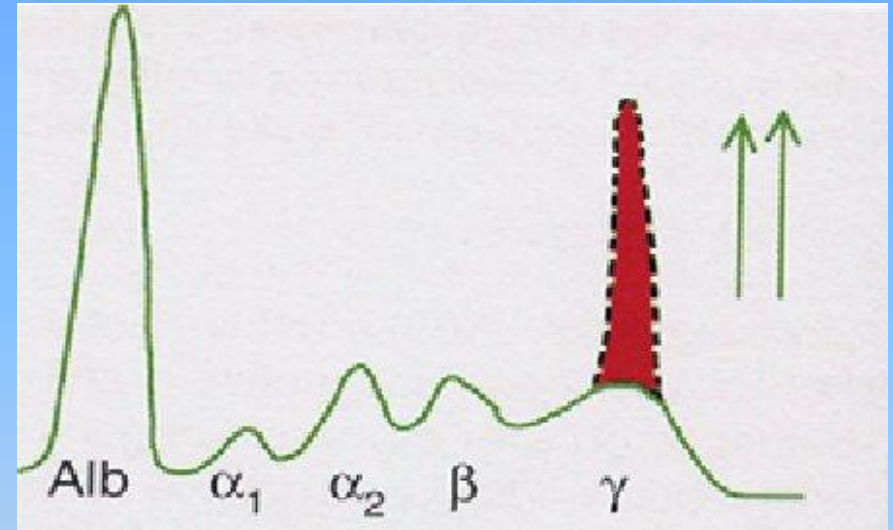
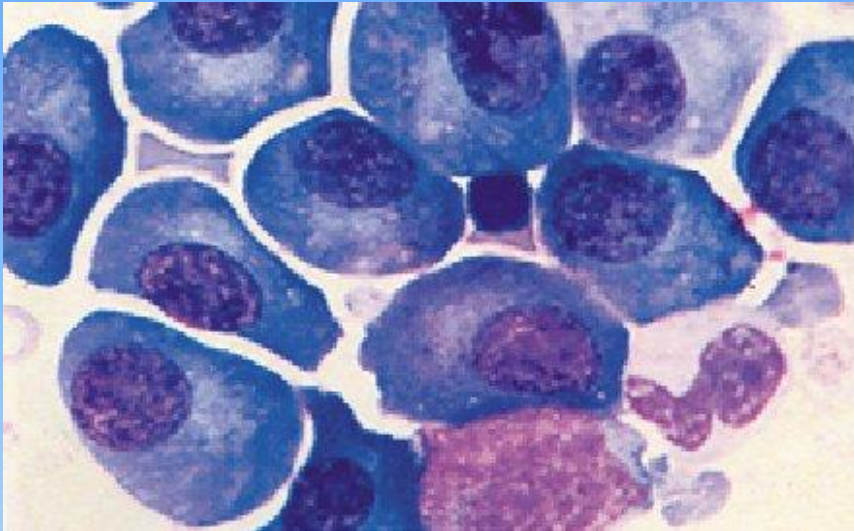


# Mieloma Multiplo: Trattamenti in evoluzione

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**

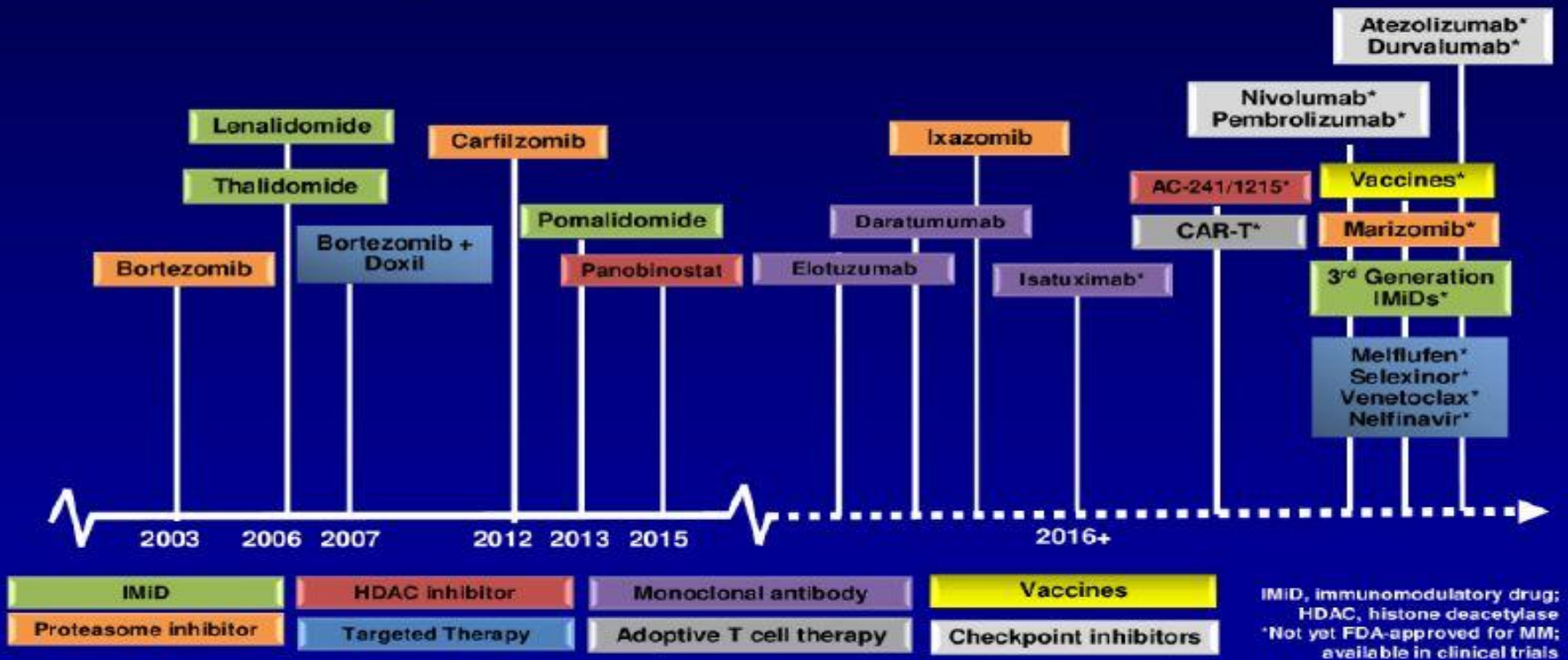


**Nuove schedule dove vengono saggiati come  
agente singolo o in associazione**

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

## 1<sup>st</sup> Generation Novel Agents

## 2<sup>nd</sup> 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**

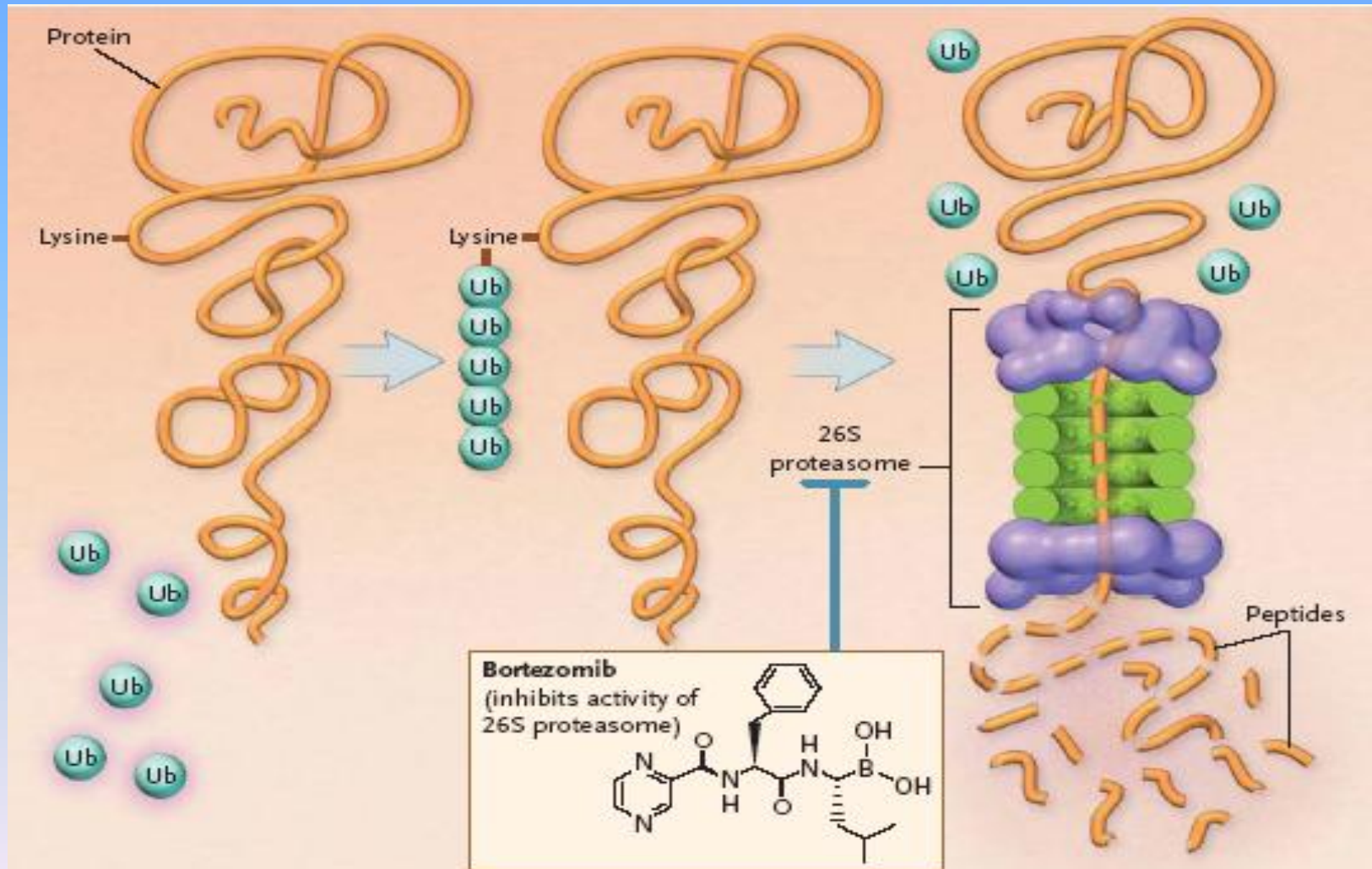
## IMDiS

- Thalidomide
- Lenalidomide
- **Pomalidomide**

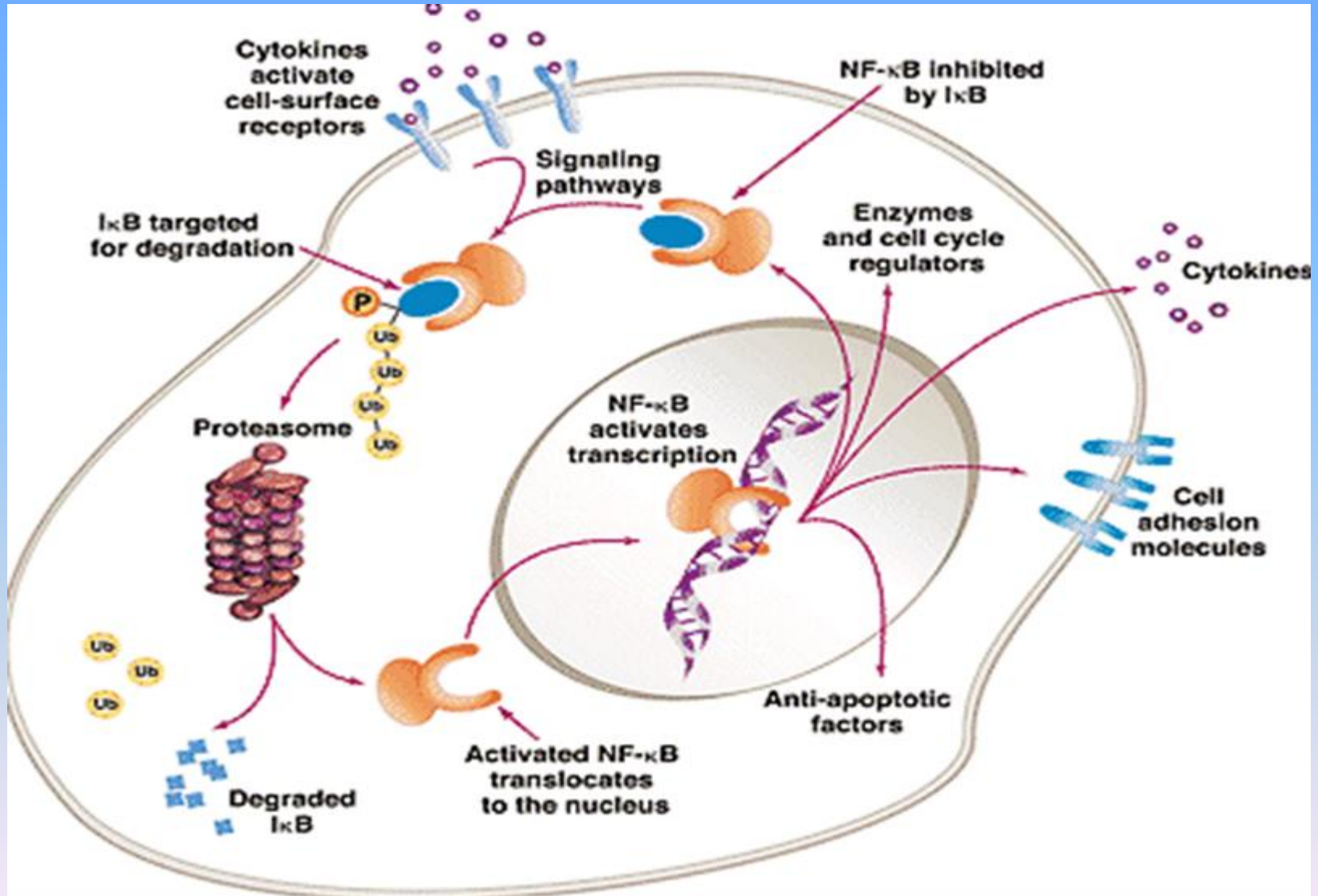




# BLOCCO DEL PROTEOSOMA

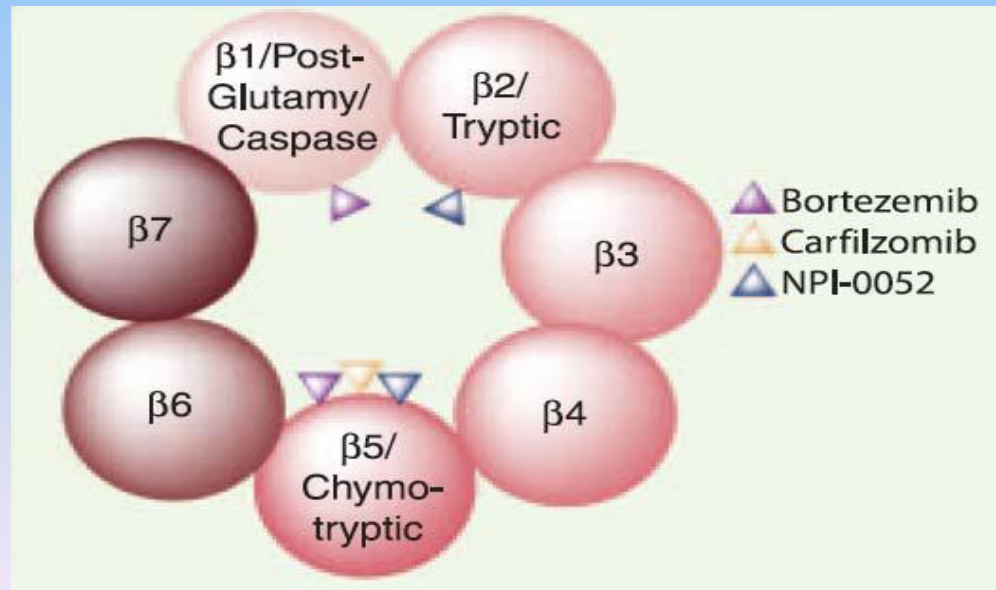


# Blocco di NFκB

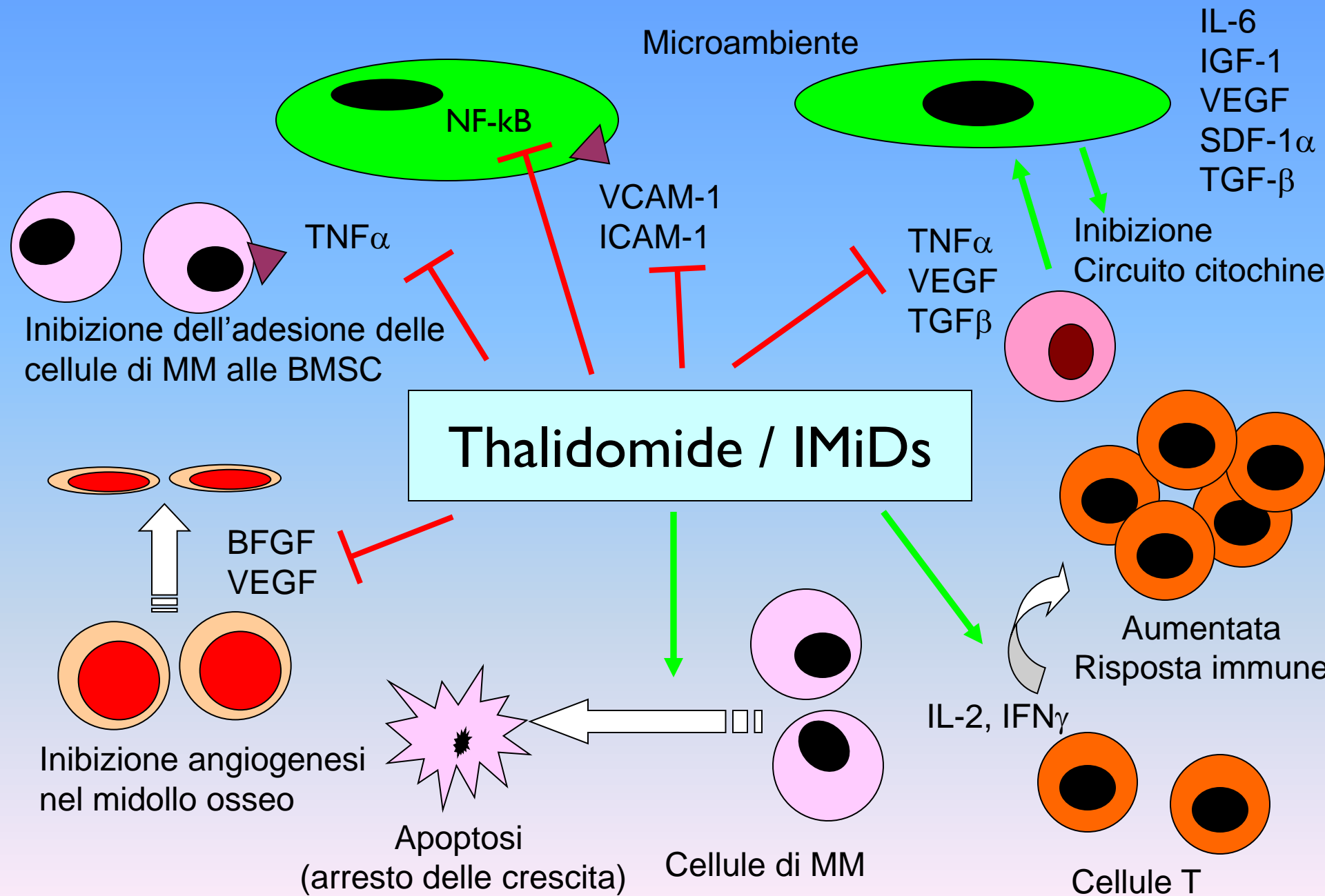


# Carfilzomib (PR-171)

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

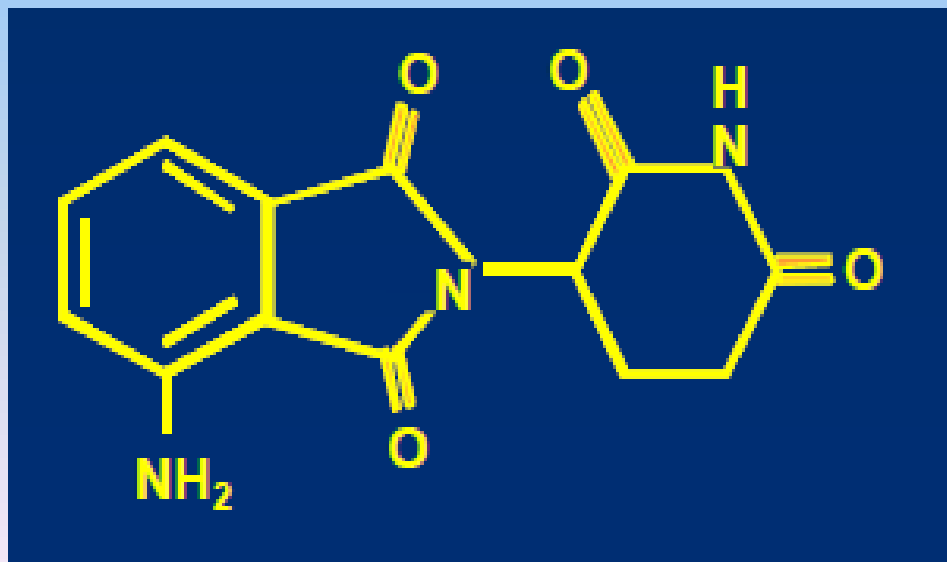






# Pomalidomide

- 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

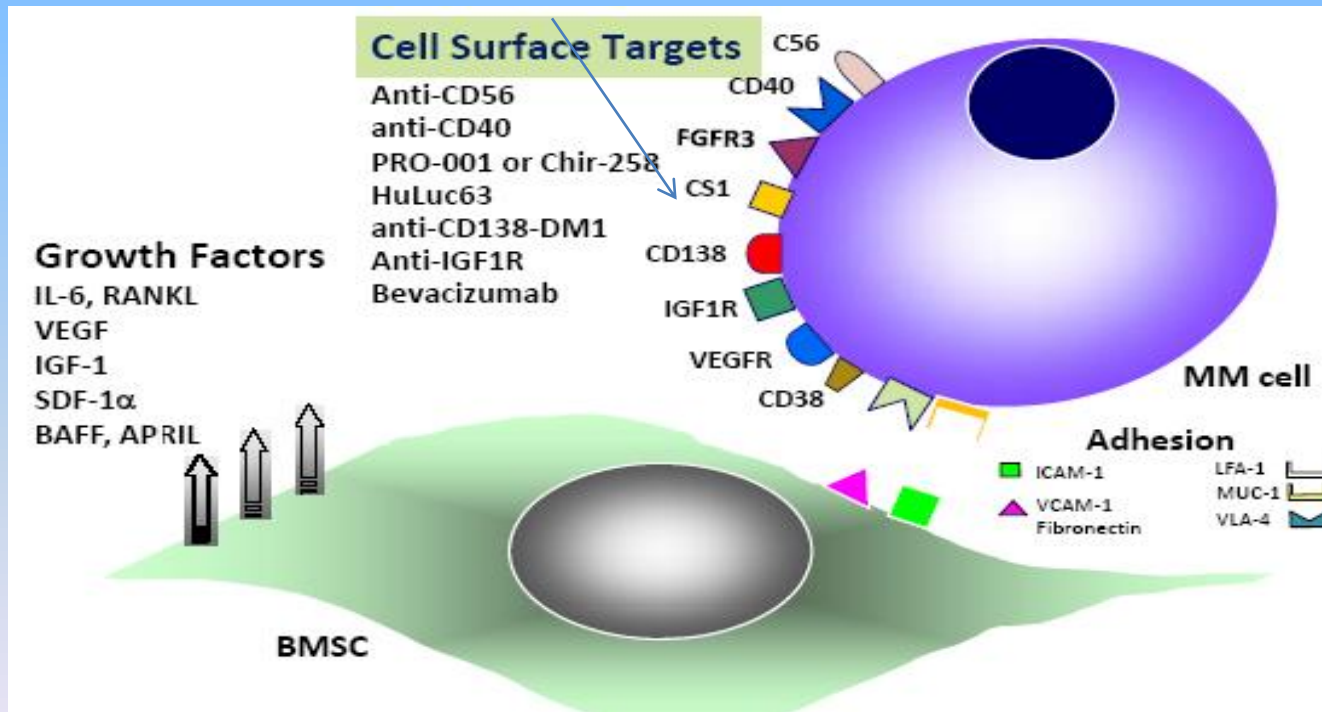
Buona tollerabilità anche nei pz anziani

# ANTICORPI MONOCLONALI

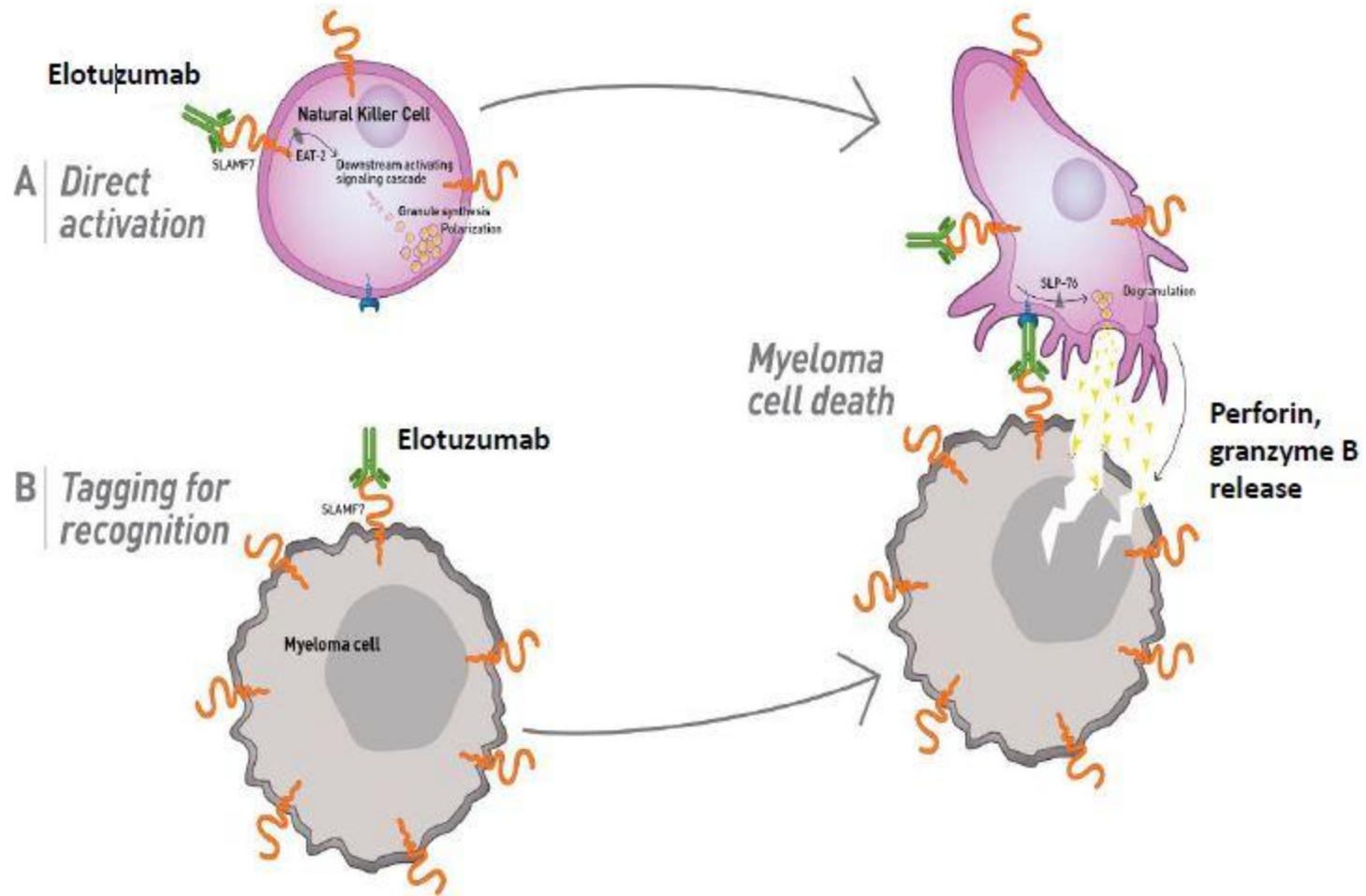
Target	mAb
<b>Surface molecules</b>	
SLAMF 7 (cs I)	<b>Elotuzumab</b>
CD38	<b>Daratumumab</b>
	Isatuximab (SAR650984)
CD138	Indatuximab ravtansine
<b>Signaling molecules</b>	
IL-6	Siltuximab
RANKL	<b>Denosumab</b>
VEGF	Bevacizumab

# Elotuzumab

- Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 Ab contro CSI
- 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° 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

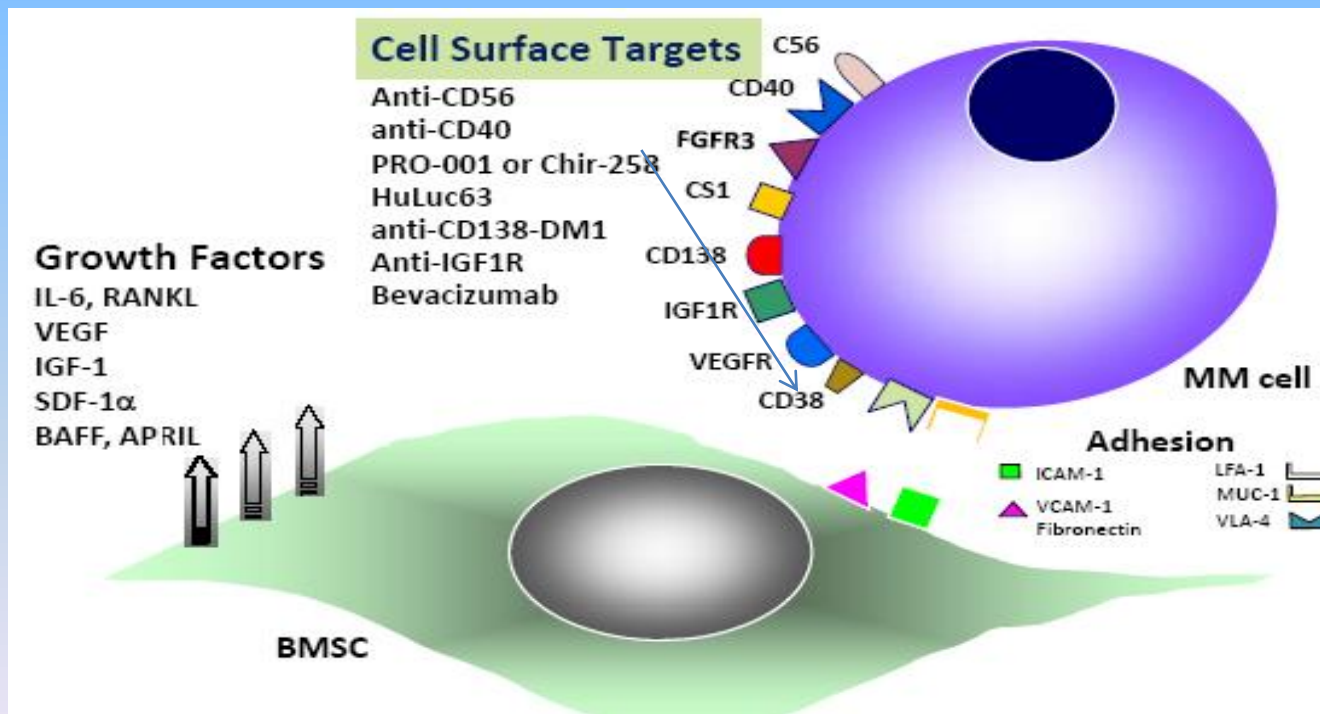
# Daratumumab

Anticorpo monoclonale IgG1k completamente umano

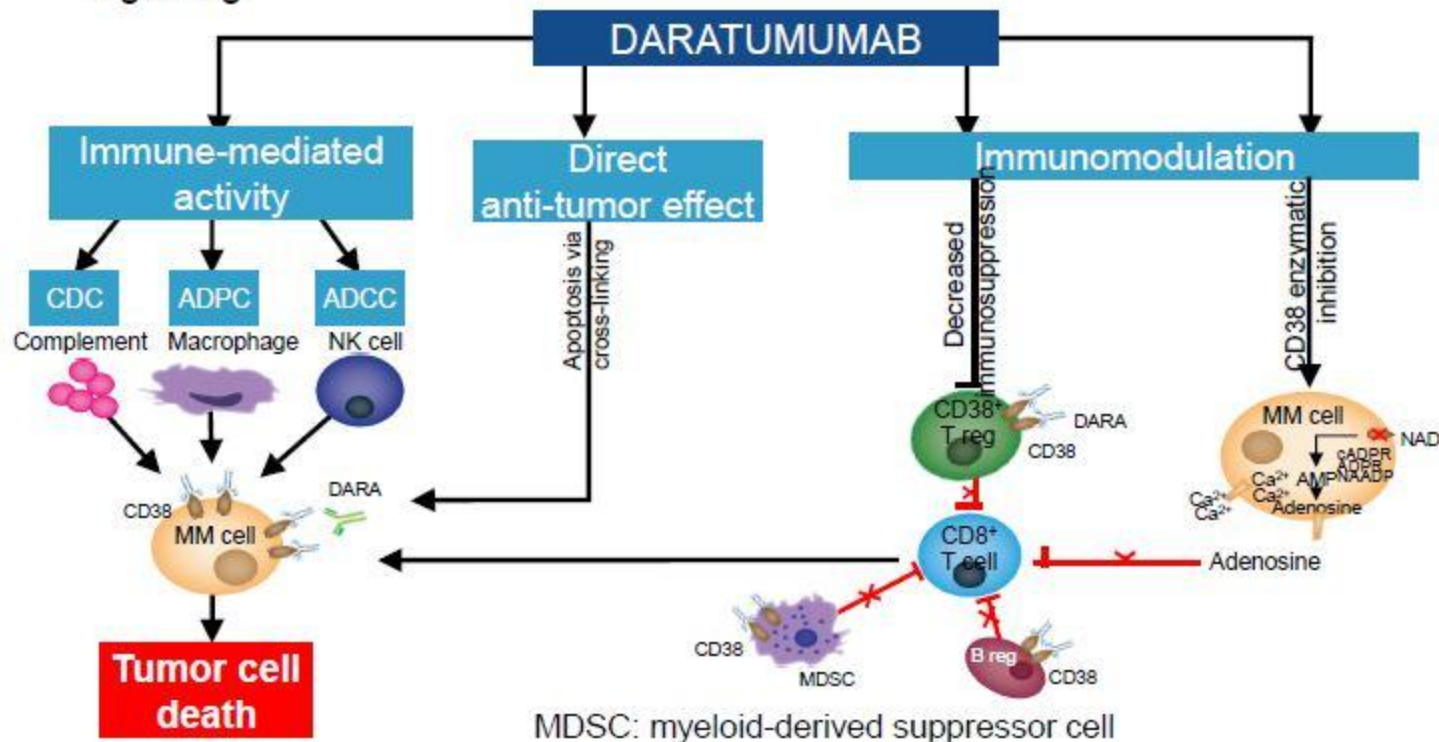
Target: - CD38 è iperespressa nelle cellule di MM

-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

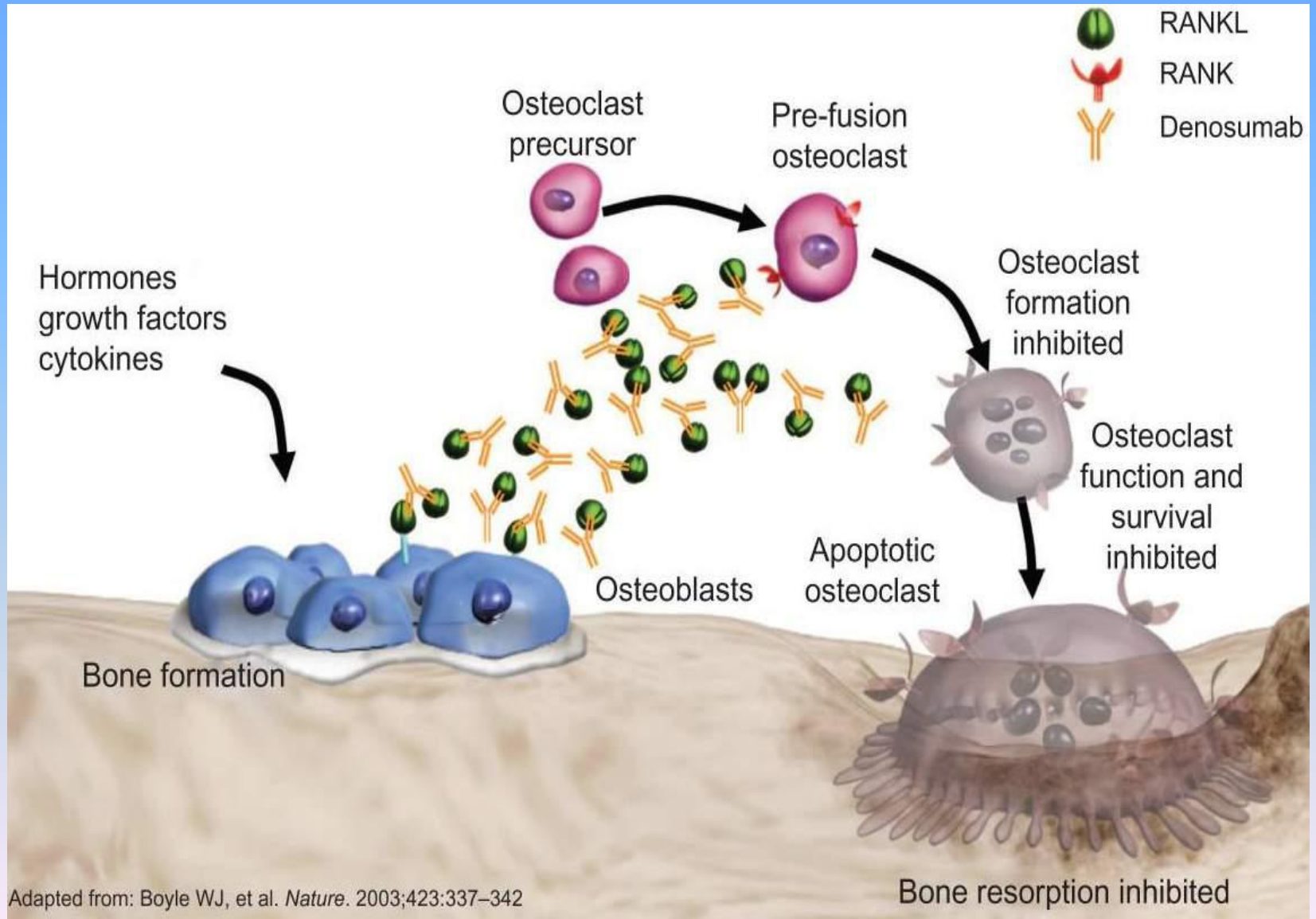


Usmani, SZ et al. Presented at ASH 2015 (Abstract 29), oral presentation

# 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

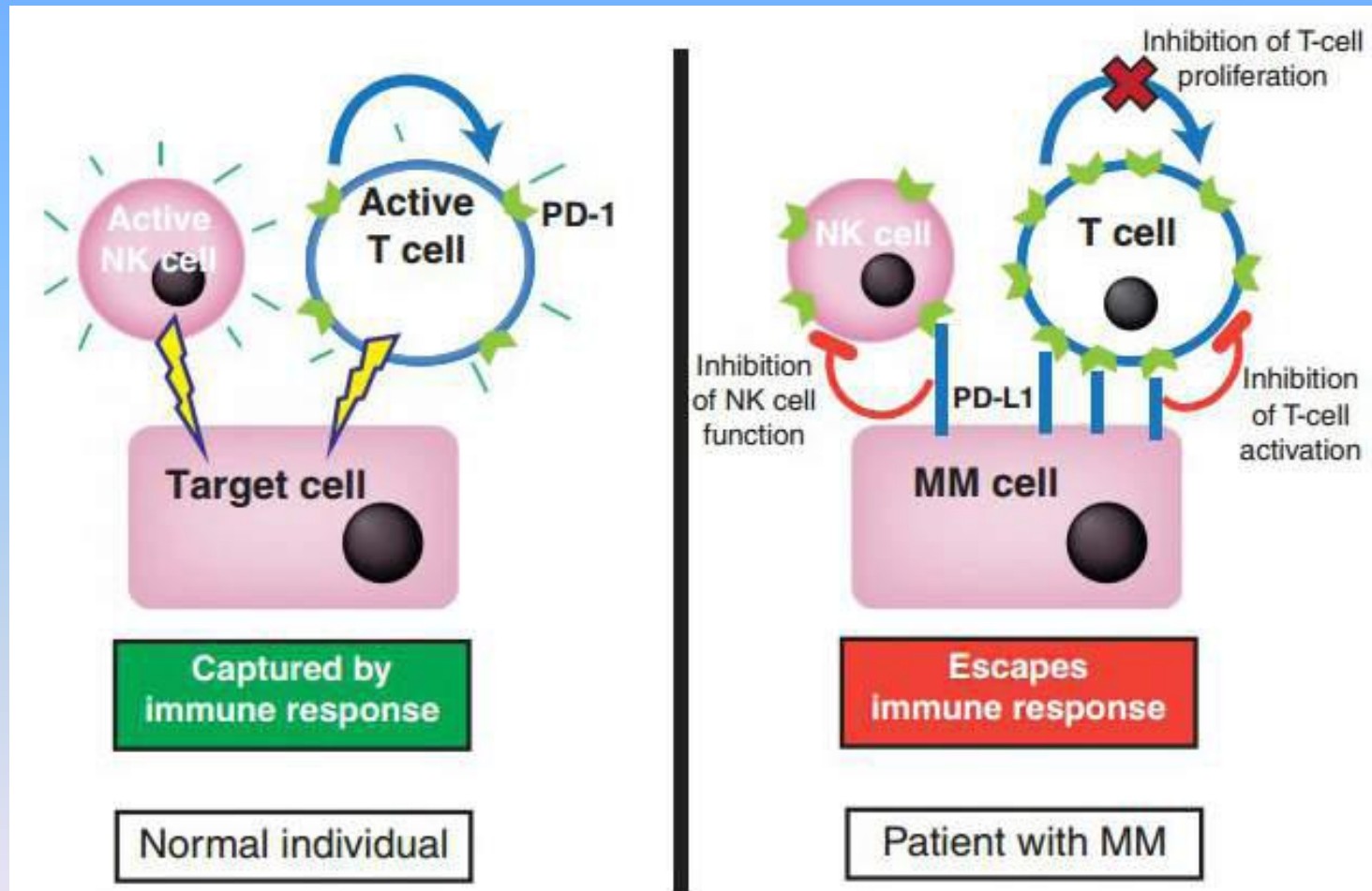
- Gennaio 2018 approvato da FDA
- Aprile 2018 approvazione EMA
- Febbraio 2018. Studio prospettico di non inferiorita' (SRE) tra Zolendronato e Denosumab. Ridotta tossicita' renale 17% verso 10%; ipocalcemia 12%, verso 17%. ONJ inv. PFS meglio il D (46,1 versus 35,4 mesi) Raje N Lancet Onc feb 2018
-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

# INIBITORI DEL CHECKPOINT

Target	mAb
<b>Immune checkpoint inhibitors</b>	
PD-I	<b>Pembrolizumab</b>
	<b>Nivolumab</b>
	Pidilizumab
PD-LI	Durvalumab



# Inibitori del check point



- PDI è espresso sulla superficie dei B e T linfociti e inibisce ,attraverso l'interazione con PDL1, l'attivazione e la proliferazione dei linfociti.
- PDI e PDL1 sono disregolati nel MM
- PDL1 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

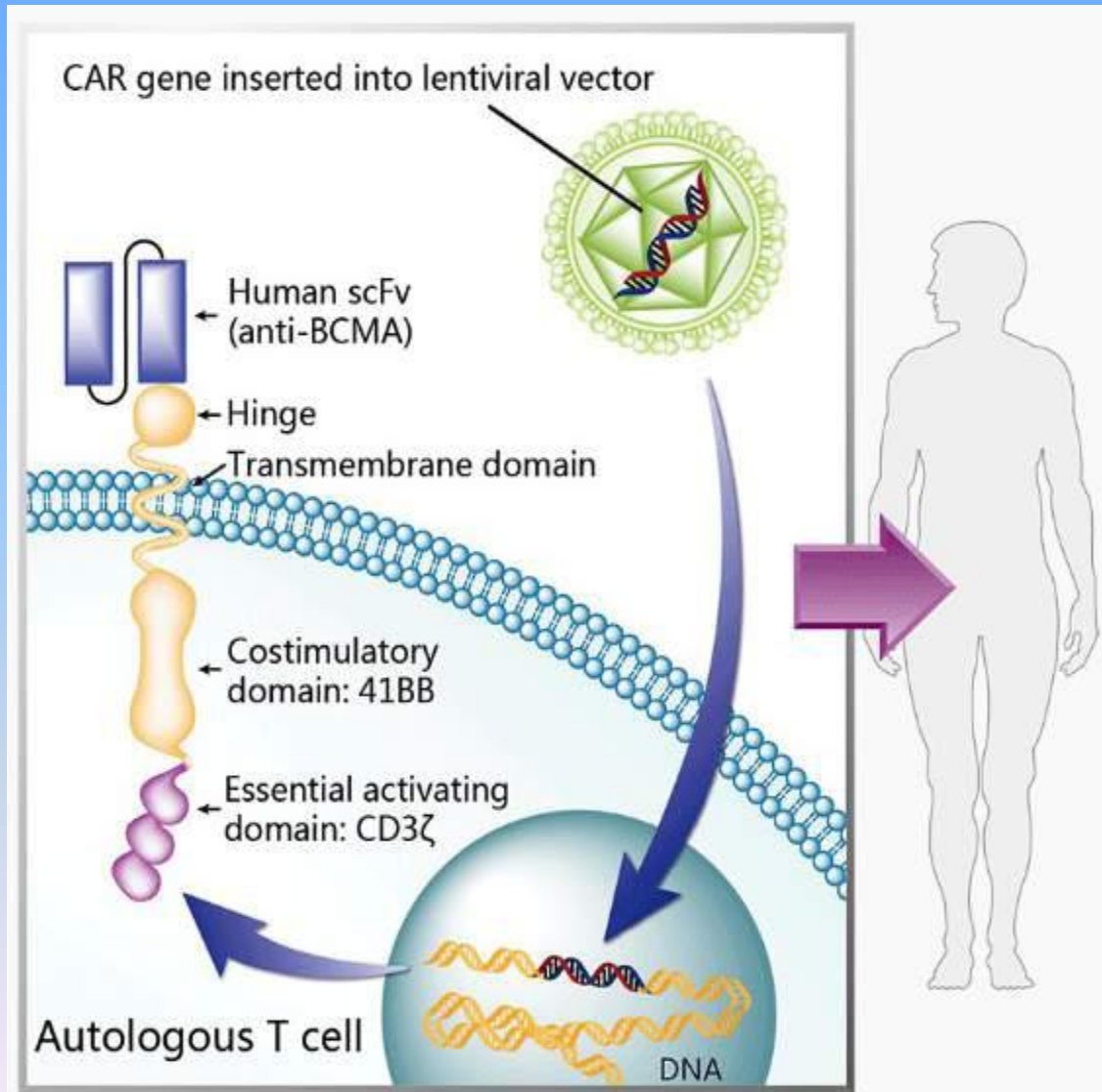
**STOP**

## 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

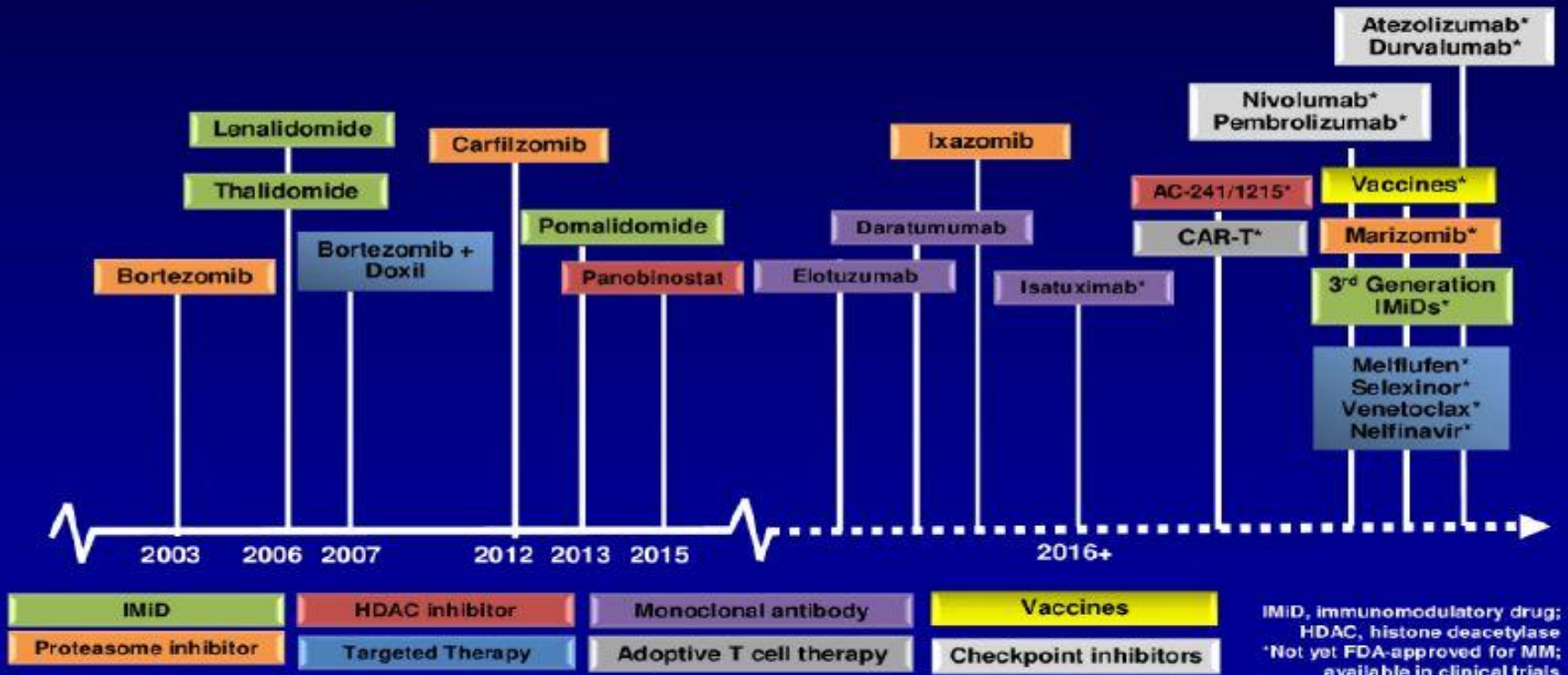
Aplasia prolungata

**Fenomeno di antigen escape**

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

## 1<sup>st</sup> Generation Novel Agents

## 2<sup>nd</sup> Generation Novel Therapies/ Immunotherapy



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



Grazie

