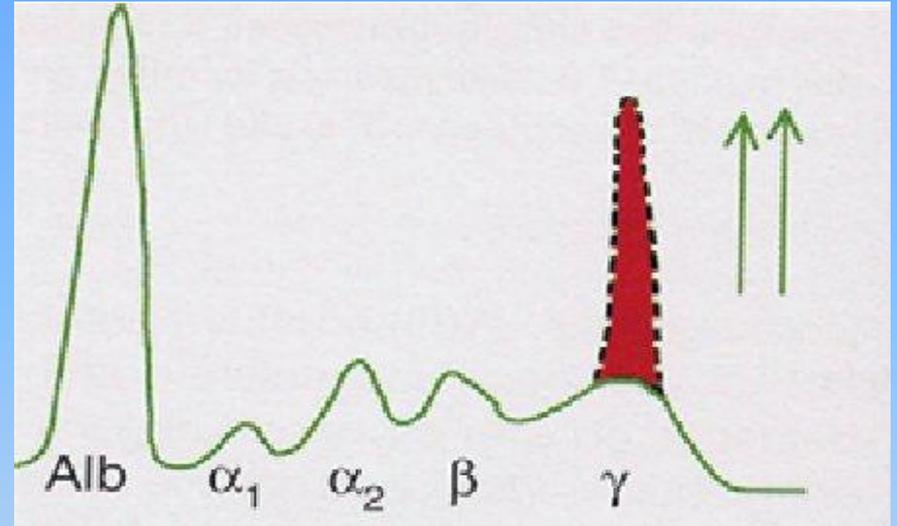
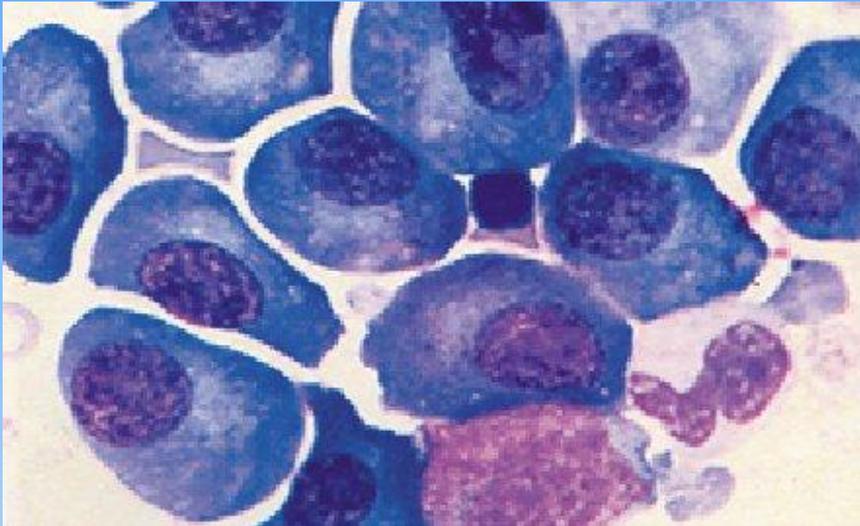


Mieloma Multiplo: Trattamenti in evoluzione

Dott.A. Baraldi

SOC Ematologia Direttore Dott.M. Ladetto

Mieloma Multiplo



- **Discrasia plasmacellulare**
 - ✓ Malattia dovuta a proliferazione clonale di plasmacellule neoplastiche nel microambiente midollare
 - ✓ produzione di proteine monoclonali nel siero ed urine
 - ✓ successivo danno d'organo

Mieloma Multiplo

- 1% di tutte le neoplasie
- 10% delle neoplasie ematologiche
- Età mediana alla diagnosi 70 anni
- 37% pz < di 65 anni; 26% tra i 65 e 74 anni, 37% sopra i 75 anni
- In Italia colpisce 3-4000 pazienti anno

Caratteristica della malattia

Recidive multiple

Eterogeneità genetica

(clone prevalente e cloni minoritari)

Selezione di cloni più aggressivi

Resistenza alle terapie

Recidive più ravvicinate

Necessità di nuovi farmaci

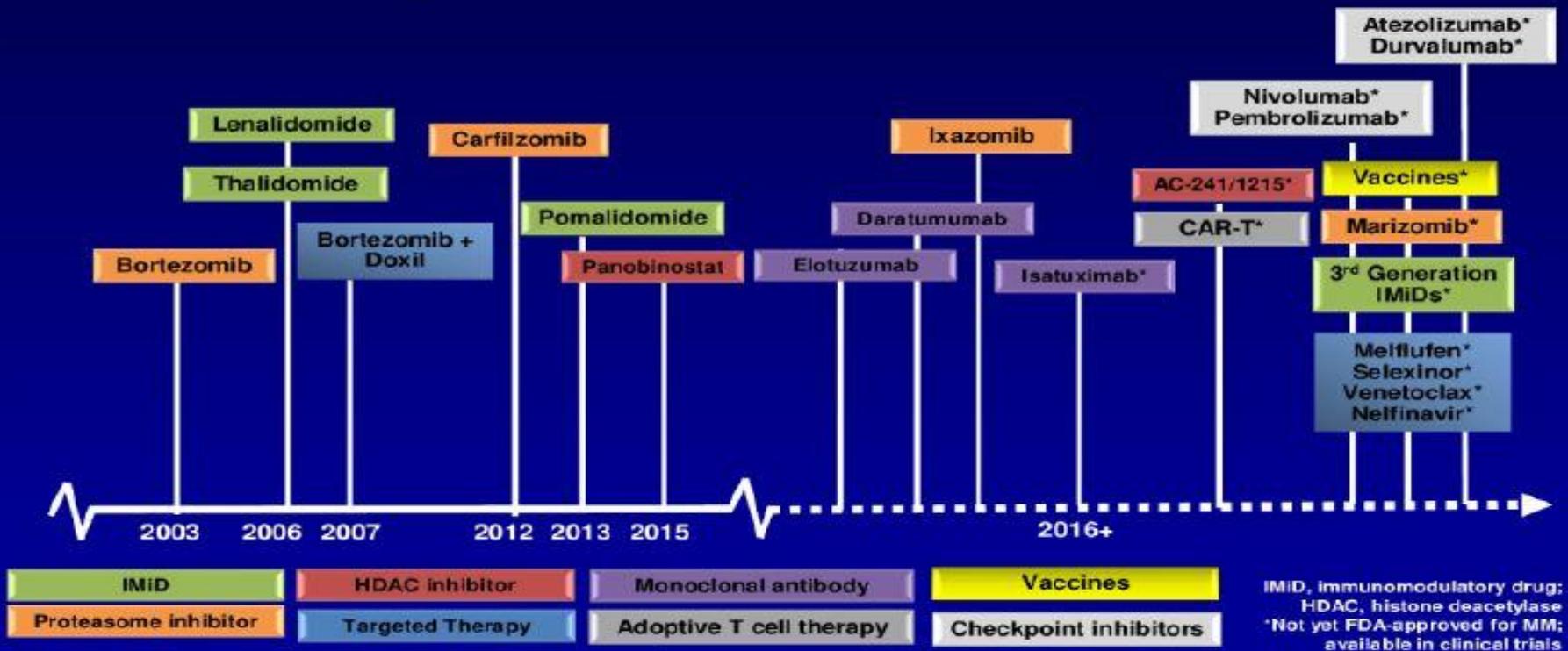


**Nuove schedule dove vengono saggiati come
agente singolo o in associazione**

Continuing Evolution of Multiple Myeloma Treatment: Selected New Classes and Targets 2016- 2017

1st Generation Novel Agents

2nd Generation Novel Therapies/ Immunotherapy



Adapted from Richardson PG. et al ASH 2015, MMRF 2016

Classi di farmaci in uso

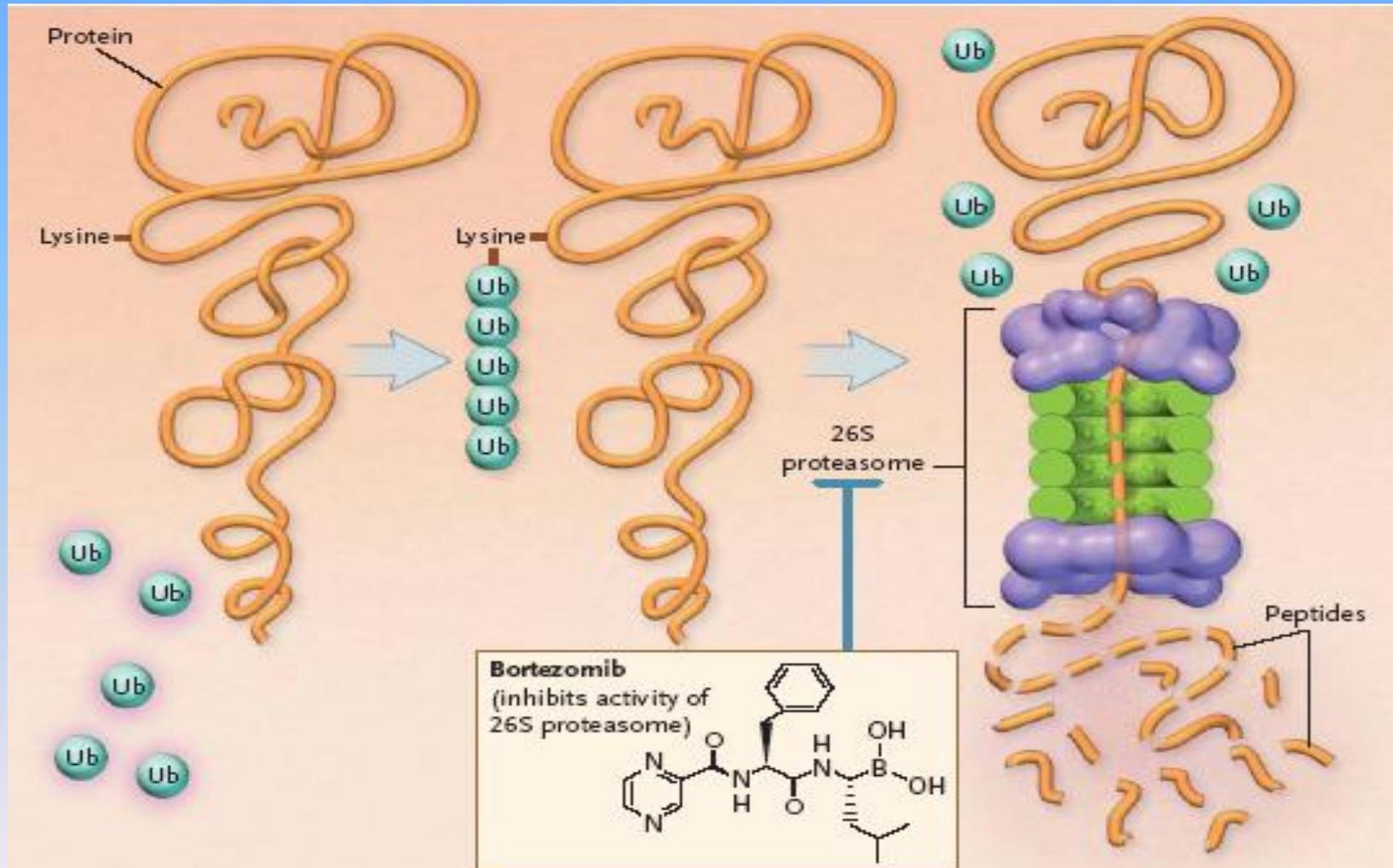
Inibitori del Proteasoma

- Bortezomib
- **Carfilzomib**
- **Ixazomib**

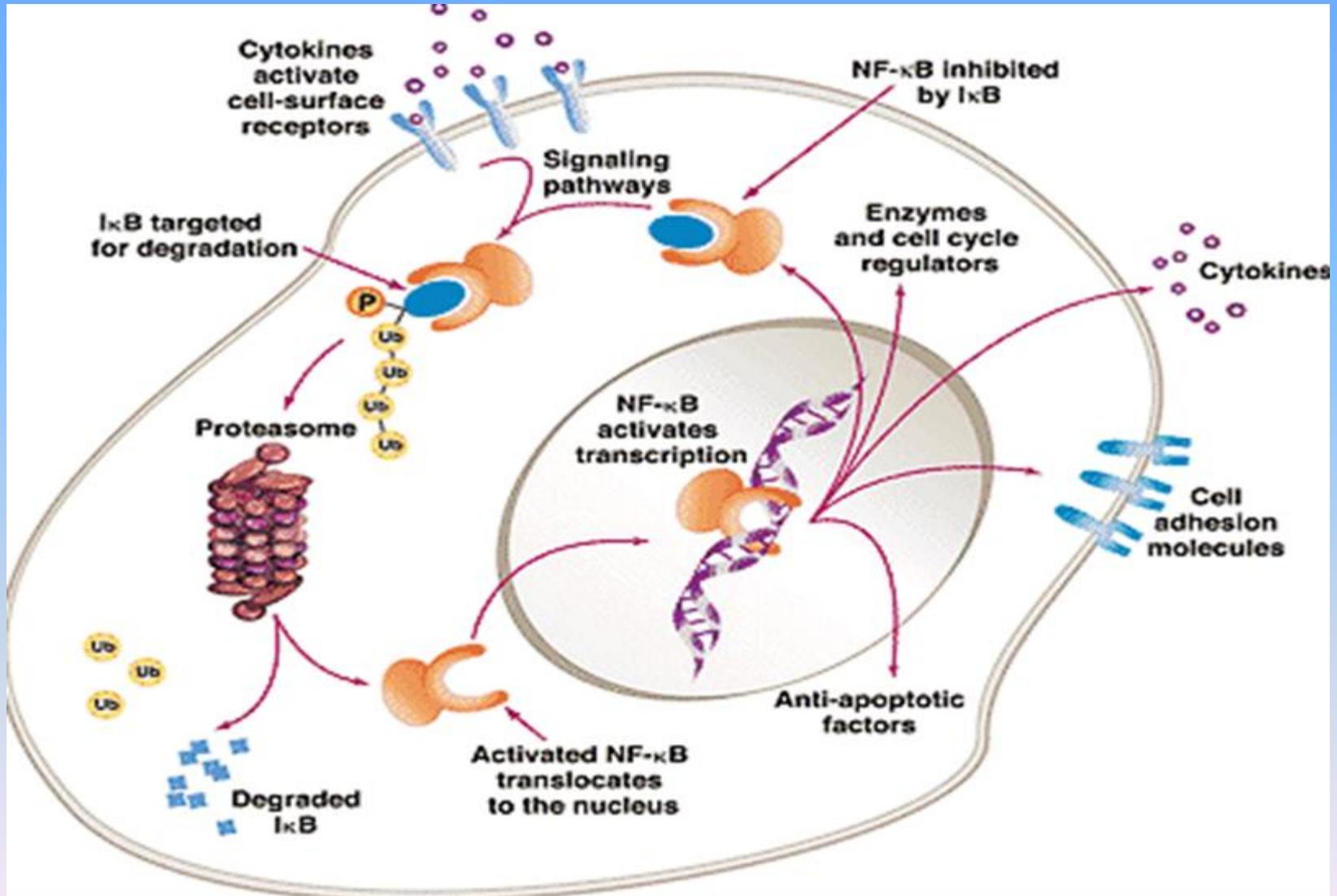
IMDiS

- Thalidomide
- Lenalidomide
- **Pomalidomide**

BLOCCO DEL PROTEOSOMA

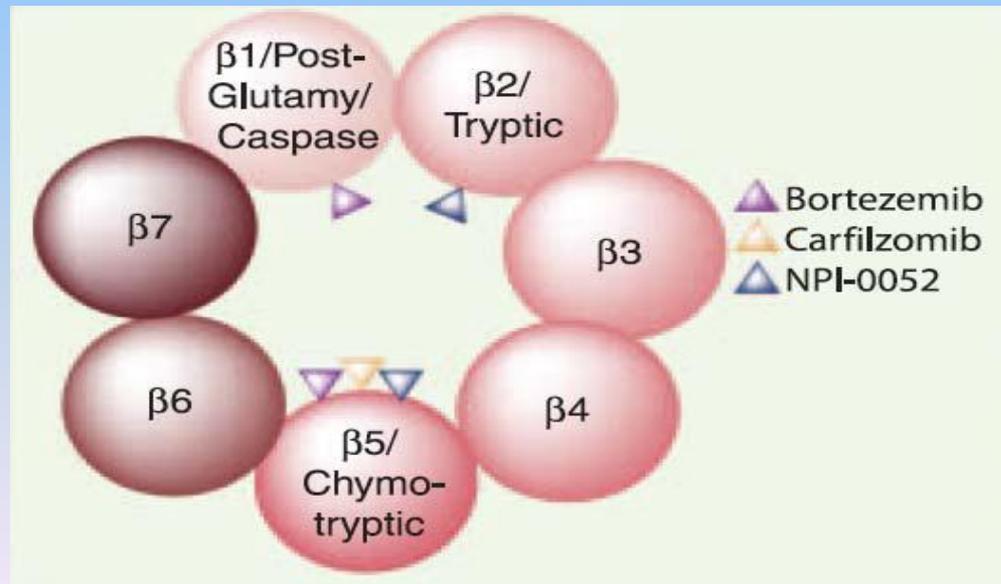


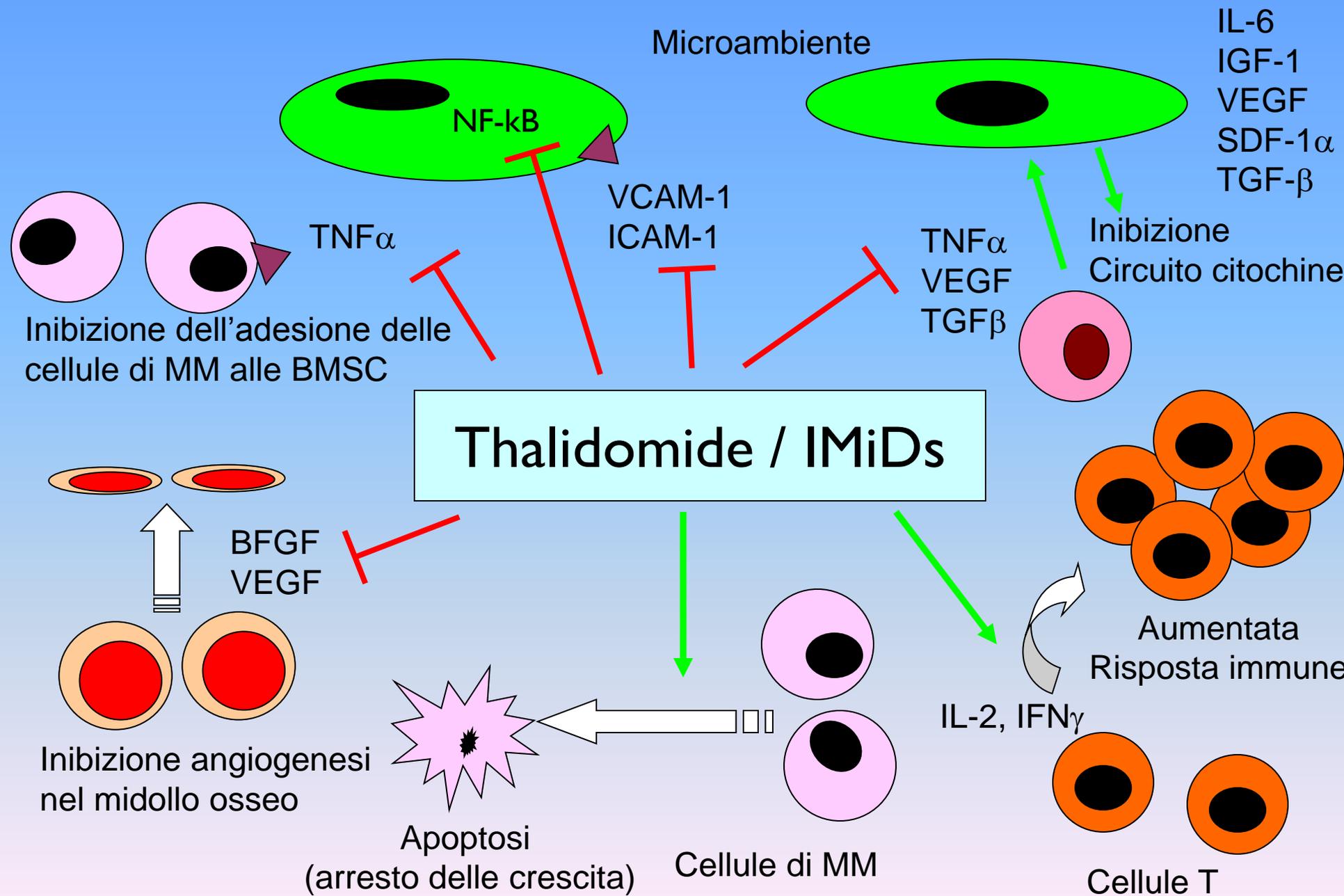
Blocco di NFκB



Carfilzomib (PR-171)

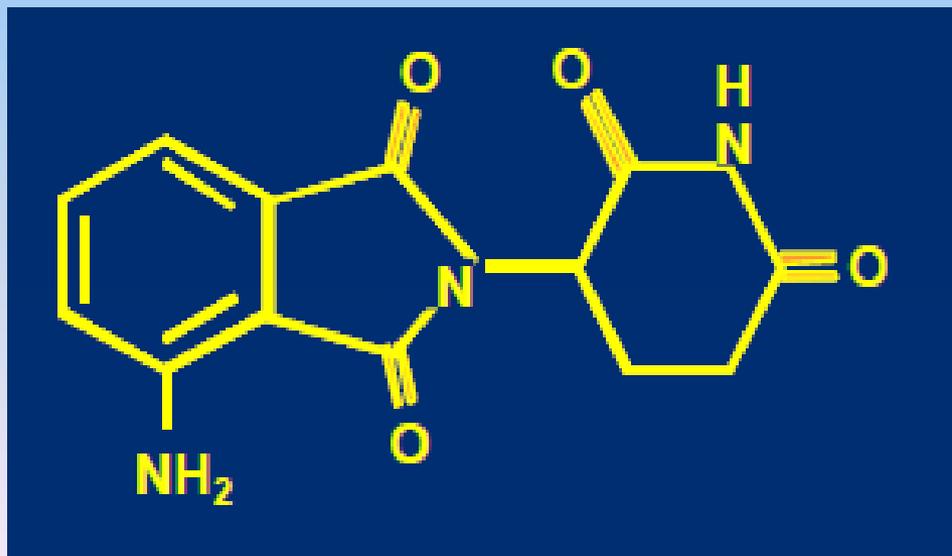
- **Inibitore Selettivo** del sito chemotryptic del proteasome
- **Inibitore irreversibile** aumenta attivita di inibizione
- Oltrepassa la resistenza al bortezomib
- Diversi **effetti collaterali** (no neuropatia ma cardiotossicità)





Pomalidomide

- Nuovo IMDiS di 3° generazione in pz refrattari a lenalidomide e bortezomib
- Analogo di thalidomide e lenalidomide
- Differente efficacia e tossicità



Farmacocinetica e metabolismo

- Ben assorbito x os ha il massimo di concentrazione plasmatica dopo 3 ore
- Metabolizzato in vari metaboliti con eliminazione prevalentemente renale (10% inalterato)

Conclusioni: Pomalidomide

- Attivo nel Mieloma multiplo refrattario a lenalidomide e bortezomib
- Approvato da FDA :febbraio 2013
- Rapida risposta : 1-2 mesi
- Modeste le tossicità : neutropenia
- Utile in linee meno avanzate in associazione ad anticorpi monoclonali (Daratumumab)

Immunoterapia

Anticorpi Monoclonali

Inibitori del checkpoint

CART cell (chimeric antigen receptors)

Anticorpi monoclonali

Approccio target alla terapia

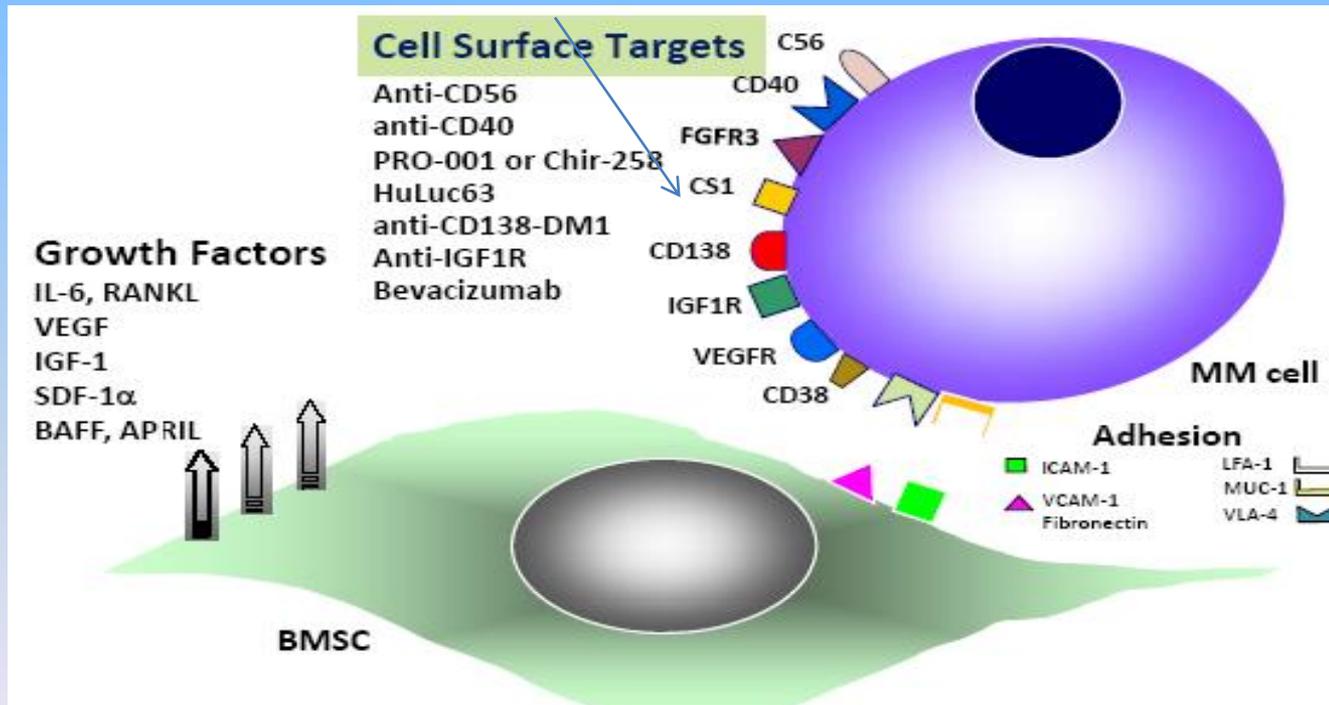
Buona tollerabilità anche nei pz anziani

ANTICORPI MONOCLONALI

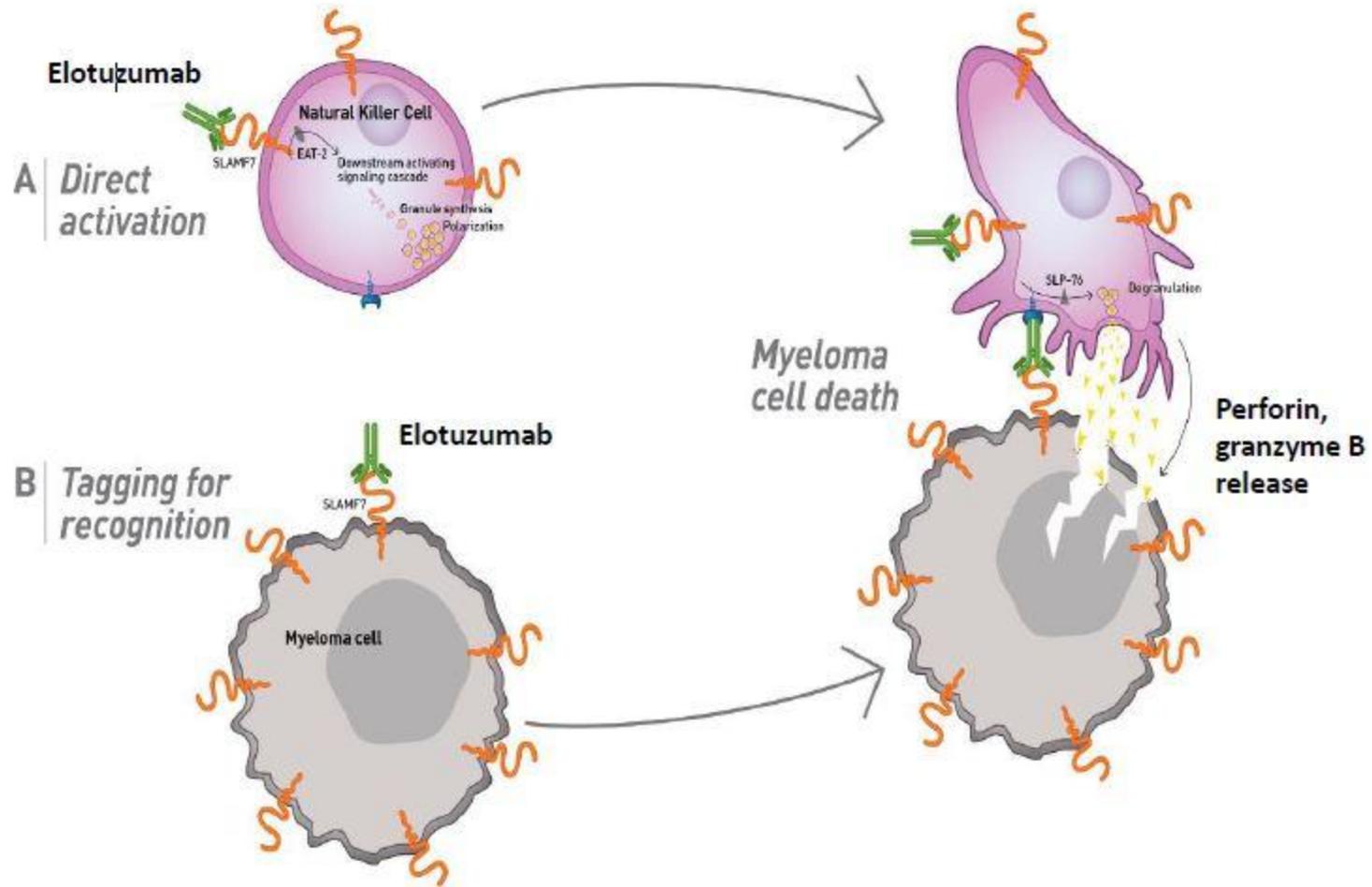
Target	mAb
Surface molecules	
SLAMF 7 (cs I)	Elotuzumab
CD38	Daratumumab
	Isatuximab (SAR650984)
CD138	Indatuximab ravtansine
Signaling molecules	
IL-6	Siltuximab
RANKL	Denosumab
VEGF	Bevacizumab

Elotuzumab

- Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 Ab contro CS1
- Target: - CSI è iperespresso nelle cellule di MM
 - CSI più bassa espressione nelle cellule NK , modesta o assente espressione nei tessuti normali



Elotuzumab: mechanisms of action in MM (I)



Elotuzumab pz RRMM

- Somministrato con infusione endovenosa
- Indispensabile è la premedicazione con steroide, paracetamolo e difenidramina
- Elotuzumab 10 mg/Kg
(G1, G8, G15, G22)+Lenalidomide+DSM nei primi 2 cicli, poi ogni 15 giorni

Tossicità

- Reazione infusionale (nel 70% pz con la 1^o dose, poi solo 1% dei pz)
- Infezioni da herpes zoster
- Linfopenia nel 19%
- Neutropenia 16%
- Trombocitopenia 16%

Elotuzumab

- Non risposta come agente singolo
- Buoni risultati in associazione con Lenalidomide (- ELOQUENT2 : Elotuzumab+Rd versus Rd in RRMM) e Bortezomib (non approvato)
- PFS 19,4 mesi, verso 14,9 del controllo
- Utilizzo nel pz anziano, con recidiva lenta

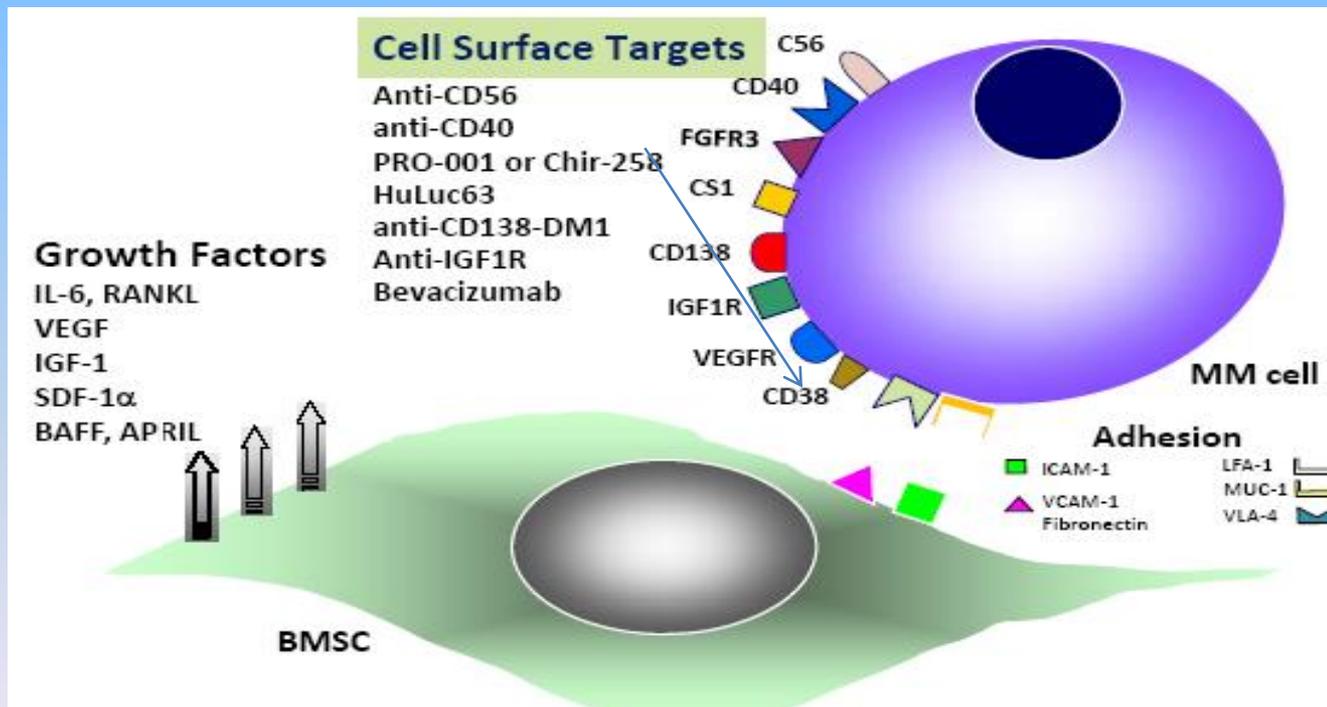
Daratumumab

Anticorpo monoclonale IgG1k completamente umano

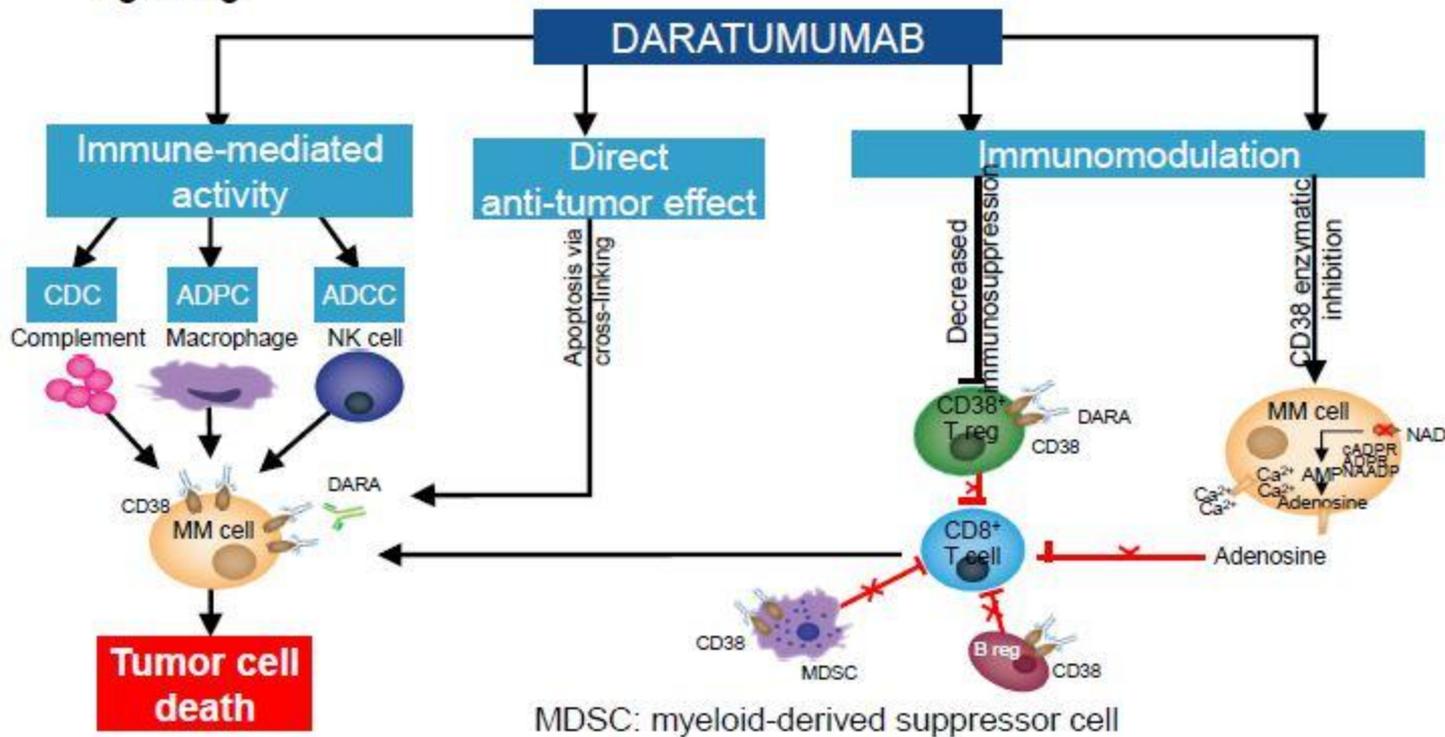
Target: - CD38 è iperespressa nelle cellule di MM

-CD38 bassa espressione in alcune cellule mieloidi e linfoidi e in alcuni tessuti

normali



- Complement-dependent cytotoxicity (CDC)
- Antibody-dependent cell-mediated phagocytosis (ADCP)
- Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
- Induction of apoptosis
- Modulation of cellular enzymatic activities associated with calcium mobilization and signaling

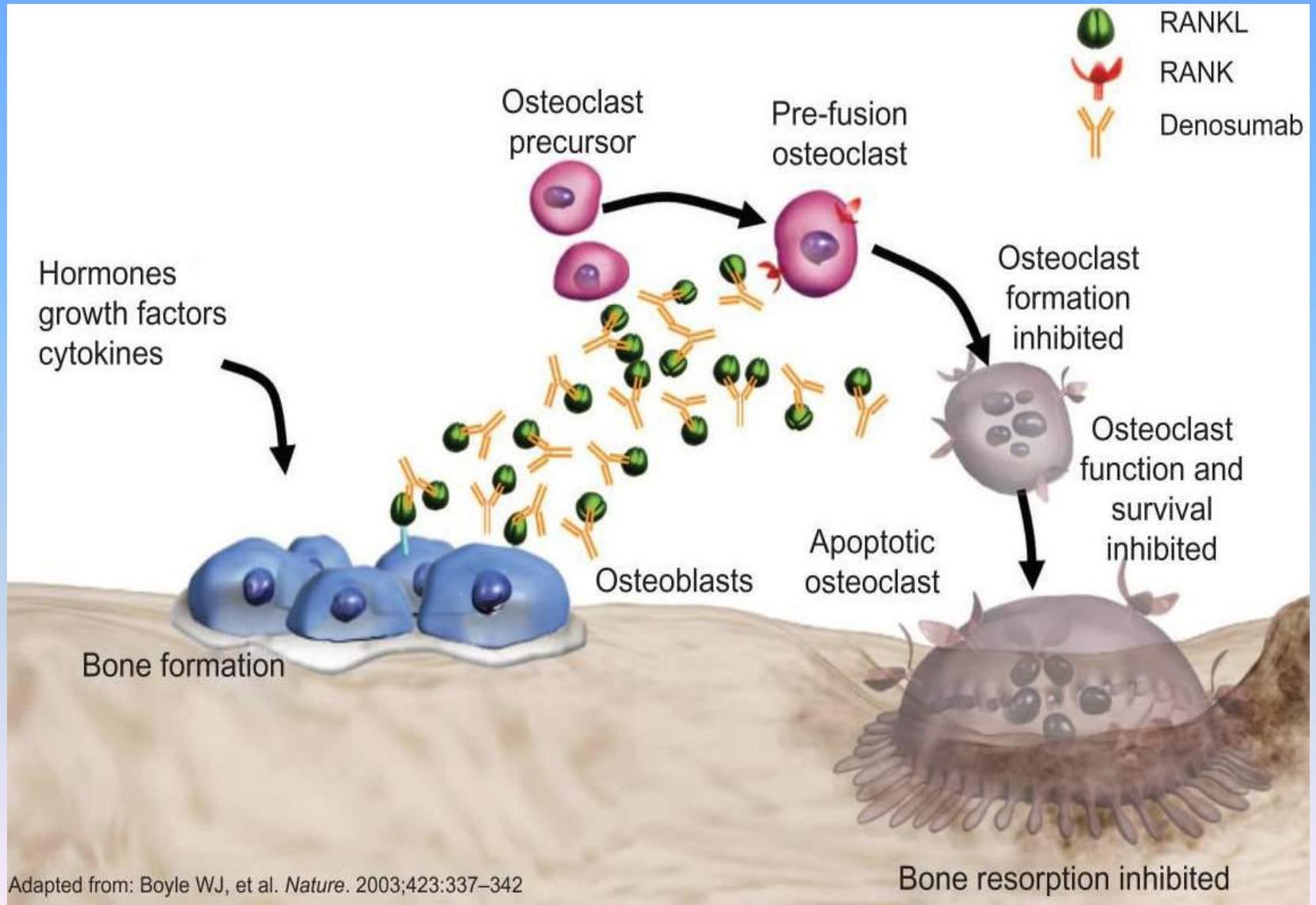


Usmani, SZ et al. Presented at ASH 2015 (Abstract 29), oral presentation

Daratumumab

- Somministrato EV (16 mg/Kg) infusione lenta, in corso studio su formulazione SC
- Indispensabile è la premedicazione
- Rapida azione
- Agente singolo ORR 31% .
- Associato ad Rd: PFS a 18 mesi del 72% , con **MDR – nel 30%**
- associato a :VD o Pomalidomide

Denosumab (Anti RANKL)



Denosumab

- Anticorpo monoclonale umano IgG2 che inibisce RANKL e l'interazione RANKL-RANK
- Inibisce il riassorbimento osseo → blocco della proliferazione degli osteoclasti.
- No legame con superficie osso, si trova nello spazio extravascolare → effetto reversibile
- Somministrato SC (120 mg ogni 4 settimane)
- EC: ipocalcemia (supplementaz), astenia, infez cutanee, dermatiti, ipercolesterolemia , ONJ

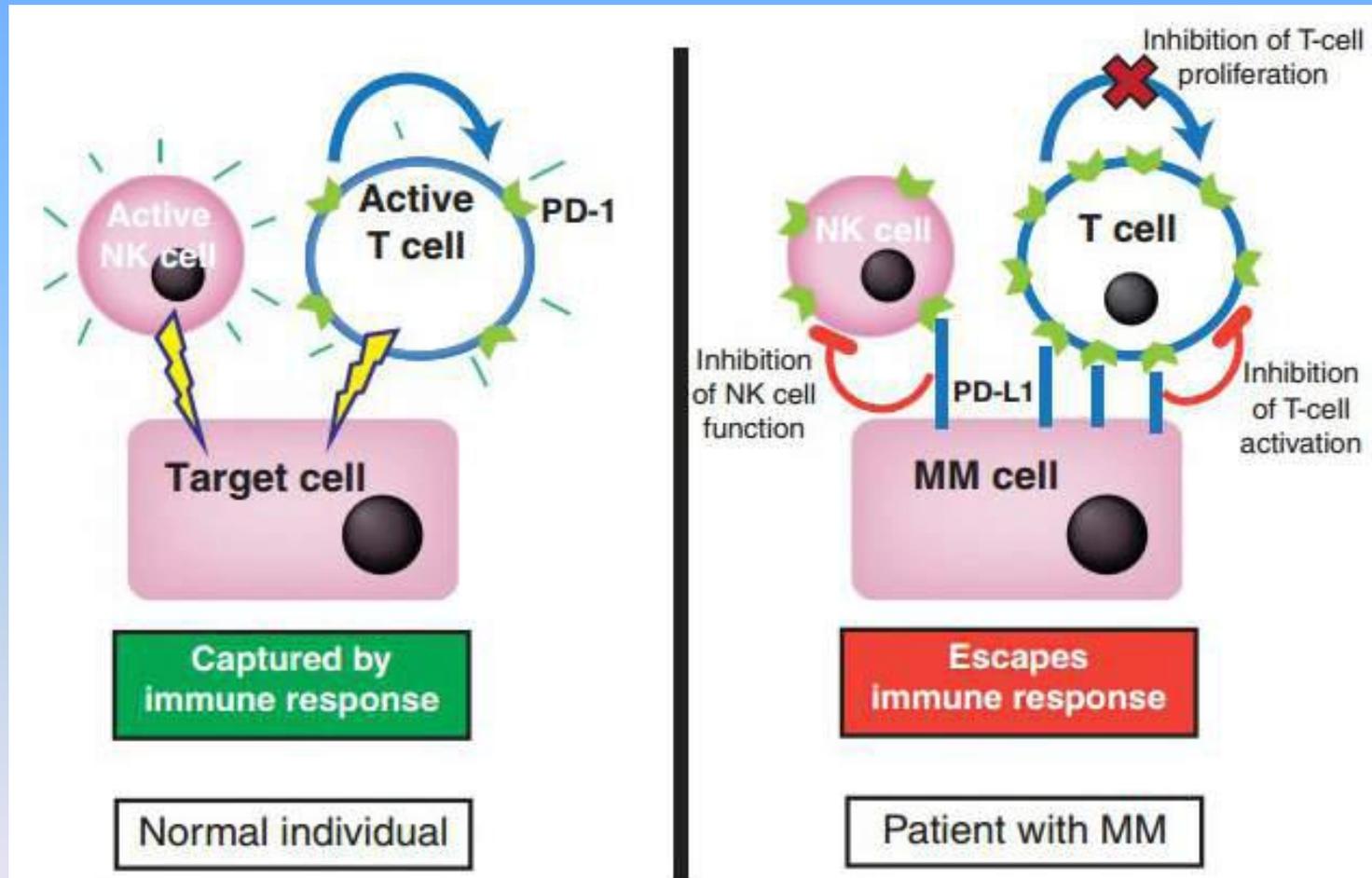
Denosumab e Mieloma

- Gennaio 2018 approvato da FDA
- Aprile 2018 approvazione EMA
- Febbraio 2018. Studio prospettico di non inferiorita' (SRE) tra Zolendronato e Denosumab. Ridotta tossicita' renale 17% verso 10%; ipocalcemia 12%, verso 17%. ONJ inv. PFS meglio il D (46,1 versus 35,4 mesi) Raje N Lancet Onc feb 2018
- Utilita' nei **pz con insuff renale** (linee guida ASCO 2017) Anderson K. JCO feb 2018

INIBITORI DEL CHECKPOINT

Target	mAb
Immune checkpoint inhibitors	
PD-I	Pembrolizumab
	Nivolumab
	Pidilizumab
PD-LI	Durvalumab

Inibitori del check point



- PDI è espresso sulla superficie dei B e T linfociti e inibisce ,attraverso l'interazione con PDLI, l'attivazione e la proliferazione dei linfociti.
- PDI e PDLI sono disregolati nel MM
- PDLI è espresso sulle cellule di mieloma, e blocca l'attività immunitaria contro il tumore inibendo le cellule NK e T

Anti-PD I

Nivolumab

- Anticorpo monoclonale IgG4 umano
- Come agente singolo pz in SD nel 63% casi, non risposte obiettive.(RRMM)
- Sinergia con IMiDs

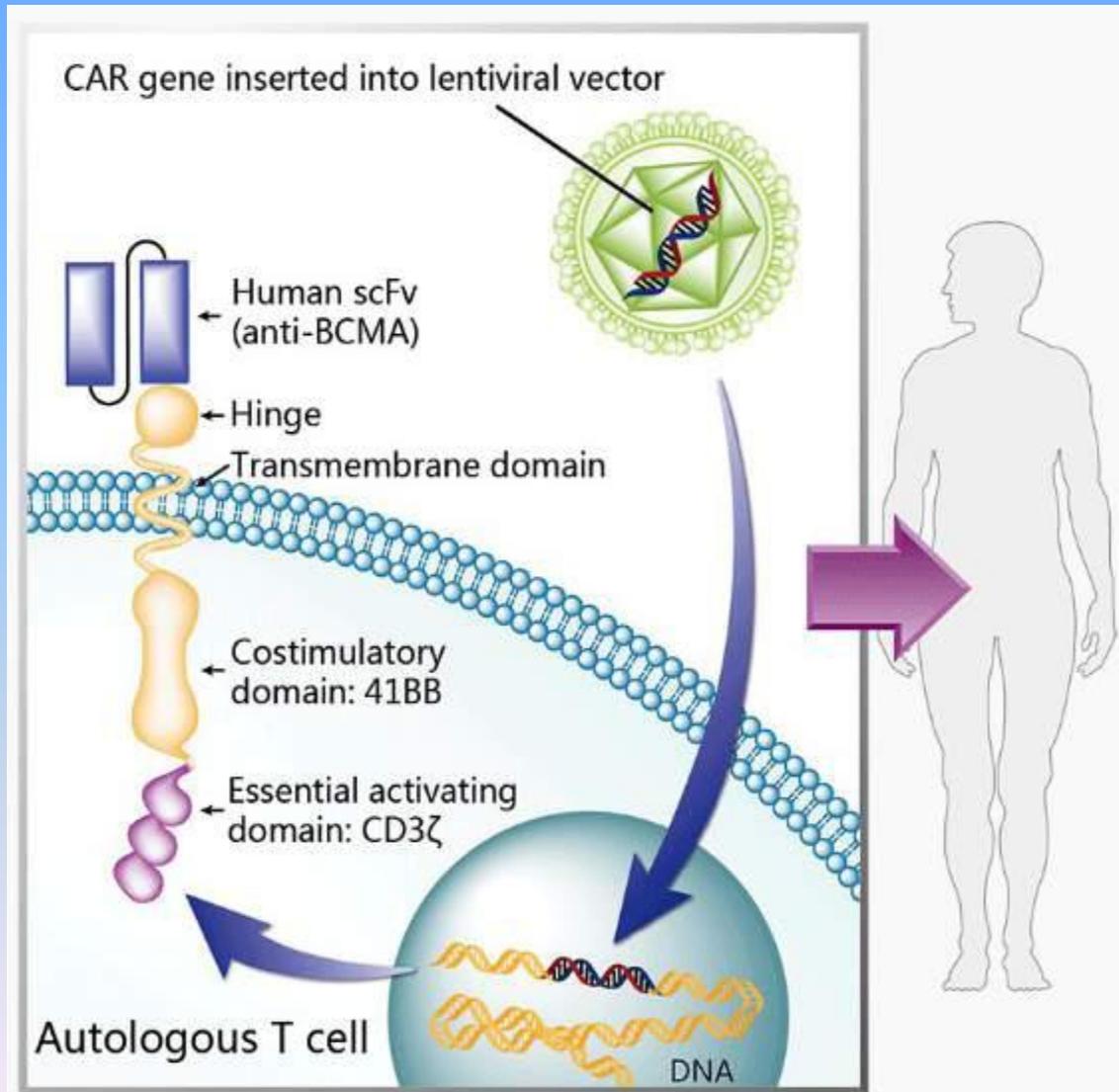
STOP

Pembrolizumab

- Anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato.
- 2 studi in RRMM con IMiDS con ORR 44% (P+L+Dex) e 66% (Pom+ P+Dex)
- In 1° linea aumento del rischio di morte x tossicità polmonare

STOP

Car-T cell



CAR-T

- Procedura consistente in una infusione di linfociti T geneticamente modificati, per esprimere recettori sintetici di antigeni chimerici diretti contro antigeni di superficie linea specifici.
- Le cellule T ->leucaferesi ->transfettate con lentivirus->ingegnerizzate ->espansse ->reinfuse al pz
- Nel Mieloma gli antigeni utili per progettare le CAR-T sono : BCMA, CD38, CD138, CD269.

Antigeni coinvolti

BCMA

- antigene di maturazione delle cellule B
- proteina di superficie coinvolta nella differenziazione e maturazione delle cellule B in plasmacellule.
- Altamente espresso sulle cellule di MM.
- Studi preliminari incoraggianti su pz pesantemente pre-trattati (7 linee)e/o malattia extramidollare

CD138

- Proteina superficiale espressa su plasmacellule normali e patologiche
- Studi preliminari con casistiche poco numerose segnalano risposte significative

Tossicità

Reazione ad infusione

Sindrome da rilascio di citochine

Segnalato un caso di PRES

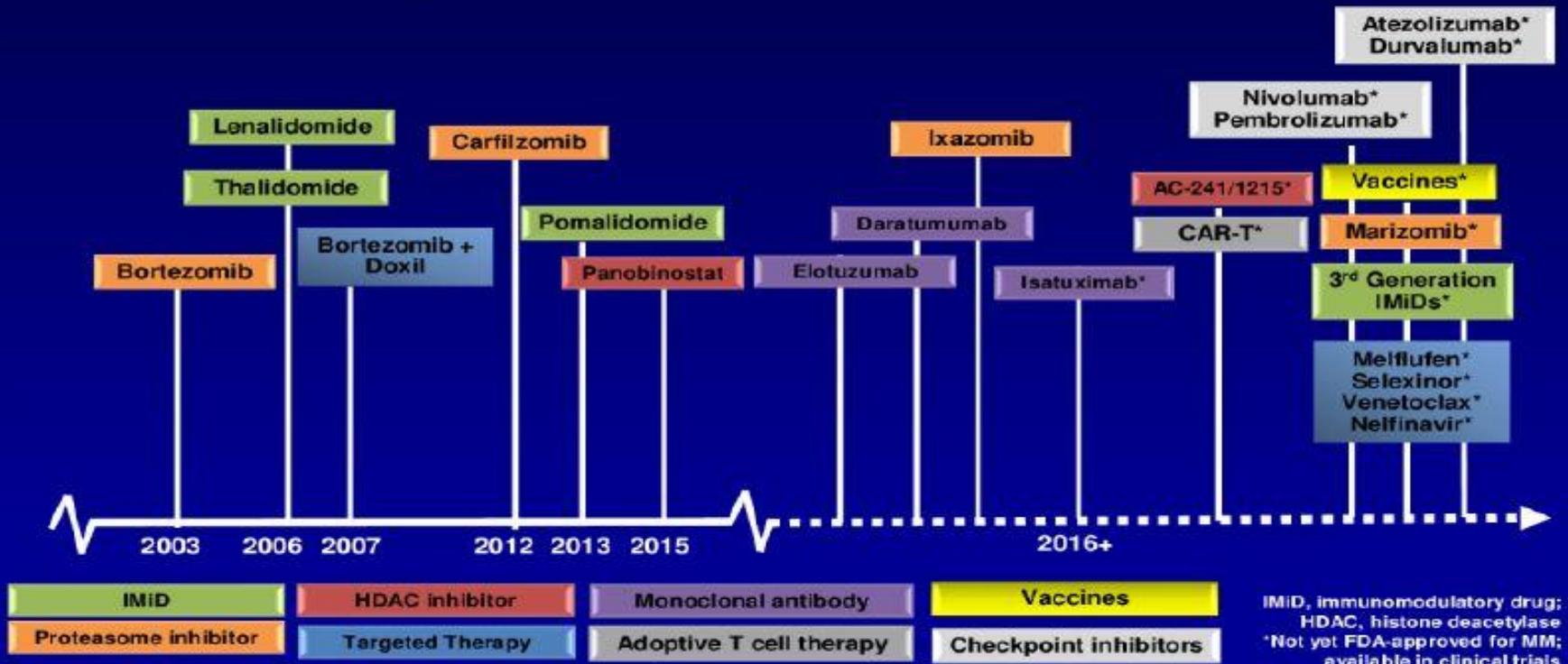
Aplasia prolungata

Fenomeno di antigen escape

Continuing Evolution of Multiple Myeloma Treatment: Selected New Classes and Targets 2016- 2017

1st Generation Novel Agents

2nd Generation Novel Therapies/ Immunotherapy



Adapted from Richardson PG. et al ASH 2015, MMRF 2016

Grazie

