

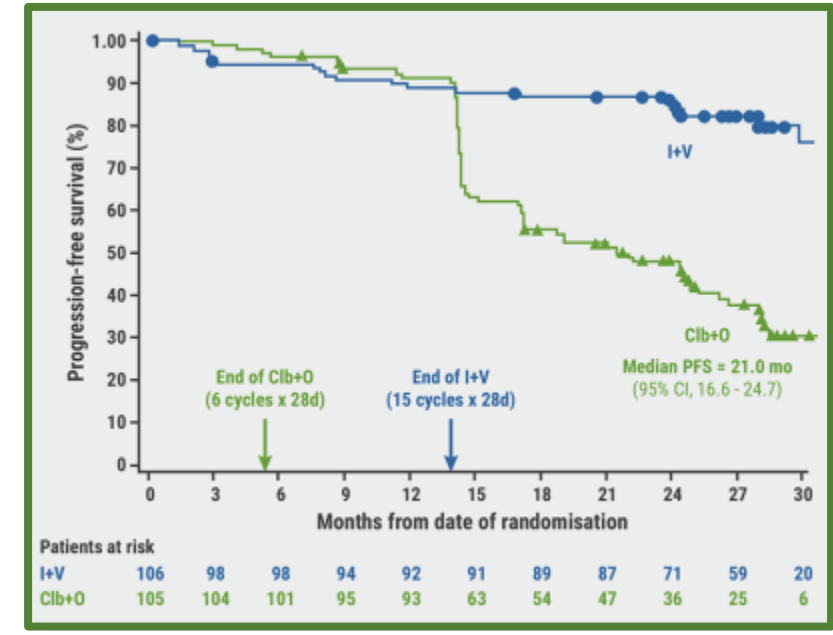
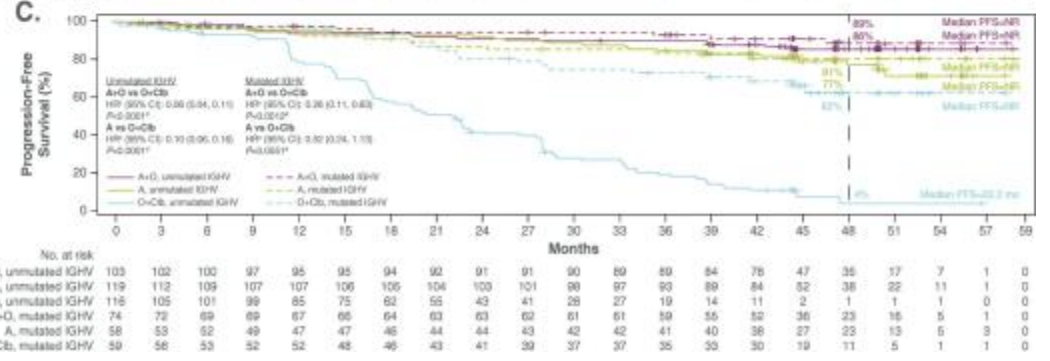
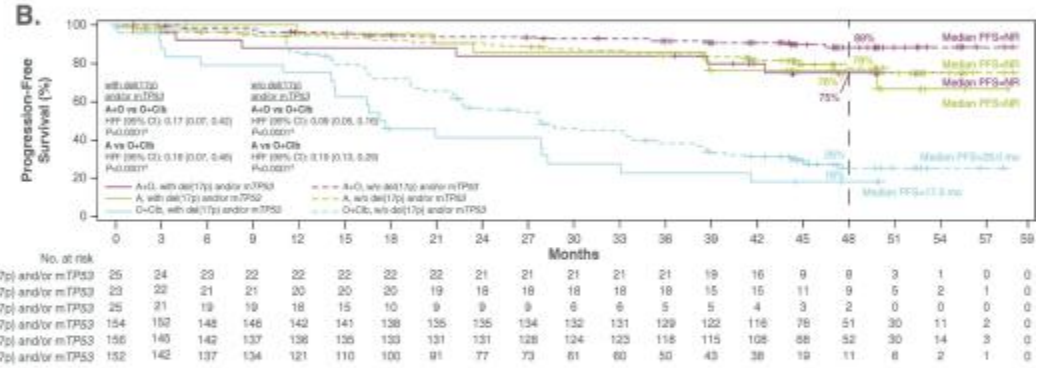
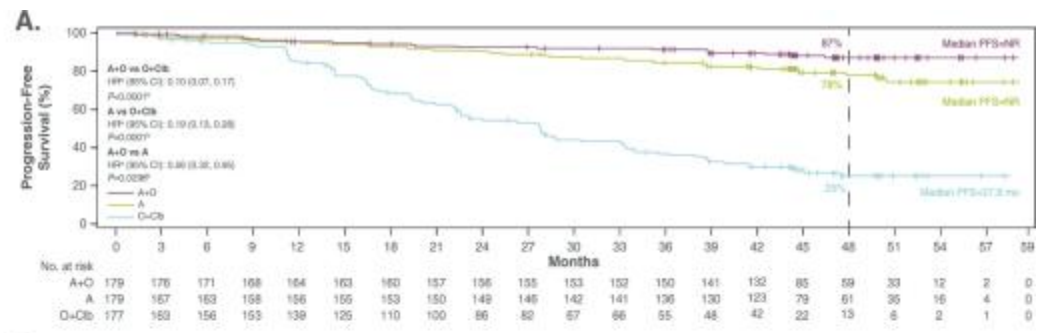


Θεραπευτικές εξελίξεις στα Λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα και τις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες

Ε. Καστρίτης
Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ



Θεραπεία 1^{ης} γραμμής με αναστολείς της BTK+/- αναστολείς της BCL2



GLOW Results:

- 30-month PFS : 80.5% vs with I+V vs. 35.8% for Clb+O.
- Rates of uMRD < 10⁻⁵ : I+V 40.6% vs Clb+O: 7.6% in BM and in PB :43.4% vs 18.1%

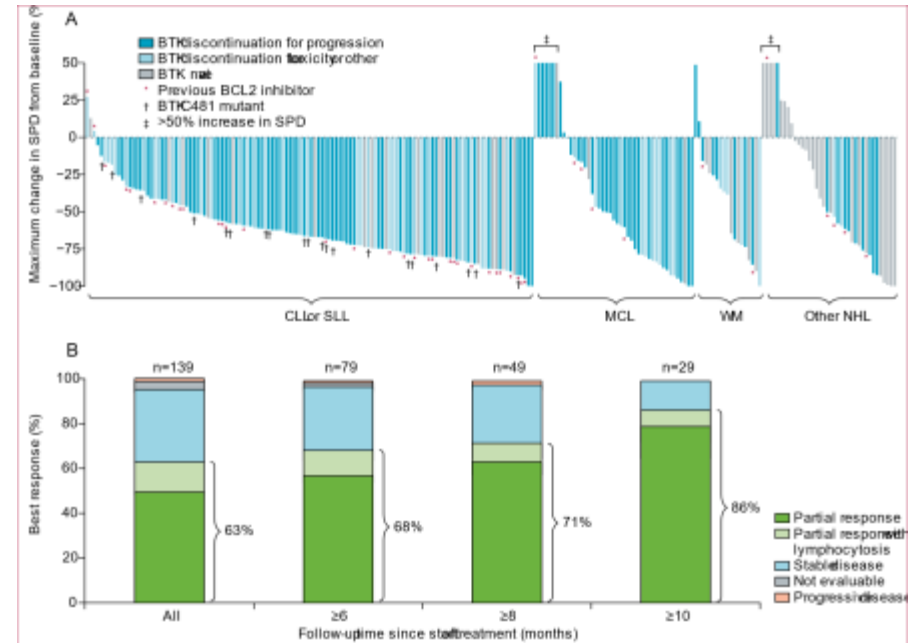
Jeff P. Sharman, et al Leukemia (2022)
Munir T. et al ASH 2021



Νέα μικρά μόρια για ασθενείς με αντοχή – κακή ανοχή σε αναστολείς BTK

- **Umbralisib: εκλεκτικός αναστολέας της PI3Kδ/CK1ε**
- Μελέτη φάσης 2 (NCT02742090)
- N=51 ασθενείς με ΧΛΛ με κακή ανοχή σε αναστολείς BTK inhibitor (BTKi) (N=44) ή αναστολείς της PI3K (PI3Ki) (N=7)
- Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν διακόψει την προηγούμενη θεραπεία λόγω εξανθήματος (27%), αρθραλγιών (18%), και κοιλιακής μαρμαρυγής (16%).
- Διάμεσο PFS : 23.5 μήνες
- 58% των ασθενών έλαβαν umbralisib για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από την προηγούμενη θεραπεία με BTKi ή PI3Ki.
- ΑΕ (≥5%) grade ≥3 του umbralisib : ουδετεροπενία (18%), λευκοκυττάρωση (14%), θρομβοπενία (12%), πνευμονία (12%) και διάρροια (8%).
- N=6 ασθενείς (12%) διέκοψαν την θεραπεία λόγω ΑΕ

- **pirotobrutinib (LOXO-305): Μη – ομοιοπολικός αναστολέας της BTK**
- Μελέτη φάσης 1/2 - N= 323 ασθενείς με B- NHL
- Κύριες ΑΕ (>10%) καταβολή (20%) , διάρροια (17%)], εκχυμώσεις ([13%]) – όχι Grade 3 ΚΜ
- ΧΛΛ: Ανταποκρίσεις σε ανθεκτικούς σε BTKi : 67% / σε BTK C481: 71%
- Μανδύας: Σε προθεραπευμένους αρρώστους με BTKi: ανταποκρίσεις 52%



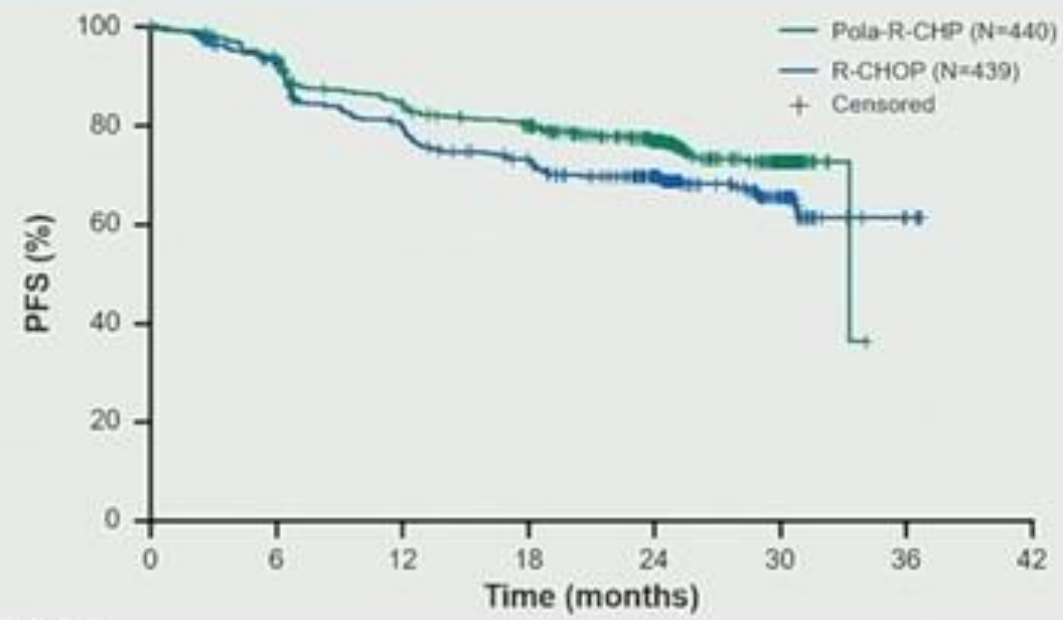
Mato AR, et al Blood. 2021

Mato AR, et al Lancet. 2021

Polatumab vedotin + Rituximab + χημειοθεραπεία έναντι R-CHOP σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με DLBCL

Polatumab vedotin :
μονοκλωνικό
αντίσωμα έναντι του
CD79b, συζευγμένο
με τοξίνη

Primary endpoint: Progression-free survival Pola-R-CHP significantly improved PFS versus R-CHOP



HR 0.73 (P<0.02)
95% CI: 0.57, 0.95

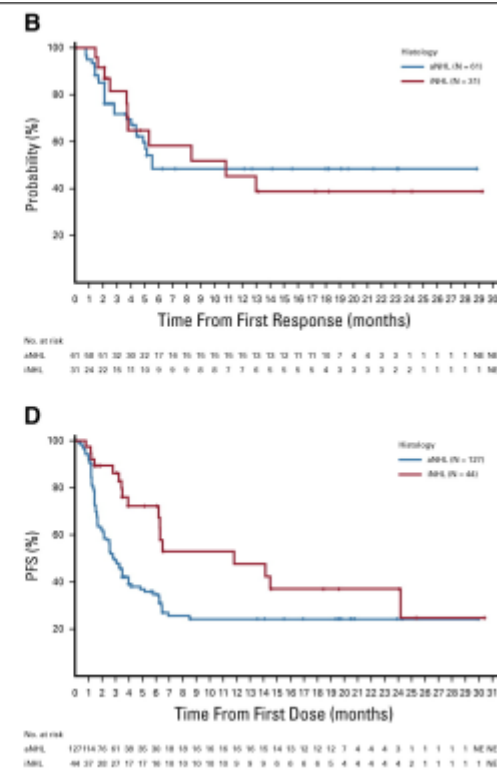
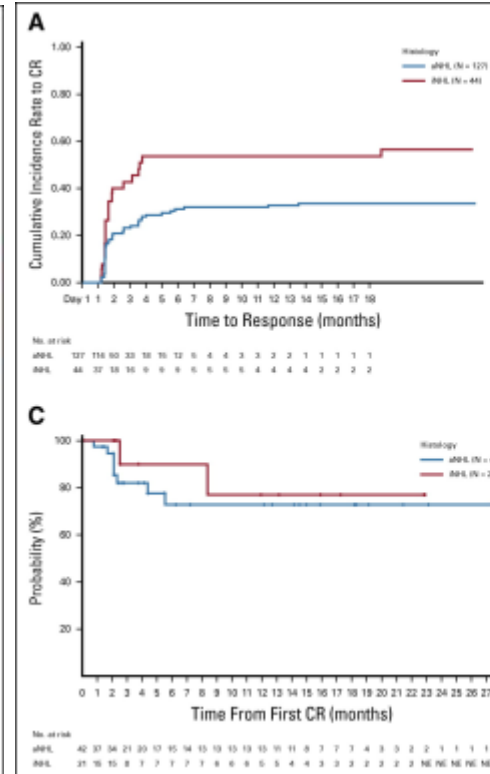
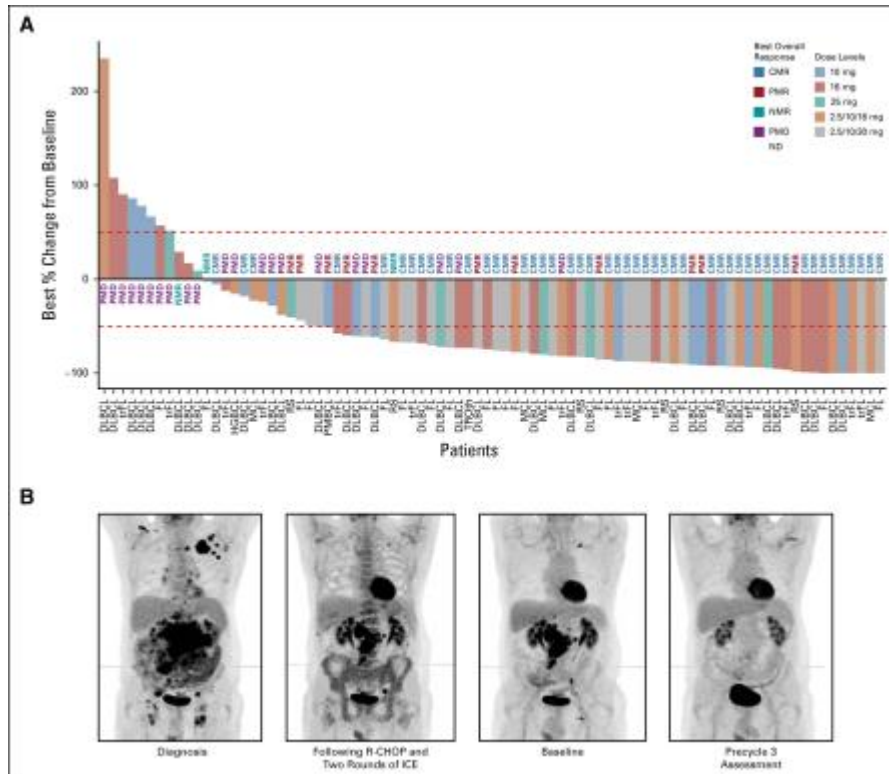
- Pola-R-CHP demonstrated a 27% reduction in the relative risk of disease progression, relapse, or death versus R-CHOP
- 24-month PFS: 76.7% with Pola-R-CHP versus 70.2% with R-CHOP (Δ=6.5%)

No. of patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Pola-R-CHP	440	404	353	327	290	79	NE	NE
R-CHOP	439	399	330	296	220	78	3	NE

ITT population. Data cut-off: June 28, 2021; median 28.2 months' follow-up.
NE, not evaluable.



Αμφι-ειδικά αντισώματα στην θεραπεία των Β-NHL: Glofitamab antiCD20xCD3

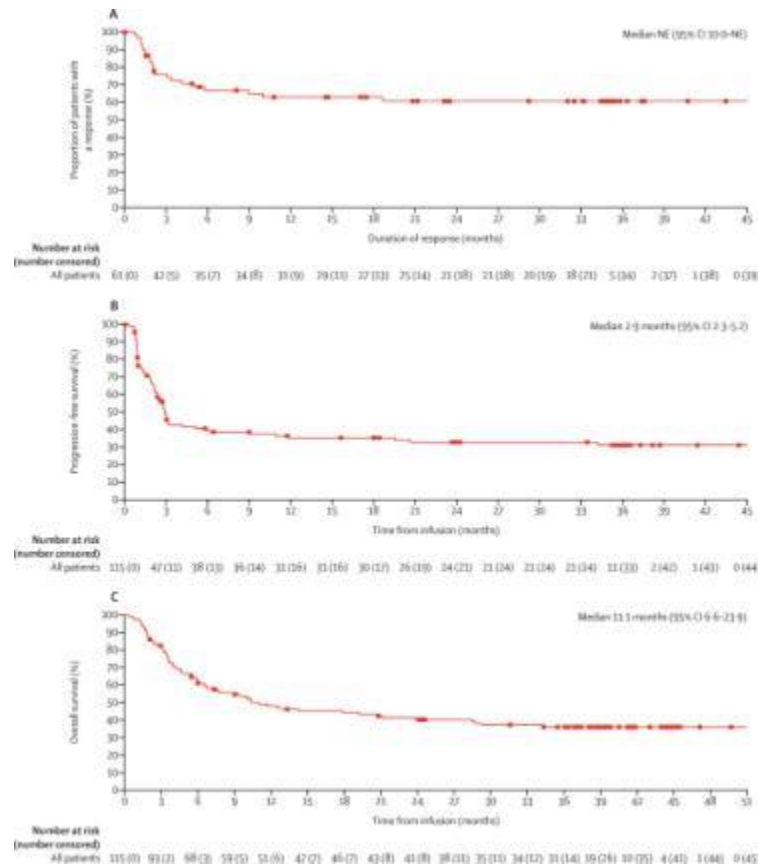




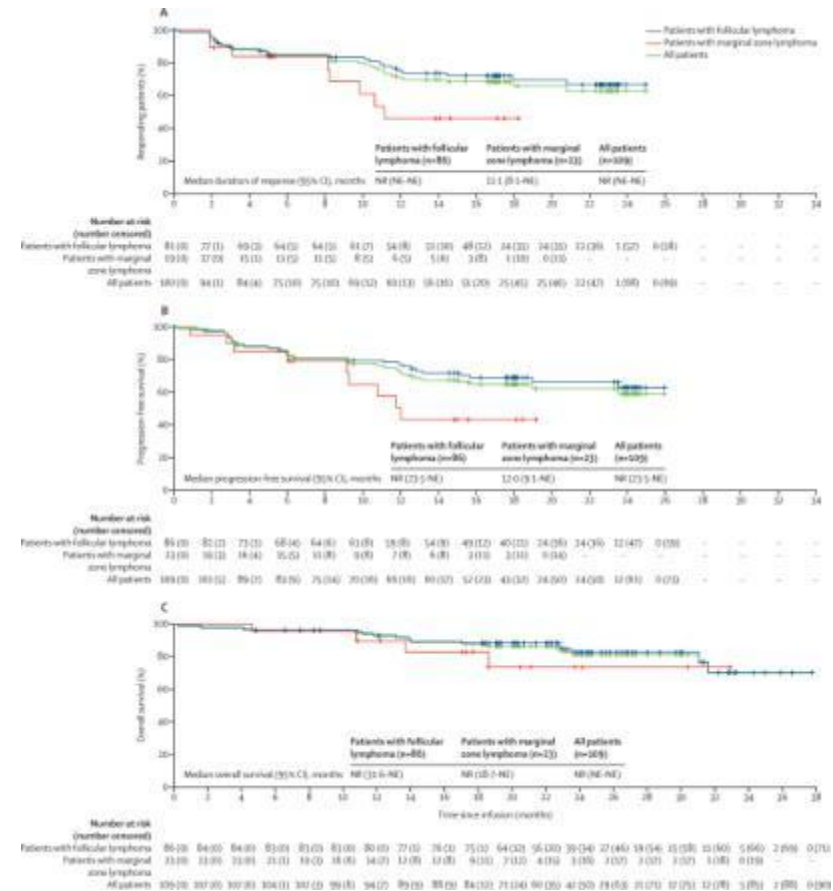
Κυτταρικές θεραπείες με γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T λεμφοκύτταρα (CAR-T cells)

Tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (μελέτη JULIET)

Schuster SJ et al Lancet Oncol 2021



Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (μελέτη ZUMA-5)
Jacobson CA et al Lancet Oncol 2021

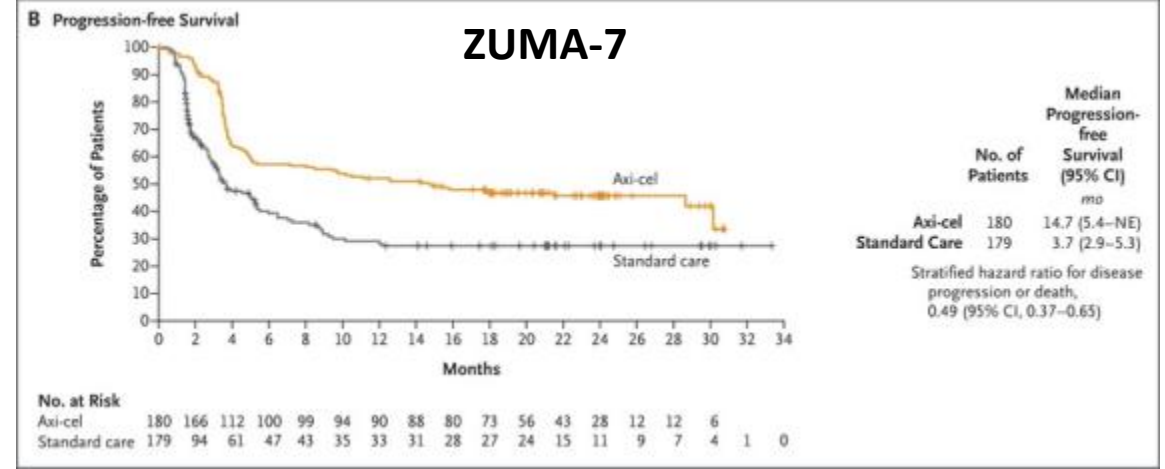
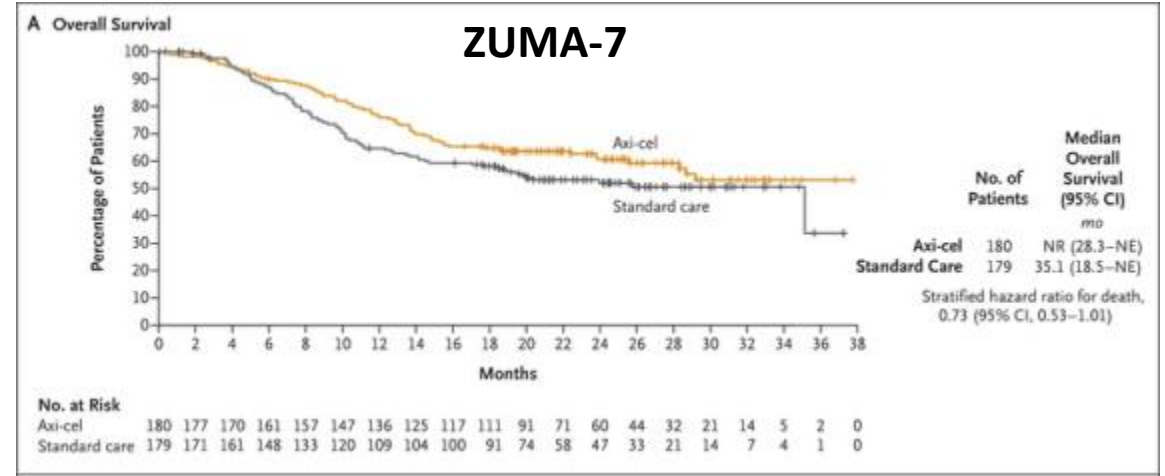
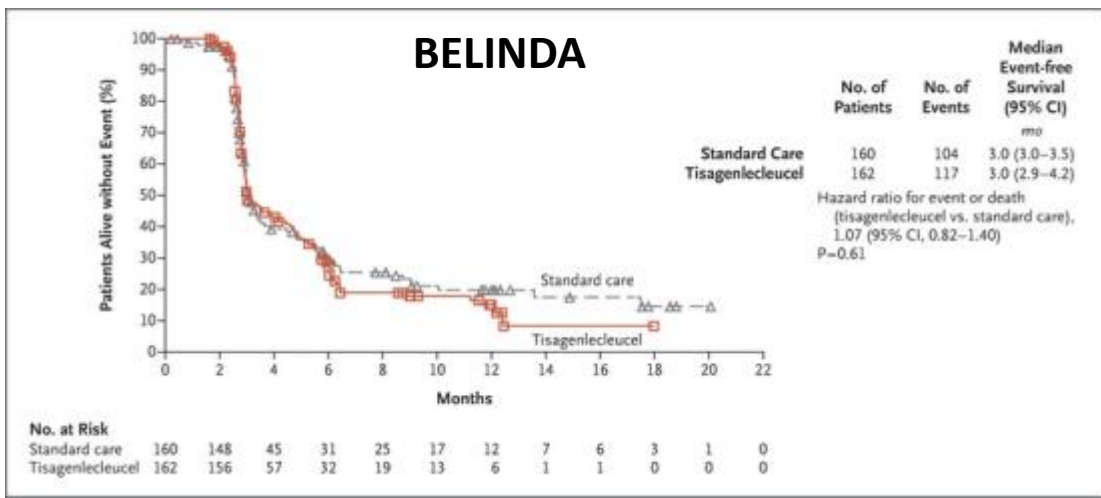




Κυτταρικές θεραπείες με γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T λεμφοκύτταρα (CAR-T cells) στην 2^η γραμμή θεραπείας ασθενών με DLBCL

Two randomized studies in early relapsed or refractory large B-cell lymphoma after of first-line CI

Tisagenleucel vs SoC (BELINDA): negative study
Axi-cel vs SoC (ZUMA-7): positive study





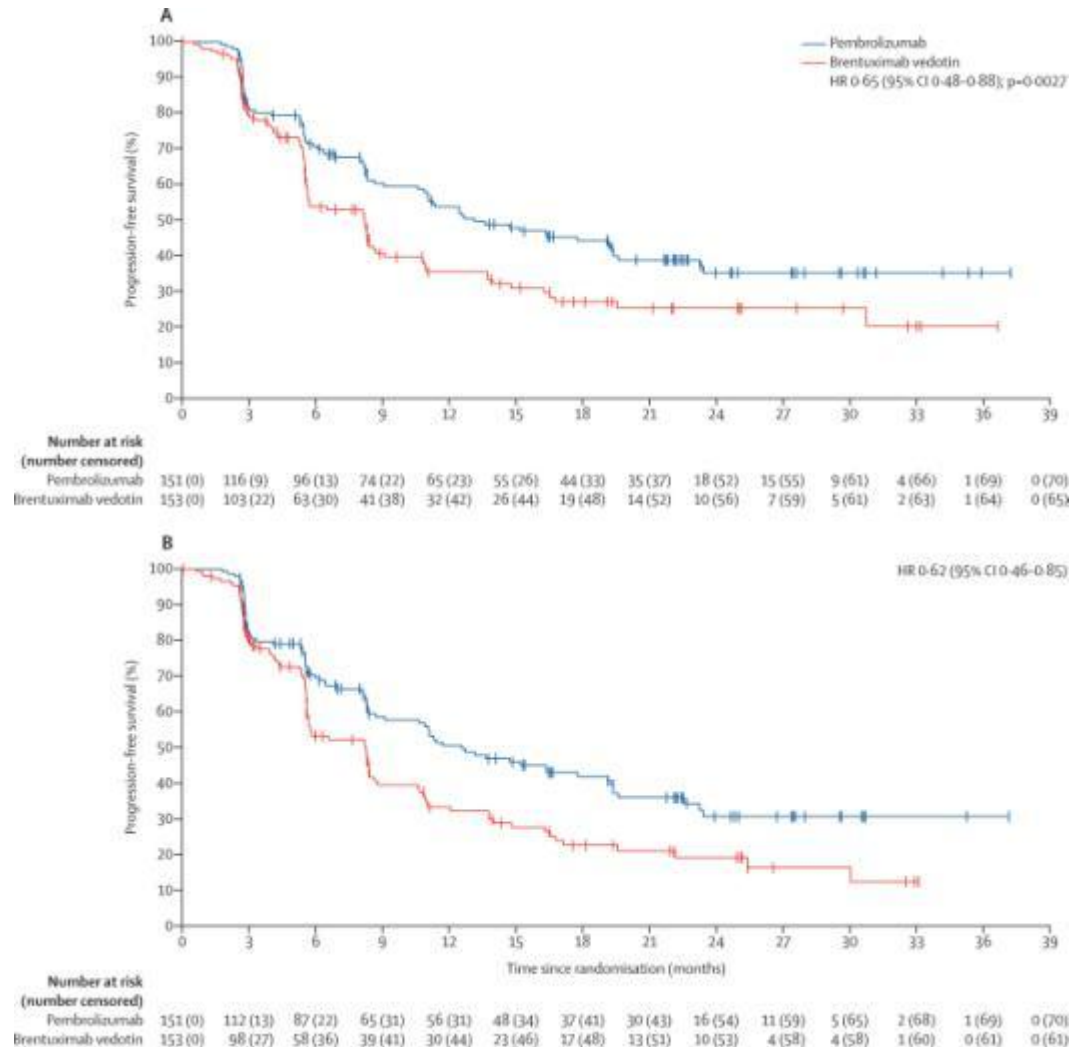
Λέμφωμα Hodgkin

- Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν λέμφωμα Hodgkin σε πρώιμο στάδιο με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, μετά 2+2 κύκλους eBEACOPP+ABVD και αρνητικό PET μετά τον 4^ο κύκλο, μπορεί να παραληφθεί η ακτινοθεραπεία
- Τα επικαιροποιημένα αποτελέσματα της μελέτης AHL2011 επιβεβαιώνουν ότι σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν λέμφωμα Hodgkin προχωρημένου σταδίου, η αποκλιμάκωση της θεραπείας, από BEACOPP σε ABVD μετά αρνητικό PET μετά τον 2^ο κύκλο, έχει τα ίδια αποτελέσματα σε ότι αφορά OS και PFS, σε σχέση με την συνέχιση της θεραπείας με BEACOPP

Borchmann P, et al *Lancet Oncol*. Feb 2021

Casasnovas RO, et al *J Clin Oncol*. Jan 6 2022.

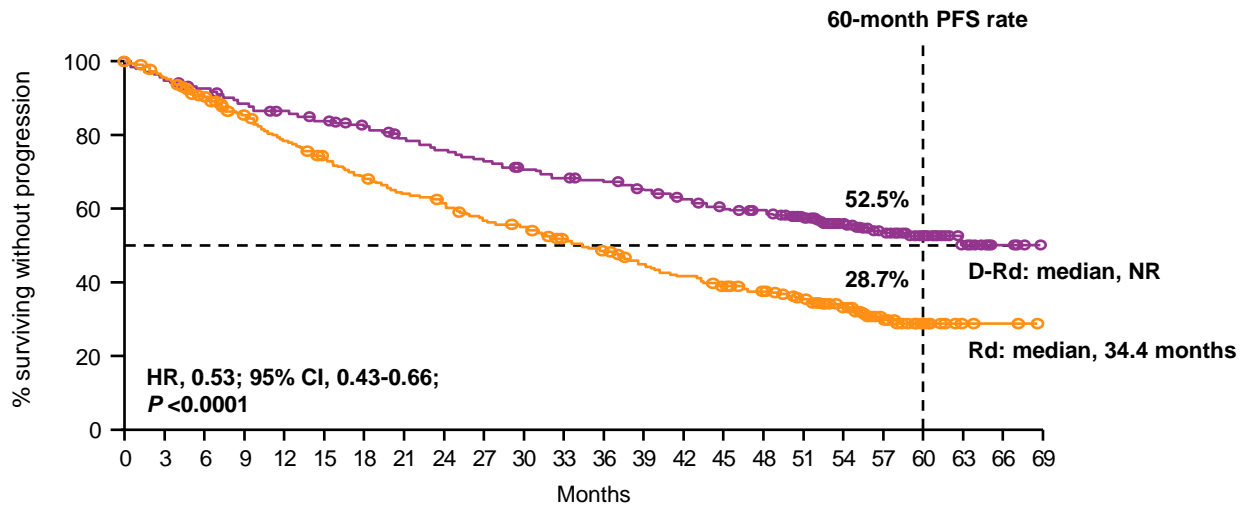
Λέμφωμα Hodgkin: *Brentuximab vedotin vs Pembrolizumab* σε ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο



Η πεμπρολιζουμάβη θα μπορούσε να είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ανθεκτικό υποτροπιάζον λέμφωμα Hodgkin, που είναι ακατάλληλοι για HSCT ή εμφανίζουν υποτροπή μετά HSCT

Daratumumab+lenalidomide/dexamethasone vs lenalidomide/dexamethasone σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο ΠΜ που δεν είναι επιλέξιμοι για ΑΜΑΑΚ

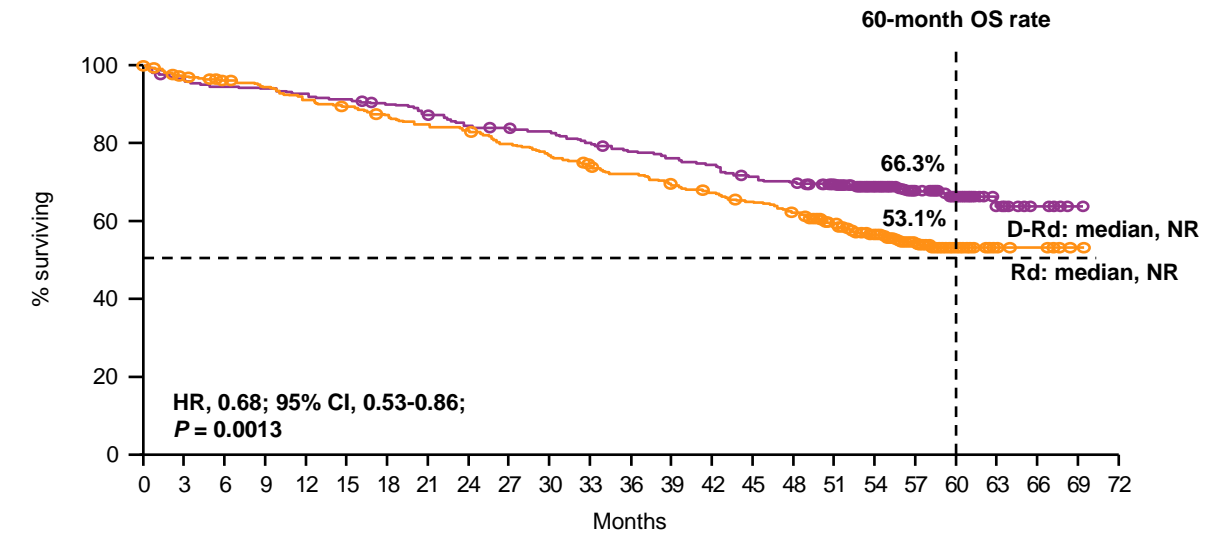
PFS



No. at risk

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	155	146	133	123	113	105	94	63	36	12	4	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	222	210	199	195	170	123	87	51	17	5	0

OS

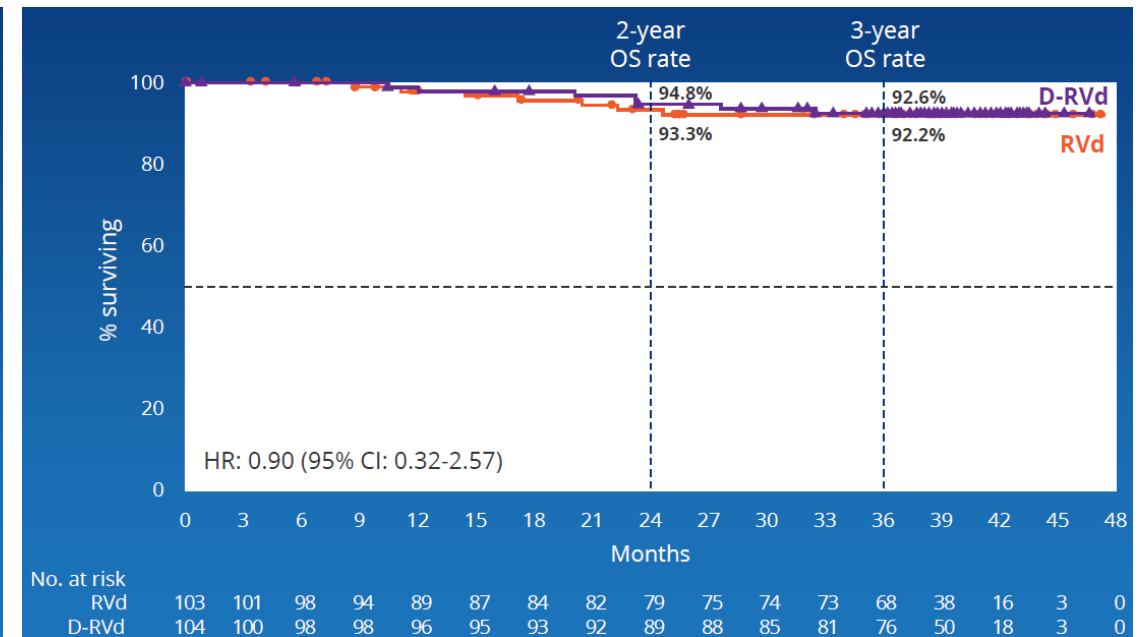
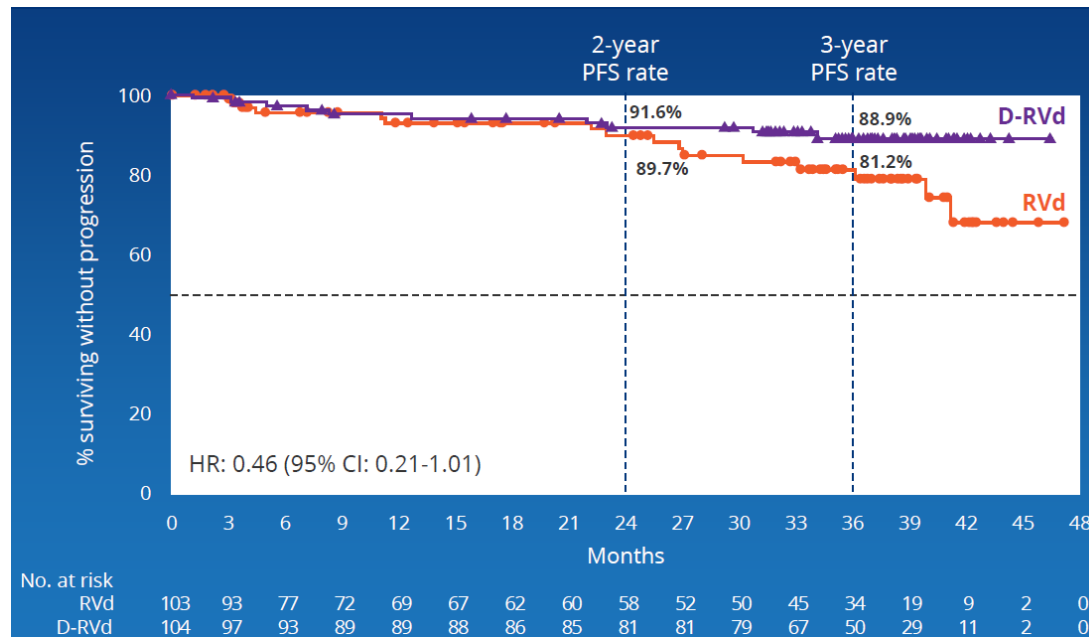


No. at risk

Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	213	183	134	85	42	14	5	1	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	228	170	118	63	22	6	1	0

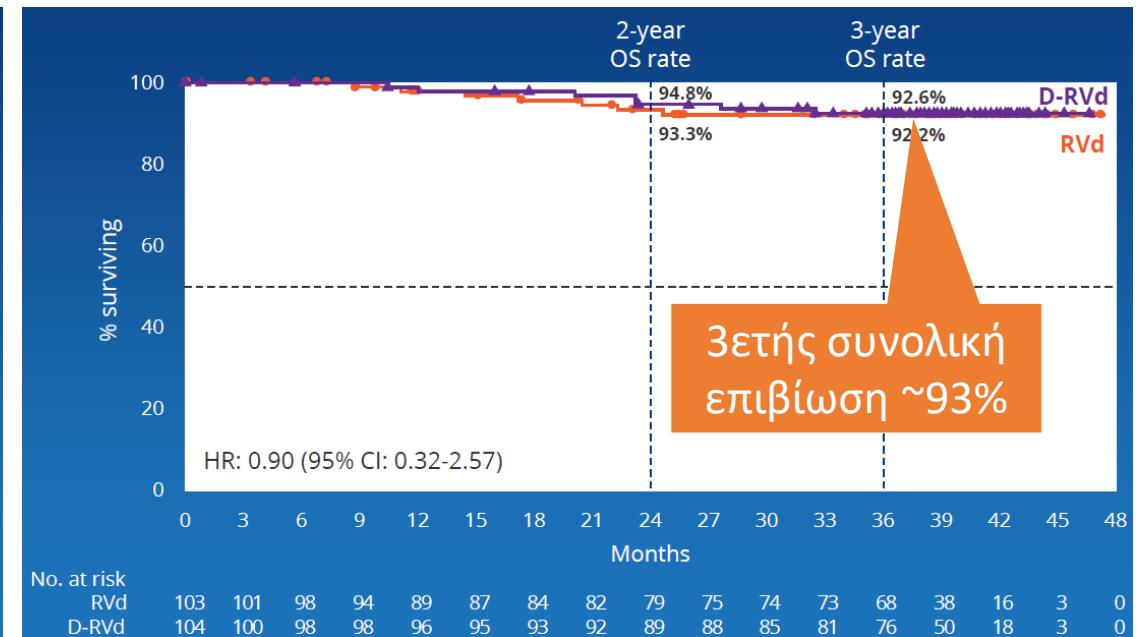
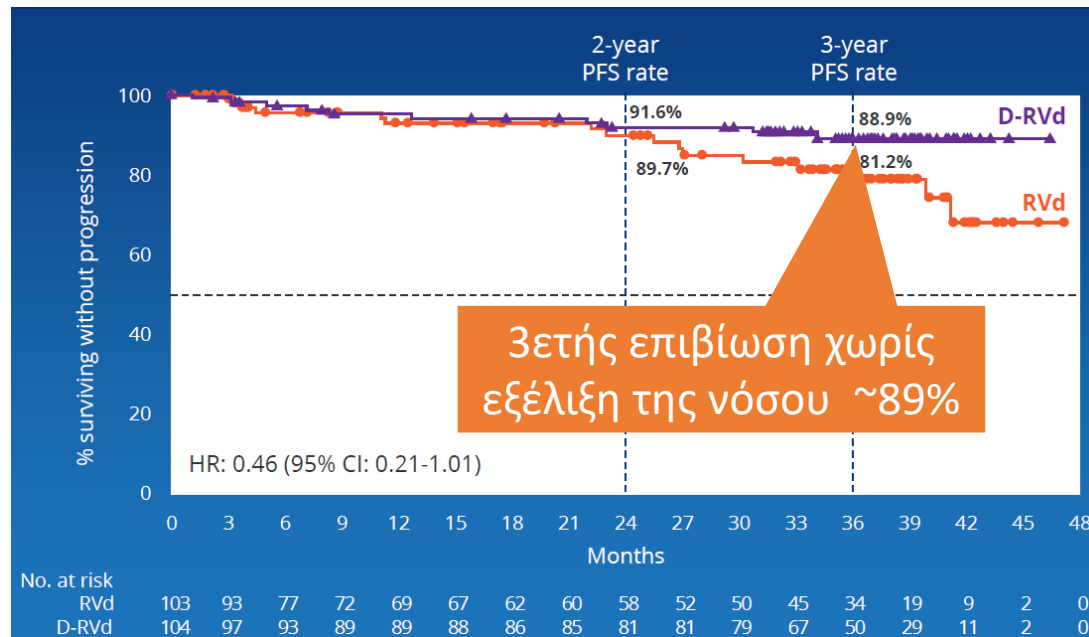


Προσθήκη daratumumab (anti-CD38 MoAb) στην αρχική θεραπεία ασθενών που είναι επιλέξιμοι για AMAAK





Προσθήκη daratumumab (anti-CD38 MoAb) στην αρχική θεραπεία ασθενών που είναι επιλέξιμοι για AMAAK



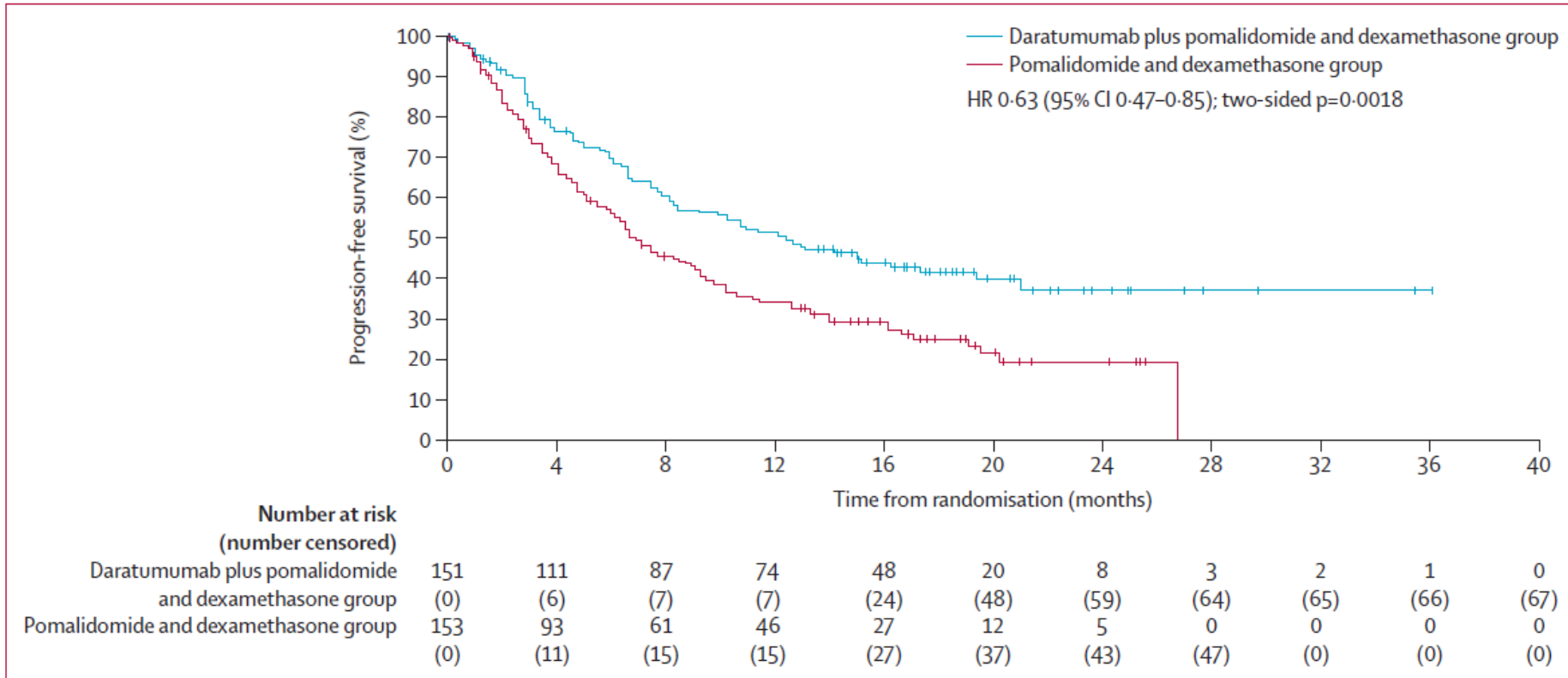


Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial



*Meletios A Dimopoulos, Evangelos Terpos, Mario Boccadoro, Sosana Delimpasi, Meral Beksac, Eirini Katodritou, Philippe Moreau, Luca Baldini, Argiris Symeonidis, Jelena Bila, Albert Oriol, Maria-Victoria Mateos, Hermann Einsele, Ioannis Orfanidis, Tahamtan Ahmadi, Jon Ukropec, Tobias Kampfenkel, Jordan M Schecter, Yanping Qiu, Himal Amin, Jessica Vermeulen, Robin Carson, Pieter Sonneveld, for the APOLLO Trial Investigators**

Lancet Oncol 2021; 22: 801-12





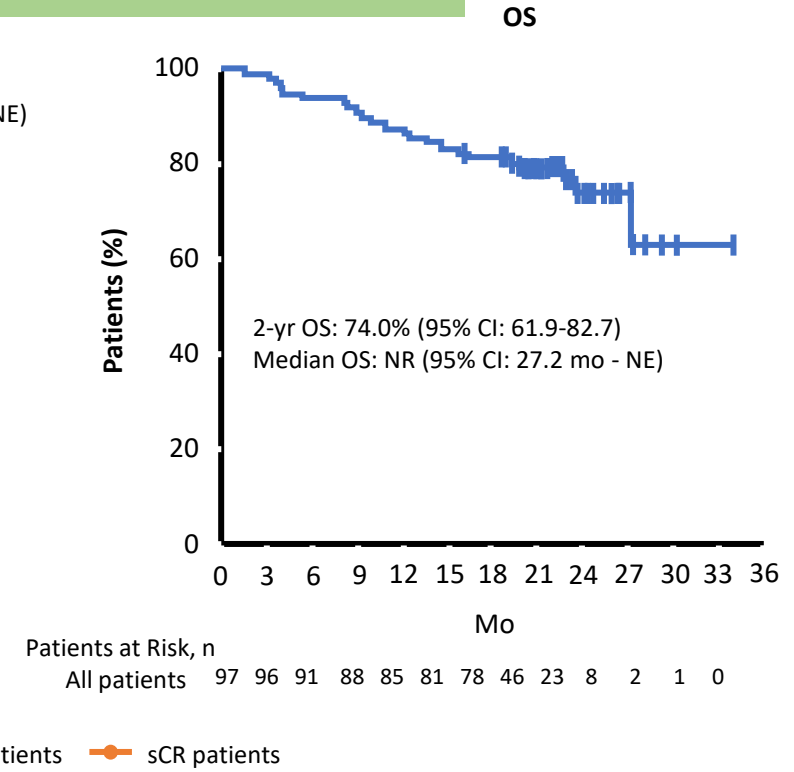
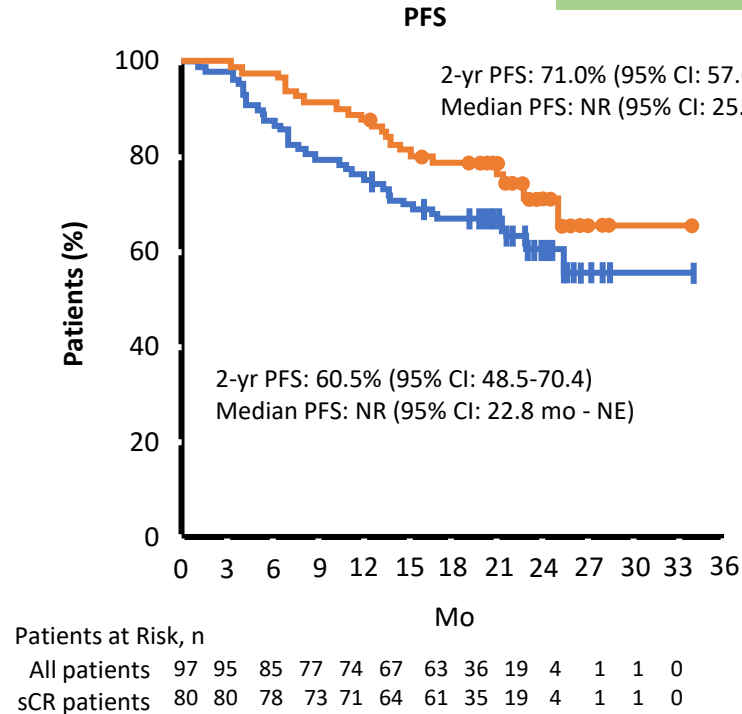
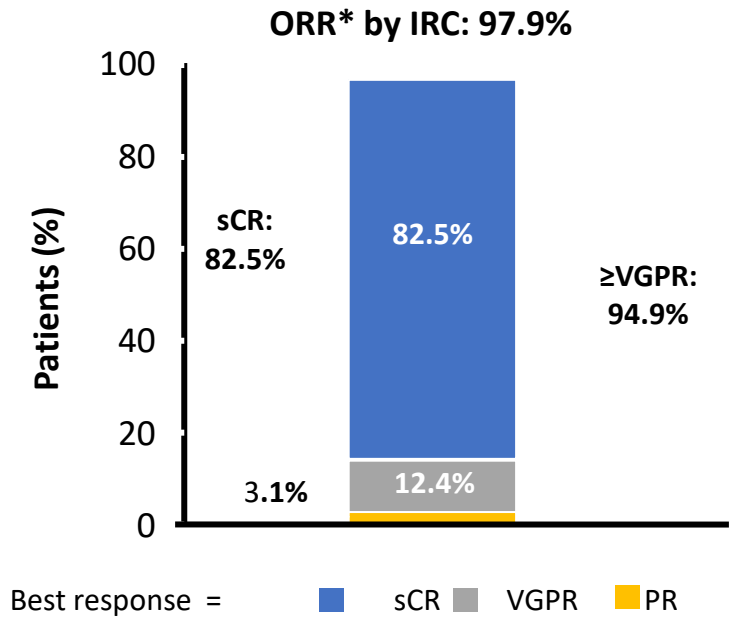
Κυτταρικές Θεραπείες με γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T λεμφοκύτταρα (CAR-T cells) Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma



← Relapse in CR patients
← Plateau??

Κυτταρικές Θεραπείες με γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T λεμφοκύτταρα (CAR-T cells) Ciltacabtagene autoleucel in RRMM

PFS and OS unprecedented in this patient population (median 6 prior lines of therapy)



*ORR assessed by independent review committee.



Αμφι-ειδικά αντισώματα στο ΠΜ

Bispecific BCMA-directed antibodies BCMAxCD3

Bispecific Ab	AMG-701 [Phase 1] ¹	CC-93269 [Phase 1] ²	Elranatamab [Phase 1] ³	REGN5458 [Phase 1] ⁴	Teclistamab [Phase 1/2] ⁵	TNB-383B [Phase 1] ⁶
Administration	Weekly, IV	Weekly, IV	Weekly, SC	Weekly, IV	Weekly, IV/SC	q3W, IV
Patients, n	85	19	50	68	159	60
Median prior L, n	6	6	6	5	5	5
X3 class refractory, %	62	IMiD 84, PI 90, Dara 89	98; 22 BCMA	100	77	65
ORR (at therapeutic dose), %	83 (5/6) [26% all dose levels)	83 (10/12) >=6mg	70 215-1000μg/kg	73.3 96-200mg	65 1500μg/kg SC (RP2D)	60 40-60mg
DoR	81% (17/21) at 5.6mo			92% at 9mo		
CRS, %	65	90	83	38	67	69
CRS gr3/4, %	9	5	0	0	0	4
Neurotox, %	0	0		12	2.5	0
Neurotox gr 3/4	0	0	0	0	0	0

¹Harrison SJ et al ASH 2020 Abst 181; ²Costa LJ et al ASH 2019 Abst 143; ³Sebag M et al ASH 2021 Abst 895; ⁴Madduri D et al ASH 2020 Abst 291; ⁵Moreau P et al ASH Abst 896; ⁶Kumar S et al ASH 2021 Abst 900

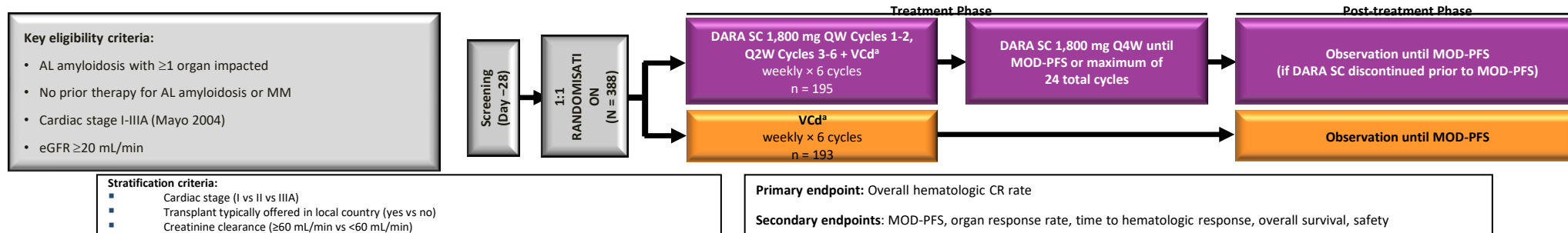


Αμφι-ειδικά αντισώματα στο ΠΜ

Bispecific Non-BCMA-directed antibodies xCD3

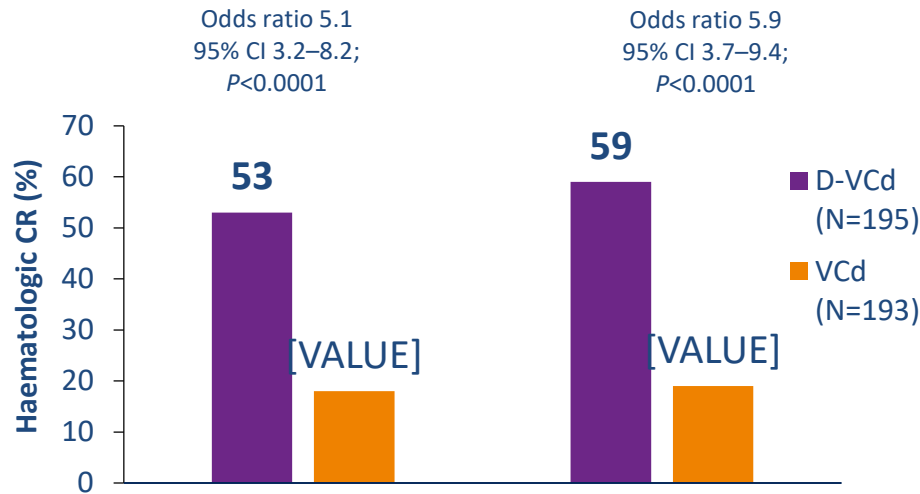
Bispecific Ab	Talquetamab ¹ Anti-GPRC5D	Talquetamab + Daratumumab ²	Cevostamab ³ Anti-FcRH5
Administration	405 µg/kg QW 800 µg/kg Q2W, SC		Q3W, IV
Patients, n	95	29	160
Median prior lines, n	6	6	6
X3 class refractory, %	77	51	72
Prior BCMA exposure, %	30	55	33
ORR (at therapeutic dose), %	67-70	80	36 20-90mg (44% prior BCMA) 57 132-198mg
DoR			15.1 mo
CRS, %	73	55	76
CRS gr3/4, %	1	0	1
Neurotox, %	0	5 (ICANS)	13 (ICANS)

1^η εγκεκριμένη θεραπεία για την AL αμυλοείδωση

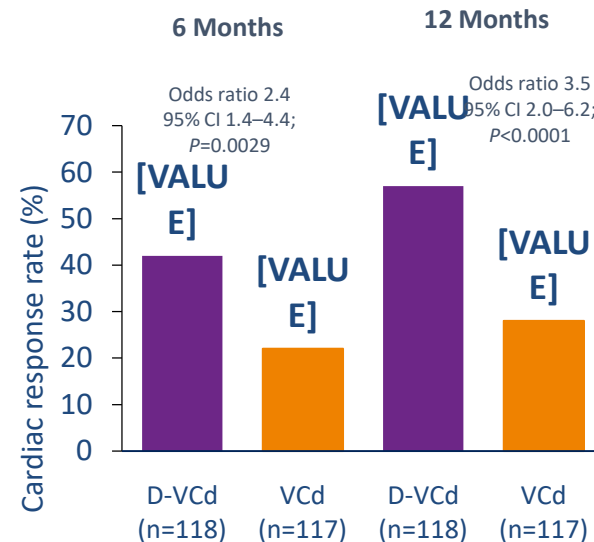


Primary Analysis
(median follow-up 11.4 months)

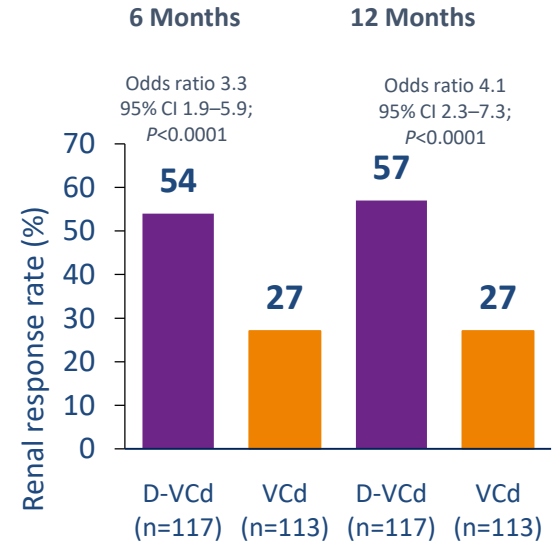
Updated Analysis
(median follow-up 20.3 months)



Cardiac Response Rate at 6 and 12 Months



Renal Response Rate at 6 and 12 Months



^aAmong CR responders (D-VCd, n=115; VCd, n=37).
CI, confidence interval; CR, complete response; D-VCd, daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone; FLC, free light chain; iFLC, involved free light chain; VCd, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone.



Σύνοψη των εξελίξεων (2021)

- Θεραπείες με βάση μικρά μόρια αποτελούν πλέον βασική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας- **Νέα μικρά μόρια και συνδυασμοί** δίνουν την δυνατότητα καλύτερης ανοχής και περιορισμένης διάρκειας θεραπείας
- Νέα **συζευγμένα μονοκλωνικά αντισώματα** , και **αμφιειδικά (bi-specifics)**, **αντισώματα** μπαίνουν στην θεραπεία σε πρωϊμότερες γραμμές θεραπείας
- Τα **CAR-T** αποτελούν πιθανά την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με B λεμφώματα σε υποτροπή
- Στην θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, η προσθήκη νέων παραγόντων (όπως μονοκλωνικά αντισώματα) ή νεότερης γενιάς φαρμάκων (αναστολέων πρωτεασώματος δεύτερης γενιάς), βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με **πολύ υψηλά ποσοστά πλήρων ανταποκρίσεων**, μη ανιχνεύσιμη ελάχιστη υπολειμματική νόσο και πολύ μακρές υφέσεις και επιβιώσεις
- Στην θεραπεία της υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής νόσου, νέοι συνδυασμοί βελτιώνουν σημαντικά την έκβαση των ασθενών,
- Τα **CAR T-cells** αποτελούν και στο μυέλωμα μια εντυπωσιακά αποτελεσματική επιλογή αλλά με ιδιαίτερες απαιτήσεις σε πόρους
- Τα **αμφι-ειδικά αντισώματα (bi-specifics)**, φαίνεται να αποτελούν μια σημαντική εξέλιξη στις ανοσοθεραπείες, με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης αλλά και ειδική τοξικότητα