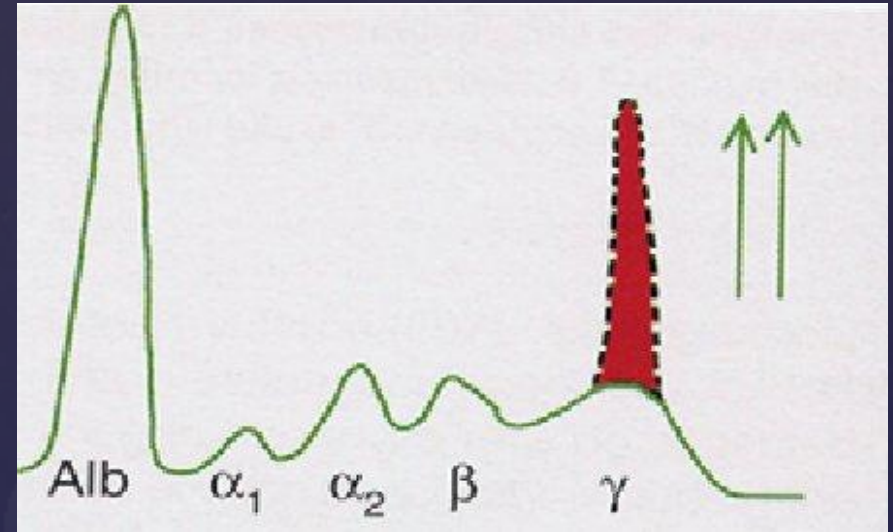
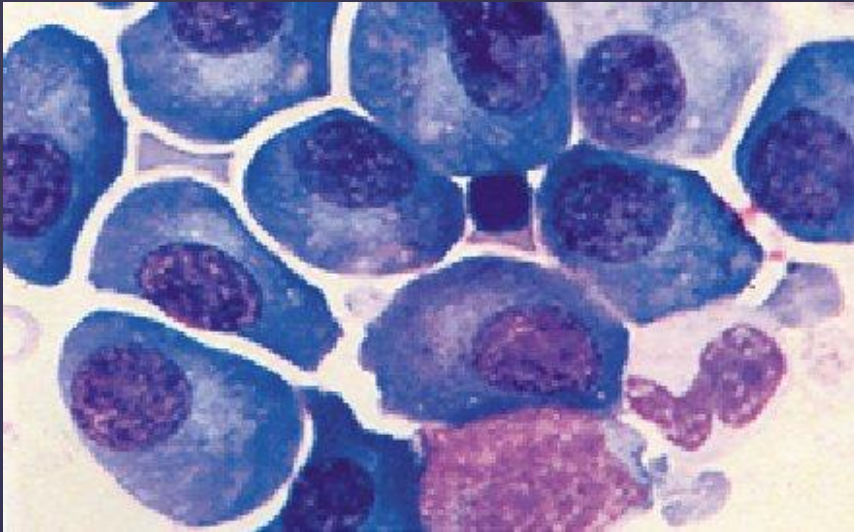


Mieloma : trattamenti in evoluzione

Dott A. Baraldi

SOC Ematologia Resp Dott. F. Salvi

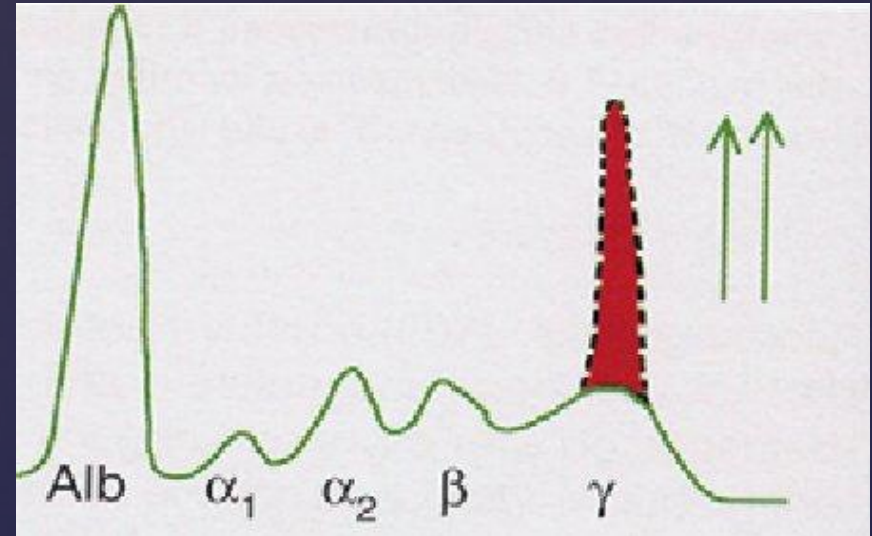
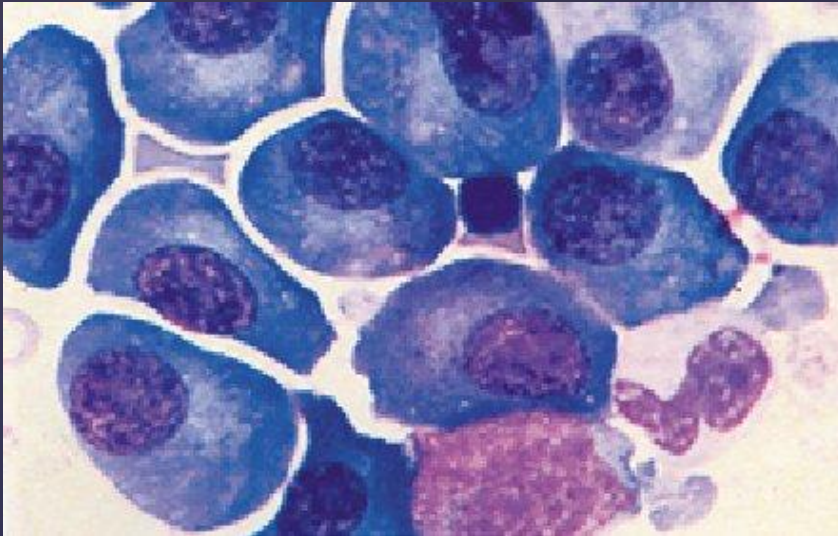
MIELOMA MULTIPLO



& 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



- ⌘ Eta' mediana alla diagnosi 70 anni
- ⌘ 1% di tutte le neoplasie
- ⌘ 10% delle neoplasie ematologiche
- ⌘ 37% pz < di 65 anni ;26% tra i 65 e 74 anni ,37% sopra i 75anni
- ⌘ 5,6% casi su 100000 persone anno

Mieloma sintomatico

- Plasmacellule midollari > 10%
- Presenza di CM nel siero o nelle urine
- Danno d'organo

(C) Calcemia >10,5mg/L

(R) Insuff. renale (creatinina >2mg/dl)

(A) Anemia (Hb <10gr/dl o 2 gr < normale)

(B) Lesioni litiche ossee, osteoporosi

Danno osseo

80% dei pazienti presenta lesioni scheletriche all'esordio
70% casi il dolore osseo e' il sintomo di esordio di malattia

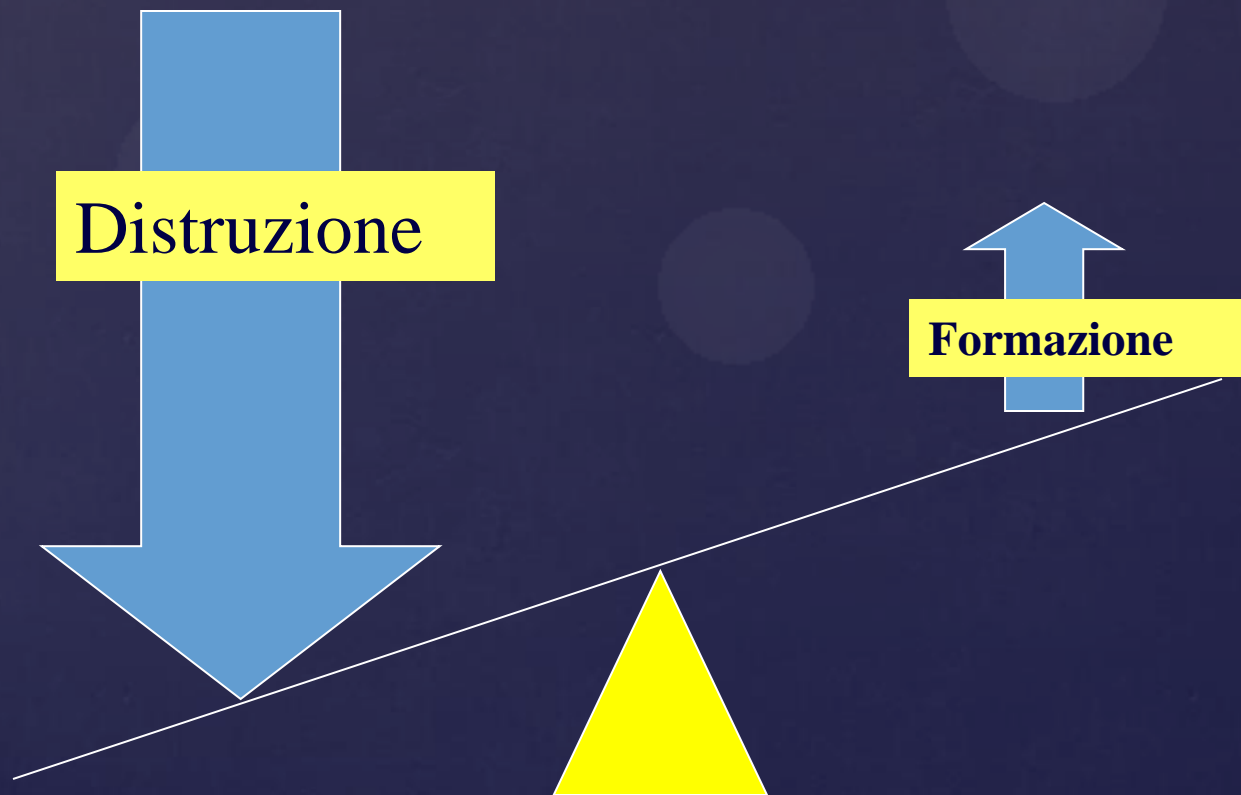
Vertebre	65%
Costole	45%
Cranio	40%
Bacino	30%
Ossa lunghe	25%



Osteoporosi e lesioni litiche
Fratture spontanee

Legato a sbilanciamento tra
attività
osteoclastica/osteoblastica

Nella malattia ossea mielomatosa c'è marcato sbilanciamento:



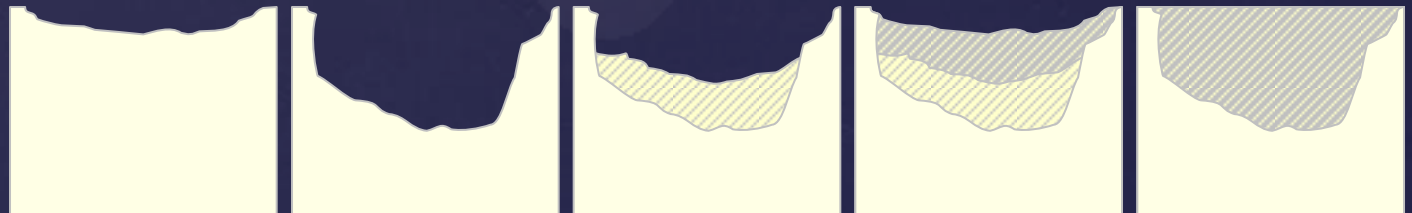
Patogenesi della malattia ossea nel MM

Le lesioni osteolitiche del MM sono causate da

- Aumentato riassorbimento osseo per aumentata attività osteoclastica
- Ridotta neoformazione ossea per ridotta attività osteoblastica

Rimodellamento osseo

ACCOPPIATO



DISACCOPIATO

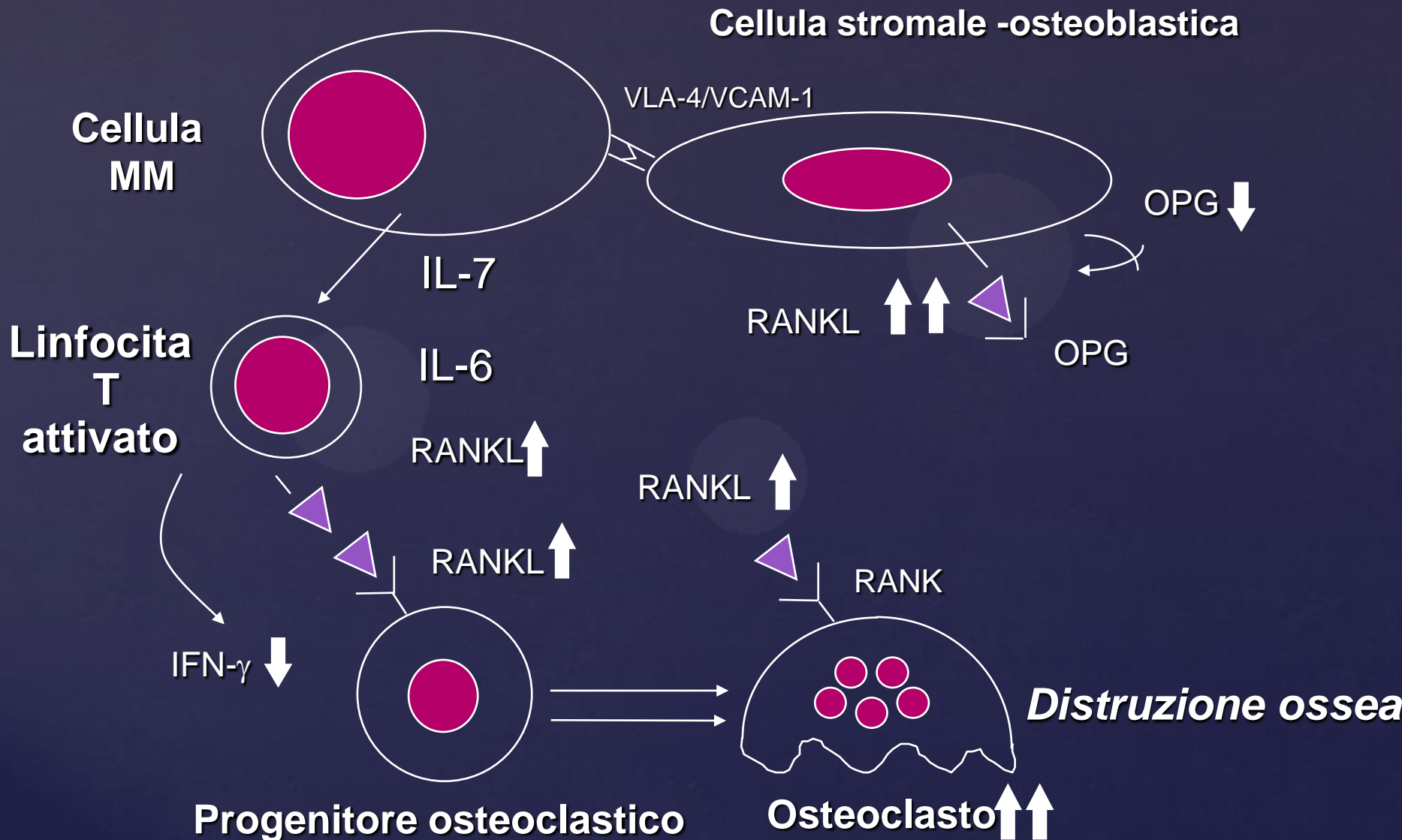


DISTRUZIONE
OSSEA

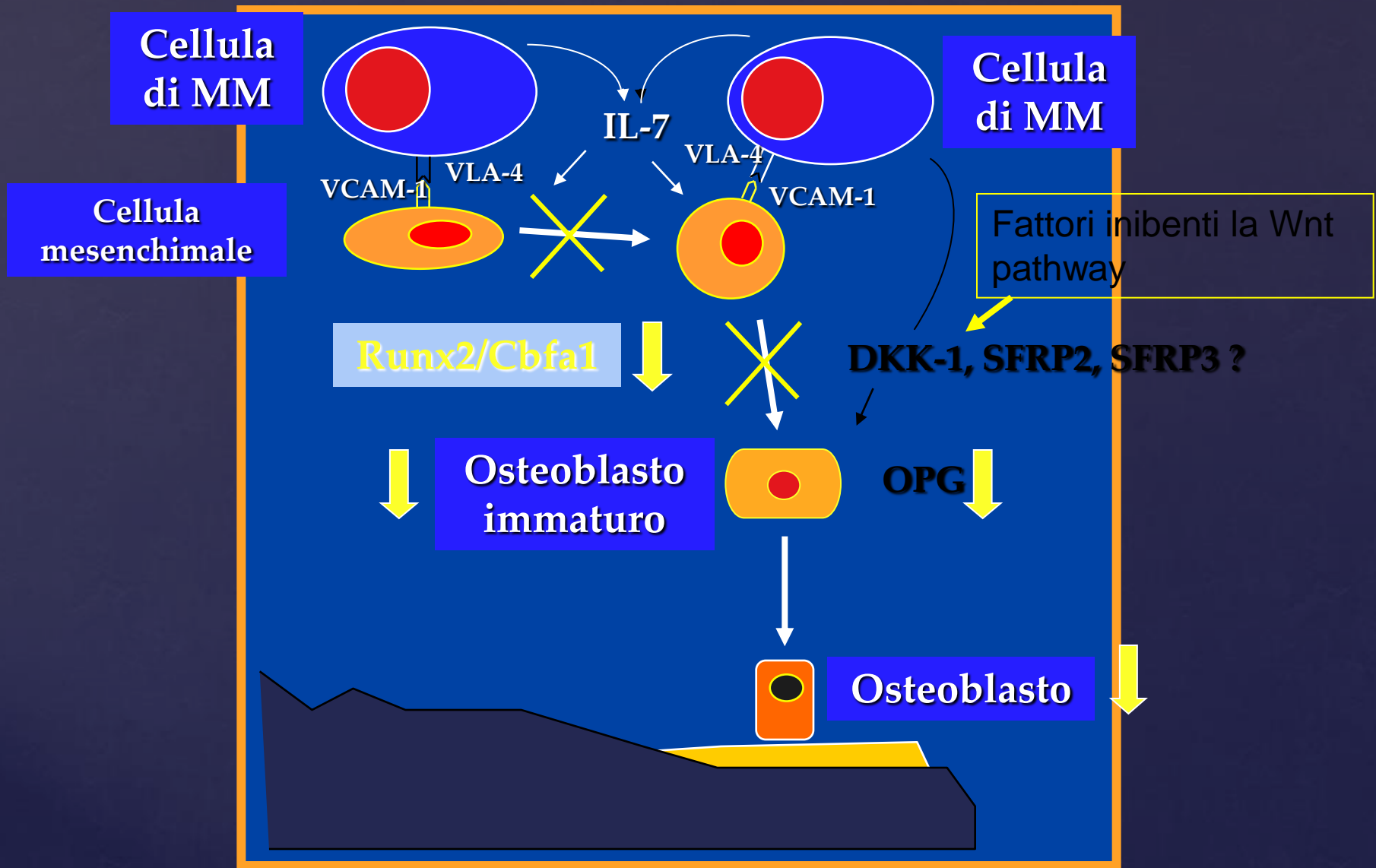
GLI ATTORI: RANK;RANKL,OPG

- ⌘ **RANK**: recettore espresso sugli osteoclasti, attivante NFκB;
- ⌘ **NFκB**: fattore di attivazione osteoclastica
- ⌘ **RANKL**: ligando di RANK, prodotto da cellule stromali ed osteoblasti
- ⌘ **OPG**: **osteoprotegerina**, recettore non funzionale, che blocca RANKL e pertanto inibisce formazione e attivazione osteoclastica (prodotto da cellule stromali e osteoblasti).

MM: Fisiopatologia dell'attivazione osteoclastica



MM : Fisiopatologia dell'inibizione osteoblastica



RANKL, OPG e formazione-attivazione osteoclastica

⌘ Nel MM esiste sbilanciamento fra produzione di RANKL e di OPG

RANKL
—————
OPG



**> formazione
e attivazione
OCL**

FARMACI OGGI UTILIZZATI NELLA MALATTIA OSSEA NEL MIELOMA

Azione diretta sull'osso:

Difosfonati

Clodronato

Pamidronato

Zolendronato

Azione sulla malattia mielomatosa:

Inibitori proteosoma

Bortezomib

IMiDs

Thalidomide

Lenalidomide

NUOVI FARMACI NELLA MALATTIA OSSEA NEL MIELOMA

Azione diretta sull'osso:

Target Osteoclasto

Inibitori di RANKL

Inibitori dell'Activina

Inibitori AKT,MEK

Stimolo Osteoblasti (Wnt p)

Antagonisti di DDK-1

Antagonisti della sclerostina

Azione sulla malattia
mielomatosa:

Inibitori proteosoma

Carfilzomib

MLN9708

IMiDs

Pomalidomide

Inibitori delle Istone deacetilasi

Panobinostat

Vorinostat

DIFOSFONATI

- Analoghi del pirofosfato si legano all'osso
- assorbiti dagli osteoclasti durante il riassorbimento dell'osso.
- Inibiscono il reclutamento, la maturazione e la trasformazione dei monociti in osteoclasti
- inducono apoptosi degli osteoclasti e il loro legame all'osso.

Table 1. Summary of Bisphosphonate Guidelines in Multiple Myeloma

Factor	NCCN ¹⁴	ESMO ¹⁷	ASCO ¹⁵	Mayo ¹⁶	IMWG Reply to Mayo ¹⁸	EMN ¹⁹
Patient population	Active or all other stages of myeloma	Stage III or relapsed disease receiving conventional-dose chemotherapy	Lytic disease (lytic destruction of bone or compression fracture of spine from osteopenia) on plain radiographs or imaging studies	All patients with lytic bone disease on plain radiographs	In addition to radiographs, other imaging studies (MRI, CT, PET/CT)	All patients with lytic bone disease on plain radiographs
	Adjunctive therapy for bone disease		Patients with osteopenia but no evidence of lytic bone disease based on normal plain radiograph or BMD measurements	Patients with osteopenia or osteoporosis on BMD studies		Patients with osteopenia or osteoporosis on BMD studies
Administration	IV	Oral or IV	Oral or IV	IV	Oral or IV	Patients receiving chemotherapy Oral or IV
PAM IV infusion time	N/A	N/A	At least 2 hours	At least 2 hours	N/A	2 to 4 hours
Duration/frequency	N/A	Long term	Monthly for 2 years	Monthly for 2 years After 2 years: Discontinue if CR or stable plateau phase Decrease to every 3 months if active disease	2 years After 1 year: Discontinue if CR or VGPR and no active bone disease Continue if < VGPR and/or ongoing active bone disease After 2 years: Discontinue if no active bone disease If active bone disease, continue at own discretion	2 years, if not in CR After 1 year: Continue at physician discretion, if CR Restart on relapse

NUOVE RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI DIFOSFONATI

(Terpos E. IMWG ,JCO May 2013)

& Fattore

Raccomandazione

- Popolazione di pz

- Nuovi pz con MM che richiedono trattamento

- Somministrazione

- EV

- Durata/frequenza

- Dopo 2 anni stop se CR /VGPR; continua se <PR

- Monitoraggio

- Clearance creatinina mensile

- Scelta Difosfonato

- ZOL, PAM, CLO

INIBITORI DEL PROTEOSOMA

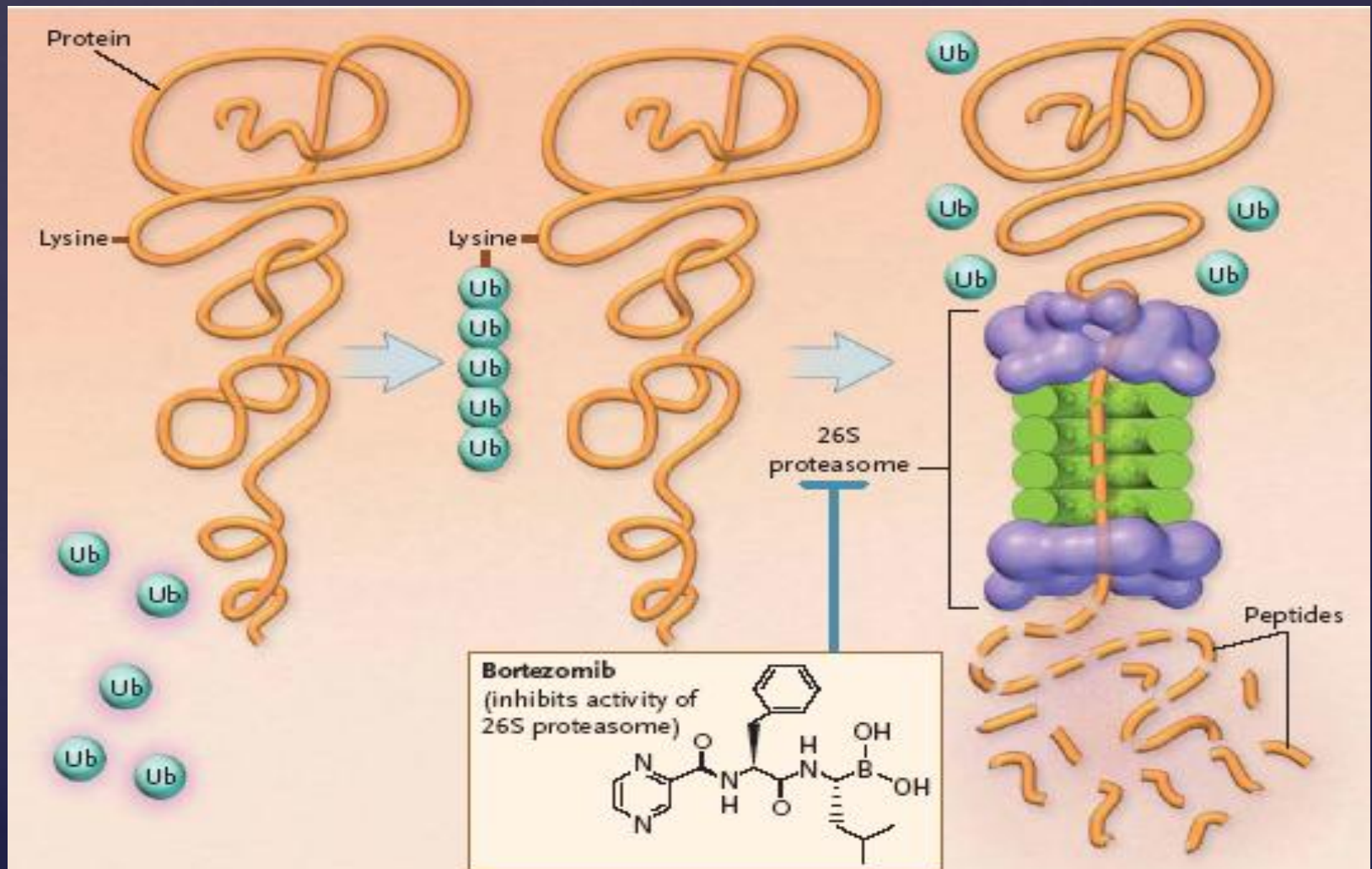
- Bortezomib
- Carfilzomib
- MLN9708

INIBITORI del PROTEOSOMA

Meccanismi d'azione :

- Inibisce NFκB nella plasmacellula
- Induce vie alternative dell'apoptosi
- Riduce la produzione di IL6
- Arresto ciclo cellulare
- Inibisce l'attività degli osteoclasti (riduce RANKL)
- Stimola la produzione di osteoblasti (incremento del fattore di trascrizione Runx2, attraverso Wnt-pathway)
- Blocca la morte cellulare degli osteociti indotta dalle plasmacellule

BORTEZOMIB

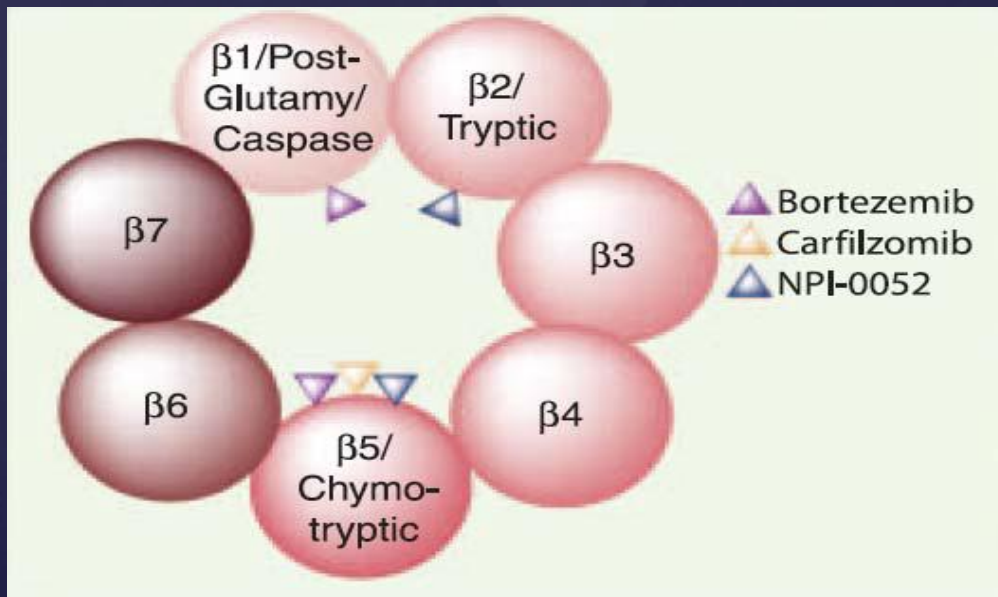


ATTUALE UTILIZZO

- In prima linea ,associato a DSM, thalidomide ,doxorubicina ,CTX(VTD , PAD,VCD) come INDUZIONE in pz<65 a candidati ad ABMT
- In prima linea associato a Melphalan (VMP) nei pz >65 a non candidati ad ABMT
- In recidiva
- In mantenimento

Carfilzomib (PR-171)

- & **Inibitore Seletivo** del sito chemotryptic del proteasome
- & **Inibitore irreversibile** aumenta attivita di inibizione
- & Oltrepassa la resistenza al bortezomib
- & Minori **effetti collaterali** (perdita della neurodegenerazione)



Caratteristiche : Carfilzomib

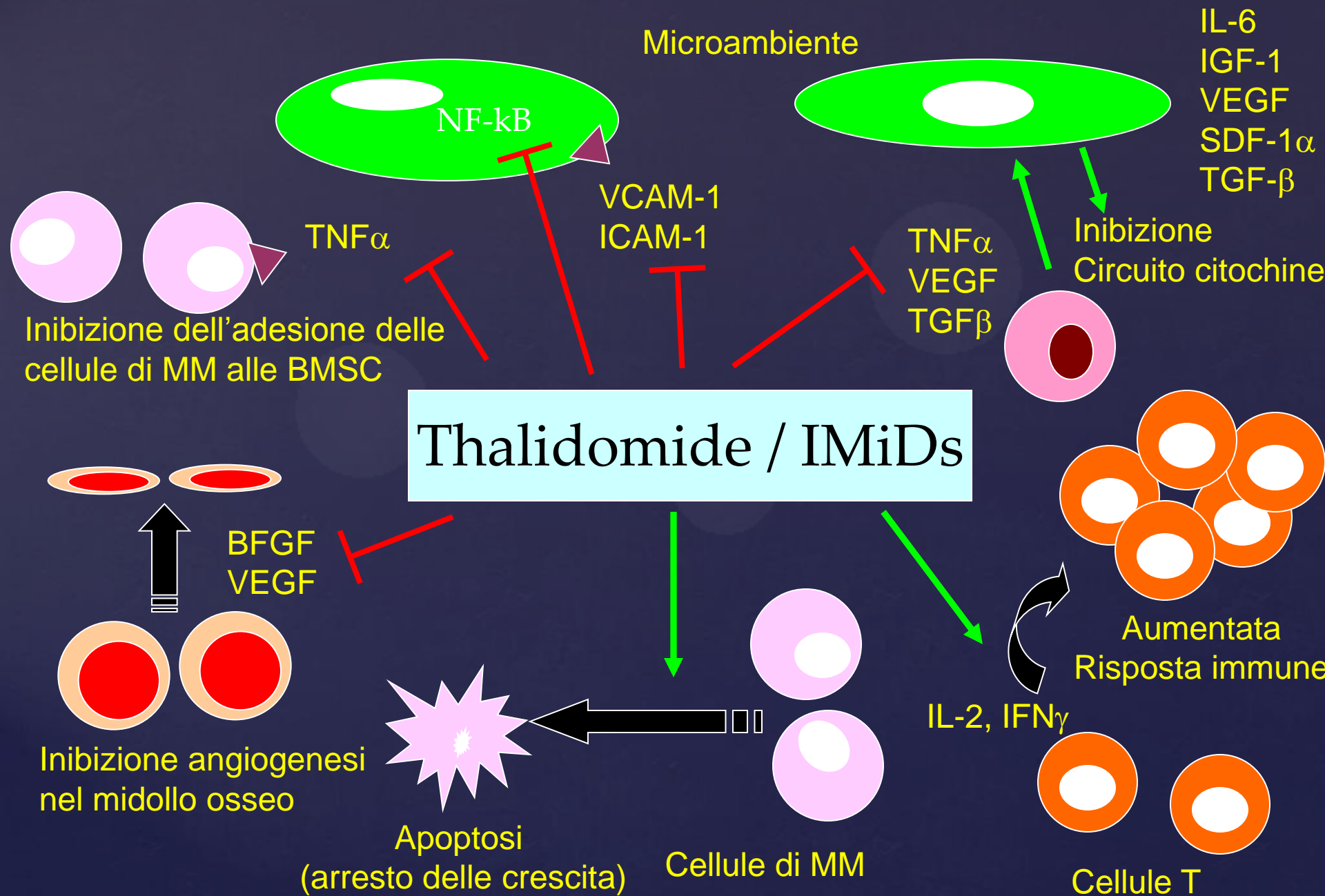
- Attivo nei pz refrattari e in 1° linea
- Approvato da FDA luglio 2012 (ref/recidiva)
- Incoraggianti esperienze in combinazione (lenalidomide)
- Sicurezza nell'insuff renale ,efficacia nelle anomalie citogenetiche
- In corso trial fase III: Aspire CRd versus Rd
Focus C monoterapy versus supportive (MM refr/Rec)

MLN9708

- ⌘ Analogo al bortezomib ,somministrato per os
- ⌘ Utilizzato con schedula mono o bisettimanale
- ⌘ In associazione con : Desametasone,Alkeran ,**Lenalidomide**
(schedula settimanale)
- In pz refrattari –recidivati
- In pz in prima linea (PR \geq 90%. CR-VGPR 60%)

IMiDs

- **Meccanismi d'azione:**
- Induzione diretta e indiretta dell'apoptosi
- Inibizione dell'angiogenesi
- Inibizione formazione osteoclasti (riduz di RANKL nel siero e del rapporto RANKL /OPG nelle cellule stromali in pz con MM)



IMiDS

◦ THALIDOMIDE

- In 1° linea <65 a con VEL(VTD)
- In 1° linea > 65° +Alkeran+ Prednisone (MPT). +DSM (TD)
- Come mantenimento dopo ABMT
- In recidiva

◦ LENALIDOMIDE

- In seconda linea +DSM,+ CTX,+Bortezomib+Bendamustina (Rd, RCD,RVD,RBD)
- Come mantenimento

Pomalidomide CC-4047



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

Caratteristiche: Pomalidomide

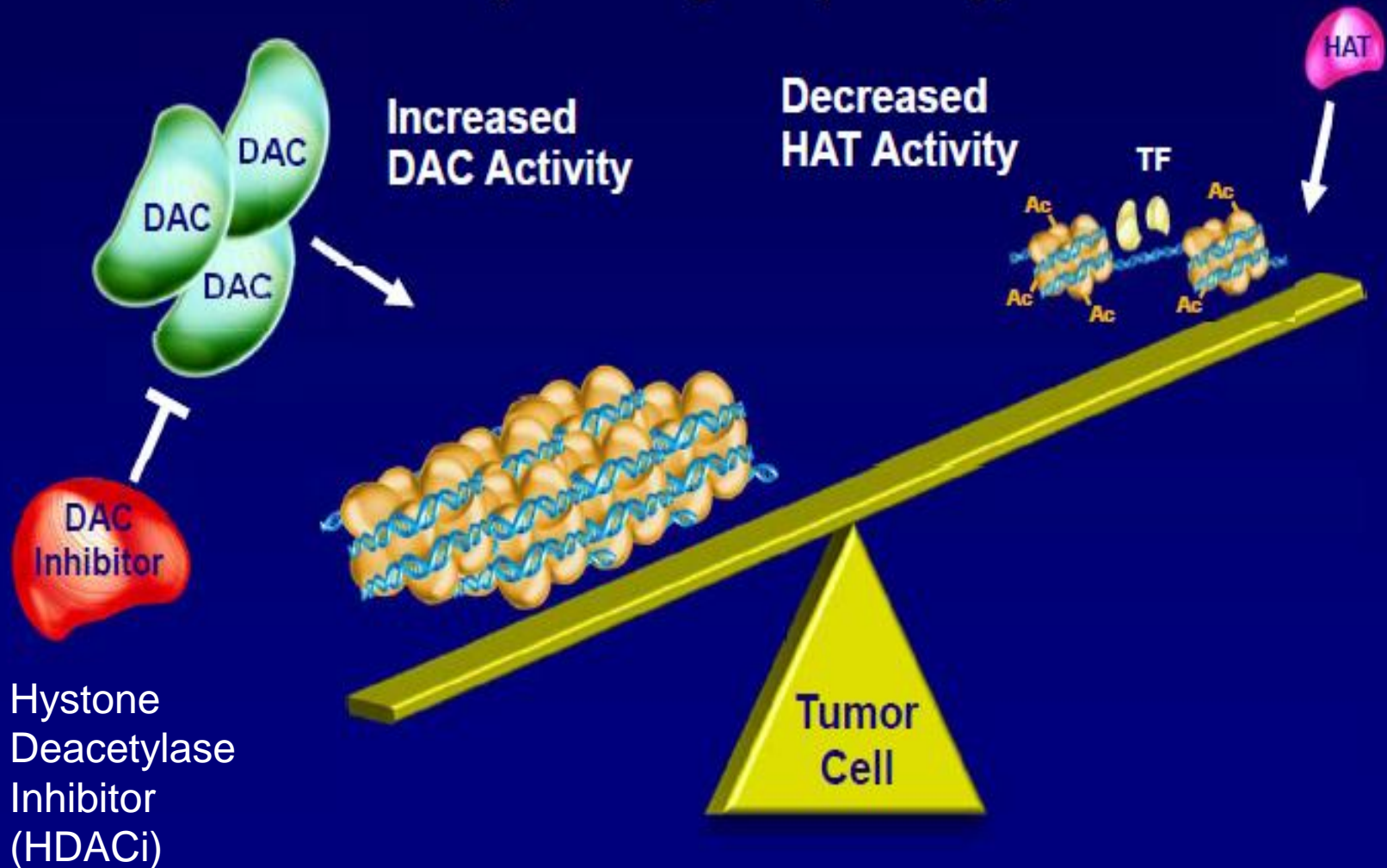
- Attivo nel Mieloma multiplo refrattario a lenalidomide e bortezomib
- Approvato da FDA :febbraio 2013
- Rapida risposta : 1-2 mesi
- Modeste le tossicità : neutropenia + importante
- Terminato studio di fase 3:

NIMBUS (POMALIDOMIDE + dex /Dexalte
dosi)MMR

INIBITORI delle ISTONE DEACETILASI

Increased DAC activity in tumor cells

In tumor cells there is an **increase in deacetylase** activity that results in a pro-oncogenic phenotype



VORINOSTAT

PANOBINOSTAT

- Inibitori HADCi di classe 1° e 2°
- Regolano i geni e le proteine coinvolte nella sopravvivenza e crescita tumorale
- Somministrati os
- Modesta azione in monoterapia
- Sinergia con Bortezomib anche in pz refrattari
- Sinergia del Panobinostat +bortezomib per effetto antiproliferativo (in vitro)

STUDI DI FASE I ; II

- PANORAMA 2 : panobinostat + Bortezomib +DSM (Pz refrat al Bortezomib) OR 34%(1nCR,18PR)
- VANTAGE 088 : vorinostat +bortezomib (pz refratt al Botrezomib)ORR 56%

NUOVI FARMACI NELLA MALATTIA OSSEA NEL MIELOMA

Azione diretta sull'osso:

Target Osteoclasto

Inibitori di RANKL

Inibitori dell'Activina

Inibitori AKT,MEK

Stimolo Osteoblasti (Wnt p)

Antagonisti di DDK-1

Antagonisti della sclerostina

Azione sulla malattia
mielomatosa:

Inibitori proteosoma

Carfilzomib

MLN9708

IMiDs

Pomalidomide

Inibitori delle Istone deacetilasi

Panobinostat

Vorinostat

Inibitori di RANKL

- **DENOSUMAB** I° parte
- Anticorpo monoclonale umano IgG2 che inibisce RANKL e l'interazione RANKL-RANK mimica OPG
- Inibisce il riassorbimento osseo (azione extracellulare).
- 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

Inibitori di RANKL

- DENOSUMAB II° parte
- Studi attualmente disponibili riguardano soprattutto pz con neoplasia solida e basse percentuali di pz con MM(10%).(Henry DH JCO 2011)
- Non inferiore allo Zolendronato in SRE .Non differenze su OS e progressione di malattia
- Nel MM in corso Studio fase III (TRIAL clinico multicentrico randomiz tra Denosumab /Zolendronato su SRE)

Inibitori dell' Activina

PREMESSA:

ACTIVINA A

- agonista degli OC agisce su loro proliferazione e differenziazione attraverso espressione di RANK .
- Attivita' inibitoria su OB
- Riscontro di elevati livelli di activina a nel siero e plasmacellule midollari in pz con MM correla con malattia avanzata,esteso interessamento osseo ,cattiva prognosi.

Inibitori dell' Activina

SOTATERCEPT (ACE-011)

- E' una proteina di fusione con alta affinita' per il recettore IIA dell'activina con effetto inibitorio su OC.
- Aumenta la nuova deposizione di osso
- Trial Fase II multicentrico in pz con MM in terapia con MTP, versus placebo . (aumenta bALP, Hb,riduce il dolore)
- Studio Fase I in corso pz con MM recidiva ,utilizza Lenalidomide + DSM+ACE 011

Antagonisti di DDK1

PREMESSA :

DDK1 è un inibitore importante della via Wnt, coinvolta nell'osteoblastogenesi

Nei pz affetti da MM sintomatico vi è un aumento nel siero di DDK1

BHQ880

Anticorpo umano (derivaz fagica) IgG anti DDK1

Promuove la formaz osso

TRIAL fase I/II (in corso)in associazione con Zolendronato in pz MM refrattari ,recidiva

Antagonisti della sclerostina

PREMESSA:

Sclerostina e' un inibitore della via WNT ,espresso sugli osteociti, inibisce la formaz osso da OB,e provoca l'apoptosi degli OB maturi.

Nei pz con MM ,e malattia sintomatica avanzata ,presenti alti livelli serici.

ROSOMUZUMAB

- o Anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce la sclerostina . In corso studi nel MM. Studi su pz in postmenopausa fase II segnalato aumento BMD

CONCLUSIONI

MM caratterizzato da **recidive** successive con riduzione durata di remissione

- necessita' di terapie di salvataggio efficaci
- farmaci di 2° generazione
- arruolamento in trials clinici



Il futuro: creare associazioni tra farmaci sinergici