

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Daratumumab és pomalidomid kezelésekkel szerzett klinikai
tapasztalataink mielóma multiplexben**

Dr. Lovas Szilvia

Témavezető: Dr. Váróczy László



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

DARATUMUMAB ÉS POMALIDOMID KEZELÉSEKKEL SZERZETT KLINIKAI TAPASZTALATAINK MIELÓMA MULTIPLEXBEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a
Klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Lovas Szilvia, okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
(Konzervatív Orvostudományok és klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Váróczy László

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Takács István, PhD

Dr. Becs Gergely, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Takács István, PhD

Dr. Becs Gergely, PhD

Dr. Ilonczai Péter, PhD

Dr. Szegedi István, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK,

Belgyógyászati Intézet A épület tanterme

2024. január 16. 13:00 óra

1. Bevezetés

A mielóma multiplex (MM) a kórosan átalakult, klonális plazmasejtek csontvelői szaporulata. A WHO klasszifikáció szerint az érett, perifériás B-sejtes neoplazmák közé tartozik. Az MM az összes daganatos megbetegedés körülbelül két százalékát teszi ki, döntően az időskor betegsége. Az átlag életkor a diagnózis idején 65 év. Jellemző a férfi predominancia. A mielóma multiplex klinikai tünetei a plazmasejt-szaporulathoz és az általuk termelt M-proteinek (paraproteinek) kóros felhalmozódásához köthetők. Diagnózisához elengedhetetlen a csontvelővizsgálat során vett minta mikroszkópos, illetve áramlási citometriai vizsgálata. A genetikai eltérések igazolásának pedig prognosztikai jelentősége van.

A mielóma multiplex kezelése az utóbbi 20 évben óriási fejlődésen ment át, azonban a betegség továbbra is gyógyíthatatlan, a kórlefolyást remissziók és relapszusok váltakozása jellemzi.

Kezelésének fő célja a remisszió elérése, a betegségmentes periódus és a túlélés meghosszabbítása, valamint a lehető legjobb életminőség fenntartása.

Az úgynevezett hagyományos citosztatikumok, az autológ őssejttranszplantáció és az új terápiás szerek kombinálásával javult a terápia eredményessége és növekedett a várható teljes túlélés (OS).

A terápiás eszköztár bővülésével a korábban rosszul kezelhető betegek is megfelelő terápiás választ érhetnek el, valamint mellékhatás-profilok és a társbetegségek figyelembevételével a kezelés egyre inkább személyre szabható.

A mielóma multiplex kezelésével kapcsolatos ismeretek a nagyszámú új gyógyszer miatt rohamosan bővülnek. A terápiás döntést a klinikai tanulmányok eredményei jelentősen befolyásolják, illetve a megfelelő terápia kiválasztását nehezíti a gyógyszerek országonként eltérő hozzáférhetősége.

Jelenleg csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre a hazai klinikai gyakorlatban alkalmazott kezeléssel kapcsolatos úgynevezett 'real-world' adatok, ezért munkám során magyarországi hematológiai centrumokból retrospektív adatgyűjtés alapján vizsgáltam az epidemiológiai adatokat, klinikai megjelenést, terápiás válaszra, vesefunkcióra, túlélési adatokat is.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Patogenezis

A mielóma multiplex kezelését jelentősen javíthatja a betegség kialakulásának pontosabb ismerete, amely napjainkban is kutatások tárgyát képezi. A molekuláris biológiai modalitások fejlődésével igazolódott, hogy a mielóma multiplex a klinikai megjelenés és kórlefolyás mellett, genetikailag is egy nagyon heterogén betegség.

A mielóma multiplex a plazmasejtes proliferatív kórképek spektrumán helyezkedik el: ide tartozik az MGUS, a smoldering (aszimptomatikus) MM és a MM (szimptomatikus). A betegség kialakulását minden esetben megelőzi egy MGUS-nak (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) nevezett tünetmentes fázis, mely többnyire felfedezetlen marad. Az esetek körülbelül 10 százalékában szerepel megelőző diagnózisként MGUS.

2.2. Genetikai eltérések

2.2.1. Elsődleges genetikai eltérések

Az elsődleges genetikai eltéréseknek, másnéven betegségalapító eltéréseknek két nagy formája van. A betegek 50 százalékánál hiperdiploiditás mutatható ki, melyet a páratlan (3-as, 5-ös, 7-es, 9-es, 11-es, 15-ös, 19-es és 21-es) kromoszómákat érintő triszómia jellemez. Prognózis szempontjából, a hiperdiploid csoport általában kedvezőbb túlélésre utal, a betegek jól reagálnak a legtöbb terápiás próbálkozásra.

A betegek másik felénél az immunglobulin nehézlánc (IgH) régiót érintő transzlokációk alakulnak ki, melyek a cyclin D, MMSET és MAF gének expresszióját érintik leggyakrabban, megjelenésükre jellemző a női predominancia. Az öt leggyakrabban kimutatott transzlokációk a következők: t(11,14), t(4,14), t(14,16), t(14,20), t(6,14).

2.2.2. Másodlagos és egyéb genetikai eltérések

A mielóma multiplex előrehaladása újabb, szerzett genetikai eltéréseket halmoz fel, mely a proliferáció fokozódásához, genetikai instabilitáshoz, terápia-rezisztens mielóma-klónok megjelenéséhez, vezet. A szekunder eltérések jelentkezhettek DNS kópiaszámbeli vagy epigenetikai változásokként, valamint mutációk (például RAS onkogénekben) formájában is. A genomszekvenálás során számos jelátviteli útvonalat vizsgáltak, melyek mutációja lehet aktiváló vagy gátló jellegű, de közös tulajdonságuk a malignus mielómasejt proliferációjának és túlélésének fokozása.

2.3. Klinikai jellemzők

Az mielóma multiplex gyanúját a mindennapi klinikai gyakorlatban a fokozott vörösvértest-süllyedéshez társult anémia, veseelégtelenség, hiperkalcémia vetheti fel. A mielóma multiplex klinikai megjelenései a különböző szervek, csontok plazmasejtes infiltrációjához és az általuk termelt M-proteinek (paraproteinek) kóros felhalmozódásához köthetők. Az ily módon létrejött, leggyakoribb célszervi károsodásokat, mint hiperkalcémia (28%), veseelégtelenség (48%), anémia (73%) és lítikus csontlézíók (58%), az úgynevezett CRAB-tünetekként is ismerjük. Az irodalmi adatok szerint a betegek 60-70%-a csontfájdalmakkal, leggyakrabban derék- vagy hátfájással fordul orvoshoz illetve gyakran patológiás töréseket követően igazolódik a betegség. Más esetben a csontvelő-elégtelenség (anémia, trombocitopénia) vagy az immunszuppresszió okozta infekciók a vezető tünetek, és a csontrendszeri eltérések hiányoznak. Az esetek tíz százalékában veseelégtelenség az első tünet, amelynek hátterében a hiperviszkozitás és a vese plazmasejtes infiltrációja áll. A betegek egy-két százalékánál igazolható extramedulláris megjelenés (EMD) a diagnózis idejében.

2.4. Diagnózis

A mielóma multiplex diagnózisához kötelező a csontvelői mintavétel (aspiráció vagy biopszia) elvégzése, valamint a May-Grünwald-Giemsa szerint megfestett kenet vizsgálata. Hagyományosan a 10 százalék feletti plazmasejt-szaporulatot tekintjük kórosnak, de az új IMWG kritériumok értelmében törekedni kell arra, hogy a plazmasejtek klonalitását bizonyítsuk.

A kóros és normális plazmasejtek elkülönítésének legkorszerűbb módszere jelenleg az áramlási citometria, mely a minimális reziduális betegség (MRD) meghatározására is alkalmas. A malignus mielóma sejtek a normális plazmasejtektől eltérő, sajátos immunfenotípussal rendelkeznek (CD38+, CD138+, CD56+, CD19-, CD45-), emellett a mielóma-sejtek érettségének, proliferációs aktivitásának megállapítására használható a CD27 és CD117 jelölés. A genetikai eltérések kimutatására, FISH vizsgálat is történik a csontvelői mintából, melynek prognosztikai jelentősége van, azonban a diagnózis felállításához nem szükséges.

A plazmasejtek által termelt M-protein vagy szabad könnyűlánc kimutatása szérumból vagy vizeletből is történhet. mielóma multiplex gyanúja esetén, szűrő jelleggel agaróz gél vagy kapilláris zóna elektroforézis alkalmazandó, a kvantitatív meghatározás módszerei a nefelometria és a denzitometriás jelölés. Kis mennyiségű M-komponens kimutatására immunfixációt alkalmazunk. Mielóma multiplexben a szérum paraprotein koncentráció a

legtöbbször 30g/l feletti, leggyakrabban IgG és IgA típusú, ritkább esetben IgD-, IgE-vagy IgM típus igazolódik. A hagyományos Bence-Jones-próba a vizeletben megjelenő könnyűláncok indirekt kimutatását jelenti.

A mielómás csontléziók, illetve plazmacitómák kimutatására számos képalkotó eljárás használható. Ezek közül a csonteltérések igazolására és követésére a legszéleskörűbben hozzáférhető módszer a röntgenvizsgálat. Az újonnan diagnosztizált mielómás betegek 80 százalékánál már jelen van röntgen-vizsgálattal kimutatható csonteltérés; a leggyakrabban érintett csontok a gerincoszlop, bordák, koponya, medence és a hosszú csöves csontok. Az új ajánlások egyre inkább a röntgennél fejlettebb modalitásokat helyezik előtérbe. A CT érzékenyebb a röntgennél, ezáltal kisebb csonteltérések felismerésére, összeális és extraoszeális plazmacitómák kimutatására is alkalmas. Egy másik képalkotó eljárás, az MR-vizsgálat pontos képet ad az esetleges gerincvelői és idegi kompresszióról, a lágyrészt érintettségéről, valamint a csontvelői mielómás infiltrációról. A PET-CT az MR-hez hasonló érzékenységgű módszer a csontléziók kimutatására, azonban a csontvelői infiltráció megítélésére kevésbé használható.

Az mielóma multiplex diagnózisának felállításához a 2014 novemberében bevezetett International Myeloma Working Group (IMWG) ajánlása használatos, aminek alapján laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokat szükséges elvégezni.

A mielóma multiplex kritériumai az IMWG-ajánlás alapján: (1) klonális plazmasejtszaporulat a csontvelőben (arányuk eléri vagy meghaladja a 10 százalékot) vagy szoliter plazmacitóma formájában, (2) szervi károsodások [melyeket az angol CRAB mozaikszó foglal össze: hiperkalcémia (C), veseelégtelenség (R), anémia (A), csontléziók (B)], valamint (3) a legutóbbi IMWG ajánlásban megjelent három új tényező: a 60 százalék feletti csontvelői plazmasejt arány, a 100 feletti könnyűlánc arány és az egynél több mielómás lézió MRI-vel vizsgálva.

2.5. Stádium és rizikóbesorolás

A MM-s betegek túlélése napjainkban is néhány hónap és néhány évtized között változik, az új kezelési lehetőség ellenére is. A stádiumbeosztásnak a tumortömeg és egyéb klinikai jellemzők figyelembevételével, a prognózis előrejelzésében van szerepe.

2005-ben publikálták a máig széles körben elterjedt és egyszerűen alkalmazható prognosztikai rendszert, az International Staging System-et (ISS), melynek alkalmazása minden frissen diagnosztizált beteg esetében szükséges. Az ISS stádium megállapítása két paraméter alapján történik: 1. béta-2-mikroglobulin-szint a tumortömeg méretét, illetve az albumin-szint a beteg

fittségét jellemzi. Ezek alapján három, túlélési esélyek szempontjából lényegesen eltérő csoportba sorolhatók a MM-betegek a betegség súlyossága szerint.

A rizikóstratifikációnak a prognózisbecslésben, valamint a terápiás döntésben van kiemelt jelentősége, mely alapján a betegek két csoportba oszthatók: magas (t (4; 14), t (14; 16), t (14; 20), del17p13, vagy 1q -amplifikáció, emelkedett LDH-szint; 20 százalék feletti csontvelői plazmasejt) illetve standard rizikójú (előző eltérések hiánya, illetve t (11;14), t (6;14), hiperdiploiditás) mielóma multiplex.

A terápiás válasz és a felmerülő relapszus megítélésére miatt szükség van állapot-ellenőrző vizsgálatok elvégzésére, ami a klinikai gyakorlatban az M-protein-szint időszakos meghatározását jelenti. A komplett remisszió, illetve minimális reziduális betegség (MRD) igazolására csontvelői mintavétel szükséges. Az MRD mérésére a hazai gyakorlatban az áramlási citometria használatos 10^4 érzékenységi szinttel, mely kissé elmarad a nemzetközi ajánlásokban javasolt 10^6 szenzitivitású vizsgálatoktól (érzékenyebb áramlási citometria, újgenerációs szekvenálás, tömegspektrometria). Az MRD-negativitás elérése kedvező prognózist jelez.

2.6. Kezelés

A mielóma multiplex kezelése az utóbbi 20 évben nagy fejlődésen ment át. 2000 előtt, az újonnan diagnosztizált MM-betegek várható medián túlélése 2,5 év volt. A mielóma multiplex jelenleg is gyógyíthatatlan betegségnek számít, a remissziók és relapszusok váltakozása jellemzi. Az első vonalbeli kezeléssel elérhető a komplett remisszió, azonban a betegség relapszusa továbbra is elkerülhetetlen. Ebből következik, hogy a mielóma multiplex kezelésének fő célja a túlélés meghosszabbítása az elérhető legjobb életminőség fenntartása mellett.

A kezelési stratégiát alapvetően a kórlefolyás és a beteg általános állapota, életkora, valamint társbetegségei határozzák meg. Elsődlegesen arról kell dönteni, hogy a beteg alkalmas-e nagy dózisú kemoterápiát követő autológ őssejt-transzplantációra vagy sem.

Hazánkban az aktuálisan érvényben lévő szakmai ajánlás alapján, transzplantációra alkalmas mielóma multiplexben (70 évnél fiatalabb életkor, jelentős társbetegségek nélkül) 3-4 ciklus indukciós kezelés (döntően bortezomib-alapú hármas kombináció) után őssejtgyűjtés történik, melyet autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció követ. Ezután, a minél hosszabb remissziós fázis érdekében szükség van fenntartó kezelés alkalmazására, melyre manapság a leginkább elfogadott szer a lenalidomid. Transzplantációra alkalmatlan betegek első vonalbeli kezelése

korábban melfalán- illetve ciklofoszfamid alapú protokollok szerint történt. Jelenleg, a legújabb európai ajánlások alapján, a transzplantációra nem alkalmas betegek esetében is VRd illetve daratumumab alapú kombinációk (DRd vagy D-VMP) alkalmazása javasolt. Hazánkban, sajnos ez utóbbi kombinációk elsővonalban nem elérhetők.

Az utóbbi években, az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (Food and Drug Administration- FDA) által a karfilzomib, ixazomib, pomalidomid, elotuzumab, daratumumab, isatuximab, selinexor, belantamab mafodotin és a kiméra antigén receptor T (CAR-T) sejterápiát is befogadták a relabáló mielóma multiplex esetében. Az úgynevezett. hagyományos citosztatikumok, az autológ őssejttranszplantáció és az új terápiás szerek kombinálásával javult a terápia eredményessége és növekedett a várható teljes túlélés (OS). A legújabb európai ajánlásban is egyre több új típusú szer jelent meg az újonnan felismert, illetve relabáló esetek kezelésében is. A terápiás eszköztár bővülésével a korábban rosszul kezelhető betegek is megfelelő terápiás választ érhetnek el, valamint mellékhatás-profilok és a társbetegségek figyelembevételével a kezelés egyre inkább személyre szabható.

Az mielóma multiplex kezelésével kapcsolatos ismeretek a nagyszámú új gyógyszerek miatt rohamosan bővülnek, azonban a terápiás döntést továbbra is nehezíti a nemzetközi ajánlásokban szereplő gyógyszerek országonként eltérő hozzáférhetősége.

2.7. Új szerek a mielóma multiplex kezelésében

2.7.1. Immunmoduláns szerek (IMiDek)

Több, mint 20 évvel ezelőtt a talidomid volt az első immunmoduláns szer, melyet évekkel később a gyógyszer-csoport újgenerációs képviselőiként a lenalidomid és pomalidomid követett. Minden IMiD-nek többszörös hatása van: közvetlen antimielómás daganatölő hatással és tumorelles immunválaszokkal rendelkeznek, valamint gátolják a mielóma sejtek növekedésének strómasejtek támogatását, az angiogenezist.

Az elsőgenerációs IMiD, a talidomid a 2000-es évektől vált a mielóma multiplex bázisterápiájává, azonban mellékhatásként jelentkező súlyos neuropátiát okozó hatása miatt igény volt kedvezőbb mellékhatás-profilú IMiDek kutatására. Az FDA 2006-ban törzskönyvezte a lenalidomidot, mely hatékonyabb és biztonságosabban alkalmazható, mint elődje.

A pomalidomid egy harmadik generációs IMiD, melyet az FDA 2013-ban fogadott be a relabáló/refrakter mielóma multiplex kezelésében. Hagyományos napi dózisa 4 mg, mely fokozatosan 1 mg-ra redukálható. Felezési ideje 7,5-9,5 óra. Mivel a májon és veséken át is

kiválasztódik, szükséges a vesefunkcióhoz illesztett dóziscsökkentés. Fő mellékhatásai közé tartozik a csontvelői elégtelenség, fáradékonyság és hasmenés.

2.7.2. Törzskönyvező vizsgálatok a pomalidomid vonatkozásában

Számos, nemzetközi klinikai tanulmány vizsgálta a pomalidomidot.

Az MM03 vagy másnéven NIMBUS nevű klinikai vizsgálatban a pomalidomid hatékonyságát és biztonságos alkalmazását tanulmányozták kis (Pom/Dex) vagy nagydózisú (HDD) dexametazon hozzáadása mellett, olyan betegek körében, akik megelőzően bortezomib és lenalidomid kezelésében is részesültek. A vizsgálat eredményeként a Pom/Dex kezelésben részesülő betegek túlélési mutatói szignifikánsan jobbak voltak, mint a HDD-ben részesülők esetében: medián PFS 4 hónap vs. 1,9 hónap, valamint medián OS 12,7 hónap vs. 8,1 hónap. Ezen eltérések ígéretesek, de az erősen előkezelt betegcsoportban a várható túlélés továbbra is alacsony.

Egy másik, pomalidomidot vizsgáló tanulmány, az OPTIMISM vizsgálat célcsoportjának olyan MM-betgeket választottak be, akik megelőzően 1-3 megelőző terápiás vonalban részesültek, köztük legalább 2 ciklus lenalidomid-tartalmú kombinációban. A betegek 70 százaléka lenalidomid-refrakter volt. A betegek pomalidomid-bortezomib-dexametazon (PVd) triplet kezelésben, vagy bortezomib-dexametazon (Vd) kombinációban részesültek. A PVd szignifikánsan növelte a progresszió mentes túlélést a lenalidomid-refrakter és nonrefrakter csoportban is, a Vd-ben részesülő alcsoporttal összehasonlítva (12,0 és 22,0 hónap vs. 5,59 és 9,53 hónap). A vizsgálatban azt észlelték, hogy azon betegeknél, akik megelőzően egy kezelési ciklusban részesültek és lenalidomid-refrakterek voltak, a PVd kezelés használatával elérték a 17,84 hónap medián progresszió mentes túlélést, szemben a Vd kezelésben részesülőkkel (9,49 hónap). A Vd-vel szemben, a PVd-kezelésben részesülő betegek esetében számos klinikai szempontból fontos alcsoportban tapasztaltak kedvezőbb túlélési eredményeket: magas rizikójú citogenetikai eltérések

(medián 8,44 hónap vs. 5,32 hónap), megelőző proteaszóma -gátló kezelés (medián 10,91 hónap vs. 6,31 hónap).

A relabáló/refrakter mielóma multiplex kezelésébe bevezetett monoklonális antitestek új lehetőségeket nyitottak az innovatív pomalidomid-tartalmú kombinációk kialakításában.

Az ICARIA-tanulmányba olyan betegek bevonása történt, akik legalább két megelőző terápiás vonalban részesültek, melyek közt szerepelt a lenalidomid és egy proteaszóma-gátló. A betegek isatuximab-pomalidomid-dexametazon triplet kezelésben, vagy pomalidomid-dexametazon

kezelésben részesültek. A 11,6 hónap Medián követési idő alatt a medián PFS 11,5 hónap volt az isatuximab+pomalidomid+dexametazon, szemben a pomalidomid+dexametazon csoportban észlelt 6,5 hónappal. Az eredmények alapján a pomalidomid és isatuximab együttes alkalmazása túlélési előnyt biztosított minden specifikus alcsoportban, beleértve a rossz prognózisú betegeket; a lenalidomid- refrakteritást; a megelőző proteaszóma gátló (PI) vagy lenalidomid+PI kezelést.

2.7.3. Daratumumab

A daratumumab egy immunglobulin G1 kappa (IgG1κ) humán monoklonális antitest, mely a CD38-hoz kötődve a direkt tumorelles hatás mellett beindítja az antitest-dependens, sejt-mediált citotoxicitási (ADCC) reakciókat és a komplement-mediált tumorsejt-lízist. Az immun-mediált daganatsejtpusztításon felül, a daratumumab a T-sejt klonalitást is fokozza, amely immunmodulátor hatások révén hozzájárul a klinikai válaszreakcióhoz. Számos tanulmány erősítette meg, hogy IMiD-ekkel, főként lenalidomiddal kombinálva a daratumumab daganatellenes hatása fokozható.

Jelenleg a daratumumab az egyik leghatékonyabb szer a relabáló/refrakter mielóma multiplex (RRMM) kezelésében, mely erősen előkezelte betegek esetében először monoterápiában, majd az első relapszustól kezdve hármas kombinációban alkalmazható.

2.7.4. Törzskönyvező vizsgálatok a daratumumab vonatkozásában

A daratumumabot a GEN501 és SIRIUS tanulmányok vezették be, mint a mielóma multiplexben elsőként alkalmazott monoklonális antitestet. E két vizsgálat összesített elemzése alapján, az erősen előkezelte RRMM-betegek esetében (több mint 5 megelőző terápia vonal) 31,1% volt a teljes válaszány (overall response rate- ORR), 4 hónap a PFS és 20,1 hónap a teljes túlélés. A későbbiekben, két kulcsfontosságú klinikai tanulmány mutatta be a daratumumab rendkívüli hatékonyságát kombinációs kezelés részeként is alkalmazva. A CASTOR-tanulmányban, RRMM-betegek esetében alkalmazott daratumumab + bortezomib+dexametazon (DVD) tripletet hasonlították össze a kontroll karon adott bortezomib+dexametazon kezeléssel. 19,4 hónapnyi átlagos követés után, a daratumumab-alapú kombinációban részesülő betegek teljes válaszánya (83,8% vs. 63,2%, $p<0,0001$) és progressziómentes túlélése (medián 16,7 hónap vs. 7,1 hónap, $p<0,0001$) szignifikánsan kedvezőbb volt, mint a kontroll karé. A DVD-kezelésben részesülő betegek eredményei jobbnak

bizonyultak a mellékhatás-profil, lenalidomid-refrakter esetek, illetve citogenetikai státusz tekintetében.

A POLLUX-tanulmányban, a betegek daratumumab+lenalidomid+dexametazon (DRd) vagy lenalidomid+ dexametazon (Len/dex) kombinációban részesültek. 79,7 hónapnyi átlagos követés után, a DRd-kezelés javította a teljes túlélést, szemben a Len/dex csoporttal (medián OS 67,7 hónap vs. 51,8 hónap, $p<0,0044$). A teljes válaszarány 92,2% volt a DRd-alcsoportban és 76,4% a Len/dex-ben részesülő betegek körében. A komplett remissziót DRd-kezelést megkapók 51,2%-a, míg a Len/dex-alcsoport 21,0%-a érte el ($p<0,0001$).

A daratumumab-alapú kezelésben részesülő betegek alcsoportjai közt, a PFS eredmények kedvezőbbnek bizonyultak a bortezomib-refrakter esetekben, megelőző lenalidomid-kezeléskor, valamint adverz citogenetikai eltérések jelentkezésekor.

A MAIA-tanulmányban, a transzplantációra alkalmatlan, újonnan diagnosztizált MM-betegek daratumumab+lenalidomid+dexametazon (DRd) vagy lenalidomid+dexametazon (Len/dex) kezelésben részesültek. 56,2 hónapnyi medián követés után, a DRd kezelés javította a PFS-t, szemben a Len/dex csoporttal (mediánt nem érte el vs. 34,4 hónap; $p<0,0001$).

Az ALCYONE-tanulmányban szintén transzplantációra alkalmatlan MM-beteket vizsgáltak, akik daratumumab+bortezomib+melfalán+prednizon (D-VMP) vagy bortezomib+melfalán+prednizon (VMP) kombinációban részesültek. 40,1 hónapnyi medián követési idő után a teljes túlélés szignifikánsan jobb volt a D-VMP csoportban.

A CASSIOPEIA-tanulmányban 111 európai hematológiai központ újonnan diagnosztizált, transzplantációra alkalmas MM-betegeit választották be, melyben a betegek daratumumab+bortezomib+talidomid+dexametazon (D-VTd) vagy bortezomib+talidomid+dexametazon (VTd) kezelésben részesültek. A teljes válaszarány 29% volt a D-VTd csoportban, és 20% a VTd kezelésben részesülők körében.

Az APPOLLO-tanulmányban a daratumumabot alkalmazták különböző kombinációkban: a betegek CD 38 ellenes monoklonális antitest kezelés mellé pomalidomidot kaptak. A beválasztási kritériumok a következők voltak: MRD-pozitív RRMM-betegek; azok, akik legalább egy megelőző terápiás vonalban lenalidomid+PI kombinációt kaptak; azok, akik 1 vagy több megelőző vonalban legalább részleges választ értek el, és azok, akik lenalidomid-refrakterek voltak legalább egy terápiás vonalat követően. A betegeket egy része daratumumab+pomalidomid+dexametazon kezelésben vagy pomalidomid+dexametazon kombinációban részesültek, és a terápiás vonalak száma (1 vs. 2-3 vs. ≥ 4) valamint az ISS stádiumbeosztás alapján (I. vs. II. vs. III.) további alcsoportokat alakítottak ki. A 16,9 hónapos medián követési idő alatt a daratumumab+pomalidomid+dexametazon csoportban a

progresszió mentes túlélés javulását tapasztaltuk a pomalidomid+dexametazon kezelésben részesülőkkel szemben (medián 12,4 hónap [95% CI 8,3-19,3] vs. 6,9 hónap [5,5-9,3]; hazard ratio 0,63 [95% CI 0,47-0,85] $p=0,0018$).

3. Célkitűzés

Jelenleg nem állnak rendelkezésre a hazai klinikai gyakorlatban alkalmazott kezeléssel kapcsolatos átfogó, országos adatok. Célunk volt a mielóma multiplex-szel kezelt betegek úgynevezett ‘real-world’ adatainak elemzése. A magyarországi hematológiai centrumokból gyűjtött adatok vizsgálatának szempontjai a mielóma multiplex vonatkozásában a következők voltak:

1. Megvizsgálni a relabáló/refrakter mielóma multiplex-szel kezelt betegek körében alkalmazott daratumumab-alapú kezelések hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát.
2. Megvizsgálni a relabáló/refrakter mielóma multiplex-szel kezelt betegek körében alkalmazott pomalidomid-alapú kezelések hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát.
3. Összefüggések keresése az epidemiológiai adatokra, klinikai megjelenésre, betegség súlyosságára, terápiás válaszra, vesefunkcióra, túlélési adatokra vonatkozóan.

4. Betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálataink során országosan, tíz, illetve hat hematológiai centrumból gyűjtött adatok alapján elemeztük a mielóma multiplex miatt gondozott, daratumumab illetve pomalidomid terápiában részesülő betegek klinikai jellemzőit.

Az adatok gyűjtése során vizsgáltuk a kor, nem, klinikai állapot, vesefunkció, terápiás válasz és túlélési adatok összefüggéseit. Az ISS stádium megállapítása az International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumrendszere alapján történt. A FISH-vizsgálat kivitelezése a vizsgálatban résztvevő centrumokba nem volt egységes, de a del17p, t (11;14), t (4;14), t (14;16) és az 1q 21 amplifikáció eltérés kimutatása általában részét képezte a vizsgálatnak. A

FISH-eredményeket a t (4;14), t (14;16), del17p és a 1q21 amplifikáció igazolása esetén tekintettük kedvezőtlennek.

A betegek 16 mg/kg daratumumabot kaptak intravénásan, heti egy alkalommal az első 8 hétben, majd 16 mg/kg-t kéthetente (lenalidomid kar) vagy 16 mg/kg háromhetente (bortezomib kar) 12 héten át, végül havonta 16 mg/kg-t. 20 mg dexametazont kaptak per os (p.o.) vagy intravénásan az 1.,2.,4.,5.,8.,9., 11. és 12. napon. A bortezomibot 1-1,3 mg/m² dózisban alkalmaztuk az 1.,4.,8. és 11. napon, míg a lenalidomidot 10-25 mg dózisban alkalmaztuk a 1.-21. napig.

A pomalidomidot 4 mg dózisban alkalmaztuk p.o. az 1-21.napig, heti 40 mg dexametazonnal kombinálva dupletként, vagy harmadik szer hozzáadásával, tripletként alkalmazva. A kontraindikált esetek kivételével, profilaktikus antikoaguláns kezelést alkalmaztunk a betegek rizikótényezőit, társbetegségeit is figyelembe véve: aspirin, kismolekulasúlyú heparin, K-vitamin antagonisták.

A kezelésre adott válasz értékelése [komplett válasz (CR), nagyon jó parciális válasz (VGPR), parciális válasz (PR), hiányzó válasz (NR), illetve progresszív betegség (PD)] és a túlélési értékek [progressziómentes túlélés (PFS), teljes túlélés (OS)] az IMWG legfrissebb ajánlásai alapján történt.

A teljes túlélést (OS) a mielóma multiplex diagnózisának napja és az utolsó klinikai adat vagy a halálozás napja között eltelt időben határoztuk meg. A progressziómentes túlélés (PFS) számítása a diagnózis és a relapszus vagy progresszió igazolása között eltelt idő alapján történt. A statisztikai számításokat az SPSS 22.0 és 25.0 verziójú szoftverekkel végeztük. A túlélési időket Kaplan-Meier-analízissel és log-rank teszttel hasonlítottuk össze. A különbséget p<0,05 esetén vettük szignifikánsnak.

5. Eredmények

5.1.Daratumumab kezelés során szerzett tapasztalataink

5.1.1. Betegek jellemzői

A daratumumab terápia alkalmazásának vizsgálatához, tíz magyarországi hematológiai centrumban 2016. szeptember és 2018. december között kezelt betegek adatait dolgoztuk fel. A 99 vizsgált beteg a nemek arányát tekintve kiegyenlített volt, 51,1%-uk férfi volt. Az átlag

életkor $60,3 \pm 10,7$ (medián: 62; tartomány: 28-84). A betegek erősen előkezeltek voltak, a megelőző terápiás vonalak helyzeti középértéke 3 volt (tartomány:1-12). Kezelést tekintve a betegek többsége részesült bortezomib terápiában (97%), nagy részüknél lenalidomidot (77,8%) és talidomidot (82,8%) is alkalmaztak. 61 beteg esetében (62,6%) történt autológ hemopoetikus őssejttranszplantáció (AHSCT). 63 beteg esetén történt FISH-vizsgálat a daratumumab kezelést megelőzően, melyek közül 36 esetben (57,1%) igazolódott kedvezőtlen citogenetikai eltérés jelenléte. A betegek többsége ISS szerint magas rizikójú volt. A kezelést általában a progresszióig, súlyos toxicitási tünetekig vagy halálozásig folytattuk. A megelőzően alkalmazott kezelési ciklusok helyzeti középértéke 5 volt. Beszűkült vesefunkciót 11 esetben találtunk, melyek közül hat esetben hemodialízis is történt.

5.1.2. Mellékhatások

A rögzített mellékhatások mennyisége alapján, a daratumumab alkalmazása jól tolerálható volt. Súlyos mellékhatások ritkán jelentkeztek. A leggyakrabban előforduló nemkívánatos események az infúzióhoz kapcsolódó reakciók, hematológiai toxicitások (főként neutropénia) és infekciók voltak.

5.1.3. Hatékonyság

A betegek többsége (48 eset, 48,9 %) daratumumab monoterápiában részesült. A daratumumabot 19 esetben (19,3%) bortezomibbal, és 29 esetben lenalidomiddal kombináltuk. Három esetben a daratumumabot egyéb hatóanyaggal kombináltuk (karfilzomib, ciklofoszfamid). Azon betegeknél, akik csak daratumumab- monoterápiában részesültek, átlagosan több megelőző terápiás vonalat alkalmaztunk, mint a lenalidomid- dexametazon (DRd) vagy bortezomid-dexametazon (DVD) tripletek használatakor. Retrospektíven vizsgálva, az átlagosan alkalmazott megelőző terápiás vonalak megoszlása a következőképpen alakult: Dd: $4,13 \pm 2,017$; DRd: $3,58 \pm 2,23$; DVd: $2,77 \pm 0,869$. A terápiás válaszok értékelhetősége 88 beteg esetén volt lehetséges: 12 komplett (CR), 10 nagyon jó parciális (VGPR), 34 parciális (PR), 7 minor (MR) válasz, és 25 eset mutatkozott progresszió. 9 beteg esetében korai halálozás, illetve a rövid követési idő miatt nem volt lehetőség a terápiás válasz értékelésére. Azon betegek, akik bortezomibbal vagy lenalidomiddal kombinált terápiában részesültek, szignifikánsan jobban reagáltak a kezelésre, mint a monoterápiában részesülők ($p < 0,001$). A klinikai követés 2018.december 31-ig tartott. A medián követési idő 18,6 (tartomány:1-27,5) hónap volt, a medián progressziómentes túlélés (PFS) 17,0 hónap volt. A

lenalidomid- kombinációban részesülő betegek medián PFS értéke kedvezőbb volt, mint a bortezomibbal kombinált csoporté, valamint a monoterápiában részesülőké (6,6 hónap). A korai stádiumú betegek (ISS1) túlélési értékei szignifikánsan jobbak voltak, mint a súlyosabb stádiumú betegeké (ISS2, ISS3). A megelőző terápiás vonalak száma szintén nagy prognosztikai jelentőséggel bírt: az erősen előkezelt betegek - akik több mint három terápiás vonalban részesültek- rosszabb PFS értékeket mutattak. A FISH eredményeket összehasonlítva, az adverz genetikai eltérésekkel rendelkező betegek rosszabb túlélési eredményeket mutattak a standard eltérésekkel rendelkezőkkel szemben (post ad hoc analízis, $p=0,133$). A vesefunkciós paramétereket vizsgálva, a beszűkült vesefunkcióval rendelkező betegek túlélési adatai nem maradtak el azon betegektől, akiknek a vesefunkciója normális volt.

5.2.Pomalidomid kezelés során szerzett tapasztalataink

5.2.1. Betegek jellemzői

A pomalidomid-terápia alkalmazásának vizsgálatához, hat magyarországi hematológiai centrumban 2018. július és 2021. december között kezelt betegek adatait dolgoztuk fel. A 86 vizsgált beteg a nemek arányát tekintve kiegyenlített volt, 55,8 százalékuk férfi volt. Az átlag életkor a pomalidomid-kezelés indításakor $62,16 \pm 8,7$ (medián: 62; tartomány: 42-83). A betegek erősen előkezelték voltak, a megelőző terápiás vonalak medián értéke 4 volt (tartomány: 2-12). Kezelést tekintve minden beteg részesült bortezomib- illetve lenalidomid-kezelésben. Más megelőző terápiás szerek a következők voltak: daratumumab (57%), karfilzomib (39%), ixazomib (28%). Emellett néhány beteg esetében új, innovatív szerek alkalmazására is lehetőség volt (isatuximab, venetoclax, selinexor, belantamab-mafodotin). A betegek 62,7% történt autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció (AHSCT). 78 beteg esetén történt FISH-vizsgálat a pomalidomid kezelést megelőzően, melyek közül 53 esetben (61,6%) igazolódott kedvezőtlen citogenetikai eltérés jelenléte. A betegek többsége ISS szerint magas rizikójú volt. Beszűkült vesefunkciót 22 esetben találtunk. 27 betegnek extramedulláris érintettsége volt a pomalidomid kezelés indulásakor. Az extramedulláris érintettség igazolására az esetek többségében CT vagy MRI történt, amíg 8 esetben PET-CT-t alkalmaztunk.

5.2.2. Mellékhatások

A rögzített mellékhatások megjelenési gyakorisága alapján, a pomalidomid alkalmazása jól tolerálható volt. Súlyos mellékhatások viszonylag ritkábban jelentkeztek (38%). A

leggyakrabban előforduló nemkívánatos események a hematológiai toxicitások (főként neutropénia) és a gasztrointesztinális mellékhatások (hasmenés) voltak.

Tíz végzetes kimenetelű eseményt észleltek, amelyek közül nyolc esetben pneumonia és ehhez társuló szepszis, két esetben súlyos vérzés lépett fel. COVID- infekció 10 beteg esetében igazolódott, ami két esetben halálos kimenetellel végződött.

5.2.3. Hatékonyság

A betegek többségénél (45 eset, 52,39 %) a pomalidomid mellé csak dexametazont alkalmaztunk. 38 esetben (44,1%) a pomalidomidot proteaszóma-gátlóval (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) kombináltuk. Három esetben a pomalidomidot egyéb hatóanyaggal egészítettük ki (daratumumab, venetoclax vagy pembrolizumab). A kezelést általában a progresszióig, súlyos toxicitási tünetekig vagy halálozásig folytattuk. Súlyos és közepsúlyos mellékhatások miatt, összesen 21 esetben volt szükséges a kiindulási dózisok redukálása. A megelőzően alkalmazott kezelési ciklusok helyzeti középértéke 4 volt (tartomány: 2-12). A terápiás válaszok mértéke minden beteg esetében lehetséges volt: 18%-uk komplett (CR) vagy nagyon jó parciális (VGPR) választ, 38százalékuk parciális (PR) választ ért el. A pomalidomid-kezelésben részesülő betegek többségénél (44%) csak minor (MR) választ vagy teljes válaszhiányt (no response-NR) tapasztaltunk.

A klinikai követés 2021.december 31-ig tartott. A medián követési idő 18,6 (tartomány:1-30) hónap volt. A medián progressziómentes túlélés (PFS) 9,03 hónap, míg a medián teljes túlélés 16,53 hónap volt). Eredményeink alapján, a proteaszóma gátló-kombinációban részesülő betegek medián PFS értéke kedvezőbb volt. A korai stádiumú betegek (ISS1, ISS2) túlélési értékei szignifikánsan jobbak voltak, mint a súlyosabb stádiumú betegeké (ISS3).

Jelen vizsgálatunkban, a megelőző terápiás vonalak számát tekintve nem volt szignifikáns különbség a lenalidomid-refrakter és az úgynevezett nonrefrakter esetek között. A FISH eredményeket összehasonlítva, az adverz genetikai eltérésekkel rendelkező betegek némileg vagy jelzetten rosszabb túlélési eredményeket mutattak a standard eltérésekkel rendelkezőkkel szemben (post ad hoc analízis, $p=0,127$). A vesefunkciós paramétereket vizsgálva, a beszűkült vesefunkcióval rendelkező betegek túlélési adatai nem maradtak el jelentősen azon betegektől, akiknek a vesefunkciója normális volt. Azon betegeknél, akiknél extramedulláris manifesztáció igazolódott, szignifikánsan rosszabb túlélési eredményeket észleltünk.

6. Megbeszélés

A mielóma multiplex jelenleg is gyógyíthatatlan betegségnek számít, a remissziók és relapszusok váltakozása jellemzi. Az első vonalbeli kezeléssel elérhető a komplett remisszió, azonban a betegség relapszusa továbbra is elkerülhetetlen. Kezelésének fő célja a remisszió elérése, a betegségmentes periódus és a túlélés meghosszabbítása, valamint a lehető legjobb életminőség fenntartása.

A mielóma multiplex kezelése az utóbbi évtizedekben rohamos nagy fejlődésen ment át. Az úgynevezett hagyományos citosztatikumok, az autológ őssejttranszplantáció és az új terápiás szerek kombinálásával javult a terápia eredményessége és növekedett a várható teljes túlélés (OS). A terápiás eszköztár bővülésével a korábban rosszul kezelhető betegek is megfelelő terápiás választ érhetnek el, valamint mellékhatás-profilok és a társbetegségek figyelembevételével a kezelés egyre inkább személyre szabható.

Az mielóma multiplex kezelésével kapcsolatos ismeretek a nagyszámú új gyógyszer miatt rohamosan bővülnek. A terápiás döntést a klinikai tanulmányok eredményei jelentősen befolyásolják, illetve a megfelelő terápia kiválasztását nehezíti a gyógyszerek országonként eltérő hozzáférhetősége.

Jelenleg csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre a hazai klinikai gyakorlatban alkalmazott kezeléssel kapcsolatos úgynevezett 'real-world' adatok, ezért munkánk során célunk volt a mielóma multiplexben szenvedő betegek daratumumab- illetve pomalidomid-kezelésre vonatkozó adatgyűjtése, vizsgálva az epidemiológiai adatokat, klinikai megjelenést, terápiás válasza, vesefunkcióra, túlélési adatokat is.

A szakirodalomban csekély számú közlemény érhető el, amely a daratumumab kezelést a valós, mindennapi klinikai gyakorlatban tárgyalja. Minarik és munkatársa (mtsai) 14, erősen előkezelt, daratumumab monoterápiában részesülő (medián 4,5 megelőző terápiás vonal) RRMM-beteg eredményeit mutatták be. A teljes válaszarány 38% volt. A medián PFS 4,6 hónapnak bizonyult, a medián teljes túlélés nem volt mérhető. Mellékhatásokat tekintve, többnyire enyhébb eltérések jelentkeztek.

Egy francia munkacsoport közölt le 41, klinikai tanulmányon kívüli, valós klinikai körülmények között alkalmazott daratumumab monoterápiát RRMM-betegek körében. A betegek medián 4 megelőző terápiás vonalban részesültek, melyek közül minden beteg kapott

korábban PI és IMid kezelést, illetve minden beteg refrakter volt a daratumumab előtt közvetlenül kapott terápiás szerre. A teljes válaszarány 24 % volt; azonban 6,5 hónapnyi követés után, minden betegnél relapszus jelentkezett, a medián PFS csupán 1,9 hónap volt. Magyarországon 2018 decemberéig összesen 99 RRMM-beteg részesült daratumumab-kezelésben.

Terápiás döntésünket jelentősen befolyásolta a NEAK általi finanszírozás: 2017 júniusáig a daratumumab használata csak az erősen előkezelt (több mint három terápiás vonal) beteg esetén monoterápia formájában volt engedélyezett, majd ezt követően két megelőző terápiás vonalat követően, kombinált kezelésként is finanszírozottá vált.

Vizsgálatunkban, betegeink többsége erősen előkezelt volt, és csak daratumumab-monoterápiában részesültek, terápiás válaszuk, valamint túlélési mutatóik pedig összevethetők voltak a SIRIUS tanulmányban közölt eredményekkel. Habár betegeink részesültek bortezomib, illetve lenalidomid-kombinációs kezelésben, a terápiára adott válaszok és a túlélési eredmények elmaradtak a CASTOR és POLLUX-vizsgálatokban közöltektől. Az eltérések azzal magyarázhatók, hogy betegeink a 'való világból' jöttek, így a megtervezett klinikai vizsgálatoktól eltérően, a daratumumab-kezelés elindítását nem kötöttük szigorú kritériumokhoz (ECOG státusz, vesefunkció, vérkép). Ezenfelül, a POLLUX és CASTOR-tanulmányokkal összevetve, vizsgálatunkban kevesebb 2. illetve 3. vonalbeli terápiában részesülő betegek kezeltünk. Az egyes alcsoportokat elemezve, a túlélési mutatók tekintetében, az ISS és a megelőző terápiás vonalak száma bizonyult a legfontosabb prediktív tényezőnek. Az adverz citogenetikai eltérésekkel rendelkező betegek túlélési eredményei nem szignifikánsan, de elmaradtak a standard eltérésekkel rendelkezőkétől. A vesefunkciós paramétereket vizsgálva, a beszűkült vesefunkciójú betegek túlélési mutatói érdekes módon nem tértek el a normál GFR-rel rendelkezőkétől.

Tekintettel arra, hogy a POLLUX és CASTOR-tanulmányokban a daratumumabot nem használhatták beszűkült vesefunkció esetén, így ezen hazai vizsgálatunk volt az első, melynek eredményei alapján a daratumumab biztonságosan alkalmazható a fenti alcsoportban.

A törzskönyvező vizsgálatoktól eltérően, gyakrabban, összesen 14 esetben (14,1%) észleltünk súlyos mellékhatásokat, beleértve az elhalálozást is. Szerencsére, a betegeink nagy részénél csak minor mellékhatások jelentkeztek, vagy szövődmények nélkül kapták meg a kezelést.

Vizsgálatunk alapján elmondható, hogy a daratumumab, mint az első, relabáló/refrakter mielóma multiplexben törzskönyvezett monoklonális antitest, hatékony és biztonságosan alkalmazható kezelési lehetőség lehet a mindennapi klinikai gyakorlatban, annak ellenére, hogy

nem meglepő módon, túlélési adataink és terápiás eredményeink elmaradnak a hivatalos klinikai vizsgálatok válogatott beteganyagának eredményeitől.

Vizsgálatunk volt az első hazai felmérés, amely valós idejű eredményeket közölt daratumumab-monoterápia, illetve kombinált kezelések vonatkozásában és bemutatta, hogy a daratumumab veseelégtelenség esetén is biztonságosan alkalmazható.

Számos nemzetközi tanulmány vizsgálta a pomalidomid hatékonyságát, ugyanakkor csak viszonylag kis számú ‘való világból’ származó adatokat publikáló közlemény látott napvilágot. Egy japán munkacsoport 14, pomalidomid kezelésben részesülő RRMM-beteg adatait vizsgálta, mely során sajnos az erősen előkezelt betegek nem jól tolerálták a pomalidomidot és csak a betegek 21,4 százaléka tudta folytatni a kezelést egy évig.

Egy olasz munkacsoport 121, medián 4. vonalban Pom/Dex kezelésben részesülő MM-beteg adatait elemezte. A teljes válaszarány 43,3% volt és a medián PFS és medián OS 8,5 és 14 hónap volt.

Maciocia és munkatársai öt brit hematológiai centrumból származó adatgyűjtés során hetven, 2013 és 2016 között kezelt, pomalidomid kezelésben részesülő MM-beteg adatait dolgozta fel. A betegek 96,5 százaléka immunmoduláns szerre, 72,9 százaléka IMiD-re és bortezomibra, valamint 92,2 százaléka legutóbbi kezelési vonalra is refrakter volt. A 28 napos kezelési ciklus pomalidomidot (1-21.napon naponta), dexametazont (1., 8., 15. és 22.napon) és plusz/mínusz egy harmadik terápiás szert tartalmazott. A teljes válaszarány 52,9% volt. A medián 13,2 hónapos követési idő alatt, a medián PFS 5,2 hónap és a medián teljes túlélés 13,7 hónap volt. Nem volt szignifikáns különbség a terápiás válasz, túlélés, vesefunkció, kor és citogenetikai eltérések tekintetében.

A lengyel Charlinski és munkatársai 50, pomalidomid+dexametazon+ bortezomib vagy pomalidomid+dexametazon kezelésben részesülő RRMM-betegeit vizsgálták. A vizsgálat során a teljes válaszarány 39,1% volt. A medián PFS és OS 10,0 és 14,0 hónap volt. Az eredményeket tekintve, nem volt összefüggés a megelőző IMiD, bortezomib kezelés vagy őssejttranszplantáció között.

A spanyol PETHEMA-GEM munkacsoport a pomalidomid+ciklofoszfamid+dexametazon hatékonyságát vizsgálta RRMM-betegek körében. Az adatgyűjtés során 100 beteg túlélési adatait elemezve, a medián PFS és OS 7,6 hónap, illetve 12,6 hónap volt, mely kedvezőnek bizonyult más tripletekkel összehasonlítva.

Egy újabb közleményben, amerikai onkológusok másodvonalban, megelőző lenalidomid-alapú kezelést követően vizsgálták a pomalidomid hatékonyságát. 300 RRMM adatai alapján,

melyből 126-an pomalidomid-alapú és 174-en nem pomalidomid-alapú másodvonalbeli kezelésben részesültek. A pomalidomid- és nem pomalidomid-alapú kezelésben részesülő csoportok esetében, a teljes terápiásválaszarány 78,6%, illetve 51,7 % volt ($p < 0.0001$). A pomalidomid-kezelésben részesülők terápiás válaszára 4,5-szer jobbnak bizonyult. A medián PFS a pomalidomid-csoportban nem volt mérhető, míg a nem-pomalidomid alapú csoportban 16,7 hónap volt (log-rank $p < 0.01$).

Magyarországon 2021 decemberéig összesen 86 RRMM-beteg részesült pomalidomid-kezelésben. Terápiás döntésünket jelentősen befolyásolta a NEAK általi finanszírozás, ezért betegeink többsége erősen előkezelt volt, és elsősorban pomalidomid+dexametazon +/- alkiláló szer kezelésben részesültek.

Érdekes módon, a terápiás válaszok és túlélési eredmények tekintetében eredményeink kedvezőbbek voltak, mint az MM03-tanulmányban, és hasonlóak voltak az OPTIMISMM tanulmány és a lengyel munkacsoport eredményeihez. A proteaszóma inhibitor-alapú kombinációban részesülő betegcsoportban kedvezőbb PFS eredményeket tapasztaltunk.

Eredményeink alapján, túlélés szempontjából az R-ISS és az extramedulláris manifesztáció voltak a legfontosabb prediktív faktorok. Az adverz genetikai eltérésekkel rendelkező betegek esetében jelzetten rosszabb túlélési mutatókat tapasztaltunk a standard genetikai eltérésű csoporttal szemben.

Eredményeink alapján nem volt szignifikáns összefüggés a terápiás vonalak számát, a lenalidomid-refrakteritást, és progresszió mentes túlélési eredményeket vizsgálva. Továbbá, a vesefunkciós paramétereket vizsgálva, a beszűkült vesefunkciójú betegek túlélési mutatói érdekes módon nem maradtak el a normál GFR-rel rendelkezőkétől. Mivel, ezt a betegpopulációt a legtöbb klinikai tanulmányból kizárták, beleértve az OPTIMISMM, ICARIA és APOLLO-tanulmányokat, vizsgálatunk volt az első, melynek eredményei alapján a pomalidomid biztonságosan alkalmazható a beszűkült vesefunkciójú csoportban. A törzskönyvező vizsgálatokhoz hasonlóan, összesen 8 esetben (9,3 %) észleltünk súlyos mellékhatásokat, beleértve az elhalálozást is. Szerencsére, a betegeink nagy részénél csak minor mellékhatások jelentkeztek, vagy szövődmények nélkül kapták meg a kezelést.

Vizsgálataink limitáló tényezőjeként az adatok retrospektív, multicentrikus gyűjtése emelhető ki, ami bizonyos betegek kórtörténetének hiányos ismeretét feltételezi.

Két, országos adatgyűjtésünk során a betegek demográfiai és klinikai jellemzői a nemzetközi szakirodalomnak megfelelőek voltak. Mindezek alapján beteganyagunk jól tükrözi a mindennapi betegellátás valós, úgynevezett 'real-world' tapasztalatait, és kiegészíti a klinikai

vizsgálatok válogatott betegpopulációjának eredményeit, ezáltal jelen munkánk legfontosabb értékének tekinthető.

7. Új eredmények

1. Az új innovatív szerek, mint az első CD-38 ellenes monoklonális antitest daratumumab és az immunmoduláns pomalidomid is hatékonyan alkalmazható a mindennapi klinikai gyakorlatban, a relabáló/refrakter mielóma multiplex vonatkozásában.
2. Az úgynevezett 'real-world' adatelemzéseink során, a daratumumab és pomalidomid is kedvező mellékhatás-profillal rendelkezett, a súlyos mellékhatások nagyon ritkák voltak.
3. Mindkét szer biztonságosan alkalmazható normális, illetve beszűkült vesefunkciójú betegek esetében is.
4. Vizsgálataink alapján, a megelőző terápiás vonalak száma, a magasabb rizikócsoporthoz (ISS3) és az adverz citogenetikai eltérések prognosztikai jelentőséggel bírtak.

8. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönettel tartozom témavezetőmnek, Váróczy László Tanár Úrnak, aki kezdetben hematológiai gyakorlatom során osztályvezetőként, majd a PhD-képzésem során témavezetőként is segítette szakmai fejlődésemet, tanácsaival, ötleteivel, építő jellegű kritikáival. Példaértékű munkájának köszönhetem, hogy szakmai érdeklődésem a hematológia, ezen belül is az onkohematológia irányába terelődött, amelyért kifejezetten hálás vagyok.

Kiemelt köszönet illeti Illés Árpád Professzor Urat, aki lehetővé tette, hogy a Belgyógyászati Intézet Hematológiai Tanszékének tagja legyek. Köszönöm Professzor Úrnak, hogy kellő határozottsággal, de mindig következetesen igyekszik irányt mutatni; többre, jobbra sarkallni.

Köszönöm továbbá Palatka Károly Tanár Úrnak és Galuska László Professzor Úrnak is, hogy még orvostanhallgatóként bevezettek a tudományos gondolkodás világába.

Szeretném megköszönni Hodosi Katalinnak a statisztikai számításokban és ábrák elkészítésében nyújtott segítségét, biztatását.

Köszönöm folyóiratcikkeim, előadásaim társszerzőinek a közös munkát, együttműködést.

Köszönöm Kollégáimnak és a Hematológiai Tanszékünk minden munkatársának a segítséget, támogatást.

Köszönöm szépen Szüleimnek, Testvéremnek és Családomnak, hogy szeretetükkel erőt adnak és megértéssel támogatnak.

9. Közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/204/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

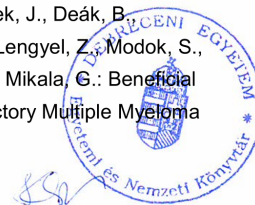
Jelölt: Lovas Szilvia
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10064325

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Lovas, S.**, Obajed Al-Ali, N., Varga, G., Szita, V., Alizadeh, H., Plander, M., Rajnics, P., Illés, Á., Szemlaky, Z., Mikala, G., Váróczy, L.: Pomalidomide Treatment in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients: Real-World Data From Hungary. *Pathol. Oncol. Res.* 28, 1-7, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2022.1610645>
IF: 2.874 (2021)
2. **Lovas, S.**, Varga, G., Farkas, P., Masszi, T., Wohner, N., Bereczki, Á., Adamkovich, N., Borbényi, Z., Szomor, Á., Alizadeh, H., Szaleczky, E., Wolf, K., Schneider, T., Plander, M., Szendrei, T., Csacsovski, O., Csukly, Z., Rajnics, P., Egyed, M., Nagy, Z., Rejtő, L., Illés, Á., Mikala, G., Váróczy, L.: Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Int. J. Hematol.* 110 (5), 559-565, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-019-02715-w>
IF: 2.245

További közlemények

3. Varga, G., Tóth, A., Virág, R. S., Csukly, Z., Hardi, A., Gaál-Weisinger, J., Nagy, Z., Altai, E., Rencsik, A., Plander, M., Szendrei, T., Kórád, K., Radványi, G., Rottek, J., Deák, B., Szaleczky, E., Schneider, T., Kohl, Z., Kosztolányi, S., Alizadeh, H., Lengyel, Z., Modok, S., Borbényi, Z., **Lovas, S.**, Váróczy, L., Illés, Á., Rajnics, P., Masszi, T., Mikala, G.: Beneficial Effect of Lenalidomide-Dexamethason Treatment in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients: results of Real-Life Data From 11 Hungarian Centers. *Pathol. Oncol. Res.* 27, 1-6, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2021.613264>
IF: 2.874





4. Bálint, A., Rutka, M., Kolar, M., Bortlik, M., Duricova, D., Hrubá, V., Lukas, M., Mitrova, K., Malickova, K., Lukas, M., Szepes, Z., Nagy, F., Palatka, K., **Lovas, S.**, Végh, Z., Kürti, Z., Csontos, Á. A., Miheller, P., Nyári, T., Bor, R., Milassin, Á., Fábíán, A., Szántó, K., Lakatos, P., Molnár, T., Farkas, K.: Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis: results from multicenter observational cohort. *Expert Opin. Biol. Ther.* 18 (11), 1181-1187, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2018.1530758>
IF: 3.585
5. Palatka, K., Kacska, S., **Lovas, S.**, Garai, I., Varga, J., Galuska, L.: The potential role of FDG PET-CT in the characterization of the activity of Crohn's disease, staging follow-up and prognosis estimation: a pilot study. *Scand. J. Gastroenterol.* 53 (1), 24-30, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2017.1390600>
IF: 2.152
6. Rencz, F., Lakatos, P., Gulácsi, L., Brodszky, V., Kürti, Z., **Lovas, S.**, Banai, J., Herszényi, L., Cserni, T., Molnár, T., Péntek, M., Palatka, K.: Validity of the EQ-5D-5L and EQ-5D-3L in patients with Crohn's disease. *Qual. Life Res.* 28 (1), 141-152, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-2003-4>
IF: 2.488

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,218

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
5,119**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.06.02.

