

CAR-T és bispecifikus antitest kezelés DLBCL-ben

VEAB Akadémia, 2025-11-25

Simon Zsófia

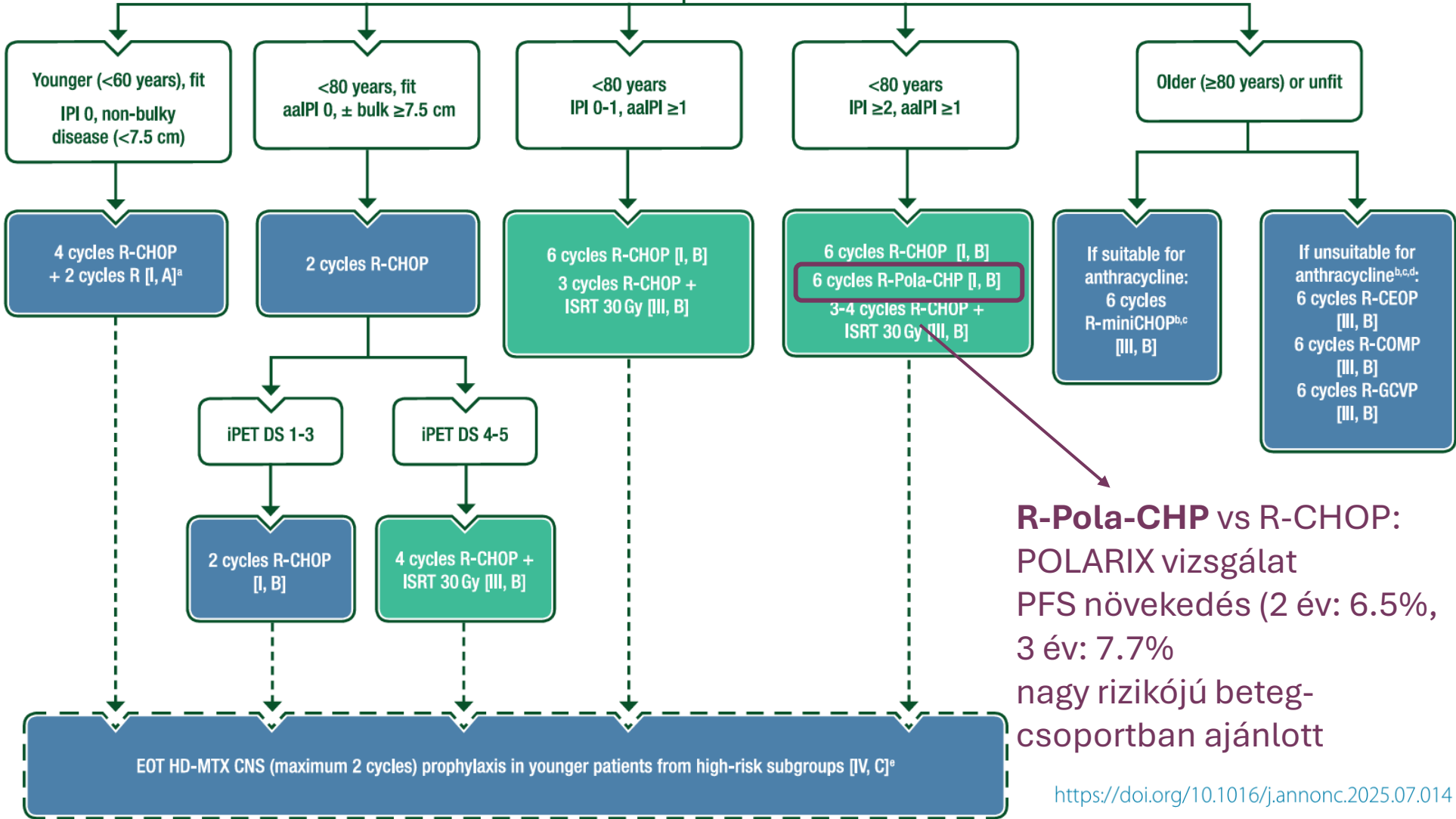
KEVM, SZBK, Hematológia

DLBCL, áttekintés, unmet need

- Leggyakoribb lymphoma típus (4/10 lymphomás eset)
- Növekvő betegszám, 2025-ben a becsült új esetek száma
 - ~ 32.500 az USA-ban
 - ~ 28.000 Nyugat-Európában
 - Javuló várható élettartam, öregedő társadalom, betegség incidenciája 60 év fölött nő
- Rituximab alkalmazása, jelentősen javította a kezelési eredményeket, R-CHOP a standard-of-care kezelés elsővonalban, a 10 éves betegségmentes túlélés kb. 65%
- A betegek kb. 40% relabáló/refrakter (15% primer refrakter)
- A primer refrakter, korán relabáló (3>6>12 hónap) betegek prognózisa különösen rossz, a medián OS ~ 6 hónap
- R/R beteg ellátása
 - Mentő kezelés+AHST: KR-ben 40-50% a tartós remisszió aránya, de: szövődmények, betegek egy része nem alkalmas
 - CAR-T sejtes kezelés: jelentős áttörés a R/R betegeknek, akár AHST-re alkalmatlan esetekben is, de itthon praktikusán nem elérhető, alarmírozó hosszabb távú szövődmények
 - Bispecifikus monoklonális antitest kezelések
 - Antitest-drug konjugátumok

Limited-stage I-II DLBCL

PET staging [V, A]
Test for double-hit lymphoma: rearrangement of *MYC* [V, A] and *BCL2* if *MYC* is rearranged [V, B]



R-Pola-CHP vs R-CHOP:
POLARIX vizsgálat
PFS növekedés (2 év: 6.5%,
3 év: 7.7%)
nagy rizikójú beteg-
csoportban ajánlott

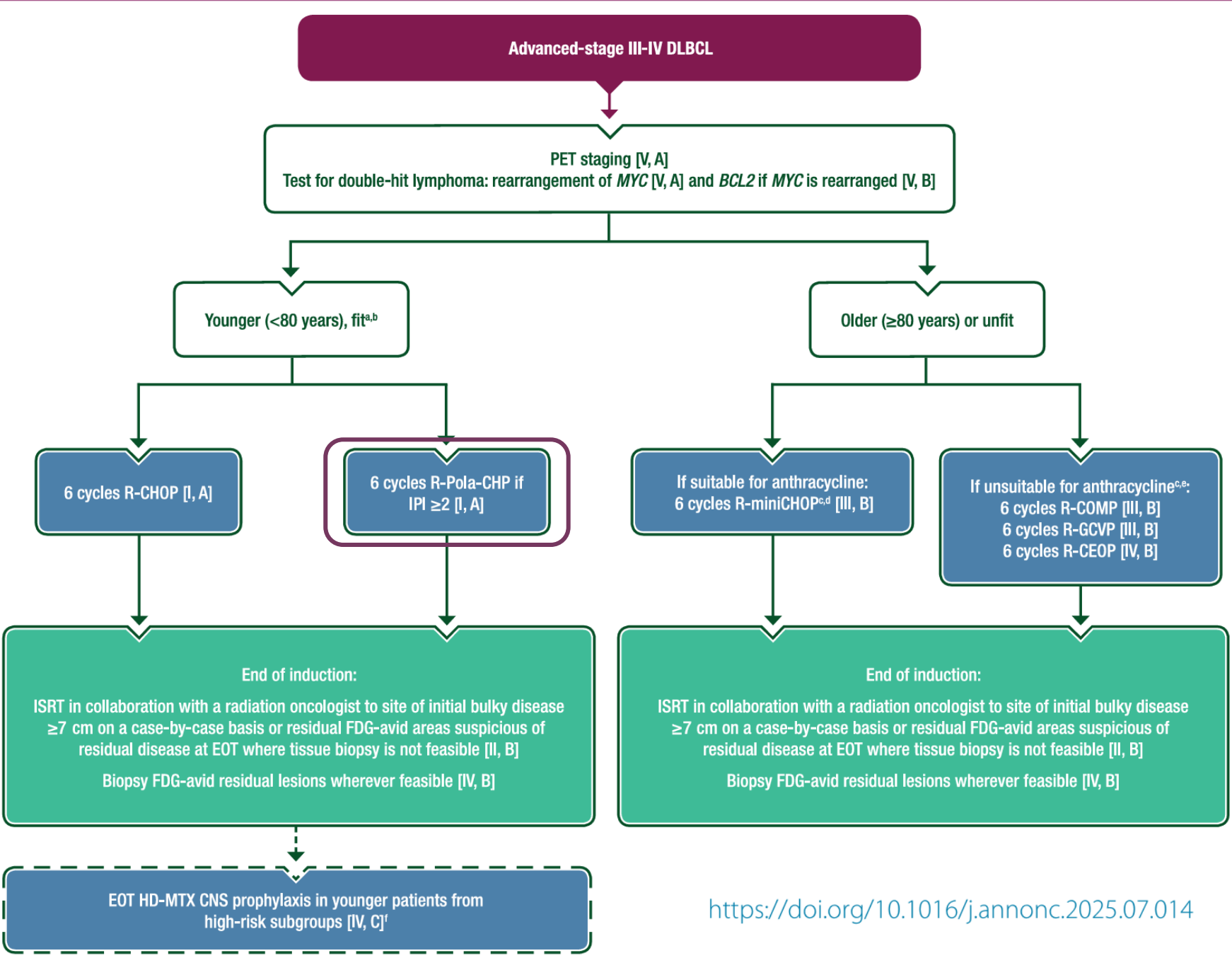
ESMO guideline 2025

DLBCL I- II stádium

Rutinszerűen nem
érhető el itthon

ESMO
guideline
2025

DLBCL III-IV
stádium





NCCN Guidelines Version 3.2025

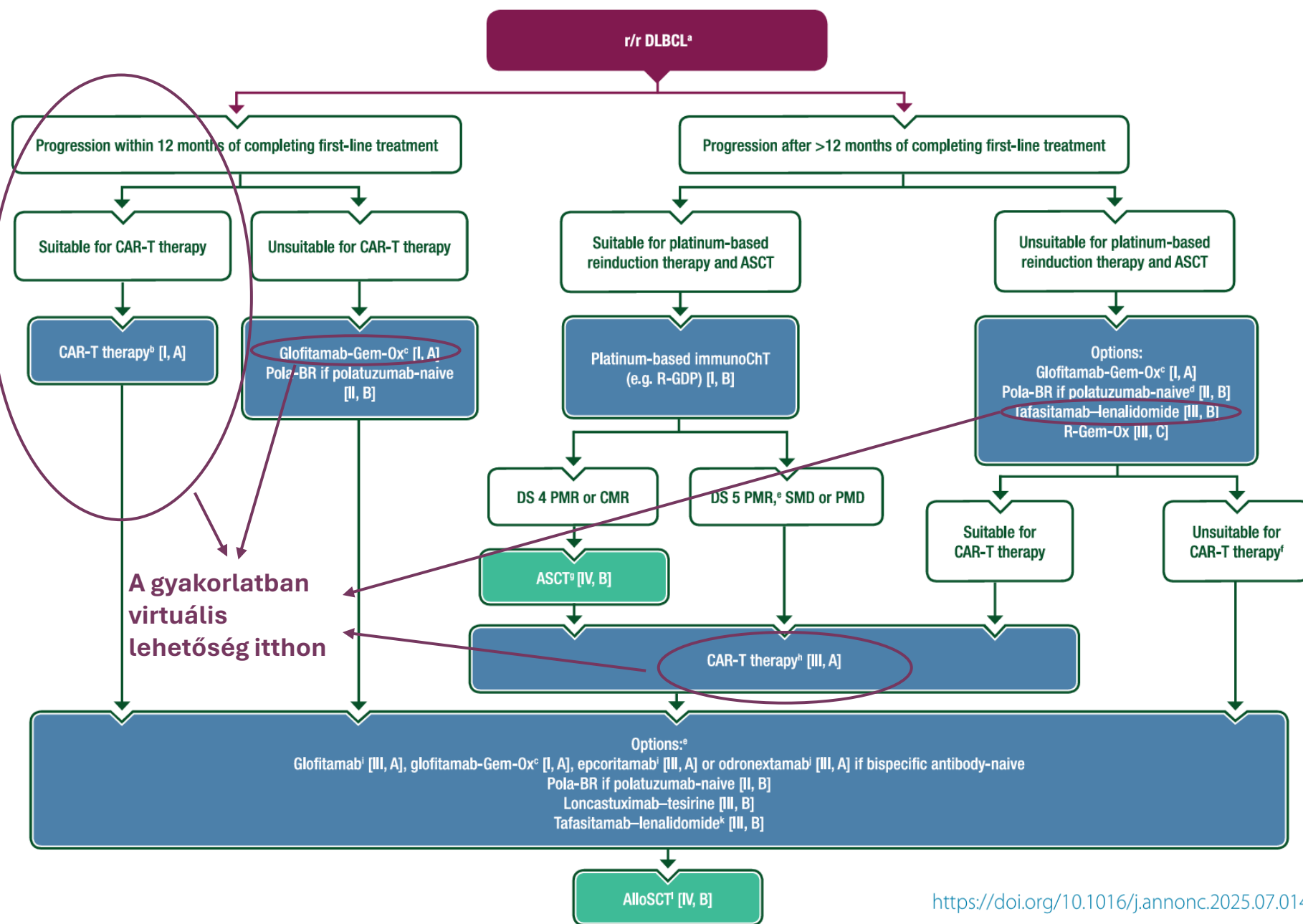
Diffuse Large B-Cell Lymphoma

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b}

FIRST-LINE THERAPY			
Stage I–II (excluding stage II with extensive mesenteric disease)	Stage II (with extensive mesenteric disease) or Stage III–IV	Patients with Poor Left Ventricular Function ^{e,f,g} (all stages)	Very Frail Patients and Patients >80 Years of Age with Comorbidities ^{f,g} (all stages)
• RCHOP (rituximab,^c cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) • Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin-piiq, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone) (smIPI >1)^d (category 1)	Preferred regimens • RCHOP (rituximab,^c cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) (category 1) • Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin-piiq, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone) (IPI ≥2)^d (category 1) Other recommended regimens • Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + rituximab	Other recommended regimens (in alphabetical order by category) • DA-EPOCH^h (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + rituximab • RCDOP (rituximab, cyclophosphamide, liposomal doxorubicin, vincristine, prednisone) • RCEOP (rituximab, cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) • RGCVP (rituximab, gemcitabine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) • RCEPP (rituximab, cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine) (category 2B)	Other recommended regimens (in alphabetical order by category) • RCDOP • R-mini-CHOP • RGCVP • RCEPP (category 2B)

CONCURRENT PRESENTATION WITH CNS DISEASEⁱ

- Parenchymal: systemic high-dose methotrexate (≥3 g/m² given with RCHOP cycle that has been supported by growth factors). Different schedules have been used for the integration of high-dose methotrexate with RCHOP; however, the Panel prefers day 15 of a 21-day cycle.
- Leptomeningeal: IT methotrexate/cytarabine, consider Ommaya reservoir placement. Systemic high-dose methotrexate (3–3.5 g/m²) can be given in combination with RCHOP or as consolidation after RCHOP + IT methotrexate/cytarabine

ESMO
guideline
2025DLBCL
relabáló/
refrakter
betegség



NCCN Guidelines Version 3.2025

Diffuse Large B-Cell Lymphoma

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b}

SECOND-LINE THERAPY ^{e,j,k} (relapsed disease <12 mo or primary refractory disease)	
Candidates for CAR T-Cell Therapy	Non-Candidates for CAR T-Cell Therapy
• CAR T-cell therapy^l ▶ Axicabtagene ciloleucel (CD19-directed) (category 1) ▶ Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed) (category 1) Bridging Therapy Options (≥1 cycles as needed until CAR T-cell product is available) • DHA + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin or cisplatin) ± rituximab • GemOx ± rituximab • ICE ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq ± rituximab ± bendamustine^m • ISRT (can be used as monotherapy or sequentially with systemic therapy) (NHODG-D 3 of 4)	Preferred regimens (in alphabetical order) • Epcoritamab-bysp + GemOx^{n,o} • Glofitamab-gxbm + GemOx^{n,o} • Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine^m ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq + mosunetuzumab-axgb^{n,o} • Tafasitamab-cxix^p + lenalidomide (excluding primary refractory disease) Other recommended regimens (in alphabetical order) • CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin or cisplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab (if unable to receive epcoritamab-bysp or glofitamab-gxbm) • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab • MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab Useful in certain circumstances • Brentuximab vedotin for CD30+ disease^q • Ibrutinibⁿ (non-GCB DLBCL) • Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)

NCCN Guidelines Version 3.2025

Diffuse Large B-Cell Lymphoma

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b}

SECOND-LINE THERAPY ^{e,j,k} (relapsed disease >12 mo)	
Intention to Proceed to Transplant	No Intention to Proceed to Transplant
Preferred regimens (in alphabetical order) • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin or cisplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab Other recommended regimens (in alphabetical order) • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab	Preferred regimens (in alphabetical order) • CAR T-cell therapy (CD19-directed)^l (with bridging therapy as needed; BCEL-C 2 of 7) (if eligible) ▶ Lisocabtagene maraleucel • Epcoritamab-bysp + GemOx^{n,o} • Glofitamab-gxbm + GemOx^{n,o} (category 1) • Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine^m ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq + mosunetuzumab-axgb^{n,o} • Tafasitamab-cxix^p + lenalidomide Other recommended regimens (in alphabetical order) • CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin or cisplatin) ± rituximab • GemOx ± rituximab (if unable to receive epcoritamab-bysp or glofitamab-gxbm) • Rituximab Useful in certain circumstances • Brentuximab vedotin for CD30+ disease^q • Ibrutinibⁿ (non-GCB DLBCL) • Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)

CAR-T sejt kezelés DLBCL-ben

- A folyamat:
 - Leukaferézis/T-sejt izoláció → vírusvektorok segítségével genetikai módosítás, az anti-CD19 kiméra antigén receptor expressziója
 - A megfelelően előkezelt betegbe a módosított T-sejtek visszajutnak, az anti-CD19 CAR az MHC-n történő bemutatás nélkül képes felismerni a target antigént, a T-sejt aktiváció, expansió megtörténik
 - Citotoxikus reakciók (Perforin/Granzim és Fas/FasL) apoptózis indukciót eredményeznek a daganatos sejtekben, citokin felszabadulás hatására a lokális immunválasz erősödik
 - Perzisztencia: a CAR-T sejtek perzisztálnak a beteg keringésében (memória T-sejtként)
- A kezelés helye a DLBCL ellátásában
 - Másodvonalban:
 - 12 hónapon belüli relapszusban a kezelésre alkalmas betegekben elsőként választandó (ESMO, NCCN)
 - 12 hónapon túli relapszusban, amennyiben AHSCT nem jön szóba
 - Harmadvonalban indikációja van
 - Elsővonalban klinikai vizsgálatokban jó eredmények

CAR-T sejt kezelések összefoglalása DLBCL-ben

Table 1 Results from Pivotal CD19 CAR T-cell clinical trials

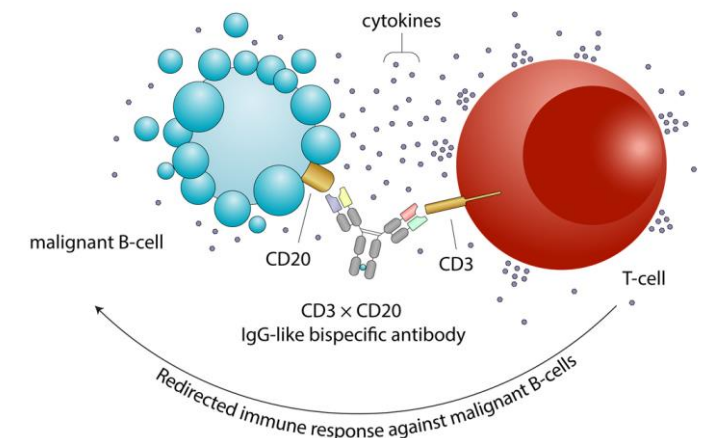
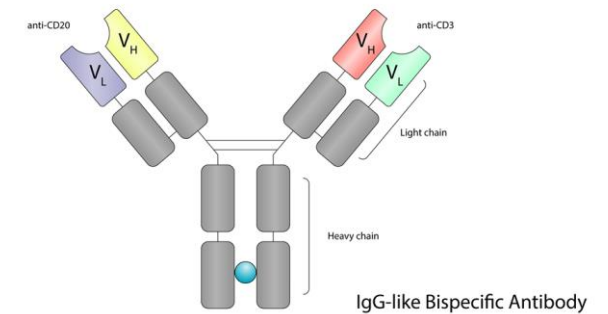
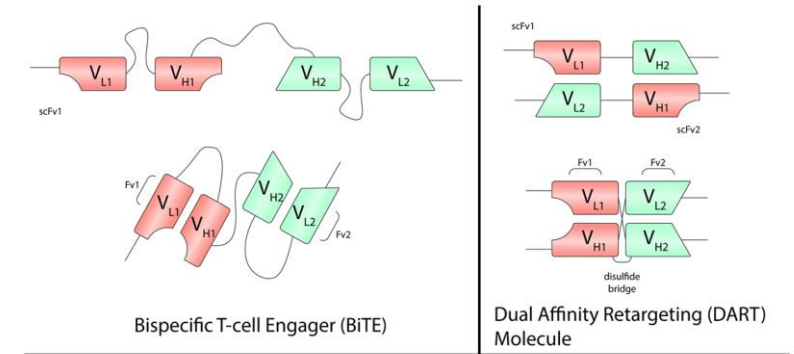
Characteristic	ZUMA-1 ^{1,8}	JULIET ²	TRANSCEND ⁴
Cellular therapy	axi-cel	tisa-cel	liso-cel
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
Number (enrolled/treated)	119/108	165/115	342/268
Median age (range), yr	58 (23-76)	56 (22-76)	63 (18-86)
Prior autoSCT	21%	49%	33%
Bridging therapy	0%	92%	59%
Median turnaround time between apheresis and infusion, d	17	54	24
Best response (ORR/CR) rate	83%/58%	52%/40%	73%/53%
1-yr PFS (of infused patients)	44%	35%	44%
1-yr OS (of infused patients)	59%	49%	58%
≥ Grade 3 CRS	11%*	22% [†]	2%*
≥ Grade 3 NT	32%	12%	10%

A CAR-T sejt kezelés korlátai DLBCL-ben

- Elérhetőség:
 - Itthon virtuális klinikai vizsgálaton kívül
 - Gyártási folyamat elhúzódó
 - Költséges
 - Alkalmas T-sejt populáció hiánya (kimerülés, megelőző kezelések)
- Mellékhatások
 - Súlyos CRS és ICANS gyakori
 - Elhúzódó citopénia, B-sejt aplázia, immunhiány
 - Fokozott vérzés, thrombosis kockázat, második malignitások...
- A betegség relapszusa gyakori
 - Antigén vesztés, CD19 negatív relapszus (immun escape)
 - T-sejt kimerülés
 - Gyenge CAR-T sejt perzisztencia
 - A kezelés utáni relapszus ellátása kihívást jelenthet

Bispecifikus antitest (BsAb) kezelések DLBCL-ben

- Két különböző antigénhez kapcsolódik szimultán, lehetővé téve az immunrendszer tumorelles aktiválódását, jelátviteli útvonalak gátlását, célzott daganat ellenes cytotoxikus hatás kialakulását, hatásuk az MHC komplextől független
- BiTE: Bispecific T-cell engagers (blinatumomab, DLBCL-ben nem volt hatékony), bispecifikus, egyláncú antitest struktúrák, Fc régió nélkül, hamar bomlanak, folyamatos adagolás kell
- DART: dual affinity retargeting molekula, (tebotelimab: anti-PD1+anti LAG3) Ph1, ongoing vizsgálat, van, amelyik tartalmaz FC régiót, stabilabb
- IgG-szerű bispecifikus antitestek: klasszikus IgG struktúra, Fc régió megtartott, jobb farmakokinetika, az Fc-mediált effektor hatás nem sérül, az immunogenitás minimalizálódik
 - Epcoritamab
 - Glofitamab
 - Odronextamab
 - Mosunetumumab



Bispecifikus antitestek DLBCL-ben

Epcoritamab (Tepkinly®)

- IgG1 CD3xCD20 bispecifikus Ab
- **R/R DLBCL, monoterápiában, legalább 2 megelőző kezelést követően**
- **Dóziseszkalációs** adagolás, **subcutan** alkalmazás
- **Progresszióig** vagy nem tolerálható mellékhatásokig
- Leggyakoribb mellékhatások: CRS 51% (általában gr1/2), láz 24.8%, neutropenia 23.6%, ICANS 6.4%
- CRS fellépése általában az első teljes dózis (C1W3) beadásakor jelentkezett
- *R/R FL kezelésére monoterápiában, legalább 2 megelőző kezelést követően*

Glofitumab (Columvi®)

- IgG-szerű CD3xCD20 bispecifikus Ab, speciális 2:1 molekuláris struktúra, bivalens CD20, monovalens CD3 kötés
- **R/R DLBCL, monoterápiában, legalább 2 kezelést követően**
- *R/R DLBCL, glofitamab+ GemOx, AHSCT-re alkalmatlan betegeknél (EMA befogadás, támogatás Mo-on ø)*
- **Dóziseszkalációs** alkalmazás, **iv.** adagolás (sc formuláció studyban)
- Obinotuzumab előkezelés
- Progresszióig/nem tolerálható mh-ok megjelenéséig, de **max. 12 ciklus**
- Mellékhatások: CRS 63%, neutropenia 38%, anémia 31%, thrombopenia: 21%, ICANS: 8%
- CRS általában az első három glofitamab dózis alatt, gr1-2 súlyosságú

Odronextamab (Ordspono®)

- Humán IgG4 CD3xCD20 BsAb
- **R/R DLBCL, legalább 2 megelőző kezelést követően (EMA)**
- **Dóziseszkalációs** alkalmazás, **iv.** adagolás, 4 órás infúzió
- **Progresszióig** vagy nem tolerálható mellékhatásokig
- Mellékhatások: CRS 52.9%, anémia 35.8%, láz: 39.6%, neutropenia 31.6%
- CRS általában gr1-2, az első kezelési ciklus alatt, ICANS nem volt jelentve
- *R/R FL kezelésére monoterápiában, legalább 2 megelőző kezelést követően*

Mosenutusumab-off label DLBCL-ben

- Teljes hosszúságú, humanizált, IgG1-szerű CD3xCD20 BsAb
- **DLBCL kezelésére nem került befogadásra**
- Fix idejű **iv.** adagolás, subcutan formuláció fejlesztés alatt FL-ben
- Számos klinikai vizsgálat DLBCL-ben (front-line, R/R betegcsoportban is)
- *R/R FL kezelésére monoterápiában, legalább 2 megelőző kezelést követően*

Table 1. Epcoritamab clinical trials.

Epcoritamab klinikai vizsgálatok

Trial Name	NCT	Phase	Population	Experimental Arm	ORR (%)	CR (%)	PFS [Rate/Median]	OS [Rate/Median]	DoR [Rate/Median]	Ref
EPCORE DLBCL-2	NCT05578976	III	Newly dx DLBCL	Epcoritamab + R-CHOP	NA	NA	NA	NA	NA	[38]
EPCORE NHL-2 (Arm 1)	NCT04663347	I/II	Newly dx IPI ≥ 3 DLBCL	Epcoritamab + R-CHOP	100	87	74% at 24 mo/NA	87% at 24 mo/NA	NA	[37]
EPCORE NHL-2 (Arm 8)	NCT04663347	I/II	Newly dx, ineligible for full R-CHOP	Epcoritamab + R-mini-CHOP	89	82	88% at 12 mo/NA	96% at 12 mo/NA	92% at 12 mo/NA	[40]
-	NCT06045247	II	Older/unfit, newly dx DLBCL, ineligible for anthracycline-based therapy	Epcoritamab + R-mini-CVP	NA	NA	NA	NA	NA	-
EPCORE NHL-5 (Arm 3)	NCT05283720	II	Newly dx DLBCL	Epcoritamab + Pola-R-CHP	100	89	NA	NA	NA	[42]
EPCORE DLBCL-3	NCT05660967	II	Newly dx DLBCL unfit/older pts	Epcoritamab monotherapy	74	64	NA/NR	76% at 6 mo/NR	84% at 6 mo/NA	[39]
EPCORE NHL-1	NCT03625037	I/II	R/R LBCL	Epcoritamab monotherapy	63.1	40.1	27.8% at 24 mo/4.4 mo	44.6% at 24 mo/18.5 mo	42.6% at 24 mo/17.3 mo	[36]
EPCORE NHL-5 (Arm 1)	NCT05283720	II	R/R DLBCL	Epcoritamab + lenalidomide	67.6	51.4	NA	NA	NA/NR	[47]
EPCORE DLBCL-1	NCT04628494	III	R/R DLBCL, post-ASCT or ineligible	Epcoritamab	NA	NA	NA	NA	NA	[43]
EPCORE NHL-2 (Arm 4)	NCT04663347	I/II	R/R DLBCL eligible for ASCT	Epcoritamab + R-DHAX/C ± ASCT	76	69	60% at 24 mo/NA	86% at 24 mo/NA	NA	[44]
EPCORE NHL-2 (Arm 5)	NCT04663347	I/II	R/R DLBCL ineligible for ASCT	Epcoritamab + GemOx	85	61	44% at 12 mo/11.2 mo	56.6% at 12 mo/21.6 mo	47.6% at 12 mo/11.7 mo	[45]

Elsővonalbeli vizsgálatok

Table 1. Cont.

Epcoritamab klinikai vizsgálatok

Trial Name	NCT	Phase	Population	Experimental Arm	ORR (%)	CR (%)	PFS [Rate/Median]	OS [Rate/Median]	DoR [Rate/Median]	Ref
EPCORE DLBCL-4	NCT06508658	III	R/R DLBCL, post-ASCT/CAR T-cell ineligible	Epcoritamab + lenalidomide	NA	NA	NA	NA	NA	[46]
EPCORE NHL-5 (Arm 2)	NCT05283720	II	R/R DLBCL	Epcoritamab + lenalidomide + Ibrutinib	NA	NA	NA	NA	NA	-
EPCORE NHL-5 (Arm 4)	NCT05283720	II	R/R DLBCL	Epcoritamab + CC-99282 (CELMoD)	NA	NA	NA	NA	NA	-
-	NCT05852717	II	Transplant/CAR T-cell eligible	Epcoritamab + R-GDP	NA	NA	NA	NA	NA	[48]
-	NCT06287398	II	R/R DLBCL, ASCT eligible	Epcoritamab + R-DHAOx → ASCT + Epcoritamab	NA	NA	NA	NA	NA	-
EpLCART	NCT06414148	II	Post-CAR T-cell responders at high risk	Epcoritamab ± R2	NA	NA	NA	NA	NA	-
-	NCT06458439	II	Pre/post CAR T-cell setting	Epcoritamab before/after CAR T-cell	NA	NA	NA	NA	NA	-

Table 2. Glofitamab clinical trials.

Glofitamab klinikai vizsgálatok

Trial Name	NCT	Phase	Population	Experimental Arm	ORR (%)	CR (%)	PFS [Rate/Median]	OS [Rate/Median]	DoR [Rate/Median]	Ref
NP40126	NCT03467373	I	Newly dx DLBCL	Glofitamab + Pola-R-CHP	100	76.5	NA	NA	NA	[52]
NP40126	NCT03467373	I	Newly dx DLBCL	Glofitamab + R-CHOP	92.9	83.9	NA	NA	NA/NR	[51]
COALITION (Arm B)	NCT04914741	I/II	Newly dx high-risk DLBCL or HGBL	Glofitamab + Pola-R-CHP	98	80	95% at 12 mo	97% at 12 mo	NA	[53]
COALITION (Arm A)	NCT04914741	I/II	Newly dx high-risk DLBCL or HGBL	Glofitamab + R-CHOP	99	70	88% at 12 mo	96% at 12 mo	NA	[53]
-	NCT05800366	II	Newly dx high-risk DLBCL	Glofitamab + Pola-R-CHP	NA	NA	NA	NA	NA	-
SKYGLO	NCT06047080	III	Newly dx LBCL	Glofitamab + Pola-R-CHP	NA	NA	NA	NA	NA	[54]
GO43075	NCT04980222	II	Newly dx high-risk LBCL	Glofitamab + R-CHOP	93.3	80	NA	NA	NA	[55]
GRAIL	NCT06050694	II	Newly dx DLBCL	Pola-R-CHP ± glofitamab	NA	NA	NA	NA	NA	-
-	NCT05798156	II	Older/unfit, newly dx DLBCL	Glofitamab + polatuzumab vedotin	NA	NA	NA	NA	NA	[56]
GLORY	NCT06765317	II	Older/unfit, newly dx DLBCL or HGBCL	Glofitamab + Pola-R-mini-CHP	NA	NA	NA	NA	NA	-
NP30179	NCT03075696	I/II	R/R NHL	Glofitamab monotherapy	52	39	37% at 12 mo/4.9 mo	50% at 12 mo/11.5 mo	64% at 12 mo/18.4 mo	[32]
STARGLO	NCT04408638	III	R/R DLBCL, ASCT ineligible	Glofitamab + GemOx	69.9	57.4	53.2% at 12 mo/14.4 mo	52.8% at 24 mo/25.5 mo	NA/NR	[50]

Elsővonalbeli vizsgálatok

Glofitamab klinikai vizsgálatok										
Table 2. Cont.										
Trial Name	NCT	Phase	Population	Experimental Arm	ORR (%)	CR (%)	PFS [Rate/Median]	OS [Rate/Median]	DoR [Rate/Median]	Ref
GO43693	NCT05364424	I	R/R DLBCL, ASCT/CART-cell eligible	Glofitamab + R-ICE	78.1	68.8	NA	NA	NA	[58]
NP39488	NCT03533283	I/II	R/R NHL	Glofitamab + polatuzumab vedotin	80	62	NA/12.3 mo	54% at 24 mo/39.2 mo	NA/21.9 mo	[59]
NP39488	NCT03533283	I/II	R/R NHL	Glofitamab + atezolizumab	36	17	NA	NA	NA	[60]
BP41072	NCT04077723	I/II	R/R NHL	Glofitamab + RO7227166	67.5	56.6	45.6% at 12 mo/9.7 mo	NA/20.9 mo	NA/31.5 mo	[61]
BP43131	NCT05219513	I	R/R NHL	Glofitamab + RO7443904	64	39	NA	NA	NA	[62]
GPL	NCT05335018	II	R/R DLBCL	Glofitamab + poseltinib + lenalidomide	89.3	42.9	55% at 6 mo	81% at 6 mo	66% at 6 mo	[63]
C4971006	NCT05896163	I/II	R/R DLBCL	Glofitamab + maplirpaccept	NA	NA	NA	NA	NA	[64]
CO43805	NCT05169515	I	R/R NHL	Glofitamab + CELMoD	NA	NA	NA	NA	NA	-
NCI-2024-00209	NCT06213311	II	R/R LBCL	Glofitamab + axi-cel	NA	NA	NA	NA	NA	[65]
GLOHRT-01	NCT06867536	II	R/R DLBCL	Glofitamab + hypofractionated radiotherapy	NA	NA	NA	NA	NA	-
-	NCT06651853	II	R/R DLBCL	Glofitamab + lenalidomide + hypofractionated radiotherapy	NA	NA	NA	NA	NA	-

Glofitamab klinikai vizsgálatok										
Table 2. Cont.										
Trial Name	NCT	Phase	Population	Experimental Arm	ORR (%)	CR (%)	PFS [Rate/Median]	OS [Rate/Median]	DoR [Rate/Median]	Ref
-	NCT06570447	II	R/R DLBCL	Glofitamab + tucidinostat	NA	NA	NA	NA	NA	-
CCTG LY18-A	NCT04161248	I	R/R aNHL	Glofitamab + R-GDP	NA	NA	NA	NA	NA	[67]
-	NCT06682130	II	R/R DLBCL	Glofitamab before CAR T-cell	NA	NA	NA	NA	NA	-
UPCC 48420	NCT04889716	II	R/R LBCL	Glofitamab after CAR T-cell	NA	NA	NA	NA	NA	-
LOTIS-7	NCT04970901	I	R/R NHL	loncastuximab tesirine + glofitamab	NA	NA	NA	NA	NA	[66]
BiCAR	NCT04703686	II	R/R NHL after CAR T-cell failure	Glofitamab	76.1%	45.7%	24.5% at 24 mo/3.8 mo	31.2% at 24 mo/14.7 mo	NA/19.7 mo	[68]

CRS, ICANS megelőzés, ellátás

- Terápia következtében kialakuló T-sejt aktiváció, proinflammatorikus citokin (IL-6, IL-1, IFN- γ és TNF- α) felszabadulás
- A citokin felszabadulásra kialakuló excesszív, a fiziológiás mértéken túlmutató reakció a CRS (cytokine release syndrome)
 - Influenza-szerű tünetek, fatigue, fejfájás, arthralgia, myalgia, rush, láz, tensio esés, tachycardia, akár sokszervi elégtelenség, kapilláris leak szindróma, DIC, ARDS, szívelégtelenség, haemophagocytas lymphohistiocytosis, macrophag aktivációs szindróma
- A proinflammatorikus állapot, az endothelialis diszfunkció, a fokozott vér-agy gát permeabilitás hozzájárul a neuroinflammáció kialakulásához, ami az ICANS-t jellemzi
 - Megváltozott tudatállapot, dezorientáció, afázia, görcsrohamok, agyi oedema, kóma
- CRS kockázatát befolyásolja a terapia típusa, az alapbetegség, beteg specifikus tényezők
- CRP jól korrelál az IL-6 szinttel, monitorozása javasolt (+ferritin, Tg, főként HLH gyanúja esetén)
- Fertőzések kizárása szükséges, empirikus széles spektrumú antibiotikum javasolt + tüneti kezelés
- Közepesen súlyos-súlyos esetekben tocilizumab és steroid adása javasolt
- ICANS kialakulására hajlamosít az anamnesztikus neurológiai betegség, a jelentősebb tumor tömeg, a CNS vagy leptomeningealis érintettség. A CRS általában megelőzi az ICANS-t
- Tünetek gondos felmérése javasolt, kezelésében steroid effektív, tocilizumab nem
- Dóziseszkalációs terápiás sémák alkalmazásával a kockázat csökkenthető

BsAbs hatás, mellékhatás

Kezelés és eredmények összehasonlítása

Bispecific Antibody	Route of Administration	Duration of Therapy	Currently Approved Indication	ORR [CR] (%) *	CRS (%)	ICANS (%)
Epcoritamab	SC	UP	R/R DLBCL	63.1 [40.1]	51	6.4
Glofitamab	IV	FD	R/R DLBCL [†]	52 [39]	63	8
Odronextamab	IV	UP	R/R FL R/R DLBCL	50.8 [31.6] [‡]	52.9	0
Mosunetuzumab	IV	FD	R/R FL	42% [23.9]	26.1	1.1

CRS/ICANS előfordulás összehasonlítása

Bispecific Antibody	CRS (%)	CRS Low-Grade (1–2) (%)	Typical CRS Onset	Median Time to CRS Onset (h)	Median Time to CRS Resolution (h)	ICANS (%)
Epcoritamab	51	47.8	Cycle 1	20	48	6.4
Glofitamab	63	59.0	Cycle 1	13.5	30.5	8
Odronextamab	52.9	48	Cycle 1	17.8	7.1	0
Mosunetuzumab	26.1	23.9	Cycle 1	NA	26	1.1

Bispecifikus antitest kezelés tapasztalatai, real-world eredmények

- Harmadvonalbeli kezelés
 - Hatékony, akár 40%-os CR arány
 - A betegek többsége azonban rezisztens, relabál
 - Hatékonyságukat befolyásolja a T-sejt funkció megtartottsága és a célantigén expressziója. Kombinációs kezelések javíthatnak az eredményeken
- Másodvonalbeli kezelés
 - STARGLO, glofitamab+GemOx, OS nyereség transzplantációra nem alkalmas betegek körben
 - Epcoritamab+GemOx kezelés eredményei hasonlóan biztatóak
- Elsővonalbeli előzetes eredmények
 - Fázis I/II eredmények CHOP, R-CHOP, Pola-R-CHP kombinációban is nagyon biztatóak, kedvező mellékhatás profillal
 - Törékenyebb betegcsoportokban is indultak vizsgálatok
- A T-sejt funkciókat javító kombinációs partnerek (pl.: BTKi, cereblon modulátorok) javíthatják az eredményeket
- Real-world adatok
 - Az ORR és CR eredmények kissé elmaradnak a klinikai vizsgálatok eredményeitől (többedik vonalban adott kezelés, nagyobb CAR-T előkezelt betegarány, rosszabb ECOG státus, stb)
 - CD20 expresszió hiánya előrevetíti a kezelési kudarcot, ha lehet, akkor legyen biopszia

Összefoglalás

- Az immunterápiák, köztük a CAR-T sejtes és BsAb kezelések a DLBCL ellátásában egyre fontosabb szerepet kapnak
- Jelenleg elsősorban a R/R betegek ellátása során jelentenek (jelenthetnének) valós egészségnyereséget, de vélhetően még hatékonyabbak lesznek korábban alkalmazva
- A kezelési szekvenciák meghatározásánál a CAR-T → BsAb terápia működőképes, fordítva kevésbé (Mo-on inkább csak elvi kérdés)
- Szerencsére egyre több hazai beteg jut hozzá harmadvonalban a BsAb kezelésekhez