



A MAGYAR
TUDOMÁNY
ÜNNEPE

Újdonságok a lymphoproliferatív betegségek kezelésében Fókuszban a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL)

Illés Árpád

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet

Hematológiai Tanszék

Magyar Orvostudományi Napok

”Hematológiai és transzfuziológiai aktualitások”

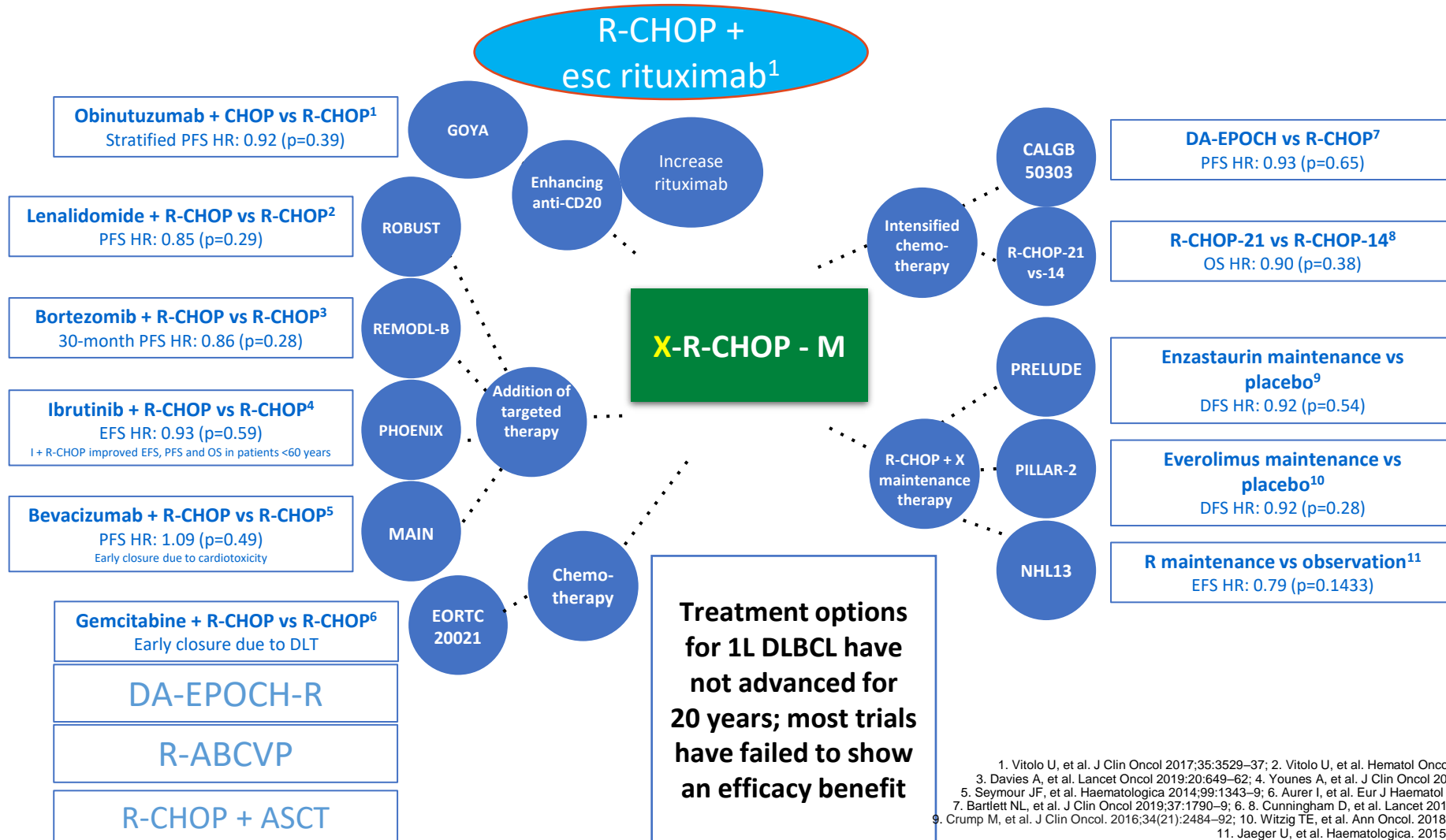
2023. november 24, Budapest, MTA

MTA MAGYAR
TUDOMÁNYOS
AKADÉMIA

A DLBCL klinikai jellemzői

- Összes lymphoma 30-35%-a, hazánkban évente kb. 500 új eset
- Összes agresszív lymphoma 75-80%-a
- Nyugati országokban a férfiaknál gyakoribb: 1,2:1
- Idősebb középkorúak betegsége: átlagéletkor 60-65 év, az életkor előrehaladtával gyakorisága jelentősen növekszik
- Hazánkban az átlagéletkor fiatalabb, nőknél gyakoribb
- Gyors növekedés, kezelés nélkül fél-2 éven belül halálhoz vezet
- Előrehaladott klinikai stádium:60%, „ nagy tumor”:35 %, emelkedett LDH: 40%, csontvelői érintettség:10-20%, központi idegrendszeri érintettség:1-3%, extranodális kiindulás: 30-40%
- Transzformált esetek?(30% hordoz t(14;18) transzlokációt)
- Eső vonalas kezelés arany standardja évtizedek óta a **Rituximab-CHOP**, melyre a betegek kb. 60%-a meggyógyul, kb. 40% primeren refrakter vagy relapszus jelentkezik
- PET/CT alapvető diagnosztika (staging, interim, EOT)
- **Jelentős klinikai és terápiás „unmet need”**
- **HETEROGÉN betegség**

Terápiás próbálkozások az R-CHOP hatékonyságának növelésére

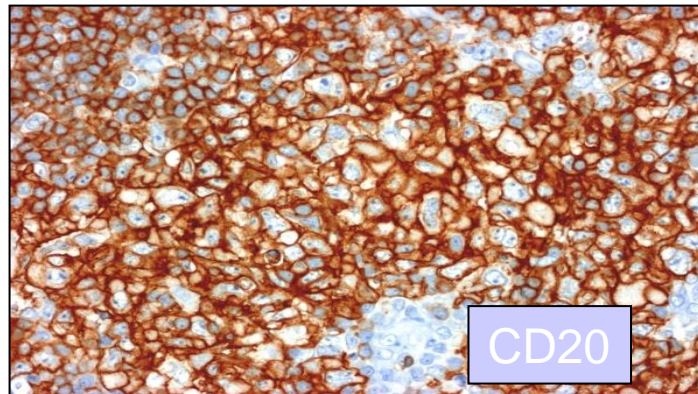
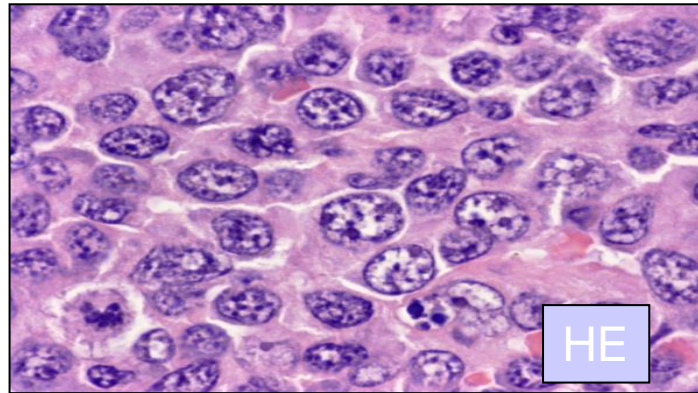


1. Vitolo U, et al. J Clin Oncol 2017;35:3529–37; 2. Vitolo U, et al. Hematol Oncol 2019;37:36–7; 3. Davies A, et al. Lancet Oncol 2019;20:649–62; 4. Younes A, et al. J Clin Oncol 2019;37:1285–95; 5. Seymour JF, et al. Haematologica 2014;99:1343–9; 6. Aurer I, et al. Eur J Haematol 2011;86:111–6; 7. Bartlett NL, et al. J Clin Oncol 2019;37:1790–9; 8. Cunningham D, et al. Lancet 2013;381:1817–26; 9. Crump M, et al. J Clin Oncol. 2016;34(21):2484–92; 10. Witzig TE, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):707–714; 11. Jaeger U, et al. Haematologica. 2015;100(7):955–63.

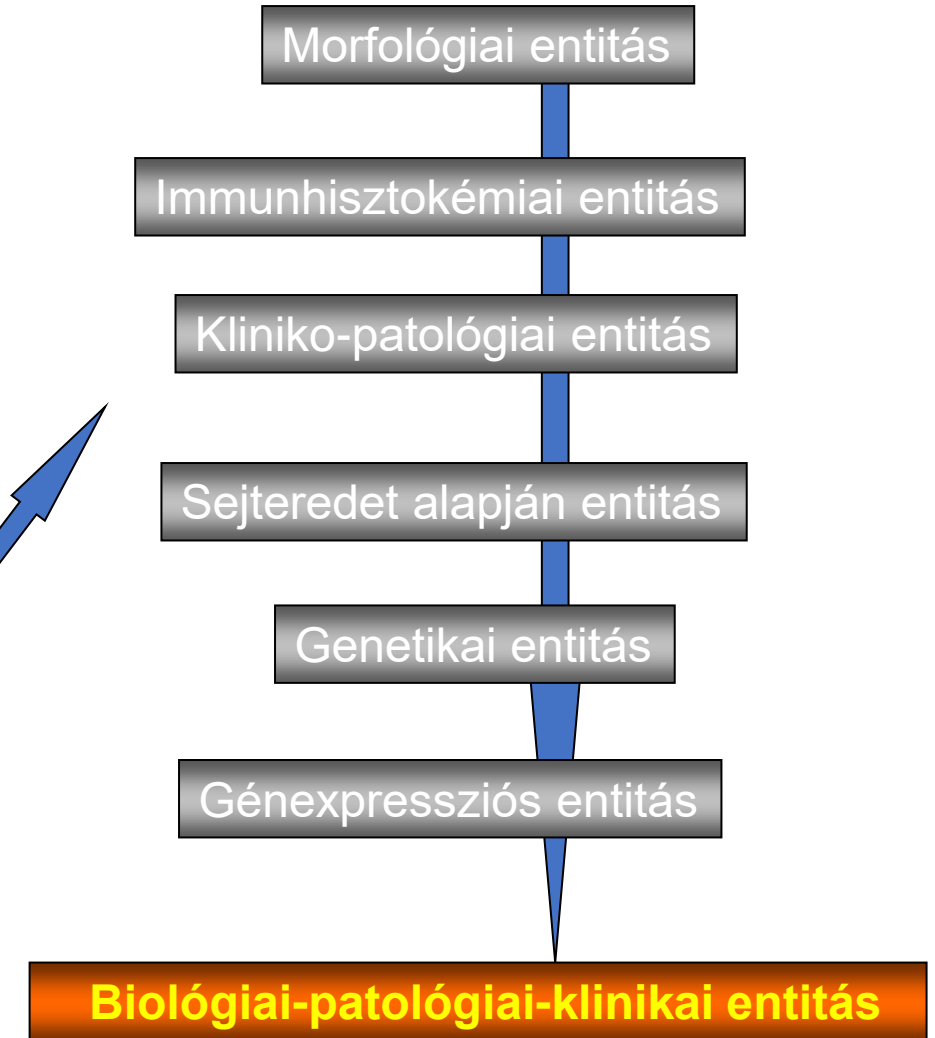
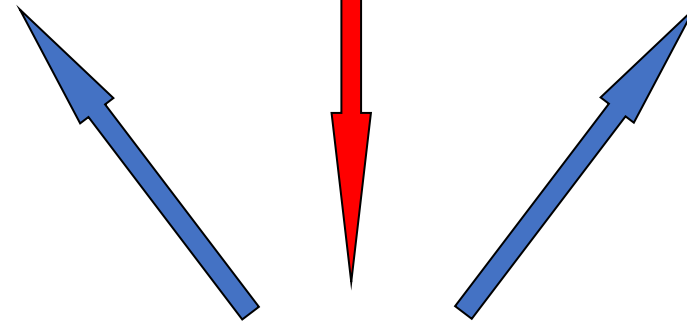
A DLBCL klinikai jellemzői

- Összes lymphoma 30-35%-a, hazánkban évente kb. 500 új eset
- Összes agresszív lymphoma 75-80%-a
- Nyugati országokban a férfiaknál gyakoribb: 1,2:1
- Idősebb középkorúak betegsége: átlagéletkor 60-65 év, az életkor előrehaladtával gyakorisága jelentősen növekszik
- Hazánkban az átlagéletkor fiatalabb, nőknél gyakoribb
- Gyors növekedés, kezelés nélkül fél-2 éven belül halálhoz vezet
- Előrehaladott klinikai stádium:60%, „ nagy tumor”:35 %, emelkedett LDH: 40%, csontvelői érintettség:10-20%, központi idegrendszeri érintettség:1-3%, extranodális kiindulás: 30-40%
- Transzformált esetek?(30% hordoz t(14;18) transzlokációt)
- Eső vonalas kezelés arany standardja évtizedek óta a **Rituximab-CHOP**, melyre a betegek kb. 60%-a meggyógyul, kb. 40% primeren refrakter vagy relapszus jelentkezik
- PET/CT alapvető diagnosztika (staging, interim, EOT)
- **Jelentős klinikai és terápiás „unmet need”**
- **HETEROGÉN betegség**

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) mint entitás



DLBCL



DLBCL klasszifikáció (WHO, 2000-2008)

- DLBCL (NOS)-80%
 - **Morfológiai variánsok**
 - Centroblastos
 - Immunoblastos
 - Anaplasticus
 - Ritka morfológiai variánsok
 - **Molekuláris alcsoportok**
 - Centrum germinatívum B-sejt szerű (GCB)
 - Aktivált B-sejt szerű (ABC)
 - **Immunhisztokémiai alcsoportok**
 - CD5-pozitív
 - Centrum germinatívum B-sejt szerű (GCB)
 - Nem centrum germinatívum B-sejt szerű (non-GCB)
- Patogenetikai sokszínűség**

- **DLBCL altípusok**
 - T-sejt/histiocita gazdag nagy B-sejtes lymphoma (4-5%)
 - Primer KIR DLBCL (8-10%)
 - Primer cutan DLBCL, EBV+ (alsó végtagi) 2-3%
 - Időskori EBV pozitív DLBCL
 - Primer mediastinalis nagy B-sejtes (6-7%)
 - Lymphomatoid granulomatosis
 - Intravascularis nagy B-sejtes lymphoma
 - Primer effúzionális lymphoma
 - Plasmoblastos lymphoma (2-3%)
 - Krónikus gyulladásához társuló DLBCL
 - ALK pozitív DLBCL
 - HHV-8 asszociált multicentrikus Castleman betegség talaján kialakult DLBCL

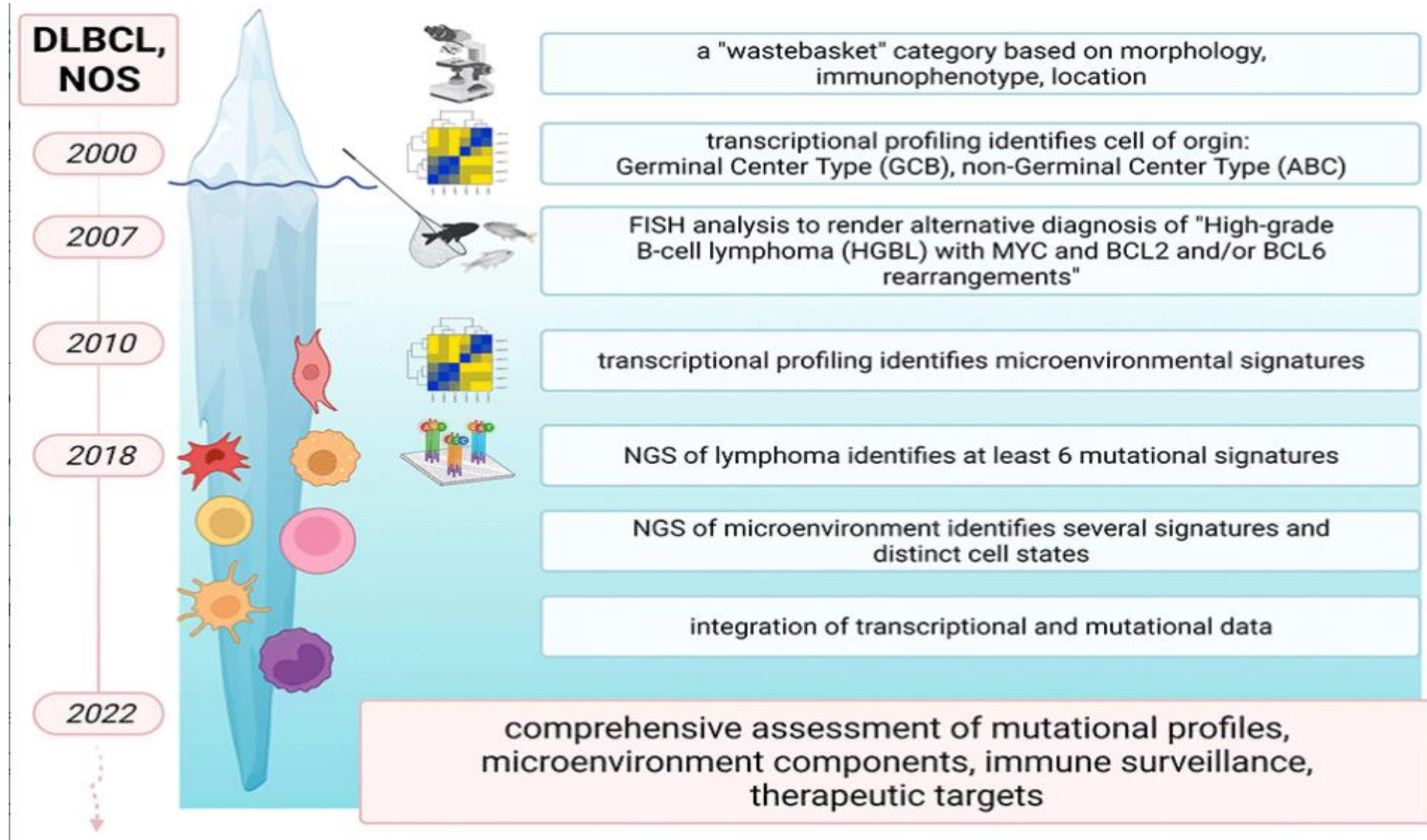
Morfológia
Patogenetika
Lokalizáció
Kor

Átmeneti formák: DLBCL / Burkitt lymphoma > High grade MYC, BCL2, BCL6

DLBCL / cHL (NS)

+ IPI, R-IPI, L-IPI, stb; **bcl-2, p53, Ki67, CD5, MUM1, Cd2, bcl-6, TIL, stroma 1-2, stb**

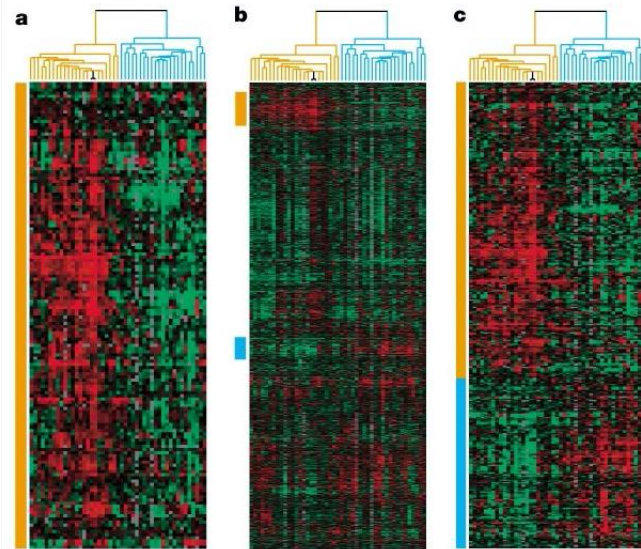
DLBCL heterogén betegség



DLBCL molekuláris sejtteredet meghatározása

Alizadeh et al., Nature 2001

Figure 3: Discovery of DLBCL subtypes by gene expression profiling.



GC B-like DLBCL

Activated B-like DLBCL

GCB

56%

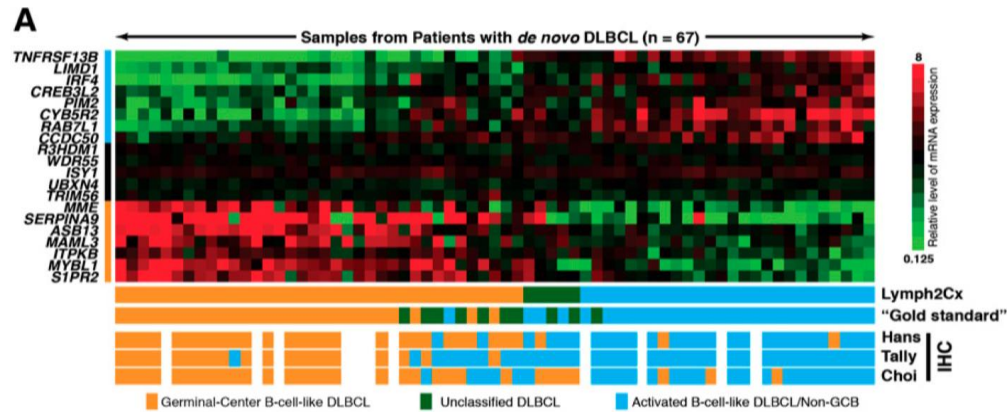
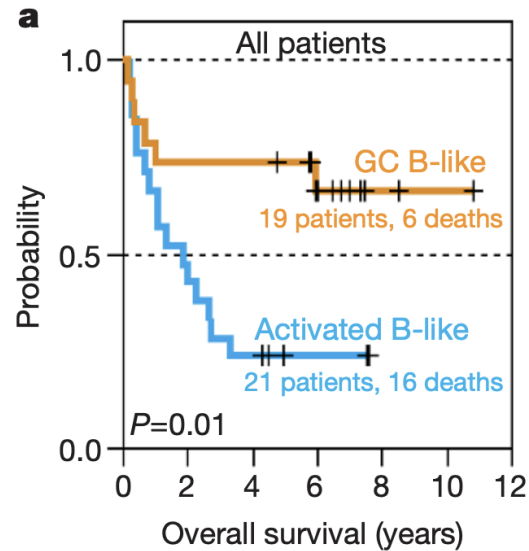
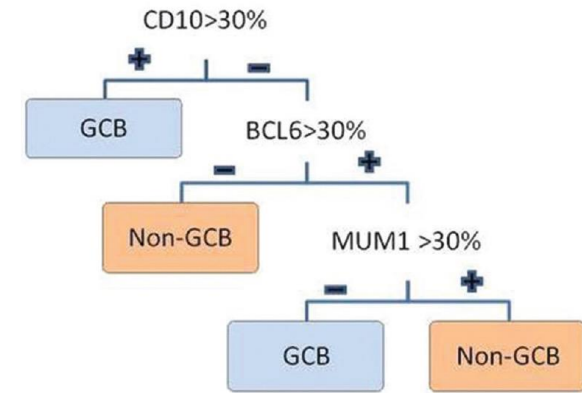
Unclassified

12%

ABC

32%

Hans algoritmus



nanoString
TECHNOLOGIES



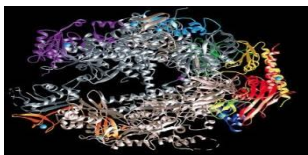
Lymph2Cx
Scott et al., Blood 2014

„Minden bogár.....” minden double/tripple hit double expressor, de nem minden double/tripple expressor double hit



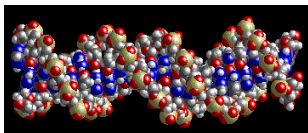
DLBCL / HGBL

A DLBCL onkogenezisének útvonalai



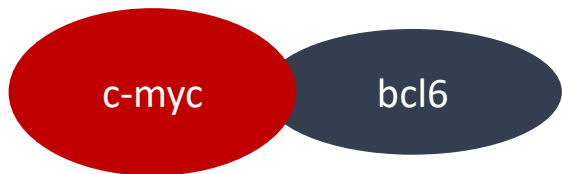
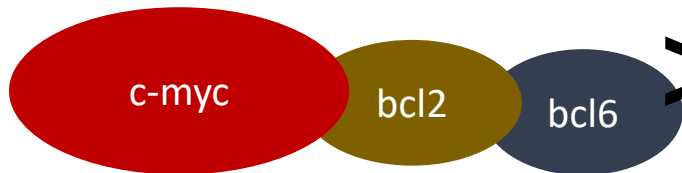
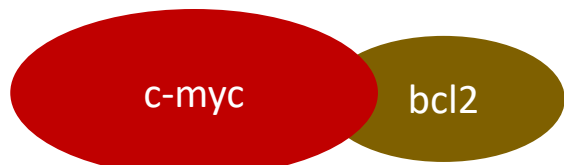
double/tripple expressor

fehérje expresszió **IHC**

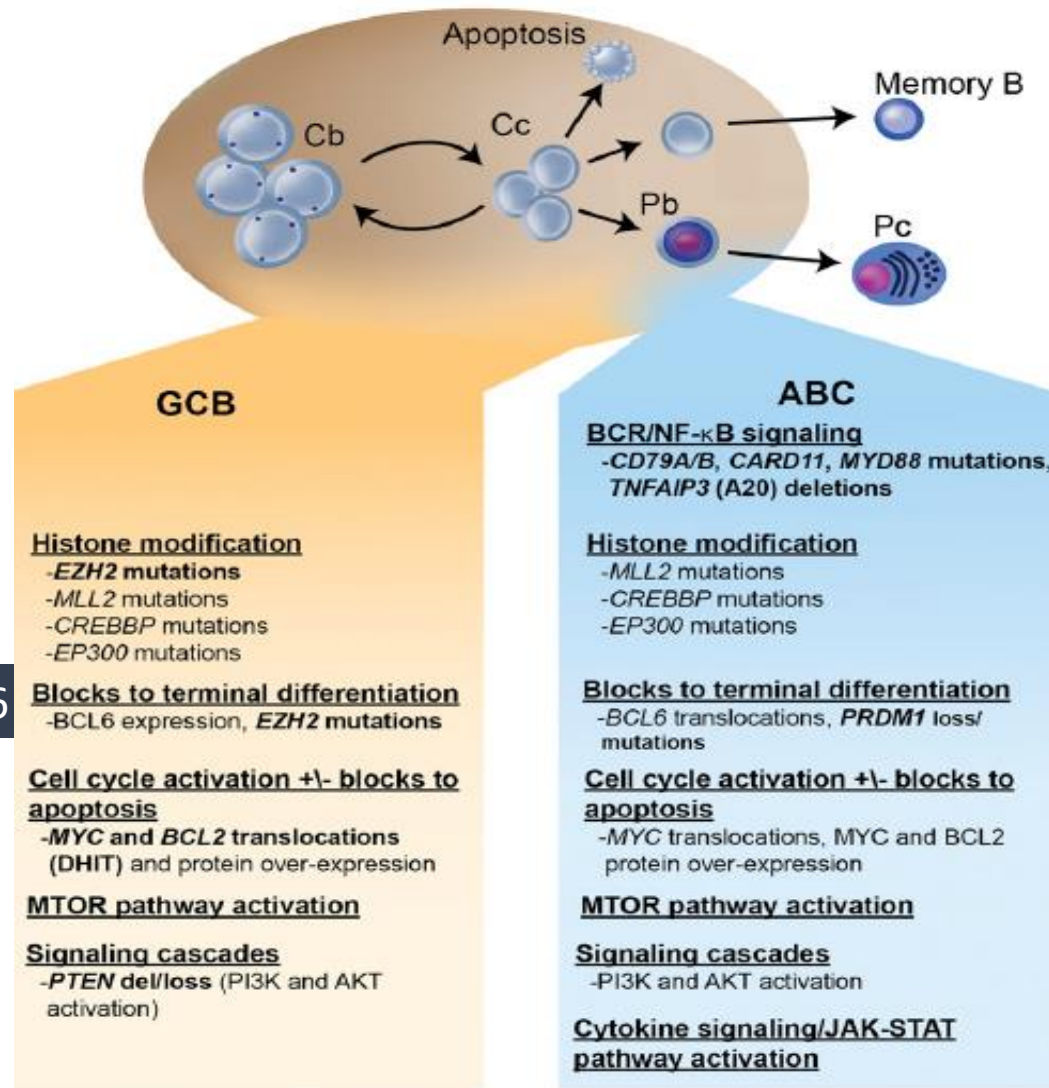


double/tripple hit

génátrendeződés **FISH**



Cut off : c-myc >40%, bcl2 >50%



Histone modification

- EZH2 mutations
- MLL2 mutations
- CREBBP mutations
- EP300 mutations

Blocks to terminal differentiation

- BCL6 expression, EZH2 mutations

Cell cycle activation +/- blocks to apoptosis

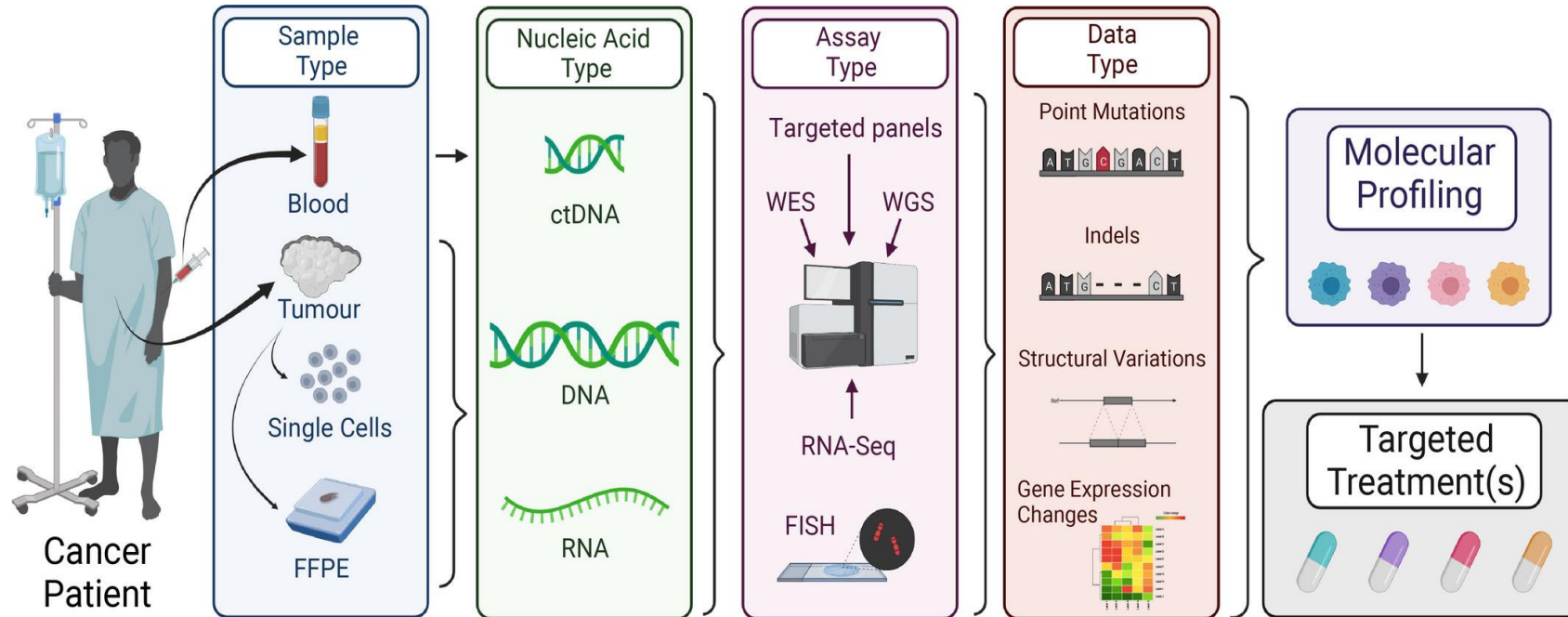
- MYC and BCL2 translocations (DHIT) and protein over-expression

MTOR pathway activation

Signaling cascades

- PTEN del/loss (PI3K and AKT activation)

DLBCL genomikai komplexitásának feltérképezése



Transzkripció profilozás

DHITsig+ – Ennishi és mtsai. JCO 2019

MHG – Sha és mtsai. JCO 2019

Mutáció alapú profilozás

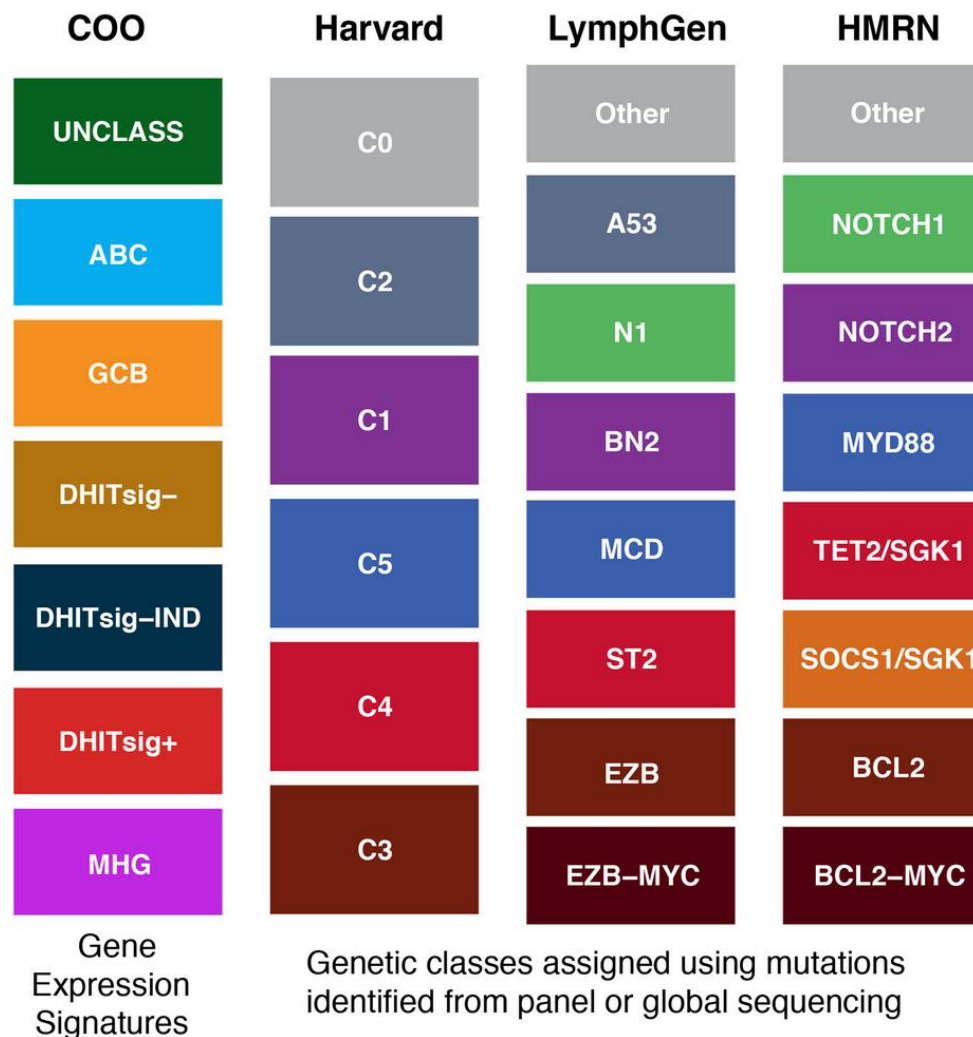
Harvard classifier – Chapuy és mtsai. Nat Med 2018

HMRN (Cambridge) – Lacy és mtsai. Blood 2020

LymphGen (NCI) – Wright és mtsai. Cancer Cell 2020

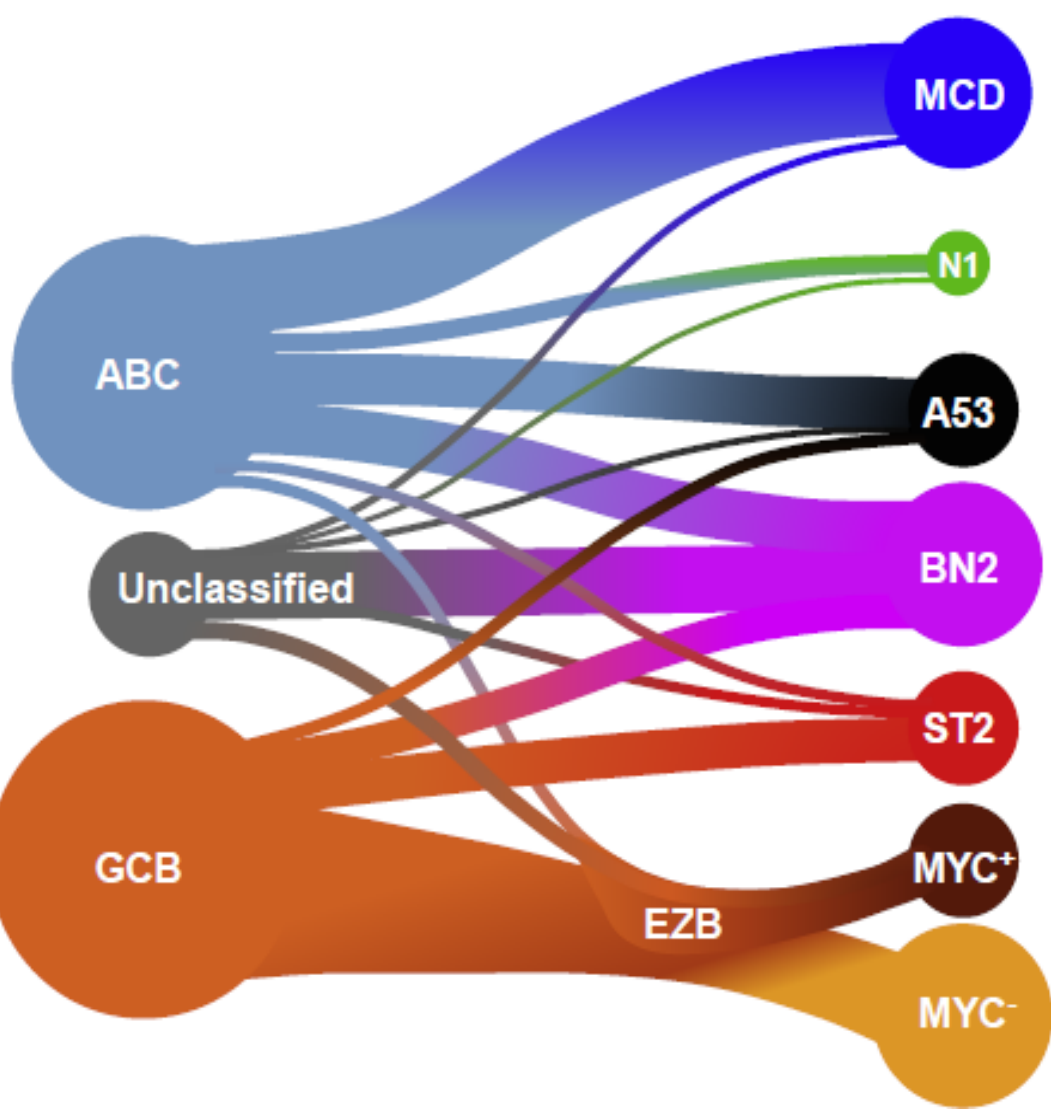
Molekuláris klasszifikáció DLBCL-ben

- Klasszifikációs rendszerek folytonos fejlesztés alatt – **dinamikusan változó terület**
- Cell of origin (COO): génexpressziós mintázatok alapján
- Harvard (Chapuy et al. 2018): felügyelet nélküli klaszterezés, 5 genetikai alcsoportot fedett fel (C1-C5)
- LymphGen (Wright et al. 2020): 6 eltérő genetikai alcsoport
- HMRN – Cambridge (Lacy et al. 2020): nagy számú DLBCL FFPE mintából 6 eltérő alcsoport



DLBCL subtypes: Implications for pathogenesis and therapy

Improvements in our understanding of DLBCL subtypes will support tailored treatment in the future



Prevalence	5-year OS	Genetic themes	Genetically related lymphomas	Gene expression signatures	Potential therapeutic targets
8.7%	40% (All) 37% (ABC)	My-T-BCR-dependent NF-κB Immune evasion-MHC class I Cell survival – BCL2 expression Altered B Cell differentiation G1-S cell cycle/p53 checkpoint BCR: IgM >> IgG: IgV _H 4-34**	Primary extranodal DLBCL Transformed WM	B-cell activation NF-κB IRF4 Myc Proliferation	BCR-dep. NF-κB P13 kinase mTORC1 BCL2-BCLX-MCL JAK1 IRAK4 IRF4
1.7%	27% (All) 22% (ABC)	NOTCH1 signaling Altered B cell differentiation BCR: IgM > IgG	NOTCH1-mutant CLL	NOTCH Quiescence Plasma cell T cell-myeloid-FDC	NOTCH1 Immune checkpoint
5.8%	63% (All) 33% (ABC) 100% (GCB)	TP53 inactivation damage Aneuploidy Immune evasion – B2M loss BCR: IgM >> IgG: IgV _H 4-34**	–	p53 Immune low	BCR-dep. NF-κB
13.3%	67% (All) 76% (ABC) 100% (GCB) 38% (UC)	NOTCH2 signaling Altered B cell differentiation BCR-dependent NF-κB Immune evasion – CD70 loss Proliferation – Cyclin D3 BCR: IgM >> IgG: IgV _H 4-34**	MZL Transformed MZL	B cell activation NF-κB NOTCH Proliferation	BCR-dep. NF-κB P13 kinase mTORC1 BCL2 NOTCH2
6.4%	84% (All) 81% (GCB)	JAK/STAT3 signaling NF-κB P2RY8 – GNA13 inactivation Altered B cell differentiation BCR: IgM >> IgM	NLPHD THRLBCL	GC B cell P13K signaling JAK2 signaling Glycolysis Stromal	P13 kinase JAK2
5.9% (MYC+) 17.6% (MYC-)	48% (MYC+) 82% (MYC-)	Chromatin modification Anti-apoptosis P13 kinase signaling S1PR2 – GNA13 inactivation Altered T _{PH} interactions MYC (EZB-MYC+) BCR: IgM >> IgM	FL Transformed FL BL (EZB-MYC+)	GC LZ (MYC-) GC IZ (MYC-) BCL6 (MYC+) TCF3 (both) T _{PH} cells (MYC-) Stromal (MYC-) Immune low (MYC+)	P13 kinase mTORC1 EZH2 BCL2-MCL1

A Propensity Score-Adjusted Comparison of Lenalidomide + R-CHOP versus R-CHOP for MYC-Rearranged DLBCL

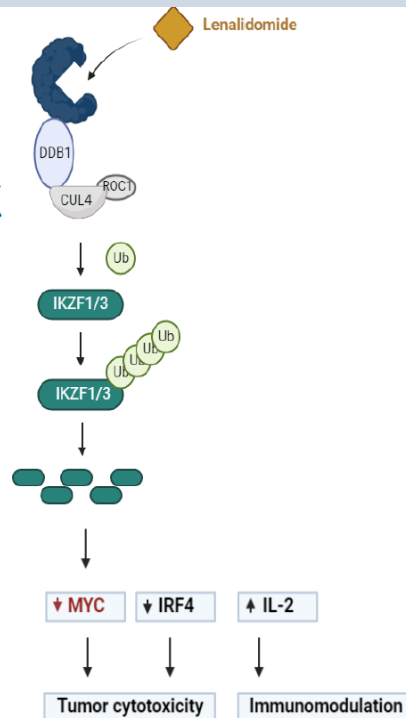
Vera de Jonge, Erik van Werkhoven, Avinash Dinmohamed, Marcel Nijland, Aeilko Zwinderman, Patrick Bossuyt, Martine Veldhuis, Emma Rutten, Rogier Mous, Joost Vermaat, Yorick Sandberg, Eva de Jongh, Yavuz Bilgin, Rinske Boersma, Harry Koene, Marie Jose Kersten, Daphne de Jong, Martine Chamuleau

December 12, 2022
64th ASH Annual Meeting



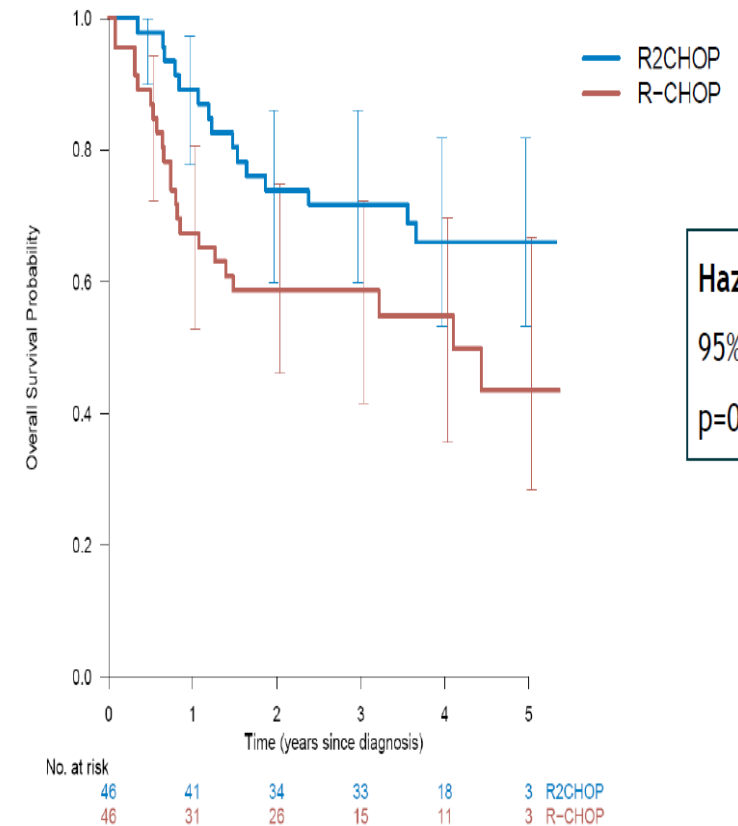
Lenalidomide is a promising drug for MYC-R DLBCL by downregulating MYC

- Oral immunomodulatory drug (IMiD)
- Promising activity in relapsed DLBCL^{1,2,3} and elderly patients with DLBCL⁴
- Overcomes adverse effects of non-germinal center B-cell (ABC) phenotype DLBCL⁵



1. Wiernik PH et al., *JCO* 2008. 2. Ivanov V et al., *Leuk Lymphoma* 2010. 3. Witzig TE et al., *Ann Oncol* 2011. 4. Vitolo U et al. *Lancet Oncol* 2014 5. Nowakowski GS. *JCO* 2015

R2CHOP indicates an improved overall survival 1:1 matching

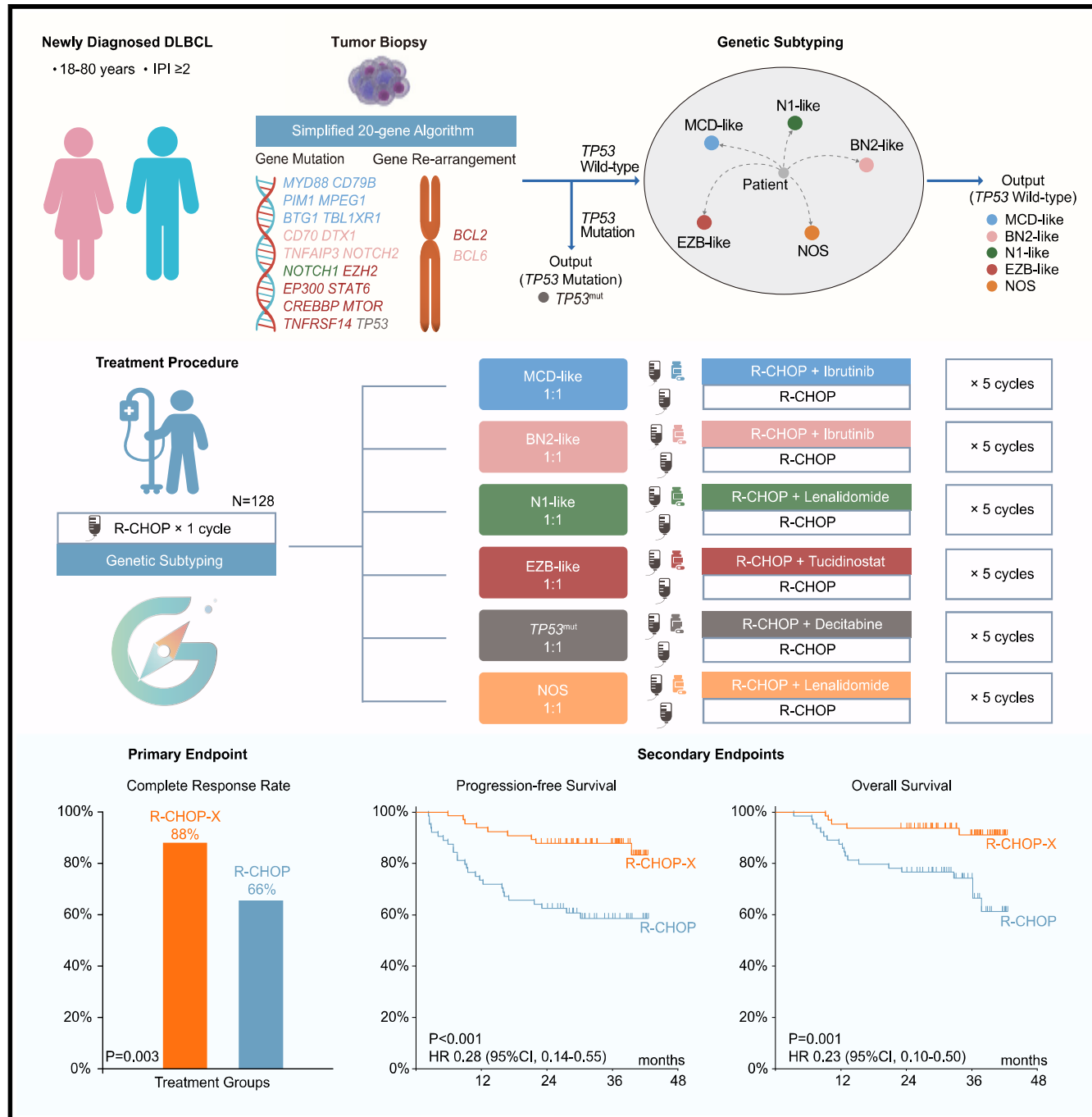


Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: The randomized GUIDANCE-01 trial

Mu-Chen Zang et al. Cancer Cell 41, 1-12, 2023 Oct 9.

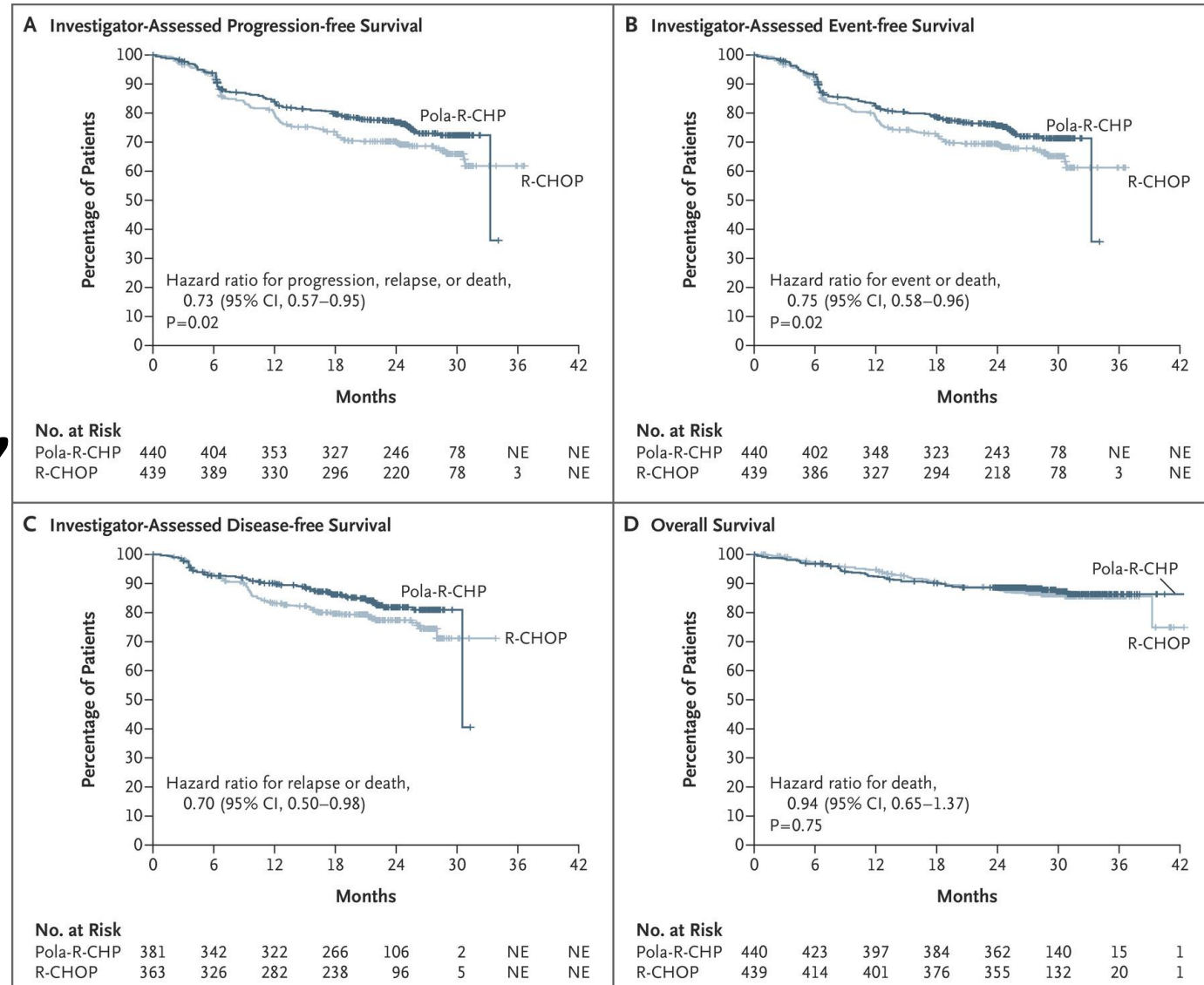
Mégis van X-FAKTOR első vonalban?!

MCD, BN2 – IBRUTINIB
N1, NOS – LENALIDOMID
TP53 – DECITABIN
EZB - TUCIDINOSTAT (chidamide)

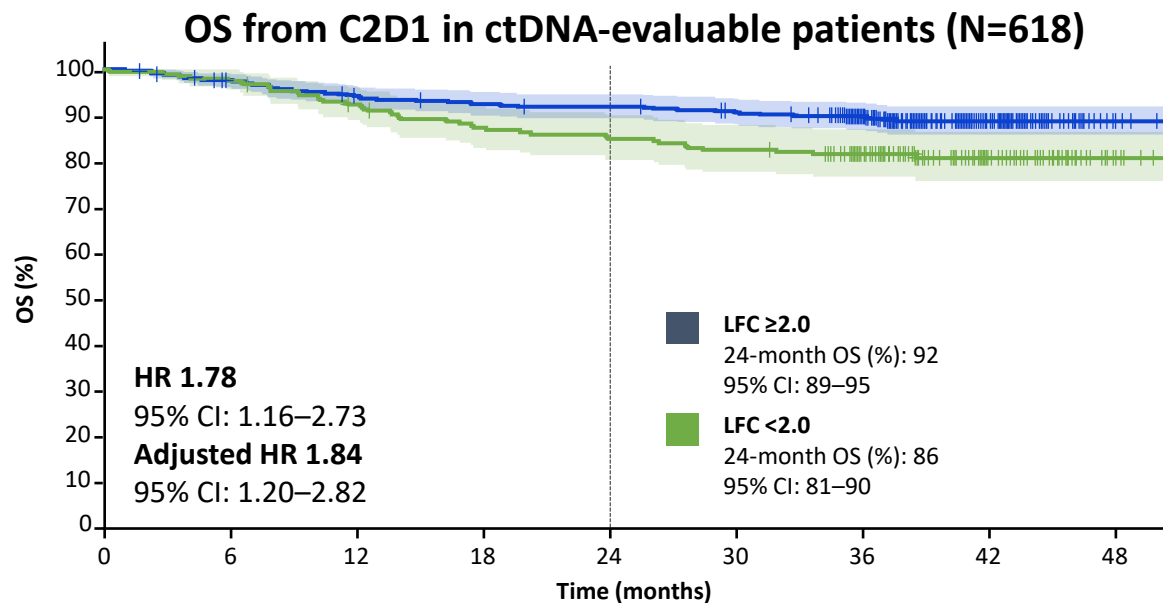
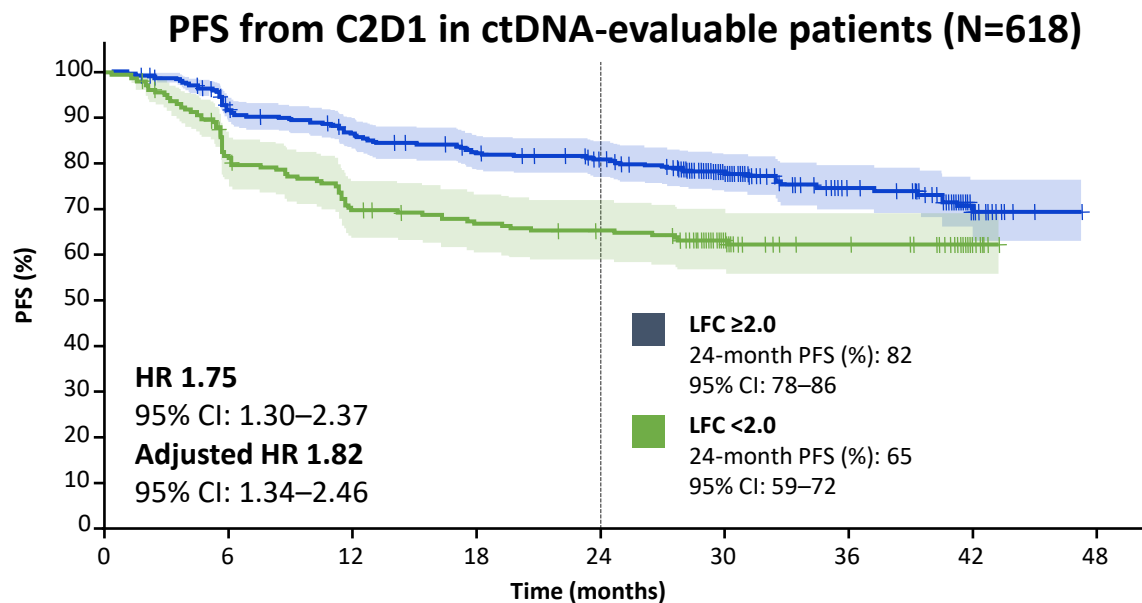


Polatumab Vedotin-R-CHP vs R-CHOP elsővonalbeli kezelés DLBCL-ben (POLARIX study)

A Pola-R-CHP PFS előnye az R-CHOP-val szemben hosszabb követési idő mellett is megmaradt(2-éves Δ PFS: 6.5%), de a teljes túlélés hasonló maradt a kezelési karok között!



A ctDNA log-fold change of 2.0 at C2D1 was validated as a prognostic biomarker in 1L DLBCL in POLARIX !!!!



No. of patients at risk									
LFC ≥ 2.0	409	367	342	322	304	180	106	25	0
LFC < 2.0	209	167	141	132	127	76	52	12	0

No. of patients at risk									
LFC ≥ 2.0	409	393	377	369	366	358	301	112	7
LFC < 2.0	209	204	191	179	174	169	143	65	9

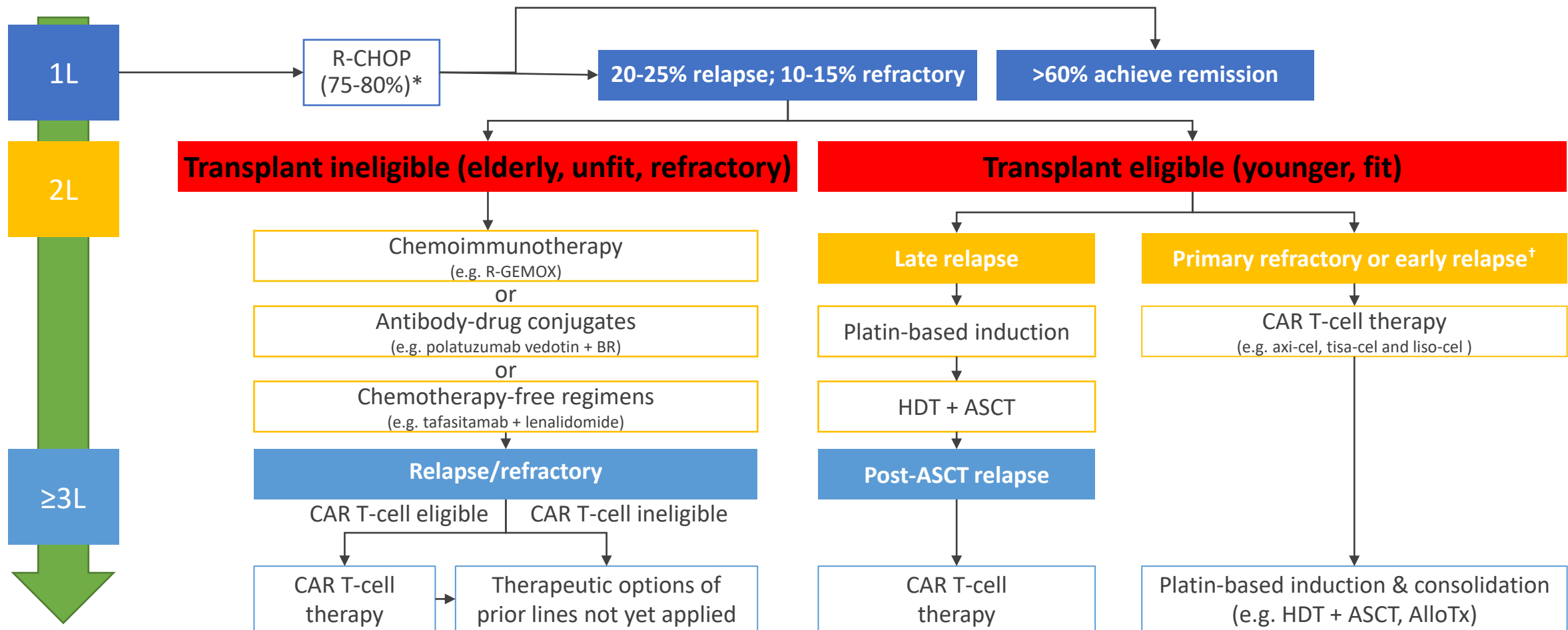
	24-month PFS, % (95% CI)		HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
	LFC < 2.0	LFC ≥ 2.0		
Pola-R-CHP (n=319)	68 (60–78)	82 (77–87)	1.63 (1.06–2.50)	1.67 (1.08–2.59)
R-CHOP (n=299)*	62 (53–72)	82 (76–87)	1.90 (1.25–2.89)	2.05 (1.34–3.14)

	24-month OS, % (95% CI)		HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
	LFC < 2.0	LFC ≥ 2.0		
Pola-R-CHP (n=319)	87 (80–93)	91 (87–95)	1.36 (0.75–2.47)	1.32 (0.72–2.40)
R-CHOP (n=299)*	84 (78–92)	93 (90–97)	2.40 (1.29–4.47)	2.64 (1.40–4.95)

*Three patients were censored between C1D1 and C2D1, and were therefore not included in this analysis.

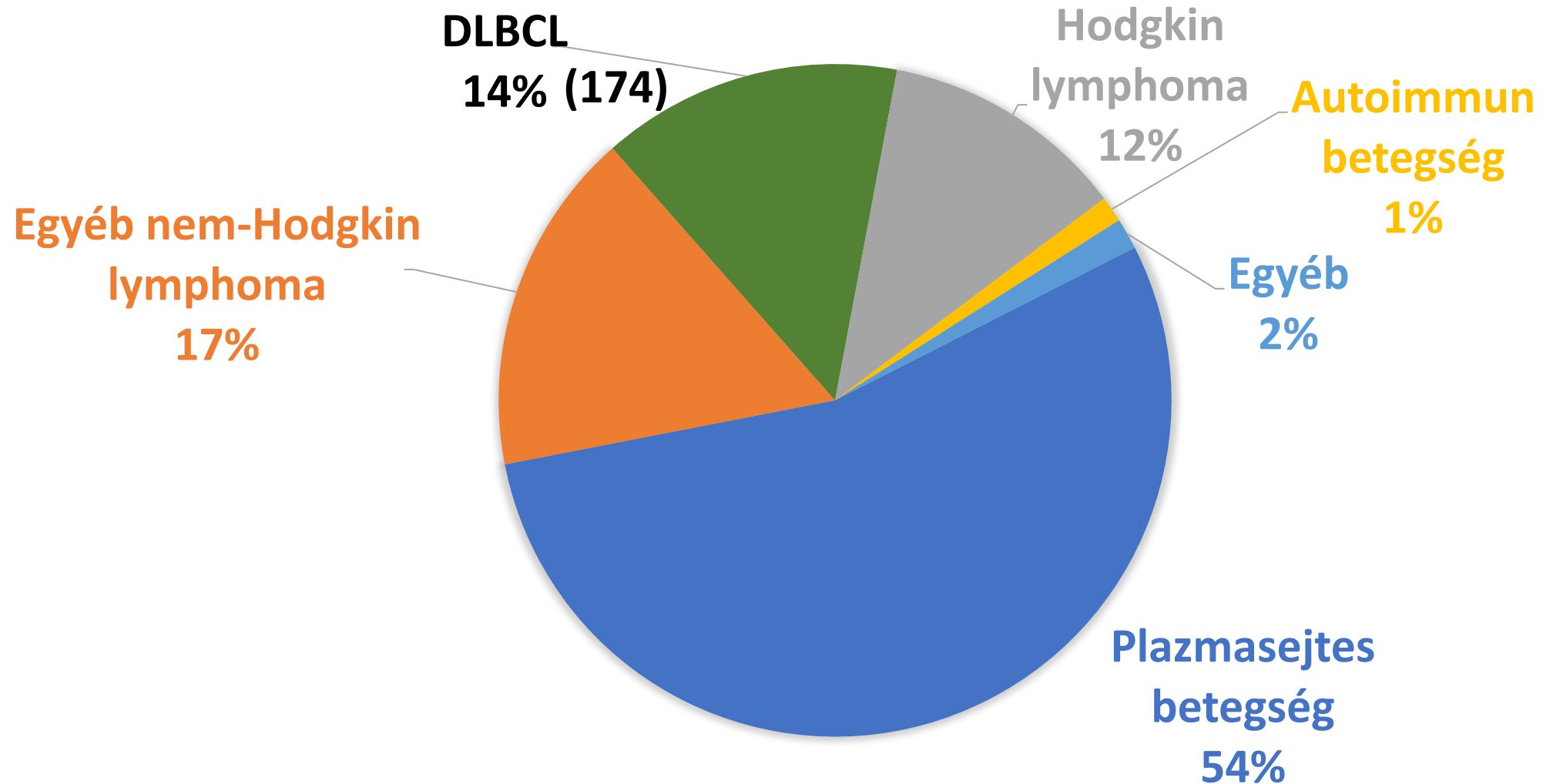
Analysis based on the BEP. Relationships between ctDNA and PFS and OS were evaluated using univariate and multivariate Cox regression. Adjusted HRs are reported for Cox regression including the study stratification factors (geographic region, baseline IPI score, bulky disease status), age >60 years, and cell of origin.

DLBCL kezelési algoritmus

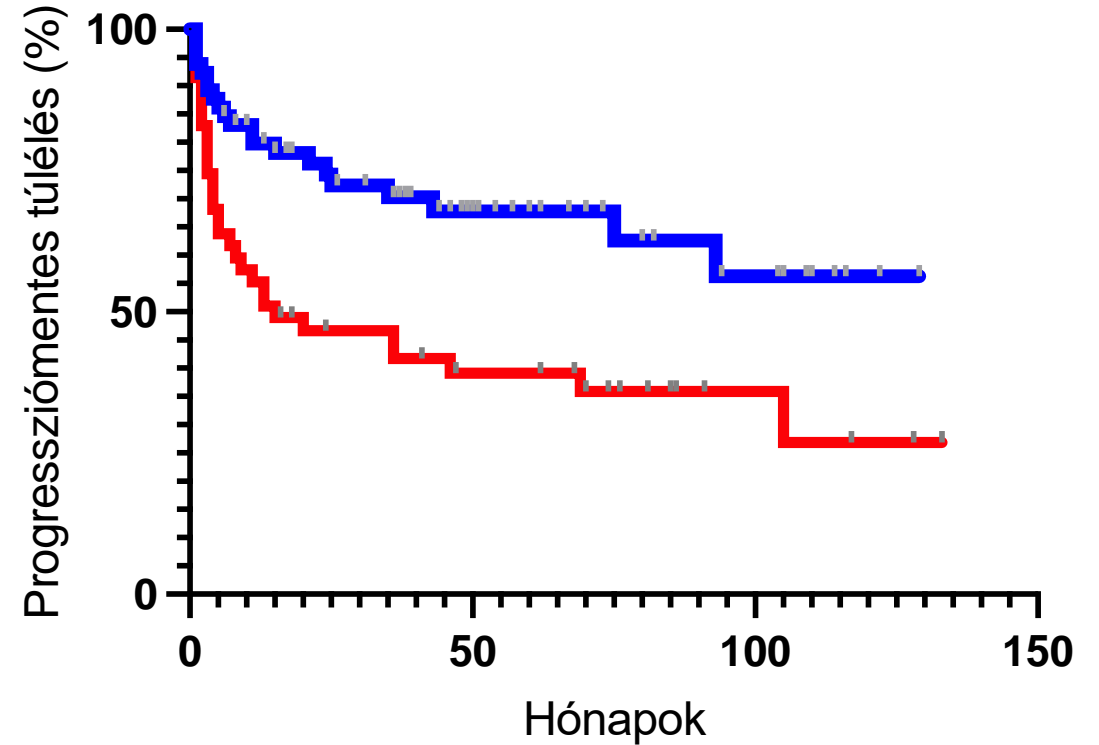
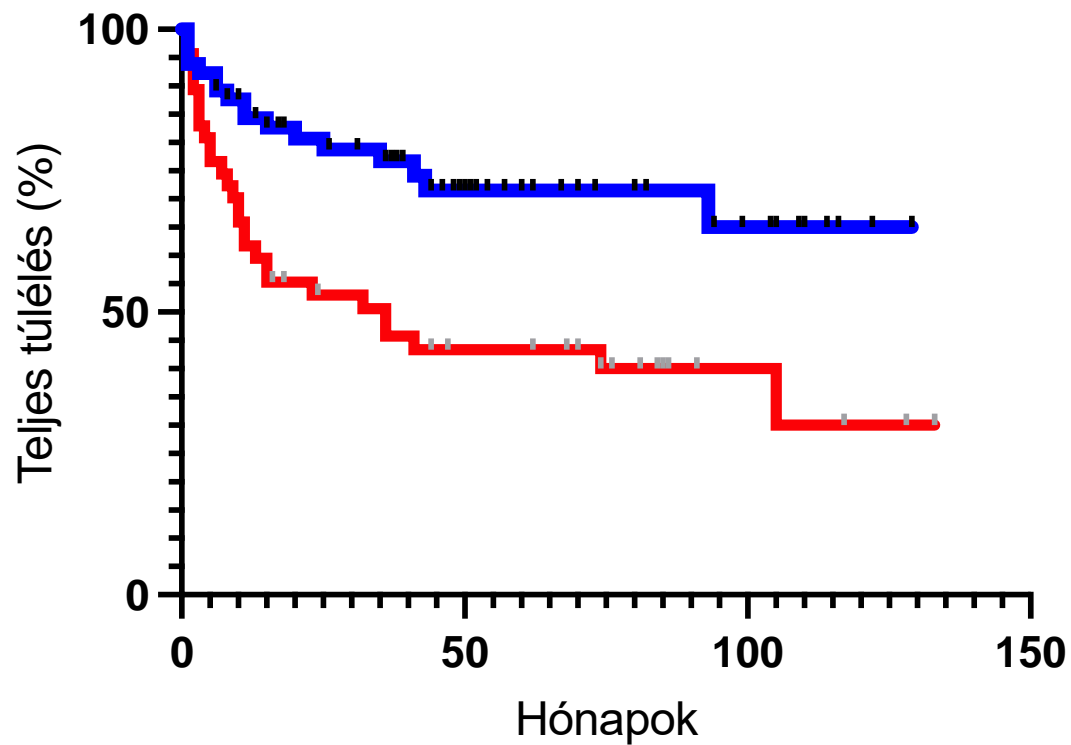


* 20-25% of patients are not candidates for R-CHOP because of poor fitness related to age, coexisting medical conditions, or cardiac dysfunction. † within 12 months of completion of first-line treatment. AlloTx, allogeneic stem cell transplantation; ASCT, autologous haematopoietic stem cell transplantation; axi-cel, axicabtagene ciloleucel; BR, bendamustine and rituximab; CAR, chimeric antigen receptor; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; HDT, high-dose therapy; L, line; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; R-GemOx, rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin; tisa-cel, tisagenlecleucel.

Autológ haematopoeticus őssejt átültetés diagnózis szerint Tanszékünkön 2003-2023 október (No-1207)

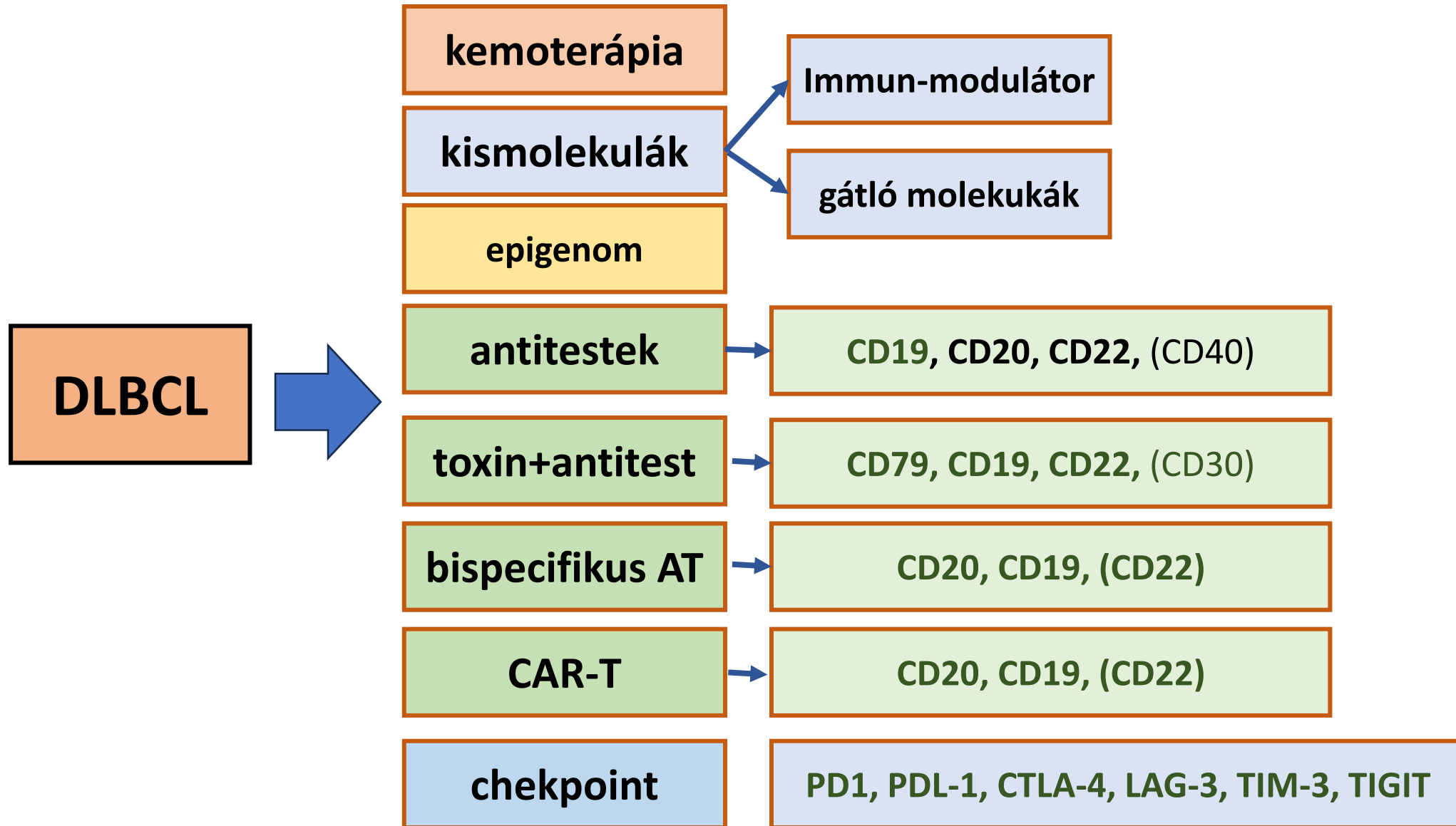


2010-2023 között transzplantált PET/CT-vel vizsgált DLBCL-es betegeink (n=135) túlélése



— PET/CT negatív (KMR)
— PET/CT pozitív

DLBCL kezelési lehetőségei



Primer R/R DLBCL

TX-ra alkalmas ?

Fit

Nem fit

Primer refracter vagy ultra high risk DLBCL

Korai relapsus

Késői relapsus

Van elérhető CAR-T kezelés ?

Igen

Nem

CAR-T (2L)
(axi-cel, liso-cel)

Van elérhető CAR-T
kezelés ?

CAR-T (2L liso-cel)

Klinikai vizsgálat
(Bispecifikus)
Pola-BR
Tafa-Len
Loncastximab
R-GemOx

Igen

Nem

CAR-T (3L)
(axi-cel, liso-cel,
tisa-cel)

Salvage kemoterápia

Nem jól reagál

CMR

Autológ TX

Ha elsővonalra nem gyógyul a DLBCL, akkor
“Majdnem minden út a CAR-T-hez vezet legalábbis
külföldön !”

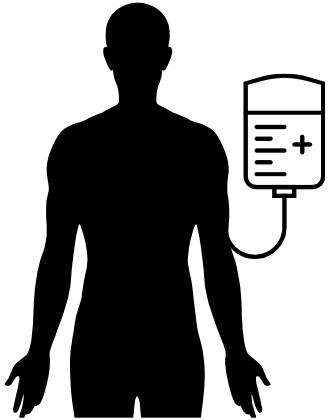
Itthoni valóság: Azt adjuk, ami elérhető (elmélet és
gyakorlat nagyon messze van egymástól !

Olcább lenne az elsővonalban meggyógyítani

Az autológ CAR T-sejt terápia alapja, kivitelezése

Leukapheresis

Collect patient's white blood cells

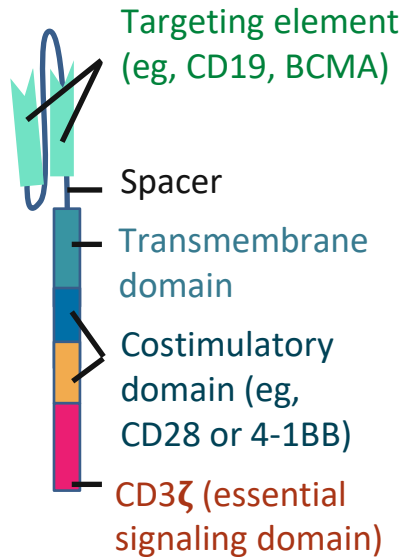
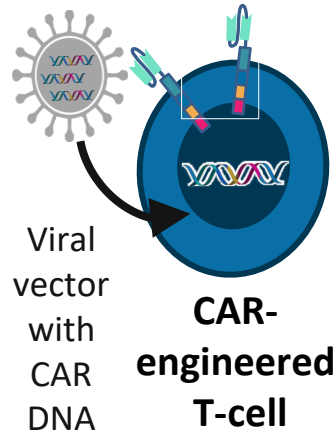


Manufacturing

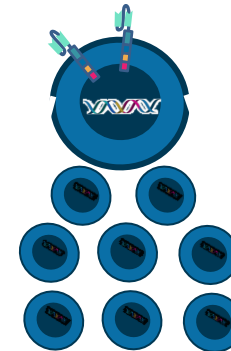
Isolate and activate T-cells



Engineer T-cells with CAR gene

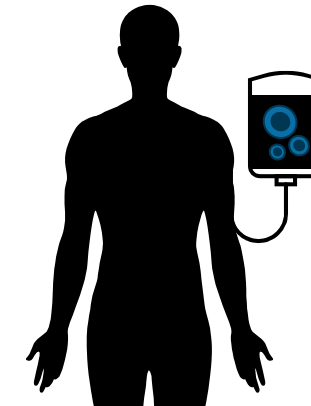


Expand CAR T-cells



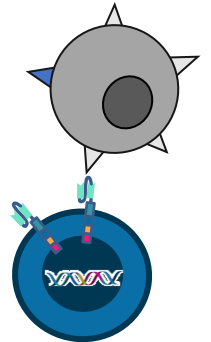
Infusion

Infuse same patient with CAR T-cells



Activity

eg, CD19, BCMA



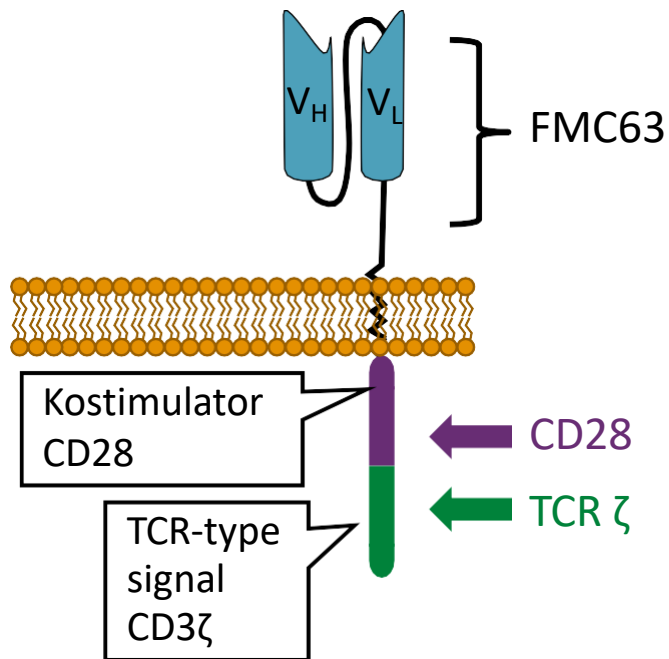
Median manufacturing time: 17-28 days

Patients undergo lymphodepleting (and possibly salvage/bridging) therapy

CD19-célzott CAR T-sejt termékek

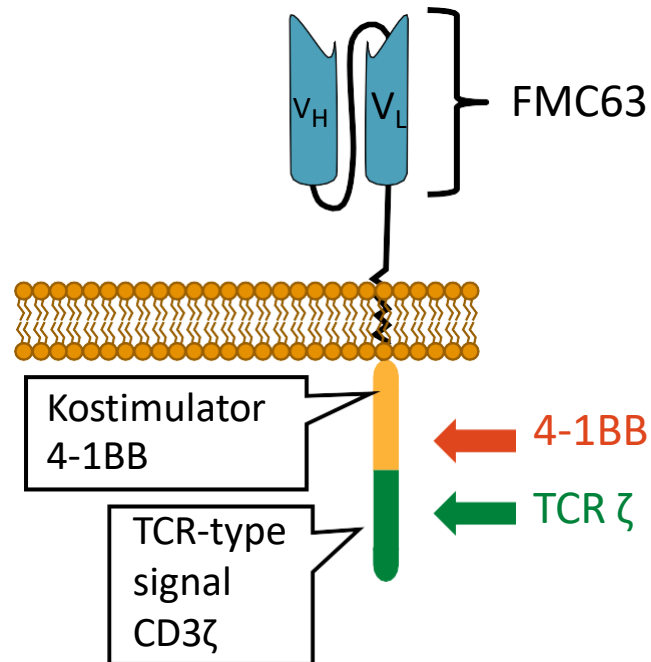
Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel)

- CD28 kostimuláció
- Második generáció



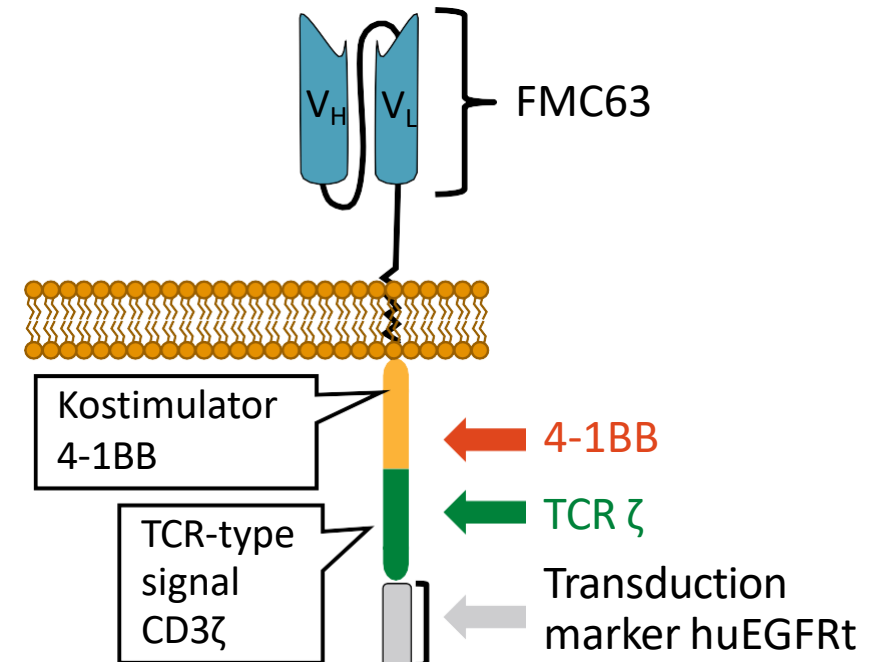
Tisagenlecleucel (Tisa-cel)

- 4-1BB kostimuláció
- Második generáció



Lisocabtagene Maraleucel (Liso-cel)

- 4-1BB kostimuláció
- Második generáció

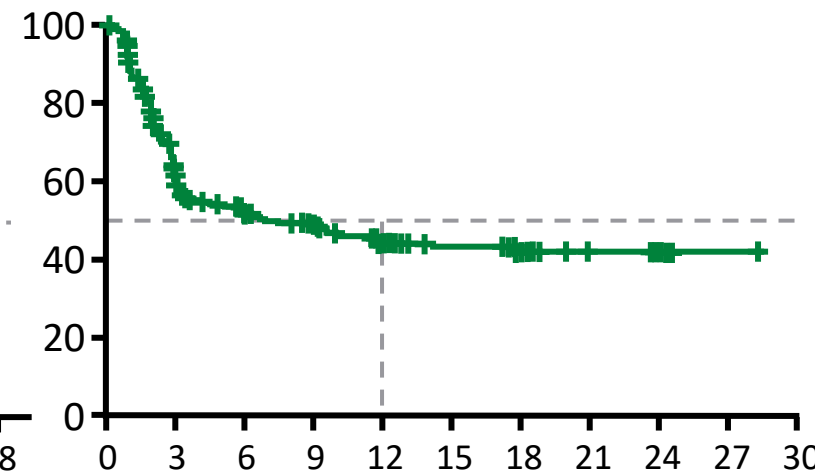
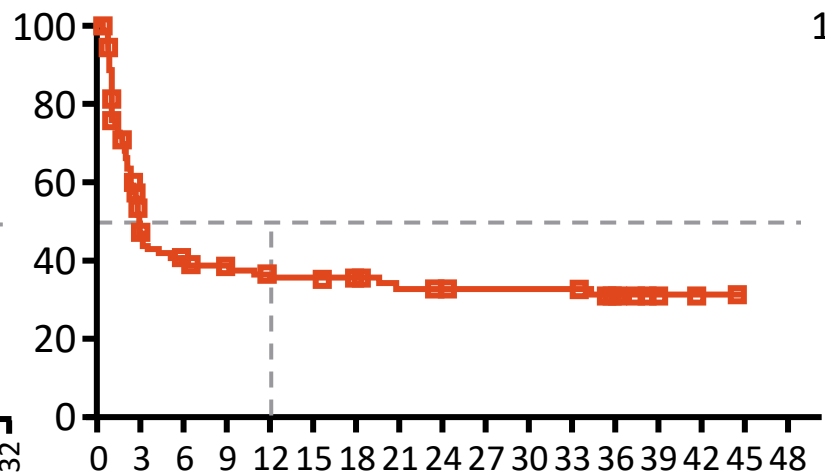
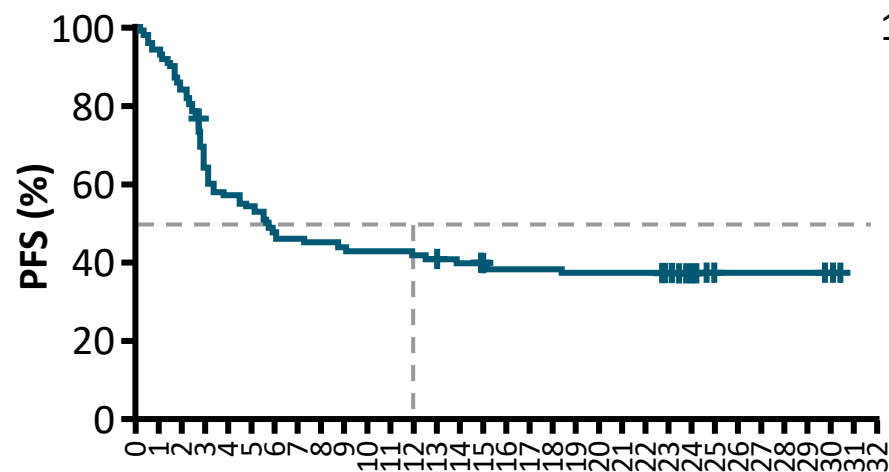
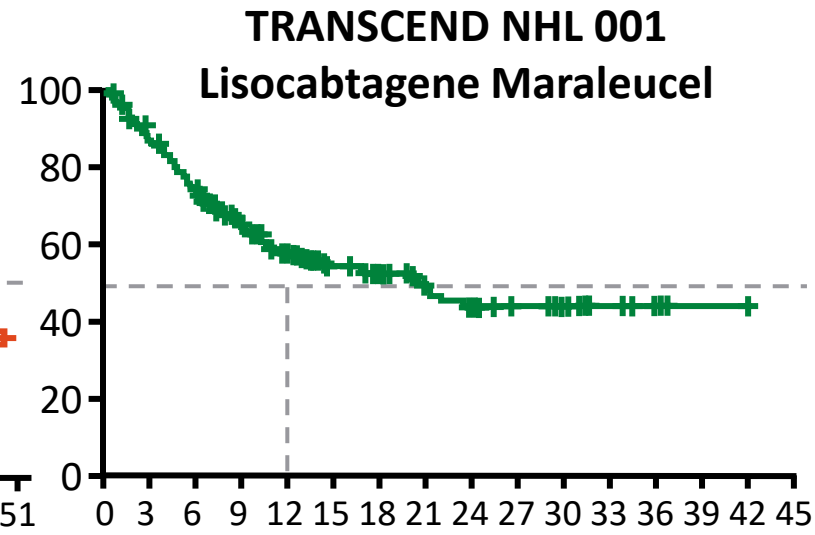
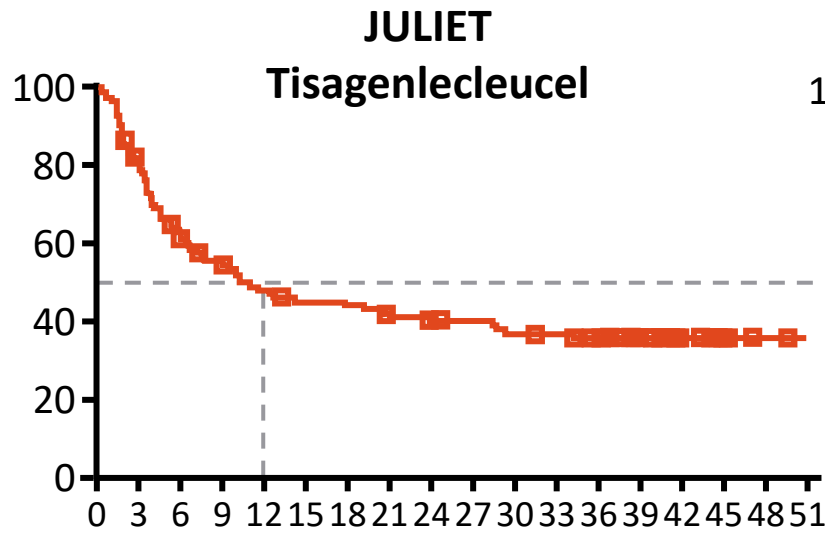
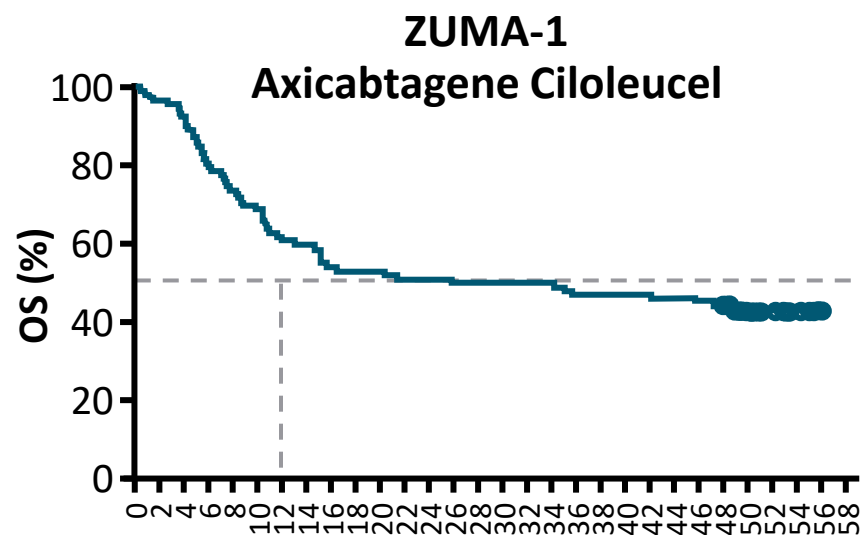


3 különböző CD19_xCD3 CART kezelés lymphomában

Table 1 Results from Pivotal CD19 CAR T-cell clinical trials

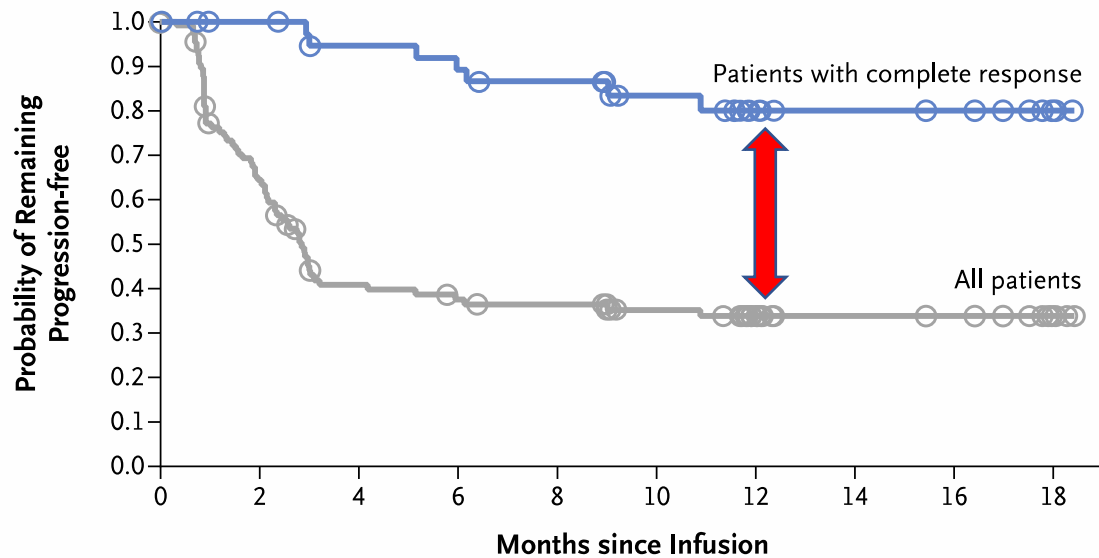
Characteristic	ZUMA-1 ^{1,8}	JULIET ²	TRANSCEND ⁴
Cellular therapy	axi-cel	tisa-cel	liso-cel
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
Number (enrolled/treated)	119/108	165/115	342/268
Median age (range), yr	58 (23-76)	56 (22-76)	63 (18-86)
Prior autoSCT	21%	49%	33%
Bridging therapy	0%	92%	59%
Median turnaround time between apheresis and infusion, d	17	54	24
Best response (ORR/CR) rate	83%/58%	52%/40%	73%/53%
1-yr PFS (of infused patients)	44%	35%	44%
1-yr OS (of infused patients)	59%	49%	58%
≥ Grade 3 CRS	11%*	22%†	2%*
≥ Grade 3 NT	32%	12%	10%

Harmadvonalbeli anti-CD19 CAR T-sejt terápiás vizsgálatok DLBCL-ben

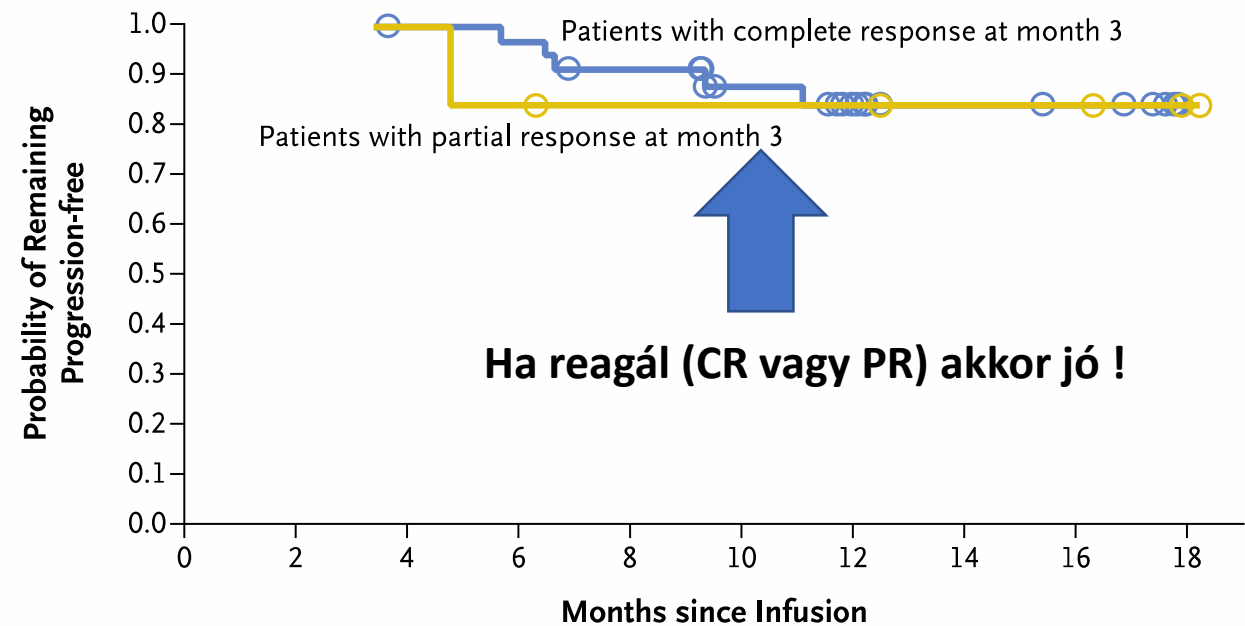


Azok járnak igazán jól, akik CR/PR-be kerülnek JULIET– tisacel - PFS

B Progression-free Survival



Progression-free Survival among Patients with a Response

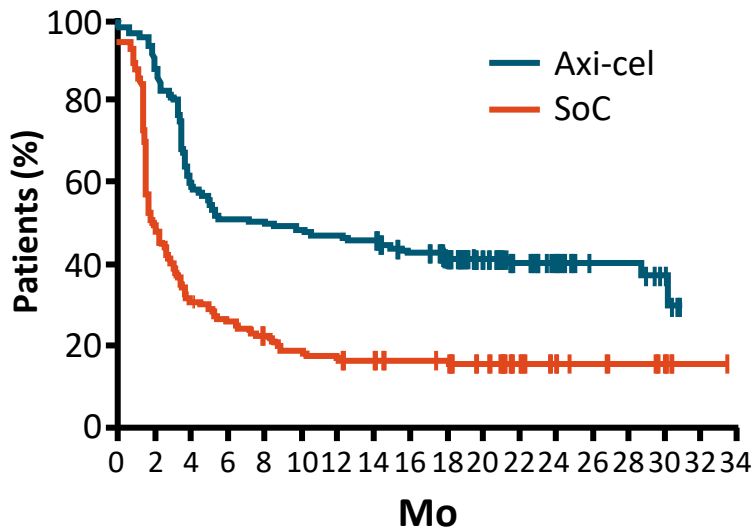


Másodvonalbeli anti-CD19 CAR T-sejt terápia vizsgálatok DLBCL-ben (EFS)

ZUMA-7

Axi-Cel
(n = 180) **SoC**
(n = 179)

Median, mo (95% CI) 8.3 (4.5-15.8) 2.0 (1.6-2.8)
 HR (95% CI) 0.40 (0.31-0.51)
 P value <.0001

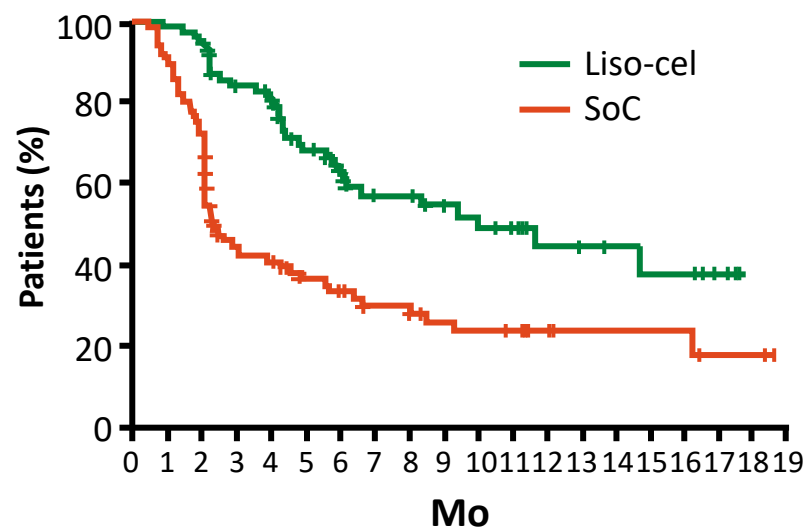


Median follow-up: 24.9 mo

TRANSFORM

Liso-Cel
(n = 92) **SoC**
(n = 92)

Median, mo (95% CI) 10.1 (6.1-NE) 2.3 (2.2-4.3)
 HR (95% CI): 0.349 (0.229-0.530)
 P value <.0001

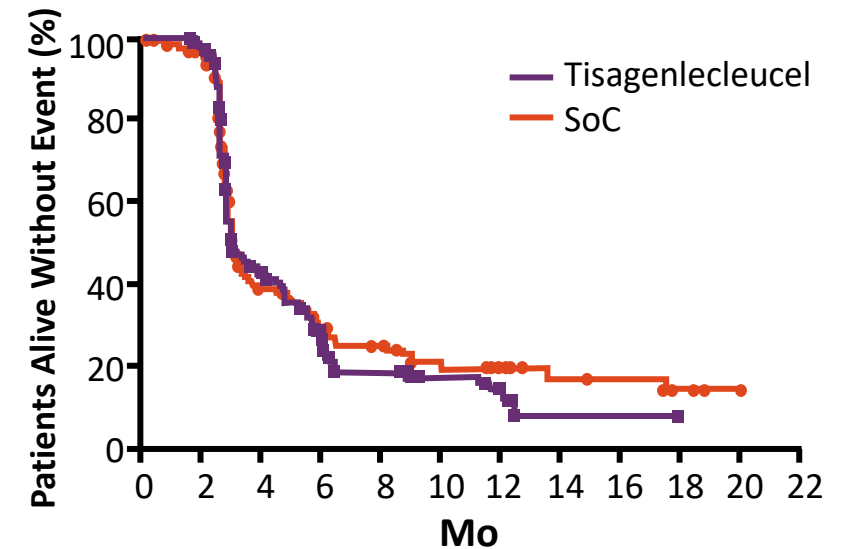


Median follow-up: 6.2 mo

BELINDA

Tisa-Cel
(n = 162) **SoC**
(n = 160)

Median, mo (95% CI) 3.0 (2.9-4.2) 3.0 (3.0-3.5)
 HR (95% CI) 1.07 (0.82-1.40)
 P value .61



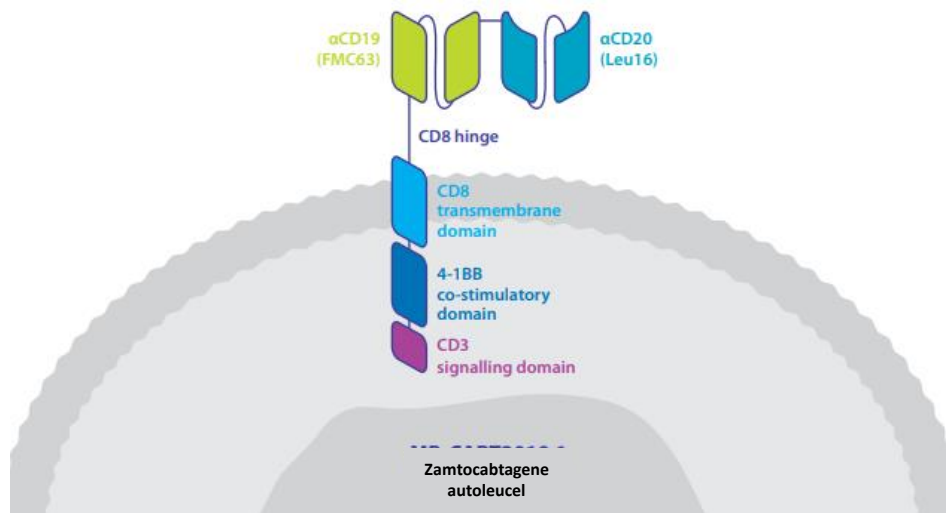
Median follow-up: 10 mo

Locke. NEJM. 2022;386:640. Locke. ASH 2021. Abstr 2. Kamdar. Lancet. 2022;399:2294.
 Kamdar. ASH 2021. Abstr 91. Bishop. NEJM. 2022. 386:629. Bishop. ASH 2021. Abstr LBA-6.



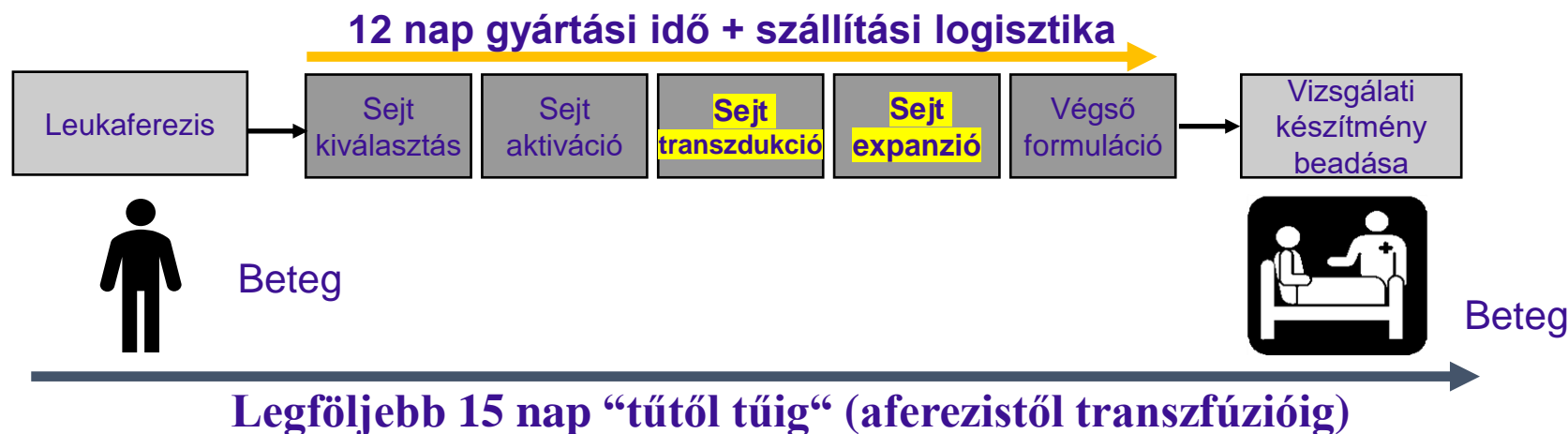
Miltényi DALY 2-EU V7 Protokoll: A vizsgálat felépítése: - két nyílt kar: kezelt és kontroll, a kontrollkarról a kezelési karra átkereszteződési lehetőséggel:

Zamtocabtagene autoleucel (MB-CART2019.1) Előállítás áttekintése:

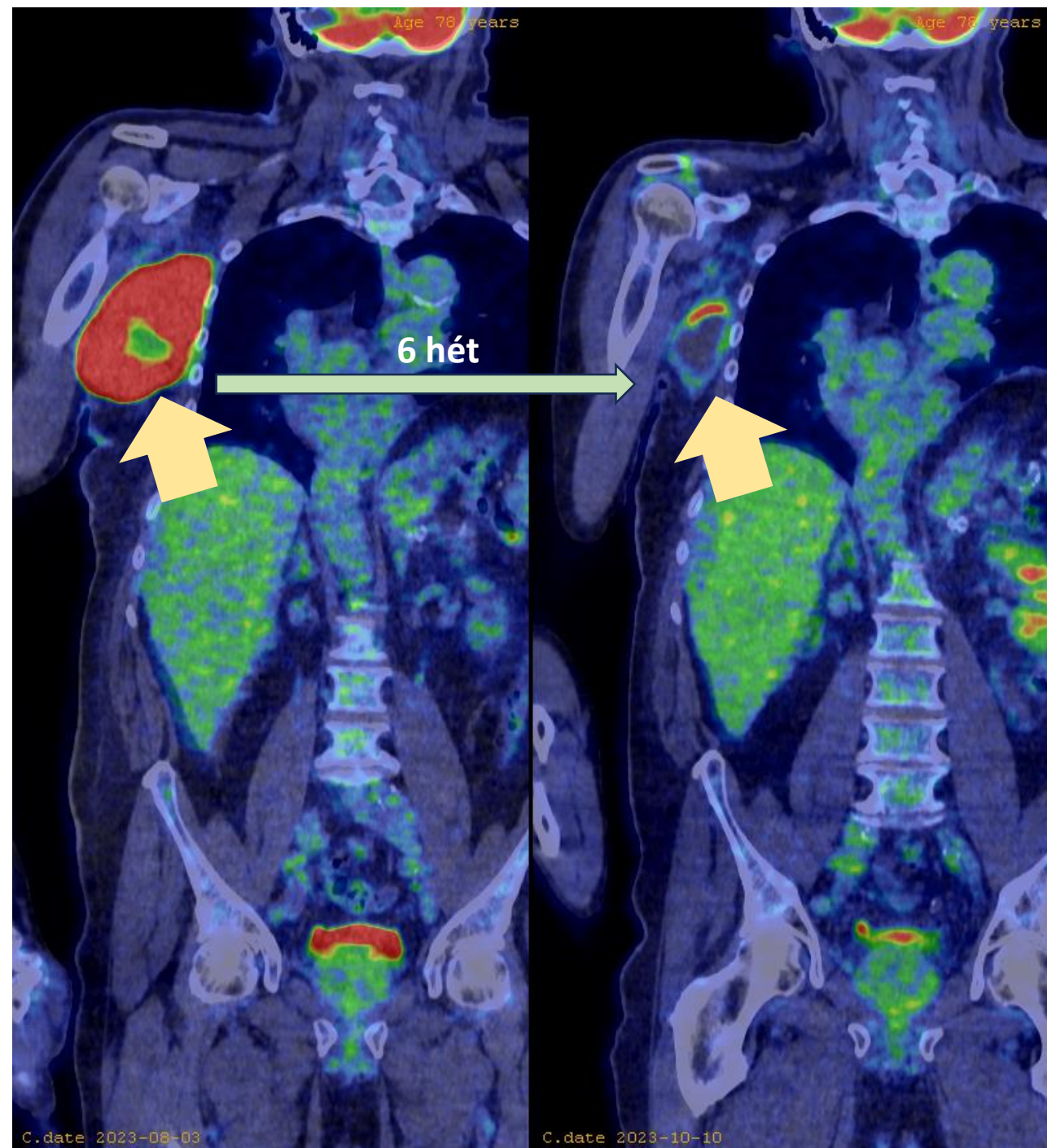


Illusztráció: CAR felépítés, Zamtocabtagene autoleucel

- DALY = Dual Anti-Lymphoma treatment
- Gyártás: központi gyártóhelyen, Miltényi Prodigy platformon
- CD4/CD8 sejtek kerülnek **dúsítás**ra, autológ, **friss**, nem-krioprezervált leukaferézisből
- **Transzdukció** lentivirális vektorral, amely második-generációs kiméra-antigén-receptort kódol, ami a CD20-at és a CD19-et célozza meg, + 4-1BB kostimulátoros és CD3ζ stimulátoros doméneket.



leucel is an investigational medicinal product and is not approved for therapeutic use in any country.



75 éves refrakter DLBCL-es (non-GC) másodvonalbeli Zamto-cell CAR-T sejtes kezelése

Első kontroll PET/CT 6 hét után történt

A látható tumortömeg jelentősen regrediált.

PET/CT: PMR, DS 5
LYRIC IR2.

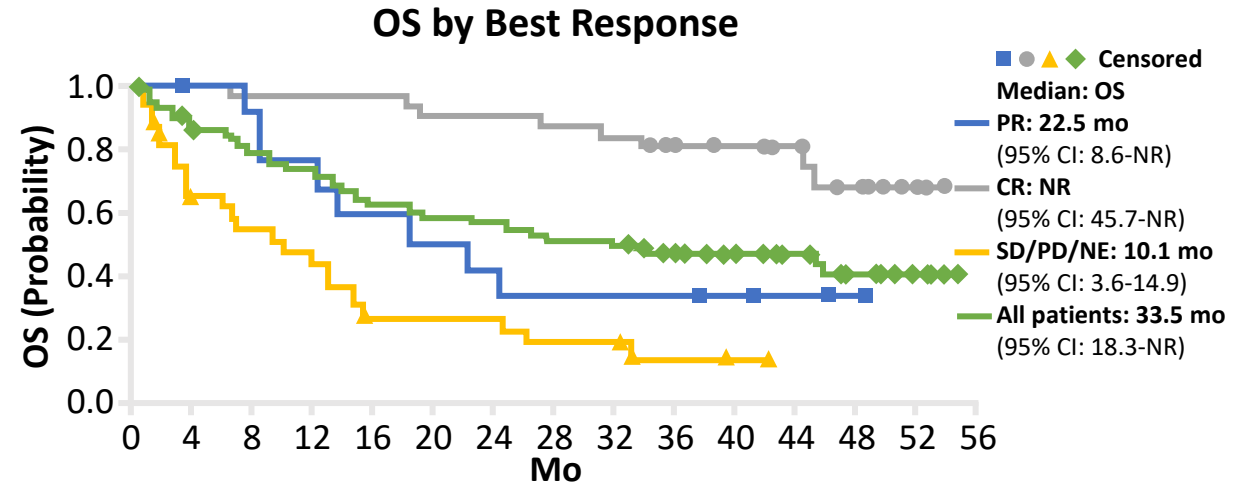
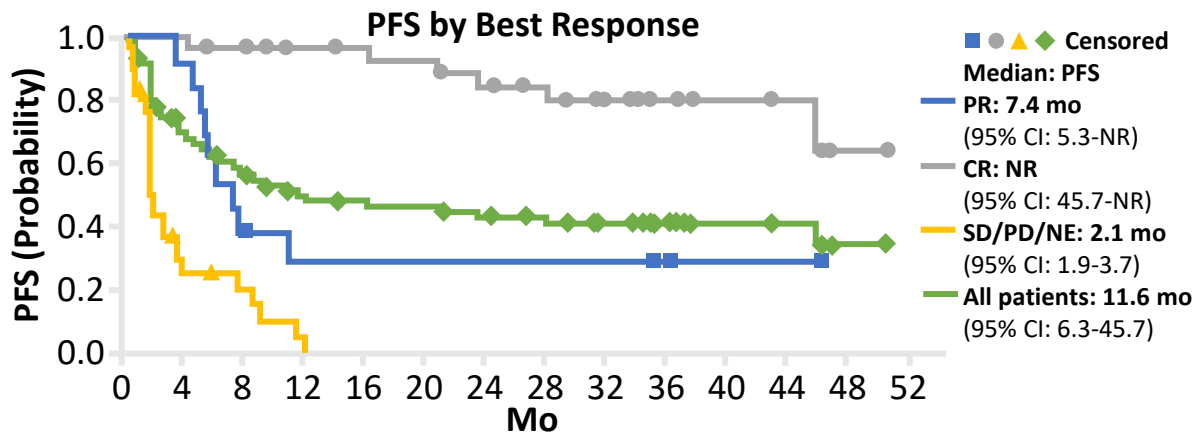
L-MIND: Tafasitamab (CD 19 Naked mAb) + Lenalidomide

Patients with R/R DLBCL;
1-3 prior regimens
(≥1 anti-CD20); ECOG PS 0-2;
ineligible for HDT/ASCT;
primary refractory excluded
(N = 81)

Lenalidomide 25 mg/d PO, D1-21 x ≤12 28-d cycles
Tafasitamab 12 mg/kg/wk IV, cycles 1-3 (Q4W; D1,8,15,22)
(+ additional loading dose C1, D4) and C4-12 (Q4W, D1,15)

If no PD after
12 cycles

Tafasitamab
12 mg/kg/wk
D1,15 until PD



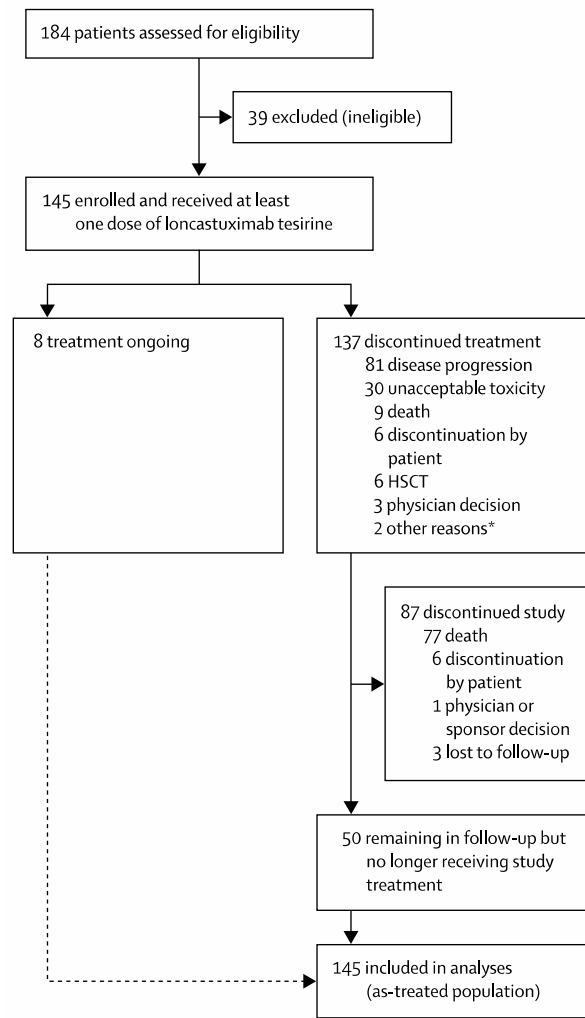
- ORR: 58% (40% CRs)
- Median PFS: 11.6 mo
- Median DoR: 43.9 mo
- Median OS: 33.5 mo

- Notable toxicity (grade ≥3):**
 - Neutropenia: 49.4%
 - Thrombocytopenia: 17.3%

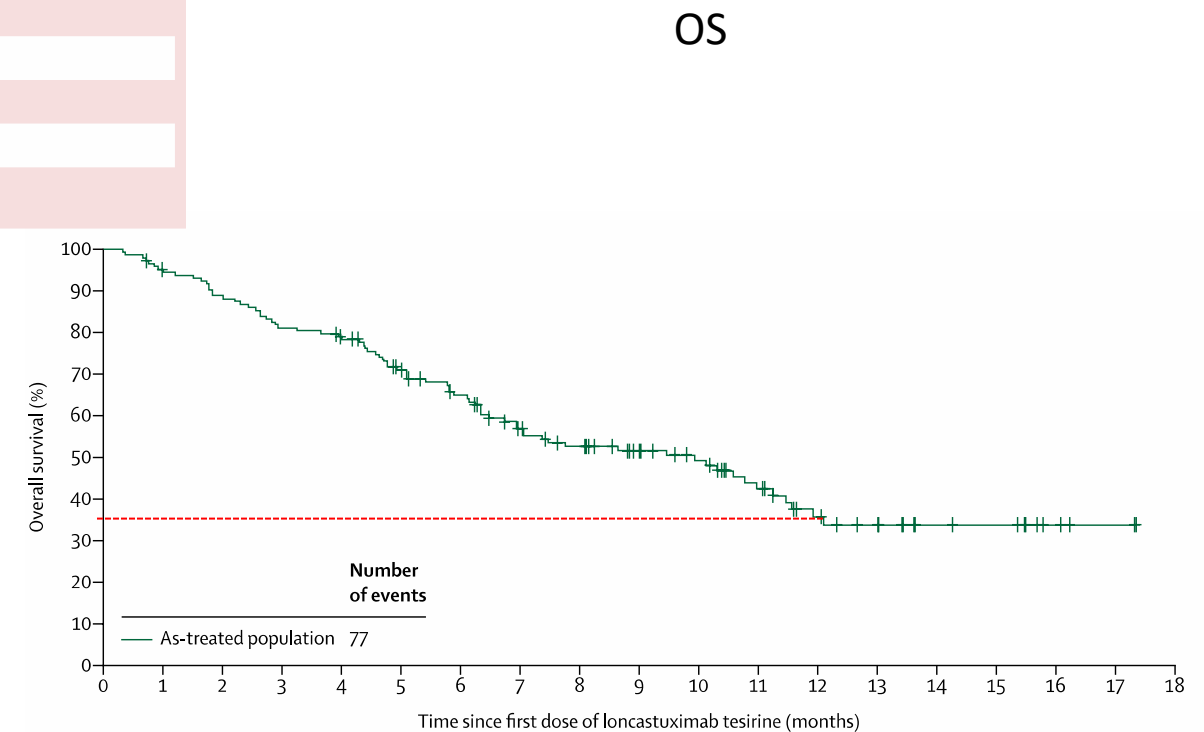
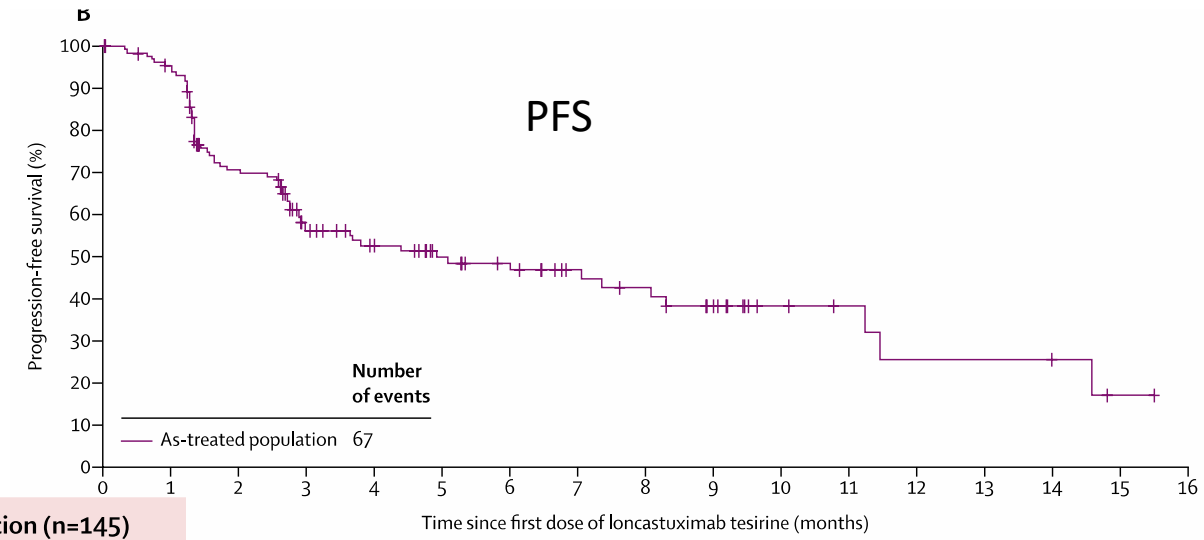
Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial

Paolo F Caimi, Weiyun Ai, Juan Pablo Alderuccio, Kirit M Ardeshta, Mehdi Hamadani, Brian Hess, Brad S Kahl, John Radford, Melhem Solh, Anastasios Stathis, Pier Luigi Zinzani, Karin Havenith, Jay Feingold, Shui He, Yajuan Qin, David Ungar, Xiaoyan Zhang, Carmelo Carlo-Stella

www.thelancet.com/oncology Vol 22 June 2021

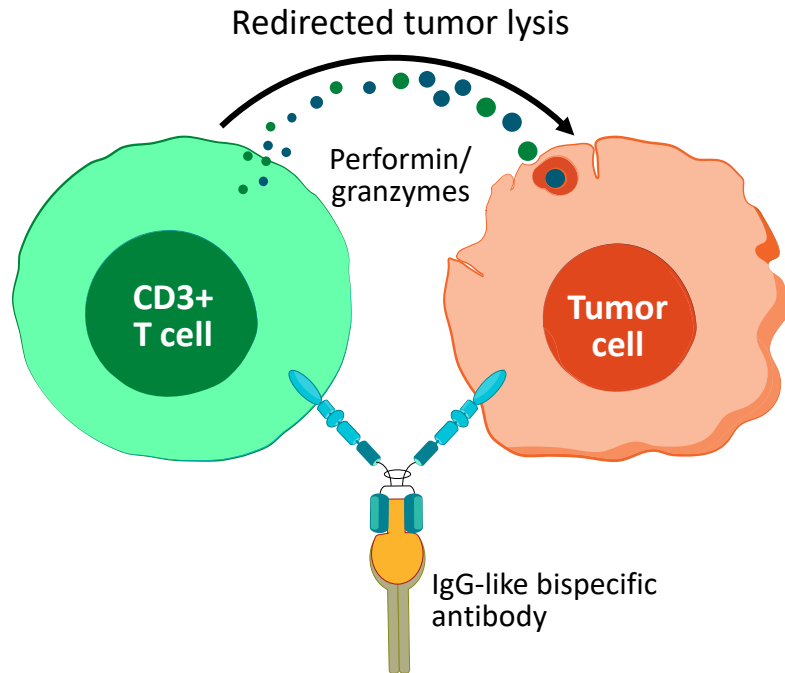


As-treated population (n=145)	
Overall response rate (complete or partial response)	70 (48.3% [39.9–56.7])
Complete response rate	35 (24.1% [17.4–31.9])
Complete response	35 (24%)
Partial response	35 (24%)
Stable disease	22 (15%)
Progressive disease	30 (21%)
Not evaluable*	23 (16%)



Bispecifikus antitestek

MoA of CD3+ Bispecific T-Cell Redirection



- Simultaneous binding of malignant cell and T-cell activates the T-cell, leading to release of granzymes and perforin and eventually target cell lysis

- Fc-mediated effector mechanisms may inhibit T-cell redirection against tumor cells. Newer bispecifics have modifications to Fc domains to silence those functions, minimize off-target toxicity, and maximize efficacy
- Full length antibody → longer half-life, convenience benefits

Accelerated approvals:

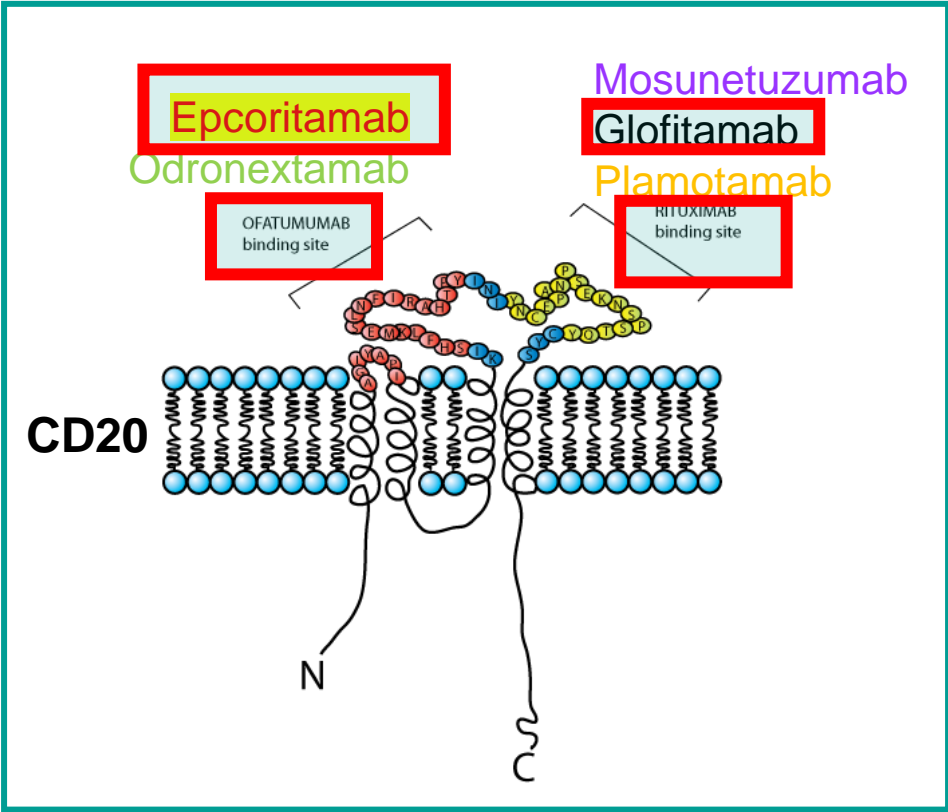
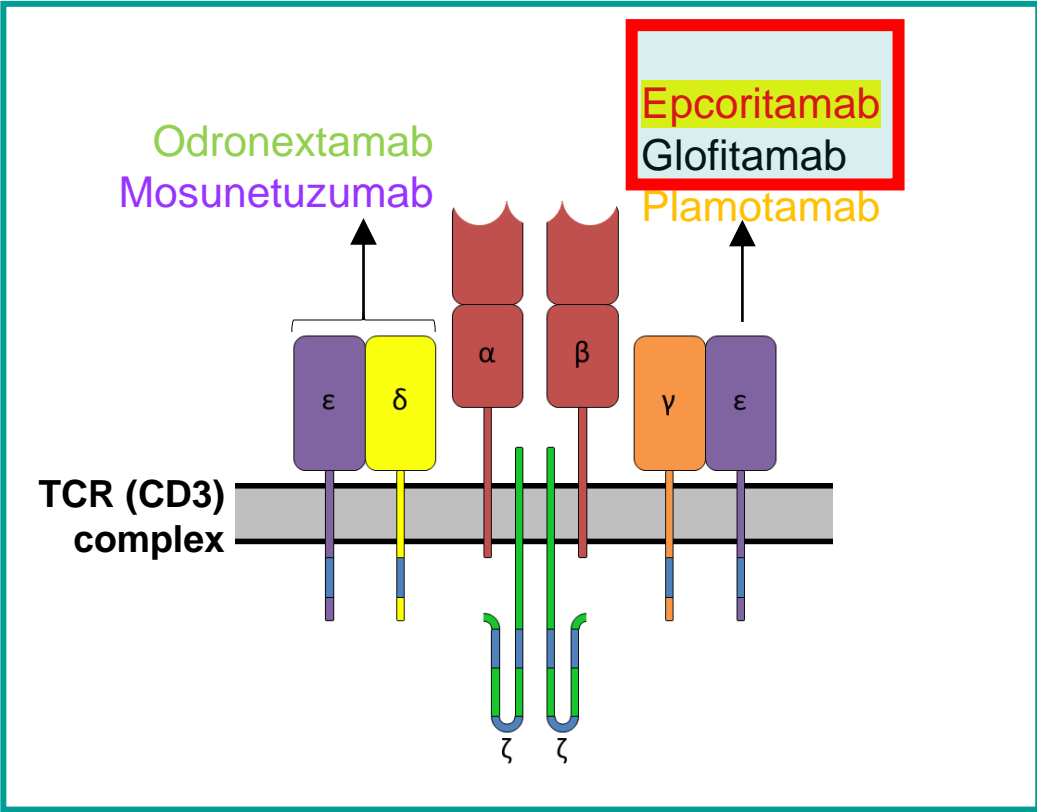
May 2023 →

June 2023 →

Selected Bispecific Antibodies in Development for Lymphoma

Epcoritamab	CD20 x CD3
Glofitamab	CD20 x CD3 (2:1)
Odronextamab	CD20 x CD3
Blinatumomab	CD19 x CD3
Mosunetuzumab	CD20 x CD3
Plamotamab	CD20 x CD3
Invotamab (IgM2323)	CD20 x CD3

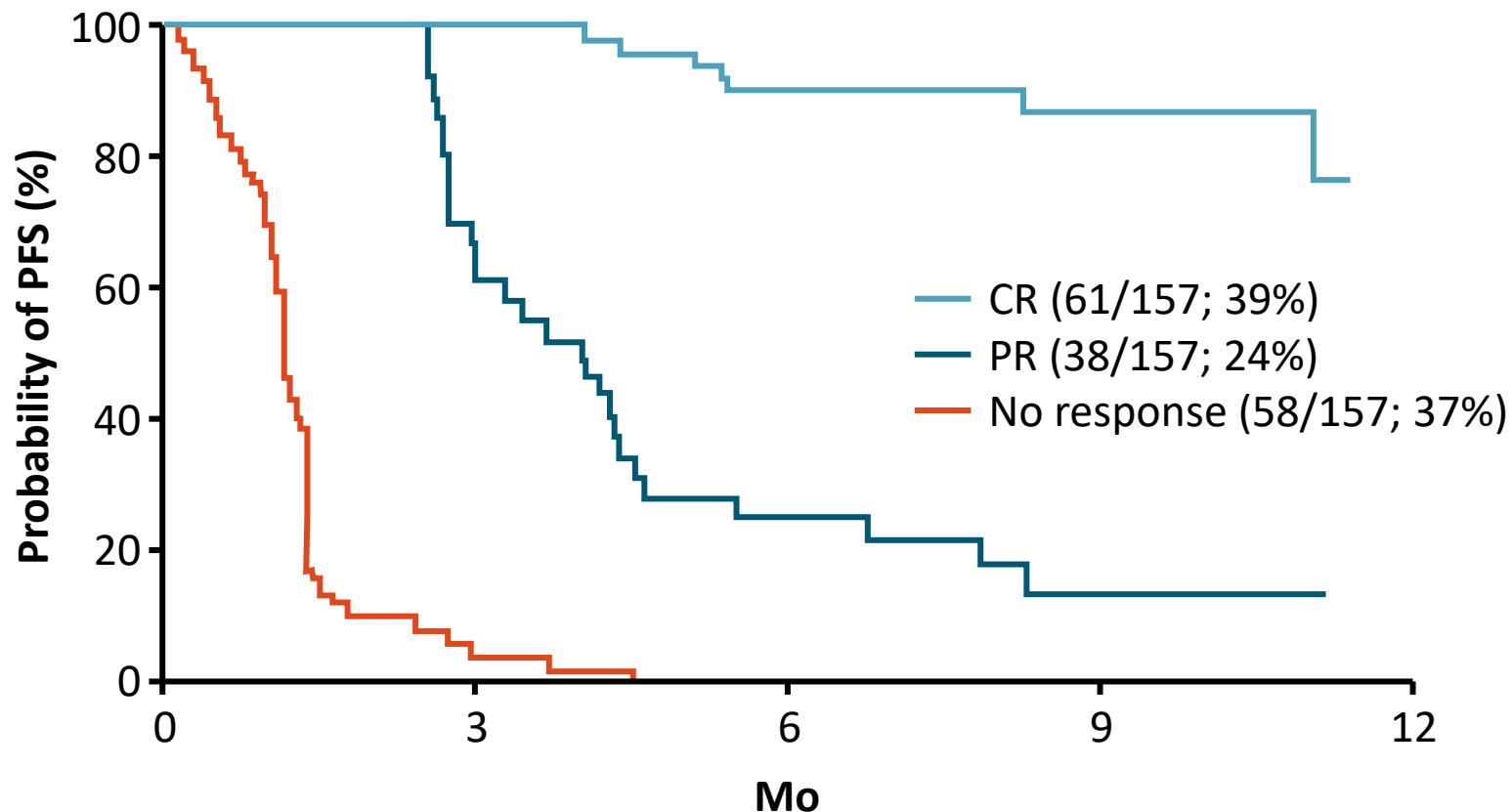
A különböző bispecifikusok CD3/CD20 kötőhelyei eltérőek



TCR, T cell receptor.

Epcoritamab (sc.) fázis II vizsgálat hatékonysága (EPCORE NHL-1)

PFS by Best Response per IRC¹



Best response rates^{2,3}

- CR: 39.0%
- Median DoR: 15.5 wk
- ORR: 63.0%

Subgroup CR rate²

- Post CAR T-cell: 34%
- Refractory 30%

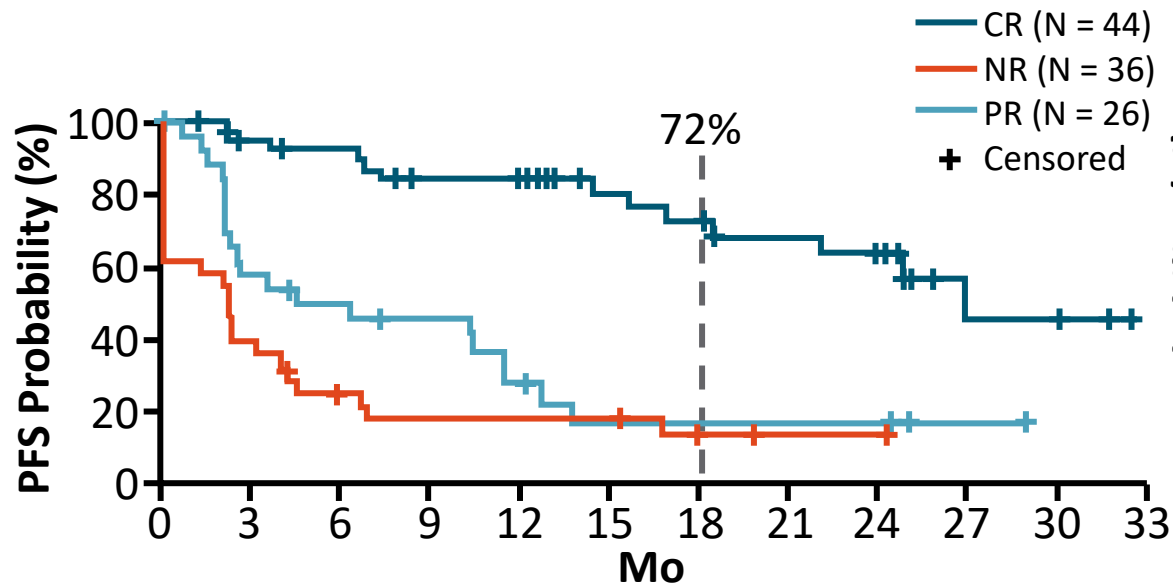
Survival

- Median PFS: 4.4 mo²
- Estimated 15-mo OS: 88%³

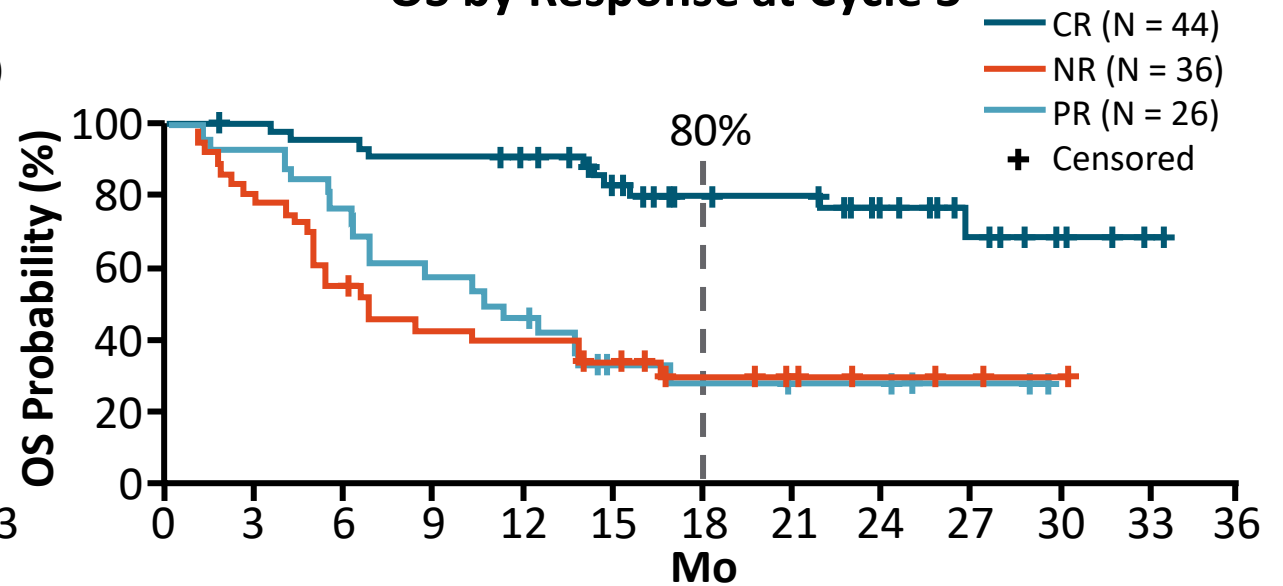
Glofitamab fázis II vizsgálat hatékonysága

Median follow-up: 18.2 mo

PFS by Response at Cycle 3



OS by Response at Cycle 3



Best Response, %	N = 155
ORR	51.6
CR	39.4

Response Group	Median, Mo
Median DoR (n = 80)	18.4
DoCR (n = 62)	26.9

Subgroup	CR, %
Post CAR T-cell therapy (n = 52)	35
Relapsed (n = 23)	70
Refractory (n = 132)	34

Mi a problémánk?

- Nagyon heterogén betegcsoport! (GC vs. non-GC nem elégséges)
- Molekuláris diagnosztika, monitorozás (likvid biopszia) szükséges
- Elsővonalban kellene gyógyítani -- kell az X faktor a R-CHOP mellé!
- Korai R/R esetekben szükséges CAR-T nem elérhető (csak studyban ritkán)
- A valóság, hogy többnyire salvage (R-DHAP, R-ICE, P-RB) kapnak a betegek
- 2-3. vonaltól van új gyógyszer (Polatuzumab, Loncastuximab, Tafasitamab) lesz gyógyszer (glofitamab, epcoritamab) de még nehezen elérhető
- Bispecikus antitestek, CAR-T sejt terápia, őssejt transzplantáció viszonya
- Eredmény: Ma Magyarországon 100 DLBCL esetből 25-30 meghal, míg máshol ez már csak 10-15!
- A nemzetközi kezelési lehetőségek és a hazai valódi gyakorlati élet közötti szakadék betemetése szükséges minél előbb!!! (nem rajunk múlik)

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

mta.hu



A MAGYAR
TUDOMÁNY
ÜNNEPE

MTA MAGYAR
TUDOMÁNYOS
AKADÉMIA

