

Πρωτοπαθής συστηματική (AL)  
Αμυλοείδωση: Νεότερες προσεγγίσεις στην  
αντιμετώπιση των εναποθέσεων του  
αμυλοειδούς

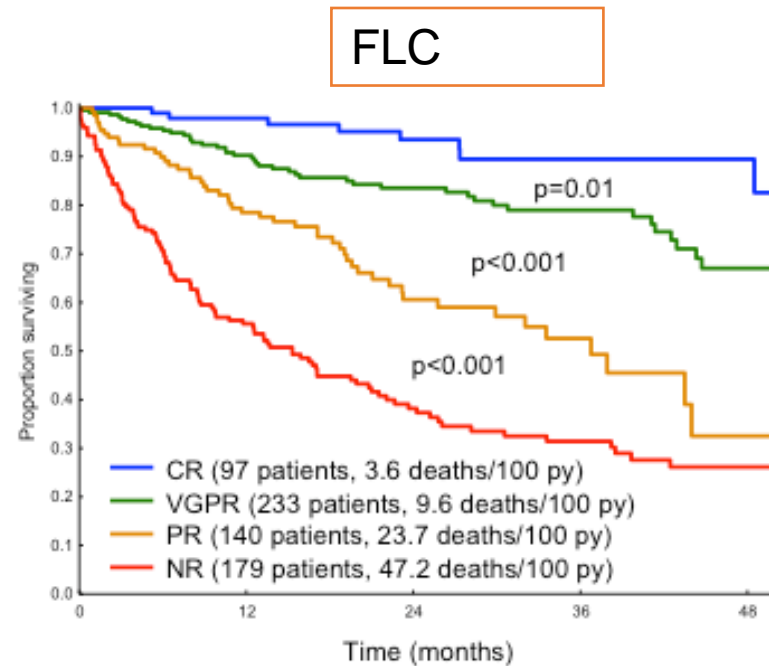
**Δέσποινα Φωτίου**

Μονάδα Πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών

Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών



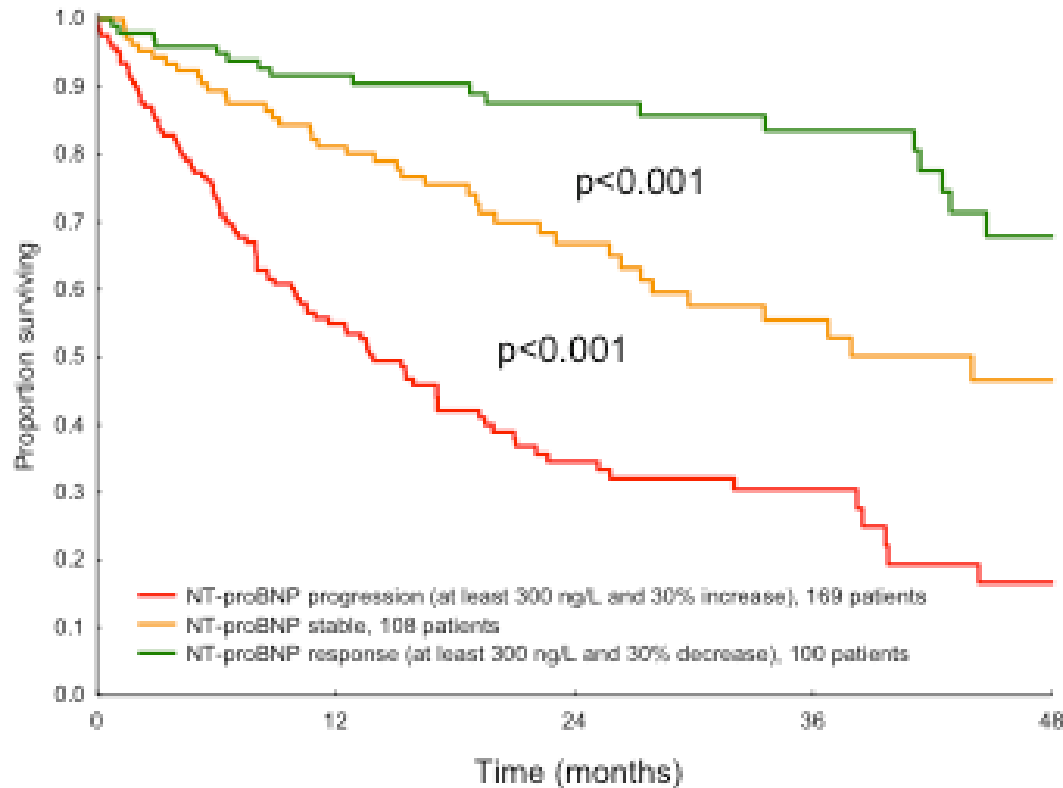
# Στόχος της θεραπείας?



aCR	Negative sIF & uIF, normal FLCratio
VGPR	dFLC <40 mg/L
PR	dFLC decrease $\geq 50\%$
NR	other

# Στόχος της Θεραπείας?

Cardiac response:  
NT-proBNP



**Cardiac response:** reduction of NT-proBNP  
>30% and >300 ng/L

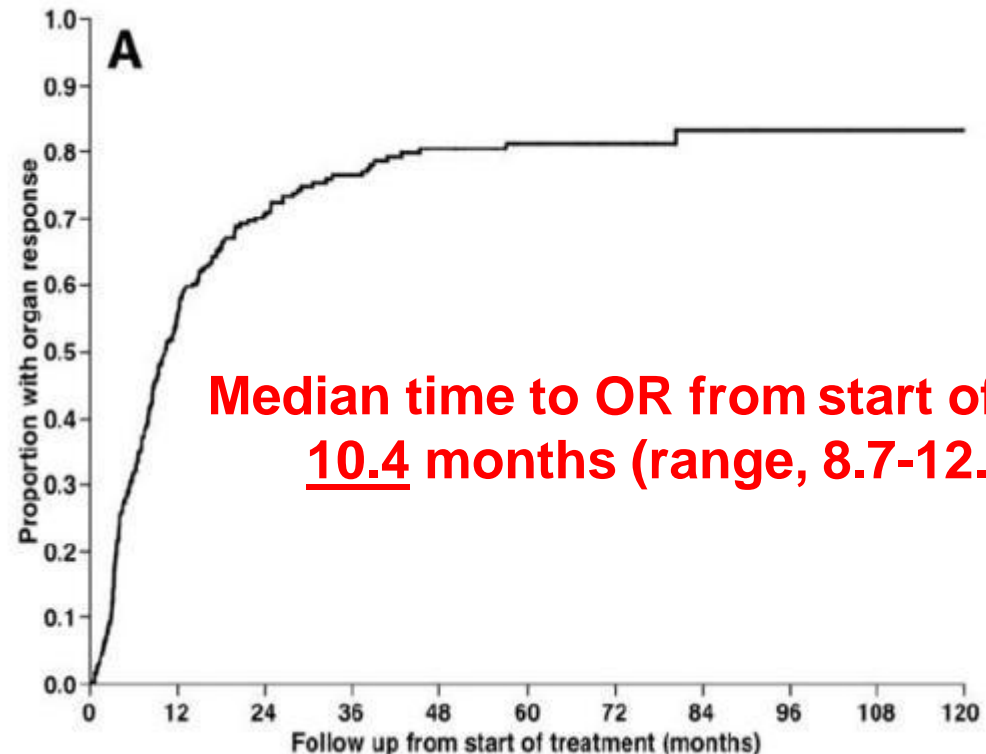
**Renal response:**  
≥30% reduction in proteinuria or <0.5g/24hours

**Liver response:** 50% reduction in abnormal ALP  
or ≥2cm reduction in liver size radiologically

**Peripheral nerve** (Coelho et al 2012) : NIS-LL increase  
from baseline of <2points

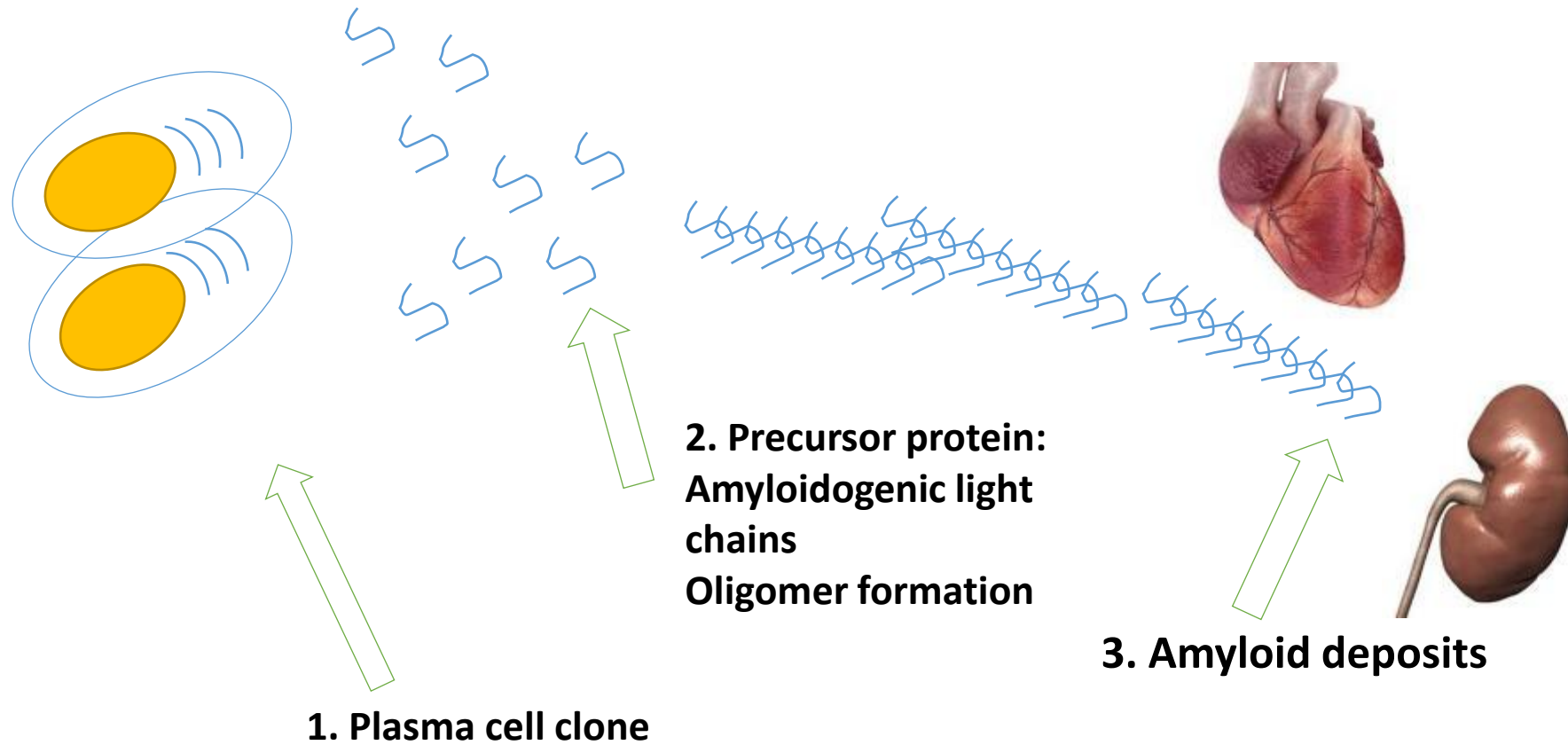
# Καθυστερημένη ανταπόκριση οργάνου στόχου

- Η ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα μερικής βελτίωσης λειτουργίας οργάνου στόχου
- Συσχέτιση κυμαινόμενη και ασθενής
- 75% των ασθενών δεν επιτυγχάνουν ανταπόκριση οργάνου στόχου και έχουν υπολειπόμενη δυσλειτουργία

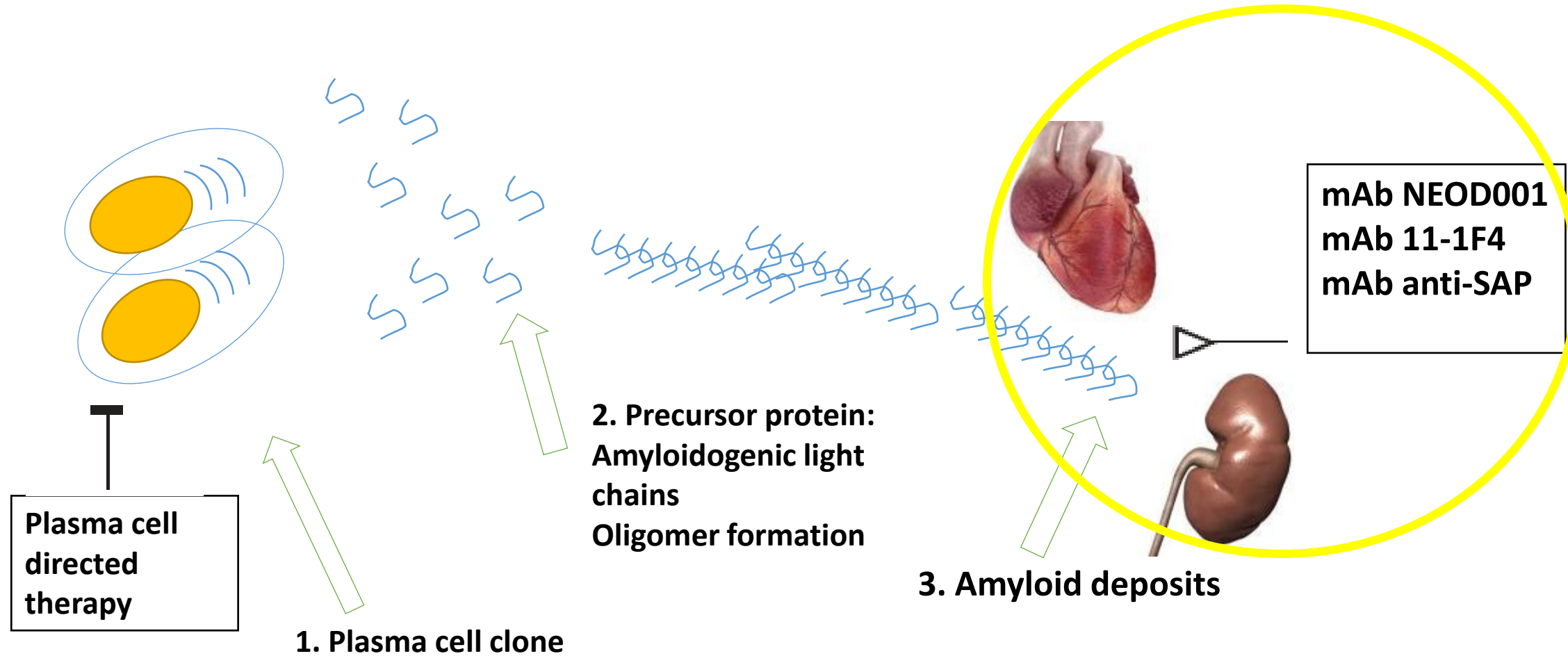


*Kauffman et al, AJH2015*

# Στάδια αιτιοπαθογένειας AL αμυλοείδωση



# Θεραπεία στον ασθενή με AL αμυλοείδωση



# Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αμυλοειδούς σε κλινική ανάπτυξη

	<b>NEOD001<sup>1-4</sup></b> <b>Prothena</b>	<b>11-1F4<sup>5</sup></b> <b>(CAEL-101)</b> <b>Caelium</b>	<b>GSK2315698<sup>6</sup></b> <b>dezamizumab</b>
Target	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Light chain</li> <li>• serum amyloid protein A (sAA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Light chain</li> <li>• sAA</li> </ul>	Serum Amyloid P component (SAP)
Class	IgG1	IgG1	IgG1
Type	humanized murine	Chimeric	Fully Humanized
Dose	24mg/kg (maximum dose 2500 mg)	500 mg/m <sup>2</sup>	Up to 1200 mg
Route of administration	IV	IV	IV following CPHPC to deplete SAP
Clinical Development	Phase 2/3	Phase 1/2/3	Phase 1,2

ClinicalTrials.gov Identifiers: 1. NCT03168906; 2. NCT02632786; 3. NCT02312206; 4. NCT01707264; 5. NCT02245867; 6. NCT02603172, NCT01777243

# Dezamizumab (GSK): anti-SAP IgG1

- Dezamizumab: Πλήρως ανθρωποποιημένο αντίσωμα
- **Στόχος: Serum amyloid P component**
  - Φυσιολογική μη ινιδιακή πρωτεΐνη SAP
  - Σε όλων των ειδών τις εναποθέσεις αμυλοειδούς
  - Κυκλοφορεί στο πλάσμα

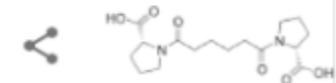
1. Χορήγηση: **CHPC miridesap**
2. Δέσμευση και εξάλειψη κυκλοφορούντος SAP
3. Καθυστερεί / αναστέλλει την δημιουργία νέων ινιδίων αμυλοειδούς
4. Χορήγηση anti-SAP IgG1 (dezamizumab) IV up to 1200 mg
5. Ενεργοποίηση συμπληρώματος → φαγοκυττάρωση και αποδόμηση αμυλοειδούς

**bjh** research paper

Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis

Gilmore, **Pepys** et al. BJH **2010**;148(5):760-767

CPHPC



Τύπος: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>



ORIGINAL ARTICLE

## Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component

Duncan B. Richards, D.M., Louise M. Cookson, B.Sc., Alienor C. Berges, Pharm.D., Sharon V. Barton, M.Sc., Thirusha Lane, R.N., M.Sc., James M. Ritter, D.Phil., F.Med.Sci., Marianna Fontana, M.D., James C. Moon, M.D., Massimo Pinzani, M.D., Ph.D., Julian D. Gillmore, M.D., Ph.D., Philip N. Hawkins, Ph.D., F.Med.Sci., and Mark B. Pepys, Ph.D., F.R.S.

Miridesap → εξάλειψη κυκλοφορούντος SAP  
→ 1 δόση dezamizumab σε 15 ασθενείς με συστηματική αμυλοείδωση

8 with AL, 2 with AA, 4 with Afib, 1 with ApoAI

• Όχι καρδιακή συμμετοχή

• χωρίς ΑΕ

• 6 εβδομάδες: 8 ασθενείς είχαν ενδείξεις μείωσης του φορτίου του αμυλοειδούς στο SAP scan (all at higher doses of the MoAb)

C SAP Scintigraphy in Patient 8

Before



25.2

<sup>123</sup>I-SAP Dose in Liver (%)

After



9.1

D SAP Scintigraphy in Patient 13

Before



61.1

<sup>123</sup>I-SAP Dose in Liver (%)

After



17.4

SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

## Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis

Duncan B. Richards,<sup>1</sup> Louise M. Cookson,<sup>1</sup> Sharon V. Barton,<sup>1</sup> Lia Liefwaard,<sup>1</sup> Thirusha Lan David F. Hutt,<sup>2</sup> James M. Ritter,<sup>3</sup> Marianna Fontana,<sup>2</sup> James C. Moon,<sup>4</sup> Julian D. Gillmore,<sup>2</sup> Ashutosh Wechalekar,<sup>2</sup> Phillip N. Hawkins,<sup>2</sup> Mark B. Pepys<sup>2,5\*</sup>

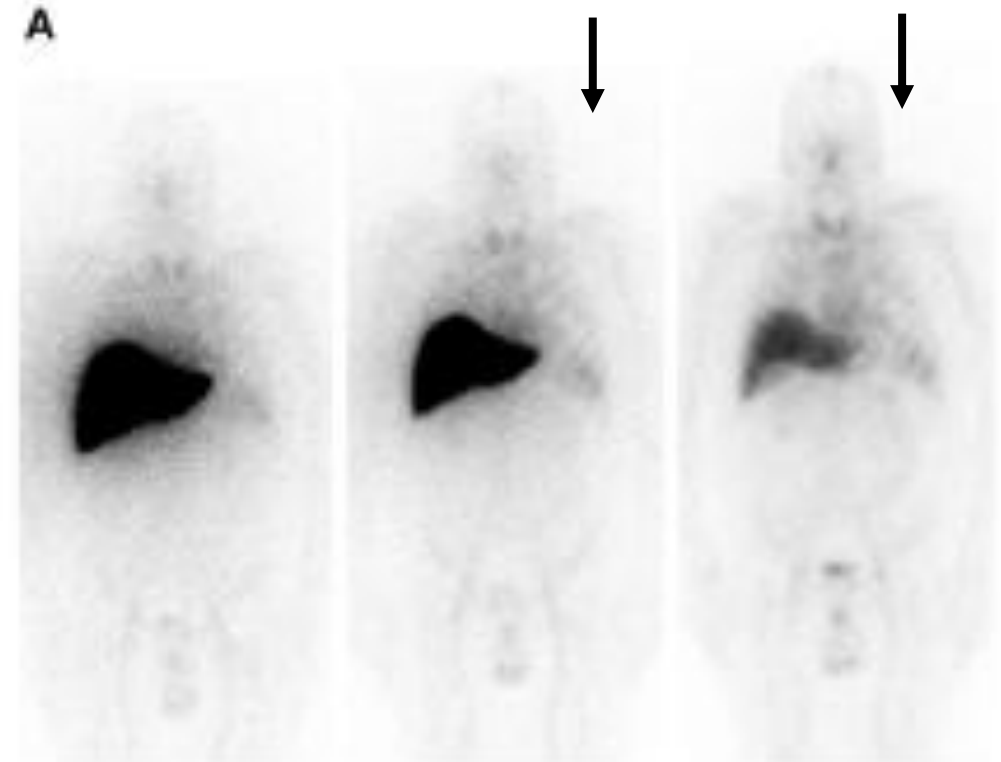
- n=23: 3 κύκλοι miridesap → έως και 3 κύκλοι dezamizumab
- Καλύτερες ανταποκρίσεις με δόσεις > 200mg
- Περαιτέρω μείωση αμυλοειδούς μετά την 3<sup>η</sup> δόση
- Μείωση εναποθέσεων σε σπλήνα/ ήπαρ/ νεφρά
- Κάποια βελτίωση σε δείκτες ηπατικής λειτουργίας (γGT), όχι σε δείκτες νεφρικής νόσου
- Χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (IRR with doses >600 mg)

Πλέον μελέτη φάσης 2

P 14: AL amyloidosis

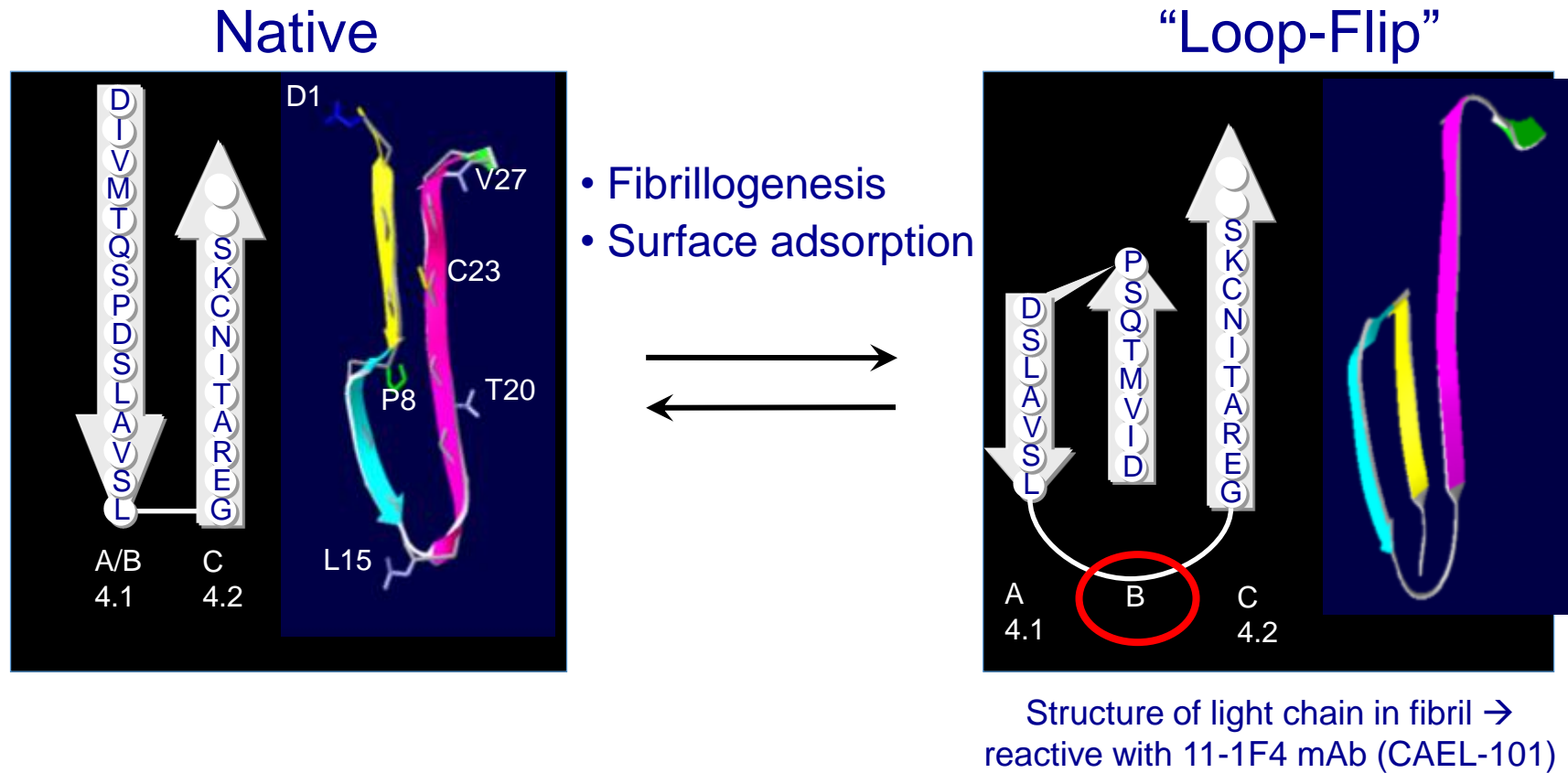
42 post 1<sup>st</sup> dose

post 2<sup>nd</sup> dose



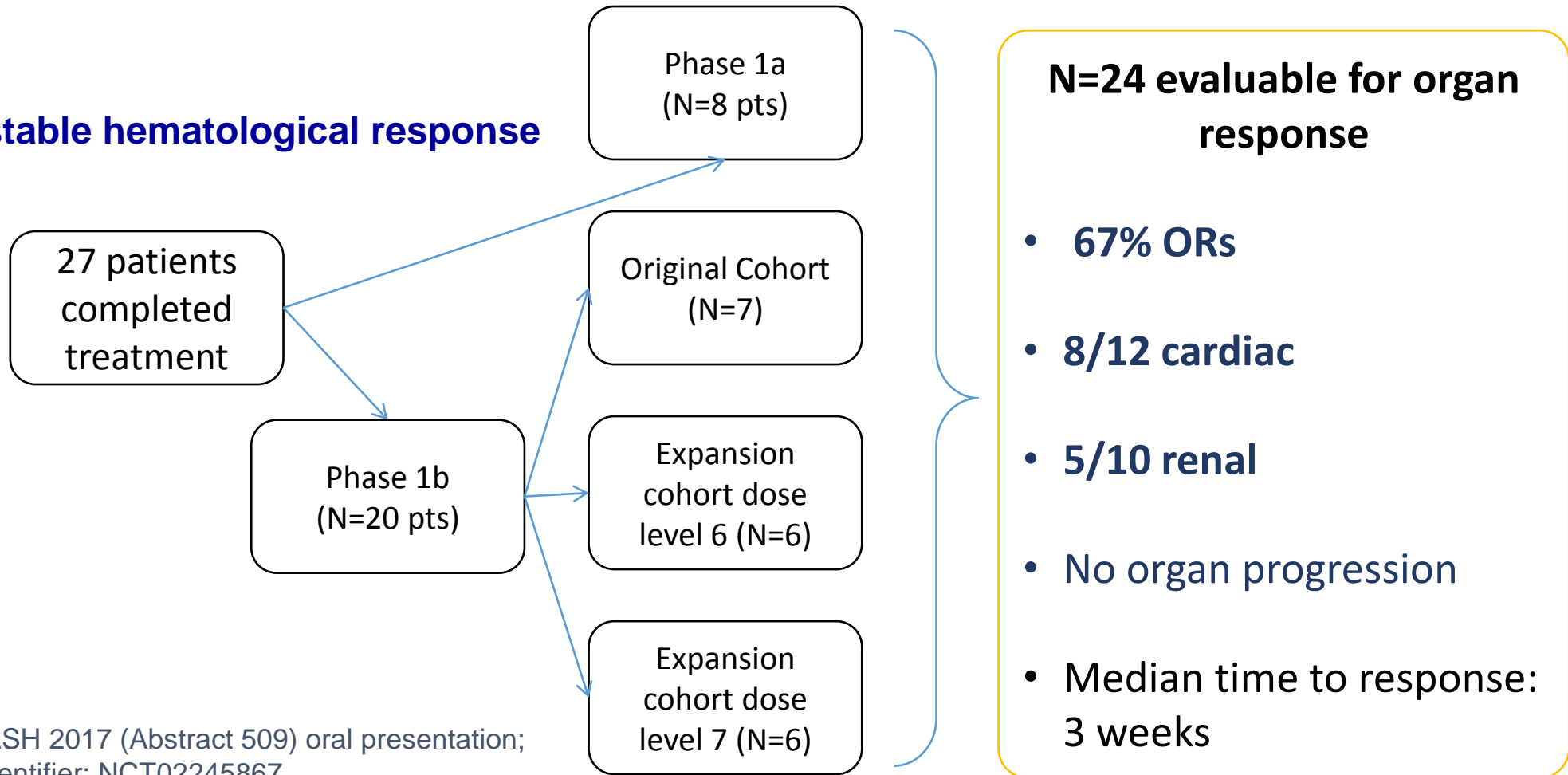
# 11-1F4 mAb (CAEL-101)

Kappa Bence Jones protein isolated and used to develop Ab

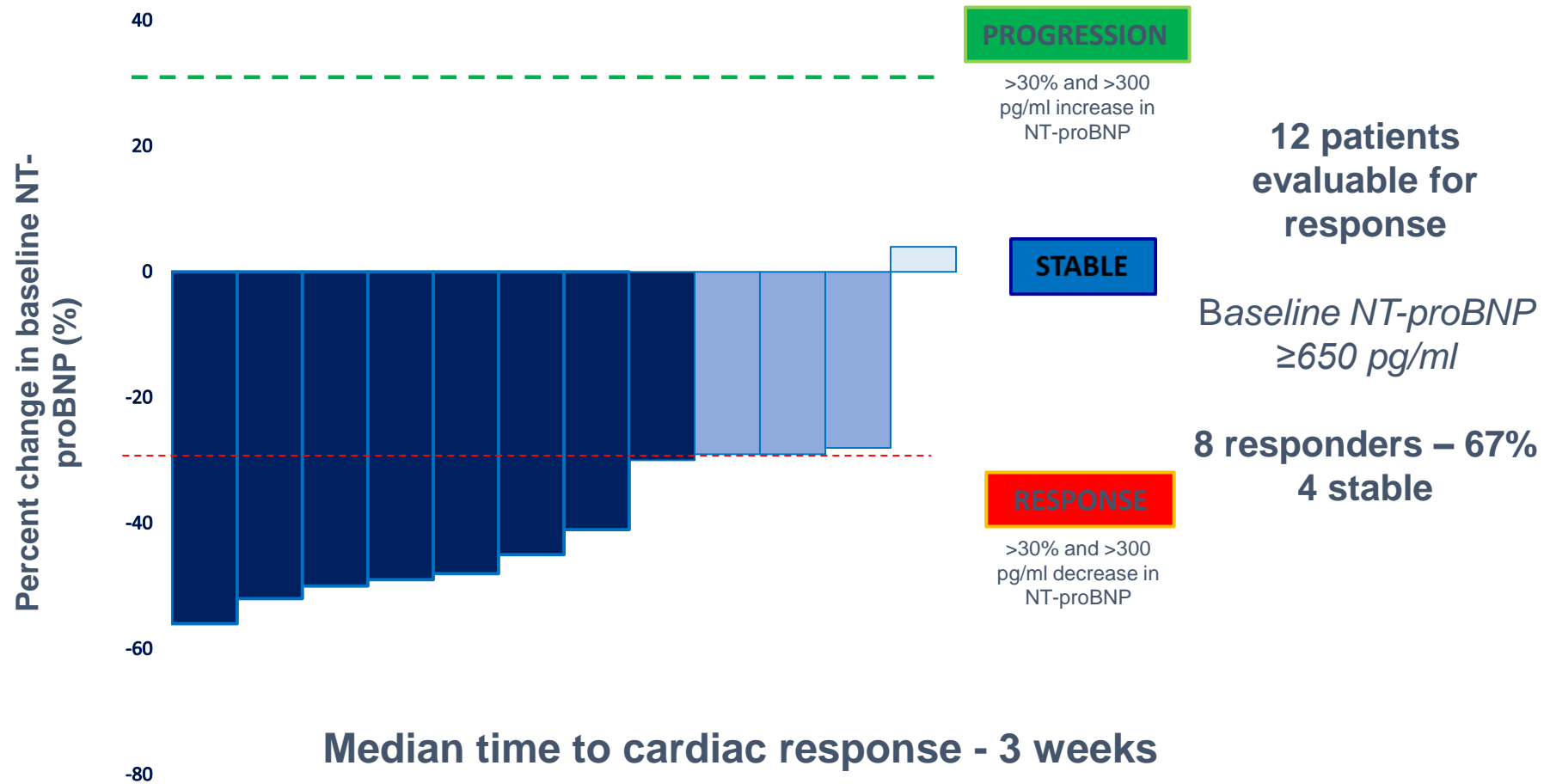


# Phase Ia/Ib Study of Chimeric Fibril-Reactive Monoclonal Antibody 11-1F4 (CAEL-101) in Patients with AL Amyloidosis

**\*Patients in stable hematological response**



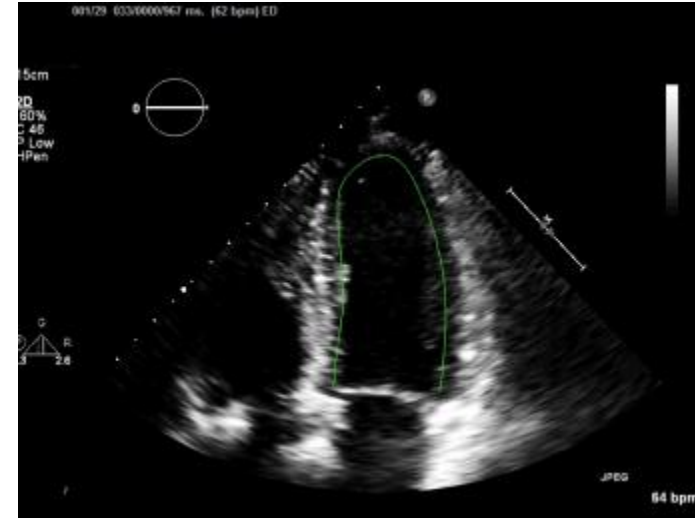
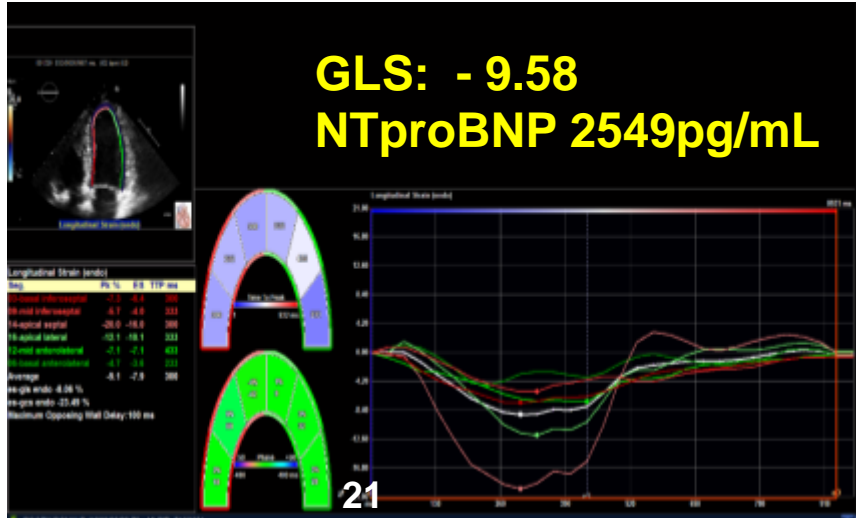
# Best Cardiac Response After Treatment with 11-1F4 mAb (CAEL-101)



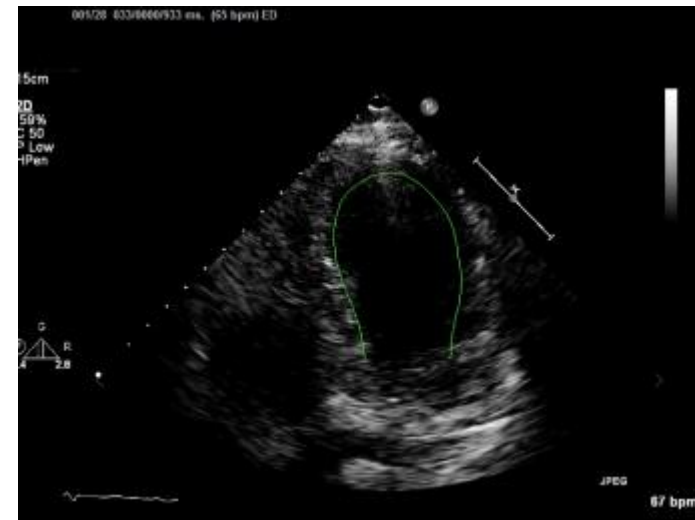
# Λειτουργική Βελτίωση: 11-1F4 mAb (CAEL-101) Improves Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS)

Patient 1-21B, 250mg/m<sup>2</sup>, Dose Level 6

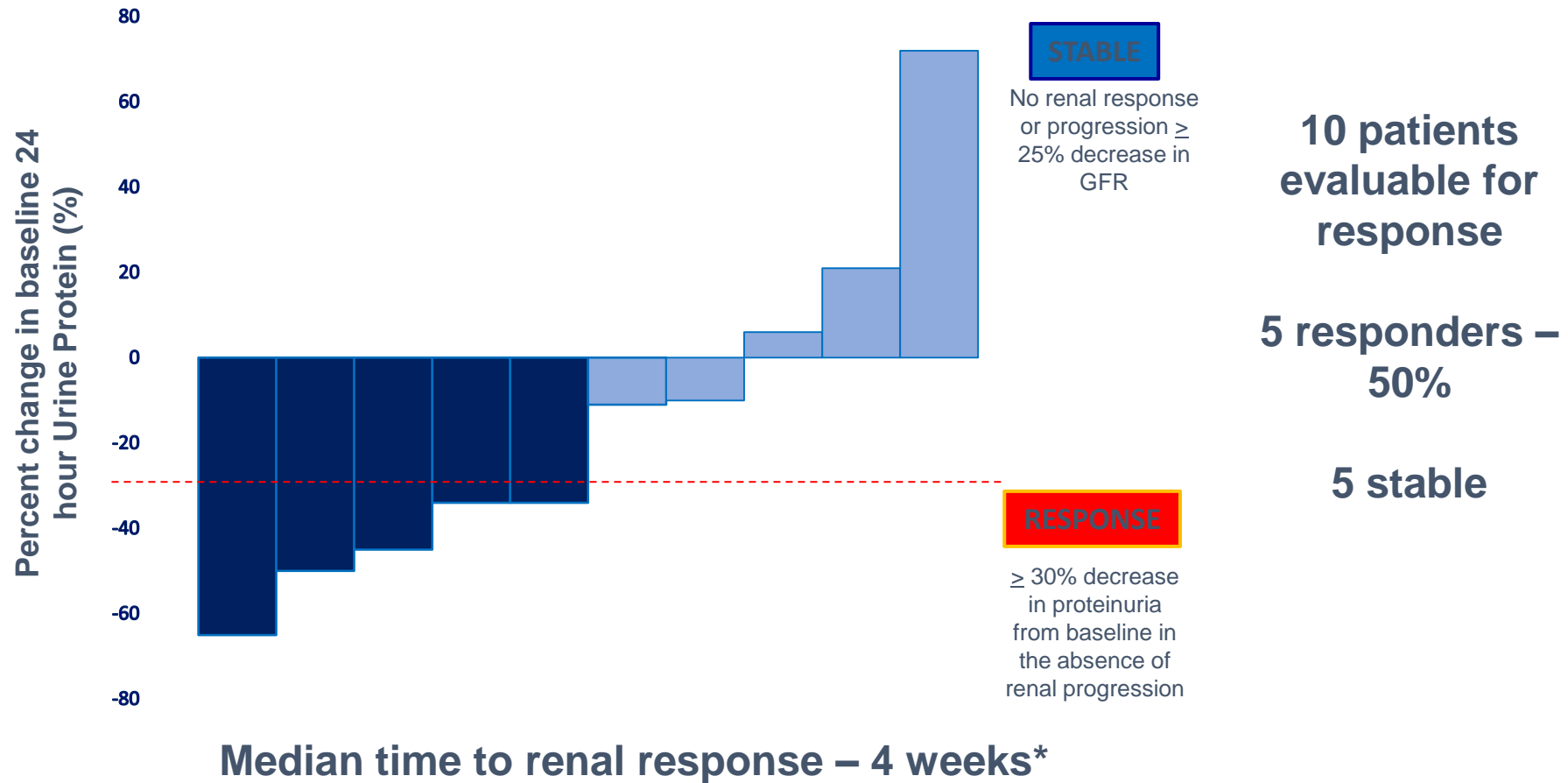
Week 0  
Pre-11-1F4 mAb (CAEL-101)



Week 12  
Post-11-1F4 mAb (CAEL-101)



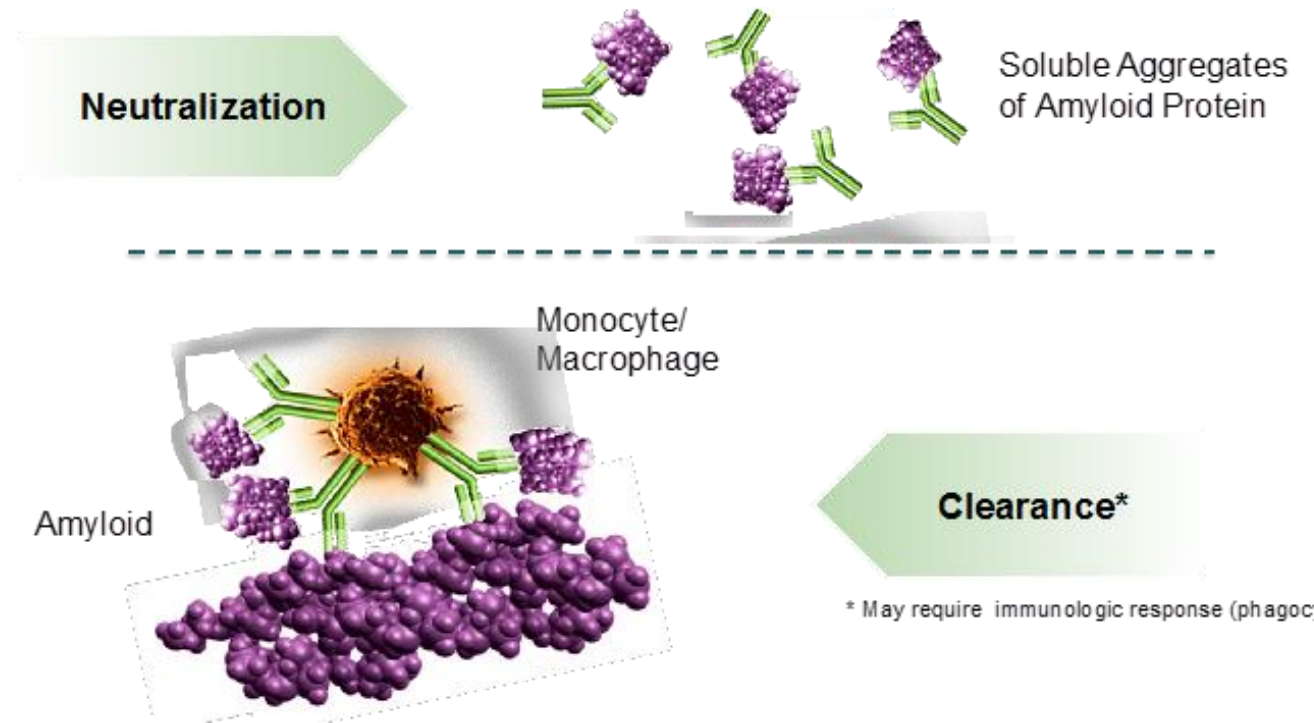
# Best Renal Response After Treatment with 11-1F4 mAb (CAEL-101)



\*24 hour urine protein measured at screening and Week 8 in Phase 1a and at screening and Weeks 5, 8 and 12 in Phase 1b

# NEOD-001

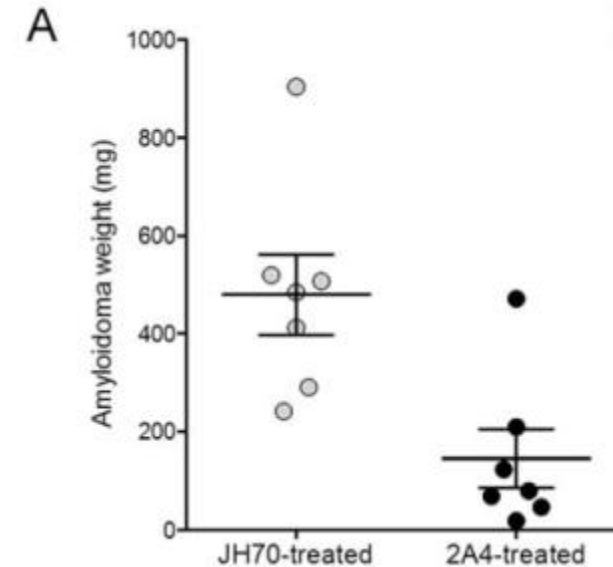
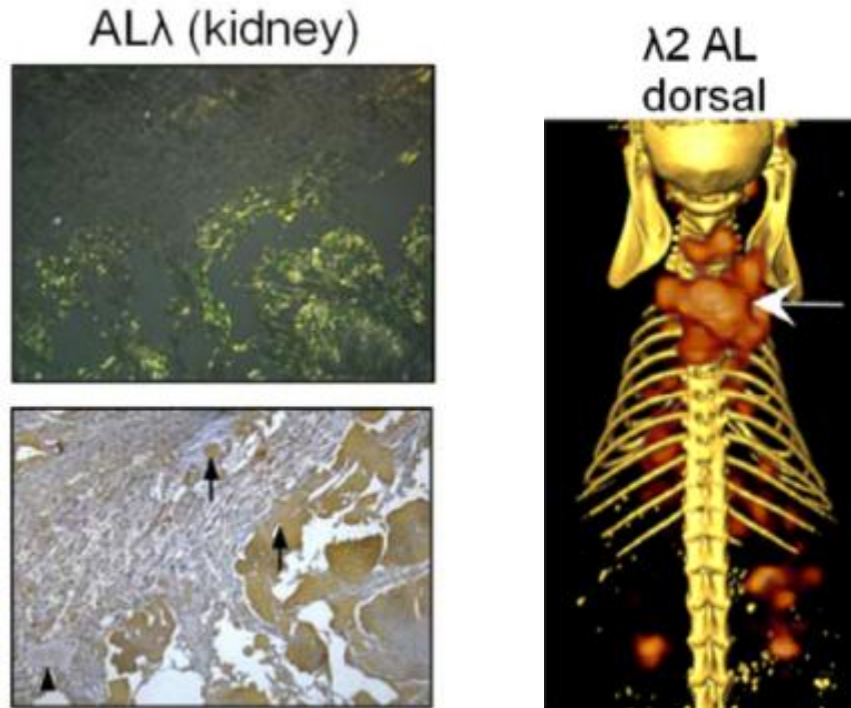
- Εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 του 2A4 (αντίσωμα ποντικού)
- Επίτοπος μόνο στην παθολογικά αναδιπλωμένη πρωτεΐνη
- Δεσμεύει την ελεύθερη ολιγομερή μορφή των αλυσίδων και τις εναποθέσεις του αμυλοειδούς στους ιστούς





# ΜοAbs έναντι των ινιδίων του αμυλοειδούς από ελαφρές αλυσίδες

- The monoclonal antibody 2A4 binds amyloid fibrils composed of immunoglobulin light chains



Wall et al, *PLoS One*. 2012;7(12):e52686

# NEOD-001: phase 1/2 clinical efficacy

- 24mg/kg έγχυση κάθε 28 μέρες
- Ασθενείς με AL amyloidosis σε αιματολογική ανταπόκριση και εμμένουσα δυσλειτουργία οργάνου στόχου: cardiac (n=15), renal (n=16), peripheral neuropathy (n=11)

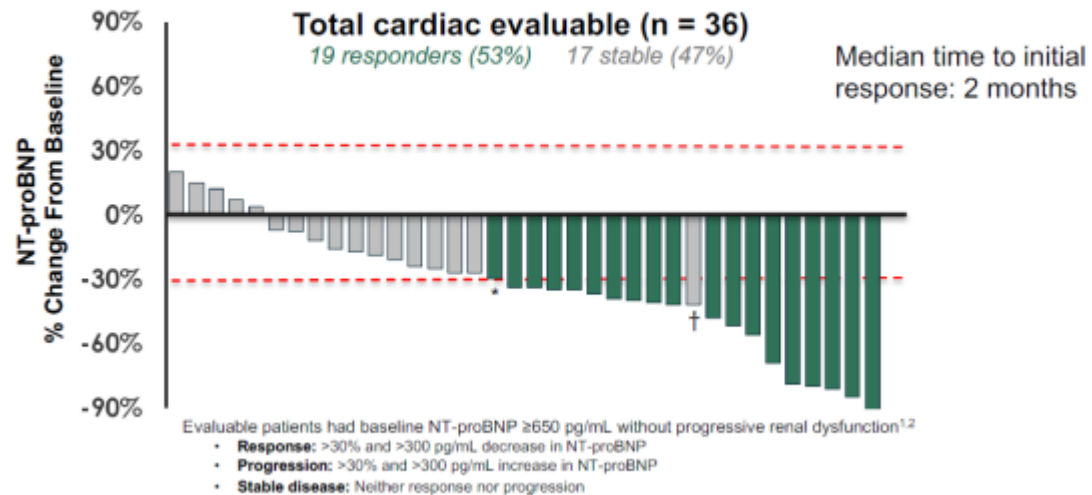
## First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction

*Morie A. Gertz, Heather Landau, Raymond L. Comenzo, David Seldin,† Brendan Weiss, Jeffrey Zonder, Giampaolo Merlini, Stefan Schönland, Jackie Walling, Gene G. Kinney, Martin Koller, Dale B. Schenk, Spencer D. Guthrie, and Michaela Liedtke*

# NEOD-001: phase 1/2 clinical efficacy

## NEOD001: Cardiac Biomarker Response

### Best Response Analysis

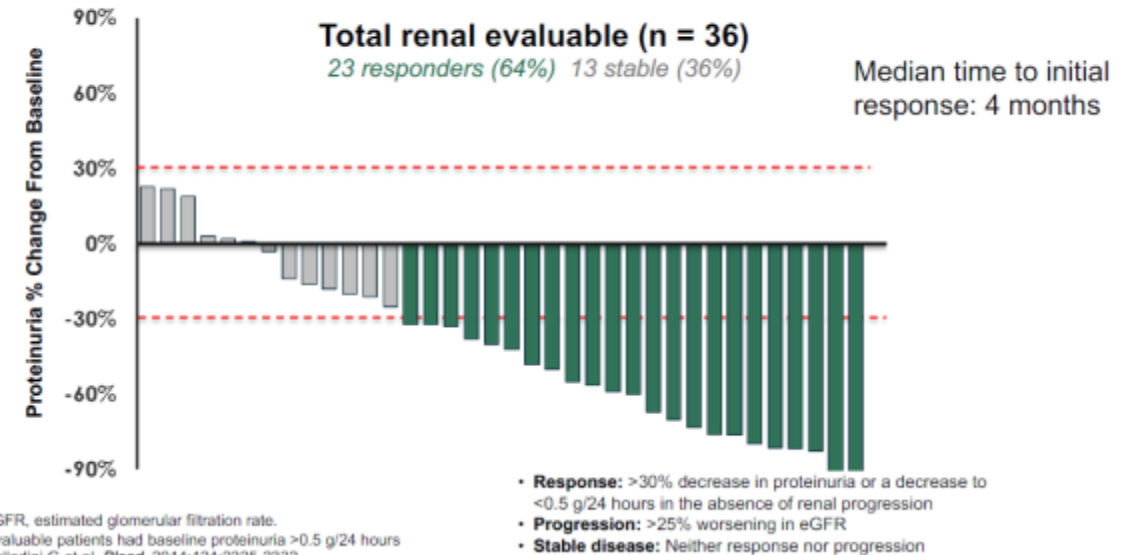


10

<sup>1</sup>30% decline, 453 pg/mL reduction from baseline. <sup>2</sup>42% decline, 271 pg/mL reduction from baseline.  
1. Comenzo R et al. *Leukemia*. 2012;26:2317-2325. 2. Palladini G et al. *J Clin Oncol*. 2012;30:4541-4549.

## NEOD001: Renal Biomarker Response

### Best Response Analysis



13

eGFR, estimated glomerular filtration rate.  
Evaluable patients had baseline proteinuria >0.5 g/24 hours  
Palladini G et al. *Blood*. 2014;124:2325-2332.

No significant toxicity

IRR rates low

All patients were in sustained hematologic remission

Gertz et al ASH 2016 (Abstract 644) oral presentation

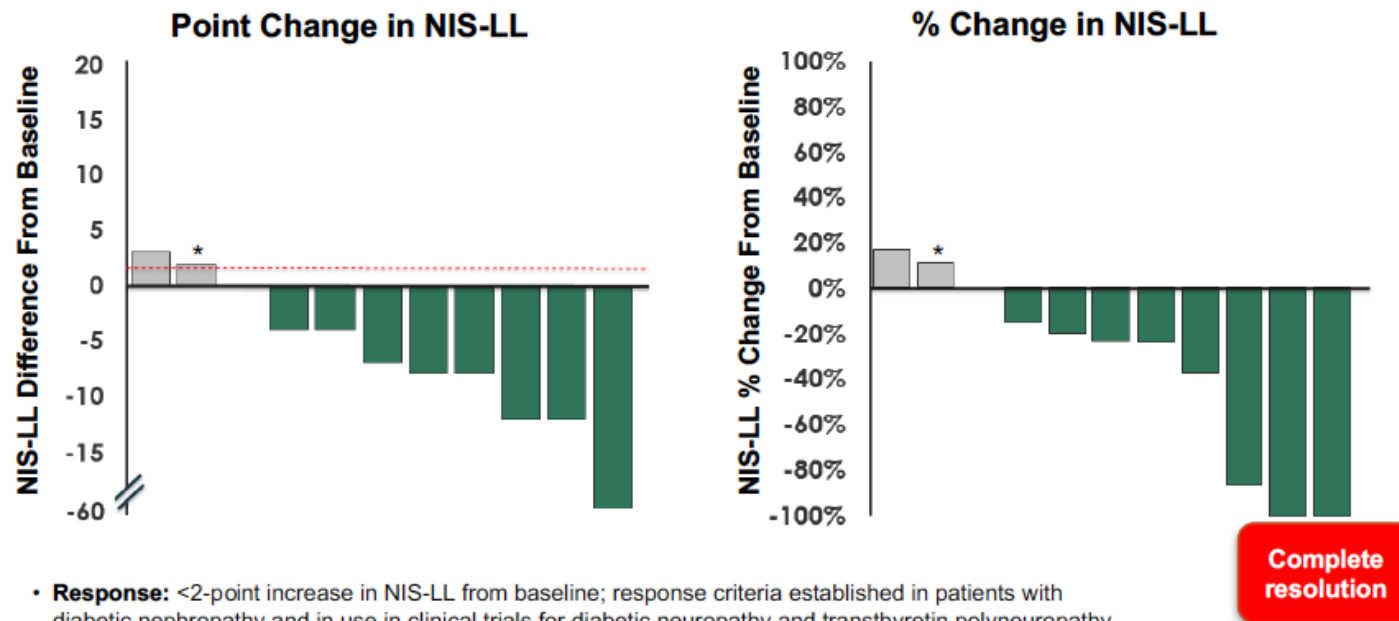
# NEOD-001: phase 1/2 clinical efficacy

## NEOD001: Neuropathy Response at Month 10 (NIS-LL)

### Peripheral Neuropathy Expansion Cohort (N = 11)

9 responders (82%)

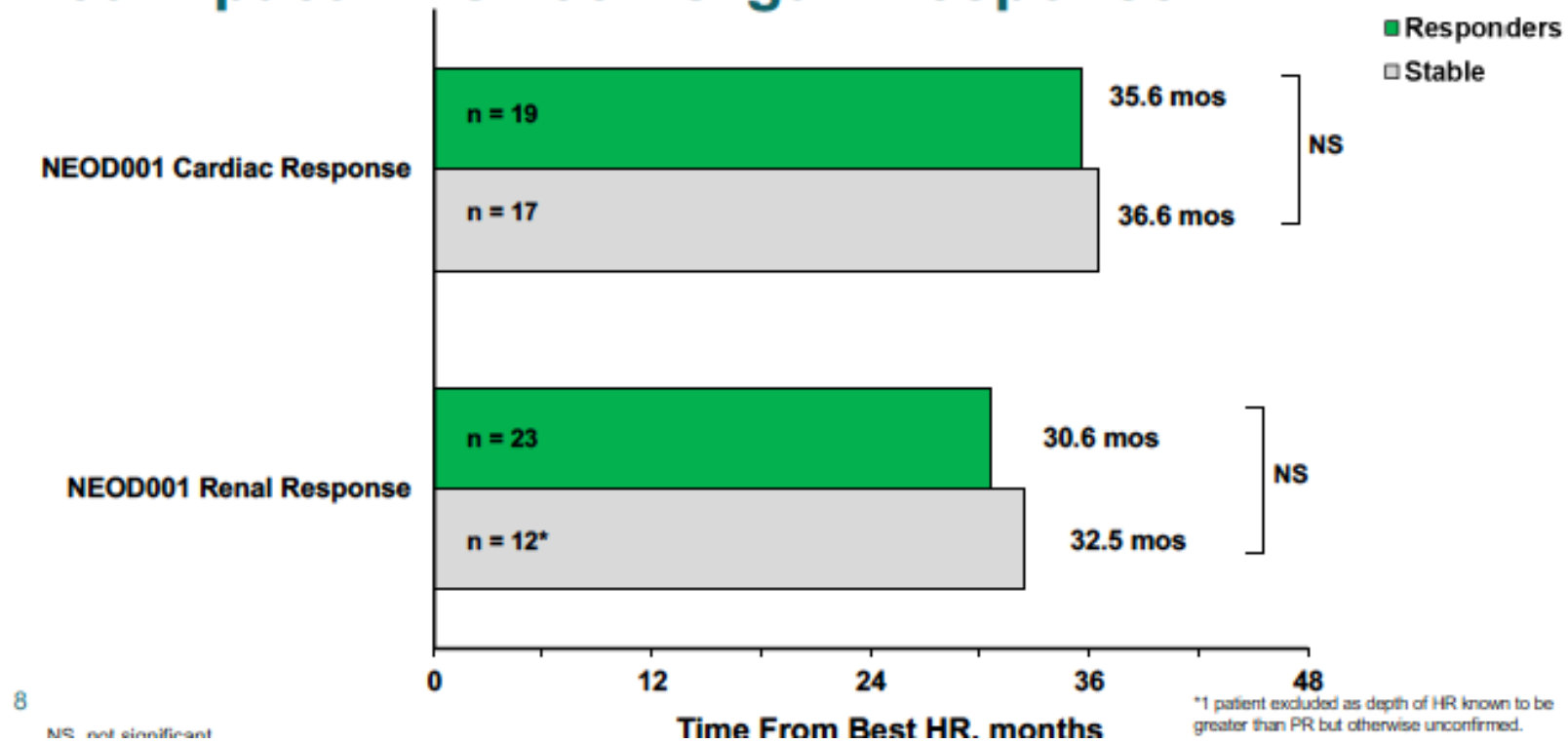
2 progressors (18%)



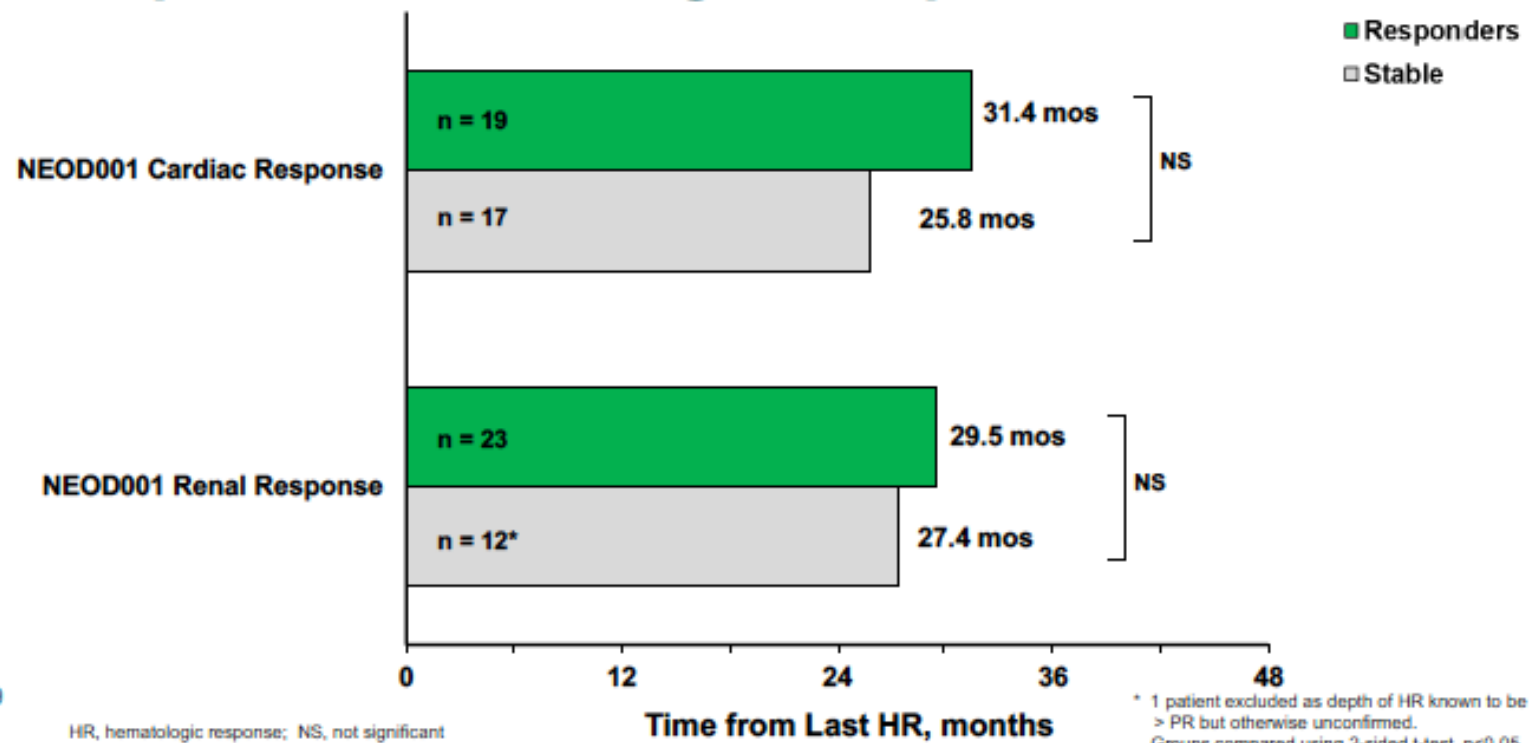
16

- **Response:** <2-point increase in NIS-LL from baseline; response criteria established in patients with diabetic nephropathy and in use in clinical trials for diabetic neuropathy and transthyretin polyneuropathy.
- \* Patient discontinued at month 4; last observation carried forward for 2 patients without NIS-LL at month 10.

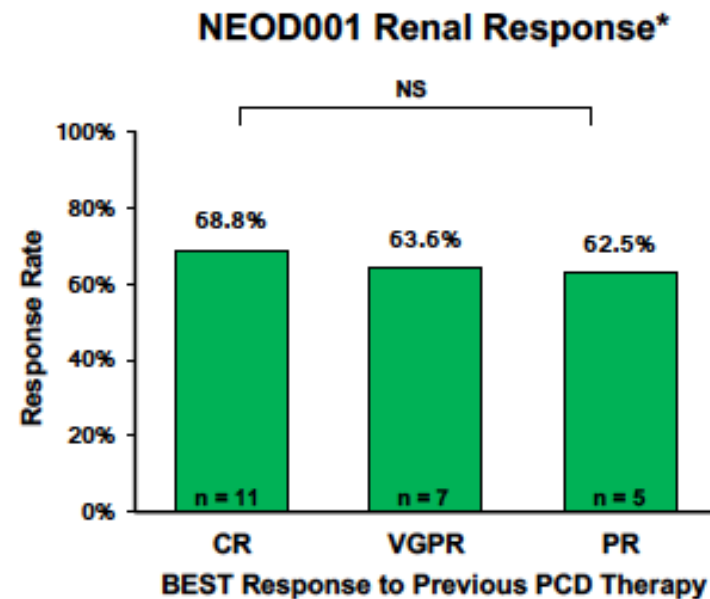
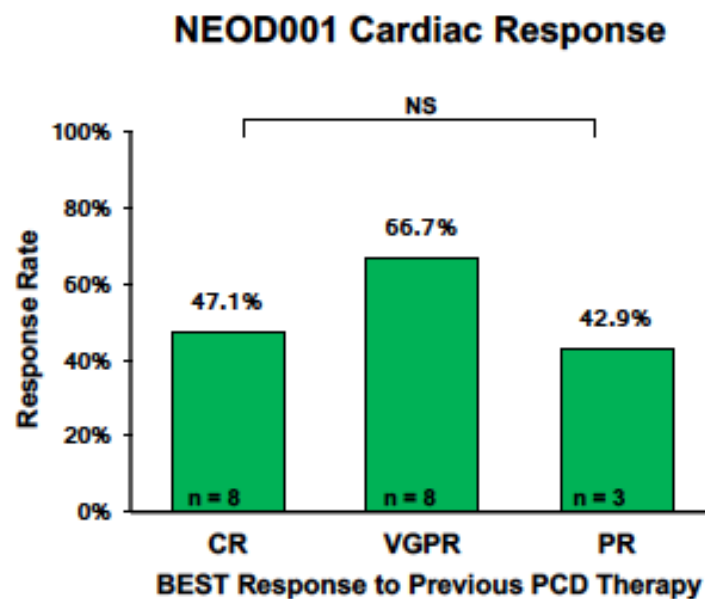
## Time From Patients' Best HR to PCD Therapy Did Not Impact NEOD001 Organ Response



## Time From Patients' Last HR to PCD Therapy Did Not Impact NEOD001 Organ Responses



## Depth of Patients' Best HR Did Not Impact NEOD001 Organ Response

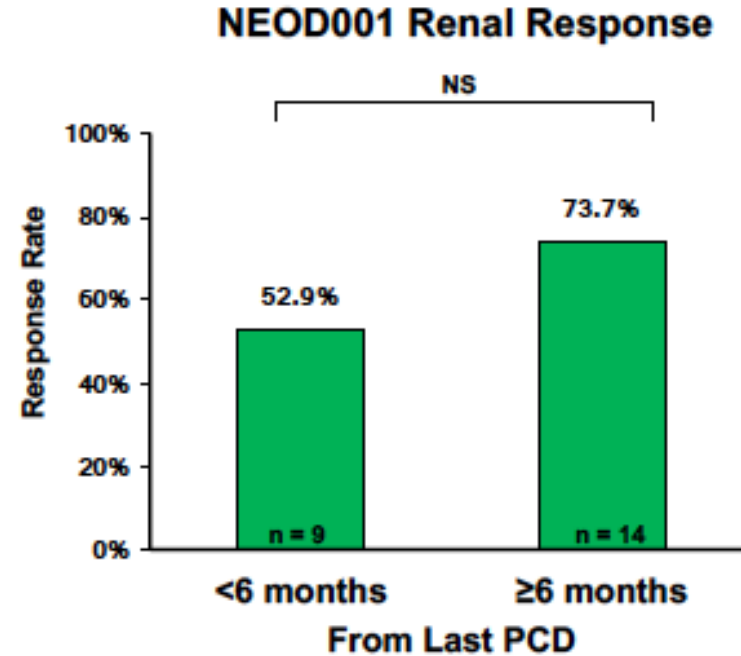
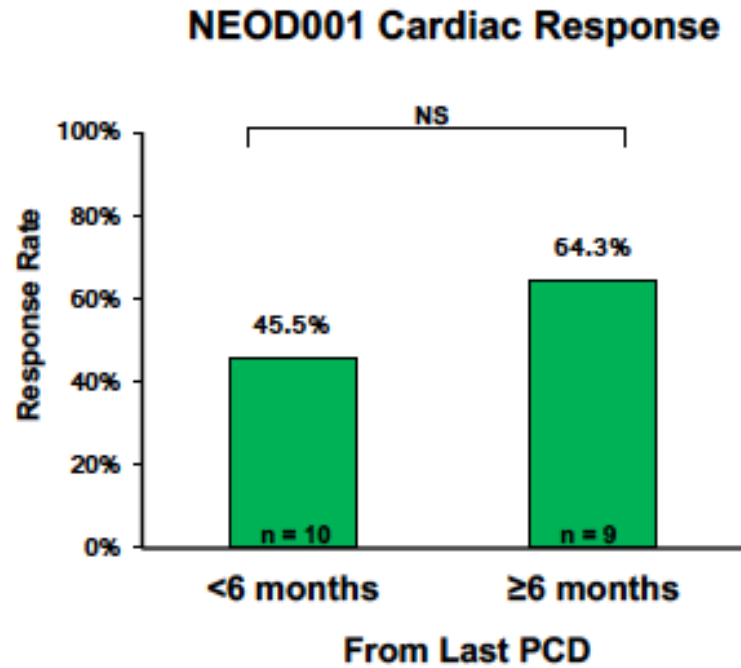


10

NS, not significant, Responder vs Stable for each category

\*1 patient excluded as depth of HR known to be greater than PR but otherwise unconfirmed. Groups compared using 2-sided Fisher exact test ( $P < 0.05$ ).

## NEOD001 Organ Response Was Similar in Patients With Durations <6 vs ≥6 Months Since Last PCD Therapy



12

NS, not significant, Responder vs Stable for each category

Groups compared using 2-sided Fisher exact test ( $P < 0.05$ ).



## Phase 2b:

THE

# PRONTO

AMYLOIDOSIS  
STUDY

Patients must have previously received  $\geq 1$  therapy ( $\geq 6$  months before study start) with partial hematologic response or better, confirmed AL amyloidosis diagnosis, and persistent cardiac dysfunction



## Phase 3:

THE

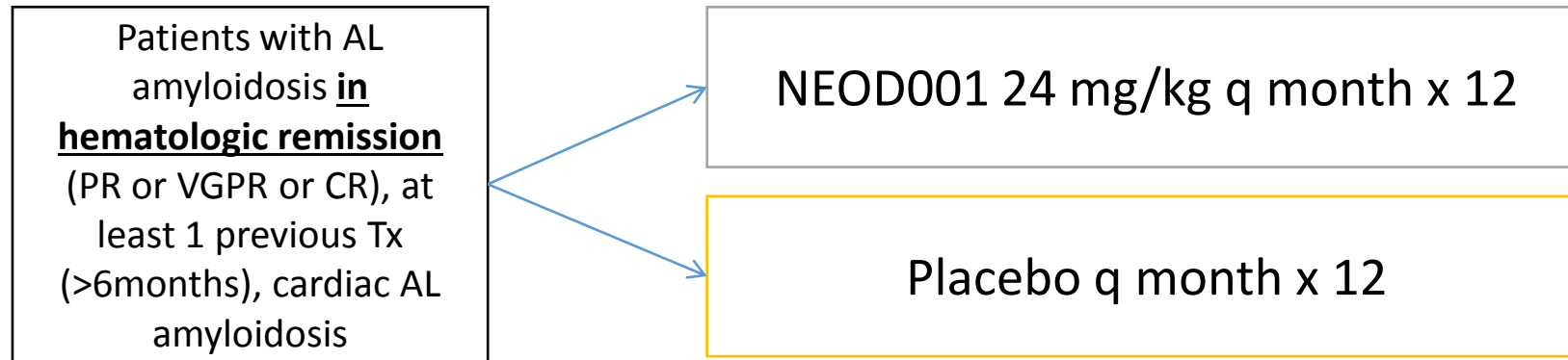
# VITAL

AMYLOIDOSIS  
STUDY

Patients must be treatment naive and have a confirmed diagnosis of AL amyloidosis with cardiac involvement



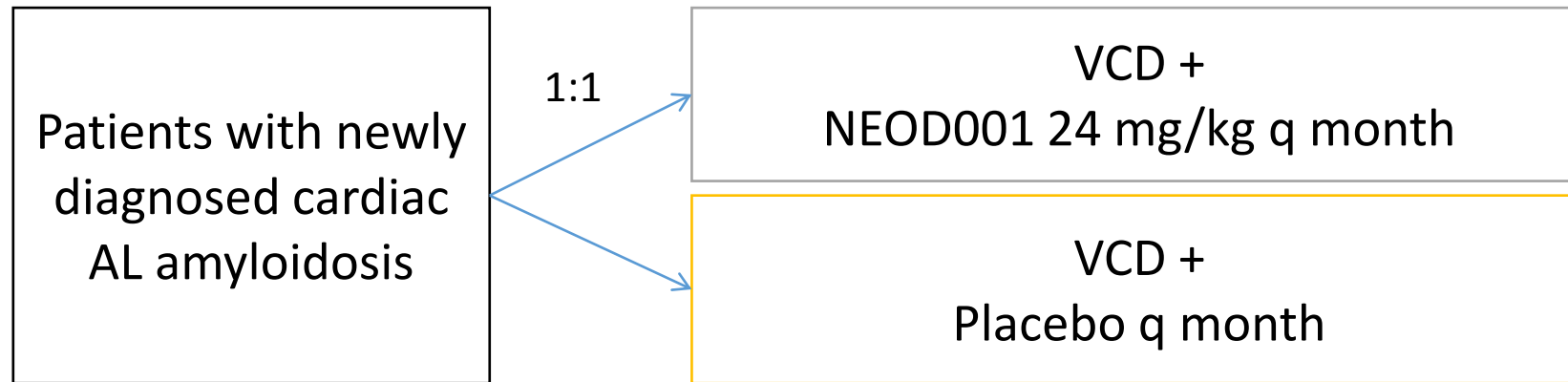
# PRONTO (εγκριτική μελέτη): randomized double-blind, placebo controlled (completed accrual)



\* Cardiac involvement – clinical heart failure signs (NYHA  $\geq 1$ ), Mean LV wall thickness  $>12\text{mm}$

\* **NT-proBNP  $\geq 650$  και NT-proBNP  $< 5000$**

# VITAL: phase 3, randomized multiple center, double-blind (completed accrual)



## Inclusion:

1. Newly diagnosed AL amyloidosis - treatment naïve
2. Cardiac involvement – clinical heart failure signs (NYHA  $\geq 1$ )
3. **NT-proBNP  $\geq 650$**
4. Mean LV wall thickness  $>12$ mm

## Exclusion:

1. **NT-proBNP  $>8500$  (stage 3b)**
2. Adequate renal, hepatic and bone marrow reserve
3. Meets criteria for symptomatic MM
4. Eligible for ASCT

## Προσδοκίες και ερωτηματικά:

- Ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι εναποθέσεων αμυλοειδούς και ολιγομερών είναι σε προχωρημένο στάδιο
- **Χρονικό σημείο ένταξης στην θεραπεία**
  - Ταυτόχρονος συνδυασμός θεραπειών έναντι αμυλοειδούς και anti-PC θεραπείας?  
Πιθανά ρίσκα από γρήγορη απορρόφηση αμυλοειδούς, μη-αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανότητα anti-PC θεραπεία να εμποδίζει την αποτελεσματική απορρόφηση αμυλοειδούς
  - Μετά την επίτευξη αιματολογικής ανταπόκρισης?
  - Διάρκεια θεραπείας?
- Ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (στάδιο 3β)
- Μελλοντικές κλινικές μελέτες
- Σημασία ένταξης σε κλινικές μελέτες –μέγιστο όφελος για τον ασθενή

Ευχαριστώ!