

Újdonságok plasmasejtes betegségek területén

Dr. Mikala Gábor

DPCK - OHII

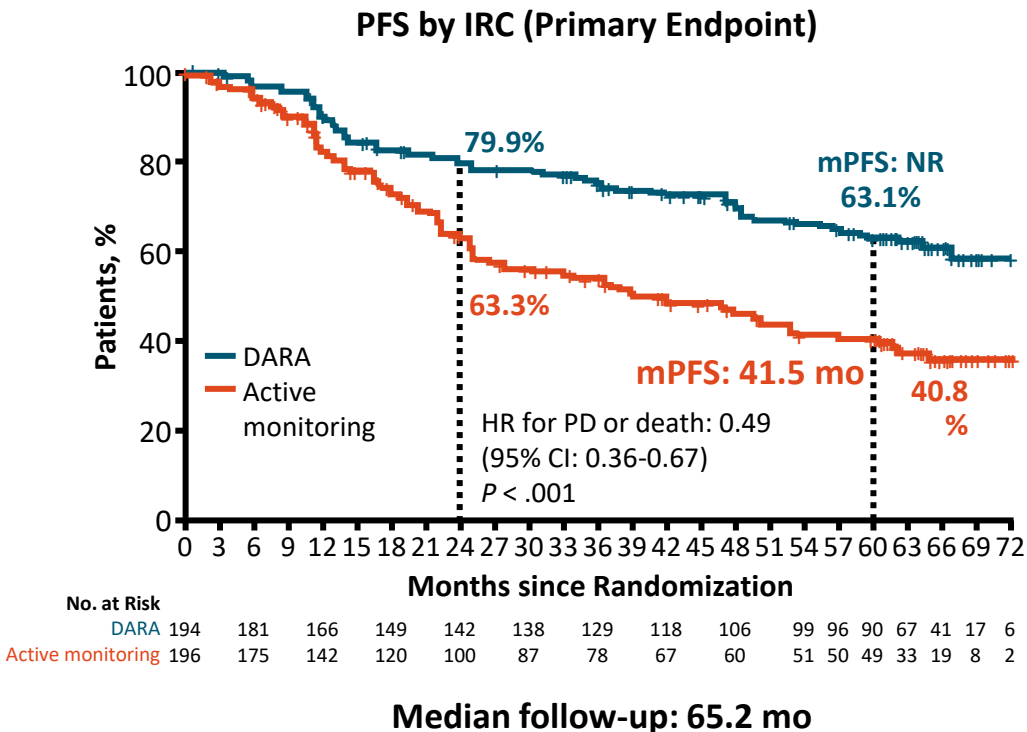
Mi lehet a tömegspektroszkópia (MS) helye a myeloma követése során – CR?

- CR: immunfixáció-negativitás + 5% alatti csontvelő plasmasejtszám
- Túlhaladott végpont?
- 426 gyanított CR-be került beteg
- Nem sikerül megmutatni kik lesznek a korai relabálók
- Szérum immunprecipitációt követő MS csoportokra oszthatja a CR-ben lévő betegeket
- MS-negatív: PFS mediánja nem elért, MS-pozitív: 5 év
- CR-ben >5% plasmasejt és MS-negatív (8 fő), mindegyik MRD-negatív flow-val

Daratumumab nagyrizikójú SMM-ben?

- Nagyrizikójú parázsló myeloma preemptív daratumumab kezelése
- AQUILA tanulmány (290 beteg, 50-50%)
- 65 hónap követésnél analízis
- Kontrollkaron (megfigyelés) PFS myelomába medián 41 hónapnál
- Dara karon a betegek 33%-a, míg kontrollkaron 52% igényelt myeloma kezelést
- AE-ben nem volt érdemi különbség
- PFS2-ben és OS-ben trend volt Dara javára

AQUILA: így néznek ki a nyers adatok

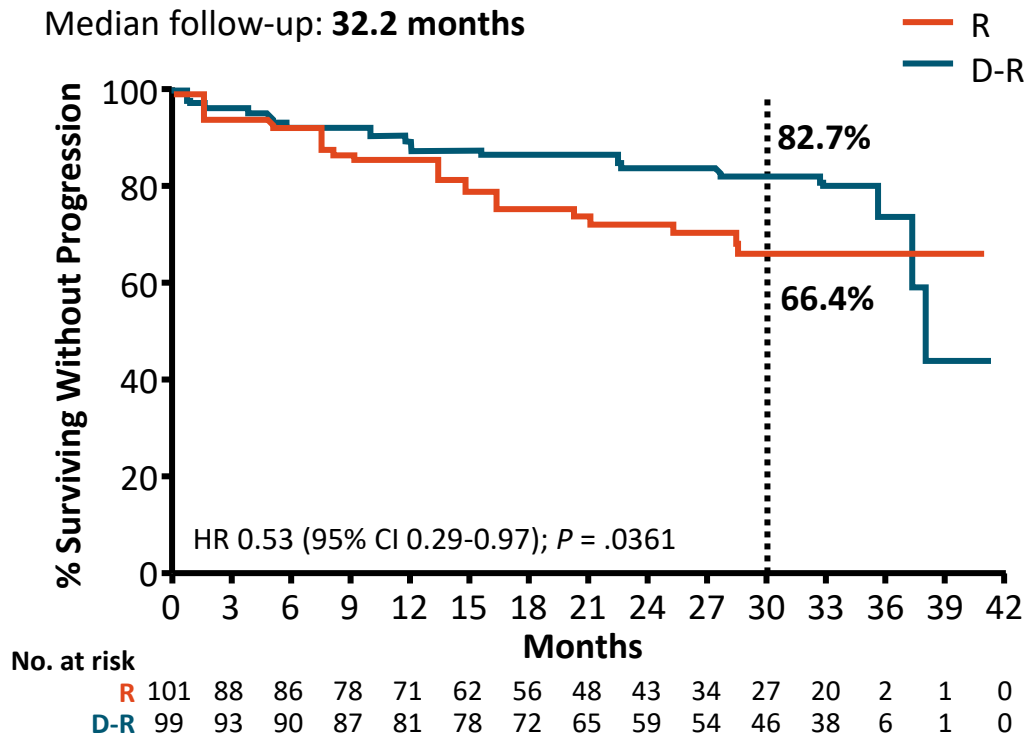
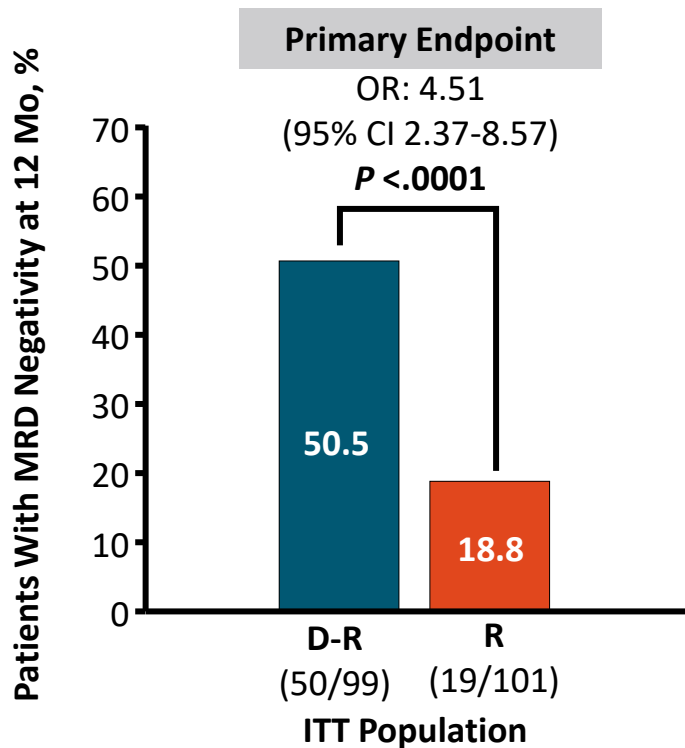


Survival Outcome	DARA (n = 194)	Active Monitoring (n = 196)
PD or death, n (%)	67 (34.5)	99 (50.5)
▪ PD, n/N (%)	62/67 (92.5)	94/99 (94.9)
PD by CRAB Criteria, n (%)	n = 62	n = 94
Calcium level elevation	0	2 (2.1)
Renal insufficiency	0	0
Anemia	2 (3.2)	14 (14.9)
Bone disease	10 (16.1)	18 (19.1)
PD by SLiM Criteria, n (%)	n = 62	n = 94
≥60% clonal BMPCs	5 (8.1)	16 (17.0)
Serum FLC ratio ≥100	33 (53.2)	33 (35.1)
≥1 Focal lesion on MRI	12 (19.4)	16 (17.0)
Death, n (%)	n = 67	n = 99
Without PD	5 (7.5)	5 (5.1)

Lenalidomid-fenntartó kiegészítése daratumumabbal?

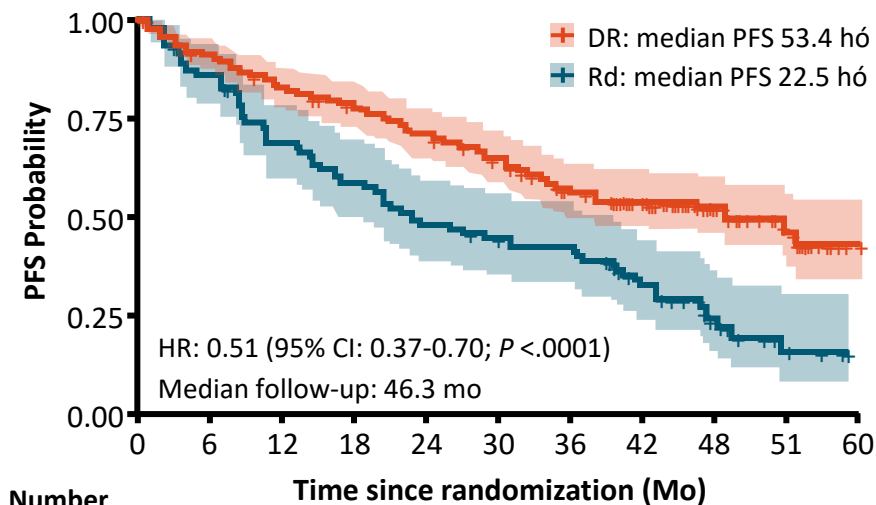
- CASSIOPEIA tanulmány adatai szerint Dara fenntartó nem (vagy alig) ad hozzá az indukcióban Dara-val kezelt betegek eredményeihez
- AURIGA tanulmány: 200 beteg, >VGPR ASCT után, MRD+
- Len versus Len-Dara
- 36 hónapos kezelés
- MRD-negativitás magasabb Dara-Len karon (49 vs 20%)
- Gyakoribb és súlyosabb AE-k Dara karon
- A helyzet továbbra sem eldöntött

AURIGA: hogyan néznek ki a nyers adatok?



IFM2017-03: PFS és OS: kihagyható a szteroid !

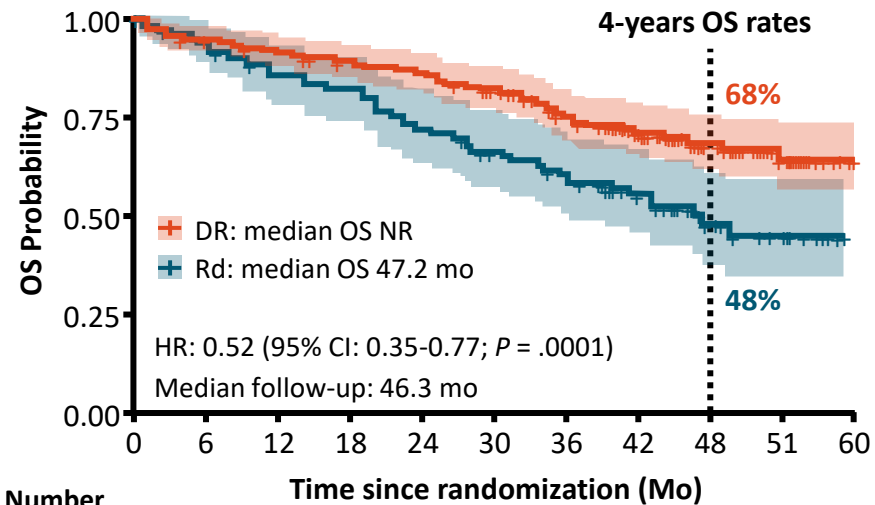
Progression-Free Survival



Number
at risk

DR	200	148	158	147	134	117	97	79	41	20	0
Rd	95	80	63	54	44	39	36	24	11	3	0

Overall Survival

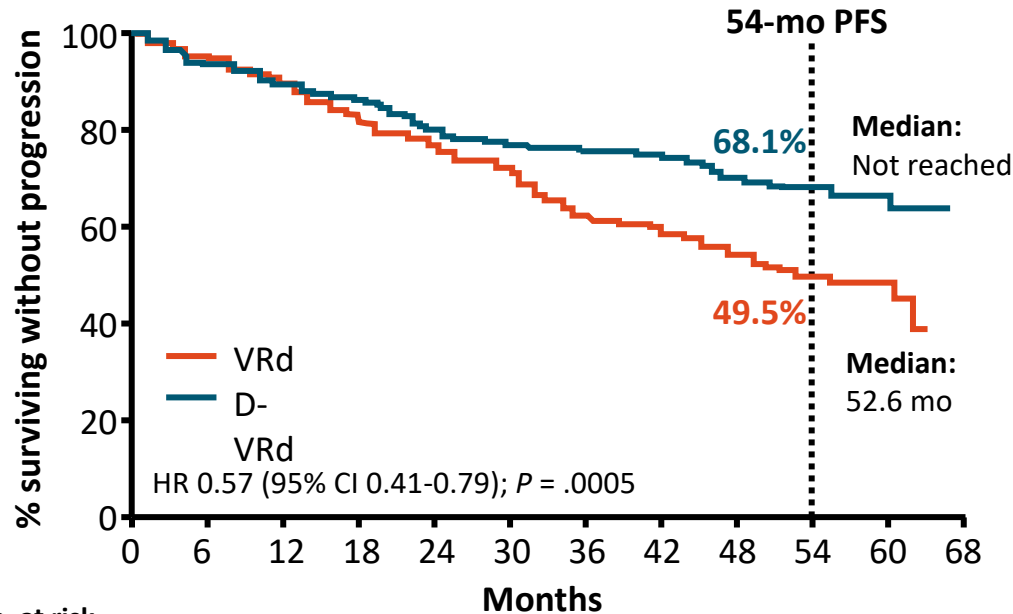


Number
at risk

DR	200	184	176	169	163	151	130	102	52	8	0
Rd	95	87	77	74	65	57	50	36	20	27	0

CEPHEUS: kvadruplet jobb lehet, mint a triplet

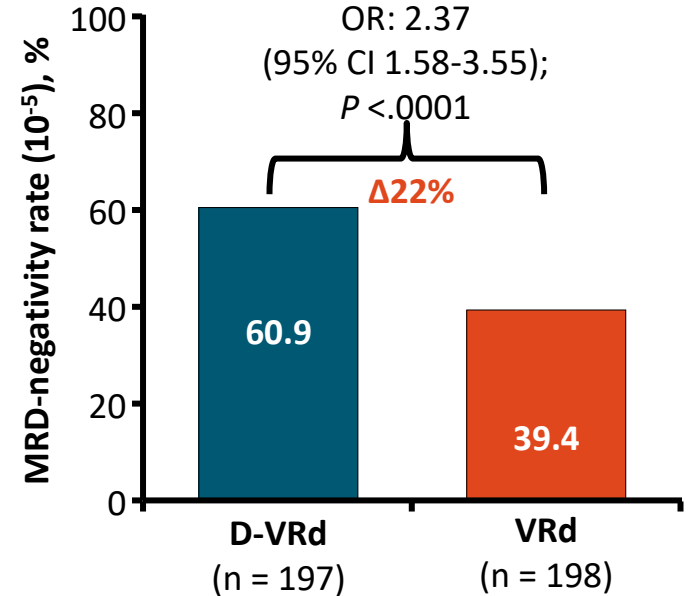
Median follow-up: 58.7 mo



No. at risk

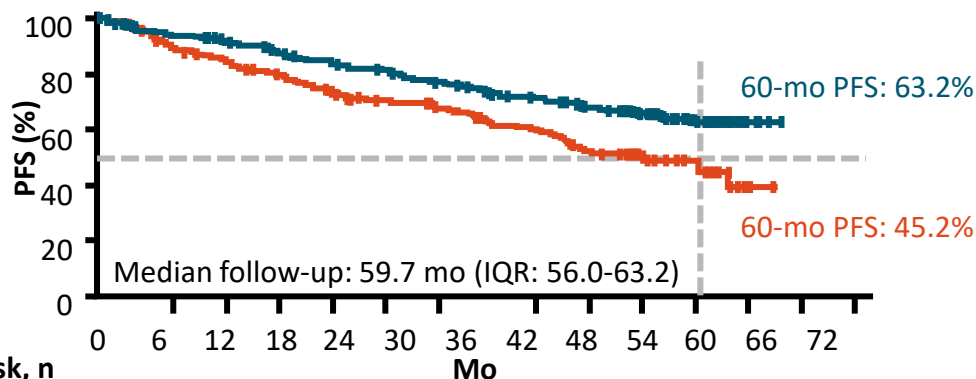
D-VRd	197	180	170	160	149	140	136	132	122	115	33	0
VRd	198	174	157	143	131	123	105	98	88	81	21	0

Primary endpoint
Overall MRD-negativity rate (10^{-5})



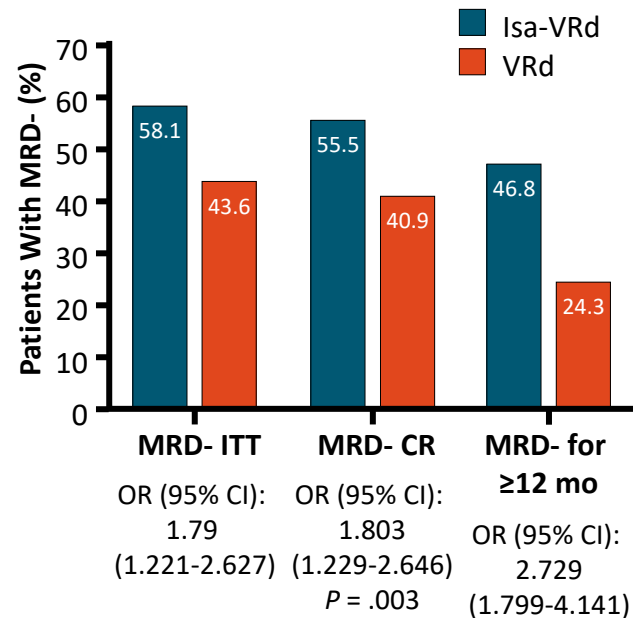
IMROZ: PFS és MRD : mindkét anti-CD38 jó partner lehet

Parameter, n (%)	Isa + VRd (n = 265)	VRd (n = 181)
Median PFS, mo	NR	54.34
HR (98.5% CI)	0.60 (0.41-0.88)	
Log-rank P value	<.001	



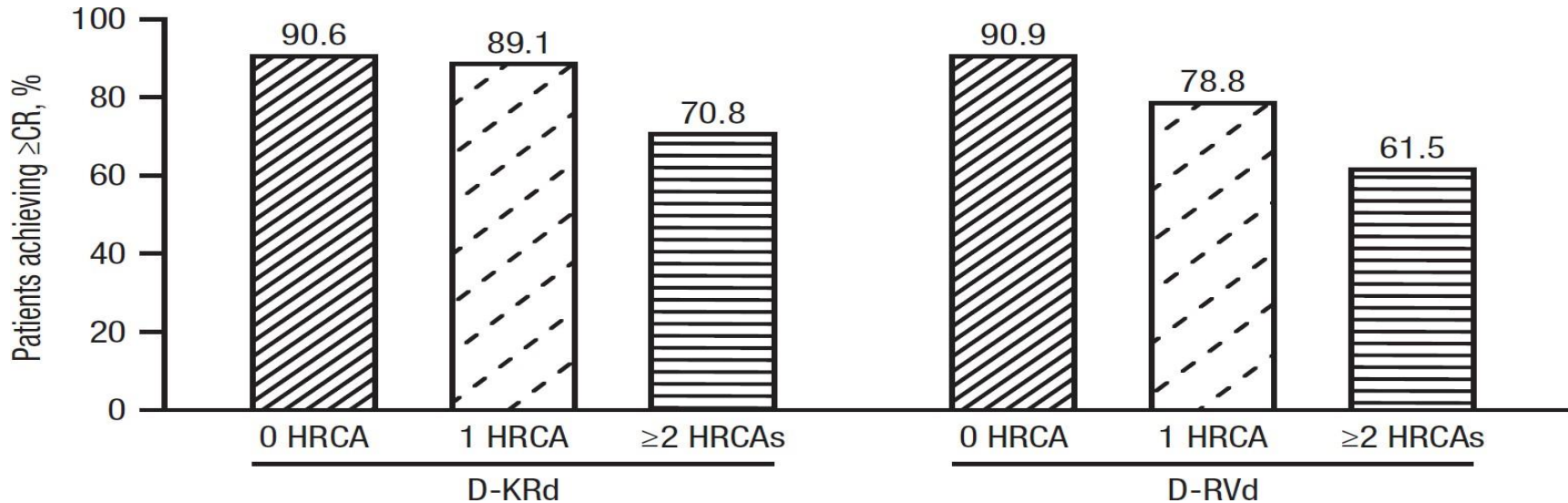
Pt at Risk, n	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Isa-VRd	265	243	234	217	201	190	177	164	153	104	43	2	0
VRd	181	155	141	121	104	96	89	81	70	51	20	2	0

MRD Negativity Rate (10⁻⁵ by NGS)





Rates of \geq CR (best response on study) by cytogenetic risk status* in MASTER and GRIFFIN trials



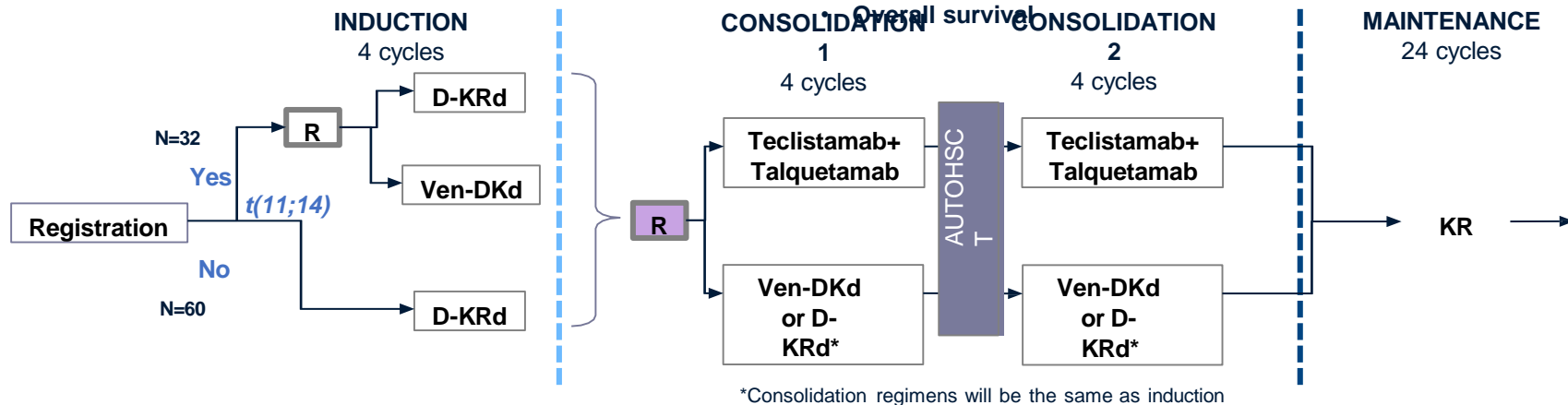
A062104: Phase 2 trial investigating quadruplet induction followed by novel consolidation for Primary Plasma Cell Leukemia

Primary endpoint:

- Rate of MRD negativity (10^{-5}) for t(11;14) patients post-induction

Key secondary endpoints:

- Rate of MRD negativity post-consolidation pooled across all patients

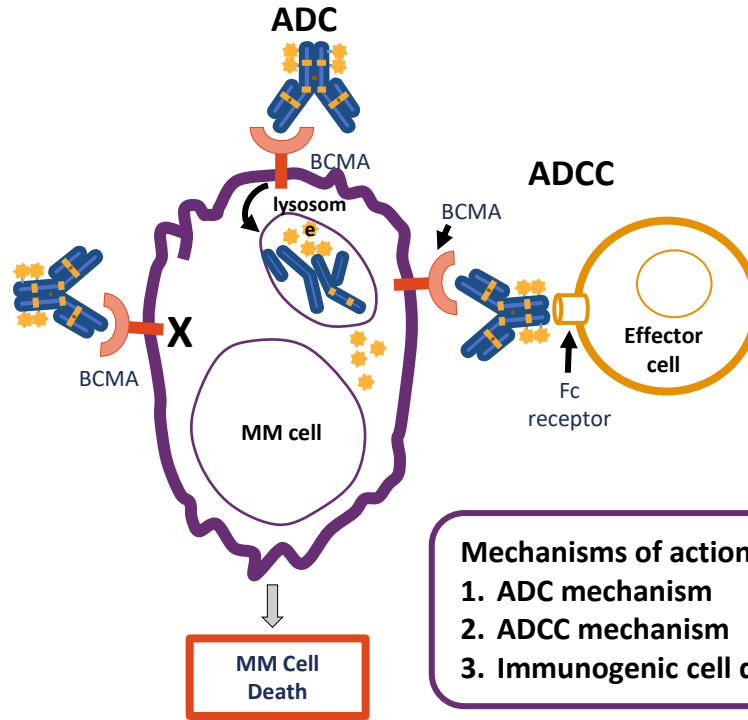


Stratified on t(11;14) status and induction regimen
 t(11;14) with D-KRd vs. t(11;14) with Ven-DKd vs. non-t(11;14) with D-KRd

Belantamab Mafodotin: mit érdemes róla tudni

Belantamab mafodotin

- Humanized, afucosylated IgG1 anti-BCMA antibody
- Conjugated to a microtubule disrupting agent MMAF via a stable, protease resistant linker



Fc region of the Ab – Target specific
– Enhanced ADCC

Linker – Stable in circulation

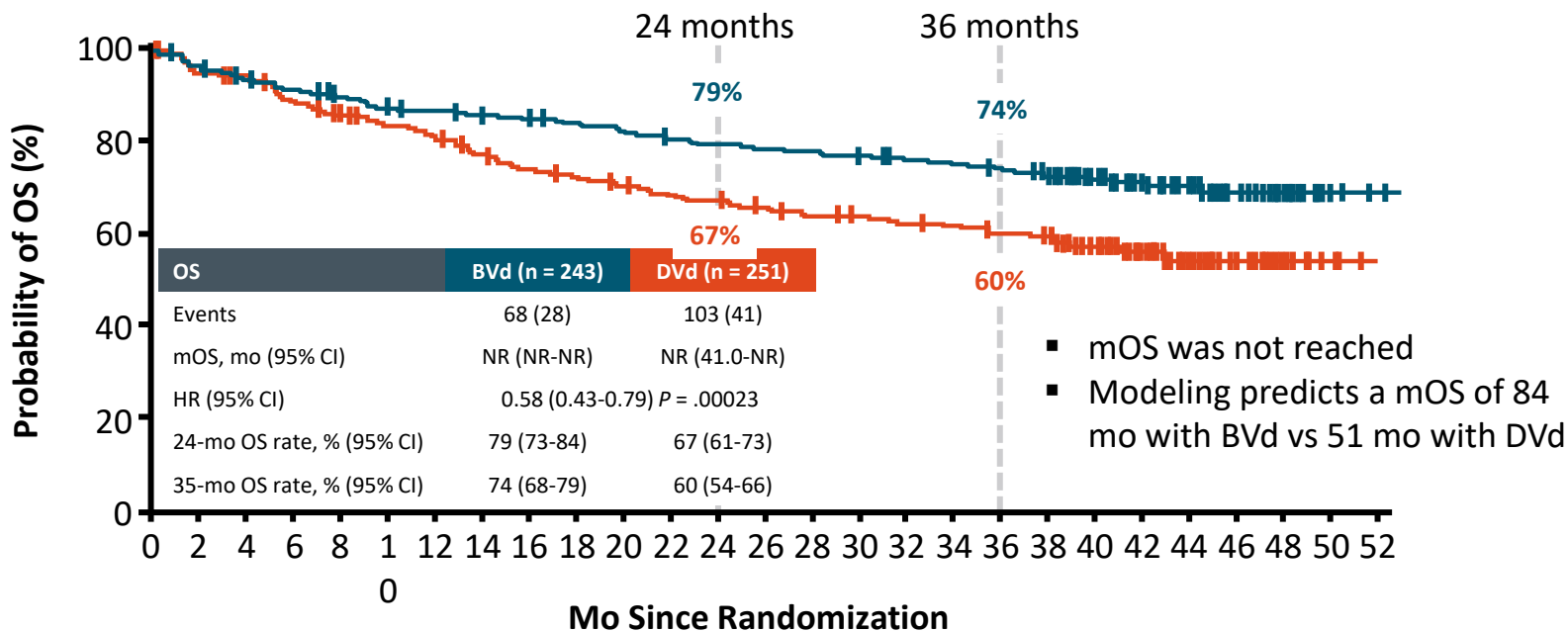
Drug – MMAF (non-cell permeable, highly potent auristatin)

Mechanisms of action:
1. ADC mechanism
2. ADCC mechanism
3. Immunogenic cell death

Belamaf-Vd versus Dara-Vd

- Daratumumab-Vd az egyik standard választás lenalidomid refrakter myelomában
- DREAMM-7 tanulmányban Dara-Vd-t hasonlították össze Belamaf-Vd-vel, legalább egy megelőző kezelést követően
- Belamaf – anti BCMA ADC
- 494 beteg randomizálva 1:1
- DOR DVd karon 18 hónap, BVd karon 36 hónap
- PFS DVd karon 14 hónap, BVd karon 36 hónap

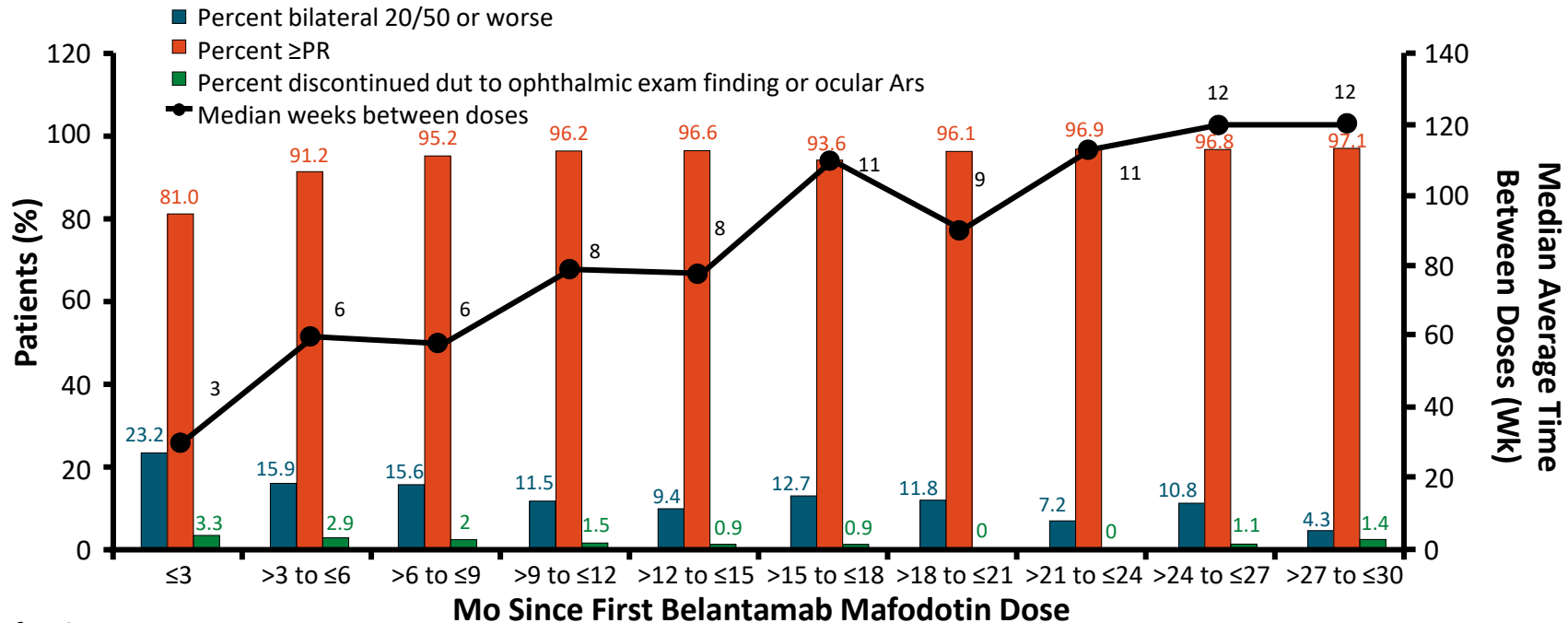
DREAMM-7: így néznek ki a nyers adatok



Patients at Risk, n

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	
BVd	24	23	22	21	20	20	20	19	19	18	185	180	177	175	174	171	167	165	162	157	126	90	58	33	17	3	1	
DVd	3	2	2	6	9	3	0	6	4	9	163	157	154	149	144	142	138	136	131	127	99	58	37	26	13	3	0	
	25	23	23	21	20	19	19	18	17	16																		
	1	5	1	6	7	9	2	2	4	9																		

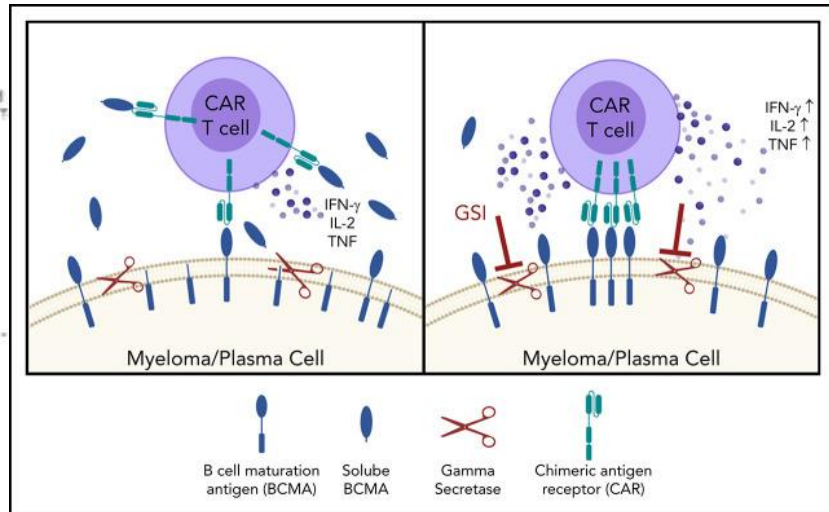
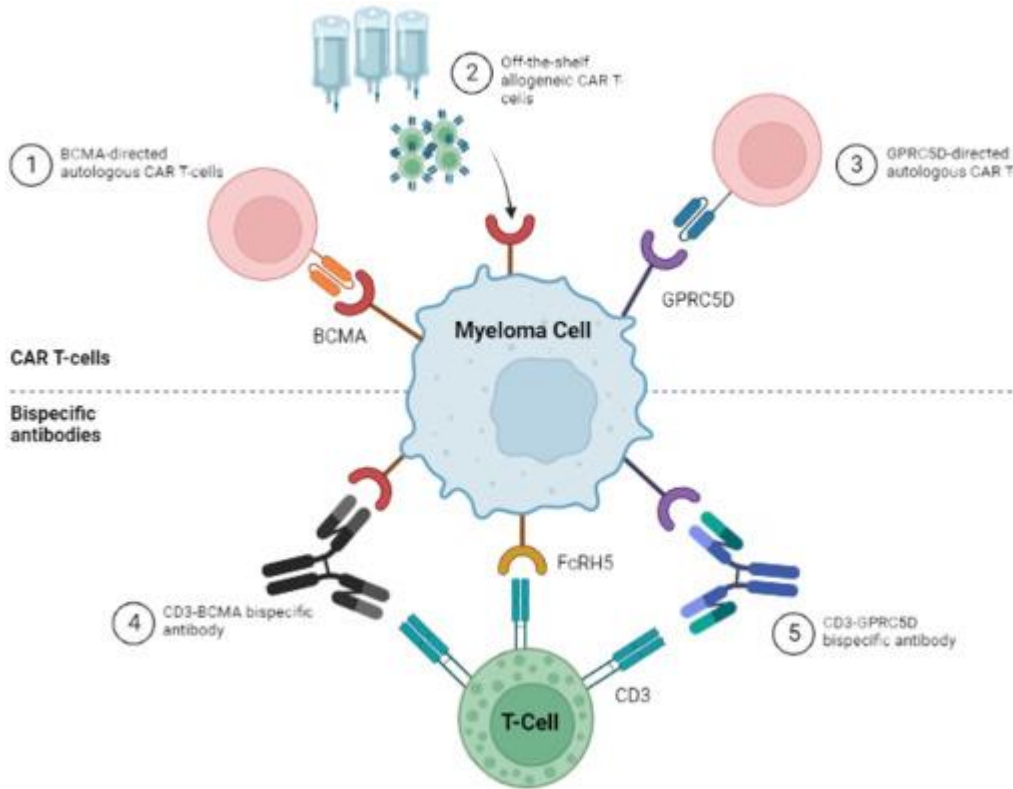
DREAMM-7: nagyon ritkán lépnek ki a betegek a belamaf kezelésből szemészeti mellékhatások miatt



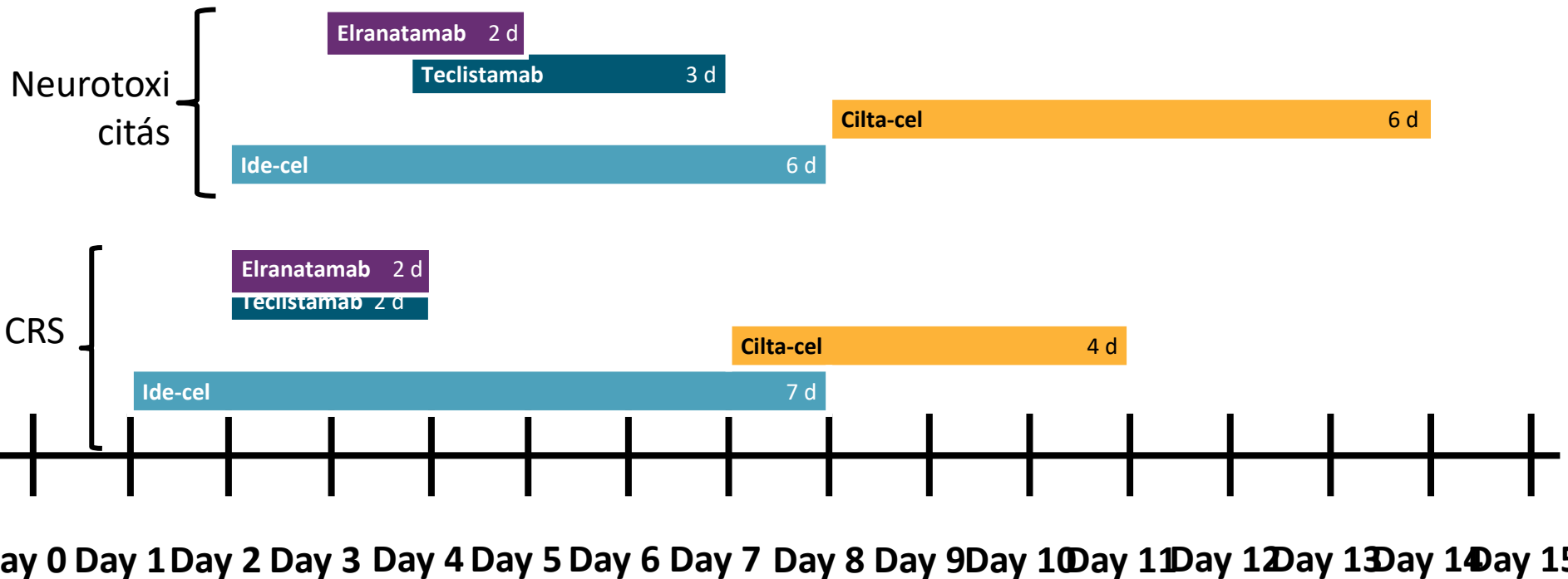
No. of patients on treatment

211 170 147 131 117 110 102 97 93 69

A nirogacestat (gamma secretase inhibitor) lehetősége myelomában



CRS és Neurotoxicitás: nem mindig ugyanakkor kell rájuk számítani



Való élet teclistamab eredmények

- Teclistamab bispecifikus BCMA-CD3 antitest
- MM negyedvonalban törzskönyvezett
- 223 beteg analízise – való világból származó adatok
- Medián 6 megelőző terápia, 52% pentarefrakter
- Betegek 76%-a nem lett volna klinikai vizsgálat jelöltje
- 66% válasz, 25% CR, 33% >VGPR
- Medián PFS 9 hónap, OS 20 hónap, medián DOR 17 hónap

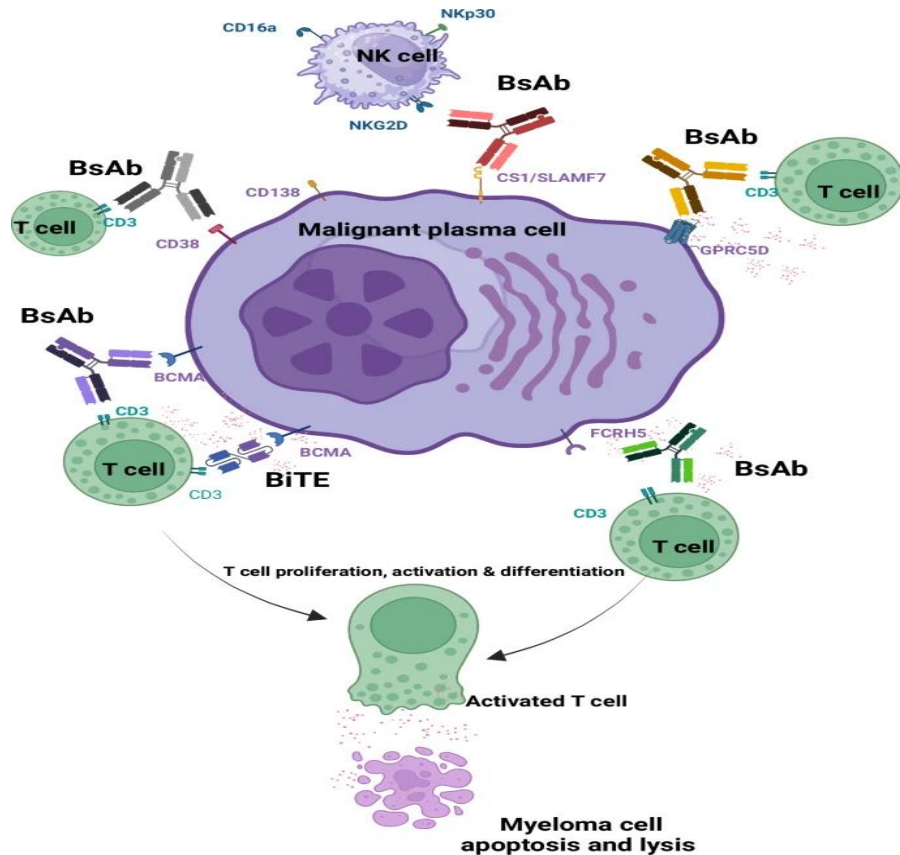
CAR-T kezelések késői neurotoxicitása?

- CAR-T kezelések korai neurotoxicitása ismert tény
- Létezik késői neurotoxicitás
 - Parkinsonismus
 - Agyidegbénulások
 - Guillan-Barré szindróma
- 52 beteg vizsgálata (többség ciltá-cel terápiát kapott)
- Agyidegbénulások válaszolnak szteroid és IVIG kezelésekre
- Parkinsonismus csak javul ezekre
- Kevésbé előkezelt betegeknél gyakoribbnak tűnő mellékhatások

Bendamustine?

- Lymphodeplécióra használható CAR-T kezelés előtt
- Detrimentális, ha 9 hónapon belül kapott a beteg kezelést CAR-T előtt
- Bispecifikus terápia előtt a hatás kisebb, FL-ben irreleváns
- Alkalmazható időhúzásra CAR-T szintézis során
- Selinexor jobb választás lehet

Egyéb új (?) immunterápiás célpontok myeloma multiplexben



GPRC5D - talquetamab

FCRH5 – cevostamab

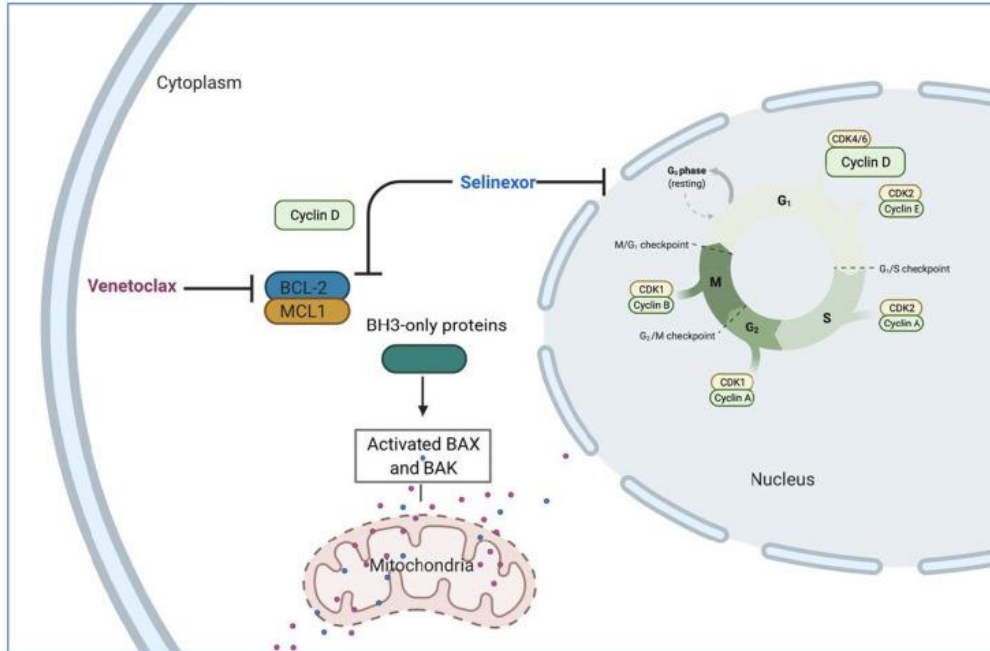
SLAMF7 – CL1905808

CD38 – Bi38-3

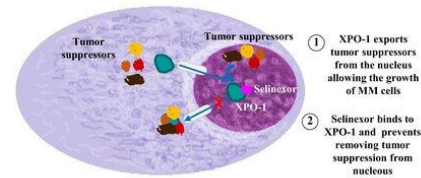
CD138 – VIS832

Selinexor és venetoclax kombinációja potens lehetőség lehet

Figure 1. Simultaneous administration of venetoclax and selinexor shifts the balance between pro- and anti-apoptotic signals to promote myeloma cell death.



A



B

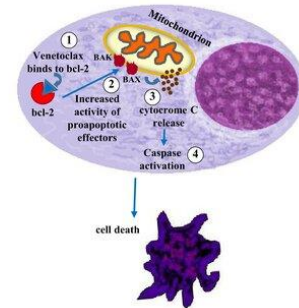
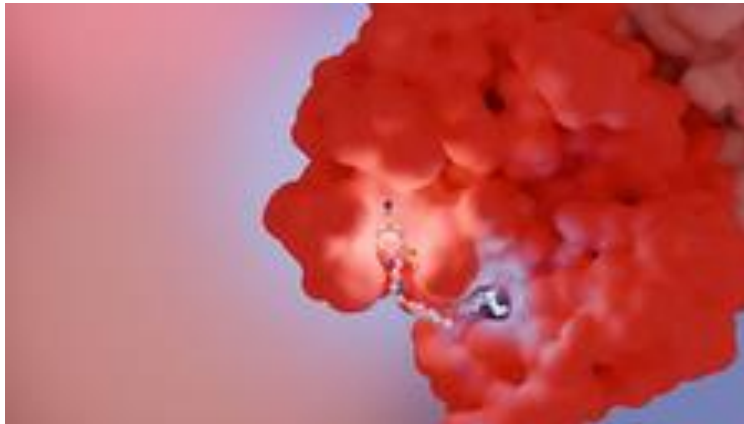


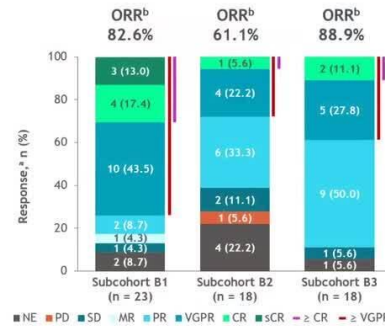
Figure 2. SELVEDge Study Design

A mezigdomid két helyen is kötődik a cereblonhoz



Efficacy: Cohort B (MeziDd)

CC-92480-MN-002



	Subcohort B1 21/28 days (n = 23)	Subcohort B2 14/21 days (n = 18)	Subcohort B3 7/14 days × 2 (n = 18)
Median time to first response (range), [§] months	1.18 (0.9-4.6)	0.89 (0.7-2.8)	1.61 (0.9-4.6)
Median DOR (95% CI), ^c months	NR	NR	9.5 (9.5-NR)
Median follow-up time (range), ^d months	22.6 (0.7-39.6)	3.1 (0.5-15.2)	6.6 (2.8-14.1)

- Combined ORR for cohort B (B1+B2+B3) was 78%
- Lower response rates to date in Subcohort B2 might be explained by the median follow-up time of only 3 months
- Among the efficacy-evaluable population in Subcohort B2, only 1 instance of disease progression was observed
- Importantly, dose exposure per cycle was highest in patients receiving MEZI in 3 out of 4 weeks and lowest in patients receiving MEZI in 1 out of 2 weeks, suggesting that Subcohort B2 is not yet mature for ORR

Due to rounding, percentages may not add up to 100%.

^aData cutoff: July 6, 2023; ^bPR or better; ^cData derived from the safety population; ^dData derived from the full analysis population.

CI, confidence interval; CR, complete response; NE, not evaluable; NR, not reached; PR, partial response; sCR, stringent CR; SD, stable disease; VGPR, very good partial response.

Richardson PG, et al. ASH 2023 [Abstract #1013]

Honnan hová jutottunk az elmúlt húsz évben?

	MP	MPT	VMP	Rd	VRd	DRd
Válaszarány	35%	67%	71%	81%	86%	92%
PFS (hó)	16	22	24	26	41	62
OS (hó)	43	49	56	59-65	>70	>70

És mégis ebből mit tudok hasznosítani?

Azzal főzünk, amink van

- VRd indukciót adunk +/- bendamustin (mert jobb nincs)
- Figyelünk a cytogenetikára, mert mankókat adhat
- Össejtgyűjtéshez VRd-PACE kezelést használunk, ha várhatóan tolerálja, de cyclophosphamid sem ördögtől való
- ASCT-hez melphalan-bendamustin vagy carfilzomib-melphalan kondicionálás is szóba jön, Bu-Mel t(14;16) esetén
- És itt ér véget a tudomány: jöhet a várhatóan nem mindig hatásos lenalidomid fenntartó, esetleg bortezomibbal spékelve
- Igyekszünk a beteget fenntartó klinikai tanulmány felé terelni – ha van ilyen

És ha a beteg átprogrediál a VRd-n?

- Nehéz klinikai helyzet, de nem túl gyakori
- Sokszor futunk a vonat után (könnyűlánc-relapsus)
- Carfilzomib-dexamethason +/- bendamustin (esetleg cyclophosphamid, esetleg thalidomid)
- Ha t(11;14) vagy t(6;14), akkor venetoclax általában nagyon eredményes lehet
- Jó volna DKd, Isa-Kd ebben a helyzetben, **DPd** EMK eredményességére van pozitív példa
- Esetleg klinikai tanulmány? De legtöbb már dara-refrakter beteget keres

ASCT

- Standard a 200 mg/m² melphalan kondicionálás (még mindig)
- Transzplantőr doktorok hajlamosak lefelé kerekíteni, hogy a transzplantációs morbiditást/mortalitást csökkentsék: ez az ő mérőszámuk
- Nagyrizikójú betegeknél melphalan-bendamustin kondicionálás gyakran szóba jön
- Busulphan-melphalan kondicionálás csak nagyon ritkán jön szóba , pedig t(14;16) esetén választandó (spanyol adatok)
- Tandem ASCT nem finanszírozott (?), kellene (?)

Konzolidáció, fenntartó kezelés

- A konszolidáló kezelés nem került be a napi gyakorlatunkba, inkább kivétel
 - Nem igazán meggyőzőek az adatok
 - A betegek most vannak túl egy megterhelő kezelésen
 - A transzplantőrök „eldugják” a beteget az adott időszakban
 - Legújabb finanszírozási protokollban 2 ciklus VRd bekerült!
- A lenalidomid fenntartó kezelés általánosan alkalmazott
 - Próbálkozunk 28/28 nappal , de gyakran csak 21/28, 21/35 nap lehetséges
 - Másnaponta 10 mg szubotimális, nagyon ingadozó vérszintet ad
 - Van 5 mg-os lenalidomid-készítményünk
- Bortezomib csak kivételesen (főleg kényelmi okból)
- T(14;16) esetén szívesen adok szteroidot is

Ha minden jól megy és idővel mégis visszaesik a betegünk: másodvonal

- Ha a beteg len-naív, lenalidomid-bázisú kezelés javasolt
- DRd a legjobb triplet választás,
- Ixa-len-dex tisztán orális alternatíva lehet (szociális indikáció)
- T(4;14) és/vagy del17p esetén lenalidomid-bázis szuboptimális lehet
- PVd is jó választásnak bizonyulhat – t(4;14)-ben alulteljesít
- Kvadrupleteknek helye lehet itt is (hátha találsz egy kis bortezomibot...) – D-VRd

Hogyan alakulhat a myeloma kezelése 5-10 év múlva?

