

# MNOHOPOČETNÝ MYELÓM

Na kongrese EHA 2017 bol mnohopočetnému myelómu (MM) venovaný značný priestor v rámci edukačného a satelitných sympózií, vedeckej pracovnej skupiny a taktiež v posterovej sekcii.

Na edukačnom sympóziu vystúpil Dr. Munshi so zhrnutím imunopatológie MM, Dr. Avet-Loisseau sa venoval významu genetiky pre prognózu a výber liečby. Prístupy k liečbe v roku 2017 predstavil Dr. San-Miguel. Kľúčové body z jeho vystúpenia boli nasledujúce: 1. Cieľom terapie myelómu je nájsť rovnováhu medzi účinnosťou, toxicitou a nákladmi na liečbu. 2. Hĺbka odpovede je prediktorom na prežívanie, minimálna reziduálna choroba (MRD) je najlepším biomarkerom pre výsledky. 3. Terapeutický algoritmus u pacientov s novodiagnostikovaným MM, ktorí sú kandidáti na transplantáciu, zahŕňa indukciu [VRD alebo KRd (+ Dara)] s následnou autológnu transplantáciou kmeňových buniek (ASCT), prípadne tandemovou transplantáciou. U pacientov s dosiahnutou kompletnou remisiou (CR) nasleduje udržiavacia liečba – maintenance – lenalidomidom (LEN). U pacientov, ktorí nedosiahli CR, sa pred fázou maintenance podáva konsolidačná liečba. Intenzita liečby starších pacientov s NDMM je odstupňovaná podľa ich stavu. Možnosti pre „fit“ pacientov vo veku < 80 rokov: VMP, RD, VRD, IRD/KRD; + MoAb, možnosti pre „fit“ pacientov > 80 rokov: VMP alebo RD, redu-

kovaný VRD/IRD; + MoAb/inhibítory kontrolných bodov (check-points inhibitors). Pre „unfit“ pacientov sa odporúča redukovaný režim VCyP alebo RD, prípadne CyP, MP. Pri prvom relapse rozhodnutie o liečbe závisí od režimu v prvej línii, po indukcii bortezomibom (BORT) sú vhodné triplety na báze LEN (KRd, IRD, EloRD, DaraRD). Po indukčnom režime obsahujúcom LEN sú na výber duplety (VD, KD) alebo triplety (EloVD, DaraVD, panobinostatVD). Pri druhom relapse je štandardom liečby pomalidomid + DEX (prípadne s pridaním tretieho lieku ako cyklofosamid, ixazomib), ďalšou alternatívou je daratumumab v monoterapii. V súčasnosti sú publikované výsledky zo štúdií s ďalšími liekmi (selinexor + DEX, venetoclax).

V prípade možnosti sa pacientom odporúča ponúknuť účasť v klinickej štúdií. Prof. San-Miguel pripomenul aj známu skutočnosť, že rozhodujúcim momentom na výber terapie je rozdielna dostupnosť liekov v jednotlivých krajinách, uvedené terapeutické schémy je potrebné adaptovať podľa lokálnych podmienok.

V oblasti mnohopočetného myelómu bolo prezentovaných formou prednášok alebo posterov veľa zaujímavých štúdií. V tomto prehľade som vybrané práce usporiadala do nasledujúcich okruhov:

## 1. NOVODIAGNOSTIKOVANÝ MNOHOPOČETNÝ MYELÓM (NDMM)

a. Liečba mladších pacien-



Ilustračný obrázok – Used with permission of the European Hematology Association. All rights reserved. © European Hematology Association

to, vhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT). V centre záujmu boli rôzne indukčné režimy a udržiavacia liečba po ASCT (maintenance).

*Pawlyn C et al. Indukcia lenalidomidom a udržiavacia liečba u pacientov s myelómom vhodných na transplantáciu: výsledky štúdie MYELOMA XI. Abstr. S781*

Myeloma XI je štúdia pre pacientov s NDMM vhodných (TE) aj nevhodných (TNE) na transplantáciu. U pacientov TE sa v indukčii porovnával lenalidomid (LEN) alebo talidomid (TAL) plus cyklofosfamid a dexametazón (CRD n = 1 021 pacientov vs CTD n = 1 021 pacientov) minimálne počas štyroch cyklov až do maximálnej odpovede. Pacienti so suboptimálnou odpoveďou boli ďalej randomizovaní pre triplet s proteazómovým inhibítorom alebo ostali bez ďalšej liečby. Nasledovala ASCT a tri mesiace po nej randomizácia na udržiavaciu liečbu lenalidomidom do progresie ochorenia alebo na pozorovanie. Po mediáne sledovania 36,3 mesiaca sa pozorovali hlbšie odpovede pri CRD vs CTD ( $\geq$  VGPR 60 vs 53 %), čo pretrvávalo aj po ASCT ( $\geq$  VGPR 82 vs 77 %). Režim CRD bol spojený so signifikantným zlepšením PFS (medián PFS 35,9 vs 32,9 mesiaca) aj OS (3-ročné OS: 82,9 vs 77 %). Pri CRD bola vyššia miera hematologickej toxicity, pri CTD polyneuropatie a zápchy. Udržiavacia liečba lenalidomidom bola spojená so signifikantne dlhším PFS vs observácia (HR 0,47, 95% CI 0,38 – 0,60). Podľa exploračnej analýzy boli najlepšie výsledky spojené s indukciou LEN a udržiavacou liečbou LEN.

*Pawlyn C et al. Kvadrupletová vs sekvenčná tripletová indukčná terapia u pacientov s myelómom: výsledky štúdie MYELOMA XI. Abstr. S407*

Kombinovanie antimyelómových indukčných terapií obmedzuje vplyv klonálnej heterogenity na rezistenciu proti terapii, zlepšuje odpovede a klinické výsledky. Tripletové kombinácie indukujú hlbšie remisie ako duplety a tie, ktoré obsahujú imunomodulačný liek, inhibítor proteazómu (PI) alebo oboje naraz, sú súčasným štandardom starostlivosti. Potenciálne prístupy na ďalšie zlepšenie výsledkov zahŕňajú indukciu prispôbenú odpovedi, liečenie suboptimálnych respondentov následnou liečbou použitím lieku s odlišným mechanizmom účinku alebo zintenzívnenie indukcie použitím kvadrupletovej kombinácie.

V roku 2013 bola štúdia Myeloma XI doplnená, aby zahŕňala v indukčii aj kvadruplet carfilzomib + cyklofosfamid + lenalidomid + dexametazón (KCRD), ktorý sa porovnával so sekvenčnou stratégiou s tripletom obsahujúcim imunomodulačný liek (LEN alebo TAL) s následnou dodatočnou predtransplantačnou konsolidáciou s tripletom obsahujúcim PI u pacientov so suboptimálnou odpoveďou. V súčasnosti všetci pacienti dokončili indukčnú terapiu. Táto analýza porovnáva odpovede a toxicitu rôznych režimov.

Do indukčnej randomizácie bolo zaradených 2 568 pacientov (CTD 1 021, CRD 1 021, KCRD 526). Charakteristiky pacientov boli porovnateľné. Indukčná terapia s KCRD bola spojená s hlbšími odpoveďami vs triplety (CRD/

CTD) a bola dobre tolerovaná. Hlbšie odpovede pretrvávali aj po ASCT ( $\geq$  VGPR 92 %).

Ďalší indukčný režim pred ASCT predstavili Gay F et al. *Indukcia carfilzomib + lenalidomid + dexametazón (KRd) vs carfilzomib + cyklofosfamid + dexametazón (KCD): predbežná analýza štúdie FORTE. (Abstr. S 410)* Hodnotených bolo 187 pacientov s KRd a 94 pacientov s KCd. Aspoň VGPR alebo lepšiu odpoveď dosiahlo signifikantne viac pacientov v ramene KRd vs KCd. Bezpečnostný profil bol akceptovateľný, viac pacientov vyžadovalo plerixafor v ramene KRd.

V posterovej sekcii bol prezentovaný intenzívny indukčný režim u pacientov s NDMM, vhodných aj nevhodných na ASCT. *Usmani S et al. Otvorená štúdia fázy 1b (MMY1001) s daratumumabom v kombinácii s KRd (Abstr. P676)* Do tejto štúdie bolo zaradených 22 pacientov. Cieľom bolo zistiť tolerabilitu a účinnosť liečby daratumumabom (DARA) v kombinácii s carfilzomibom (CFZ), lenalidomidom (LEN) a dexametazónom (DEX). Pri mediáne sledovania 7,4 mesiaca väčšina pacientov zotrvala na liečbe a dostala medián 8 liečebných cyklov. Závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TEAES) sa objavili u 46 % pacientov, 14 % sa vzťahovalo na DARA a 18 % na CFZ. ORR bola 100 % u 21 hodnotiteľných pacientov, z toho 18 pacientov (86 %) dosiahlo  $\geq$  VGPR. Miera 6-mesačného PFS bola 100 %.

Na prediktívny význam minimálnej reziduálnej choroby (MRD) stanovenej prietokovou cytometriou (MFC) poukázala v prednáške *Oliva S. (MRD podľa*

*MFC u pacientov s NDMM TE: výsledky zo štúdie fázy 3 EMN02/HO95. Abstr. S102*) Do tejto štúdie boli zaradení pacienti vo veku  $\leq 65$  rokov. Liečba pozostávala z indukcie VCD, mobilizácie, zberu, intenzifikácie s VMP vs vysokodávkovaný melfalán (HDM) s následnou ASCT, konsolidáciou s RVD vs bez konsolidácie a udržiavacej liečby LEN. MRD sa hodnotila u pacientov, ktorí dosiahli aspoň VGPR pred začatím maintenance a počas maintenance každých 6 – 12 mesiacov. MFC kostnej drene sa vykonávala so senzitivitou  $10^{-5}$ . Celkovo bolo 316 pacientov vyhodnotených pred maintenance. 22% malo vysokorizikóvu cytogenetiku definovanú ako prítomnosť del17p, t(4;14) alebo t(14;16). 63% pacientov dostalo HDM a 37% VMP; následne 51% dostávalo RVD. Pri mediáne sledovania 30 mesiacov bolo 76% pacientov MRD negatívnych: 64% v skupine HDM vs 36% v skupine VMP. 3-ročné PFS bolo 50% u MRD pozitívnych vs 77% u MRD negatívnych pacientov ( $p < 0,001$ ). Vysokorizikóva cytogenetika bola najvýznamnejším rizikovým faktorom MRD pozitivity. Dôležitým zistením bolo tiež to, že 48% pacientov, ktorí boli pred maintenance MRD pozitívni, sa po udržiavacej liečbe LEN trvajúcej aspoň 1 rok stalo MRD negatívnymi.

**b.** Starší pacienti s NDMM, nevhodní na ASCT. V tejto podskupine pacientov boli pre mňa najzaujímavejšie výsledky liečby buď novým režimom ixazomib, lenalidomid, dexametazón, alebo porovnanie kvality života pri liečbe štandardnými režimami na základe LEN alebo TAL, a taktiež hodnotenie

významu hĺbky odpovede pri liečbe VMP a Rd.

Prednáška profesora **Kumara Hlboké a pretrvávajúce odpovede s týždenným ixazomibom (IXA), LEN a DEX u pacientov s NDMM: dlhodobé sledovanie pacientov, ktorí nepodstúpili ASCT.** (Abstr. S408) predstavila výsledky štúdie fázy 1/2, v ktorej sa hodnotila kompletne perorálna liečba pozostávajúca z 12 cyklov indukčného režimu IXA + LEN + DEX s následnou maintenance IXA 1x týždenne do progresie alebo toxicity. Do štúdie bolo zaradených celkovo 65 pacientov, v prednáške boli reportované dlhodobé výsledky 42 pacientov, ktorí nepodstúpili ASCT. Pri mediáne sledovania 56 mesiacov boli výsledky nasledujúce: ORR 80%, CR + VGPR 63%, CR 32%. Medián PFS bol 25,3 mesiaca, medián OS nebol dosiahnutý, 3-ročné OS bolo 87%. 74% pacientov malo TAES stupňa  $\geq 3$ . Po kompletizácii 12 cyklov indukčnej liečby s IRd 25 pacientov dostávalo maintenance IXA. Títo pacienti dosiahli na konci indukčnej fázy ORR 100%, VGPR 44%, CR 32%. Počas fázy maintenance sa odpovede prehĺbili (ORR 100%, VGPR 32%, CR 44%). Medián PFS u pacientov s maintenance bol 24 mesiacov. Výskyt AES vyššieho stupňa sa zaznamenal takmer výlučne počas indukcie.

Profesor **Richardson P.** predniesol výsledky štúdie fázy 1/2, taktiež s liečbou IRd, ale s iným dávkovaním. (IXA plus LEN-DEX 2-krát týždenne u pacientov s NDMM: dlhodobý follow-up u pacientov, ktorí nepodstúpili transplantáciu.) (Abstr. S 780) Pacienti s NDMM, vhodní aj ne-

vhodní na ASCT, dostávali dvakrát týždenne IXA plus LEN/DEX počas šesťnásť 21-dňových cyklov s následnou maintenance IXA 2x v týždni. Pacienti dostávali liečbu do progresie ochorenia alebo toxicity. Tí, ktorí podstúpili ASCT, nepokračovali v liečbe IXA. Zahrnutých bolo 64 pacientov, z toho 40 pokračovalo v liečbe bez ASCT. V tejto prednáške boli reportované výsledky týchto 40 pacientov. Pri mediáne sledovania 47 mesiacov ORR bola 95%, CR + VGPR 68%, CR 32%. Pacienti dostali medián 14 cyklov. Medián PFS bol 24,9 mesiaca. Medián OS nebol dosiahnutý, 2-ročné OS bolo 92%. 78% pacientov malo AEs stupňa  $\geq 3$ .

Zaujímavé bolo *Porovnanie kvality života pri režime MPT-T vs MPR-R u pacientov s NDMM, nevhodných na transplantáciu: výsledky zo štúdie HOVON/NMSG18 (Stege C et al. abstr. S501)*, keďže tieto liečebné režimy sú dostupné aj v našich podmienkach. Kvalita života sa stanovovala na základe dotazníkov EORTC QLQ-C30 a MY20. Oba režimy viedli ku kontrole bolesti, k zlepšeniu globálnej kvality života. Talidomid v porovnaní s lenalidomidom menej často spôsoboval hnačku, únavu a nespavosť, liečba lenalidomidom však viedla k nižšiemu výskytu nežiaducich účinkov, hlavne polyneuropatie a zápchy vo všetkých štádiách liečby. Navyše, dlhodobá udržiavacia liečba lenalidomidom viedla k lepšej celkovej kvalite života, lepším fyzickým funkciám a menšej bolesti.

Na význam hĺbky odpovede poukázala práca *Mateos MV et al. Hĺbka odpovede ako náhradný marker pre PFS a OS u starších*

pacientov s NDMM, liečených VMP alebo Rd: GEM2010MAS65 (Abstr. S 409) Použili sa režimy VMP a Rd 18 cyklov, porovnávali sa v sekvenčnej schéme (VMP 9 cyklov, následne Rd 9 cyklov) alebo striedavej schéme (1 cyklus VMP striedavo s 1 cyklom Rd až do 18 cyklov). Hodnotených bolo 233 pacientov. Oba režimy preukázali podobnú účinnosť pri akceptovateľnom profile toxicity. Výsledky: medián PFS 30 mesiacov pre sekvenčný režim vs 32 mesiacov pre striedavý režim, medián OS pri sekvenčnom režime 64 mesiacov vs nedosiahnutý pri striedavom režime. 94 pacientov (41%) dosiahlo > CR (49 v sekvenčnom režime a 46 v striedavom režime). Dosiachnutie > CR úplne prekonallo nepriaznivú prognózu pri vysokorizikových cytogenetických abnormalitách [t(4;14), t(14;16) alebo del(17p)], s mediánom PFS 47 mesiacov pri vysokom riziku a 50 mesiacov pri štandardnom riziku. Tento účinok je evidentný aj pri MRD negativite. Výsledky pre OS sa prekrývali pri oboch – vysokom aj štandardnom riziku – počas prvých 20 mesiacov, potom sa oddelujú s mediánom OS 40 vs 63 mesiacov. V závere sa konštatovalo, že režimy VMP a Rd sú optimálne pre fit starších pacientov. Pacienti, ktorí dosiahli > CR, mali významne dlhšie PFS aj OS. Dosiachnutie > CR a MRD negativitu umožňuje prekonanie zlej prognózy v prítomnosti vysokorizikových cytogenetických abnormalít, pokiaľ ide o PFS, ale na dosiahnutie prínosu pre OS je u týchto pacientov pravdepodobne nutná kontinuálna liečba.

## 2. RELABOVANÝ/REFRAKTÉRNY MNOHOPOČETNÝ MYELÓM (RRMM)

Monoklonálna protilátka da-

ratumumab (Dara) preukázala významné zlepšenie výsledkov liečby RRMM po pridaní k štandardným liečebným režimom (dara + Rd – štúdia POLLUX, alebo dara + Vd – štúdia CASTOR). Na kongrese EHA bola prezentovaná *Účinnosť podľa cytogenetického rizika pre daratumumab v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom alebo bortezomibom a dexametazónom pri RRMM* (San-Miguel J et al., abstr. S101). V štúdiu POLLUX u vysokorizikových pacientov [del(17p), t(4;14) alebo t(14;16)] režim DRd v porovnaní s Rd signifikantne predĺžil medián PFS a numericky zvýšil ORR (85 vs 67%). Odpovede CR a lepšie sa zaznamenali u 33 vs 6% pacientov, VGPR a lepšie u 63 vs 31% pacientov. Miera MRD negativity pre DRd vs Rd bola 18 vs 0% [pri citlivosti 10<sup>-5</sup>]. V štúdiu CASTOR u vysokorizikových pacientov liečba s DVd v porovnaní s Vd signifikantne predĺžila PFS a zvýšila ORR (82 vs 62%). Odpovede CR a lepšie sa zaznamenali u 30 vs 9% pacientov, VGPR a lepšie 64 vs 34%. Pri citlivosti 10<sup>-5</sup> bola miera MRD negativity 14 vs 0%. Pridanie daratumumabu k obom režimom (Rd aj Vd) zlepšuje výsledky liečby bez ohľadu na cytogenetické riziko, čo prináša benefit pacientom so zlou prognózou.

Stručne spomeniem štúdiu ELOQUENT-2: predĺžený 4-ročný follow-up elotuzumabu plus Len/Dex vs Len/Dex pri RRMM (Dimopoulos MA. et al, abstr. S456), ktorá dokázala, že pridanie monoklonálnej protilátky proti SLAMF7, elotuzumabu, k štandardnému liečebnému režimu Rd viedlo k dlhotrvajúcim odpovediam, klinicky relevan-

tnému zlepšeniu PFS, redukcii rizika progresie/úmrtia a trendu v prežívaní v prospech ERd. Aktualizované dáta pre bezpečnosť a tolerabilitu vrátane miery druhých primárnych malignít boli konzistentné s predchádzajúcimi pozorovaniami napriek dlhšej expozícii s minimálnym nárastom nežiaducich udalostí v porovnaní s Rd.

Anti-PD-1 monoklonálna protilátka pembrolizumab je v EÚ indikovaná na liečbu melanómu, nemalobunkového karcinómu pľúc a Hodgkinovho lymfómu, v USA je jej použitie v onkológii ešte širšie. Možnosť použitia pembrolizumabu na liečbu MM skúmala štúdia *Pembrolizumab plus lenalidomid a nízкодávkový dexametazón u pacientov s RRMM: účinnosť a biomarkery výsledkov zo štúdie fázy I KEYNOTE-023* (Rodriguez Otero P. Et al., abstr. S783). Na kongrese EHA boli výsledky zo štúdie fázy I interpretované v tom zmysle, že kombinácia pembrolizumab + Rd má akceptovateľný bezpečnostný profil a antitumoróznú aktivitu u ťažko predliečených pacientov s RRMM vrátane pacientov refraktérnych na LEN a dvojito refraktérnych. Avšak 5. júla 2017 spoločnosť Merck vydala tlačovú správu s informáciou, že FDA zastavila kohortu s týmto terapeutickým režimom v uvedenej štúdiu. Podobne boli zastavené aj dve ďalšie štúdie fázy III s pembrolizumabom pri MM, KEYNOTE-183 (Pom + LoDex ± pembrolizumab pri RRMM) a KEYNOTE-185 (Len + LoDex ± pembrolizumab u NDMM). Rozhodnutie nasledovalo po zistení Komisie monitorujúcej dáta, že v ramene s pembrolizumabom bol pozor-





Ilustračný obrázok – Madrid, Španielsko. Zdroj (shutterstock.com)

rovaný vyšší počet úmrtí. FDA zaujala stanovisko, že riziká tejto liečby prevyšujú prínosy.

Ďalšou látkou skúšanou pri myelóme je anti-CD38 monoklonálna protilátka isatuximab. Boli prezentované výsledky zo Štúdie fázy IB s isatuximabom plus pomalidomidom a dexametazónom pri RRMM (Mikhael, J. et al., abstr. S457). Hodnotených bolo 26 pacientov so záverom, že liečba bola manažovateľná a klinicky aktívna. V súčasnosti prebieha klinická štúdia fázy III s touto kombináciou.

Niekoľko posterov bolo venovaných pomalidomidu. V prvom rade by som spomenula prácu našich kolegov z Českej republiky Pomalidomid je účinnejší v reálnej klinickej praxi ako v randomizovanej štúdii – observačná štúdia Českej myelómovej skupiny (Pour L et al., abstr. E1290). Do tejto retrospektívnej

analýzy bolo zaradených 122 pacientov, u ktorých sa po mediáne follow-up 5,7 mesiaca pozoroval medián TTP 7,1 mesiaca a medián OS 19,5 mesiaca. Podľa univariačnej analýzy bolo kratšie OS spojené s horším výkonnostným stavom (ECOG > 2), hladinou beta2-mikroglobulínu > 5 mg/l, ISS štádiom III, nízkym hemoglobínom a počtom trombocytov a prítomnosťou extramedulárnej masy. Tolerancia liečby bola dobrá.

Výsledky prospektívnej analýzy pacientov z holandského registra prezentoval poster Pomalidomid s nízkodávkovaným dexametazónom u pacientov s RRMM: prospektívna analýza z populačného registra (Wester R et al., abstr. E1301). Výsledky boli v súlade s klinickými štúdiami, pričom benefit bol najvýraznejší u starších pacientov s dlhým intervalom medzi iniciálnou diagnózou MM a za-

čatím liečby POM, naznačujúcim menej agresívne ochorenie.

Prospektívna analýza *Multi-centrická štúdia fázy II s Pom + LoDex u pacientov s RRMM a renálnym poškodením* (Sonneveld P, et al., abstr. P343) skúmala účinnosť a bezpečnosť tejto liečby v troch kohortách: A. stredné renálne poškodenie (s eGFR  $\geq$  30 až < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), N = 33 pacientov. B. ťažké renálne poškodenie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bez hemodialýzy, N = 34 pacientov. C. ťažké renálne poškodenie vyžadujúce si hemodialýzu, N = 14 pacientov. Potvrdilo sa, že POM je účinný vo všetkých podskupinách s renálnym poškodením, neobjavili sa žiadne nové bezpečnostné signály a možno vyvodiť záver, že POM je vhodnou terapeutickou možnosťou aj u pacientov s dialýzou.

Na záver oddielu o RRMM uvediem prezentáciu z inovatívnej oblasti – imunoterapie pomocou CAR T-lymfocytov. Ide o personalizovanú adoptívnu imunoterapiu pomocou pacientových T-lymfocytov, ktoré sú *ex vivo* upravené pomocou chimérického antigénového receptora (CAR). Tento postup je založený na izolácii pacientových T-lymfocytov, ich genetickej modifikácii (najčastejšie retrovírusovým vektorom) a kultivácii *in vitro* a následnom vrátení späť do organizmu, pričom upravené CAR T-lymfocyty môžu podstatne redukovať nádorovú masu, ktorá exprimuje na nádorových bunkách cieľový antigén. Veľkou výzvou pri imunoterapii na základe CAR je selekcia vhodného cieľového antigénu kvôli fenotypovej heterogenite myelómu. Na EHA

boli predstavené výsledky z *Prvej multicentrickej štúdie u ľudí s terapiou s bb2121 anti-BCMA CAR-T lymfocytmi pre RRMM: aktualizované výsledky (Lin, Y. et al., Abstr. S 142)*. Na testovanie bezpečnosti a účinnosti CAR T-lymfocytov pri RRMM sa navrhol CAR druhej generácie zameraný na antigén zrenia B buniek (B-cell maturation antigen – BCMA), aby sa presmerovali T-lymfocyty na MM. bb2121 pozostáva z autológných T-lymfocytov transdukovaných lenti-vírusovým vektorom kódujúcim nový CAR obsahujúci anti-BCMA scFv, 4-1BB kostimulačný motív a doménu aktivácie CD3-zeta T-lymfocytov. Do tejto štúdie bolo zaradených 21 pacientov, išlo o vysokorefraktérnu populáciu s mediánom predchádzajúcich línií liečby 7. Liečba bola dobre tolerovaná a preukázala sľubnú účinnosť v dávke  $> 50 \times 10^6$  CAR+ T Ly: ORR 100 %, 73 %  $\geq$  VGPR; 27 % CR. U 4 pacientov sa hodnotila MRD, všetci boli MRD negatívni pri citlivosti  $10^{-5}$ . Odpovede boli trvalé, relaps nenastal ani u jedného pacienta. Neobjavili sa toxicity limitujúce dávku, syndróm uvoľnenia cyto-

kínu (Cytokine Release Syndrome – CRS) sa pozoroval v 73 %, ale nie vyššieho stupňa ako 2. Tieto iníciaľne dáta potvrdzujú potenciál terapie s CAR T-lymfocytmi s bb2121 ako novej liečebnej paradigmy pri MM.

### 3. TLEJÚCI MNOHOPOČETNÝ MYELÓM (SMM)

Z doteraz publikovaných štúdií bol pri SMM preukázaný prínos liečebnej intervencie pre PFS aj OS pri vysokorizikovom (HR) SMM v štúdiu fázy III španielskej skupiny PETHEMA, v ktorej sa porovnával lenalidomid v kombinácii s dexametazónom so samotnou observáciou. Na EHA 2017 boli predstavené sľubné výsledky štúdie fázy II, v ktorej sa k tejto dvojkombinácii pridala monoklonálna protilátka elotuzumab (ELO). (*Ghobrial I et al. Štúdia fázy II kombinácie elotuzumab, lenalidomid a dexametazón u vysokorizikových pacientov so SMM. Abstr. S779*) Hlavným cieľom tejto štúdie bolo stanoviť PFS do progresie do MM. Štúdia ďalej skúmala, či analýzy genómu môžu pomôcť určiť pacientov, ktorí by z tejto ranej terapeutickéj intervencie

profitovali najviac. HR SMM bol hodnotený na základe kritérií, ktoré odporúčal Rajkumar et al., Blood 2014. Po 8 cykloch bola pacientom umožnená mobilizácia a zber kmeňových buniek (KB) pre budúcu transplantáciu, potom pokračovali v udržiavacej liečbe ELO + LEN. Do štúdie bolo zaradených 50 pacientov, u 20 pacientov bola vysokoriziková cytogenetika podľa FISH. Medián podaných cyklov bol 12, zber KB bol doteraz úspešný u všetkých pacientov. U 31 hodnotiteľných pacientov, ktorí absolvovali prvých 8 cyklov, bola ORR 84 %, CR 7 %, VGPR 36 %, PR 42 %. Žiadny pacient doteraz neprogredoval do MM. Autori konštatujú, že kombinácia ELO + LEN + DEX je dobre tolerovaná a preukázala vysokú mieru odpovedí bez progresie do MM k dátumu analýzy. Korelácia s analýzou genómu môže pomôcť definovať pacientov s najvyšším prínosom ranej terapeutickéj intervencie.

**MUDr. Zdenka Štefániková**

**Klinika hematológie a transfúziológie  
LF UK, SZU a UN Bratislava,  
Nemocnica sv. Cyrila a Metoda  
E-mail: stefanikova@pe.unb.sk**

# EFFICACY BY CYTOGENETIC RISK STATUS FOR DARATUMUMAB IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE OR BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

**Author(s):**

Jesus San-Miguel, Katja Weisel, Gordon Cook, et. al.

**Abstract:**

S 101

**Session topic:**

14. Myeloma and other monoclonal gammopathies – Clinical

**Background:**

Daratumumab (D) is a human CD38-targeting monoclonal antibody that exerts its antimyeloma activity through both direct (on-tumor) and indirect (immunomodulatory) mechanisms of action. Two randomized phase 3 trials in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) demonstrated that combining D with the standard-of-care regimens lenalidomide + dexamethasone (Rd, POLLUX) or bortezomib + dexamethasone (Vd, CASTOR) significantly improved progression-free survival (PFS) and achieved higher overall response rates (ORRs) compared with the respective standard-of-care regimen alone (Dimopoulos MA et al, *N Engl J Med* 2016;375(14):1319-1331; Palumbo A et al, *N Engl J Med* 2016;375(8):754-766.). Due to its novel mechanisms of action, addition of D to standard-of-care regimens may benefit RRMM patients who have poor prognoses resulting from high-risk cytogenetic abnormalities.

**Aims:**

To examine the efficacy of DRd and DVd in RRMM patients with standard or high cytogenetic risk status.

**Methods:**

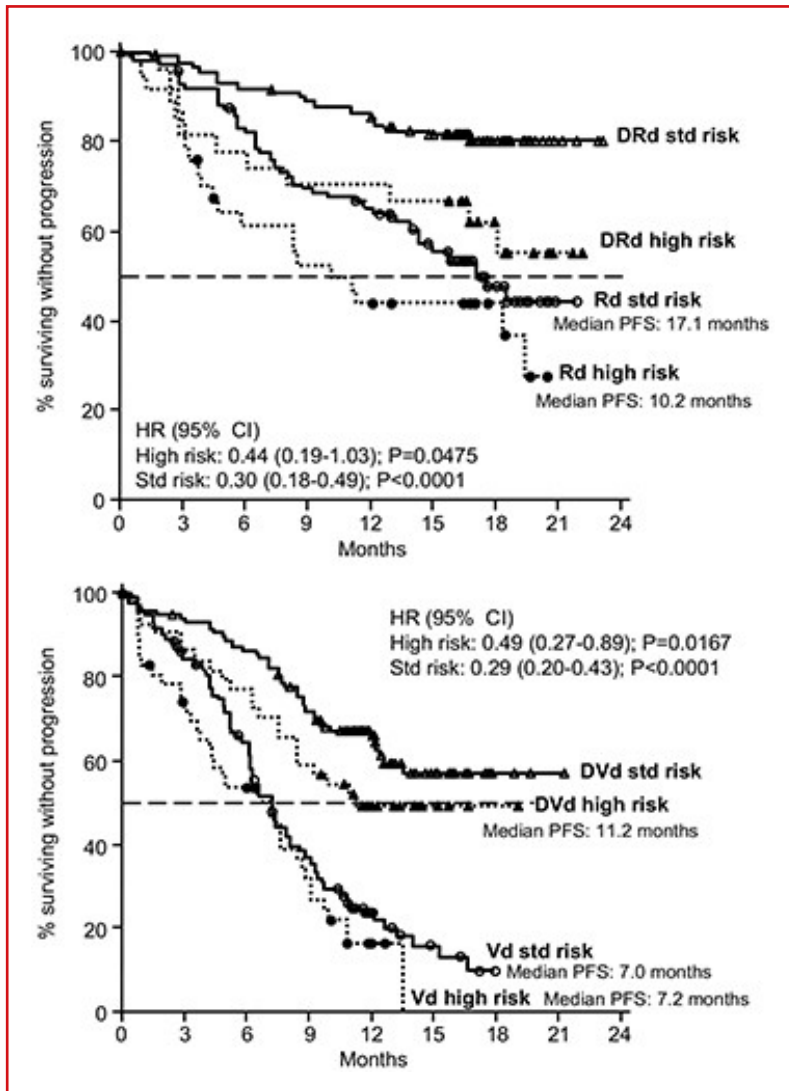
Bone marrow aspirates were collected at screening visits from 311/569 patients from POLLUX and from 353/498 patients from CASTOR, and cytogenetic abnormalities were detected via next-generation sequencing (NGS). Patients were considered to be of high cytogenetic risk status if they had  $\geq 1$  of the following abnormalities: t(4;14), t(14;16), or del17p; patients were considered to be of standard cytogenetic risk if they lacked these abnormalities. Minimal residual disease (MRD) was assessed at suspected complete response (CR) at 3 sensitivity thresholds (10<sup>-4</sup>, 10<sup>-5</sup>, and 10<sup>-6</sup>) using the ClonoSEQ™ NGS-based assay (Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA). Efficacy analyses included PFS, ORR, and MRD-negative rates.

**Results:**

For POLLUX, the median follow-up was 17.3 months. Treating high-risk patients with DRd significantly prolonged median PFS vs Rd (top panel figure) and numerically increased ORR (85% vs 67%; P=0.14). Responses to DRd vs Rd included CR or better in 33% vs 6% of these

patients, and very good partial responses (VGPR) or better in 63% vs 31%. In standard-risk patients, DRd vs Rd also resulted in significant improvements in median PFS (Figure) as well as ORR (95% vs 82%; P=0.0020). Responses to DRd vs Rd included CR or better in 52% vs 24% of these patients, and VGPR or better in 84% vs 51%. At 10<sup>-5</sup> sensitivity threshold, MRD-negative rates for DRd vs Rd were 18% vs 0% (P=0.0027) among high-risk patients and 30% vs 10% (P<0.0001) for standard-risk patients.

For CASTOR, the median follow-up was 13.0 months. Treating both high- and standard-risk patients with DVd vs Vd significantly prolonged median PFS (bottom panel figure) and increased ORR (high risk: 82% vs 62%; P=0.039; standard risk: 85% vs 64%; P=0.0003). Responses to DVd vs Vd among high-risk patients included CR or better in 30% vs 9% of patients and VGPR or better in 64% vs 34%; among standard-risk patients, responses included CR or better in 25% vs 8% of patients and VGPR or better in 64% vs 27%. At 10<sup>-5</sup> sensitivity threshold, MRD-negative rates for DVd vs Vd were 14% vs 0% (P=0.0018) among high-risk patients and 12% vs 2% (P=0.0011) for standard-risk patients.



**Conclusion:**

Adding D to Rd or Vd improved treatment outcomes irrespective of cytogenetic risk status in patients with RRMM. Both DRd and DVd appear to benefit RRMM patients who have poor prognoses due to high-risk cytogenetic abnormalities. Updated data, including analyses based on individual cytogenetic abnormalities, will be presented at the meeting based on longer follow-up.

**Keywords:**

CD38, Multiple Myeloma, Minimal residual disease (MRD), Cytogenetic abnormalities

**Source URL:**

<https://learningcenter.ehawe.org/eha/2017/22nd/181388/jesus.san-miguel.efficacy.by.cytogenetic.risk.status.for.daratumumab.in.html?f=m3>



# MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) BY MULTIPARAMETER FLOW CYTOMETRY (MFC) IN TRANSPLANT ELIGIBLE PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM): RESULTS FROM THE EMN02/H095 PHASE 3 TRIAL

**Author(s):**

Stefania Oliva, Davine Hofste op Bruinink, Lucie Říhová, et. al.

**Abstract:**

S 102

**Session topic:**

13. Myeloma and other monoclonal gammopathies – Biology

**Background:**

Multiple myeloma (MM) is still an incurable disease and patients may relapse despite achievement of complete remission (CR). Available data show that MRD detection is a sensitive strategy to appropriately measure response in MM patients.

**Aims:**

We evaluated MRD by MFC in patients with newly diagnosed MM enrolled in the EMN02/H095 phase 3 trial.

**Methods:**

Patients were  $\leq 65$  years of age and treatment consisted of Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) induction, mobilization and stem cell collection, intensification with Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) vs High-Dose-Melphalan (HDM) followed by stem cell transplant, consolidation

with Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone (VRD) vs no consolidation, and Lenalidomide maintenance. MRD was assessed in patients achieving at least a very good partial response (VGPR) before starting maintenance (after HDM, VMP or VRD) and during maintenance every 6-12 months; samples were centralized to 3 European labs. MFC was performed on bone marrow according to Euroflow-based methods (8 colors, 2 tubes) with a sensitivity of 10<sup>-5</sup>. Quality checks were done to compare sensitivity and to show correlation between protocols (Hofste op Bruinink D, ASH 2016 abstract 2072).

**Results:**

A total of 316 patients could be evaluated before maintenance: median age was 57 years (IQR: 52-62), 18% (57/316) had ISS III and 22% (70/316) had high risk cytogenetic abnormalities defined as presence of either one among del17, t(4;14) or t(14;16); 63% (199/316) had received HDM and 37% (117/316) VMP; thereafter 51% (160/316) had received VRD. After a median follow-up of 30 months from MRD enrolment, 76% (239/316) patients were MRD-negative: 64% (153/239) in the HDM vs 36% (86/239) in the VMP groups. The 3-year PFS was

50% in MRD-positive vs 77% in MRD-negative patients (HR 2.87, 95% CI: 1.75 - 4.72;  $p < 0.001$ ). Subgroup analyses were carried out to assess the risk factors for MRD-positivity according to baseline characteristics and therapies: high risk cytogenetic abnormalities were the most important risk factors (HR 9.87, 95% CI: 4.3 - 22.63; interaction- $p = 0.001$ ). Finally, 48% of MRD positive patients at pre-maintenance who had a second MRD evaluation after at least 1 year of lenalidomide became MRD-negative.

**Conclusion:**

MRD by MFC is a strong prognostic factor in MM patients receiving intensification with novel agents or transplant; lenalidomide maintenance further improved depth of response; high risk cytogenetic abnormalities are the most important prognostic factors in MRD-positive patients.

**Keyword(s):**

Transplant, Multiple Myeloma, MRD, flow cytometry

**Source URL:**

<https://learningcenter.ehawe.org/eha/2017/22nd/181389/stefania.oliva.minimal.residual.disease.28mrd29.by.multiparameter.flow.cytometry.html?f=m3>

# LENALIDOMIDE INDUCTION AND MAINTENANCE THERAPY FOR TRANSPLANT ELIGIBLE MYELOMA PATIENTS: RESULTS OF THE MYELOMA XI STUDY

**Author(s):**

Charlotte Pawlyn, Faith Davies, David Cairns, et. al.

**Abstract:**

S 781

**Session topic:**

14. Myeloma and other monoclonal gammopathies – Clinical

**Background:**

Immunomodulatory agents are effective therapies for multiple myeloma (MM) acting via the modulation of cereblon. Lenalidomide (Len) has fewer side effects than Thalidomide (Thal), whilst retaining the benefits of oral administration, enabling long-term treatment that has been associated with better disease control. Combinations of agents induce deeper, longer remissions by targeting different clonal populations, with triplets outperforming doublets. The optimum immunomodulatory-based induction combinations and maintenance regimens are unknown.

**Aims:**

The UK NCRI Myeloma XI study compared triplet induction regimens of Len vs Thal and examined the role of post-ASCT maintenance Len vs observation, enabling us to explore the interaction of Len induction with Len maintenance.

**Methods:**

Myeloma XI is a multicenter,

open-label, parallel group, randomised controlled trial for newly diagnosed MM patients of all ages, with pathways for transplant eligible (TE) and non-eligible patients. For TE patients the induction question compared Len or Thal plus cyclophosphamide and dexamethasone [CRD vs CTD] continued for a minimum of 4 cycles and to maximum response. For patients with a suboptimal response there was a subsequent randomization to a proteasome inhibitor containing triplet or no further therapy, prior to high-dose melphalan and ASCT. A maintenance randomisation at 3 months post ASCT compared Len till disease progression with observation. High risk disease was defined as the presence of at least one of t(4;14), t(14;16), del(17p) or gain(1q).

2042 TE patients underwent the induction randomization (CRD 1021, CTD 1021). After a median follow up of 36.3 months, 965 PFS and 415 OS primary endpoint events had occurred. Secondary endpoints include response and toxicity.

**Results:**

In TE patients, CRD induction was associated with deeper responses than CTD ( $\geq$ VGPR: CRD 60% vs CTD 53%), a finding which persisted post ASCT ( $\geq$ VGPR CRD 82% vs CTD 77%). This was associated with

a significantly improved median PFS. Patients receiving CRD achieved a median PFS of 35.9 months compared to 32.9 for those who received CTD (HR 0.85, 95%CI [0.75, 0.96],  $p=0.0116$ ). This also translated into an overall survival benefit, 3-year OS: CRD 82.9% vs CTD 77.0% (HR 0.77, 95%CI [0.63, 0.93],  $p=0.0072$ ). There were higher rates of PN and constipation with CTD vs haematological toxicity with CRD.

Maintenance therapy with Len was associated with a significantly longer median PFS compared to observation (TE HR 0.47, 95%CI 0.38, 0.60). This finding persisted across all subgroups including patients with high-risk disease. Exploratory analysis across the TE pathway suggested that CRD induction with Len maintenance was optimum: 60-month PFS CRD-R 50.2%, CTD-R 39.1%, CRD-obs 18.5%, CTD-obs 23.4%.

**Conclusion:**

In TE patients CRD was associated with deeper responses than CTD and with a PFS and OS benefit. The best outcomes were associated with Len induction plus Len maintenance. Our findings support continuing Len therapy through induction until disease progression.

*On behalf of the UK NCRI Haemato-oncology CSG*

**Keyword(s):**

Induction chemotherapy, Immunomodulatory thalidomide analog, Myeloma, Maintenance

**Source URL:**

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182068/charlotte.pawlyn.lenalidomide.induction.and.maintenance.therapy.for.transplant.html?f=m3>

[maintenance.therapy.for.transplant.html?f=m3](https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182068/charlotte.pawlyn.lenalidomide.induction.and.maintenance.therapy.for.transplant.html?f=m3)

**Inzerce**



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION



**STOCKHOLM**  
**23<sup>RD</sup> CONGRESS**  
JUNE 14 - 17 | 2018

European Hematology Association

**January 1, 2018**

Start abstract submission  
and congress registration

**May 7 - 10, 2018**

Late breaking  
abstract submission

**March 1, 2018**

Deadline abstract  
submission

**May 10, 2018**

Deadline early  
registration fee

# POMALIDOMID IS MORE EFFECTIVE IN REAL CLINICAL PRACTICE THAN IN RANDOMIZED TRIAL – AN OBSERVATIONAL STUDY OF THE CZECH MYELOMA GROUP

## Author(s):

Ludek Pour, Lucie Brozova, Ivan Spicka, et. al.

## Abstract:

S 1290

## Session topic:

14. Myeloma and other monoclonal gammopathies - Clinical

## Background:

The combination of pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pom-Dex) is a perspective option for patients with end-stage relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). We analyzed efficacy and toxicity of Pom-Dex in all patients from the Czech Republic treated from June 2013 to December 2016.

## Methods:

Patients were eligible if they had been diagnosed with RRMM and had failed at least two previous treatments with bortezomib and

lenalidomide. They were treated with start dose of Pom (4 mg/day on days 1-21, orally) plus low-dose dexamethasone (40 mg/day on days 1, 8, 15, and 22, orally) until disease progression or unacceptable toxicity. We analyzed TTP and OS together with toxicity. Also, univariate Cox proportional hazards model for OS was done for standard risk factors. One hundred and twenty-two patients with median age of 67 treated with Pom-Dex were evaluated. Median follow-up was 8.7 months. Median of previous treatment lines was 4.

## Results:

Median TTP of Pom-Dex treatment was 7.1 months (95% CI 5.3-8.6). Median OS was 19.0 months (95% CI 13.2-25.8). The most common grade 3-4 adverse events were neutropenia in 44%, anemia in 22% and thrombocytopenia in 24% of patients. Grade 3-4 infection were observed in 10% of pa-

tients. Patients with ECOG worse than 2, B2microglobulin higher than 5, ISS stage 3, low hemoglobin, low platelet count and presenting extramedullary mass had worse OS according to univariate Cox proportional hazards model.

## Conclusion:

Our analyses show that Pom-Dex treatment of Czech RRMM patients is effective, well tolerated and had better results than the registration study. Performance status and tumor burden seem to be main prognostic factors according to our model. Thus, our suggestion for clinical practice is to start pomalidomide treatment as soon as possible in case of MM relapse.

## Source URL:

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181066/ludek.pour.pomalidomid.is.more.effective.in.real.clinical.practice.than.in.html?f=m3>





---

## TIRÁŽ

**Vydavateľ:** We Make Media Slovakia s.r.o. | **Konateľka:** MUDr. Ivana Kaderková | **Adresa:** Bárdošova 2/A, 831 01 Bratislava, Slovenská republika | **Tel.:** +421 948 422 117 | **E-mail:** info@wemakemedia.sk | www.wemakemedia.sk

**Zodpovedná redaktorka:** Veronika Lazarová | **Jazyková redaktorka:** Mgr. Anetta Letková

**Zlom a grafická úprava:** We Make Media Slovakia s.r.o. | **ISBN:** 978 - 80 - 972221 - 5 - 4 | **Vyšlo:** október 2017

Akékoľvek kopírovanie a šírenie celého obsahu alebo časti tohto časopisu, či už v tlačenej, alebo elektronickej podobe, je bez výslovného súhlasu vydavateľa prísne zakázané.

Vychádza 1x ročne | 1. ročník | V publikácii boli s povolením Európskej hematologickej asociácie použité texty a fotografie zo zdroja: <https://www.ehaweb.org/>. Texts and photos from the source <https://www.ehaweb.org/> are used with permission of the European Hematology Association. All rights reserved. © 2017 European Hematology Association.