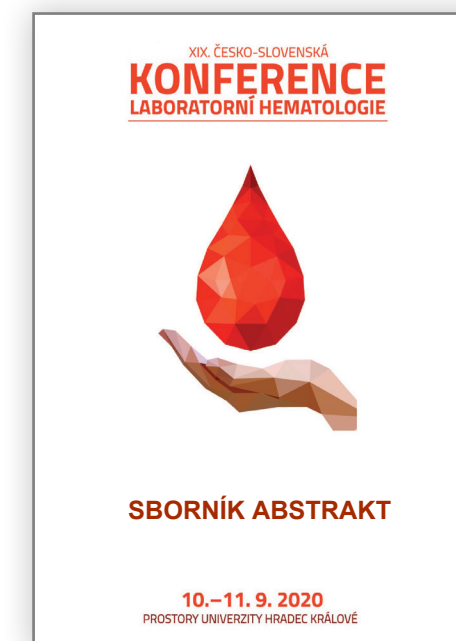
Konference se letos konaly až v termínu 10.–11. září 2020 ve velké aule Univerzity Hradec Králové, tedy v neobvyklém termínu v roce atypickém i pro konání odborných akcí a konferencí. Měli jsme to štěstí, že naše setkání se mohlo uskutečnit ještě bez významných epidemiologických omezení. Přednášky zahraničních řečníků byly prezentovány on-line.

## XIX. pracovní konference na téma monoklonálních gamapatií

Zvláštní pozornost byla tentokrát věnována minimálnímu reziduálnímu onemocnění. Program konference nabídl posluchačům zajímavé spektrum

přednášek od těch zaměřených na výzkumnou činnost přes edukační až po praktické pohledy na diagnostiku a terapii pacientů s monoklonálními gamapatiemi. Zaujala sdělení výzkumných týmů jako např. informace o plánovaném společném projektu CMG a Univerzity Pardubice cíleném na analýzu imunoproteomu

nemocných s mnohočetným myelomem v období remise onemocnění, nebo optimistické sdělení hradecké výzkumné skupiny o úspěších v izolaci a následné chromatografické analýze volných lehkých řetězců k detekci a monitoringu minimální reziduální choroby, do budoucna jedna z možných nadějných cest dosažení vysoké





citlivosti při průkazu monoklonální gamapatie. Kazuistiky „Tři příběhy lehkých řetězců aneb jenom číslo nestačí“ poutavou formou upozornily na každodenní praxi, originalitu každého pacienta a předpoklad, že lékaři i laboratorní pracovníci přemýšlí a musí přemýšlet v mnoha souvislostech. Aktuální problematika MGUS z pohledu regionální biochemické laboratoře i prezentace národního doporučení k laboratorní diagnostice monoklonálních gamapatií zahrnující požadavky na metody a harmonizaci laboratorních vyšetření jsou potvrzením skutečnosti, že dlouholetá mezioborová výměna zkušeností, komunikace a vzájemná spolupráce jsou nutností, která je motivována snahou, co nejvíce prospět našim pacientům.

### XIX. česko-slovenská konference laboratorní hematologie

Konference byla slavnostně zahájena doc. MUDr. Pavlem Žákem, Ph.D., ihned po ukončení konference na téma monoklonálních gamapatií. V úvodu konference vystoupil též předseda ČHS JEP prof. MUDr. Jiří Mayer, Ph.D., který popřál zdárný průběh setkání, hovořil o problematice situaci v souvislosti s pandemií COVID19. Současně předal pamětní diplom čestného člena ČHS JEP panu prof. MUDr. Ladislavu Jebavému, CSc.

Program byl zahájen dvěma pracovními „workshopy“. První se týkal léčby a laboratorní diagnostiky

hemofilie, druhý byl podpořen firmou Sysmex a byly představeny přístroje HemaPrep, DC-1 a RAL Stain box. Tak jako v předchozích letech byly edukační sdělení kongresu zahájeny „Chrobákovou přednáškou“. Tentokrát se této přednášky ujala paní prof. Angelika Báthorová, Ph.D., z Kliniky hematologie a transfúziologie LF UK a Univerzitné nemocnice Bratislava. Zvolené téma přednášky „Pokroky v léčbě hemofilie a nové nároky na laboratorne monitorovanie“ bylo velmi aktuální a ukazuje trendy, které výrazně zlepšují kvalitu péče o pacienty s hemofilií. Nosnými tématy kongresu byla v cytologii zvolena problematika lymfocytózy a v oblasti hemostázy



problematika antifosfolipidového syndromu. Probraná témata byla doplněna názornými interaktivními kazuistikami. Mezi sděleními zaujala problematika využití nově měřených parametrů při vyšetření krevního obrazu a populací buněk, které jsou vyjádřeny skórem ICIS. Nízké ICIS skóre prakticky vylučuje přítomnost SIRS nebo sepse.

Před zakončením bylo provedeno vyhodnocení v kategorii posterů. Sdělení paní Dr. Malíkové z pracoviště ULBLD Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum VFN, Praha s názvem: „DOAC stop tablety a jejich využití při stanovení lupus antikoagulans“ bylo vyhodnoceno jako nejlepší poster.

Organizátoři oceňují velmi disciplinovaný přístup při dodržování epidemiologických opatření všech 169 účastníků a 20 vystavovatelů. Organizátory potěšilo velmi přátelské a pracovní prostředí, které celý kongres provázelo.

Za organizátory  
prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.  
doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.



## 53. výroční cytogenetická konference

Helena Urbánková

Ve dnech 10. a 11. září 2020 se v olomouckém hotelu NH Collection Olomouc Congress konala 53. výroční cytogenetická konference. Tato akce je již tradičně prostorem pro setkávání nejen cytogenetiků, ale i klinických genetiků z celé České republiky. Setkání bylo organizováno nadací Haimaom ve spolupráci s Cytogenetickou sekci Česko-slovenské biologické společnosti, z. s., Společností lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP, z. s., a Hemato-onkologickou klinikou FNOL a LF UP v Olomouci.

V předvečer konference proběhla schůze výboru Cytogenetické sekce Česko-slovenské biologické společnosti, z. s., na které byly mimo jiné shrnuty výsledky voleb do výboru. Novou předsedkyní výboru sekce se stala doc. RNDr. Zuzana Zemanová, CSc., dalšími členy výboru byli zvoleni prof. MUDr. Jiří Rubeš, CSc., (místopředseda), RNDr. Drahuse Novotná,

RNDr. Jiří Horáček, RNDr. Magdaléna Uvírová, Ph.D., prof. RNDr. Mgr. Marie Jarošová, CSc., a MUDr. Vladimír Gregor.

Odborný program konference byl rozdělen do čtyř tematických bloků: cytogenetika rostlin a živočichů; nádorová cytogenetika; prenatální cytogenetika a preimplantační diagnostika a postnatální cytogenetika.



První den konference byl zahájen přivítáním účastníků a úvodními slovy prof. MUDr. Tomáše Papajíka, CSc.,

přednosta Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc a zároveň předsedy pořádající nadace Haimaom, a prof. MVDr. Jiřího Rubeše, CSc., odstupujícího předsedy výboru Cytogenetické sekce ČsBS. Následoval první přednáškový blok, ve kterém zazněla velice zajímavá sdělení z oblasti rostlinné a živočišné cytogenetiky. Prof. Ing. Jaroslav Doležel, DrSc., (Ústav experimentální botaniky AV ČR, Centrum strukturní a funkční genomiky, Olomouc) přednesl sdělení o nových metodách umožňujících analýzu složitých rostlinných genomů. Do oblasti živočišné cytogenetiky zavedl účastníky konference další významný odborník tohoto oboru, prof. RNDr. František Marec, CSc., (Biologické Centrum AV ČR, Entomologický ústav, České Budějovice) svou přednáškou o evoluci pohlavních chromozomů bělásků. Nosným tématem odpoledního programu byla nádorová cytogenetika, přednášející se věnovali problematice cytogenetických aberací,

jejich detekci a prognostickému významu jak u hemato-onkologických onemocnění, tak u solidních nádorů. Mezi jinými zde zaznělo sdělení zabývající se detekcí cytogenomických aberací u gliomů v podání doc. RNDr. Zuzany Zemanové, CSc., (Centrum nádorové cytogenomiky, ÚLB LD, VFN a 1. LF UK, Praha). Další přednášky se zaměřily na cytogenomiku mnohočetného myelomu, myelodysplastického syndromu, chronické lymfocytární leukemie a dalších malignit. Po skončení těchto dvou odborných bloků proběhla plenární schůze Cytogenetické sekce ČsBS a program dne byl úspěšně zakončen společenským diskuzním fórem s večerí.

Druhý den konference zahájil prof. MVDr. Jiří Rubeš, CSc., (CEITEC-VÚVeL, Brno) svou přednáškou zaměřenou na význam vyšetření integrity chromatinu ve spermiích v preimplantační genetické diagnostice. Blok prenatální diagnostiky dále pokračoval mimo jiné dvěma přehlednými

sděleními MUDr. Antonína Šípka, Jr., Ph.D., (ÚBLG, 1. LF UK a VFN Praha), který se věnoval aktuálnímu přehledu prenatálních chromozomových aberací a početních odchylek chromozomů u narozených dětí v České republice. Celou konferenci pak uzavíral blok čtyř přednášek věnovaných postnatálním cytogenetickým nálezům a jejich fenotypovým projevům.

Celkem během 53. výroční cytogenetické konference zaznělo 23 velmi kvalitních odborných přednášek a bylo prezentováno 12 posterů. Všechny příspěvky měly velmi pozitivní ohlas u posluchačů a probíhala živá diskuze. Ačkoli byla celá akce poznamenána bezpečnostními opatřeními, která byla vzhledem k epidemiologické situaci nezbytná, proběhlo setkání ve velmi přátelské a kolegiální atmosféře. Jak poznamenal s časovým odstupem jeden z účastníků: „Nezdá se, že by si kdokoliv z nás z Olomouce přivezl něco jiného než hezké zážitky a poučení.“



# Informace o projektu síť EuroBloodNet

---



Vážený kolegové,

FN Brno a Ústav hematologie a krevní transfuze jsou součástí evropské sítě pracovišť specializujících se na vzácné nemoci krvetvorby EuroBloodNet v rámci European Reference Network (ERN) Evropské komise. O členství v tomto projektu zažádala rovněž Dětská klinika

FN Olomouc, jejíž zařazení je momentálně zpožděno v důsledku epidemie nemoci COVID-19. Rozhodnutí o zařazení olomouckého centra by mělo padnout do konce tohoto roku.

Tato síť připravuje řadu projektů. Jedním z těch, které byly právě iniciovány,

je projekt zaměřený na pacienty s poruchou červené krevní řady a infekcí COVID-19. Pokud máte takové pacienty, prosím, informujte nás o nich. Zařadili bychom je do tohoto projektu.

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.  
prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

# Novinky v hematologii 2020 – seminář Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno

Lukáš Semerád

---

**Na začátku září se konal seminář Interní hematologické a onkologické kliniky (IHOK) FN Brno určený pro širokou odbornou veřejnost z celého Česka. Stejně jako předchozí roky byl program semináře zaměřený na horké novinky v hematologii, které již byly, případně v blízké době budou, zavedeny do klinické praxe. Součástí semináře byla také transfuzní a koagulační problematika.**

Přestože některé podobné akce byly letos z důvodu pandemie nemoci COVID zrušeny nebo probíhaly on-line, seminář IHOK bylo možné z důvodu relativně dobré epidemiologické situace na začátku září uspořádat v kontaktní podobě. Letošní náročná situace nakonec neovlivnila ani účast na semináři, která byla nad očekávání hojná.

Seminář byl zahájen přednostou IHOK panem profesorem Mayerem, který všechny účastníky přivítal a následně celý seminář moderoval. Po úvodním slově následovaly dvě přednášky zaměřené na problematiku krevní koagulace. Pan profesor Michiels z Rotterdamu musel svou účast na semináři ze závažných důvodů zrušit, jeho přednášku týkající se etiopatogeneze

a nové klasifikace von Willebrandovy choroby tak přednesl pan doktor Smejkal z Oddělení klinické hematologie FN Brno. Následovala přednáška pana docenta Blatného z Oddělení dětské hematologie FN Brno, ve které prezentoval data ze sedmi středoevropských zemí týkající se incidence a rizikových faktorů vzniku inhibitoru u dosud neléčených nemocných s hemofilií A. První blok přednášek pak uzavřel pan docent Mráz, který se dlouhodobě věnuje molekulárním mechanismům odpovědi na cílenou léčbu u CLL. Výsledky své práce poutavým způsobem představil ve své prezentaci.



Po přestávce pokračoval pan profesor Doubek v problematice CLL svou přednáškou zaměřenou na význam minimální reziduální nemoci u tohoto onemocnění. Následně paní doktorka Michlíčková a pan doktor Folber představili vlastní zkušenosti s léčbou CAR-T lymfocyty, která je od loňského roku ve FN Brno součástí rutinní péče o nemocné s relabovanými lymfomy a ALL.

Třetí blok přednášek byl věnován roli NGS (next generation sequencing, sekvenování nové generace) v diagnostice a managementu nemocných s hematologickými malignitami. Paní doktorka Ježíšková se věnovala aktuální

roli NGS u AML, pan doktor Červínek u MDS, paní doktorka Kotašková u chronických myeloproliferativních neoplazií a nakonec paní doktorka Navrkalová představila nový komplexní NGS panel pro lymfoidní malignity.

Seminář byl uzavřen blokem klinických sdělení, které tradičně bývají pro posluchače velmi poutavé. Možnosti léčby lymfomů u těhotných žen prezentoval pan doktor Michalka, nové kombinace léků pro léčbu mnohočetného myelomu poté představil pan profesor Pour. Seminář uzavřel pan doktor Červínek prezentací nových mezinárodních doporučení pro léčbu ITP.

Po skončení přednášek byli všichni účastníci semináře pozváni na společenský večer do restaurace Campus River.

Věříme, že diskutovaná témata byla pro posluchače dostatečně poutavá a že seminář i společenský večer se účastníkům líbily. Při této příležitosti bychom Vás rádi pozvali na nadcházející akci, která se v Brně bude konat. Jedná se o XV. Brněnské hematologické dny, které se uskuteční výhradně v online podobě ve dnech 4.–5. listopadu 2020. Těšíme se na Vaši účast a příští rok opět na shledanou na semináři Novinky v hematologii 2021.



# Stav léčby pomocí komerčních CAR-T preparátů v České republice

František Folber, Robert Pytlík, Jiří Šrámek, Jan Starý

*V České republice jsou registrovány tyto komerční CAR-T preparáty v těchto indikacích (k 10/2020):*

|       | Kymriah (tisagenlecleucel)                                                                        | Yescarta (axikabtagen ciloleucel)                                             |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| DLBCL | relabovaný nebo refrakterní po 2 a více liniích systémové terapie u dospělých                     | relabovaný nebo refrakterní po 2 a více liniích systémové terapie u dospělých |
| PMBCL | x                                                                                                 | relabovaný nebo refrakterní po 2 a více liniích systémové terapie u dospělých |
| B-ALL | refrakterní, ve 2. a dalším relapsu, v relapsu po transplantaci u dětí a dospělých do 25 let věku | x                                                                             |

*DLBCL = difuzní velkobuněčný B-lymfom, PMBCL = primární mediastinální B-lymfom, B-ALL = akutní B-lymfoblastická leukemie*

*Aktuální situace center v ČR (k 9. 10. 2020):*

| akreditace pro...         | FN Brno            | ÚHKT/VFN           | FN Plzeň           | FN Motol          |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Kymriah-ALL               | ano, věk 18–25 let | ano, věk 18–25 let | ano, věk 18–25 let | ano, věk < 18 let |
| Kymriah-NHL               | ano                | ano                | ano                | ne                |
| Yescarta-NHL              | ano                | ne                 | ne                 | ne                |
| počet odléčených pacientů |                    |                    |                    |                   |
| Kymriah-ALL               | 0                  | 2                  | 0                  | 2                 |
| Kymriah-NHL               | 3                  | 12                 | 0                  | x                 |
| Yescarta-DLBCL            | 1                  | x                  | x                  | x                 |
| Yescarta-PMBCL            | 3                  | x                  | x                  | x                 |

*NHL = nonhodgkinský lymfom*

Dosavadní léčebné výsledky a komplikace:

|                   | FN Brno    | ÚHKT/VFN    | FN Plzeň | FN Motol    |
|-------------------|------------|-------------|----------|-------------|
|                   | n/N (%)    | n/N (%)     | n/N (%)  | n/N (%)     |
| NHL               |            |             |          |             |
| ORR               | 3/5 (60 %) | 6/9 (67 %)  | x        | x           |
| CR                | 2/5 (40 %) | 5/9 (56 %)  |          |             |
| PR                | 1/5 (20 %) | 1/9 (11 %)  |          |             |
| CRS               | 5/7 (71 %) | 8/11 (73 %) | x        | x           |
| grade 1–2         | 5/7 (71 %) | 2/11 (18 %) |          |             |
| grade 3–4         | 0/7 (0 %)  | 6/11 (55 %) |          |             |
| ICANS             | 3/6 (50 %) | 3/11 (27 %) | x        | x           |
| grade 1–2         | 1/6 (17 %) | 3/11 (27 %) |          |             |
| grade 3–4         | 2/6 (33 %) | 0/11 (0 %)  |          |             |
| úmrtí na toxicitu | 1/6 (17 %) | 0/11 (0 %)  | x        | x           |
| ALL               |            |             |          |             |
| CR                | x          | 2/2 (100 %) | x        | 2/2 (100 %) |
| CRS               | x          | 0/2 (0 %)   | x        | 0/2 (0 %)   |
| grade 1–2         |            |             |          |             |
| grade 3–4         |            |             |          |             |
| ICANS             | x          | 0/2 (0 %)   | x        | 0/2 (0 %)   |
| grade 1–2         |            |             |          |             |
| grade 3–4         |            |             |          |             |
| úmrtí na toxicitu | x          | 0/2 (0 %)   | x        | 0/2 (0 %)   |

ORR = celková léčebná odpověď, CR = kompletní remise, PR = parciální remise, CRS = syndrom z uvolnění cytokinů, ICANS = syndrom neurotoxicity

Informace pro referování pacientů do center:

|                                   | FN Brno                                                                                        | ÚHKT/VFN                                                                     | FN Plzeň           | FN Motol                    |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| podmínky indikace (nad rámec SPC) | ECOG 0–1 (individuálně 2) normální orgánové funkce CIRS 0–6 (bez 3+) výhled přežití > 3 měsíce | ECOG 0–1 (individuálně 2) normální orgánové funkce výhled přežití > 3 měsíce | individuální       | individuální                |
| indikaci posuzuje                 | indikační komise                                                                               | indikační komise                                                             | indikační komise   | indikační komise            |
| kontaktní osoba                   | MUDr. František Folber, Ph.D.                                                                  | MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.                                                   | MUDr. Jiří Šrámek  | MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D. |
| kontaktní e-mail                  | folber.frantisek@fnbrno.cz                                                                     | robert.pytlik@uhkt.cz                                                        | sramekj@fnplzen.cz | lucie.sramkova@fnmotol.cz   |

SPC = souhrn údajů o přípravku, ECOG = výkonnostní stav dle Eastern cooperative oncology group, CIRS = index komorbidit Cumulative illness rating scale

Zpracoval: Folber  
Podklady připravili: Folber, Pytlík, Šrámek, Starý



# Léčba CAR-T lymfocyty – kazuistika

František Folber

Interní hematologická a onkologická klinika

FN Brno a LF MU

## Anamnéza a dosavadní léčba

- muž, \*1985, bez komorbidit
- dg. PMBCL v 8/2018, klinické stadium IIBE (mediastinum a plíce)
- léčen ve FN Hradec Králové
  - 1. linie: 6 cyklů DA-EPOCH-R do 1/2019, dosaženo krátké CR
    - 1. relaps: 2/2019
  - 2. linie: 4 cykly R-ESAP do 6/2019, dosaženo pouze PR
    - 2. relaps/progrese: 6-7/2019
  - 3. linie: 8 cyklů pembrolizumab + radioterapie do 1/2020, bez efektu
- závěr: dospělý pacient s refrakterním PMBCL po 3 liniích systémové terapie
- 1/2020: referován na IHOK FN Brno k léčbě CAR-T

## Od indikace do podání CAR-T

- 1/2020: indikační komise pro CAR-T ve FN Brno
  - závěr: indikována léčba CAR-T (Yescarta)
- 1/2020: schválena žádost v programu Yescarta EAP
- 2/2020: aferéza mononukleárních buněk pro výrobu CAR-T
  - úspěšný odběr cca  $10 \times 10^9$  MNC
- 2/2020: přemostovací chemoterapie (bridge)
  - pembrolizumab



## Podání CAR-T

- den -5 až -3: lymfodepleční přípravný režim (FluCy)
- 18. 3. 2020 (den 0): infuze CAR-T (Yescarta)
- den +5: rozvoj CRS grade 2 (febrillie, hypotenze)
  - podány celkem 3 dávky tocilizumabu + dexametazon
  - poté úprava stavu
- den +9: rozvoj syndromu neurotoxicity (ICANS)
  - grade 1: dysgrafie, akalkulie
  - následuje progresse do grade 3: zmatenost, porucha vědomí
  - podán dexametazon s rychlým efektem
- další komplikace:
  - hypogamaglobulinemie: indikována substituce
  - neutropenie grade 4: G-CSF kontraindikovány při CRS, spontánní úprava
  - trombocytopenie grade 2: bez potřeby transfuzí, spontánní úprava
- den +16: propuštění v dobrém klinickém stavu

# Syndrom neurotoxicity (ICANS)

| datum<br>a<br>čas | rok + mesic | mesto + nemocnice | vzva | 3 predmety | napište krátkou větu<br>(každý den stejnou) | 100 – 10 – 10 ... | skóre |
|-------------------|-------------|-------------------|------|------------|---------------------------------------------|-------------------|-------|
|                   | 2           |                   |      |            |                                             |                   |       |
| 24.3.20<br>19:00  | 2           | 2                 | 1    | 3          | AT UŽ SEM DOMA                              | 1                 | 10    |
| 25.3.20<br>8:00   | 2           | 2                 | 1    | 3          | AT UŽ SEM DOMA                              | 1                 | 10    |
| 25.3.20<br>18:00  | 2           | 2                 | 1    | 3          | AT UŽ SEM DOMA                              | 1                 | 10    |
| 26.3.20<br>8:00   | 2           | 2                 | 1    | 3          | AT UŽ SEM DOMA                              | 1                 | 10    |
| 26.3.20<br>18:00  | 2           | 2                 | 1    | 3          | AT UŽ SEM DOMA                              | 1                 | 10    |
| 27.3.20<br>8:00   | 2           | 2                 | 1    | 3          | AT UŽ SEM DOMA                              | 0                 | 8     |
| 27.3.20<br>17:00  | 1           | 2                 | 1    | 3          | AT UŽ SEM DOMA                              | 0                 | 7     |
| 27.3.20<br>20:30  | 0           | 0                 | 0    | 0          |                                             | 0                 | 0     |
| 28.3.20<br>4:15   | 0           | 0                 | 0    | 0          |                                             | 0                 | 0     |
| 28.3.20<br>18:00  | 1           | 2                 | 1    | 3          | AT UŽ SEM DOMA                              | 0                 | 4     |
| 29.3.20<br>9:30   | 2           | 2                 | 1    | 3          | AT UŽ SEM DOMA                              | 1                 | 10    |

← ICANS nepřítomen

← grade 1 (dysgrafie, akalkulie)

← grade 3 (porucha vědomí)

← úprava ad integrum

## Sledování po propuštění

| kontrola | termín          | klinika    | PET/CT  | B lymfocyty |
|----------|-----------------|------------|---------|-------------|
| měsíc +1 | 4/2020          | bez potíží | PR      | aplázie     |
| měsíc +3 | 6/2020          | bez potíží | CR      | aplázie     |
| měsíc +6 | 9/2020          | bez potíží | trvá CR | aplázie     |
| měsíc +9 | v plánu 12/2020 |            |         |             |

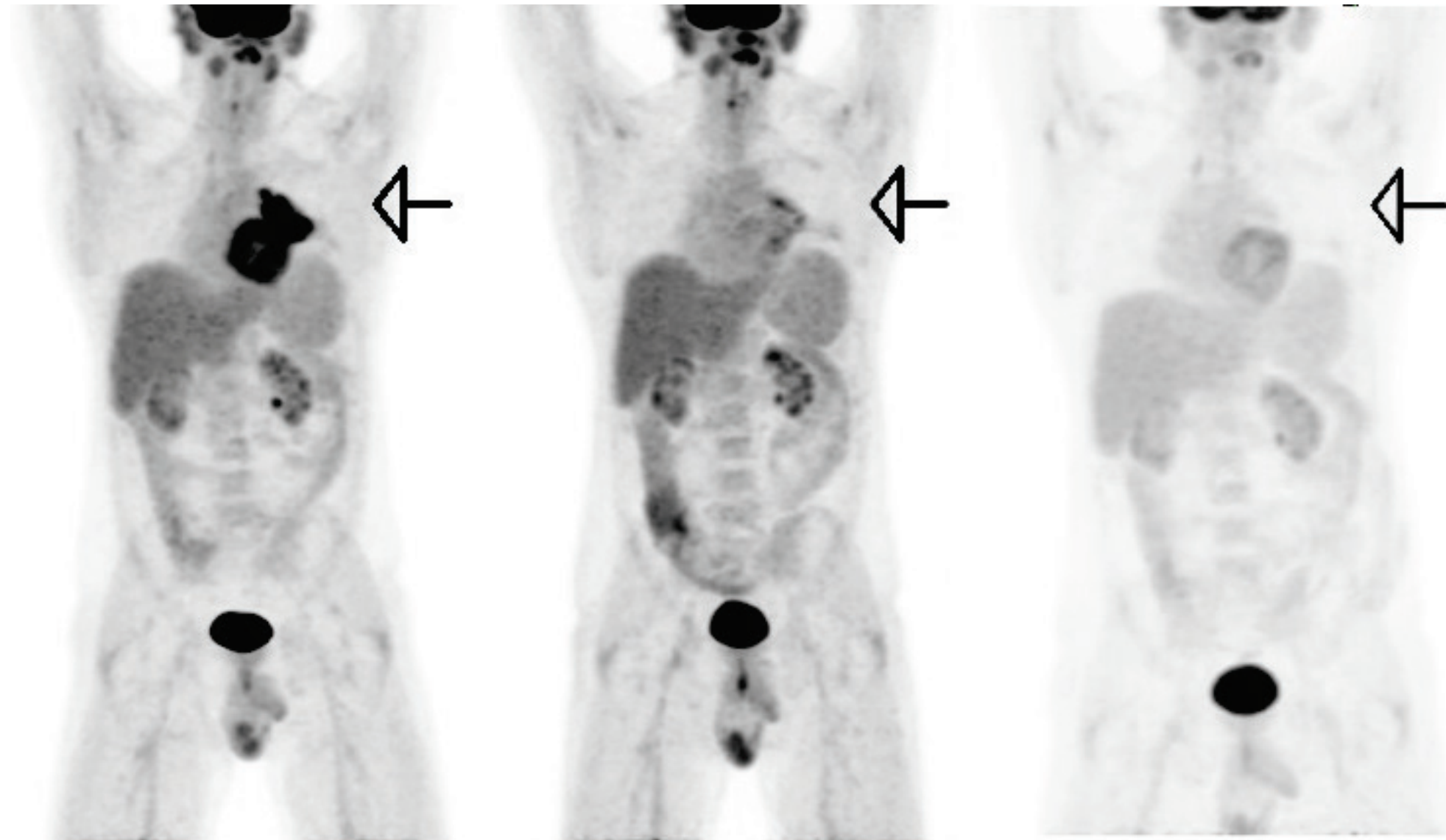


# Nález PET

před CAR-T

M1

M3



## Závěr

- mladý pacient se symptomatickým PMBCL refrakterním na 3 linie léčby včetně imunoterapie
- období od indikace po infuzi CAR-T trvalo 2 měsíce
- podání CAR-T doprovázeno obvyklými, přechodnými a nezávažnými komplikacemi (cytokinový syndrom, syndrom neurotoxicity, neutropenie, trombocytopenie)
- dosaženo CR, která trvá již 6 měsíců
- obnovena plná kvalita života

# Bispecifické protilátky v léčbě non-Hodgkinských lymfomů

Jana Mihályová<sup>1,2</sup>, Katarína Hradská<sup>1,2</sup>, Tomáš Jelínek<sup>1,2</sup>, Roman Hájek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematonekologie, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Bispecifické protilátky (bsAb) se od svých předchůdců, monoklonálních protilátek, liší schopností vázat dva různé antigeny. Antigen na povrchu nádorové buňky a antigen na povrchu efektorové buňky. V klinickém testování se zatím nejdál dostaly protilátky, které jsou cílené na CD3 antigen efektorových T-lymfocytů. Aktivace endogenních T-lymfocytů vede k nastartování cytotoxické reakce a usmrcení nádorové buňky. Blinatumomab, konstrukt bsAb, je aktuálně schválený v léčbě akutní B-lymfoblastické leukemie. Většina protilátek určených k léčbě non-Hodgkinských lymfomů (NHL) teprve vstupuje do fáze II. klinického hodnocení. Blinatumomab se zkouší jako konsolidační terapie u předléčených pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně nebo v první linii po klasické chemoimunoterapii. Slibné výsledky zejména v léčbě indolentních NHL dosahují bsAb, které stavebně řadíme mezi imunoglobulin třídy G (IgG). Limitujícím faktorem všech bsAb v této chvíli zůstává jejich specifická toxicita (syndrom z uvolněných cytokinů a neurologická toxicita). Zásadní pro zvládnutí nežádoucích účinků se zdá být použití kortikoidů a časná aplikace monoklonálních protilátek proti interleukinu-6 (IL-6) nebo jeho receptoru.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** bispecifické protilátky, blinatumomab, mosunetuzumab, syndrom z uvolněných cytokinů, neurotoxický syndrom vyvolaný efektorovými buňkami imunitního systému.

## Úvod

Cílem imunoterapie v léčbě nádorových onemocnění je posílit a aktivovat vlastní imunitní systém tak, aby byl schopný rozeznat a následně zničit nádorovou buňku. Jedním ze základních typů této léčby je buněčná terapie, do které řadíme alogenní transplantaci kostní dřeně, infuze dárcovských lymfocytů či protinádorové vakcíny vyrobené z dendritických buněk (1). Modernější přístupy buněčné terapie jsou založené na přenosu T-lymfocytů s chimericky

upraveným receptorem (CAR-T lymfocyty) (2) nebo jiných imunokompetentních buněk, jako jsou například NK buňky (3). Druhou rychle se rozvíjející skupinou imunoterapie jsou monoklonální protilátky (mAb). Jedná se o molekuly, které po vazbě na epitop konkrétního povrchového antigenu mohou indukovat smrt nádorové buňky pomocí různých mechanismů: i) přímá indukce apoptózy (DCD – direct cell death), ii) aktivace komplementu (CDC – complement dependent cytotoxicity), iii) protilátkou zprostředkovaná cytotoxicita (ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity), iv) makrofágy zprostředkována fagocytóza (ADCP – antibody dependent cellular phagocytosis) (4). Rituximab byl v roce 1997 historicky vůbec první mAb schválená pro léčbu hematologických malignit (5). Dnes se v hematologickém kromě klasických mAb používají i konjugáty protilátky s cytostatikem, inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce, anglicky „immune checkpoint inhibitors“, či bispecifické protilátky (1, 6, 7). Všechny se od klasických

mAb liší specifickým mechanismem účinků.

Bispecifické protilátky (bsAb) jsou poměrně mladé molekuly v časně fázi klinického testování. V současné době existuje velké množství strukturálně odlišných typů, které zjednodušeně můžeme rozdělit do dvou hlavních kategorií. Bispecifické protilátky se zachovaným Fc fragmentem a protilátky bez Fc fragmentu (8, 9). První skupina stavebně připomíná imunoglobulin (Ig) třídy G. Do druhé patří molekuly složené buď z celých Fab fragmentů, nebo jejich částí, které jsou vzájemně spojené krátkým peptidovým můstkem (9). Stavebním základem dosud klinicky nejvíce užívaných konstruktů, BiTE (Bispecific T-cell Engager) protilátek, jsou dva jedno-řetězcové variabilní fragmenty (scFv – single chain variable fragment), tedy dvě variabilní domény lehkého a dvě variabilní domény těžkého řetězce (10). Protilátky s Fc fragmentem si zachovávají svůj cytotoxický potenciál

(CDC, ADCC, ADCP), mají lepší rozpustné vlastnosti a stabilitu (8, 9). Konstrukty protilátek bez Fc fragmentu mají silnější imunogenní potenciál, menší stabilitu (vyšší sklon k agregaci) a krátký eliminační poločas. Tyto molekuly podléhají rychlé intracelulární degradaci (8, 11) a díky nízké molekulární hmotnosti (menší než 70 kDa) i poměrně rychlé glomerulární filtraci (12). Stablní a účinné sérové koncentrace lze v některých případech dosáhnout jenom kontinuálním intravenózním podáváním (blinatumomab se aplikuje kontinuální 28denní infuzí a jeho eliminační poločas je 2,11 hodin) (10). Na druhé straně, nízká molekulární hmotnost ulehčuje průnik protilátek do tkání a rychlá eliminace je výhodou při řešení závažných nežádoucích účinků. (8). Farmakokinetické vlastnosti lze v některých případech ovlivnit fúzí fragmentů s albuminem, polymery polyethylenglykolu nebo Fc částí imunoglobulinu (13). Modulací Fc fragmentu se dají navíc upravit i cytotoxické vlastnosti protilátek (11).



V hematologii i solidní onkologii se aktuálně největší pozornost věnuje preparátům, které se vážou na CD3 pozitivní T-lymfocyty (blinatumomab, mosunetuzumab, CD20-TCB, REGN1979, AMG 420, TNB-383 B a další) (14–16). Zkouší se ale i bsAb cílené na jiné antigeny T-lymfocytů (CD137 známy jako 4–1BB), CD16 receptor NK buněk či CD40 antigen na povrchu antigen prezentujících buněk (APC). Dále se vyrábí a testují bsAb, které fungují jako dvojité immune checkpoint inhibitory.

Tento souhrnný článek se blíže věnuje protilátkám anti-CD20/CD3 a anti-CD19/CD3, jejich mechanismu účinku, toxicitě a klinickému využití v léčbě non-Hodgkinských lymfomů (NHL).

### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku bispecifických protilátek je založený na schopnosti vázat dva různé antigeny nebo dva

epitopy jednoho antigenu. Výsledný efekt pak závisí na typu cílových antigenů každé protilátky.

Antigen CD3 je transmembránový proteinový komplex složený ze čtyř typů imunoglobulinových řetězců ( $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\zeta$ ). Za fyziologických podmínek se nachází na všech T-lymfocytech a funguje jako koreceptor T-buněčného receptoru (TCR) (17). K aktivaci T-lymfocytů jsou potřebné dva signály. První přichází po vazbě antigenu na TCR. Antigen je prezentovaný na povrchu APC buňky spolu s HLA (Human leucocyte antigen) molekulou I. třídy cytotoxickým a s HLA molekulou II. třídy pomocným T-lymfocytům. Vazba na TCR vede ke konformační změně receptoru a fosforylaci intracelulární části CD3 proteinového komplexu (17). Druhý, ko-stimulační signál, nastává po vazbě ko-stimulačních molekul „stimulatory checkpoints“ exprimovaných na povrchu T-lymfocytů s jejich ligandy (CD28/CD80, CD27/CD70, OX40/OX40L,

GITR/GITRL, CD137/CD137L and CD86, ICOS/ICOSL) (18). Výsledkem je aktivace T-lymfocytů a produkce řady cytokinů – interleukin-2 (IL-2), IL-6, IL-10, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), které jsou impulzem pro klonální expanzi dalších T-lymfocytů, aktivaci B-lymfocytů, makrofágů, NK a jiných buněk imunitního systému. Aktivované cytotoxické T-lymfocyty produkují proteolytické enzymy (perforin) a indukují tak lýzu a apoptózu cílové buňky (12, 19).

Bispecifické protilátky anti-CD20/CD3 a anti CD-19/CD3 se specificky vážou na CD3 antigen T-lymfocytů a CD19 nebo CD20 pozitivní nádorové B-lymfocyty. Vazbou protilátky tak dochází k aktivaci endogenních T-lymfocytů, spuštění cytotoxické reakce a následně k usmrcení maligních buněk. Protinádorová aktivita je v tomto případě polyklonální, není závislá na TCR, kostimulačních signálech ani na HLA molekule (20).

## Klinické výsledky v léčbě non-Hodkinských lymfomů

### 1) Bispecifické protilátky anti-CD20/CD3

#### 1.1) Mosunetuzumab, RG7828 (Roche)

Mosunetuzumab je plně humanizovaná IgG1 anti-CD20/CD3 bsAb. První výsledky klinické studie fáze 1 byly prezentované na sjezdu Americké Hematologické Společnosti (ASH – American Society of Hematology) v roce 2019. Studie byla určena pro pacienty s relabovaným/refrakterním (RR) non-Hodgkinským lymfomem z B-lymfocytů (B-NHL) (median 3 předchozích léčebných linií). Ve skupině s indolentním onemocněním dosáhlo celkovou léčebnou odpověď (ORR) 64,1 % (41/64) a kompletní remise (CR) 42,2 % (27/64) nemocných. Méně účinná byla léčba ve skupině s agresivním onemocněním (difuzní velkobuněčný B-lymfom – DLBCL, transformovaný folikulární lymfom – FL) s ORR 34,7 % (41/119) a CR 18,6 % (22/119).

V podskupině 16 pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění po podání CAR-T lymfocytů, odpovědělo na monetuzumab 43,8 % (7/16) a 25,0 % (4/16) dosáhlo CR. Syndrom z uvolněných cytokinů (CRS – cytokine release syndrome) třetího a vyššího stupně se objevil u 1,4 % a závažná neurologická toxicita byla pozorovaná u 3,2 % pacientů (16).

#### 1.2) CD20-TCB, RG6026, RO7082859 (Roche)

CD20-TCB je plně humanizovaná IgG1 bsAb s dvěma Fab fragmenty, které se vážou na CD20 antigen B-lymfocytů a s jedním Fab fragmentem cíleným proti CD3 antigenu T-lymfocytů (formát 2:1) (<https://www.genentechoncology.com/pipeline-molecules/glofitamab.html>). Protilátka byla ve studii fáze 1 testovaná na kohortě pacientů s RR B-NHL jak v monoterapii, tak v kombinaci s obinutuzumabem (anti-CD20 mAb). Obinutuzumab byl v obou ramenech podáván v prefázi ke snížení rizika

CRS. Ve skupině pacientů léčených monoterapií (medián 3 předchozích léčebných linií) dosáhlo ORR 46 % (35/76) a CR 29 % (22/76) nemocných s agresivním onemocněním a ORR 63 % (5/8) a CR 50 % (4/8) nemocných s indolentním lymfomem. Ze závažných nežádoucích účinků (třetího a vyššího stupně) byl CRS hlášený u 4 % nemocných včetně jednoho úmrtí (21). V kohortě pacientů léčených kombinovaným režimem (medián 2 předchozích léčebných linií) odpovědělo na léčbu 48 % (10/21), z toho 43 % (9/21) dosáhlo CR. Léčebná odpověď byla výrazně lepší ve skupině s cílovou dávkou 16 mg s ORR 90 % (9/10) a CR 80 % (8/10), přičemž nejlepší výsledky byly u pacientů s nízcí agresivním lymfomem (CR 100 % vs. 71 % indolentní vs. agresivní B-NHL). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla anémie, trombocytopenie, neutropenie a hypokalémie. Syndrom z uvolněných cytokinů třetího a vyššího stupně se vyskytl u 8 % a závažná neurologická toxicita u 4 % pacientů (15).

**1.3) REGN1979 (Regeneron)**

REGN1979 je lidská IgG4 anti-CD20/CD3 bsAb, která byla testovaná v klinické studii fáze 1 u pacientů s RR B-NHL (medián 3 předchozích léčebných linií). Celkovou léčebnou odpověď, kompletní a parciální remisi (PR) dosáhlo 33 % (15/45), 18 % (8/45) a 16 % (7/45) nemocných. Téměř třetina pacientů, 31 % (14/45), na léčbě progredovala. Kompletní remise dosáhli i dva pacienti, kteří v předchozí linii podstoupili terapii pomocí CAR-T lymfocytů. V podskupině pacientů s FL bylo ORR 93 % (13/14) a CR 71,4 % (10/14). Hematologická toxicita, infekce a hypofosfatémie byly nejčastěji se vyskytující závažné nežádoucí účinky. Syndrom z uvolněných cytokinů a neurologická toxicita třetího a vyššího stupně byly hlášeny u 16 % a 6 % nemocných. Neurologické postižení bylo u všech pacientů přechodné (14).

**1.4) Plamotamab, XmAb13676 (Xencor)**

Plamotamab je IgG1 anti-CD20/CD3 protilátka s bispecifickou Fc doménou.

V úvodní studii fáze 1 odpovědělo na léčbu 42 % (15/36) nemocných s RR B-NHL (medián 3,5 předchozích léčebných linií) a 20 % (1/5) s RR chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (medián 4,5 předchozích léčebných linií). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 53 % pacientů. Nejčastěji to byla neutropenie a trombocytopenie, CRS třetího a vyššího stupně byl pozorovaný jenom ve 2 případech (22). Přehled dostupných výsledků a aktuálně testovaných bsAb u pacientů s B-NHL a CLL je shrnutý v **tabulkách 1 a 2**.

**2) Bispecifické protilátky anti-CD19/CD3****2.1) Blinatumomab, Blincyto, AMG103, MT103 (Amgen)**

Blinatumomab je anti-CD19/CD3 bsAb ve formátu BiTE. V první studii fáze 1 odpovědělo na léčbu 69 % (24/35) a CR dosáhlo 37 % (13/35) nemocných s RR B-NHL (medián 4 předchozích léčebných linií). V podskupině

s DLBCL byly výsledky obdobné, ORR 55 % (6/11) a CR 36 % (4/11). Medián léčebné odpovědi trval 13,5 měsíce (23). Ve studii fáze 2 s RR DLBCL (medián 3 předchozích léčebných linií) bylo ORR 43 % (9/21) a CR 19 % (4/21). Medián přežití bez progresu (mPFS) a medián celkového přežití (mOS) byl 3,7 a 5 měsíců, přičemž v čase analýzy bylo nejdelší PFS více než 20 měsíců. Nejčastější toxicitou třetího a vyššího stupně byla trombocytopenie a leukopenie. Jeden pacient vyvinul neurologickou toxicitu třetího stupně, ale žádná jiná závažná neurologická toxicita ani CRS nebyla pozorována (24). V roce 2019 Dufner et al. publikoval subanalýzu 38 pacientů s RR B-NHL (medián 3 předchozích léčebných linií) léčených v rámci studie fáze 1 v univerzitním centru ve Würzburgu. Cílem analýzy bylo určit dlouhodobé přežití a toxicitu léčby. Medián sledování byl 4,6 let. U pacientů léčených cílovou dávkou  $\geq 60 \mu\text{g m}^2/\text{den}$  bylo ORR 64 % (16/25) a CR 36 % (9/25). Medián PFS a mOS byl u stejné skupiny 1,5 a 5,8 let. Tyto výsledky byly signifikantně lepší než u pacientů

Tab. 1: Dostupné výsledky klinických studií s mosenutuzumabem a CD20-TCB

| Název                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Diagnóza                           | EN  | Rameno                                       | ORR % (N)                              | CR % (N)                               | Identifikátor, Fáze, Reference                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----|----------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| A Safety and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)                                                                                                             | RR B-NHLi<br>RR B-NHLa             | 665 | mosunetuzumab                                | 64,1% (41/64)<br>34,7 % (41/119)       | 42,2% (27/64)<br>18,6 % (22/119)       | NCT02500407<br>1<br>(Schuster et al., 2019)                                 |
| A Dose Escalation Study of RO7082859 as a Single Agent and in Combination With Obinutuzumab, Administered After a Fixed, Single Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma                                                     | RR B-NHLi<br>RR B-NHLa<br>RR B-NHL | 620 | Obi *+ CD20-TCB<br><br>Obi* + CD20-TCB + Obi | 63% (5/8)<br>46% (35/76)<br>90% (9/10) | 50% (4/8)<br>29% (22/76)<br>80% (8/10) | NCT03075696<br>1<br>(Dickinson et al., 2019)<br>(Morschhauser et al., 2019) |
| EN – předpokládaný počet zařazených pacientů, ORR – celková léčebná odpověď, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, RR – relabující/refrakterní, B-NHL – non-Hodgkinský lymfom z B lymfocytů, i – indolentní, a – agresivní, Obi – obinutuzumab, * obinutuzumab podaný v rámci prefáze |                                    |     |                                              |                                        |                                        |                                                                             |

Tab. 2: Vybrané probíhající klinické studie s bispecifickými protilátkami kromě blinatumomabu

| Název                                                                                                                                                                                                                                             | Diagnóza                                       | EN  | Rameno                                                 | Identifikátor, Fáze, Status   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------|-------------------------------|
| A Safety and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)                                                                 | RR NHL<br>RR CLL                               | 665 | Ram. 1: mosunetuzumab<br>Ram. 2: mosunetuzumab + atezo | NCT02500407<br>1<br>Aktivní   |
| A Trial of Mosunetuzumab (BTCT4465A) as Consolidation Therapy in Participants With DLBCL Following First-Line Immunochemotherapy and as Therapy in Participants With Previously Untreated DLBCL Who Are Unable to Tolerate Full-Dose Chemotherapy | ND DLBCL<br>DLBCL<br>(konsolidace po 1. linii) | 40  | mosunetuzumab                                          | NCT03677154<br>1/2<br>Aktivní |



Tab. 2: Vybrané probíhající klinické studie s bispecifickými protilátkami kromě blinatumomabu – pokračování

| Název                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Diagnóza             | EN  | Rameno                                                                                              | Identifikátor, Fáze, Status   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With Polatuzumab Vedotin in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma                                                                                                                                                        | RR DLBCL<br>RR FL    | 262 | Ram. 1: mosunetuzumab<br>Ram. 2: mosunetuzumab + PV<br>Ram. 3: PV + BR                              | NCT03671018<br>1/2<br>Aktivní |
| Phase Ib/II Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With CHOP or CHP-Polatuzumab Vedotin in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma                                                                             | ND DLBCL<br>RR B-NHL | 160 | Ram. 1: mosunetuzumab + PV + CHP<br>Ram. 2: mosunetuzumab + CHOP<br>Ram. 3: PV + R-CHP              | NCT03677141<br>1/2<br>Aktivní |
| A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab + Lenalidomide, RO7082859 + Lenalidomide, and RO7082859 + Lenalidomide + Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma                                                                   | RR FL                | 27  | Ram. 1: Mosunetuzumab + Len<br>Ram. 2: Obi* + CD20-TCB + Len<br>Ram. 3: Obi* + CD20-TCB + Len + Obi | NCT04246086<br>1<br>Aktivní   |
| A Study Evaluating the Safety and Efficacy of RO7082859 or Mosunetuzumab (RO7030816) in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and High-Grade Large B-Cell Lymphoma                                                   | RR DLBCL             | 20  | Ram. 1: CD20-TCB + Gem + Ox + Obi<br>Ram. 2: mosunetuzumab + Gem + Ox                               | NCT04313608<br>1<br>Aktivní   |
| A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of RO7227166 in Combination With Obinutuzumab and in Combination With CD20-TCB Following a Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab Administered in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma | RR B-NHL             | 207 | Ram. 1: RO7227166 + Obi<br>Ram. 2: RO7227166 + Obi + CD20-TCB<br>Ram. 3: RO7227166 + CD20-TCB       | NCT04077723<br>1<br>Aktivní   |

EN – předpokládaný počet zařazených pacientů, RR – refrakterní/relabující, ND – nově diagnostikovaný, B-NHL – non-Hodgkinské lymfomy z B lymfocytů, CLL – chronická lymfocytární leukemie, DLBCL – difuzní velkobuněčný B lymfom, FL – folikulární lymfom, atezo – atezolizumab, PV – polatuzumab vedotin, BR – bendamustin + rituximab, CHOP – cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin + prednison, CHP – cyklofosfamid + doxorubicin + prednison, R – rituximab, CD20-TCB –bsAb anti-CD20/CD3, Mesunetuzumab – bsAb anti-CD20/CD3, RO7227166 – anti-CD19/4-1BBL, GEN3013 – DuoBody, anti-CD20/CD3, REGN1979 –bsAb anti-CD20/CD3, Gem – gemcitabin, Ox – oxaliplatin, Obi – obinutuzumab, Len – lenalidomid, Ram. – rameno, \* obinutuzumab podaný v rámci prefáze

léčených nižší dávkou blinatumumabu (mPFS 1 měsíc, mOS 1 rok). V rámci hodnocení dlouhodobé toxicity, 21% (8/38) nemocných vyžadovalo hospitalizaci pro infekční komplikace spojené s neutropenií, lymfopenií a hypogamaglobulinémií. Ani v jednom případě se neobjevily známky přetrvávající neurologické toxicity. U třech nemocných byla v průběhu sledování zjištěna nádorová duplicita (25).

Jako udržovací léčba po alogenní transplantaci kostní dřeně byl blinatumumab testovaný ve studii fáze 1 u pacientů s RR B-NHL (DLBCL, primární CNS lymfom, lymfom z plášťových buněk – MCL, transformovaný FL a CLL s Richterovou transformací) a B-ALL v relapse i primoléčbě. Po dobu sledování (medián sledování 13,7 měsíců) setrvalo v CR 83% (10/12) pacientů (6). Na základě slibných výsledků je plánované zahájení studie 2 fáze ve stejné indikaci.

V jiné studii fáze 1 byl blinatumumab u pacientů s DLBCL ve vysokém riziku (IPI 3–5, double/triple hit lymfom nebo

double MYC/BCL-2 expresor) použitý jako konsolidační léčba po 6 cyklech chemoimunoterapie (R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, prednison). Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 89% (25/28) nemocných, včetně 4 pacientů, kteří neodpověděli na úvodní chemoimunoterapii. Závažné nežádoucí účinky byly pozorované u 57% nemocných. Nejčastěji to byla neutropenie, infekce a neurologická toxicita. Hlášená byla 2 úmrtí (1 progrese nemoci, 1 infekční komplikace). Ani jeden z nemocných nevyvinul závažný CRS (26).

Z celkem 18 pacientů s RR B-NHL (DLBCL, MCL, FL, blíže neurčený B-lymfom, lymfom z malých lymfocytů, lymfom z marginální zóny, Burkittův lymfom) (medián 2,5 předchozích léčebných linií) léčených kombinací blinatumumabu s lenalidomidem ve studii fáze 1, 83% (15/18) dosáhlo ORR a 50% (9/18) CR. Medián PFS byl 8,3 měsíce. Tři pacienti, kteří po léčbě podstoupili alogenní transplantaci kostní dřeně, setrvali v remisi 14,2 až 23 měsíců.

Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem byla lymfopenie, hypofosfatémie a hyponatrémie. Neurologická toxicita třetího stupně byla hlášena v jednom případě a všechny CRS byly mírného stupně (27). V **tabulkách 3 a 4** je přehled dostupných výsledků a aktivních studií u pacientů s B-NHL a CLL léčených blinatumomabem.

### Specifické nežádoucí účinky

Rozpoznání a časné řešení závažných nežádoucích účinků způsobených novými bsAb je zásadní, neboť v některých případech mohou mít smrtelné následky. Díky podobnému mechanismu účinků je spektrum nežádoucích účinků téměř shodné s léčbou pomocí CAR-T lymfocytů. Americká společnost pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy) vydala v roce 2019 modifikované doporučení pro hodnocení

Tab. 3: Dostupné výsledky klinických studií s blinatumomabem

| Název                                                                                                        | Diagnóza | EN | Rameno                            | Dávka                        | N  | ORR %<br>(N) | CR %<br>(N) | PR %<br>(N) | SD<br>%<br>(N) | PD %<br>(N) | mPFS  | mOS                                 | Identifikátor<br>Fáze<br>Reference |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----|-----------------------------------|------------------------------|----|--------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL             | RR NHL   | 76 | blina                             | <15 mg/m <sup>2</sup> /den   | 16 | 0 % (0)      | 0 % (0)     | 0 % (0)     | 50 % (8)       | 44 % (7)    | NA    | 4,6 r (< 60 mg/m <sup>2</sup> /den) | NCT00274742                        |
|                                                                                                              |          |    |                                   | 15–30 mg/m <sup>2</sup> /den | 21 | 19 % (4)     | 10 % (2)    | 10 % (2)    | 43 % (9)       | 29 % (6)    | NA    | 1,1 r (≥ 60 mg/m <sup>2</sup> /den) | 1                                  |
|                                                                                                              |          |    |                                   | 60 mg/m <sup>2</sup> /den    | 35 | 69 % (24)    | 37 % (13)   | 31 % (11)   | 14 % (5)       | 14 % (5)    | NA    | 7,7 r                               | Goebeler et al., 2016              |
|                                                                                                              |          |    |                                   | 90 mg/m <sup>2</sup> /den    | 4  | 50 % (2)     | 25 % (1)    | 25 % (1)    | 25 % (1)       | 0 % (0)     | NA    |                                     | Dufner et al., 2019                |
| Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)  | RR DLBCL | 25 | blina                             | 9→28→112 µg/den              | 20 | 40 % (8)     | 20 % (4)    | 20 % (4)    | 10 % (2)       | 50 % (10)   | 3,7 m | 5,0 m *                             | NCT01741792                        |
|                                                                                                              |          |    |                                   | 112 µg/den                   | 1  | 100 % (1)    | 0 % (0)     | 100 % (1)   | 0 % (0)        | 0 % (0)     |       |                                     | 2<br>Viardot et al., 2016          |
| Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma | ND DLBCL | 47 | R-CHOP/DA-EPOCH-R/R-CHOEP + blina | 9→28→112 µg/den              | 28 | 92 % (26)    | 89 % (25)   | NA          | NA             | NA          | NA    | NA                                  | NCT03023878                        |
|                                                                                                              |          |    |                                   |                              |    |              |             |             |                |             |       |                                     | 2                                  |
|                                                                                                              |          |    |                                   |                              |    |              |             |             |                |             |       |                                     | clinicaltrials.gov                 |

EN – plánovaný počet zařazených pacientů, N – počet pacientů vhodných k evaluaci, ORR – celková léčebná odpověď, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilizace nemoci, PD – progrese nemoci, mPFS – medián přežití bez progrese, mOS – medián celkového přežití, RR – relabující/refrakterní, ND – nově diagnostikovaný, NHL – non-Hodgkinský lymfom, DLBCL – difuzní velkobuněčný B lymfom, blina – blinatumomab, R-CHOP – rituximab + cyklofosamid + doxorubicin + vinkristin + prednison, DA-EPOCH-R – etoposid + prednison + vinkristin + cyklofosamid + doxorubicin + rituximab (s úpravou dávek), R-CHOEP – rituximab + cyklofosamid + doxorubicin + vinkristin + etoposid + prednison, m – měsíc, r – rok, NA – není k dispozici, \* – platí pro všech 25 zařazených pacientů

Tab. 4: Probíhající klinické studie s blinatumomabem

| Název                                                                                                                                                                                              | Diagnóza                   | EN | Rameno                                 | Identifikátor | Fáze | Status                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----|----------------------------------------|---------------|------|------------------------------------------|
| Lenalidomide and Blinatumomab for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma                                                                                                                   | RR NHL                     | 44 | blinatumomab + lenalidomide            | NCT02568553   | 1    | Aktivní                                  |
| Study to Evaluate Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell NHL                                                                                   | RR DLBCL                   | 41 | blinatumomab vs. investigator's choice | NCT02910063   | 2/3  | Ukončena (data zatím nejsou k dispozici) |
| Study of Blinatumomab in Richter Transformation                                                                                                                                                    | RT DLBCL                   | 10 | blinatumomab + dexta                   | NCT03121534   | 2    | Aktivní, t.č. bez náboru pacientů        |
| BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation                                                                                                               | RT DLBCL                   | 35 | R-CHOP + blinatumomab                  | NCT03931642   | 2    | Aktivní                                  |
| Effect of Blinatumomab on MRD in DLBCL Subjects Post aHSCT                                                                                                                                         | MRD posit. DLBCL post ASCT | 10 | blinatumomab                           | NCT03298412   | 2    | Ukončena (málo vhodných pacientů)        |
| A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma                                                                                                  | RR NHLi                    | 28 | blinatumomab                           | NCT02811679   | 2    | Aktivní                                  |
| A Phase 1 b Open-Label Study Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma | RR NHLi                    | 65 | blinatumomab s.c.                      | NCT02961881   | 1    | Aktivní                                  |
| Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma                                                                                | DLBCL RT DLBCL             | 15 | BEAM + ASCT + blinatumomab             | NCT03072771   | 1    | Aktivní                                  |
| Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348)                                                                             | RR DLBCL                   | 70 | blinatumomab + pembrolizumab           | NCT03340766   | 1    | Aktivní                                  |
| Blinatumomab Expanded T-cells in Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/ Chronic Lymphocytic Leukemia (BET2017)                                                                                            | iNHL, CLL                  | 13 | blinatumomab expanded T-cells          | NCT03823365   | 1    | Aktivní                                  |

EN – předpokládaný počet zařazených pacientů, RR – relabující/refrakterní, NHL – non-Hodgkinský lymfom, i – indolentní, DLBCL – difuzní velkobuněčný B lymfom, CLL – chronická lymfocytární leukemie, aHSCT, ASCT – autologní transplantace krvevotvorby, RT – Richterova transformace, MRD – minimální reziduální nemoc, R-CHOP – rituximab + cyklofosamid + doxorubicin + vinkristin + prednison, BEAM – karmustin + etoposid + cytarabin + melfalan, s.c. – subkutánně



a léčbu syndromu z uvolněných cytokinů a neurologickou toxicitou (ICAN – Immune Effector-Cell Associated Cytotoxicity) (28). Doporučení jsou aktuálně platná pro léčbu pomocí CAR-T lymfocytů a jiné typy imunoterapie (28).  
Syndrom z uvolněných cytokinů je definovaný jako nadměrná fyziologická

reakce organismu na jakoukoliv imunoterapii, která vede k aktivaci endogenních nebo transfundovaných T lymfocytů a/nebo jiných efektorových buněk imunitního systému. Projevy se mohou objevovat postupně, ale od samotného začátku musí být provázené horečkou ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) s nebo

bez hypotenze a/nebo syndromem z kapilárního úniku, který může vést k hypoxii a orgánovému poškození (28).  
**(Tabulka 5)** Z patofyziologického hlediska se doslovně jedná o cytokinovou bouři. Po rozeznání nádorového antigenu spouští efektorová buňka (nejčastěji cytotoxický T-lymfocyt, NK buňka) řetězovou reakci.

**Tab. 5:** Doporučení ASCT pro hodnocení syndromu z uvolněných cytokinů z roku 2019

| ASTCT doporučení pro hodnocení CRS |                                   |                                                                                 |                                                                                                                |                                                                                             |
|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Grade 1                           | Grade 2                                                                         | Grade 3                                                                                                        | Grade 4                                                                                     |
| horečka*                           | $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ | $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$                                               | $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$                                                                              | $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$                                                           |
| s                                  |                                   |                                                                                 |                                                                                                                |                                                                                             |
| hypotenzí                          | N/A                               | bez nutnosti vazopresorické podpory                                             | vyžadující vazopresorickou podporu s/bez vazopresinu                                                           | vyžadující kombinaci vazopresorů (kromě vazopresinu)                                        |
| a/nebo†                            |                                   |                                                                                 |                                                                                                                |                                                                                             |
| hypoxií                            | N/A                               | vyžadující low flow oxygenaci nazální kanylou‡ nebo pasivní (flow by) oxygenaci | vyžadující high flow oxygenaci nazální kanylou,‡ obličejovou maskou, non-rebreather maskou nebo Venturi maskou | vyžadující ventilaci pozitivním tlakem (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace) |

ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS – syndrom z uvolněných cytokinů, N/A – nelze aplikovat, BiPAP – bilevel positive airway pressure; CPAP – continuous positive airway pressure; \*Horečka definovaná jako tělesná teplota  $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  nevztahující se k jiné příčině. U pacientů, kteří dostali antipyretika nebo anticytokinovou terapii (např. tocilizumab, kortikosteroidy), se již teplota nevyužívá na hodnocení závažnosti CRS; CRS je hodnoceno podle hypotenze a/nebo hypoxie. †CRS se hodnotí podle nejzávažnějšího příznaku: hypotenze nebo hypoxie nevztahující se k jiné příčině. Např. teplota  $39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , hypotenze vyžadující 1 vazopresor a hypoxie vyžadující low flow oxygenaci nazální kanylou je hodnocena jako grade 3 CRS. ‡Low flow oxygenace nazální kanylou je definovaná  $\leq 6\text{ l O}_2/\text{min}$ . High flow oxygenace nazální kanylou je definovaná  $>6\text{ l O}_2/\text{min}$ .

Uvolněné cytokiny (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) a chemokiny vedou k aktivaci nejen dalších T-lymfocytů, ale i buněk nespecifické imunity (makrofágy, dendritické buňky) a endotelu (28, 29). Klíčové postavení má IL-6 a IFN- $\gamma$ , cytokiny s nejvyšší dosaženou sérovou hladinou. Klinická symptomatologie je různá, od mírných příznaků podobných chřipce po život ohrožující stav s multiorgánovým selháním (28, 30). Čas vzniku, délka a závažnost CRS jsou ovlivněné velikostí nádorové masy, věkem (vyšší riziko pro mladé lidi a děti), komorbiditami a typem imunoterapie (2, 31, 32). U většiny pacientů se CRS objevuje v průběhu první aplikace bsAb. Jako prevence je doporučena aplikace kortikoidů. Samotná léčba je založená na kombinaci kortikoidů a anti-IL-6 terapie (tocilizumab, siltuximab) (28).

Neurotoxický syndrom vyvolaný efektorovými buňkami imunitního systému (ICANS) je postižení centrální nervové soustavy způsobené imunoterapií, která

aktivuje endogenní nebo transfundované T-lymfocyty a/nebo jiné efektorové buňky imunitního systému. Symptomy se většinou objevují postupně. Typickými projevy jsou afázie, poruchy vědomí a kognitivních funkcí, motorická slabost, parciální i generalizované epileptické záchvaty a otok mozku (**Tabulka 6**) (28). Patofyziologický mechanismus ICANS zatím není úplně známý. Pravděpodobně dochází ke zvýšené aktivaci endotelu, produkci IL-6 a poruše hematoencefalické bariéry (33, 34). Jakou roli sehraává aktivace myeloidních buněk (monocytů) (35), agonistů NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptorů (34) a zvýšená hladina ostatních cytokinů (35) v mozkomíšním moku je předmětem dalšího výzkumu. Neurologická toxicita se objevuje později a trvá déle než CRS (28). Větší nádorová masa, vysoká koncentrace bsAb v úvodu aplikace a věk (častější výskyt nad 65 let) jsou do jisté míry rizikovým faktorem pro rozvoj ICANS. (36). Léčba je založená na kortikoidech a anti-IL-6 terapii (28).

## Závěr

Bispecifické protilátky jsou dynamicky se rozvíjející skupinou imunoterapie. Do fáze klinického testování postupně vstupují protilátky lišící se svojí strukturou, farmakokinetikou i antigenní specificitou. V roce 2014 byl blinatumomab schválený americkým úřadem FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu akutní B-lymfoblastické leukémie. I když se protilátka testuje v léčbě lymfomů od roku 2011, své stabilní postavení v této indikaci nemá. Výsledky studií fáze 1 a 2 ale ukazují, že blinatumomab v monoterapii může u části pacientů s RR B-NHL navodit léčebnou odpověď trvající více než 12 měsíců (24, 25). Slibné se zdá i použití blinatumomabu v udržovací léčbě po alogenní transplantaci kostní dřeně (6). Mosunetuzumab spolu s CD20-TCB jsou zástupci bsAb se zachovaným Fc fragmentem. V monoterapii při léčbě pacientů s RR B-NHL dosahují obě protilátky podobné léčebné výsledky

**Tab. 6:** Doporučení ASCT pro hodnocení neurologické toxicity (ICANS) z roku 2019

| ASTCT doporučení pro hodnocení ICANS |                    |                      |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Grade 1            | Grade 2              | Grade 3                                                                                                                                                         | Grade 4                                                                                                                                              |
| ICE skóre*                           | 7–9                | 3–6                  | 0–2                                                                                                                                                             | 0<br>(pacient je neprobudný a neschopen provést ICE)                                                                                                 |
| snížená úroveň vědomí†               | spontánně probudný | probudný na oslovení | probudný jen na taktilní podnět                                                                                                                                 | pacient je neprobudný nebo probudný jen na výrazný nebo opakovaný taktilní podnět, sopor nebo koma                                                   |
| epileptický záchvat                  | N/A                | N/A                  | jakýkoliv klinicky vyjádřený fokální nebo generalizovaný záchvat, který rychle odezní, nebo nekonvulzivní status epilepticus na EEG, který odezní po intervenci | život ohrožující dlouhý záchvat (>5 min) nebo opakované klinicky vyjádřené nebo na EEG zachycené záchvaty bez návratu k normě v mezidobí             |
| motorické projevy‡                   | N/A                | N/A                  | N/A                                                                                                                                                             | závažné fokální motorické oslabení, jako je hemiparéza nebo paraparéza                                                                               |
| intrakraniální hypertenze/otok mozku | N/A                | N/A                  | fokální/lokalizovaný otok dle zobrazovacích metod§                                                                                                              | difúzní otok mozku dle zobrazovacích metod, decerebrační nebo dekortikační poloha, nebo obrna VI. hl. nervu, nebo edém papily, nebo Cushingovo trias |

ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ICANS – Neurotoxický syndrom vyvolaný efektorovými buňkami imunitního systému; N/A – nelze aplikovat; ICE – encefalopatie asociovaná s imunoterapií, \*ICE skóre 0 může být hodnocené jako stupeň 3 ICANS, když je pacient při vědomí s globální afázií; stupeň 4 ICANS, když je neprobudný. †Snížená úroveň vědomí nevztahující se k jiné příčině. ‡Tremor a myoklonus asociovaný s buněčnou terapií se hodnotí dle CTCAE a nemá vliv na ICANS hodnocení. §Intrakraniální krvácení s/bez souvisejícího otoku není hodnocené jako neurotoxita a je vyloučené z ICANS hodnocení – hodnotí se dle CTCAE.

s lepším efektem ve skupině s indolentním onemocněním (16, 21). Zajímavější než monoterapie se jeví kombinace CD20-TCB s obinutuzumabem (ORR 90% a CR

80%). Kombinace je opět o něco účinnější v podskupině s indolentním onemocněním (15). Všechny dosud publikované výsledky vychází z hodnocení smíšené kohorty

pacientů s omezenou dobou sledování. Je proto zřejmé, že na srovnání účinku dle jednotlivých podtypů lymfomů budeme ještě muset počkat. Do budoucna by mohly

být zajímavé kombinované režimy bsAb a mAb, bsAb a klasické chemoterapie, imunomodulační léčby (lenalidomid) nebo kombinace bsAb a inhibitoru BCL-2 proteinu. Postavení bsAb není jasné ani v léčbě ostatních hematologických malignit. U mnohočetného myelomu se zkouší bsAb cílené na CD3 antigen T-lymfocytů a BCMA (B-cell maturation antigen) (REGN5458, PF-3135, AMG 420, TNB-383 B) (37, 38), v terapii akutní myeloidní leukemie protilátky anti-CD123/CD3 a anti-CD33/CD3 (JNJ-63709178, AMV564, AMG-330, XmAb14045). Kromě protilátek cílených na T-lymfocyty se testují protilátky cílené na NK nebo APC buňky.

## Literatura

1. Jelinek T, Paiva B, Hajek R. Update on PD-1/PD-L1 Inhibitors in Multiple Myeloma. *Front Immunol*. 2018; 9: 2431.
2. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1; 378(5): 439–448.
3. Mehta RS, Randolph B, Daher M, Rezvani K. NK cell therapy for hematologic malignancies. *Int J Hematol*. 2018 Mar; 107(3): 262–270.
4. Jelinek T, Všianská P, Hájek R. Monoklonální protilátky v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2015 Nov 21; (2/2015): 74–83.
5. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, et al. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2000 Jul; 1(1): 1–9.
6. Webster J, Ambinder RF, Jones RJ, Wagner-Johnston ND, Prince GT, Shedeck A, et al. A Phase IB Study of Blinatumomab (blina) in Patients with B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) As Post-Allogeneic Blood or Marrow Transplant (allo-BMT) Remission Maintenance. *Blood*. 2019 Nov 13; 134(Supplement\_1): 778–778.
7. Wu H-B, Yeh S-A, Chen H-Y. Brentuximab Vedotin Treatment for Primary Refractory Hodgkin Lymphoma. *Case Rep Hematol* [Internet]. 2013 [cited 2020 Mar 31]; 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3808109/>
8. Chen Y, Xu Y. Pharmacokinetics of Bispecific Antibody. *Curr Pharmacol Rep*. 2017 Jun 1; 3(3): 126–137.
9. Kontermann RE, Brinkmann U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today*. 2015 Jul; 20(7): 838–847.
10. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan; 16(1): 57–66.
11. Husain B, Ellerman D. Expanding the Boundaries of Biotherapeutics with Bispecific Antibodies. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2018 Oct; 32(5): 441–464.
12. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, Hijazi Y, Bargou RC, Topp MS, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood*. 2012 Jun 28; 119(26): 6226–6233.
13. Kontermann RE. Strategies for extended serum half-life of protein therapeutics. *Curr Opin Biotechnol*. 2011 Dec; 22(6): 868–876.
14. Bannerji R, Allan JN, Arnason JE, Brown JR, Advani RH, Barnes JA, et al. Clinical Activity of REGN1979, a Bispecific Human, Anti-CD20 x Anti-CD3 Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). *Blood*. 2019 Nov 13; 134(Supplement\_1): 762–762.
15. Morschhauser F, Carlo-Stella C, Offner F, Salles GA, Hutchings M, Iacoboni G, et al. Dual CD20-Targeted Therapy With Concurrent CD20-TCB and Obinutuzumab Shows Highly Promising Clinical Activity and Manageable Safety in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Preliminary Results From a Phase Ib Trial. *Blood*. 2019 Nov 13; 134(Supplement\_1): 1584–1584.
16. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S, Yoon S-S, Bosch F, Sehn LH, et al. Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines. *Blood*. 2019 Nov 13; 134 (Supplement\_1): 6–6.
17. Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 591–619.
18. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, Duras J, Hajek R. PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. *Immunology*. 2017; 152(3): 357–371.
19. Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, Brandl C, Crommer S, Bargou R, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells re-directed with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer*. 2005 May 20; 115(1): 98–104.
20. Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, Hoffmann P, Syring U, Hanakam F, et al. Extremely potent, rapid and costimulation-



-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer*. 2002 Aug 20; 100(6): 690–697.

**21.** Dickinson MJ, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Offner FC, Sureda A, et al. Cd20-Tcb (rg6026), a Novel „2:1“ Format T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Complete Remissions in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol*. 2019; 37(S2): 92–93.

**22.** Patel K, Michot J-M, Chanan-Khan AA, Salles GA, Cartron G, Peyrade F, et al. Preliminary Safety and Anti-Tumor Activity of XmAb13676, an Anti-CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2019 Nov 13; 134(Supplement\_1): 4079–4079.

**23.** Viardot A, Goebeler M, Noppeney R, Krause SW, Kallert S, Ferstl B, et al. Blinatumomab Monotherapy Shows Efficacy in Patients with Relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Blood*. 2011 Nov 18; 118(21): 1637–1637.

**24.** Viardot A, Goebeler M-E, Hess G, Neumann S, Pfreundschuh M, Adrian N, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016 Mar 17; 127(11): 1410–1416.

**25.** Dufner V, Sayehli CM, Chatterjee M, Hummel HD, Gelbrich G, Bargou RC, et al. Long-term outcome of patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with blinatumomab. *Blood Adv*. 2019 Aug 27; 3(16): 2491–2498.

**26.** Katz DA, Chu MP, David KA, Thieblemont C, Morley NJ, Khan SS, et al. Open-Label, Phase 2 Study of Blinatumomab after First-Line Rituximab-Chemotherapy in Adults with Newly Diagnosed,

High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2019 Nov 13; 134(Supplement\_1): 4077–4077.

**27.** Poh C, Frankel P, Ruel C, Abedi M, Schwab E, Costello CL, et al. Blinatumomab/Lenalidomide in Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma: A Phase I California Cancer Consortium Study of Safety, Efficacy and Immune Correlative Analysis. *Blood*. 2019 Nov 13; 134(Supplement\_1): 760–760.

**28.** Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(4): 625–638.

**29.** Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, Zugmaier G, Barrett DM, Seif AE, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood*. 2013 Jun 27; 121(26): 5154–5157.

**30.** Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. *Blood*. 2017 Nov 23; 130(21): 2295–2306.

**31.** Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28; 377(26): 2531–2544.

**32.** Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018 Jun 15; 6(1): 56.

**33.** Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood–Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov*. 2017 Dec 1; 7(12): 1404–1419.

**34.** Nellan A, McCully CML, Cruz Garcia R, Jayaprakash N, Widemann BC, Lee DW, et al. Improved CNS exposure to tocilizumab after cerebrospinal fluid compared to intravenous administration in rhesus macaques. *Blood*. 2018 Aug 9; 132(6): 662–666.

**35.** Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med*. 2018; 24(6): 739–748.

**36.** Stein AS, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol*. 2019 Jan; 98(1): 159–167.

**37.** Cooper D, Madduri D, Lentzsch S, Jagannath S, Li J, Boyapati A, et al. Safety and Preliminary Clinical Activity of REGN5458, an Anti-Bcma x Anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2019 Nov 13; 134(Supplement\_1): 3176–3176.

**38.** Raje NS, Jakubowiak A, Gasparetto C, Cornell RF, Krupka HI, Navarro D, et al. Safety, Clinical Activity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics from a Phase I Study of PF-06863135, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2019 Nov 13; 134(Supplement\_1): 1869–1869.

# Hematologie

Newsletter České hematologické společnosti ČLS JEP

Toto vydání bylo umožněno  
díky finanční pomoci těchto firem:



**Hematologie 3/2020** Newsletter České hematologické společnosti ČLS JEP

Datum vydání: 27. 10. 2020

Vychází 4× ročně.

**VYDÁVÁ:** Česká hematologická společnost ČLS JEP

Sekretariát: Jarmila Mouková, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, Brno 625 00

IČ: 00444359

**PŘEDSEDA REDAKČNÍ RADY:** prof. MUDr. Mayer Jiří, CSc.

**REDAKČNÍ RADA:** prof. MUDr. Čermák Jaroslav, CSc., prof. MUDr. Doubek Michael, Ph.D., MUDr. Jindra Pavel, Ph.D.,  
Mgr. Kouřilová Petra, MUDr. Mikulenkova Dana, prof. MUDr. Papajík Tomáš, CSc., prof. RNDr. Pospíšilová Šárka, Ph.D.,  
prof. MUDr. Starý Jan, DrSc., doc. MUDr. Žák Pavel, Ph.D.

**EDITOR:** prof. MUDr. Faber Edgar, CSc.

**TECHNICKÝ EDITOR:** MUDr. Semerád Lukáš

**GRAFICKÉ ZPRACOVÁNÍ:** DTP SOLEN, s.r.o.

[www.facebook.com/clsjep/](https://www.facebook.com/clsjep/)