

Új terápiás lehetőségek a malignus hematológiai betegségek kezelésében

Belgyógyászat kötelező szinten tartó tanfolyam

Pécs, 2024. október 10- október 12

Alizadeh Hussain

Bevezetés

- A hematológia jelentős haladást ért el az utóbbi években a **precíziós medicina**, az **immunterápia**, a betegségek **osztályozása** és a **genomikai** kutatások terén.
- Ezek az előrelépések lehetővé teszik a pontosabb diagnosztizálást és a betegségek hatékonyabb kezelését.
- **1. Precíziós medicina:** Az egyénre szabott orvoslás egyre nagyobb teret nyer a hematológiában is. Az új terápiás célpontok felfedezése, a molekuláris profilok elemzése és az adatbányászat segítségével lehetőség nyílik azonosítani az egyéni kezelésekhöz szükséges **molekuláris markereket** és **genetikai variációkat**. Ennek eredményeképpen a pácienseknek **célzott, hatékonyabb és kevesebb mellékhatásokkal járó** kezelést lehet biztosítani.
- **2. Immunterápia:** Az immunterápia a hemato-onkológiai betegségek kezelésének új lehetősége. Az immunterápiás kezelések segítségével a T-sejtek és az ellenanyagok aktiválják a páciens saját immunrendszerét, hogy felismerje és elpusztítsa a daganatsejteket. Az immunterápiás kezelések sok esetben nagyon hatékonynak bizonyultak (pl. malign. melanoma, NHL, ALL, és myeloma multiplex).

Bevezetés

- **3. Osztályozás:** A WHO (2022-es) hematológiai diagnosztikai rendszere lehetővé teszi a betegségek **pontosabb osztályozását** az új diagnosztikai módszerek segítségével (pl. NGS). Az osztályozások segítenek a kezelések **pontosabb tervezésében** és a páciensek **megfelelő kezelésének** biztosításában.
- **4. Genomikai kutatások:** Az új genetikai technológiák lehetővé teszik a betegségek okainak és kialakulásának mélyebb megértését. Az öröklődő hematológiai betegségek kutatása, valamint a malignus betegségek genomikai vizsgálatai segítenek azonosítani azokat a génmutációkat, amelyek kulcsszerepet játszanak a betegségek kialakulásában valamint célzott terápiában.
- **5. Hematopoetikus őssejt-transzplantáció:** A hematopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT) egy ismert hatékony terápia egyes malignus hemato (-onko)-lógiai betegségek kezelésében. Az utóbbi években a HSCT kezelések hatékonysága és biztonsága jelentősen növekedett. Az előrehaladások a donor kiválasztásban, az őssejt forrásokban és az előkezelésekben is történtek, amelyek segítik az őssejt-transzplantációk sikerét és csökkentik a szövődmények kockázatát.

Immunterápia

- Az onkohematológiai betegségek kezelésében az immunterápia egy nagyon jelentős, új fejezetet jelent.
- Az immunterápiák az utóbbi 25 évben nagyon jelentős szerepet kaptak a malignus hematológiai betegségek kezelésében.
- A DLBCL és FL kezelésében az R-CHOP-hoz adott anti-CD20 (rituximab) a túlélési eredményeket jelentősen javította.
- Az immunellenőrzőpont-gátlók (PD1, PD-L1) hatásossága sok esetben rávilágított a T-sejtek szerepére és a betegben jelenlevő funkcionális immunválasz meglétére. Mindezen eredmények számos fontos információval szolgáltak a klinikusoknak.
- Betegeknél rendelkezésre áll a daganatsejteket legyőzni képes saját immunrendszer, csak azt megfelelő módon segíteni kell. A daganatsejtek elleni hatásban a T-sejteknek van nagyon fontos szerepük, melyet az antitestek képesek segíteni.
- CAR-T kezelés ma már standard része az onkohematológiai betegek kezelésének (DLBCL, FL, MM, ALL, AML, etc.).

Immunterápia

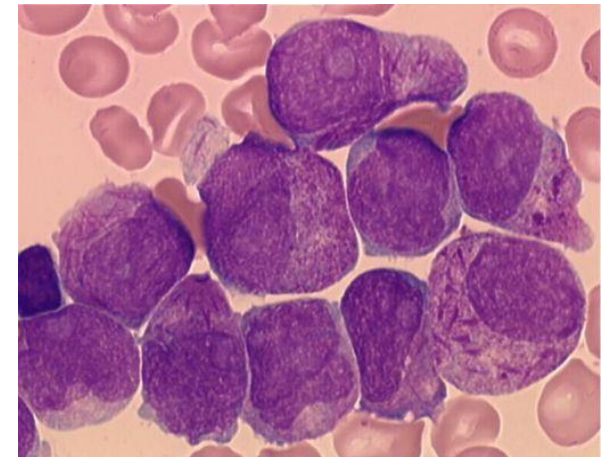
- A legtöbb vizsgálat bebizonyította, hogy olyan betegcsoportokon, ahol eddig már nem nagyon tudunk kellő terápiás választ és érdemi túlélést elérni, a CAR-T-kezelés lényegesen javíthatja a betegek túlélését.
- Megfigyelhető az a tény, hogy a kezelés eredményessége hamar eldől, és a kezelésre nagyon jól reagáló betegek rendkívül jól járnak a terápia alkalmazásával.
- Ez rávilágít arra, hogy azt kell vizsgálni, hogy milyen módon tudnánk a nem reagáló betegekben modulálni a CAR-T-hatást és bennük is választ kiváltani.
- Itt új terápiás irányvonalak vannak fejlődőben, pl. a CAR-sejtek további genetikai módosításával.
- Az agresszív betegségek kezelése során nagy kihívás, hogy a limfocita aferezistól a kezelésig eltelt időt hogyan lehet áthidalni. A legtöbb betegnél szükséges valamilyen kezelés.
- Ma már előrehaladott klinikai vizsgálatok folynak allogén („off the shelf”) CAR-T-kezeléssel is. Ennek előnye, hogy szinte azonnal elérhető és a CAR-T-receptor mellett felszíni molekulái is editálva vannak, megszűnik a HLA-restrikció, és eltávolíthatóak a gátló szignált közvetítő felszíni molekulák is a sejtről.

AML

- Az AML napjainkban is azon onkohematológiai betegségek egyike, melyek gyógyításában és kezelésében 2017-2108-ig csak szerényebb eredményeket tudtunk felmutatni.
- 2017-2108-óta radikális változásoknak vagyunk tanúi az AML kezelésében.
- Az AML-val kapcsolatos ismeretek az utóbbi években a **citogenetikának és molekuláris biológiának** köszönhetően jelentősen bővültek.
- Az AML-es betegek kezelési stratégiájának legsarkalatosabb pontjai: 1) **alkalmas-e a beteg intenzív indukciós kemoterápiára** és 2) **azonosítható-e olyan mutáció, melyre célzott terápia elérhető.**
- Az AML-es betegek mintegy 60-70%-a 60 év felett és rossz prognózissal jár.
- Az idősek az intenzív kemoterápiát nagyon rosszul tolerálják, a CR 50% alatti, többnyire rövid tartamú, a tartós túlélők aránya 10% alatt van.
- Az időskorú betegek kezelése ma is megoldatlan, a gyakorlatban az idős betegek kezelése egyéni és nagy körültekintést igényel.

AML SEER 2024-es adatok

- Becsült új AML esetek 2023-ban: 20,800
- Az összes új rákos eset %-a: 1.0%
- Az AML becsült halálozási száma 2024-ben: 11,220
- Az összes rákos halálozás %-a: 1.8%
- 5 éves túlélési %: 31.9% (2014-2020)
- Medián életkor diagnózis idején: 68 év
- Magyarországon évente 300-400 új felnőtt esetet diagnosztizálnak.
- Évente kb. 10-15 új AML-es gyerek kerül felismerésre.



Az AML terápia fejlődésének áttekintése: 1973 - 2017

Cytosine Arabinoside (NSC-63878) and Daunorubicin (NSC-83142) Therapy in Acute Nonlymphocytic Leukemia^{1,2,3}

Jerome W. Yates, H. James Wallace, Jr., Rose Ruth Ellison,
and James F. Holland⁴

Brief Reports
and
Preliminary
Communications

Early destruction of leukemic infiltration in the induction phase of treatment may reduce the duration of time most hazardous for infection as well as the total period of necessary hospitalization. Daunorubicin produces rapid bone marrow depression, and when adminis-

intensify the effects of cytosine arabinoside and daunorubicin thereby producing rapid destruction of leukemic cells. Such an effect might attain more remissions and earlier discharges from the hospital.

Yates, Cancer
Chemother Rep. 1973



First **Line**: Intensive Remission **Induction** ChemoRx followed by
Allogeneic SCT

Relapse



Second **Line**: Salvage ChemoRx

For Patients Unable to Undergo or Declining Intensive Remission Induction:

Low-intensity Chemotherapy; Palliative Rx

A 2017-es ELN irányelv által megfogalmazott terápiás megközelítés és terápiás célok

Evaluate eligibility for intensive induction chemotherapy*

Eligible

“7+3” induction
Chemotherapy or hematopoietic
cell transplant consolidation[†]

**GOAL: Induce remission;
treatment with curative intention**

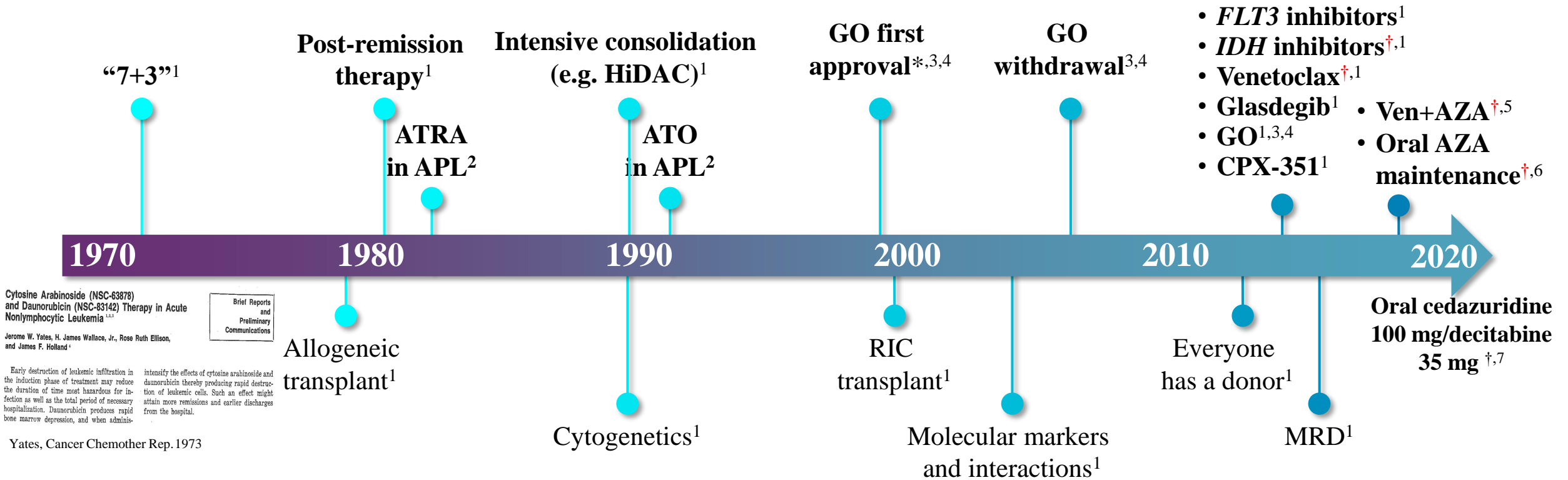
Not eligible

Low-dose cytarabine
or hypomethylating agents
Best supportive care

**GOAL: Control disease progression;
improve survival and quality of life**

* Patients should participate in clinical trials if possible; [†] Depending on age and risk genetics.

Az AML jelentős fejlődése az elmúlt öt évtizedben



EMA orphan designation and FDA approval in 2000

APL, acute promyelocytic leukemia; ATO, arsenic trioxide; ATRA, all-trans retinoic acid; AZA, azacitidine; GO, gemtuzumab ozogamicin; HiDAC, high-dose cytarabine; MRD, minimal residual disease; RIC, reduced-intensity conditioning; Ven, venetoclax.

1. Rowe JM. *Best Pract Res Clin Haematol* 2019; **32**:101094; 2. Wang ZY & Chen Z. *Blood* 2008; **111**:2505–2515; 3. Ali S, et al. *Oncologist* 2019; **24**:e171–e179;

4. US FDA. FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-mylotarg-treatment-acute-myeloid-leukemia> (accessed September 2020);

5. DiNardo CD, et al. *N Engl J Med* 2020; **383**:617–629; 6. Wei AH, et al. *Blood* 2019; **134**:LBA-3. 7. Guillermo Garcia-Manero et al. *Blood* (2020) 136 (6): 674–683. DOI:10.1182/blood.2019004143

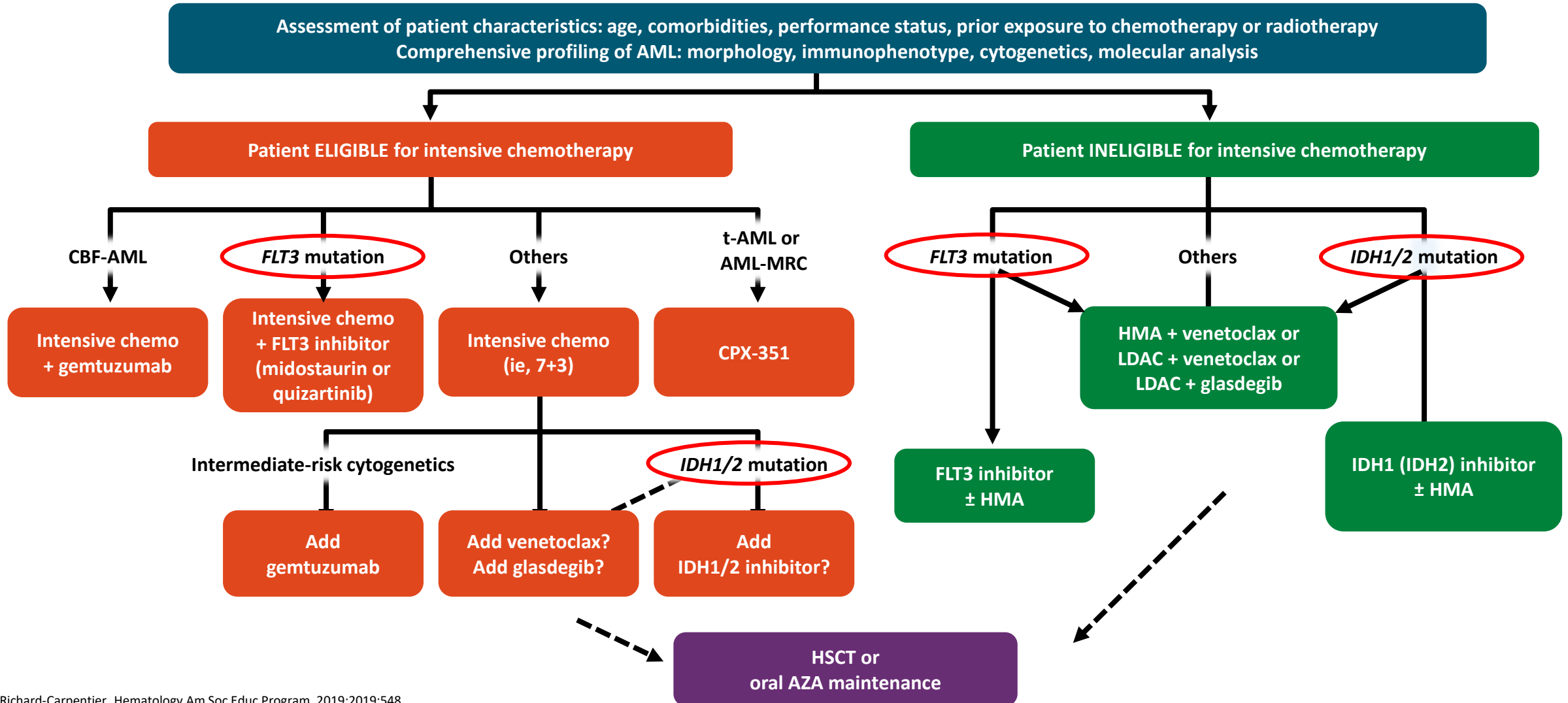
Új lehetőségek az AML kezelésében

- Míg az AML kezelése továbbra is **terápiás kihívás**, az új lehetőségek kialakítottak egy **precíziós medicina** keretrendszeret.
- Az innovatív hatásmechanizmusokkal rendelkező gyógyszerekkel együtt egy teljesen **új AE profilok** is megjelentek, amelyek gyakran egyedileg kapcsolódnak egy bizonyos gyógyszerosztályhoz.
- Az AML **specializált leukémia központokban** jobban kezelhető, mint nem specializált ellátóhelyeken.
- A jelenlegi bizonyítékok az AML kezelésének jövőjét mutatják a **személyre szabott**
 - -kezelés kiválasztása,
 - -biztonsági tervezése,
 - -betegség megfigyelése,
 - -terápiás válasz monitorozása, és
 - -relapszuskor az adaptív rezisztencia mechanizmusainak újraértékelésében.

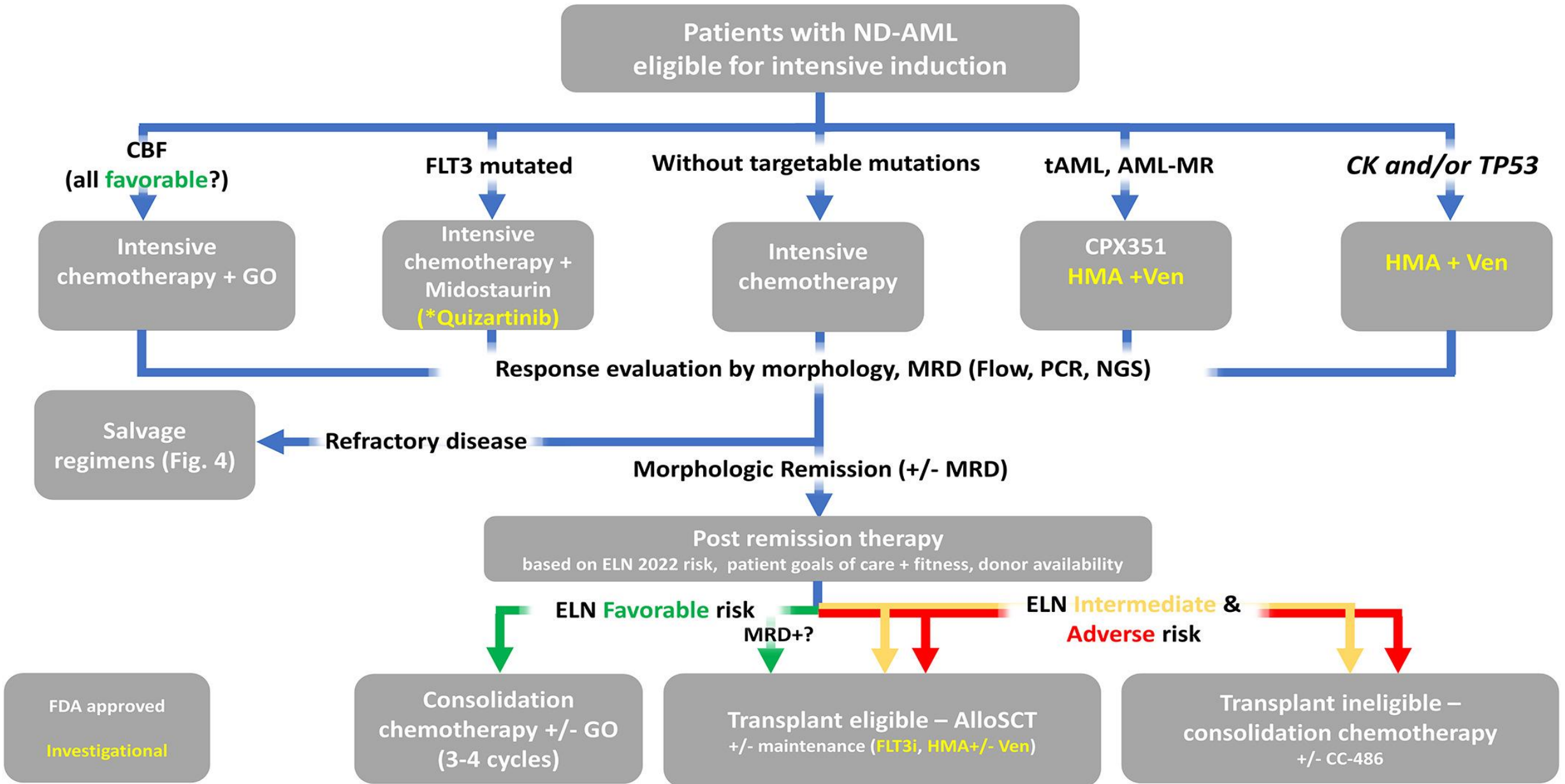
ELN 2022 rizikó klasszifikáció

Risk Category	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1a</i>
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11^d</i>
	Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD^b</i>
	bZIP in-frame mutated <i>CEBPA^c</i>
Intermediate	<i>FLT-ITD</i> (irrespective of allelic ratio or <i>NPM1</i> mutation)
	t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A^d</i>
	Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i>
	t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> rearranged (excluding <i>KMT2A-PTD</i>)
	t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i>
	(8;16)(p11;p13)/<i>KAT6A::CREBBP</i>
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2, MECOM(EVII)</i>
	t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EVII)</i>-rearranged
	−5 or del(5q); −7; −17/abn(17p)
	Complex karyotype (change in definition) ^e ; Monosomal Karyotype
	Mutated <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2^f</i>
	Mutated <i>TP53</i> (Variant Allele Frequency ≥10%)

Fejlődő diagnosztikai és kezelési paradigma az újonnan diagnosztizált AML



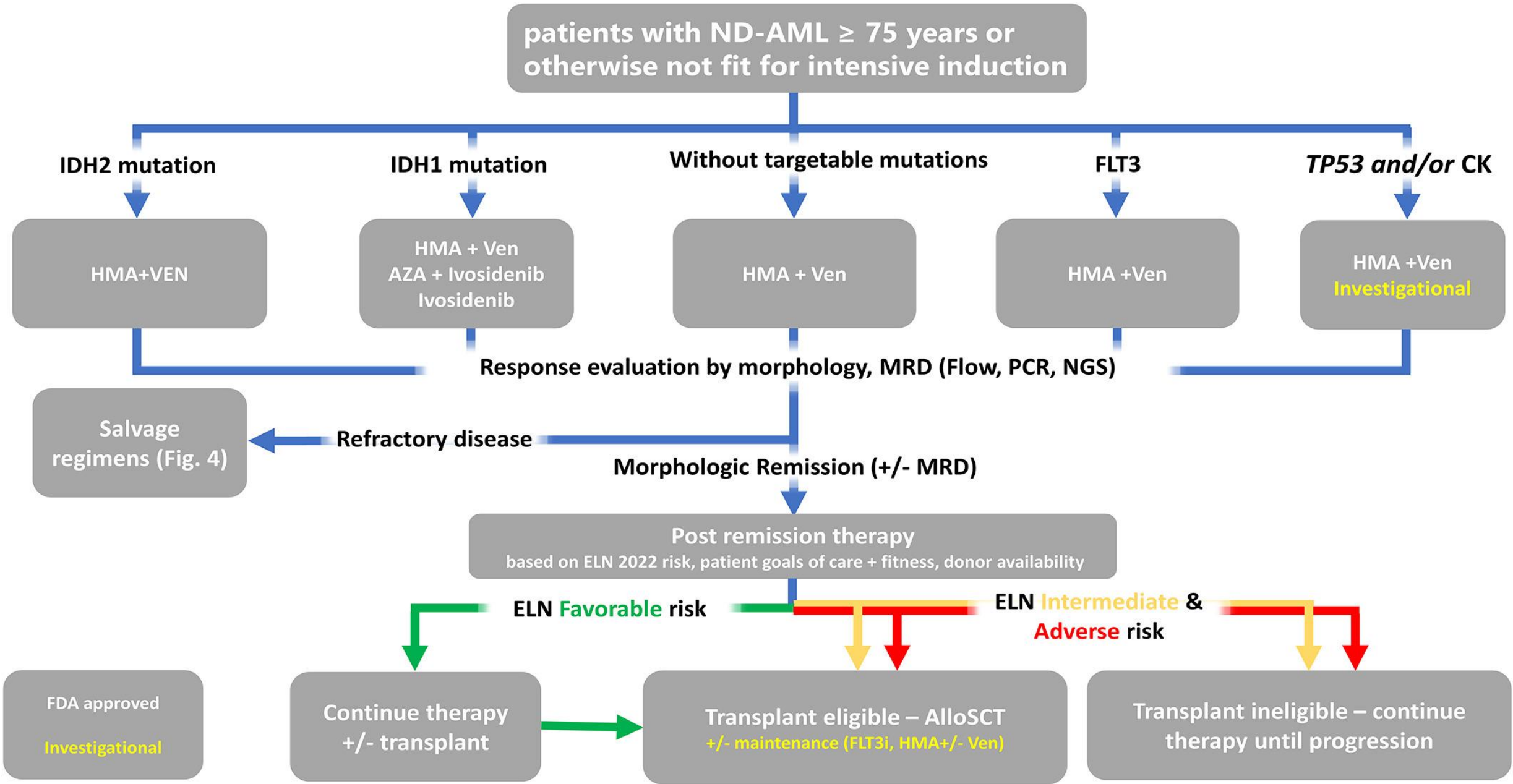
Kezelési algoritmus újonnan diagnosztizált, intenzív terápiára alkalmas AML betegek számára



Fitt betegek intenzifikált kemoterápiás lehetőségei

Fit for intensive chemotherapy	Induction	Consolidation*	Maintenance
AML with <i>FLT3</i> mutation	Daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3; or idarubicin 12 mg/m ² IV d1-3; and cytarabine 100-200 mg/m ² /d CIV d1-7; plus midostaurin 50 mg q12h PO d8-21 Re-induction: either 2nd cycle “7 + 3” or regimen containing higher dose of cytarabine, each plus midostaurin, preferable the latter in patients with no response to 1st cycle	3-4 cycles of IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3; plus midostaurin 50 mg q12h PO d8-21 (in all cycles)†	Midostaurin 50 mg q12h PO d1-28, q4 wk, over 12 cycles‡
Non- <i>FLT3</i> mutant§	Daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3, idarubicin 12 mg/m ² IV d1-3, or mitoxantrone 12 mg/m ² IV d1-3; and cytarabine 100-200 mg/m ² /d CIV d1-7 Re-induction: either 2nd cycle “7 + 3” or regimen containing higher dose of cytarabine, preferable the latter in patients with no response	3-4 cycles of IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3	Oral azacitidine 300 mg PO daily d1-14, q4 wk, until disease progression
Other options 			
Gemtuzumab ozogamicin (GO) for CD33-positive AML, favorable (or intermediate) cytogenetic risk	Daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3 and cytarabine 100-200 mg/m ² /d CIV d1-7; plus GO 3 mg/m ² (maximum dose 5 mg) IV, d1, 4, 7. GO is also widely administered on day 1 of induction only. Re-induction (if not in CR/CRh/CRi) may be with daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-2 and cytarabine 1000 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3 without GO	2-4 cycles of IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3. GO 3 mg/m ² may be added on d1 (in up to 2 cycles). Consider omitting GO if allogeneic HCT is planned to reduce the risk of veno-occlusive disease.	
CPX-351 for AML with myelodysplasia-related changes or therapy-related AML¶	CPX-351 100 U/m ² (daunorubicin 44 mg/cytarabine 100 mg) IV d1, 3, 5 Re-induction (if not in CR/CRh/CRi): CPX-351 100 U/m ² IV d1, 3 only	1-2 cycles of CPX-351 65 U/m ² (daunorubicin 29 mg/cytarabine 65 mg) IV d1, 3	
Common salvage regimens in patients not responding to initial induction or with relapsed disease who are candidates for intensive therapy			
Gilteritinib (AML with <i>FLT3</i> mutation)	Gilteritinib 120 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression		
Intermediate-dose cytarabine# (with or without anthracycline)	Cytarabine 1000-1500 mg/m ² IV over 3h q12h d1-3 (500-1000 mg/m ² in patients ≥ 60y); with or without daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3; idarubicin 8-10 mg/m ² IV d3-5; or mitoxantrone 8-10 mg/m ² IV d1-3		
FLAG-IDA**	Fludarabine 30 mg/m ² IV d2-6; cytarabine 1500-2000 mg/m ² IV over 3h, starting 4h after fludarabine infusion, d2-6; idarubicin 10 mg/m ² IV d2-4; G-CSF 5 µg/kg SC d1-5; additional G-CSF may be administered starting 7 d after end of chemotherapy until WBC count > 0.5 × 10 ⁹ /L Consider dose reduction in patients ≥60 y: fludarabine 20 mg/m ² ; cytarabine 500-1000 mg/m ² ; idarubicin 8 mg/m ²		
MEC	Mitoxantrone 8 mg/m ² IV d1-5; etoposide 100 mg/m ² IV d1-5; cytarabine 1000 mg/m ² IV d1-5		
CLAG-M	Cladribine 5 mg/m ² IV d1-5; cytarabine 2000 mg/m ² IV d1-5 (starting 2h after cladribine infusion); mitoxantrone 10 mg/m ² IV d1-3; G-CSF 300 µg SC d0-5		
Allogeneic HCT	Consider transplantation for patients with primary refractory disease, for patients in second CR (or CRh, CRi) or with major cytoreduction but still active disease following salvage therapy. Consider second transplantation under certain conditions. Perform early HLA typing.		
Salvage options if not a candidate for intensive chemotherapy			
Gilteritinib (AML with <i>FLT3</i> mutation)††	120 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression		
Ivosidenib (AML with <i>IDH1</i> mutation)‡‡	500 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression		
Enasidenib (AML with <i>IDH2</i> mutation) ^a	100 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression		

Kezelési algoritmus újonnan diagnosztizált, *intenzív terápiára nem alkalmas* AML betegek számára

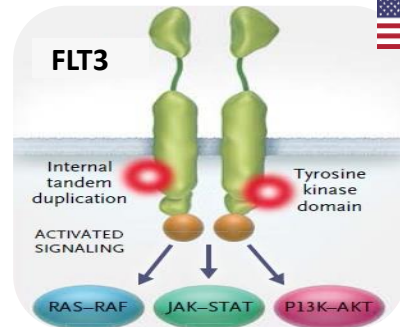


Az intenzív kemoterápiára nem alkalmas betegeknél felmerülő betegség-specifikus mutációkon alapuló célzott kezelések helye a klinikai gyakorlatban

Actionable mutations

FLT3: Gilteritinib¹⁻³

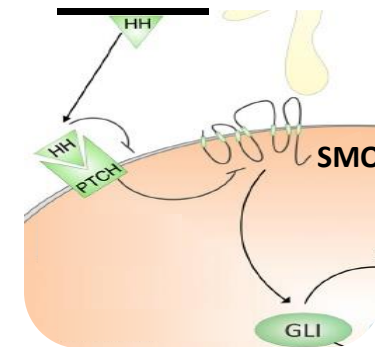
FLT3-ITD and -TKD mutations cause leukemic blast survival and proliferation¹



Broad approach

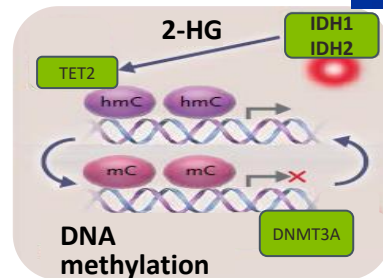
Hedgehog: Glasdegib^{1,3}

The Hh pathway is involved in leukemic blast proliferation, apoptosis suppression, and stem cell self-renewal¹



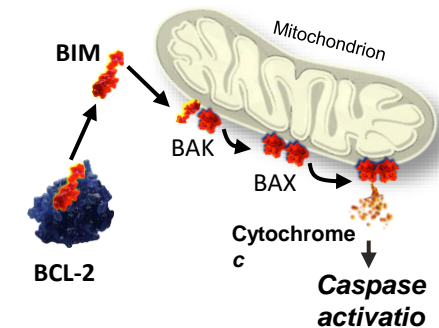
IDH1: Ivosidenib¹⁻³ / IDH2: Enasidenib¹⁻³

IDH mutations lead to accumulation of 2-HG, resulting in altered epigenetic regulation and altered differentiation¹



BCL-2: Venetoclax^{1,4}

Venetoclax is an inhibitor of BCL-2, a key protein involved in blast survival and chemoresistance¹



Gilteritinib and enasidenib are currently approved in the R/R setting only.^{5,7}

1. Bohl SR, et al. *Int J Mol Sci* 2019; **20**:E1983; 2. Adapted from: Döhner H, et al. *N Engl J Med* 2015; **373**:1136–1152; 3. Adapted from: Aberger F, et al. *Cell Commun Signal* 2017; **15**:8; 4. Pollyea DA, et al. *Blood Adv* 2019; **3**:4326–4335; 5. EMA website. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human> (accessed May 2021); 6. Venclyxto® (venetoclax). EMA Summary of Product Characteristics, May 2021; 7. FDA-Approved Drugs. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (accessed May 2021).

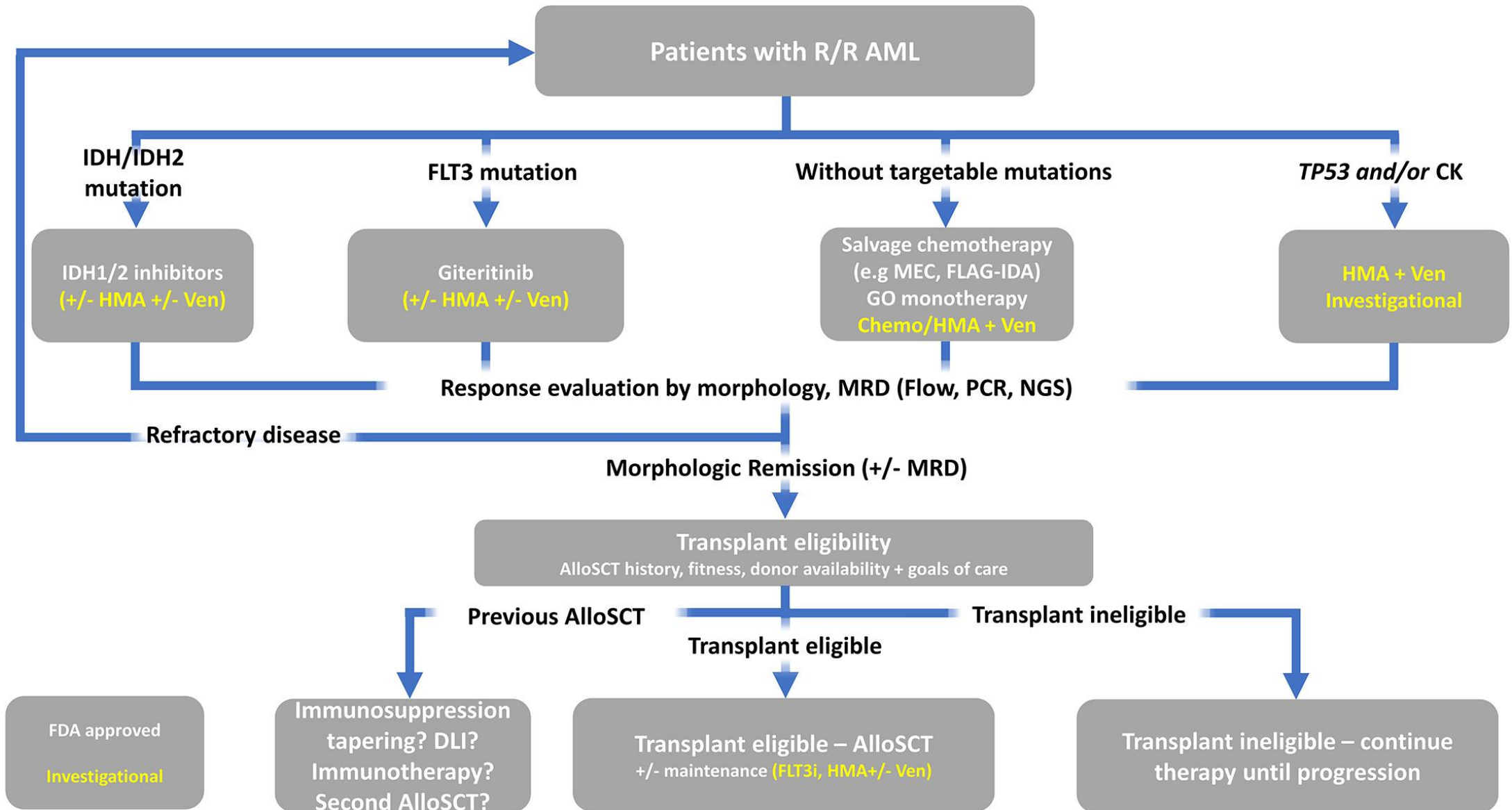
Intenzív kemoterápiára nem alkalmas betegek lehetőségei

Regimen	Recommended dosing
Azacitidine or decitabine + venetoclax ^{†,‡}	<p>Azacitidine 75 mg/m² SC/IV d1-7 (alternatively d1-5 + d8-9) or decitabine 20 mg/m² IV d1-5; venetoclax dose ramp up: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg PO QD d3-28</p> <ul style="list-style-type: none"> Adjust venetoclax dose if concurrent strong CYP3A4 inhibitors: 10 mg on d1, 20 mg on d2, 50 mg on d3, 100 mg (or less[‡]) PO QD from d4
Low-dose cytarabine + venetoclax ^{†,‡}	<p>Cytarabine 20 mg/m² SC daily, d1-10; venetoclax dose ramp up: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3, 600 mg d4-28 PO</p> <ul style="list-style-type: none"> Adjust venetoclax dose if concurrent strong CYP3A4 inhibitors: 10 mg d1, 20 mg d2, 50 mg d3, 100 mg (or less[‡]) PO QD d4-28
Azacitidine + ivosidenib (AML with <i>IDH1</i> mutation)	Azacitidine 75 mg/m ² SC/IV d1-7 (alternatively d1-5 + d8-9); ivosidenib 500 mg PO QD d1-28; both q4 wk, until progression
Ivosidenib (AML with <i>IDH1</i> mutation)	For very frail patients, ivosidenib 500 mg PO QD d1-28 as monotherapy, until progression may be considered
Best supportive care	Including hydroxyurea; for patients who cannot tolerate any anti-leukemic therapy, or who do not wish any therapy

1.DOI: 10.1182/blood.2022016867

2.DOI: 10.1186/s13045-023-01424-6

Kezelési algoritmus *relabált* vagy *refrakter* AML betegek számára



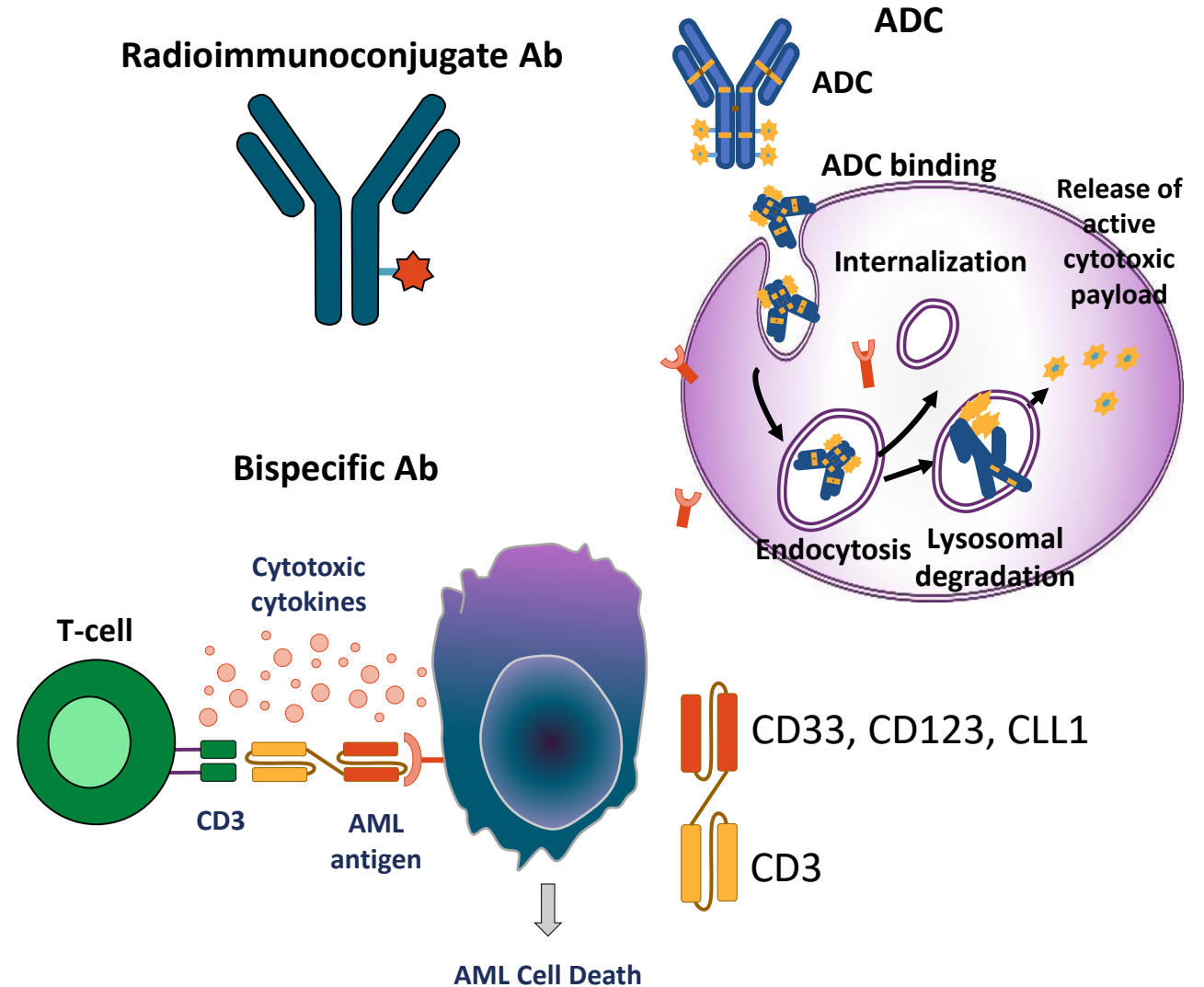
Az AML megcélzása antitestekkel

Deliver cytotoxic agents to leukemic cells

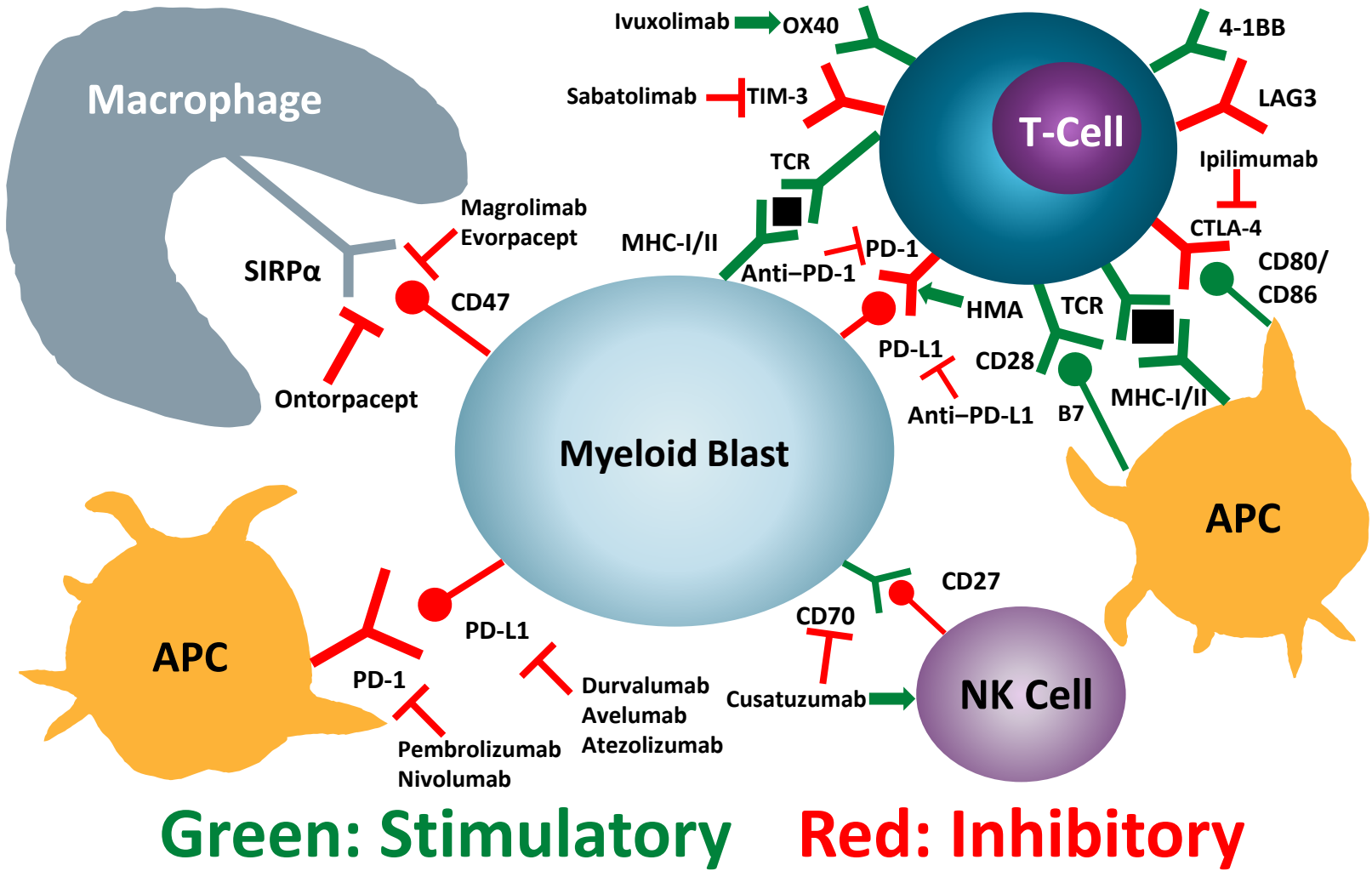
- GO: CD33 antibody–calicheamicin conjugate
- Tagraxofusp-erzs (CD123-directed cytotoxin) for BPDCN
- lomab-B (CD45 radioimmunoconjugate)
- ²²⁵Ac-lintuzumab (CD33 radioimmunoconjugate)
- IMGN779 (CD33 antibody-drug conjugate)

Bring T-cells into proximity of leukemic cells

- Pivekimab sunirine (IMGN632) (CD123 antibody–drug conjugate)
- Flotetuzumab (bispecific CD3/CD123)
- AMV564 (bispecific CD3/CD33)



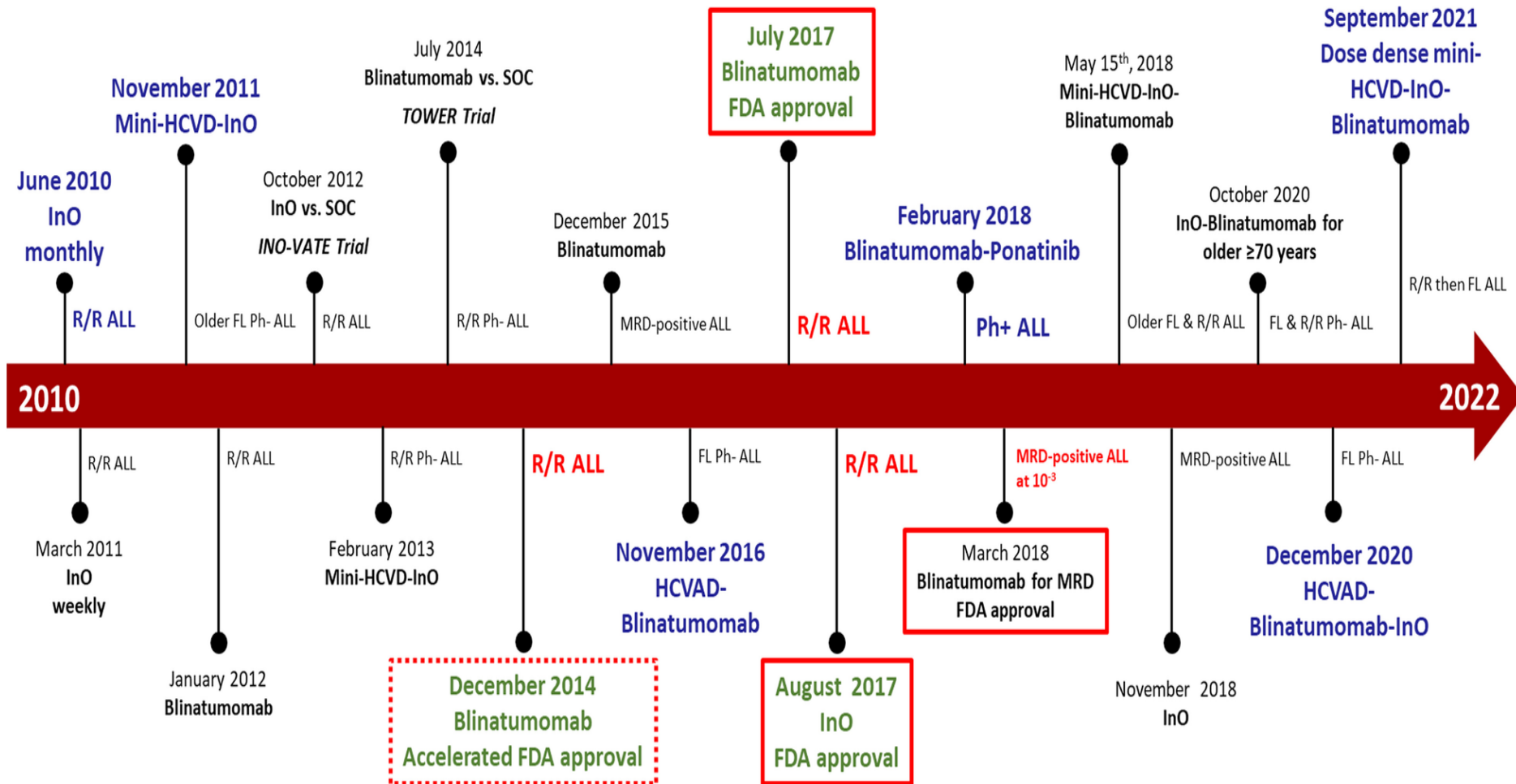
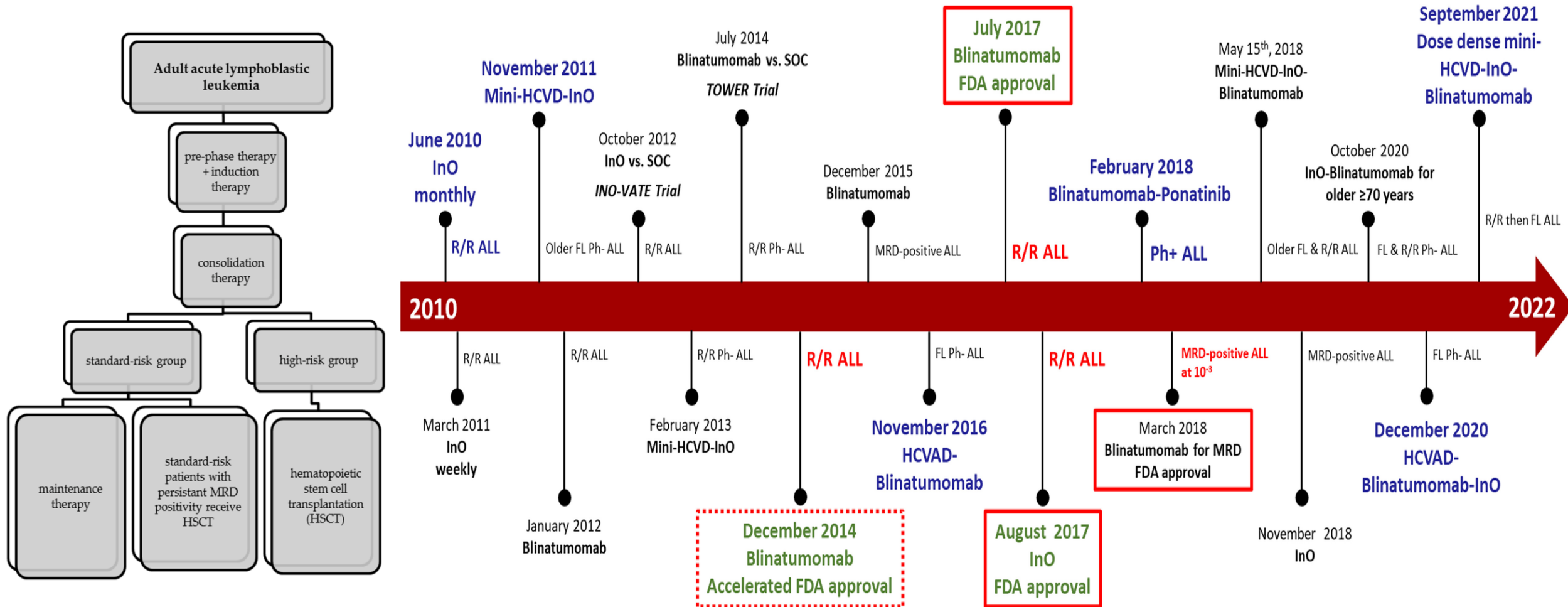
A leukémiás blasztok és az immunsejtek interakciója a csontvelőben



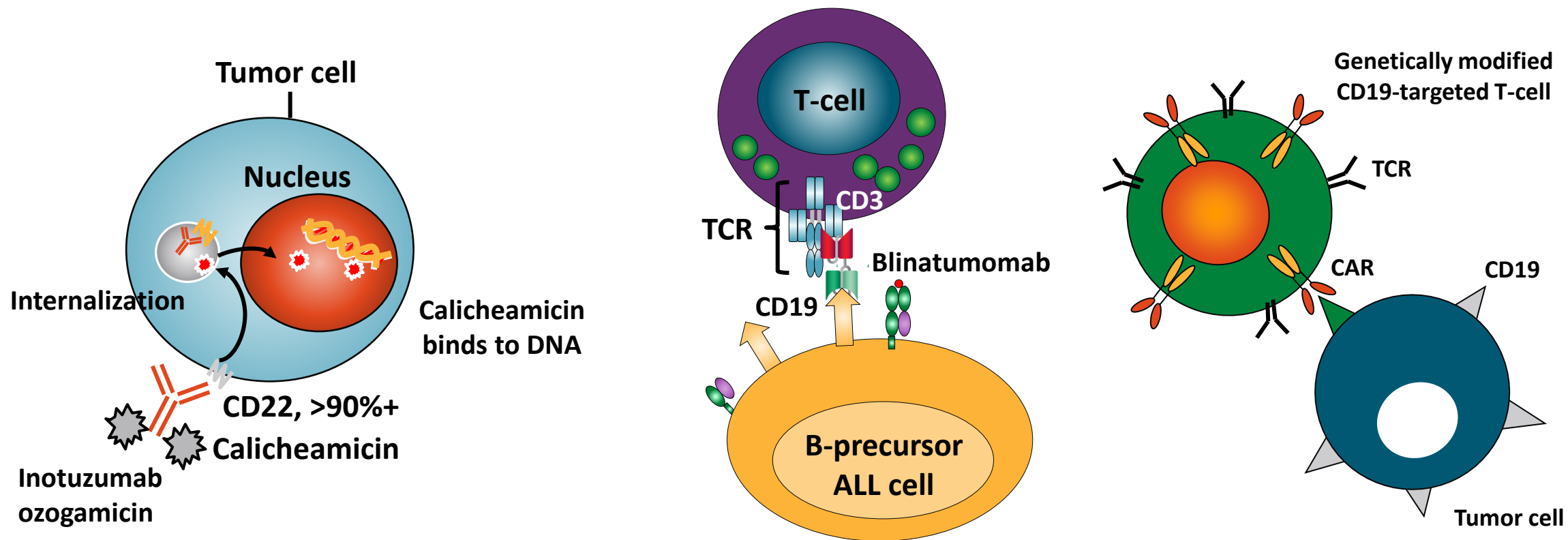
Következtetés

- Az AML terápiás megközelítése az elmúlt 10 évben nagyban megváltozott.
- A patofiziológia jobb megértése számos új készítmény engedélyezéséhez vezetett és lehetségessé vált már kisszámú malignus sejt detektálása is.
- Az AML heterogén betegségcsoport, mely betegre szabott tanácsadást és terápiás megközelítést igényel, azonban számos kérdés még megoldatlan maradt.
- Eljött a **személyre szabott** orvoslás ideje AML-ben! Ehhez kell alkalmazkodni a klinikai vizsgálatoknak is, akár kisebb számú beteg beválogatásával.

A B-ALL kezelésének fejlődése



Immunterápia felnőttkori relabáló/refrakter ALL-ben



BiTE and CAR T-cell therapies engage the immune system to fight ALL

Összegzés

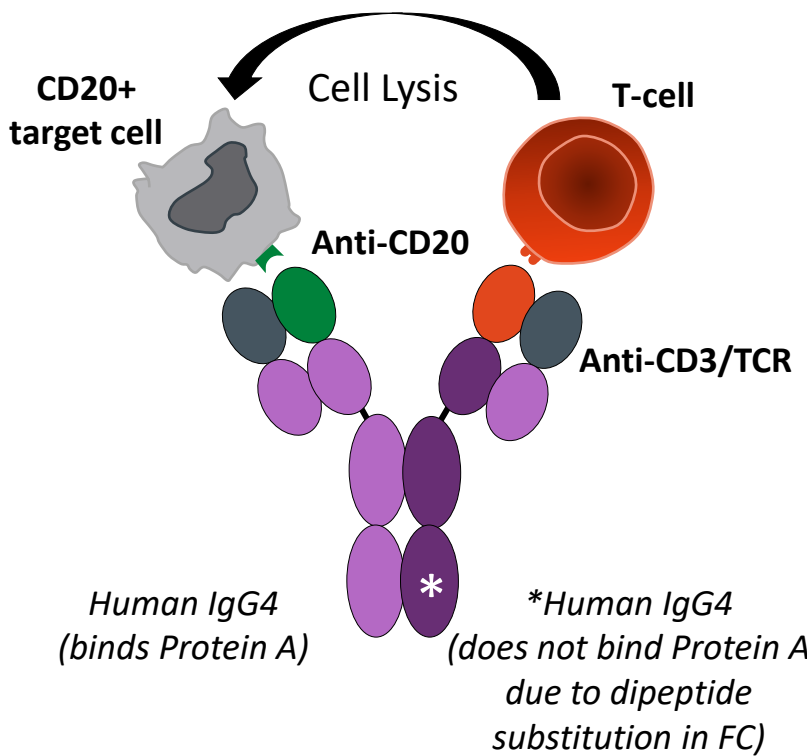
- Az ALL kezelése lassan fejlődik, azonban fejlődik!
- Az új terápiás kombinációk megjelenése, pl. a 2-3. generációs BCR::ABL1 és az antitestek, megkérdőjelezi az intenzív kemoterápia szükségességét és hosszát, sőt az alloHSCT-t is. Az új terápiás törekvésekkel a felnőttkori ALL a gyermekkori ALL-hez hasonló, jó prognózisú kórképpé válhat.
- A következő 5-10 évben a felnőttkori ALL terápiájában változások várhatók: a jelenlegi elnyújtott intenzív kemoterápia időtartalma valószínűleg rövidülni fog, míg az intenzitás is csökkenhet (pl. az időskori vagy a Ph pozitív esetekben), melyet nagyban segíthet a TKI-k és a célzott terápiák (pl. CAR-T sejtek, BCL-2 inhibitorok) elterjedése.
- Az új gyógyszerek engedélyezését hátráltatja, hogy a randomizált vizsgálatok eredményei sokszor a publikáció idejére már elavulnak.
- A Bayes-alapú és a prospektív vizsgálatok gyarapodásától sok eredmény várható, mely felgyorsíthatja az új terápiás lehetőségek bevezetését.

Számos jó Ag célpont limfómában (B-sejtes)

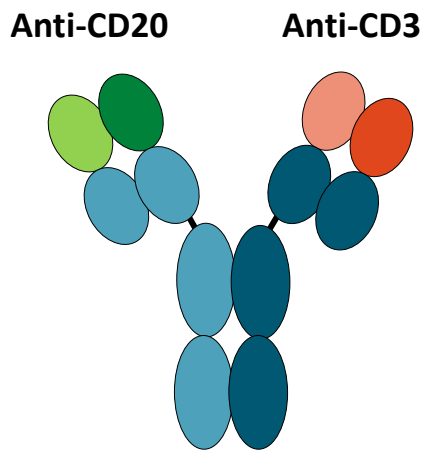
Ag	Cell Type	Expression Rate	Examples
CD19	B cells (pre and mature)	FL 100% DLBCL 90%	Coltuximab ravtansine Denintuzumab mafdotin ADCT 402
CD22	B cells (pre and mature)	FL 82-99% DLBCL 82-99% HCL 100%	Inotuzumab ozogamicin Pinatuzumab vedotin Moxetumomab pasudotox
CD25	Activated T cell GC B cells RS cells	?	ADCT 301
CD30	RS Cells Some T Cells	RS ~100% T cells (variable)	Brentuximab vedotin
CD37	B cells (pre and mature)	?	Naratuximab emtansine
CD79b	B cells (mature)	FL 100% DLBCL 100%	Polatuzumab vedotin



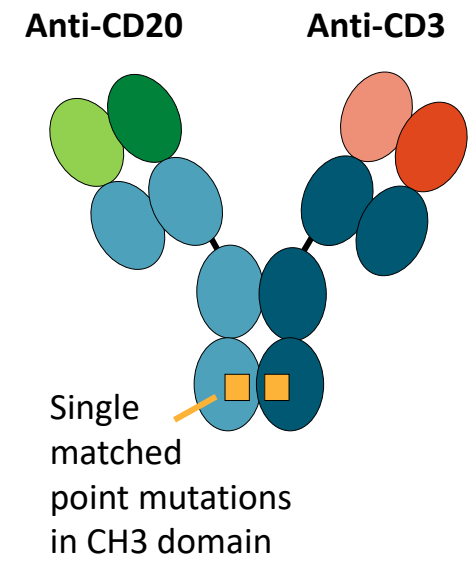
B-sejtes limfómára kifejlesztett CD20/CD3 bispecifikus antitestek



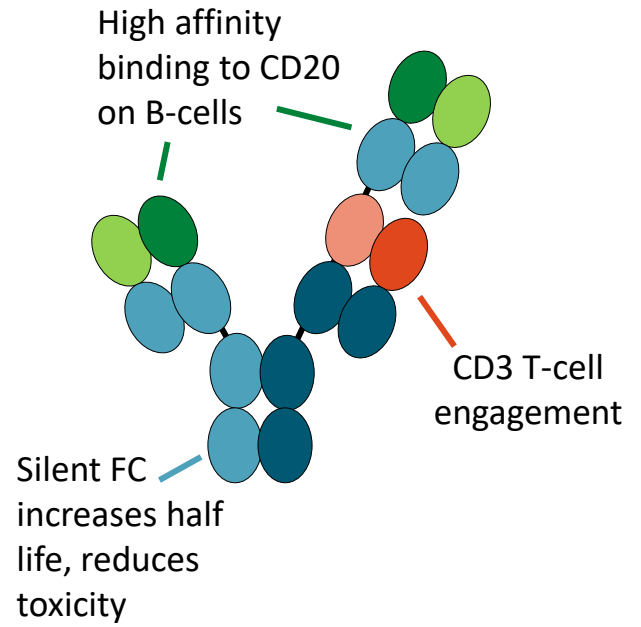
Odronextamab
(IV)



Mosunetuzumab
(IV/SC)



Epcoritamab
(SC)

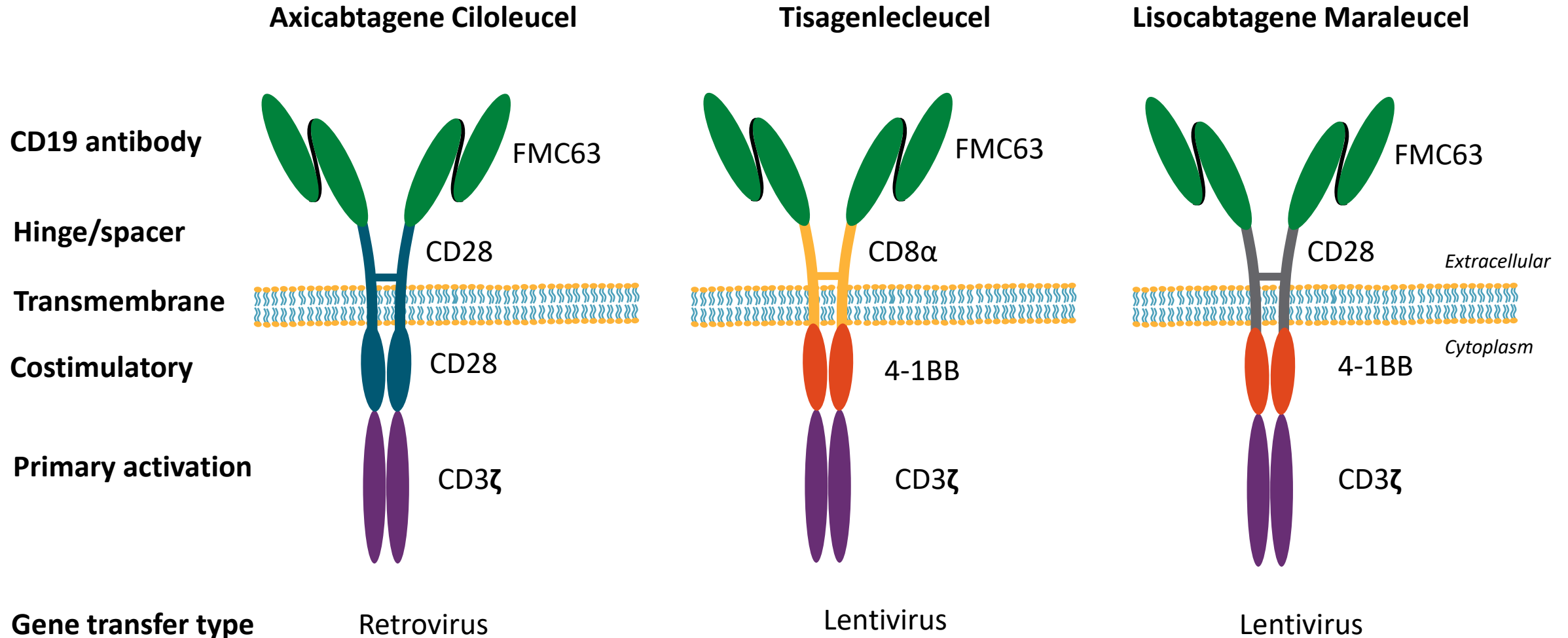


Glofitamab
(IV)

Humanized mouse IgG1-based mAb

Castaneda-Puglianni. Drugs Context. 2021;10:2021. Bannerji. ASH 2020. Abstr 42. Budde. ASH 2018. Abstr 399. Hutchings. Lancet. 2021;398:1157. Engelberts. eBioMedicine. 2020;52:102625. Hutching. ASH 2020. Abstr 403.

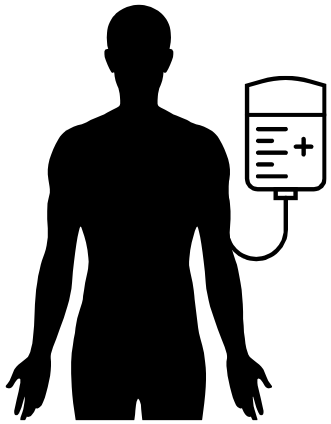
CAR T-Cell kezelés a LBCL kezelésében



CAR T-sejt terápia

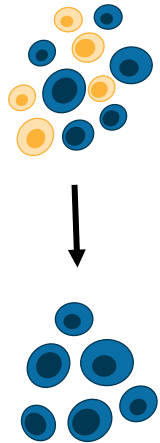
Leukapheresis

Collect patient's own white blood cells

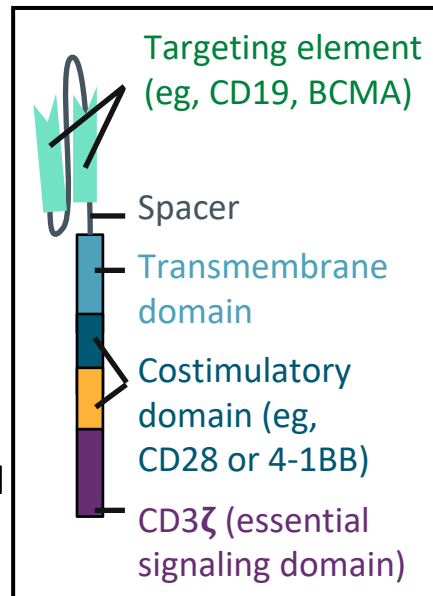
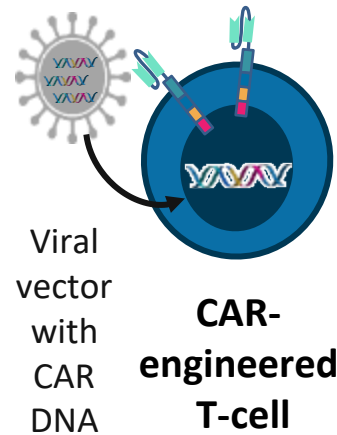


Manufacturing

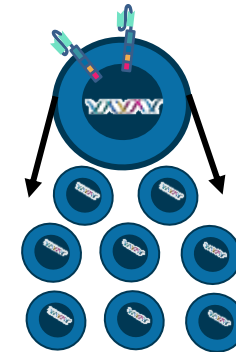
Isolate and activate T-cells



Engineer T-cells with CAR gene

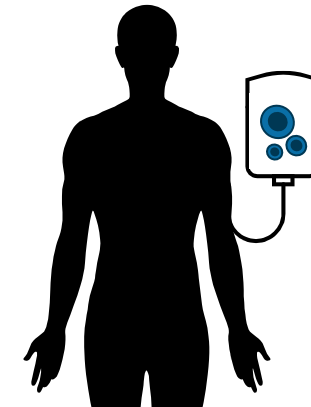


Expand CAR T-cells



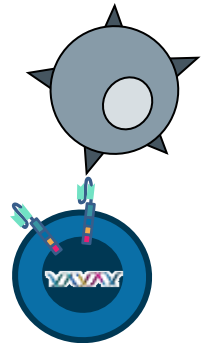
Infusion

Infuse same patient with CAR T-cells



Activity

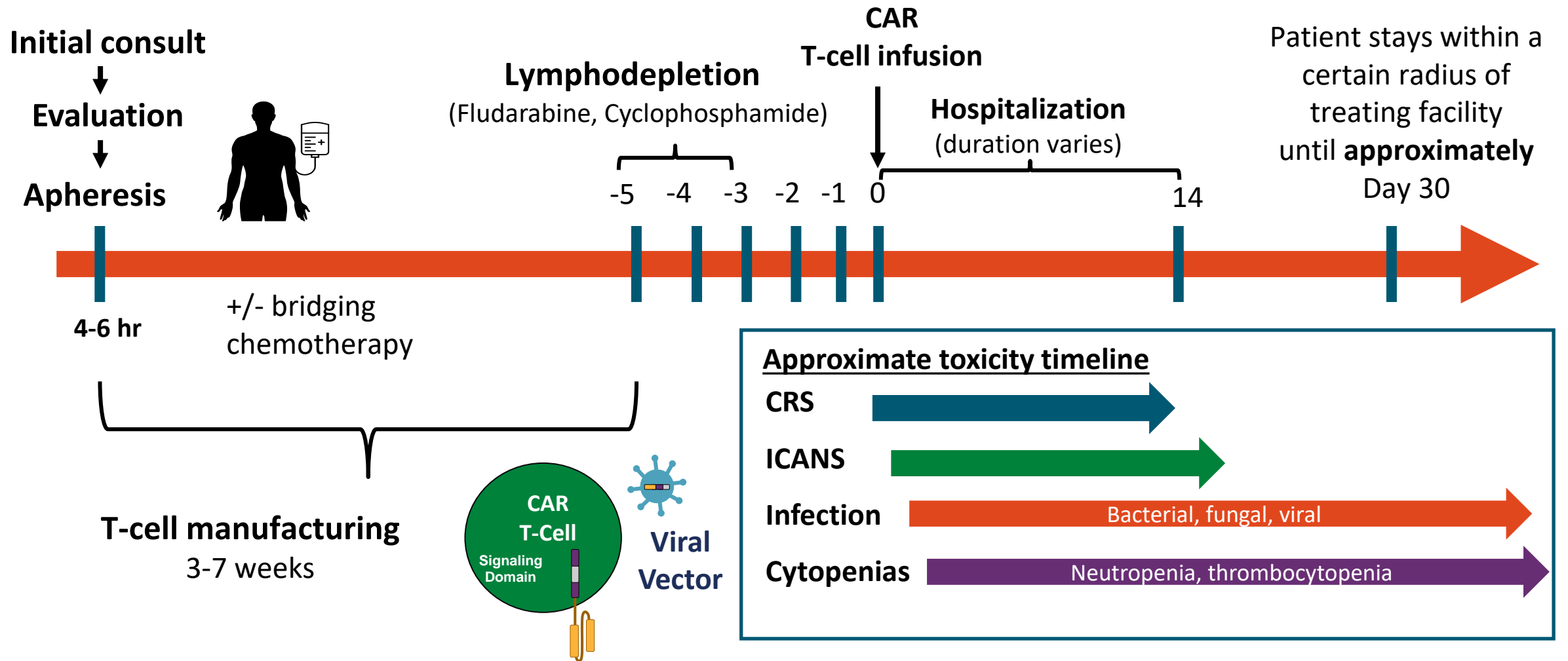
eg, CD19, BCMA



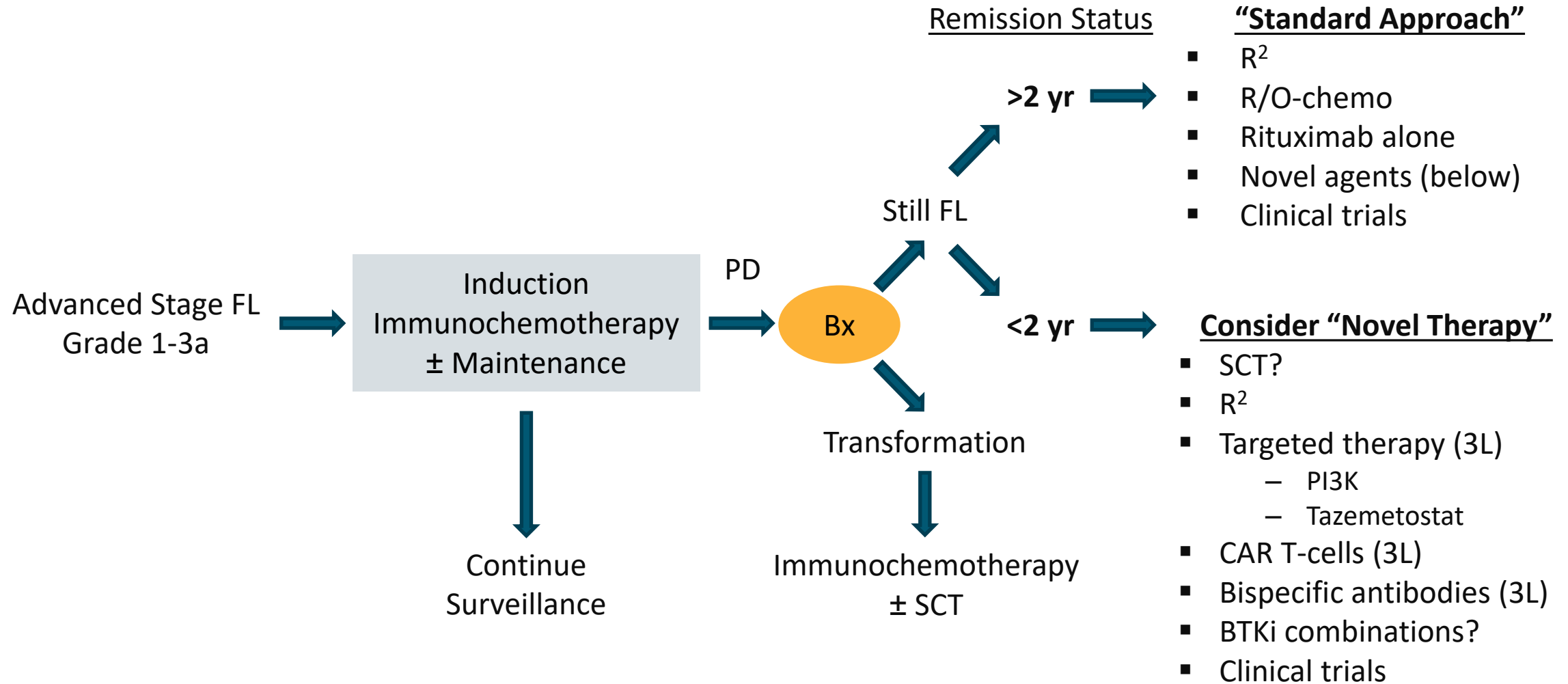
Median manufacturing time: 17-28 days

Patients undergo lymphodepleting (and possibly salvage/bridging) therapy

CAR T-sejt terápia



Folliculáris lymphoma kezelési algoritmus



Folliculáris Lymphoma: Modern terápia ajánlás

Select First-line Treatment Options

Bendamustine + rituximab or
obinutuzumab
R-CHOP or O-CHOP
R-CVP or O-CVP
Lenalidomide + rituximab*
Rituximab

Optional Consolidation:
Rituximab or obinutuzumab

Select Second-line Treatment Options

Options for R/R Disease

Bendamustine + obinutuzumab
Bendamustine + rituximab
Lenalidomide + rituximab

R-CHOP or O-CHOP
R-CVP or O-CVP
Tazemetostat[‡]

After ≥2 Lines:

Copanlisib
Tazemetostat[‡]
Axi-cel, tisa-cel
Mosunetuzumab

*Guideline recommended option. [†]If no satisfactory alternatives. [‡]If tumor positive for *EZH2* mutation.

Get customized treatment recommendations from 5 FL experts with the
CCO Interactive Decision Support Tool (*update coming soon!*): clinicaloptions.com/FLTool

Első vonalbeli kezelési lehetőségek az újonnan DLBCL-hez

First-Line Therapy Options

R-CHOP (preferred)

Dose adjusted EPOCH + R

First-Line Therapy Options For Very Frail Patients or Those >80 Yrs of Age with Comorbidities

R-CDOP

R-CEPP

R-mini-CHOP

R-GCVP

First-Line Therapy Options For Patients with Poor LVEF

DA-EPOCH + R

R-CDOP

R-CEPP

R-CEOP

R-GCVP

Optional First-Line Consolidation

Lenalidomide maintenance

DLBCL kezelési lehetőségek másodvonalbeli és későbbi vonalokban

Second-Line and Subsequent Therapy Options For Intention to Proceed to Transplantation

DHAP ± R (preferred)
DHAX ± R (preferred)
GDP ± R (preferred)
ICE ± R (preferred)

ESHAP ± R
GemOx ± R
MINE ± R

Second-Line and Subsequent Therapy Options For Those Who Are Not Transplantation Candidates

Polatuzumab vedotin ± bendamustine ± R

CEPP ± R
CEOP ± R
DA-EPOCH ± R
GDP ± R
GemVin ± R
Rituximab
Tafasitamab + lenalidomide

Useful in certain circumstances

Brentuximab vedotin (CD30+ disease)
Bendamustine ± R
Ibrutinib (non-GCB DLBCL)
Lenalidomide ± R (non-GCB DLBCL)

DLBCL kezelési lehetőségek másodvonalbeli és későbbi vonalokban

Consolidation After Alternate Second-Line Therapy

Allogeneic hematopoietic cell transplant (nonmyeloablative or myeloablative) for patients in CR/PR after alternative second-line therapy

Third-Line and Subsequent Therapy Options

Anti-CD19 CAR T-cell therapy (only after ≥ 2 previous lines of therapy):

Axicabtagene ciloleucel

Lisocabtagene maraleucel

Tisagenlecleucel

Loncastuximab tesirine (only after ≥ 2 previous lines of therapy)

Selinexor (only after ≥ 2 previous lines of therapy, including patients with PD after transplantation or CAR T-cell therapy)

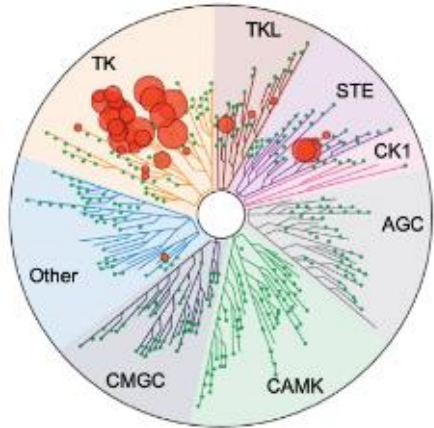
CLL kezelési indikációk

- A tünetmentes, korai stádiumú (Rai 0-I) betegek nem igényelnek kezelést, a rendszeres hematológiai kontroll vizsgálatuk elegendő.
- Az inaktív, korai stádiumú betegség azonnali kezelése nem javítja az összesített túlélést!
- **Kezelés az alábbi esetekben szükséges:**
 - **Előrehaladott stádiumú betegség (Rai III-IV vagy Binet C-D)**
 - **Aktív betegség** (alábbiak közül legalább egy teljesül):
 - Csontvelő elégtelenség, **anaemia, trombocytopenia**
 - **Tüneteket okozó splenomegalia**, ha a lép >6 cm-rel meghaladja a bal bordaívét
 - **Progresszív lymphocytosis** (>50% emelkedés 2 hónap alatt, vagy a lymphocyta kettőződési idő [LDT] <6 hónap)
 - **Extranodalis** manifesztáció okozta tünetek (pl. bőr, tüdő, vese, stb.)
 - Steroidokkal nem kezelhető **autoimmun manifesztációk** (pl. AIHA, ITP, stb.)
 - **B-tünetek jelenléte** (legalább egy):
 - >10% **fogyás** 6 hónap alatt
 - **Gyengeség** (ECOG 2 vagy rosszabb)
 - >38 °C **láz** legalább 2 hétig, melyet nem infekció okoz
 - **Éjszakai izzadás** >1 hónapig, melyet nem infekció okoz

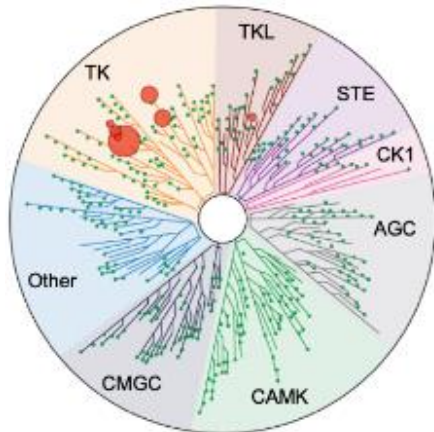
BTK gátlók CLL-ben (jóváhagyott és jelenlegi státusz)

Irreversible Covalent BTKi

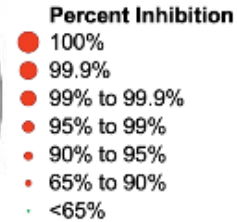
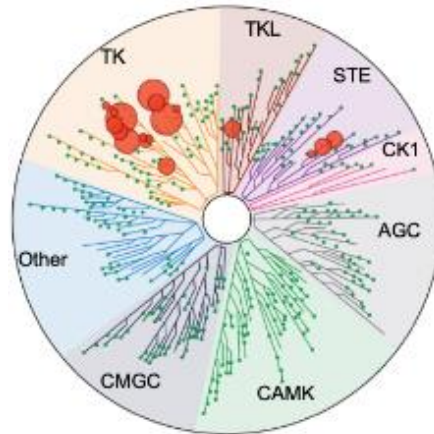
Ibrutinib



Acalabrutinib



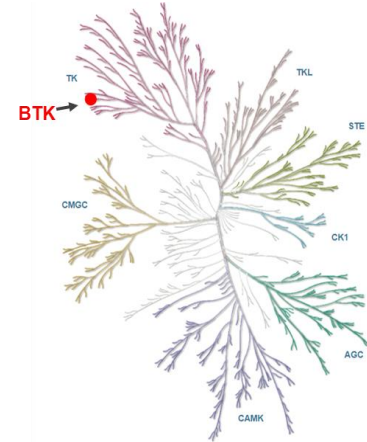
Zanubrutinib



Currently FDA-approved for patients with CLL
(frontline and R/R settings)

Reversible Noncovalent BTKi

Pirtobrutinib



Currently FDA approved*
for patients with CLL
after ≥ 2 prior lines of
therapy, including a BTKi
and a BCL-2i

*Accelerated, provisional approval.

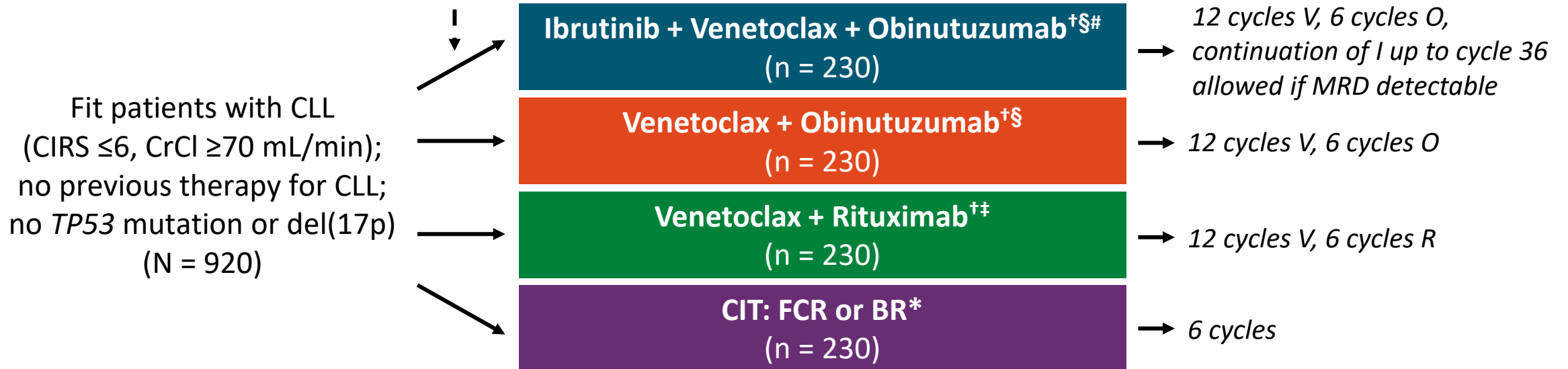
Ibrutinib PI. Acalabrutinib PI. Zanubrutinib PI. Pirtobrutinib PI.

GAIA/CLL13: Fix idejű First-line terápia CLL terápia Venetoclax + Anti-CD20 Ab ± Ibrutinib-al

- Multicenter, randomized, open-label phase III study with recruitment in 10 countries (DE, AT, CH, NL, BE, DK, SE, FI, IE, IL)

Stratified by age (≤ 65 vs > 65 yr), stage, and region

28-day cycles

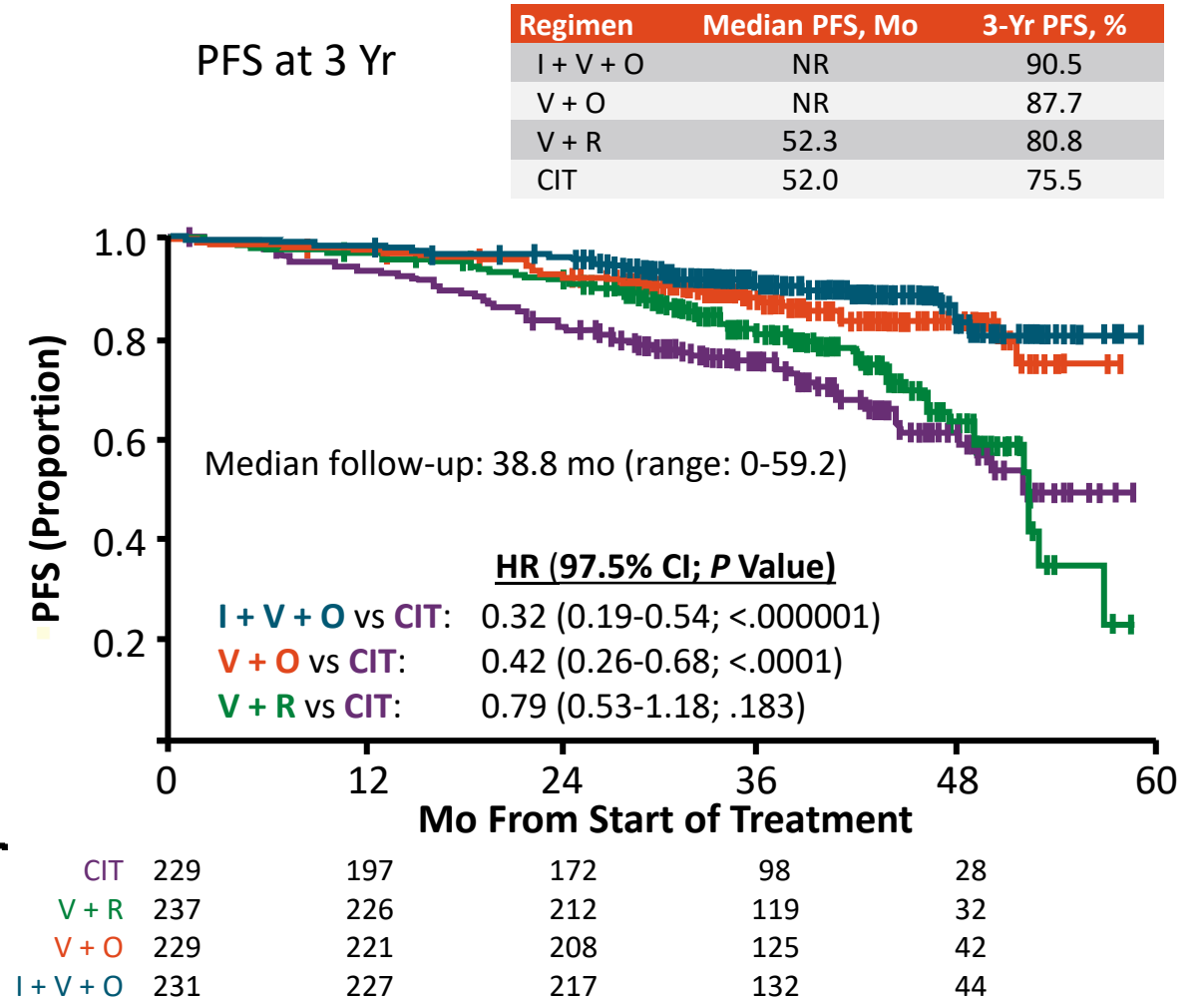
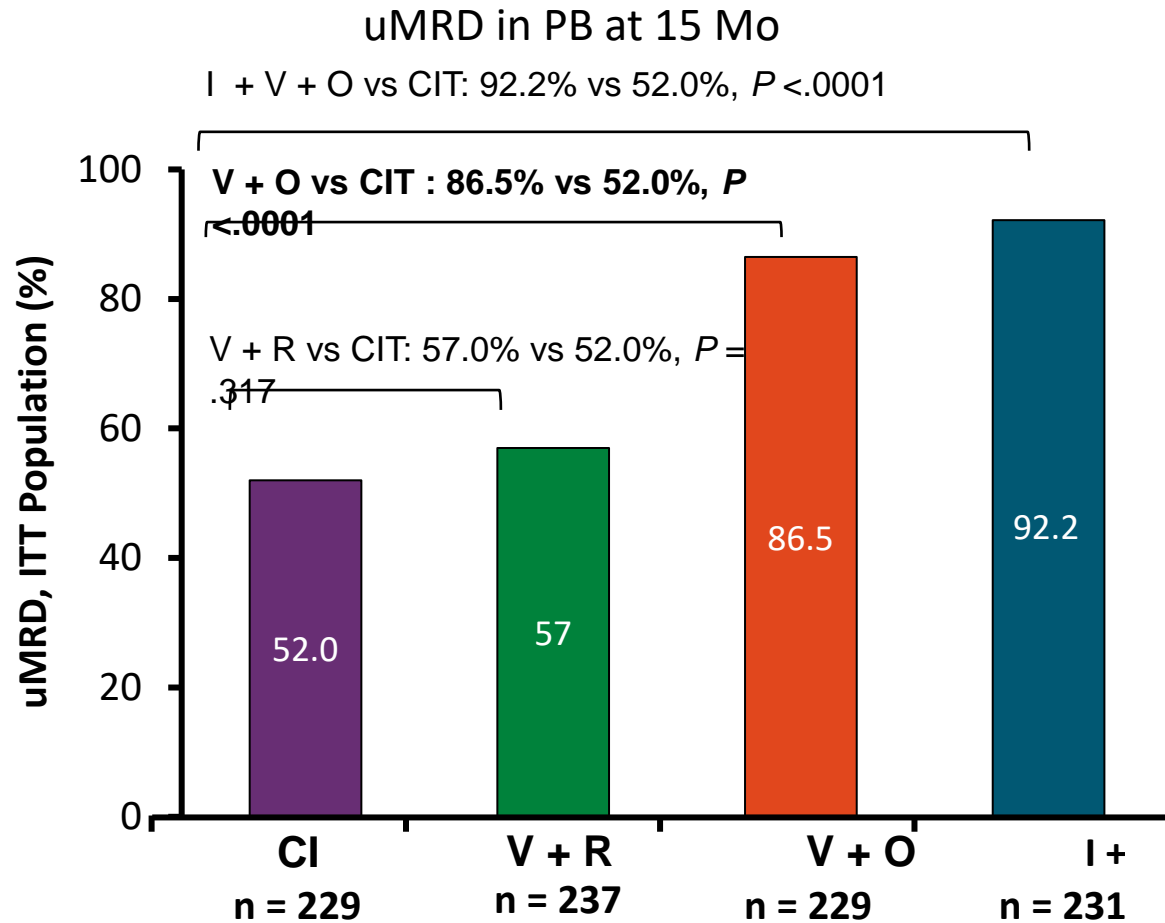


- Primary endpoints:** MRD negativity (< 1 CLL cell per 10,000 leukocytes analyzed [0.01%]) for venetoclax + obinutuzumab vs CIT; PFS for I + V + obinutuzumab vs CIT

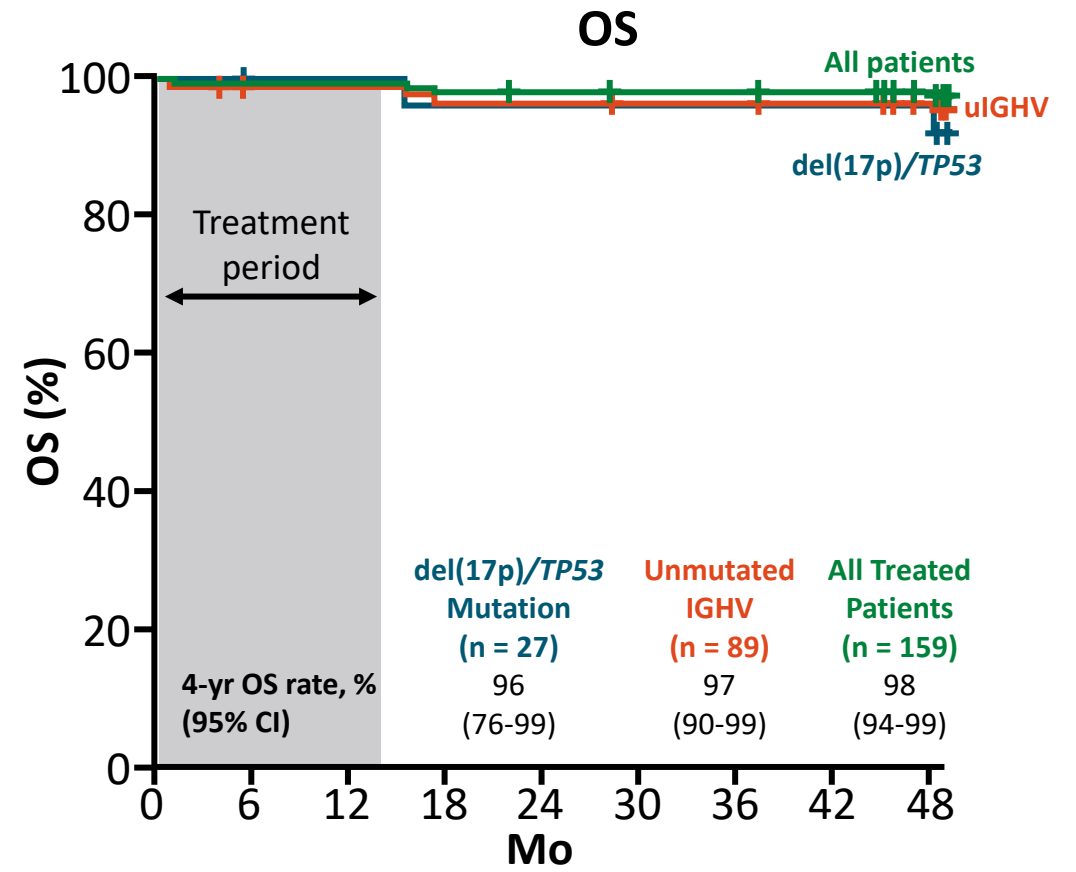
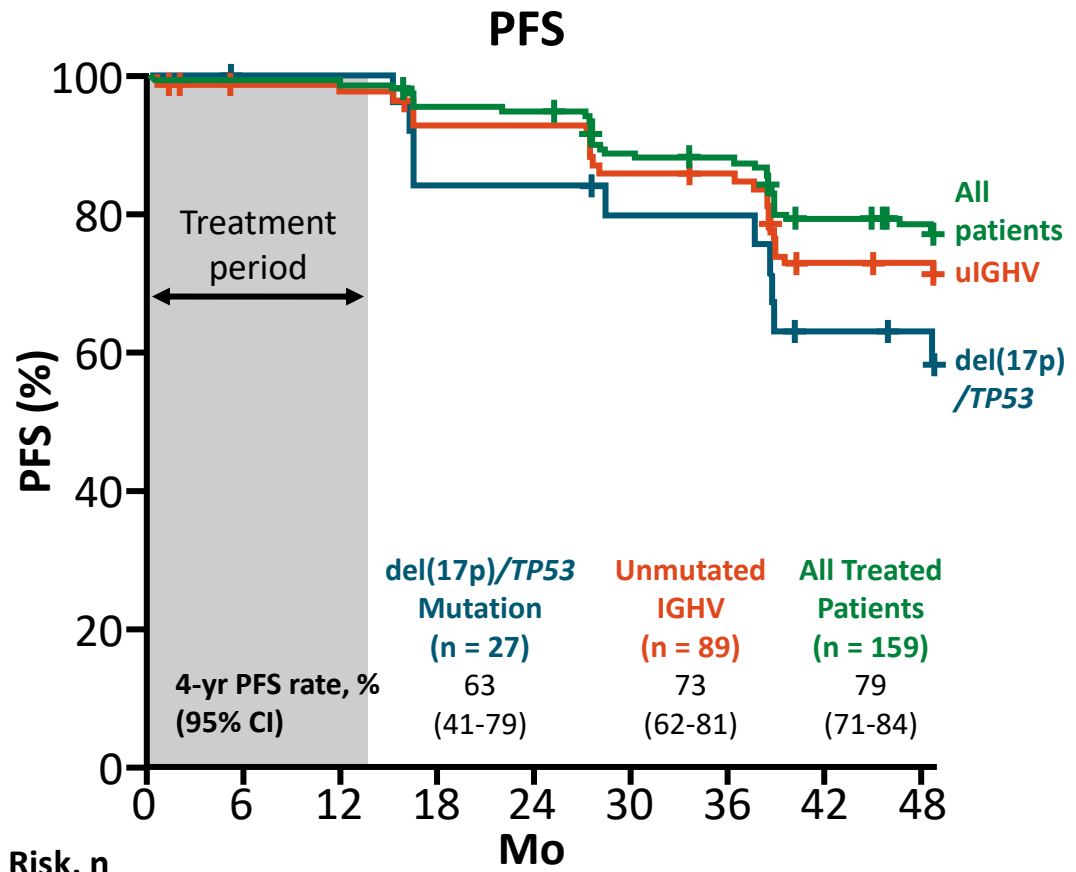
* ≤ 65 yr, FCR; > 65 yr: BR. [†]V standard ramp-up 20-400 mg, then 400 mg/day, cycles 3-12. [‡]Rituximab 375/500 mg/m² Day 1, cycles 1-6.

[§]Obinutuzumab 1000 mg Day 1, 8, 15 of cycle 1, then Day 1 of cycles 2-6. [#]Ibrutinib 420 mg/day from Day 1, cycle 1.

GAIA/CLL13: Hatékonyság



CAPTIVATE: 4 éves követési analízis (első vonalbeli Ibrutinib + Venetoclax kezelés CLL/SLL-ben)



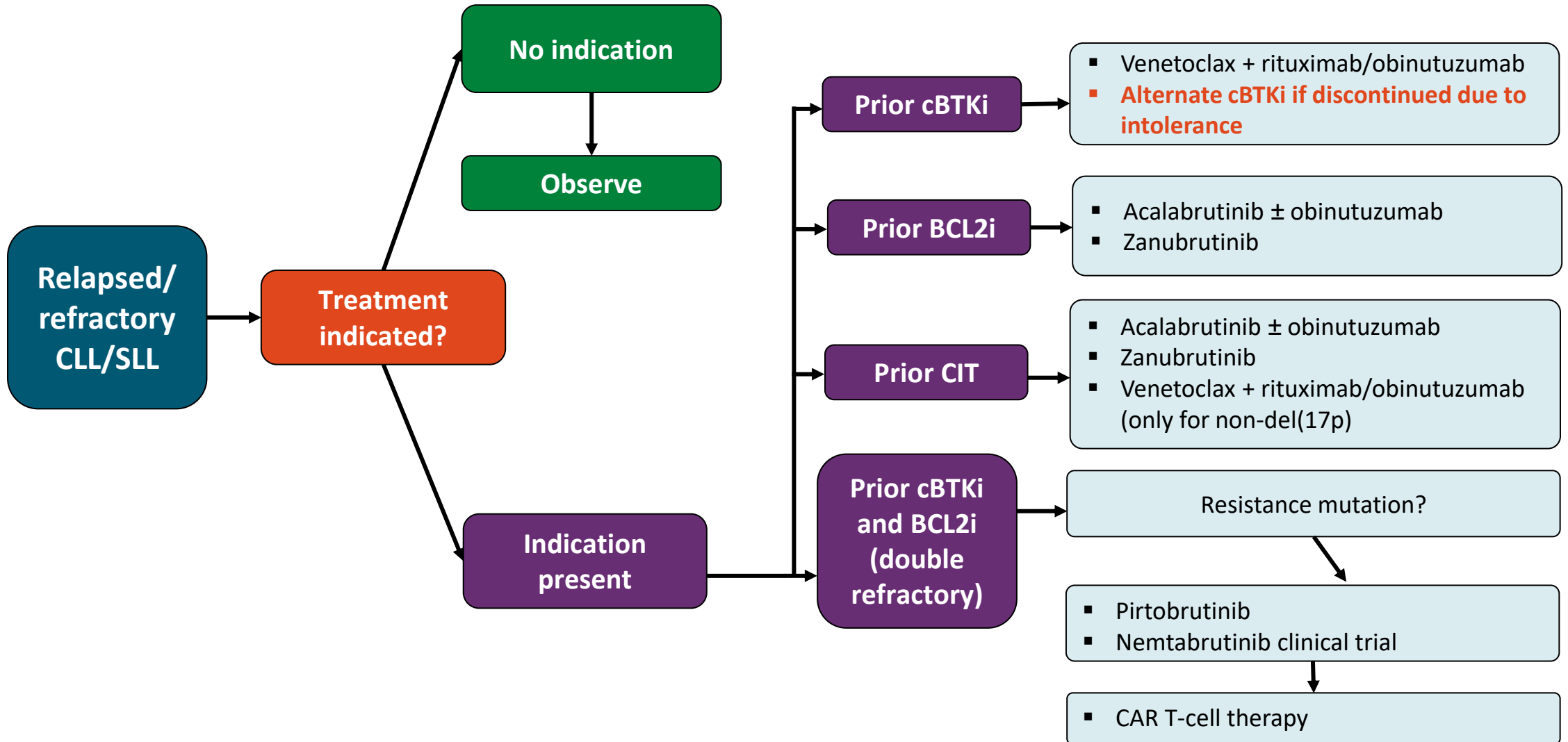
Patients at Risk, n

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
del(17p)/TP53 mutation	27	26	26	21	21	19	19	14	13
Unmutated IGHV	89	85	85	79	79	72	59	58	
All treated patients	159	153	152	144	143	132	130	115	111

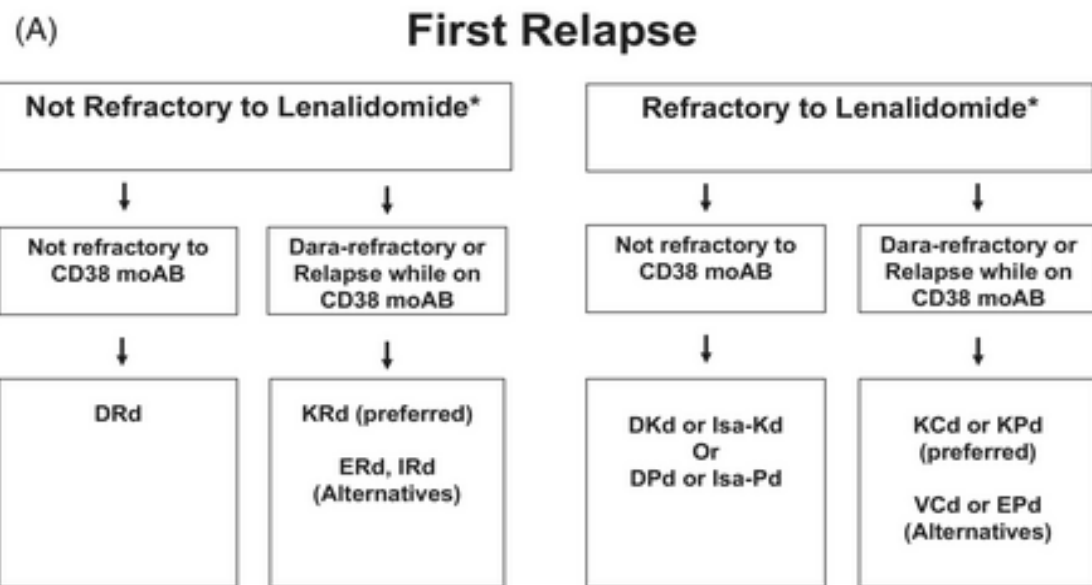
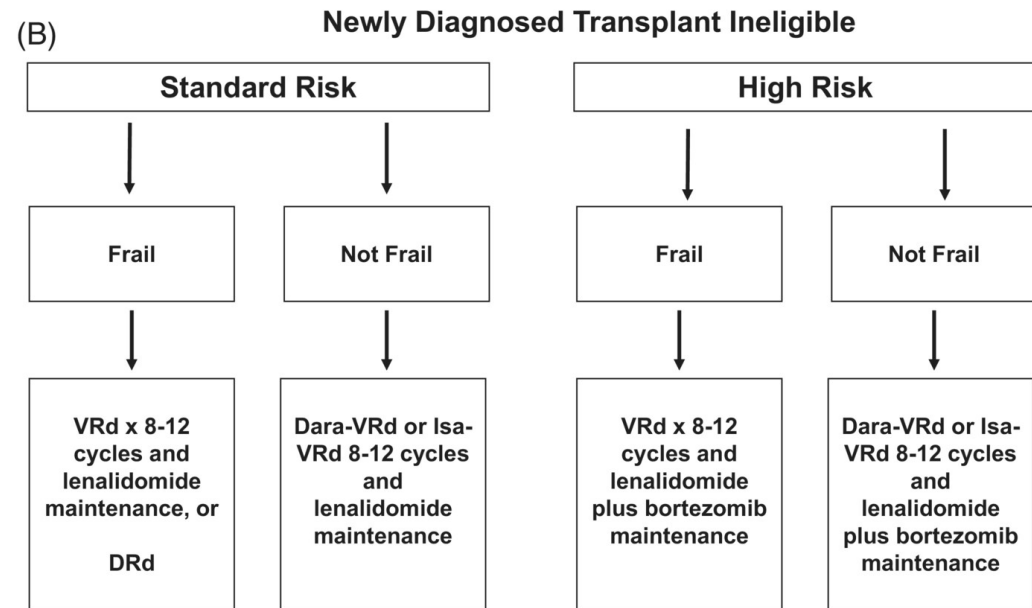
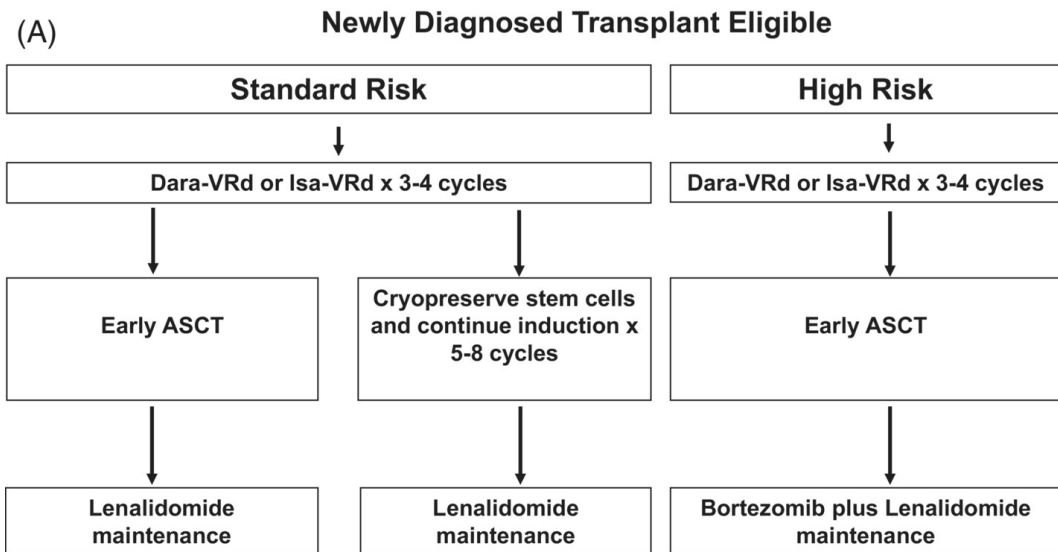
4 éves követés

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
del(17p)/TP53 mutation	27	26	26	25	25	25	25	25	24
Unmutated IGHV	89	86	86	84	84	83	83	82	79
All treated patients	159	155	154	151	150	149	149	148	143

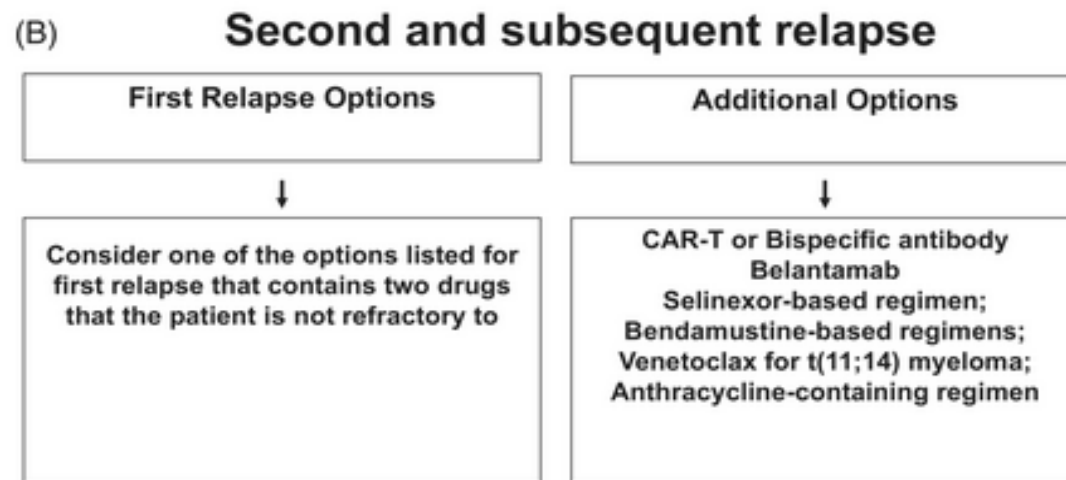
Szakértői algoritmus: Relabált/ferakter CLL terápia



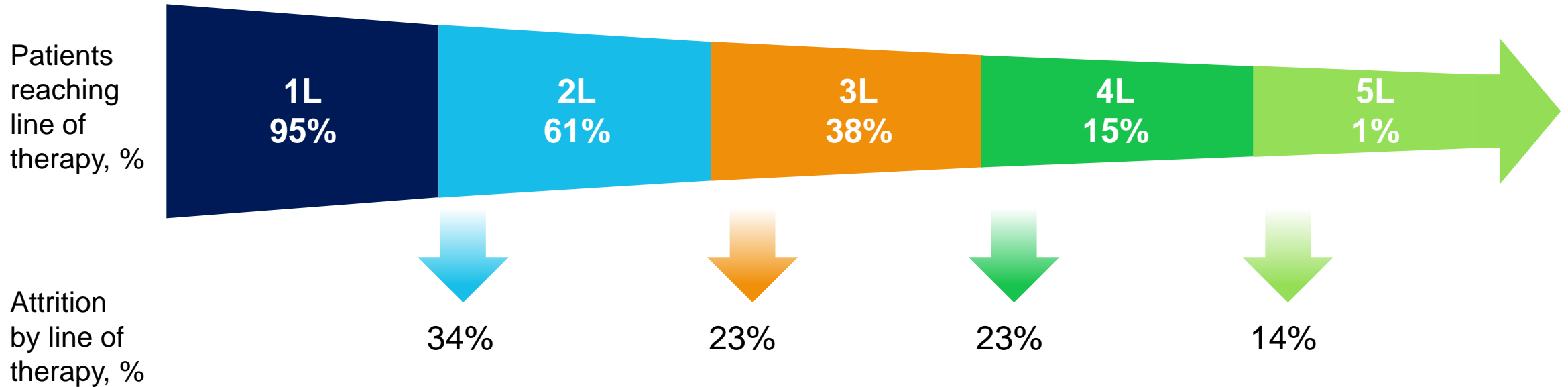
Myeloma multiplex



*Consider salvage ASCT in patients eligible for ASCT who have not had transplant before; Consider 2nd auto SCT if eligible and had >36 months response duration with maintenance to first ASCT; Consider cilta-cel if high risk and poor response to quadruplet based initial therapy.



Kezelési kopás myeloma multiplexben

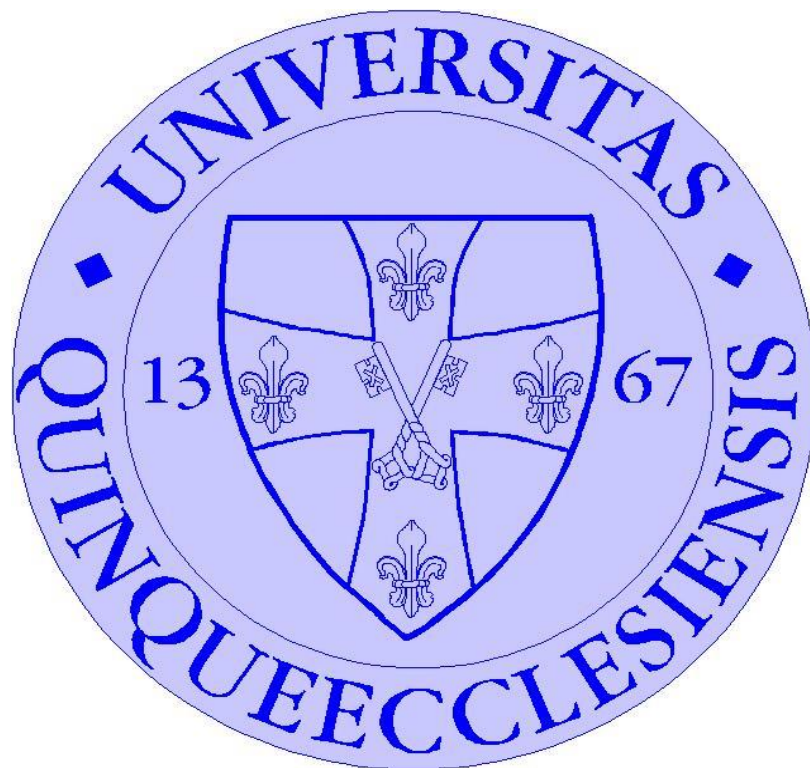


In every new line of therapy, 15%-35% of patients are lost

Vázlat és ágensek R/R MM-hez

- **Approved agents for early relapse**
- **Which combinations and sequence may be best?**

Steroids	Conventional Chemotherapy	IMiDs	Proteasome Inhibitors	HDAC/XP O/Bcl-2 Inhibitors	Immunologic Approaches
Prednisone	Melphalan	Thalidomide	Bortezomib	Panobinostat	Isatuximab
Dexamethasone	Cyclophosphamide	Lenalidomide	Carfilzomib	Selinexor	Daratumumab
	Liposomal doxorubicin	Pomalidomide	Ixazomib	[Venetoclax]	Elotuzumab
	DCEP/D-PACE/CVAD				Cilta-Cel
	Bendamustine				Ide-Cel
					Teclistamab
					Belantamab



Köszönöm a megtisztelő figyelmet!