

16.10.2020

"Инновации в гематологии"

Главный военный клинический госпиталь им акад. Н.Н. Бурденко

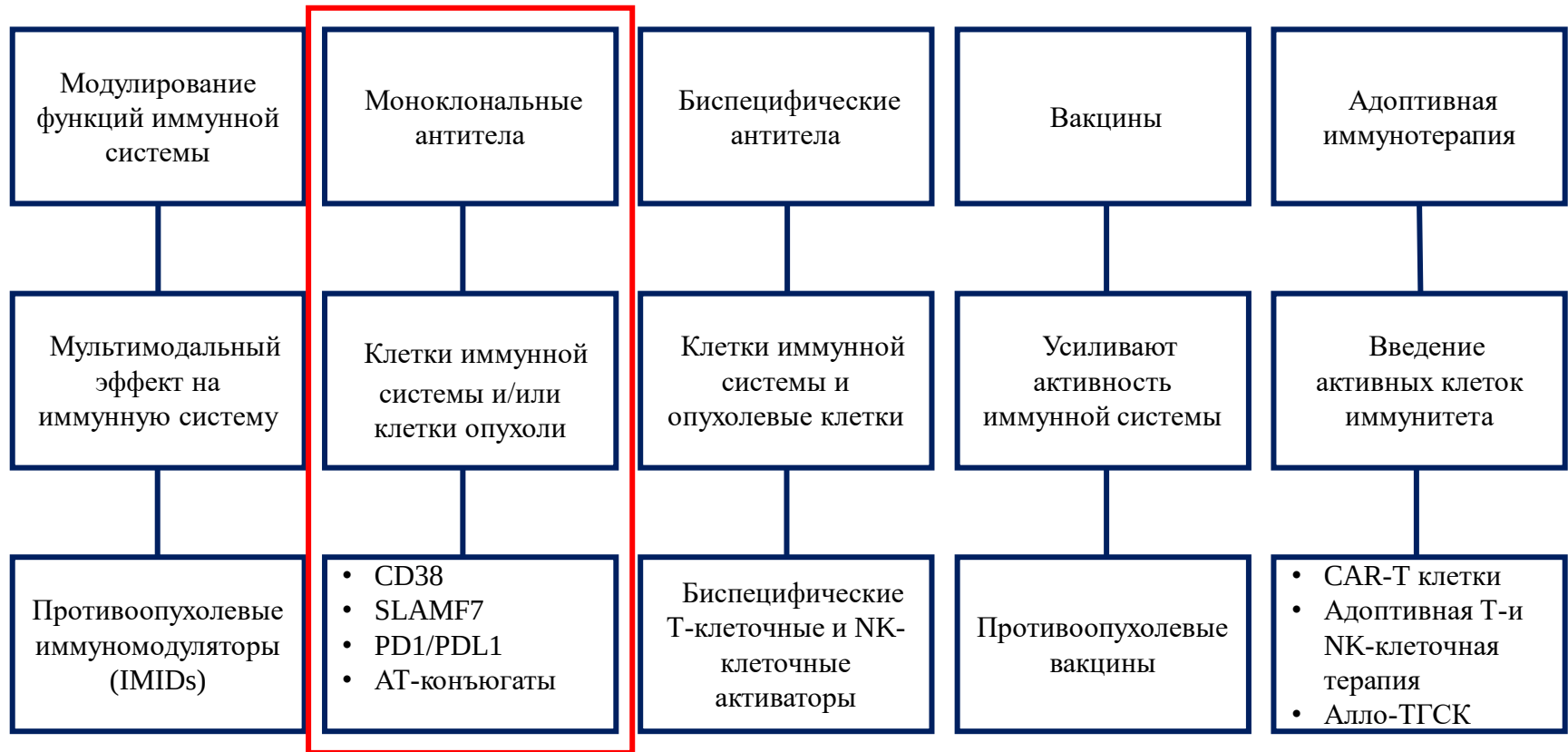
Министерства обороны РФ, г. Москва

(он-лайн трансляция)

Иммуноterapia множественной миеломы

Доронин В.А.

Иммунотерапия ММ

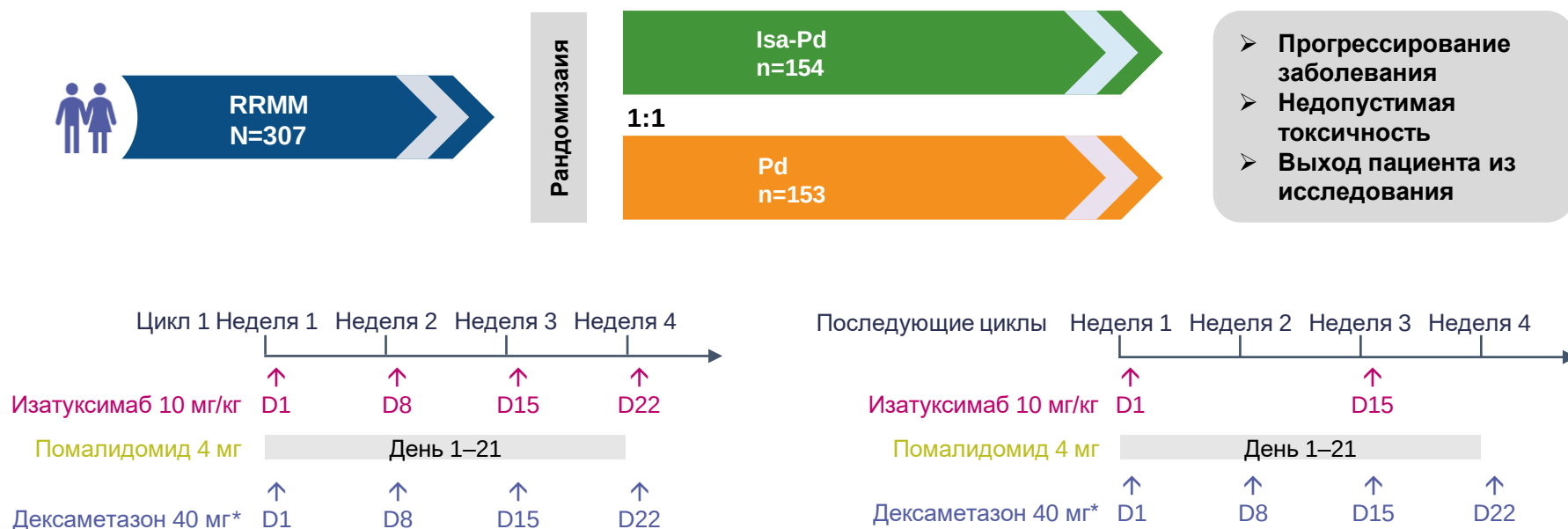


Изатуксимаб и Даратумумаб

	Механизм действия ¹					Клинические особенности ^{2,3}	
	CD38 связывание с наружным доменом	Прямая индукция апоптоза	CDC	ADCC	ADCP	Дозы / схема	Использование стероидов
Изатуксимаб ^{4,5}	+++	++	+	++	++	10 мг/кг IV QW x 4, Q2W до прогрессирования	До инфузии
Даратумумаб	+	—	+++	++	++	16 мг/кг IV QW x 8, Q2W x 16, Q4W до прогрессирования	До- и после инфузии

1. Mode of action section of the table adapted from van de Donk NWCJ, et al. Blood. 2018;131:13–29;
2. Mikhael J, et al. Presented at the 23rd Congress of the European Hematology Association, 2018. Abstract #S850;
3. Darzalex (daratumumab) Prescribing Information. Available at: <https://www.fda.gov>;
4. Deckert J, et al. Clin Cancer Res. 2014;20:4574–83; 5. Jiang H, et al. Leukemia. 2016;30:399–408

ICARIA: международное рандомизированное исследование III фазы Isa-Pd vs Pd при RRMM



RRMM, рецидивно-рефрактерная множественная миелома

*Доза дексаметазона составляла 20 мг у пациентов в возрасте ≥ 75 лет

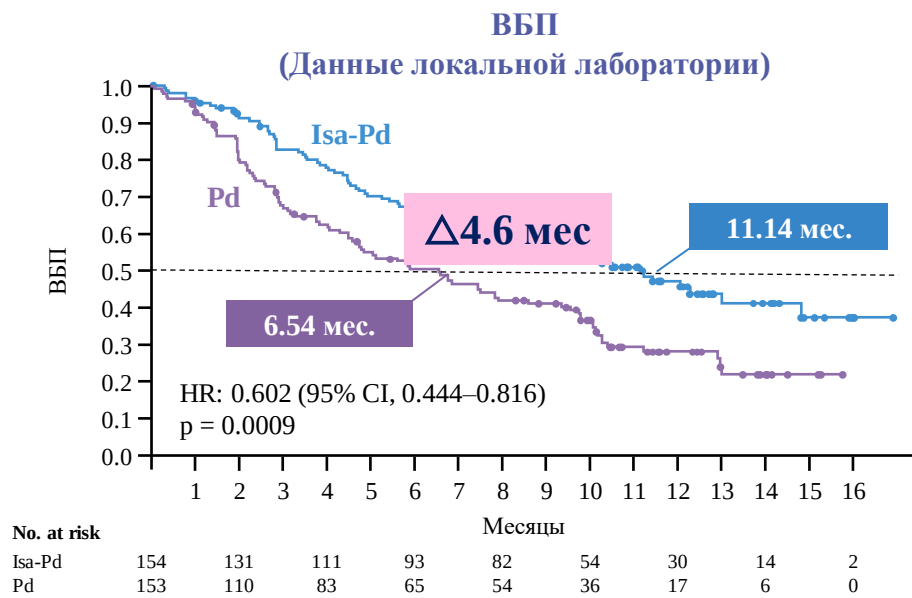
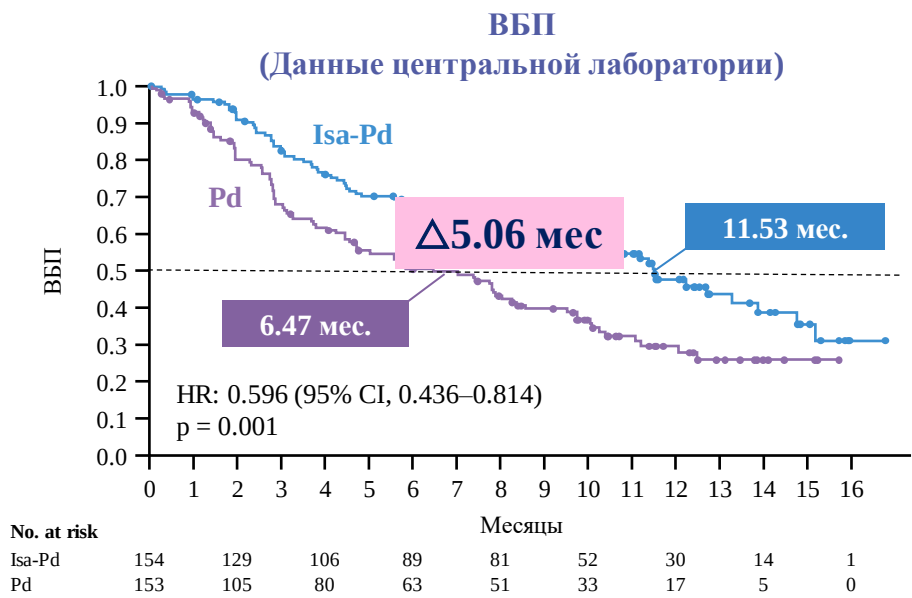
- Richardson P. G. et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design //Future Oncology. – 2018. – Т. 14. – №. 11. – С. 1035-1047.
- Attal M. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study //The Lancet. – 2019. – Т. 394. – №. 10214. – С. 2096-2107.

ICARIA: Предшествующая анти-миеломная терапия и рефрактерный статус

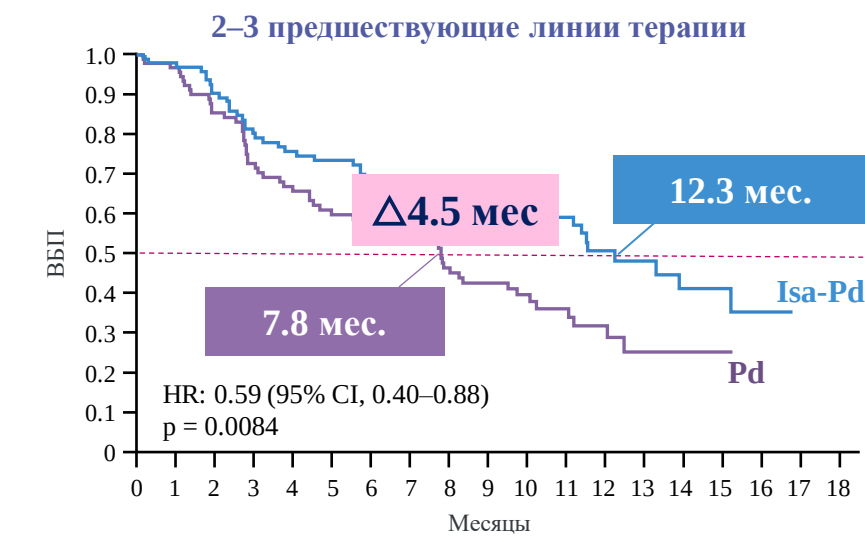
Ключевые данные	Isa-Pd (n=154)	Pd (n=153)
Медиана числа предшествующих линий терапии (диапазон)	3 (2–11)	3 (2–10)
Назначение PI, n (%)	154 (100)	153 (100)
Назначение Len, n (%)	154 (100)	153 (100)
Назначение алкилирующих агентов, n (%)	139 (90.3)	148 (96.7)
Использование ТГСК, n (%)	83 (53.9)	90 (58.8)
Статус рефрактерности, n (%)		
IMiD-рефрактерность	147 (95.5)	144 (94.1)
Len-рефрактерность	144 (93.5)	140 (91.5)
PI-рефрактерность	118 (76.6)	115 (75.2)
IMiD- + PI-рефрактерность	113 (73.4)	110 (71.9)
Рефрактерность к последней линии терапии	150 (97.4)	151 (98.7)
Рефрактерность к Len на последней линии терапии	93 (60.4)	88 (57.5)

Isa-Pd: 93,5% пациентов с рефрактерностью к Len и 73,4% с двойной рефрактерностью

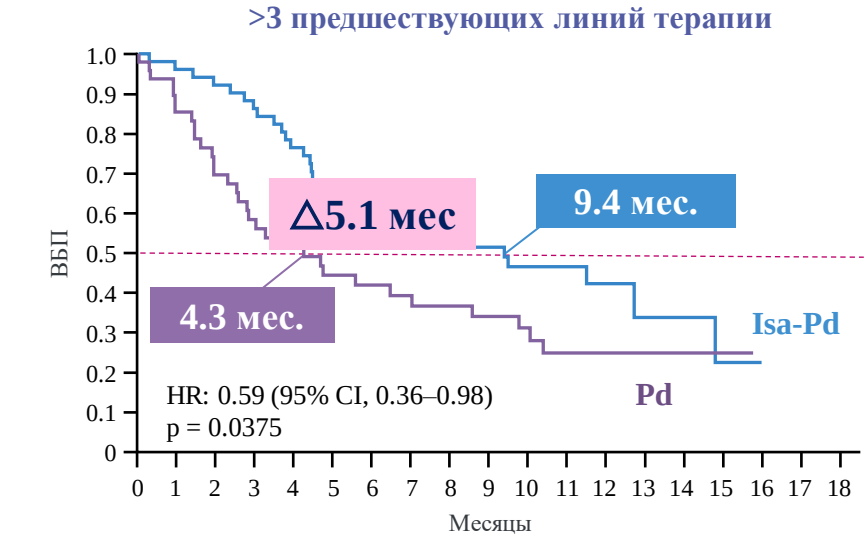
ICARIA: ВБП



ICARIA: ВБП, предшествующая терапия



No. at risk										
Isa-Pd	102	82	67	60	56	36	22	11	1	0
Pd	101	74	58	46	37	23	11	3	0	0

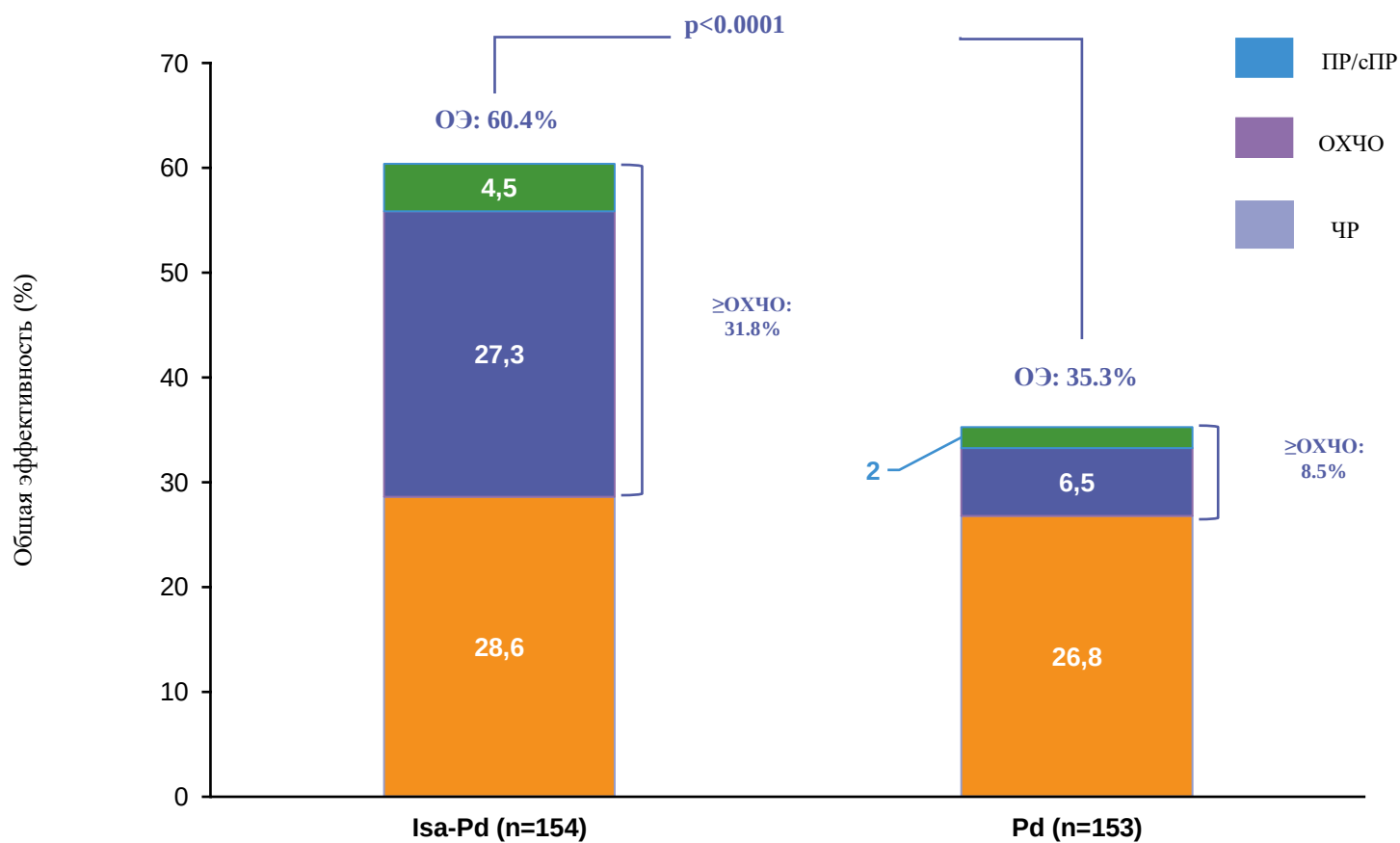


No. at risk										
Isa-Pd	52	47	39	29	25	16	8	3	0	0
Pd	52	31	22	17	14	10	6	2	0	0

Isa-Pd – изатуксимаб-помалидомид-дексаметазон, Pd - помалидомид-дексаметазон.

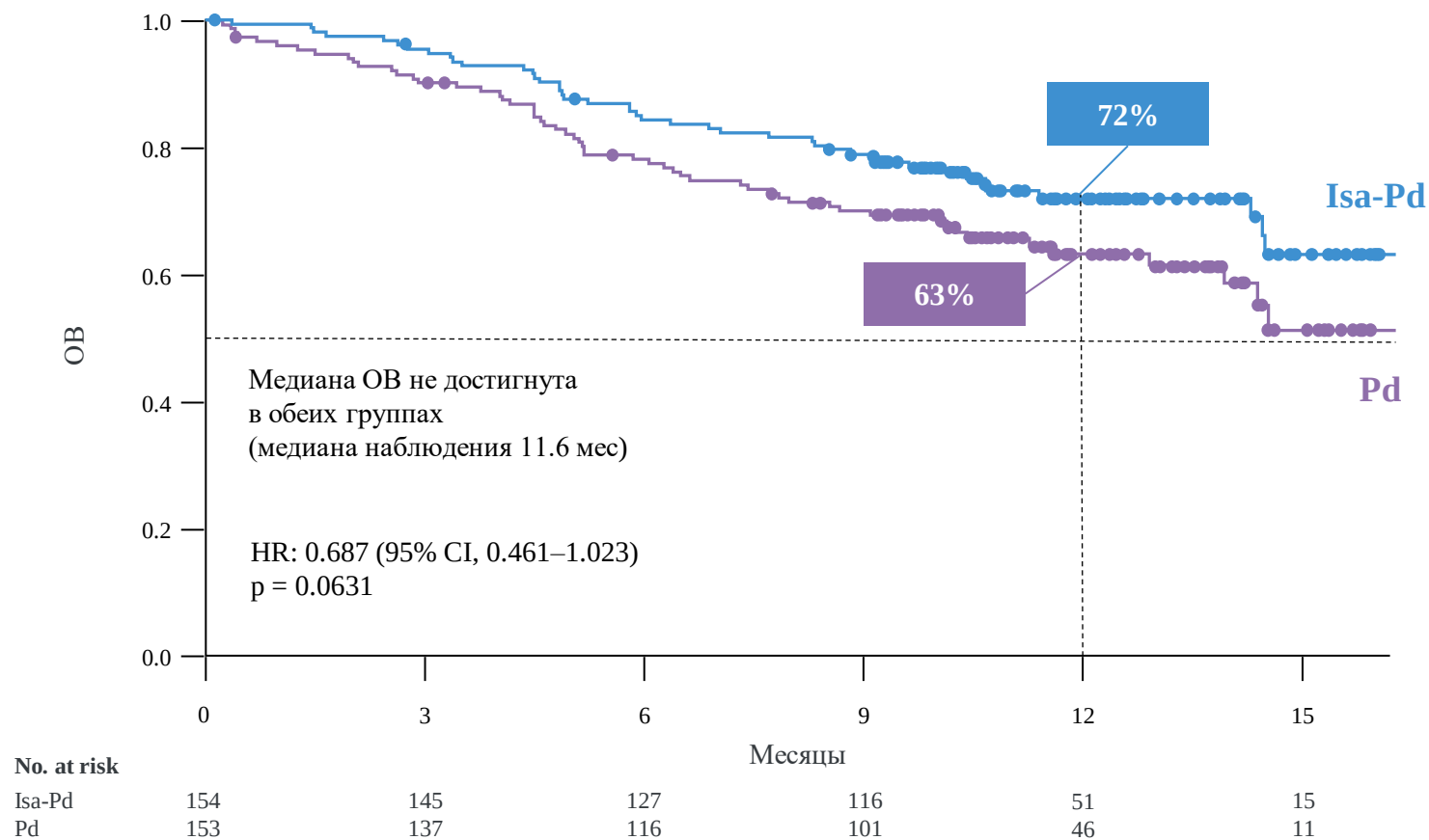
ICARIA: Ответ на терапию

МОБ отр. 10^{-5} (ITT популяция):
5.2% - Isa-Pd vs 0% - Pd



МОБ – минимальная остаточная болезнь, ПР/сПР – полная ремиссия/строгая полная ремиссия, ОХЧО – очень хороший частичный ответ, ЧР – частичная ремиссия

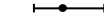
ICARIA: общая выживаемость



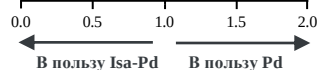
Isa-Pd – изатуксимаб-помалидомид-дексаметазон, Pd - помалидомид-дексаметазон.

ICARIA: ВБП (анализ в подгруппах)

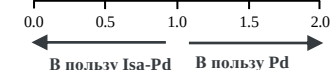
ВБП в пользу Isa-Pd во всех подгруппах

Подгруппы	К-во пациентов			Отношение рисков (95% CI)
	Isa-Pd	Pd		
Возраст				
<65 лет	54	70		0.66 (0.40–1.07)
65–75 лет	68	54		0.64 (0.39–1.06)
≥75 лет	32	29		0.48 (0.24–0.95)
СКФ на момент начала терапии				
≥60 мл/мин/1.73м ²	87	96		0.58 (0.38–0.88)
<60 мл/мин/1.73м ²	55	49		0.50 (0.30–0.85)
Но. линий предшествующей терапии				
2–3	102	101		0.59 (0.40–0.88)
>3	52	52		0.59 (0.36–0.98)
Предшествующая ауто-ТГСК				
Да	83	90		0.60 (0.40–0.90)
Нет	71	63		0.62 (0.38–1.00)
Цитогенетика (риск)				
Стандартный	103	78		0.62 (0.42–0.93)
Высокий	24	36		0.66 (0.33–1.28)

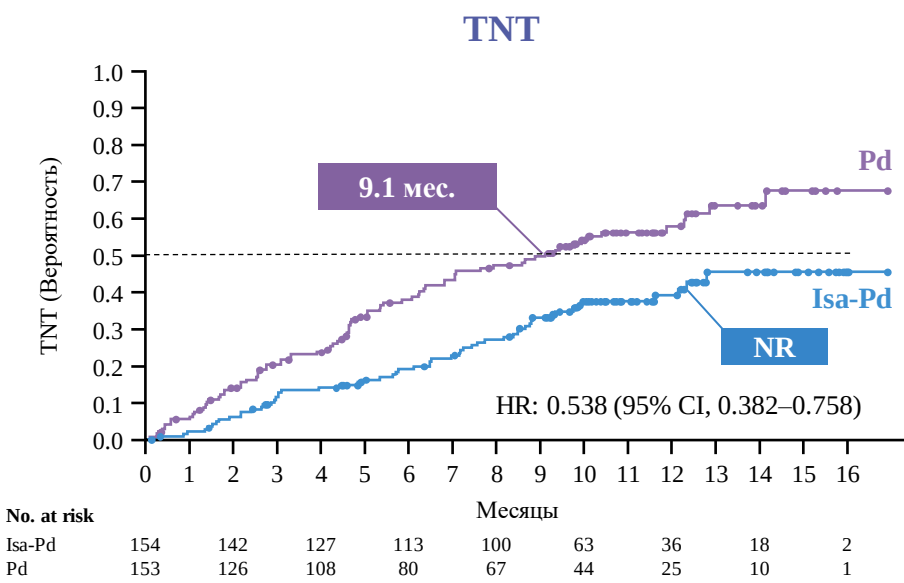
ДИ - доверительный интервал; д, дексаметазон; рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации; Isa, изатуксимаб; MDRD, Модификация диеты в исследовании почечных заболеваний; P, помалидомид; ВБП - выживаемость без прогрессирования заболевания; R-ISS, Пересмотренная международная промежуточная система



Подгруппы	К-во пациентов			Отношение рисков (95% CI)
	Isa-Pd	Pd		
Рефрактерность к леналидомиду				
Да	144	140		0.59 (0.43–0.82)
Нет	10	13		0.18 (0.02–1.49)
Рефрактерность к ИП				
Да	118	115		0.58 (0.41–0.82)
Нет	36	38		0.67 (0.35–1.28)
Рефрактерность к Лен и ИП				
Да	111	107		0.58 (0.40–0.84)
Нет	43	46		0.60 (0.33–1.11)
Рефрактерность к Лен в последней линии				
Да	93	88		0.50 (0.34–0.76)
Нет	61	65		0.77 (0.47–1.25)
R-ISS стадия на момент включения				
I	39	31		0.58 (0.28–1.21)
II	99	98		0.59 (0.40–0.87)
III	16	24		0.61 (0.28–1.31)



ICARIA: Время до назначения следующей терапии (TNT)



Последующая терапия

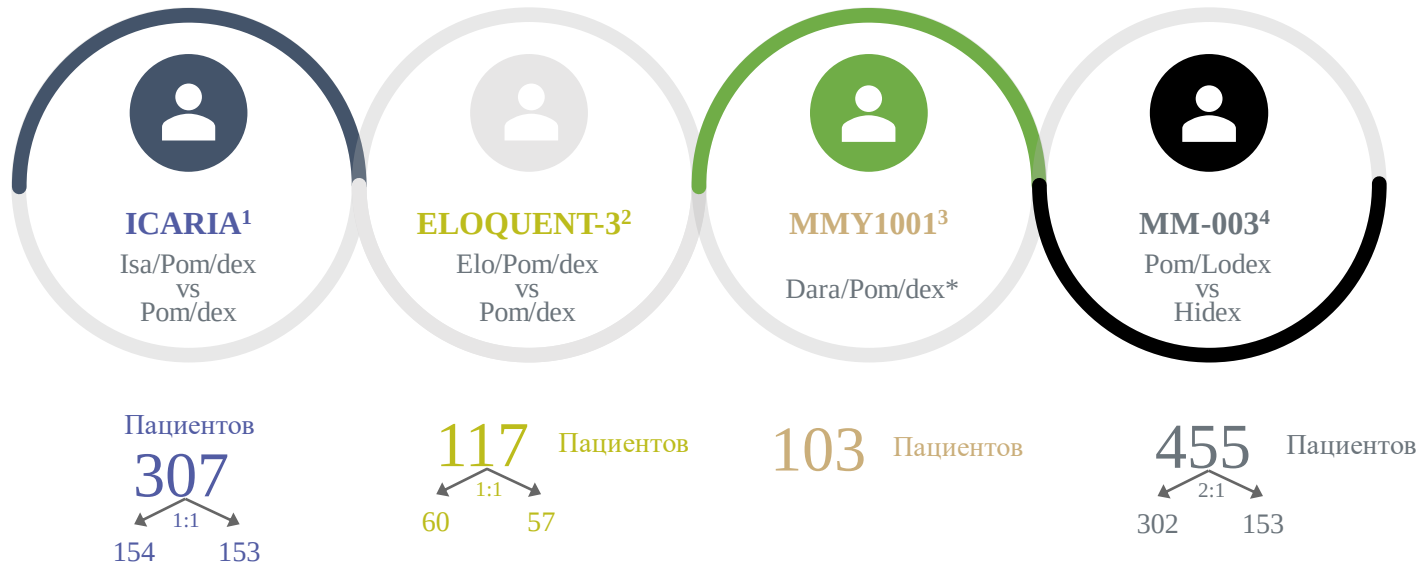
	Isa-Pd	Pd
Пациенты, получающие последующую антимиеломную терапию, n/N (%)	60/154 (39.0)	83/153 (54.2)
Последующие методы лечения, n (%)*		
Алкилирующие агенты	40 (66.7)	33 (39.8)
PIs	34 (56.7)	39 (47.0)
Bortezomib	18 (30.0)	21 (25.3)
Carfilzomib	21 (35.0)	19 (22.9)
Ixazomib	0	3 (3.6)
IMiDs	14 (23.3)	19 (22.9)
Lenalidomide	7 (11.7)	6 (7.2)
Pomalidomide	5 (8.3)	11 (13.3)
Thalidomide	3 (5.0)	3 (3.6)
mAbs (Daratumumab)	6 (10.0)	45 (54.2)

* Выражается в процентах от числа пациентов в каждом рукаве, получающих последующую антимиеломную терапию.

Время до следующего лечения было значительно отсрочено в группе Isa-Pd

Isa-Pd – изатуксимаб-помалидомид-дексаметазон, Pd - помалидомид-дексаметазон.

Количество задействованных пациентов в комбинации Pom-dex и его комбинации с антителами

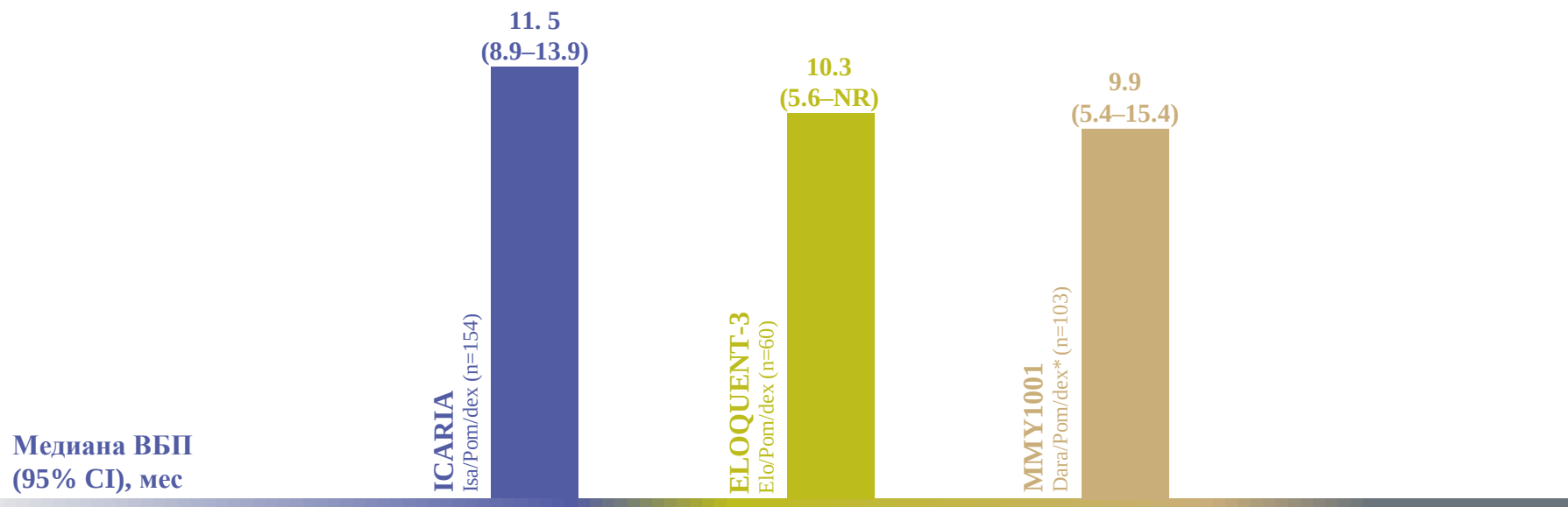


1. Attal M. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study //The Lancet. – 2019. – Т. 394. – №. 10214. – С. 2096-2107.2.
Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2018;379:1811–22;
3. Chari A, et al. Blood. 2017;130:974–81;
4. San Miguel J, et al. Lancet Oncol. 2013;14:1055–1066

* В этом исследовании оценивали Dara в сочетании с рядом методов лечения ММ позвоночника. Здесь будет представлена только группа Dara plus Pom / dex Dara, daratumumab; Эло, элотузумаб; (Hi / Lo) dex, (высокие / низкие дозы) дексаметазон; Иса, изатуксимаб; Пом, помалидомид/Приведенные исследования не носят между собой характер сравнения

Исследование Isa, Elo или Dara в комбинации Pom/dex

Эффективность

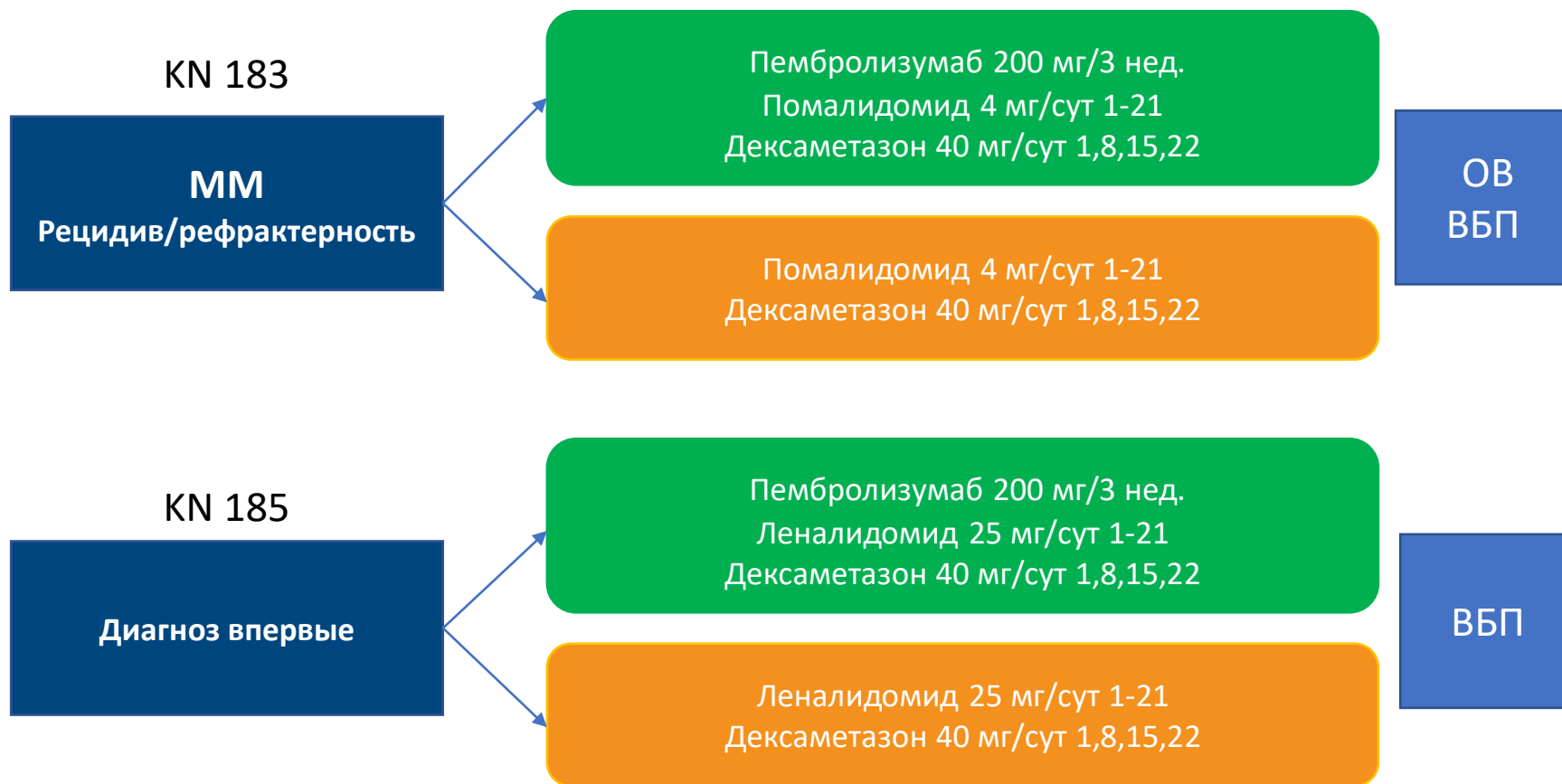


Фаза исследования	III	II	Ib
Медиана линий предшествующей терапии	3 (2–11)	3 (2–8)	4 (1–13)
Источник	Attal M, et al ¹	Dimopoulos MA, et al. ²	Facon T, et al. ³

1. Attal M, et al. Lancet 2019;394:2096–107
2. Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2018;379:1811–22
3. Facon T, et al. Presented at ASH 2017; Abstract #1824;

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Пембролизумаб: исследования **KN183** и **KN185**



Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

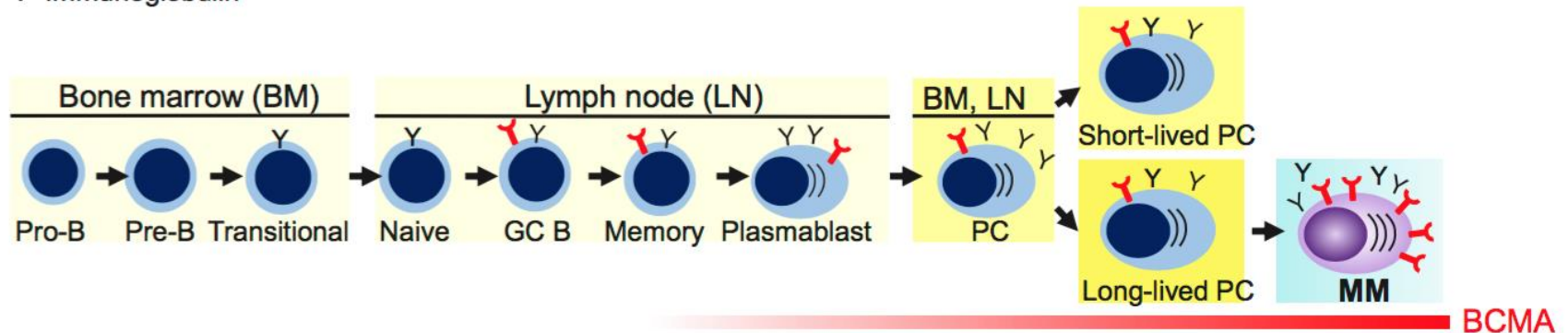
Пембролизумаб: исследования KN183 и KN185

	KN183 рец/рефр (закрыто через 8 мес)		KN185 первичные (закрыто через 6 мес)	
Дизайн	Пом/декс + пембро (n=125)	Пом/декс (n=124)	Лен/декс + пембро (n=151)	Лен/декс (n=150)
Летальность, %	23	17	13	6
Отношение рисков (ДИ 95%)	1.61 (0.91, 2.85)		2.06 (0.93, 4.55)	
Причины летальности	Миокардит, ИМ, сердечная недостаточность, респираторные инфекции, сепсис, синдром Стивенса- Джонсона		Сердечная недостаточность, миокардит, внезапная смерть, ТЭЛА, перфорации кишечника, суицид, ишемия кишечника	
СНЯ, %	54	39	63	46
НЯ степень 3,%	36	8	18	13
Общая эффективность	64	62	34	40

BCMA – B cell maturation antigen

Y BCMA

Y Immunoglobulin



APRIL
A proliferation-inducing ligand



BAFF

B-Cell Activating Factor

BCMA

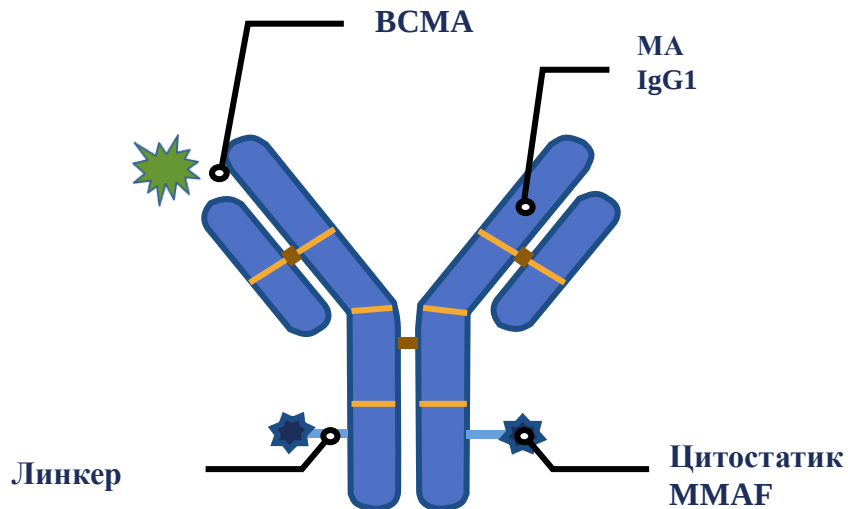


Активация
сигнальных путей:

- ERK ½
- NFκB
- P38
- JNK
- Elk-1

Рост и
выживаемость
долгоживущих ПК
и
клеток MM

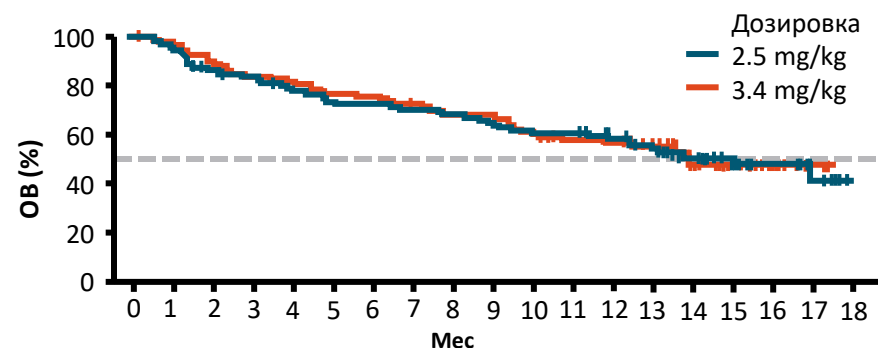
Belantamab Mafodotin: конъюгированное АТ к ВСМА



- **Belantamab mafodotin одобрен FDA для лечения R/R MM после ≥ 4 линий терапии, включая анти-CD38 МА, ИП и IMiD**

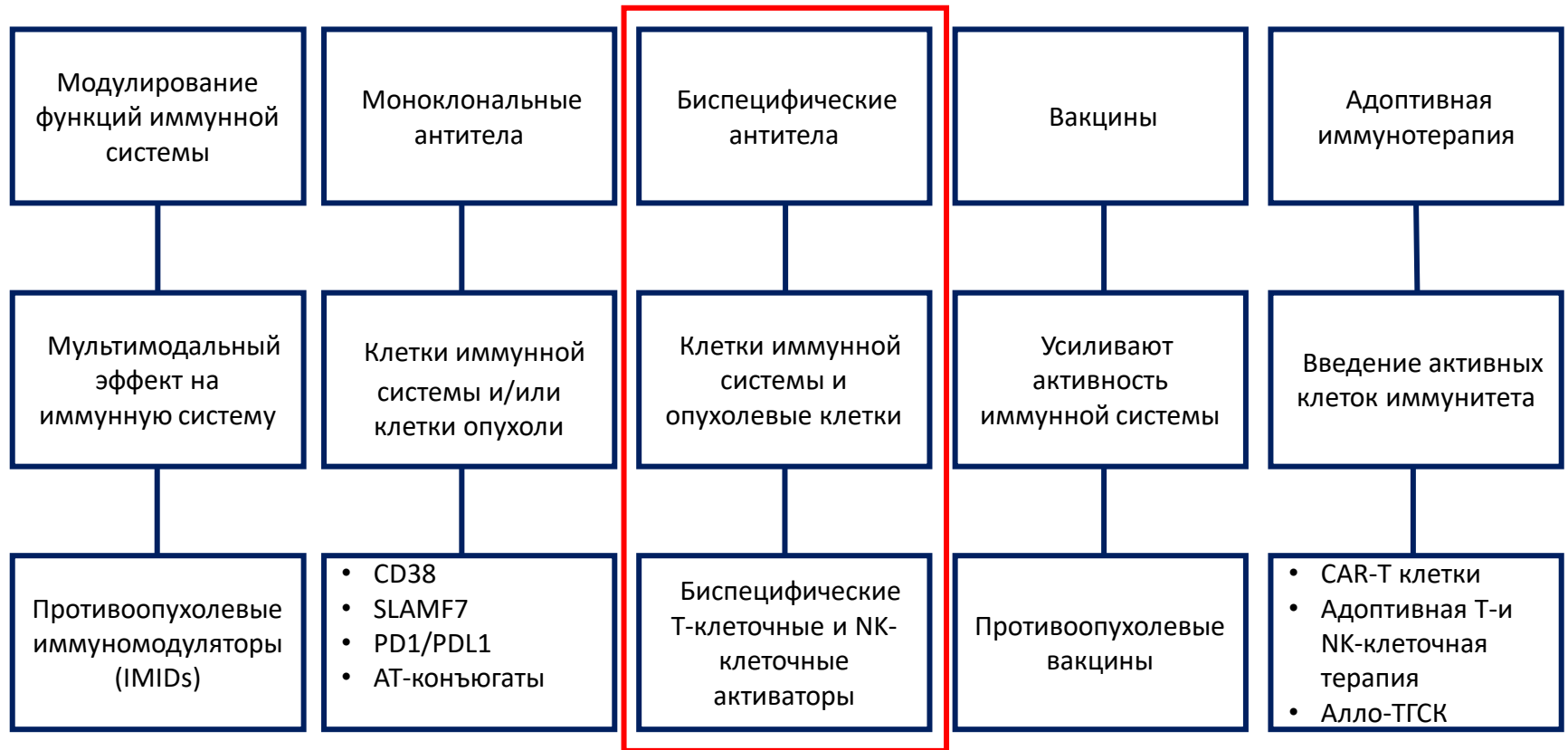
Фаза II DREAMM-2: Belantamab Mafodotin

Эффективность	Bela maf 2.5 mg/kg (n = 97)	Bela maf 3.4 mg/kg (n = 99)
ОЭ, % (95% ДИ)	31 (21.7- 43.6)	35 (24.8- 47.0)
- сПР, % - ПР, % - ОХЧО, % - ЧР, %	2 5 11 13	2 3 18 12



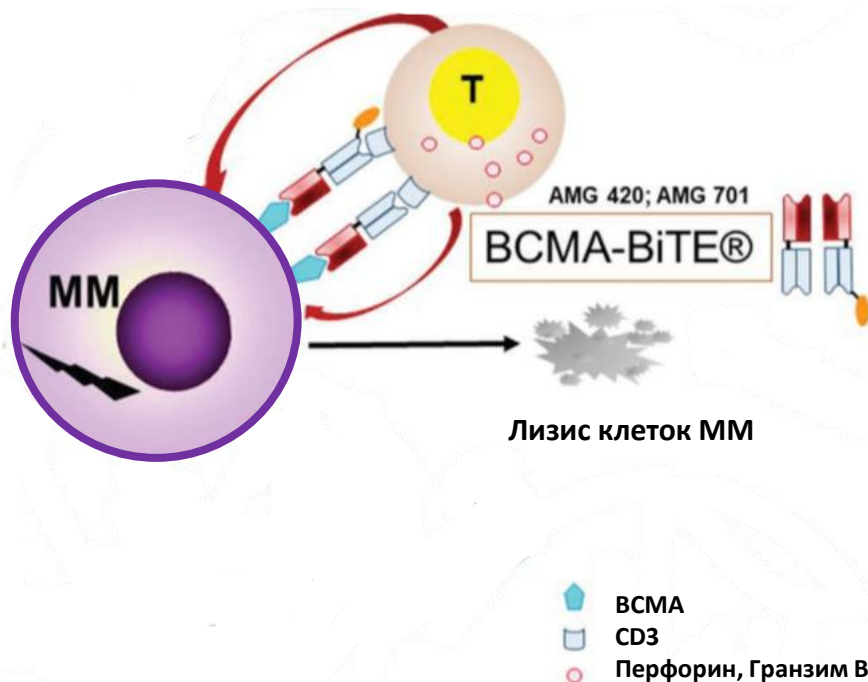
Медиана, мес (95% ДИ)	Bela maf 2.5 mg/kg (n = 97)	Bela maf 3.4 mg/kg (n = 99)
ОВ	14.9 (9.9-NR)	14.0 (10.0-NR)
ВБП	2.8 (1.6-3.6)	3.9 (2.0-5.8)

Иммунотерапия ММ



AMG 420, Anti-BCMA BiTE: 1-я фаза (NCT02514239)

- Рецидив/рефрактерность ≥ 2 линий (ПИ, IMiD)
- 42 пациента
- Общая эффективность 13/42 (9-ПР, 2-ОХЧО, 2-ЧО)
- **MTD 400 мкг**
- **Ответ 7 из 10 (400 мкг), 5-ПР (МОБ-)**
- Медиана длительности ответа 8.4 мес
- СНЯ 20 пациентов
- СВЦ 16 пациентов



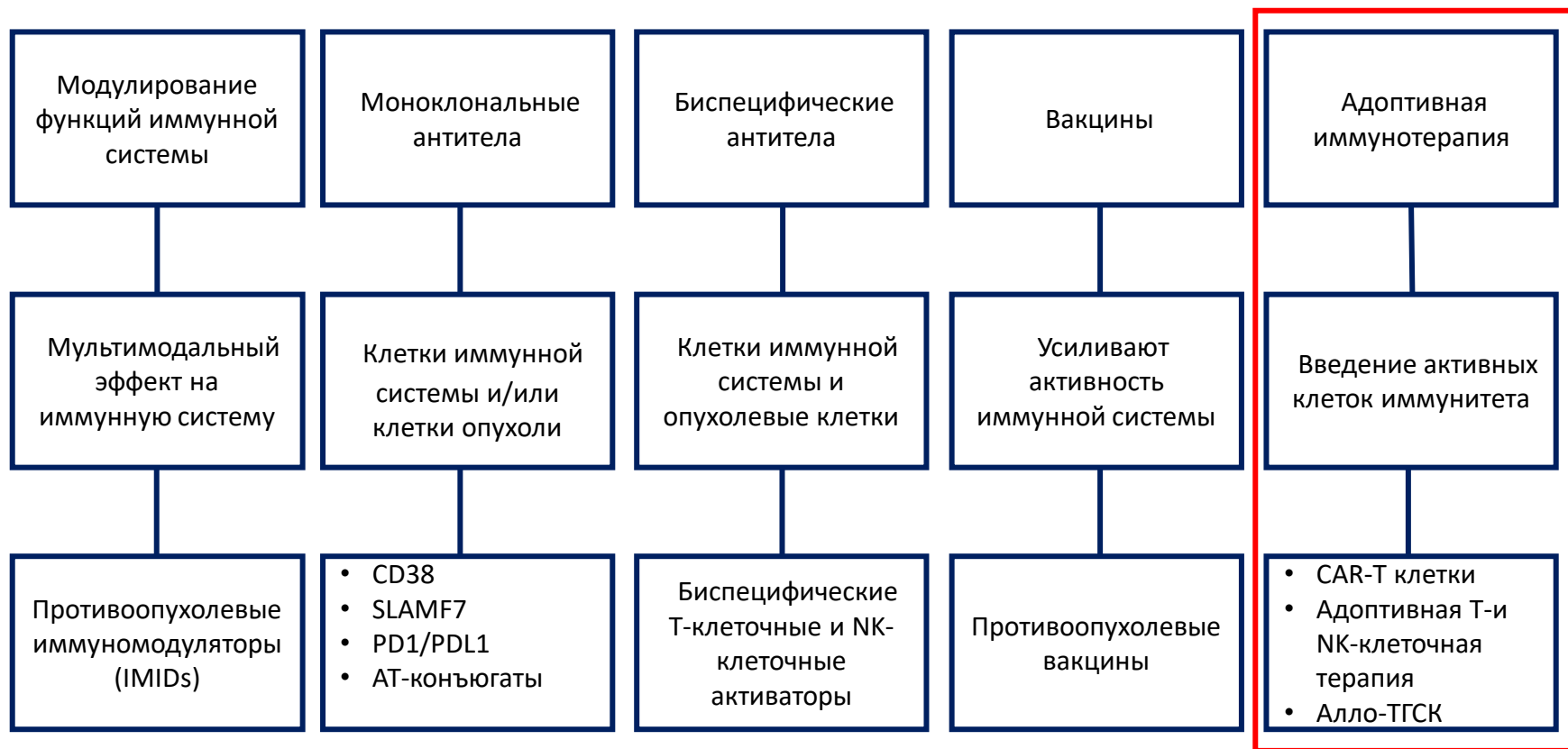
Биспецифические антитела

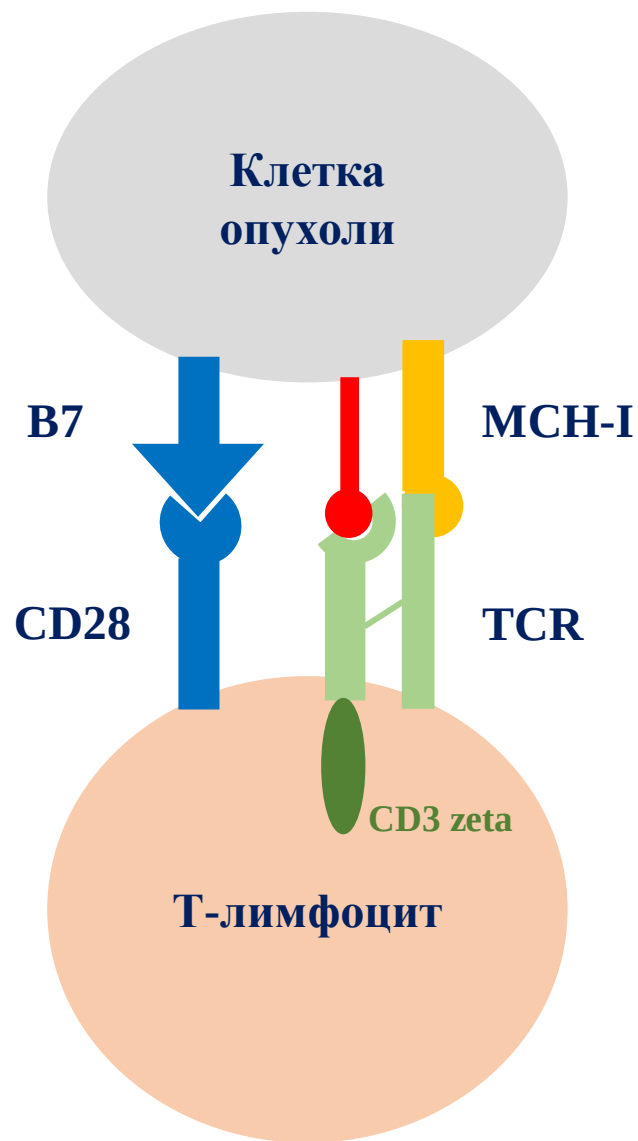
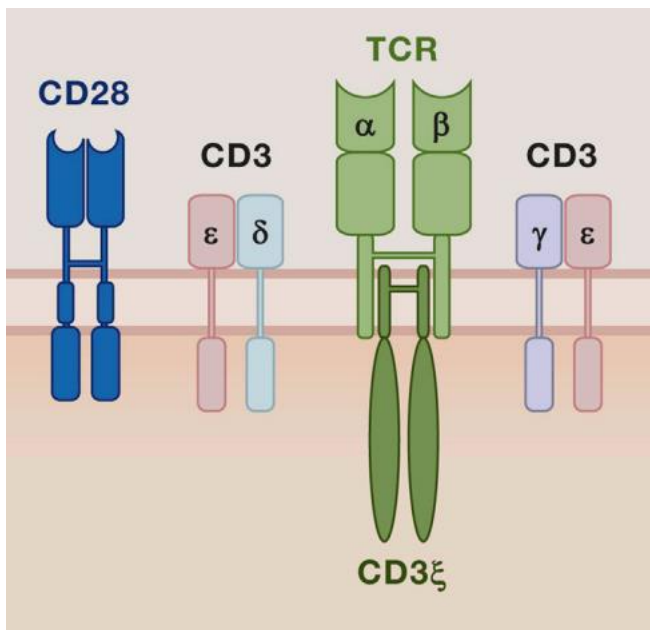
CC-93269 (CD3ε x BCMA)	Phase I (NCT03486067) ^[1]	≥ 3 линий терапии	30	- ОЭ: 43.3%; сПР/ПР: 16.7% - mTTR: 4.1 нед	- СВЦ: 76.7% (gr ≥ 3: 3.3%) - Нет нейротоксичности
Teclistamab	Phase I ^[2]	Рефр. к ИП и IMiD	78	- ОЭ: 67% ≥ ОХЧО: 50%	- СВЦ: 56% (no gr ≥ 3) - Нейротоксичность: 8% (gr ≥ 3: 5%)

1. Cortes. ASH 2019. Abstr 143.

2. Zafar. ASCO 2020. Abstr 100.

Иммунотерапия ММ

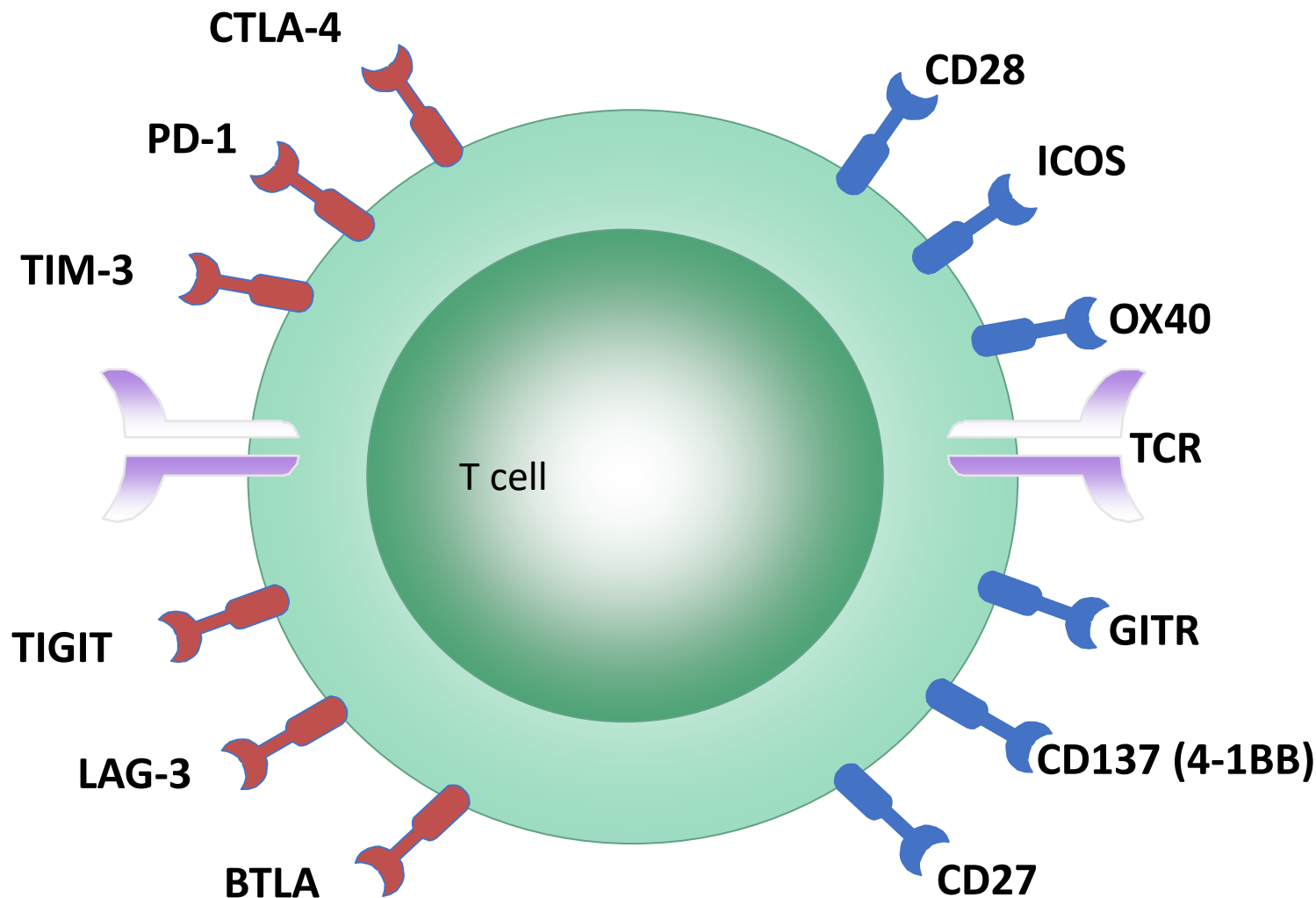




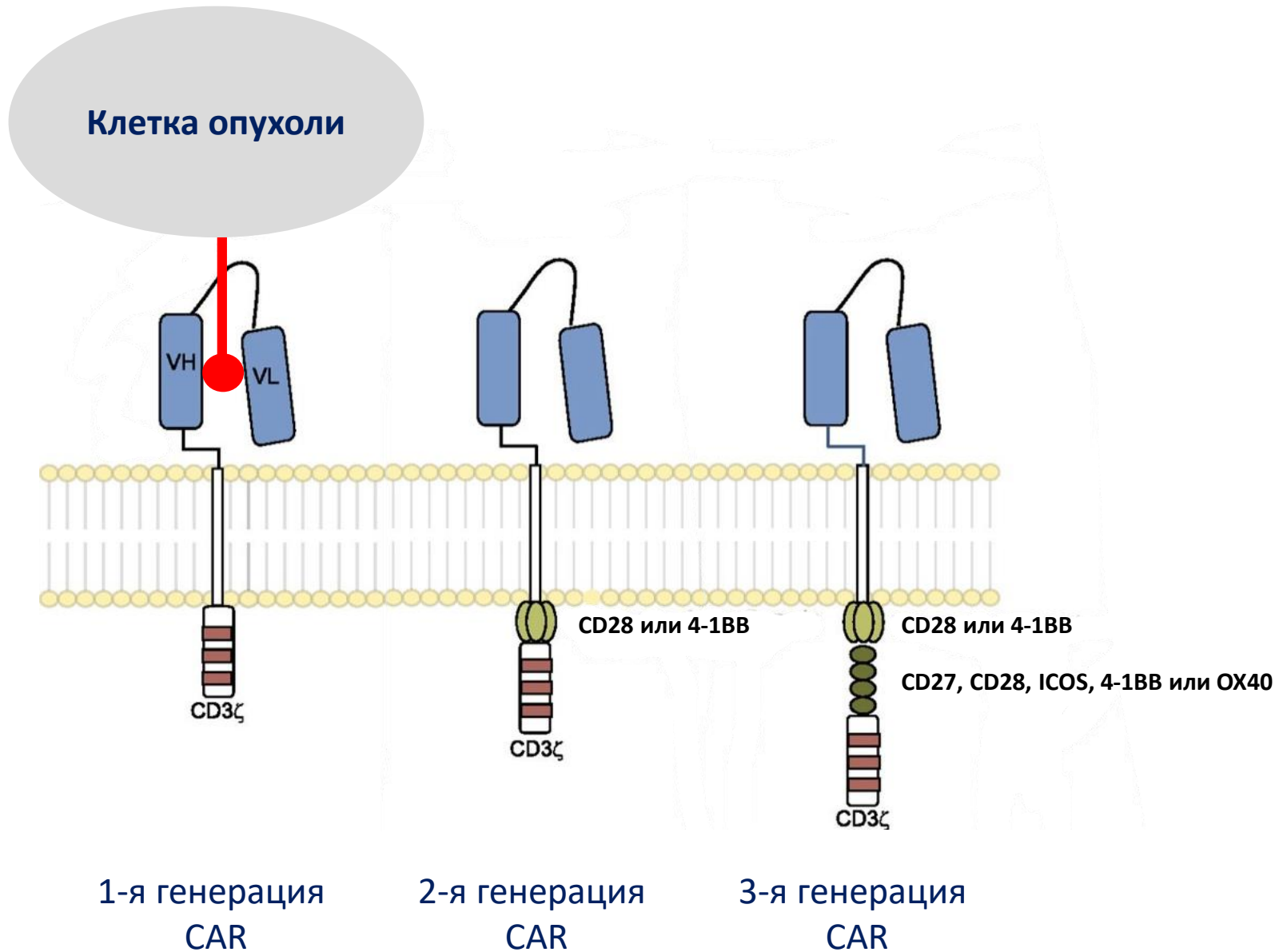
1. Zhou X., Einsele H., Danhof S. Bispecific Antibodies: A New Era of Treatment for Multiple Myeloma //Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Т. 9. – №. 7. – С. 2166.
2. Wu L. et al. Trispecific antibodies enhance the therapeutic efficacy of tumor-directed T cells through T cell receptor co-stimulation //Nature Cancer. – 2020. – Т. 1. – №. 1. – С. 86-98.

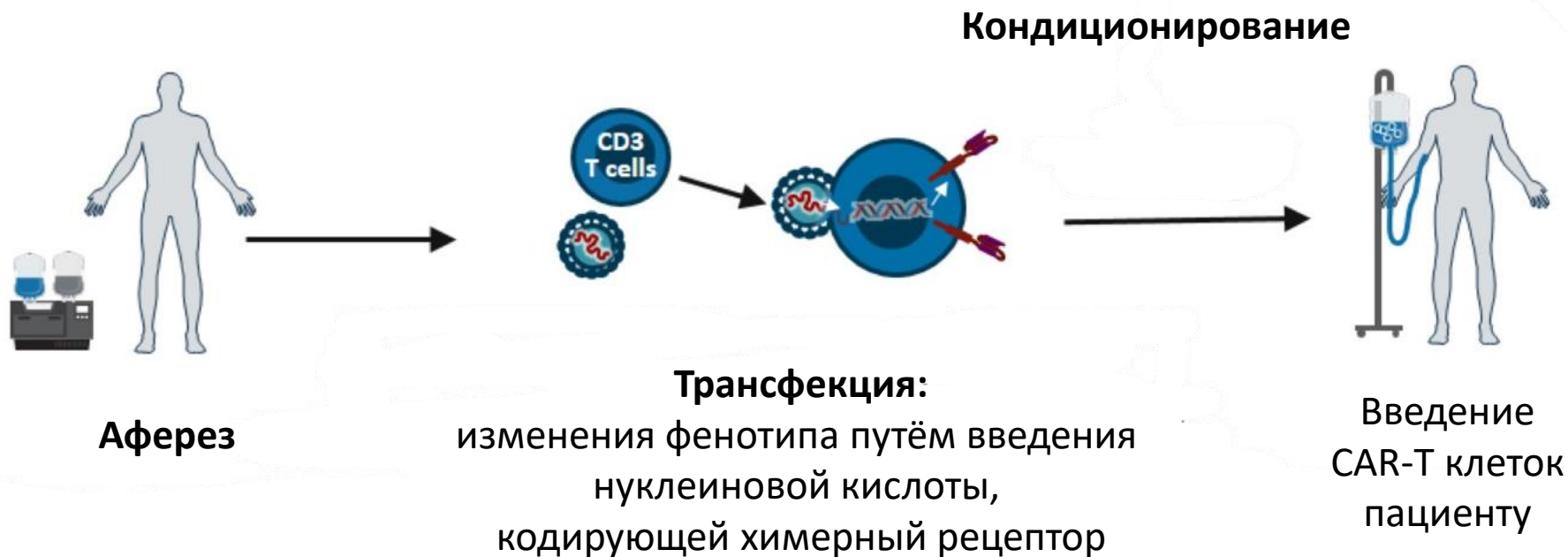
Ингибирующие рецепторы (коингибиторы)

Активирующие рецепторы (костимуляторы)



Химерный антигенный рецептор





Оптимальная мишень для CAR-T клеточной терапии

Антиген, который представлен на всех (или подавляющем большинстве) клеток опухоли и обеспечивающий их выживаемость

+

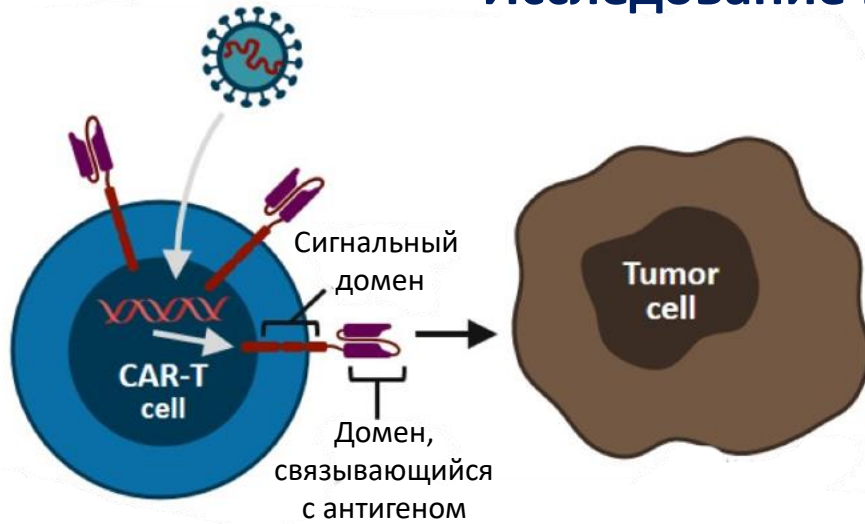
Опухолевый антиген, отсутствующий на нормальных клетках

=

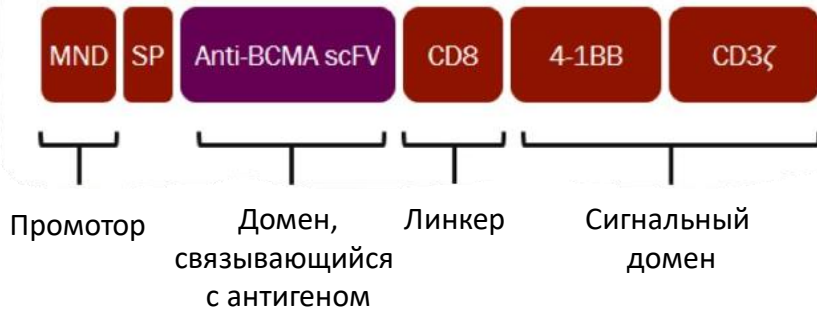
Оптимальная мишень для CAR-T клеточной терапии

1. García-Guerrero E., Siero-Martínez B., Pérez-Simón J. A. Overcoming Chimeric Antigen Receptor (CAR) Modified T-Cell Therapy Limitations in Multiple Myeloma //Frontiers in Immunology. – 2020. – Т. 11.
2. Dhakal B. et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy in multiple myeloma: promise and challenges //Bone Marrow Transplantation. – 2020. – С. 1-11.

Исследование 1-й фазы CRB-401 (NCT02658929)

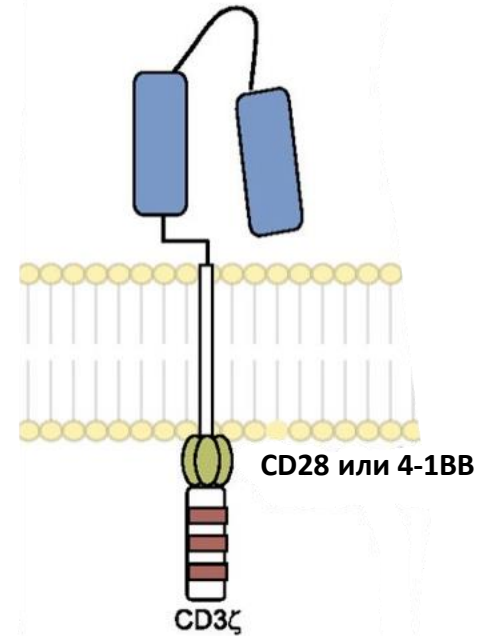


Bb2121 CAR дизайн



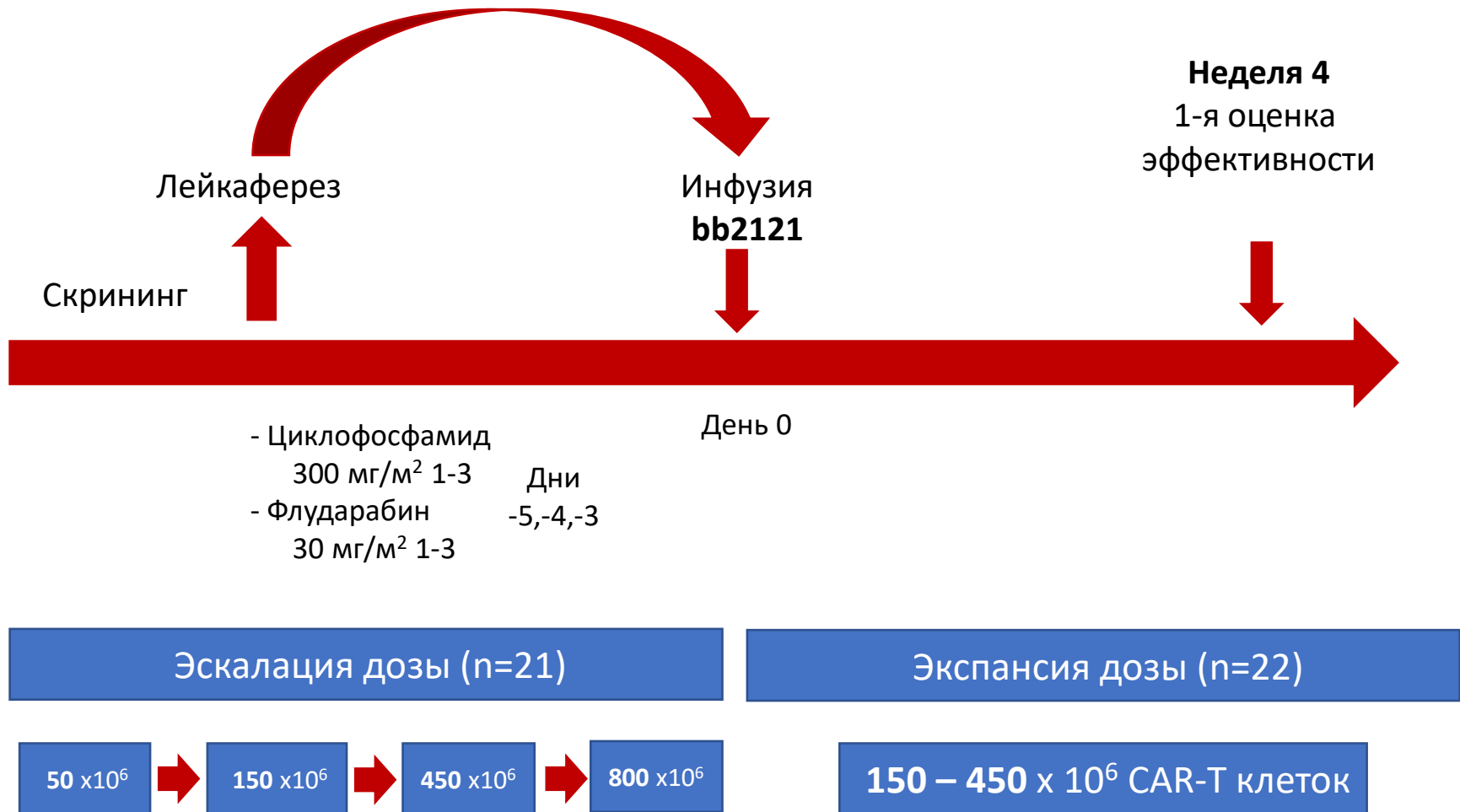
Костимулирующий сигнальный домен **4-1BB** в сравнении с **CD28**:

- меньше токсических реакций
- более длительная персистенция CAR-T



2-я генерация CAR

Исследование 1-й фазы CRB-401 (NCT02658929)



	Эскалация (n=21) Del(17p) t(4;14) t(14;16) – 38%	Экспансия (n=22) Del(17p) t(4;14) t(14;16) – 41%
Медиана линий терапии	7	8
Ауто-ТГСК, n (%)	21 (100)	19 (86)

	Эскалация		Экспансия	
n, (%)	Получали	Рефрактерны	Получали	Рефрактерны
Бортезомиб	21 (100)	14 (67)	22 (100)	16 (73)
Карфилзомиб	19 (91)	12 (57)	21 (96)	14 (64)
Леналидомид	21 (100)	19 (91)	22 (100)	18 (82)
Помалидомид	19 (91)	15 (71)	22 (100)	21 (96)
Даратумумаб	15 (71)	10 (48)	22 (100)	19 (86)
Получали/рефрактерны, n (%)				
Бор/Лен	21 (100)	14 (67)	22 (100)	14 (64)
Бор/Лен/Кар/Пом/Дара	15 (71)	6 (29)	21 (96)	7 (32)

Исследование 1-й фазы CRB-401 (NCT02658929) результаты

$\geq 150 \times 10^6$ CAR-T клеток (n=18 эскалация дозы)	
Общая эффективность	94%
ПР	56% (МОБ- 9 из 10)

Выживаемость без прогрессирования ($\geq 150 \times 10^6$)	
6 мес	81%
9 мес	71%

Исследование 1-й фазы CRB-401 (NCT02658929)

ТОКСИЧНОСТЬ

Нежелательные явления
(n=43)

НЯ, n (%)	Все	≥ 3 ст.
СВЦ*	27 (63)	2 (5)
Нейротоксичность	14 (33)	1 (2)
Нейтропения	35 (81)	34 (79)
Тромбоцитопения	26 (61)	22 (51)
Анемия	24 (56)	19 (44)
Инфекции	26 (61)	9 (21)

*синдром высвобождения цитокинов

N=43	
СВЦ, n (%)	27 (63)
СВЦ степень	
Нет	16 (37)
1	16 (37)
2*	9 (21)
3*	2 (5)
4*	0
Время возникновения, дни med (min, max)	2 (1, 25)
Продолжительность, дни med (min, max)	6 (1, 32)
Тоцилизумаб , n (%)	9 (21)
Кортикостероиды, n (%)	4 (9)

* необходимо введение тоцилизумаба

	Препарат	Исследование	Предшествующая терапия	N	Эффективность	Безопасность
CAR T-кл.	Idecabtagene vicleucel	Фаза II KarMMa ^[1]	≥ 3 линий; IMiD, ИП, анти-CD38	158	- ОЭ: 73%; - ПР: 33% - mTTR: 1.0 мес - ВБП: 8.8 мес	- СВЦ: 84% (ст. ≥3: 6%) - НТ: 18% (ст. 3: 3%)
	JNJ-4528	Фаза Ib/II CARTITUDE-1 ^[2]	≥ 3 линий; IMiD, ИП, анти-CD38 или двойная реф. ИП и IMiD	29	- ОЭ: 100%; - сПР: 86% - mTTR: 1 мес	- СВЦ: 93% (ст. ≥ 3: 7%) - НТ: 10% (ст. ≥ 3: 3%)
	Orvacabtagene autoleucel	Фаза I/II EVOLVE ^[3]	≥ 3 линий; ауто-ТГСК IMiD, ИП, анти-CD38	62	- ОЭ: 92%; - сПР/ПР: 36%	- СВЦ: 3% (ст. ≥ 3: 3%) - НТ: 3% (ст. ≥ 3: 3%)
	Bb21217	Фаза I CRB-402 ^[4]	≥ 3 линий; ИП и IMiD или двойная реф. ИП и IMiD	38	- ОЭ: 43% - 83% - mTTR: 1.0 мес	- СВЦ: 66% (ст. ≥ 3: 5%) - НТ: 24% (ст. ≥ 3: 8%)

1. Munshi. ASCO 2020. Abstr 8503.

2. Berdeja. ASCO 2020. Abstr 8505.

3. Mailankody. ASCO 2020. Abstr 8504.

4. Berdeja J. G. et al. Updated results from an ongoing phase 1 clinical study of bb21217 anti-Bcma CAR T cell therapy. – 2019.

Спасибо за внимание