

Aggiornamenti terapeutici sul trattamento del mieloma multiplo: impatto delle nuove molecole

Maria Teresa Petrucci



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I

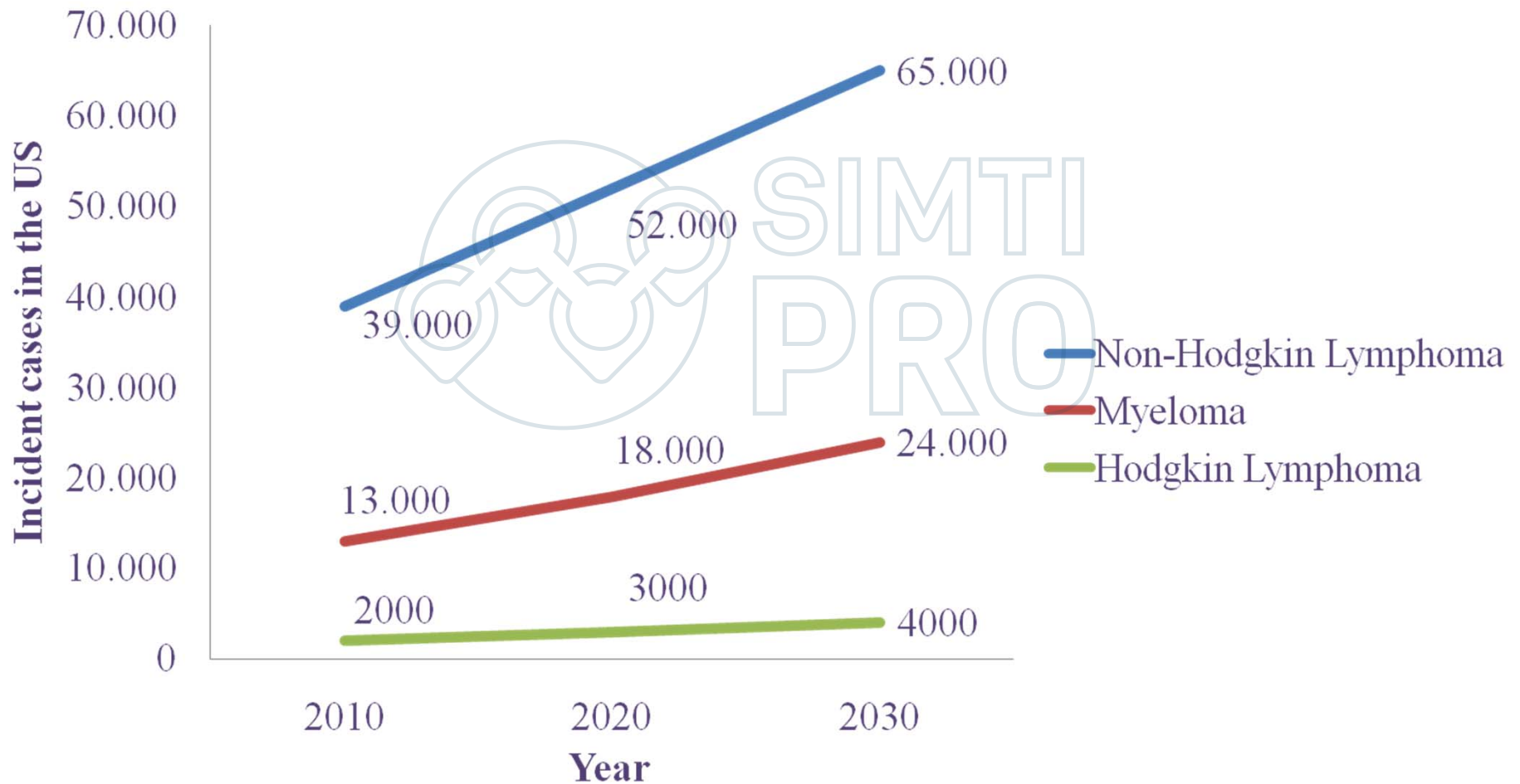


DISCLOSURE

Maria Teresa Petrucci

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Honoraria
Celgene						X	X
Janssen-Cilag						X	X
Takeda						X	X
BMS						X	X
Amgen						X	X
Sanofi						X	X

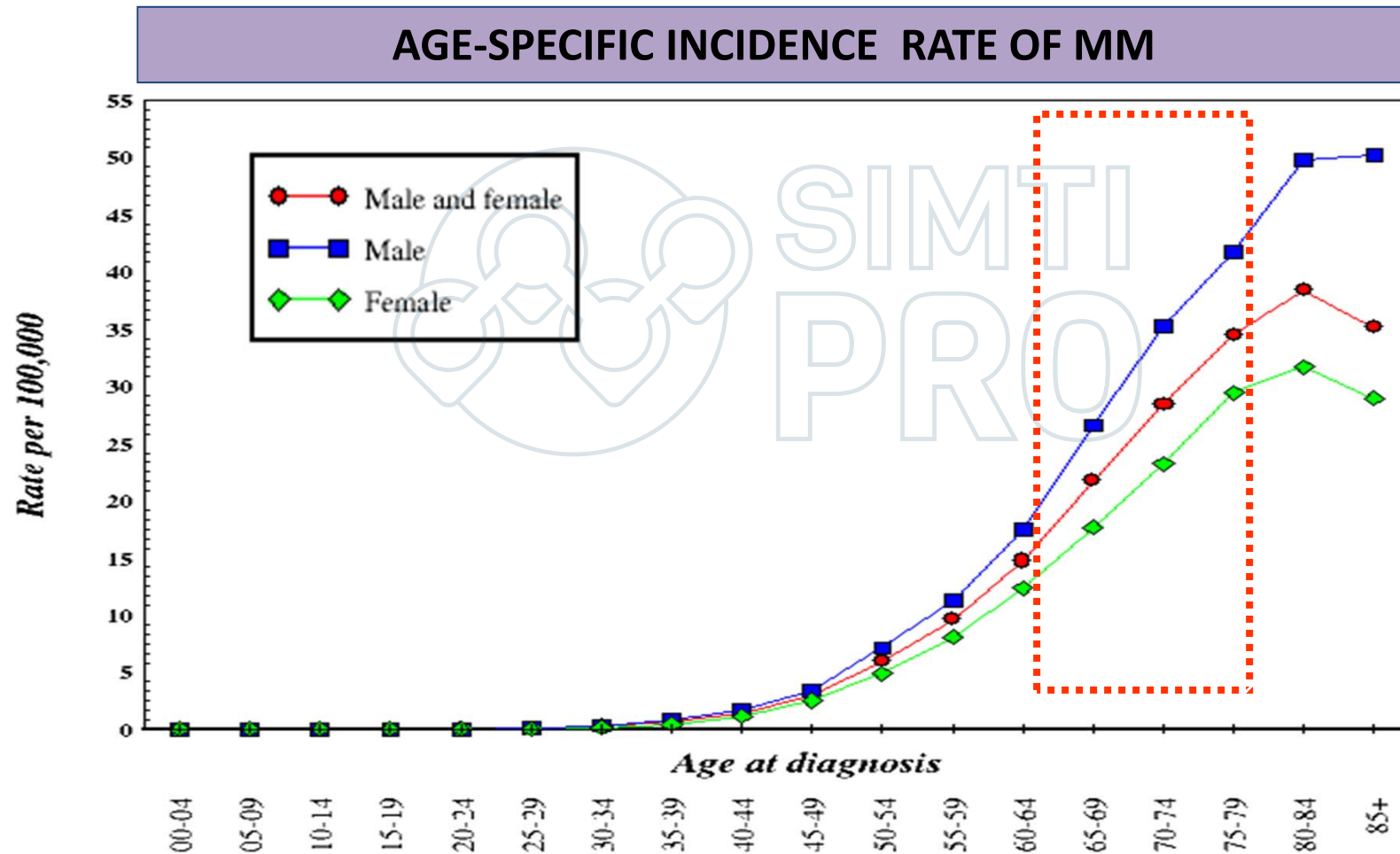
Projected incidence of lymphoid malignancies in adults age 65 & older



Smith *et al* JCO 2009

Epidemiologia

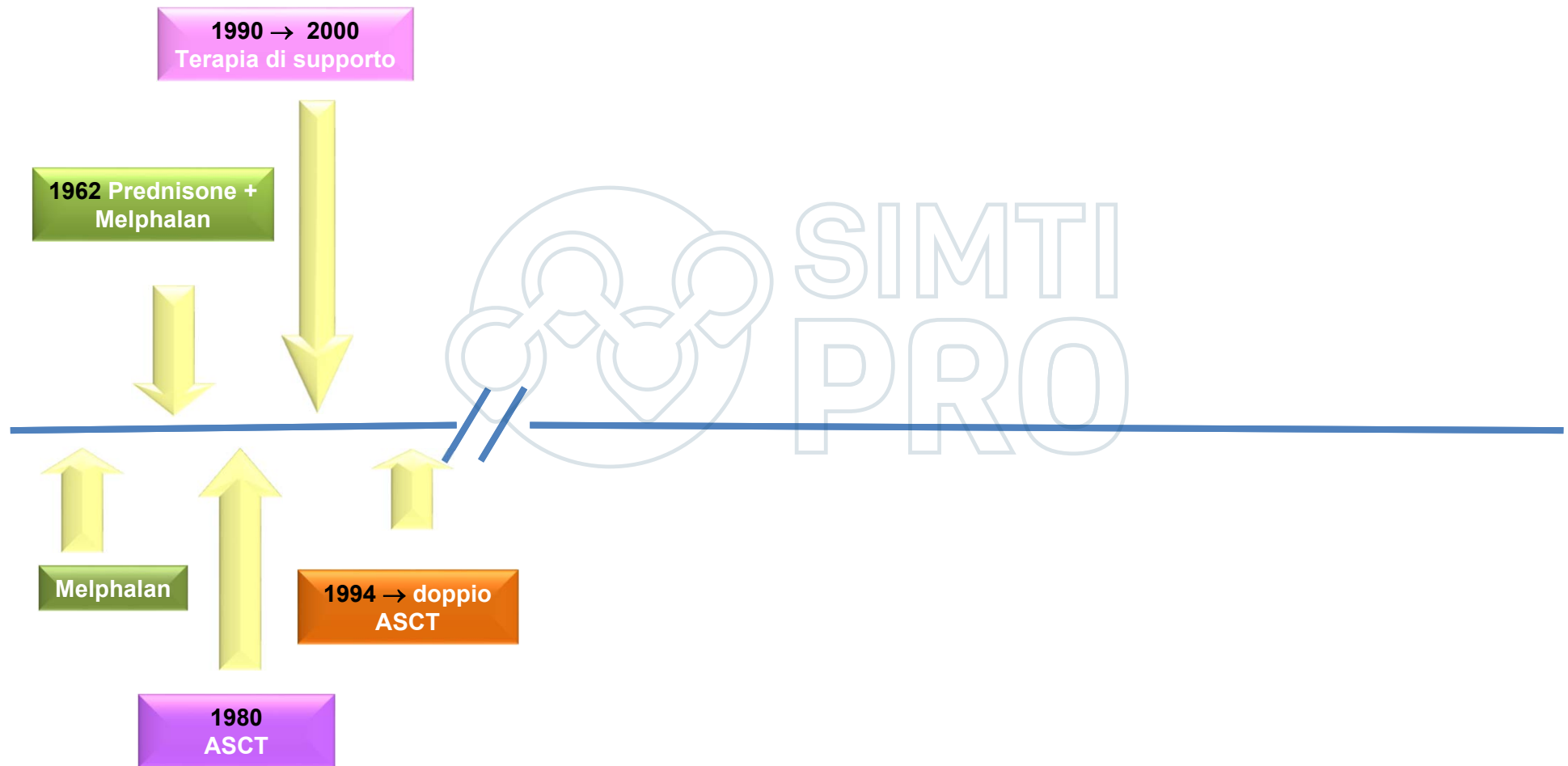
Il Mieloma Multiplo rappresenta circa l'1-2% di tutte le neoplasie e circa il 10% di quelle ematologiche



Problematiche ancora aperte per il MM

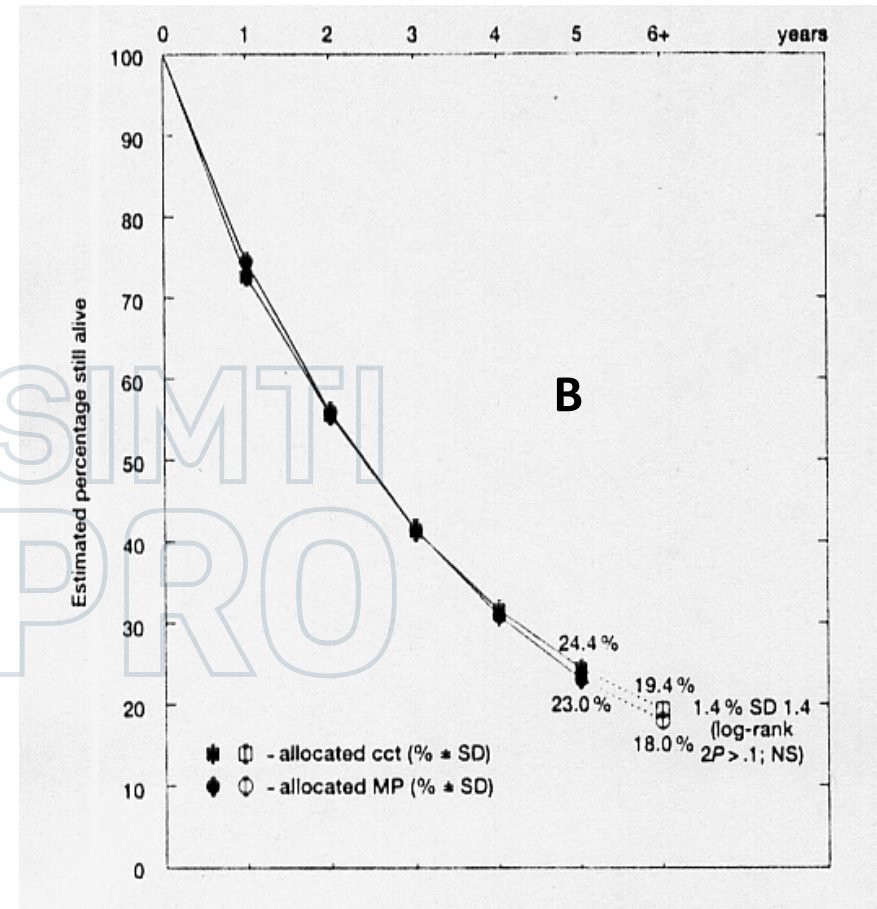
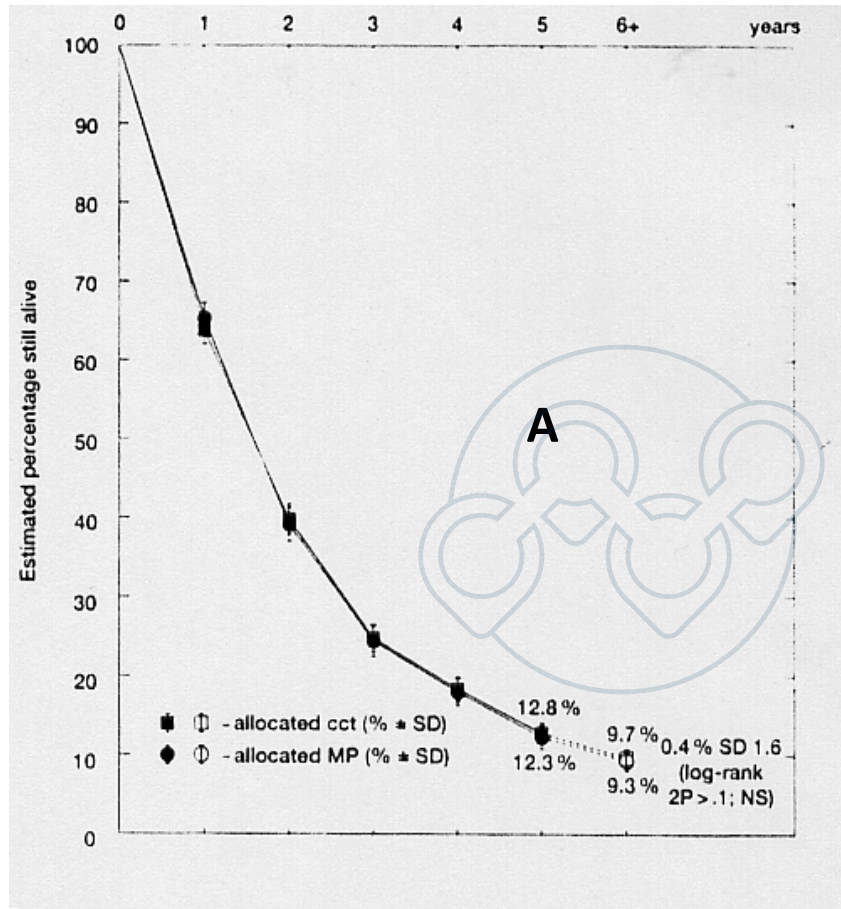
Goal della terapia	▪ Nonostante gli IMiDs, i PIs e gli MoAb abbiano migliorato la durata di sopravvivenza dei pazienti affetti da MM, non tutti i pazienti raggiungono risposte ottimali, soprattutto i pazienti che non possono essere trattati con ASCT
Malattia complessa	▪ L'eterogeneità della malattia complica la scelta terapeutica. Non esiste una terapia standard per i pazienti in recidiva o refrattari.
Target specifici	▪ Le attuali terapie non colpiscono in modo specifico le cellule di MM, per cui agiscono anche contro le cellule normali
Eventi avversi	▪ Il profilo degli eventi avversi di ogni molecola deve essere sempre considerato quando si sceglie una combinazione di farmaci ▪ Gli eventi avversi possono limitare l'uso di trattamenti più aggressivi e ridurre la possibilità di ottenere i migliori risultati

Storia della terapia del MM



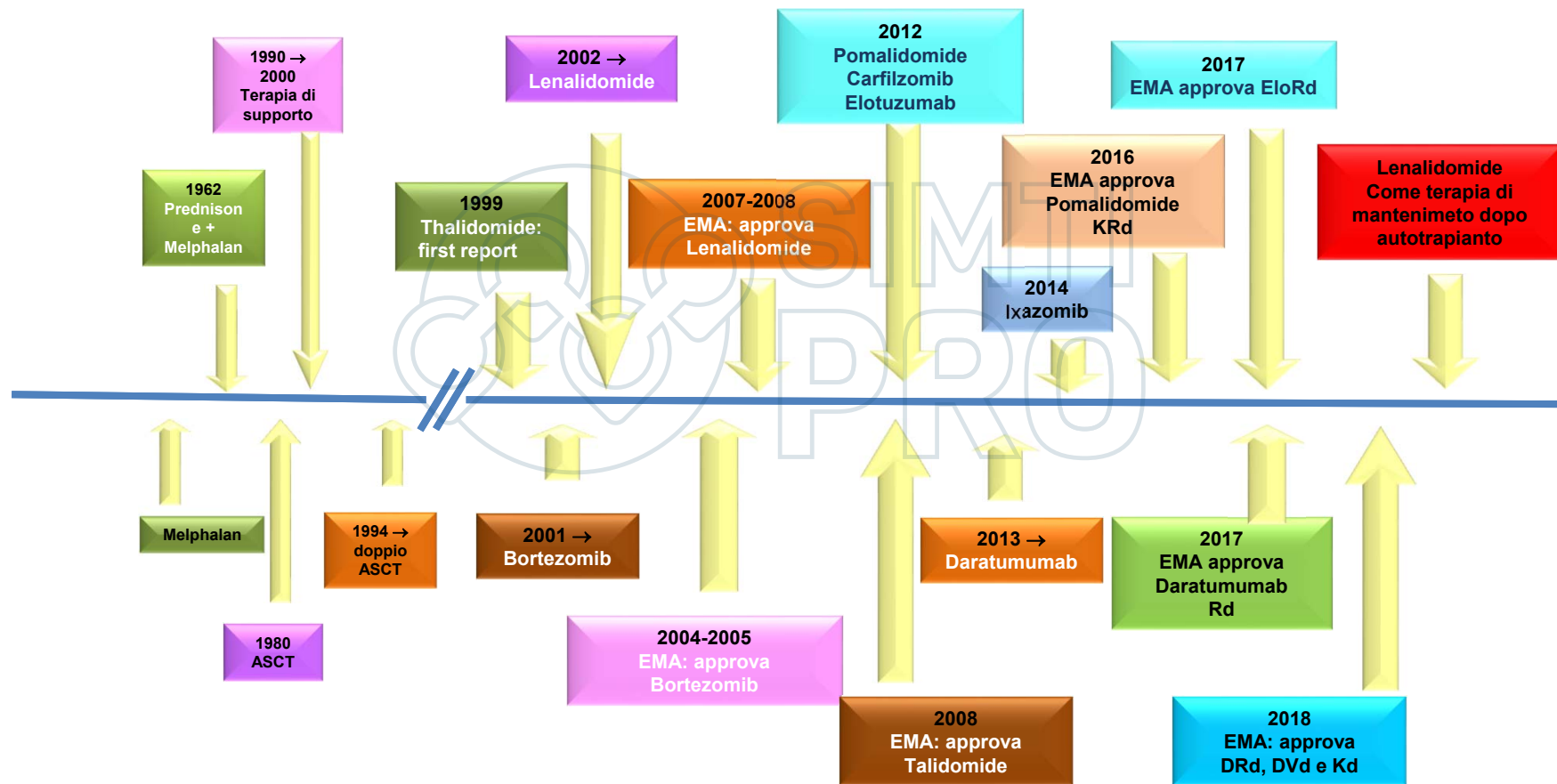
Combination chemotherapy vs MP

Overview of 6,663 pts from 27 randomized trials

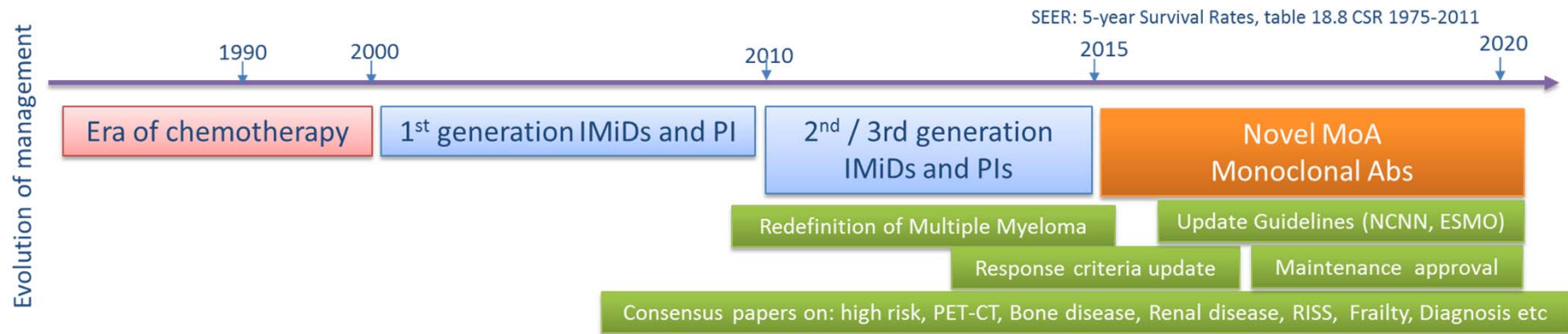
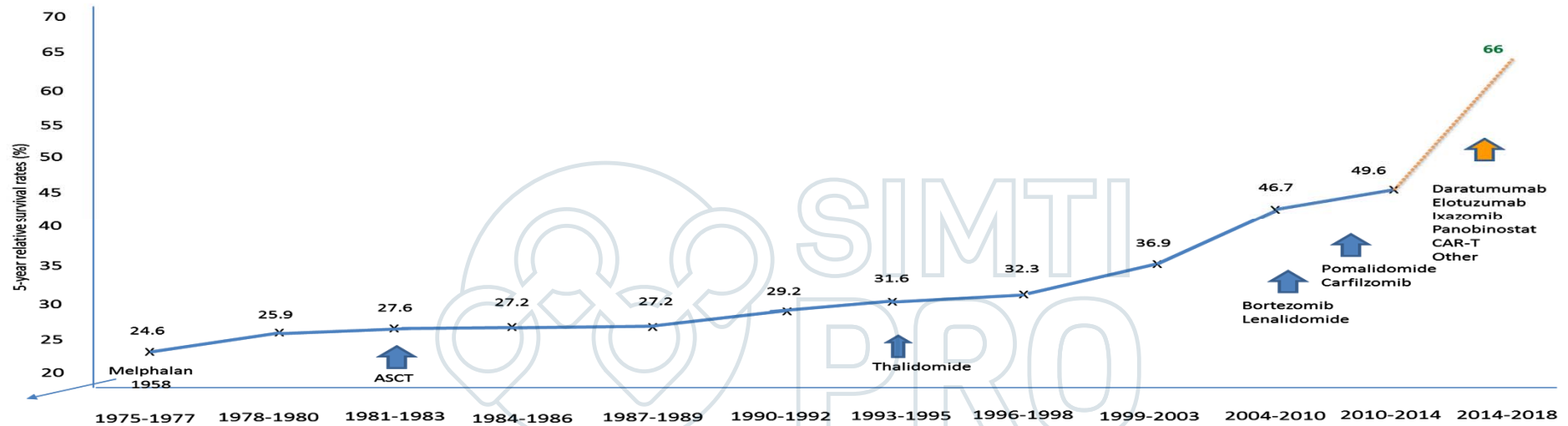


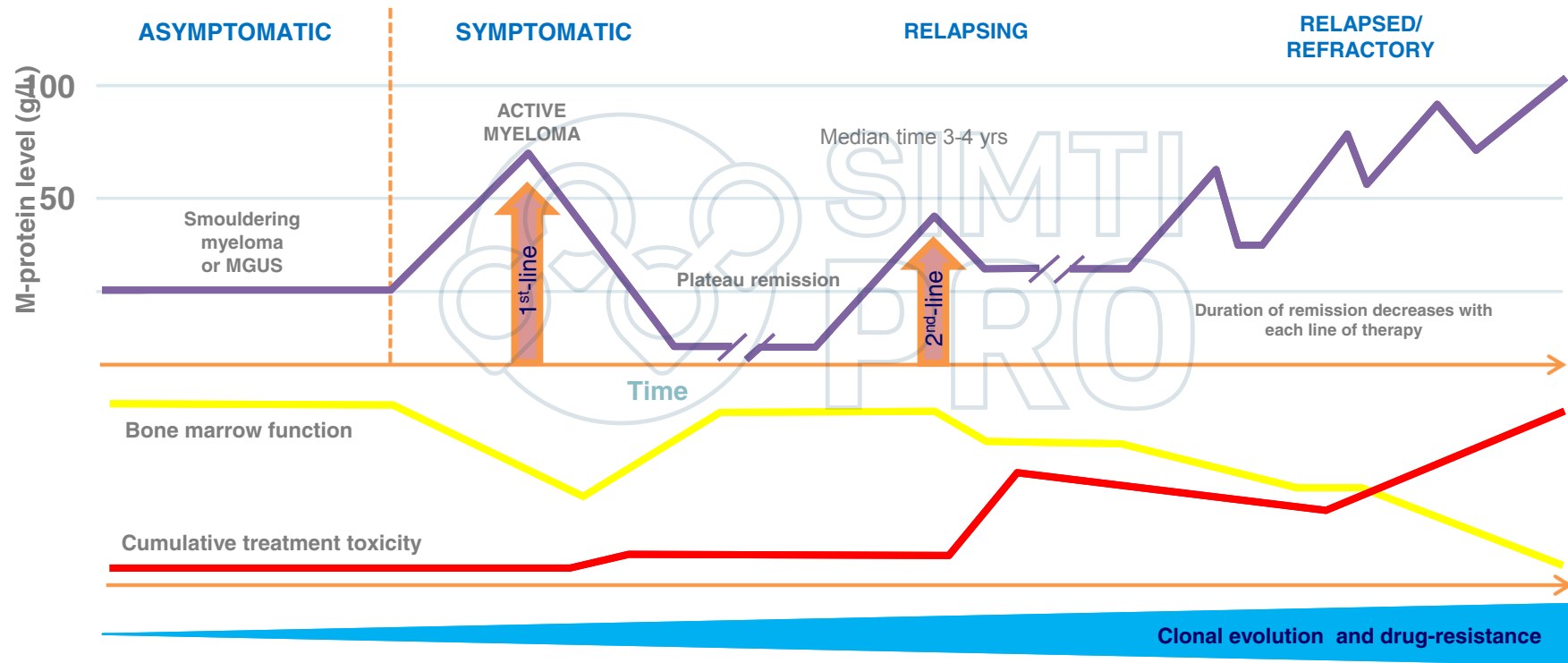
Response duration (A) and mortality (B) in trials of CCT vs MP

Storia della terapia delMM



MM: Sopravvivenza più lunga utilizzando i nuovi farmaci





MGUS, monoclonal gammopathy of unknown significance.
 Figure adapted from Durie BGM. Concise review of the disease and treatment options; Edition 2016.
<http://myeloma.org/pdfs/ConciseReview.pdf> [Accessed July 2016]; Chung DJ, et al. Cancer Immunol Res 2016;4:61-71;
 Boland E, et al. J Pain Symptom Manage 2013;46:671-80; Bolli N, et al. Nat Commun 2014;5:2997.

Mieloma Multiplo: chi trattiamo?

malattia sintomatica

CRAB

Calcio: > 1 mg/dl sopra il valore normale

Insufficienza **R**enale: creatinina > 1 mg sopra il valore normale

Anemia: 2 gr al di sotto del valore normale

Bones: lesioni litiche, osteoporosi, fratture

Altre: iperviscosità, amiloidosi, infezioni (> 2 in un anno)

malattia asintomatica

PI > 60%

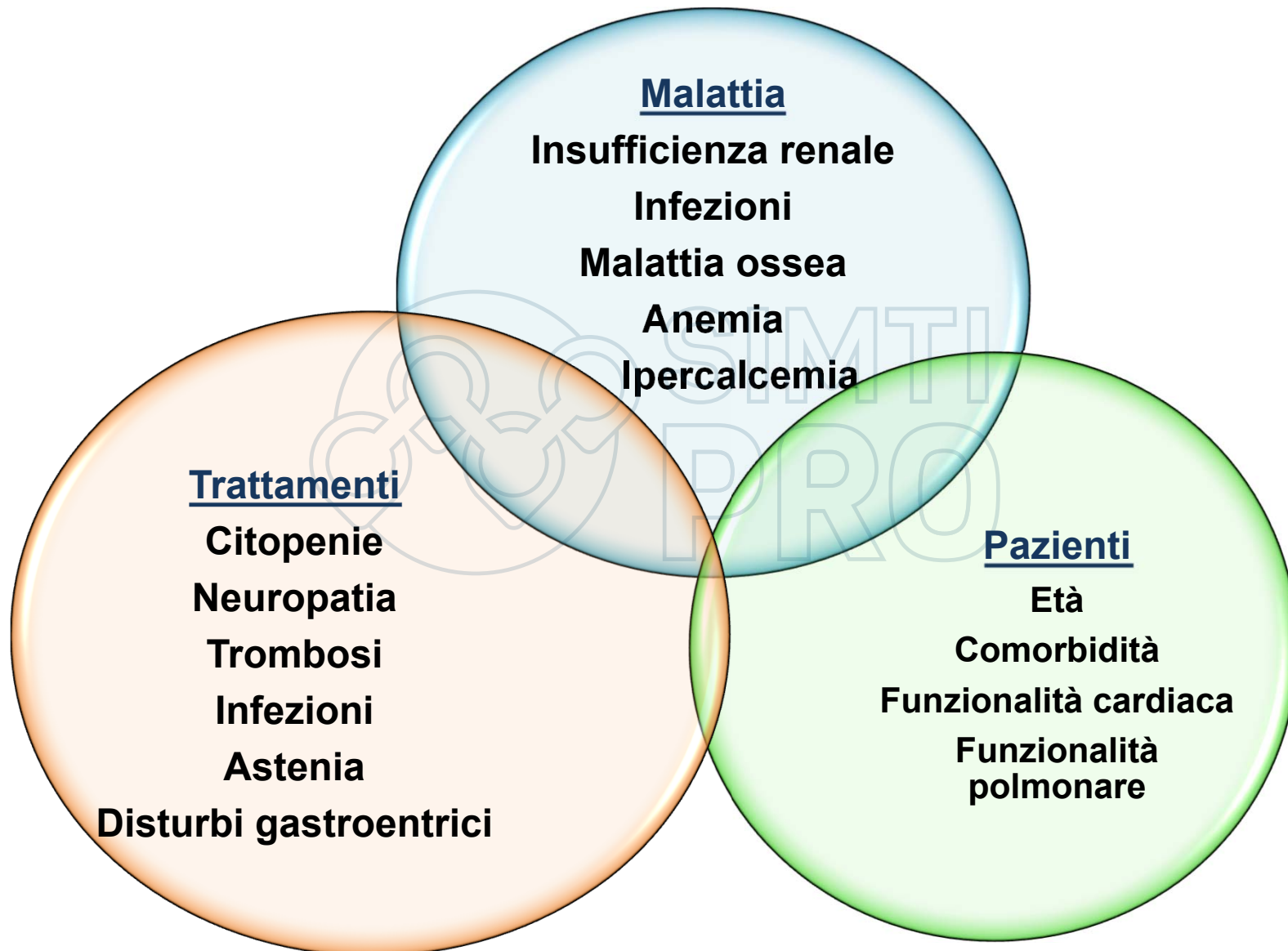
Rapporto catene leggere libere del siero alterato

RM > 1 lesione (5 mm)

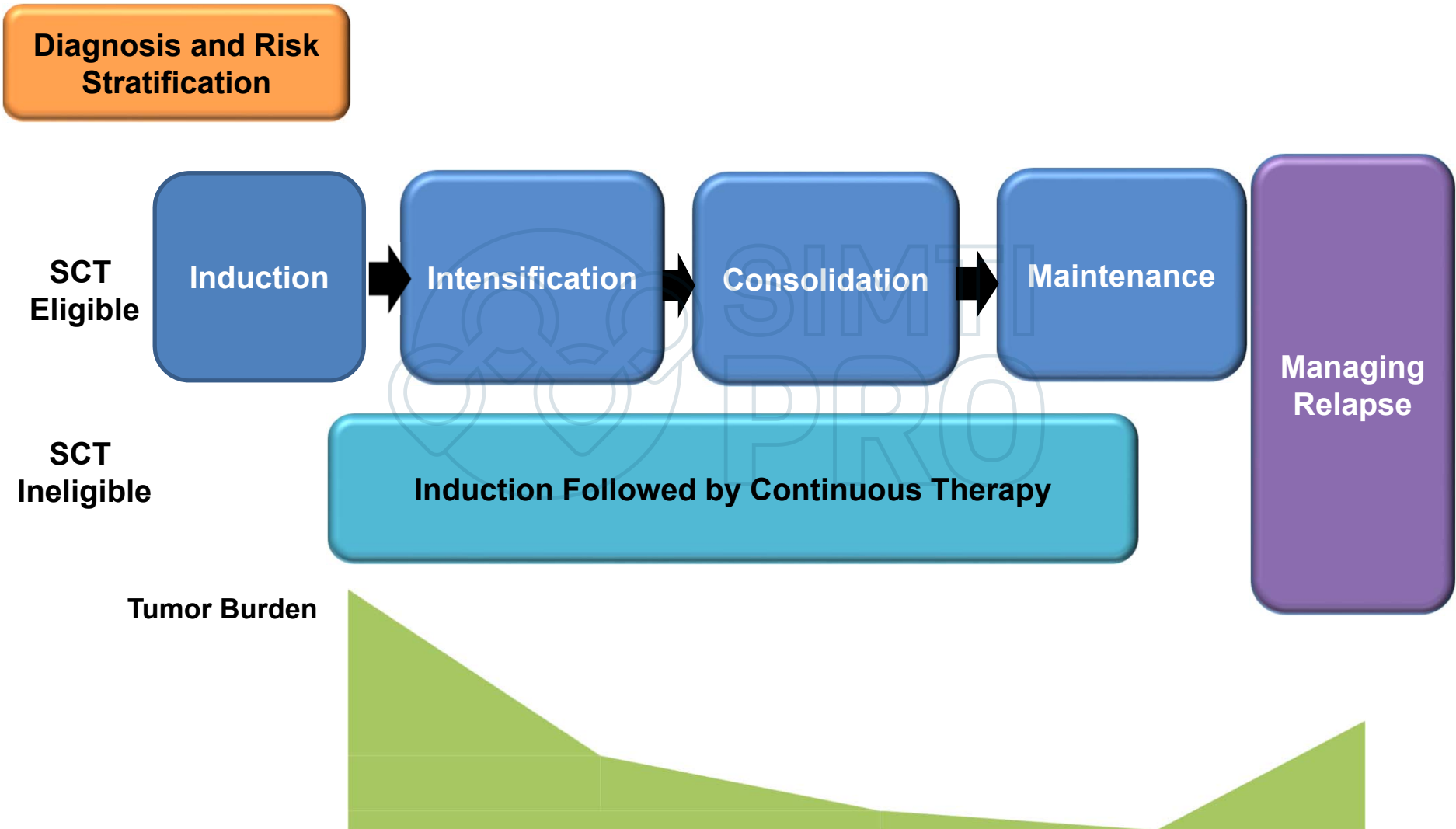
Alcune considerazioni nel paradigma terapeutico del MM

- Importanza di **ottenere la massima risposta** sia in induzione che in recidiva
- **Sfida:** Come scegliere la migliore sequenza terapeutica per il singolo paziente **bilanciando l'efficacia con la tossicità?**

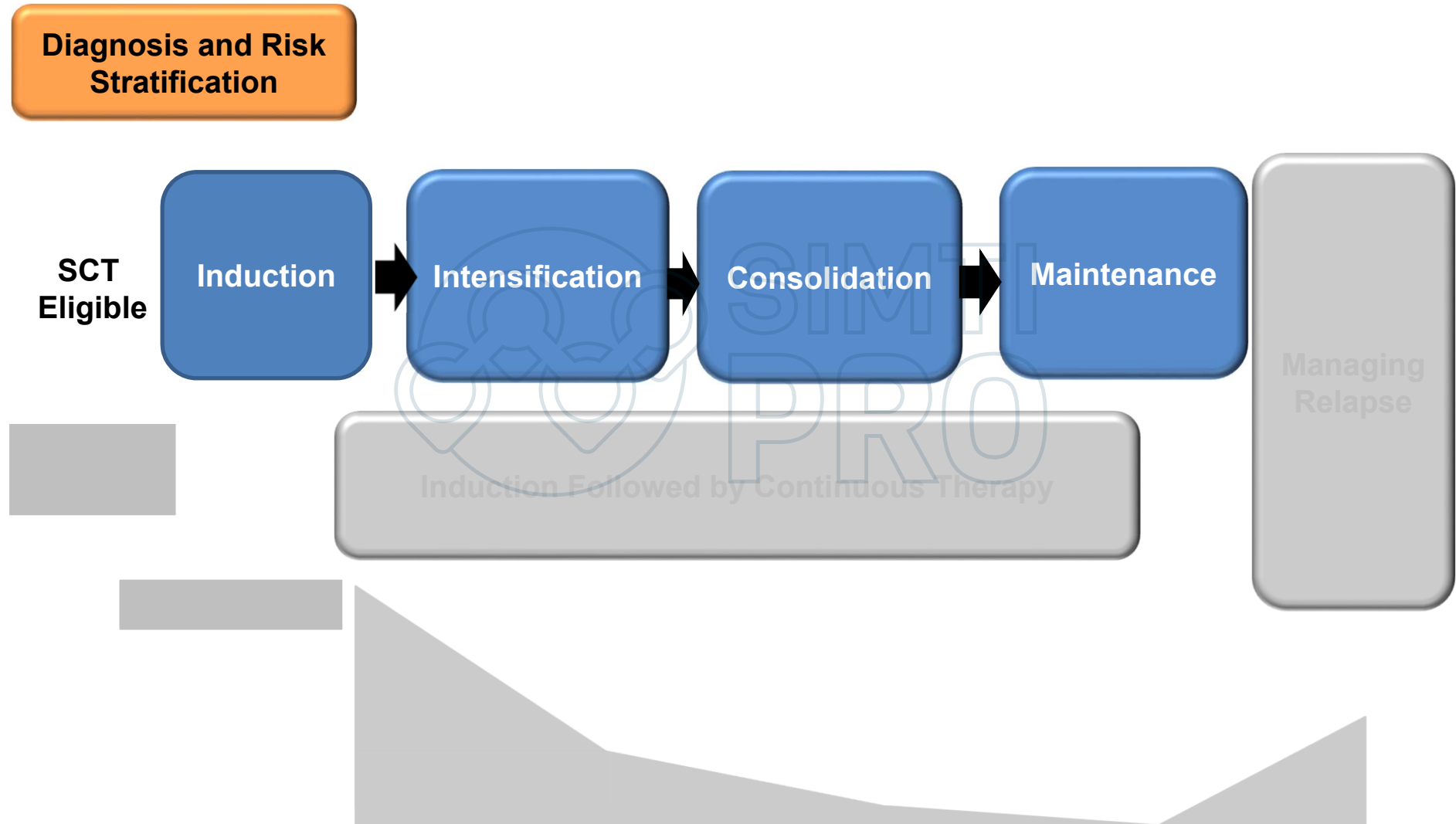
Fattori che condizionano le scelte terapeutiche



MM Treatment Paradigm



MM Treatment Paradigm



Quale dovrebbe essere la migliore terapia di induzione per i pazienti eleggibili al trapianto?

regime di induzione ideale dovrebbe...

- ✓ Avere una bassa tossicità;
- ✓ Risolvere le problematiche legate alla malattia come la ipercalcemia, anemia, insufficienza renale;
- ✓ Migliorare il PS e la QoL;
- ✓ Permettere una adeguata raccolta di cellule staminali;

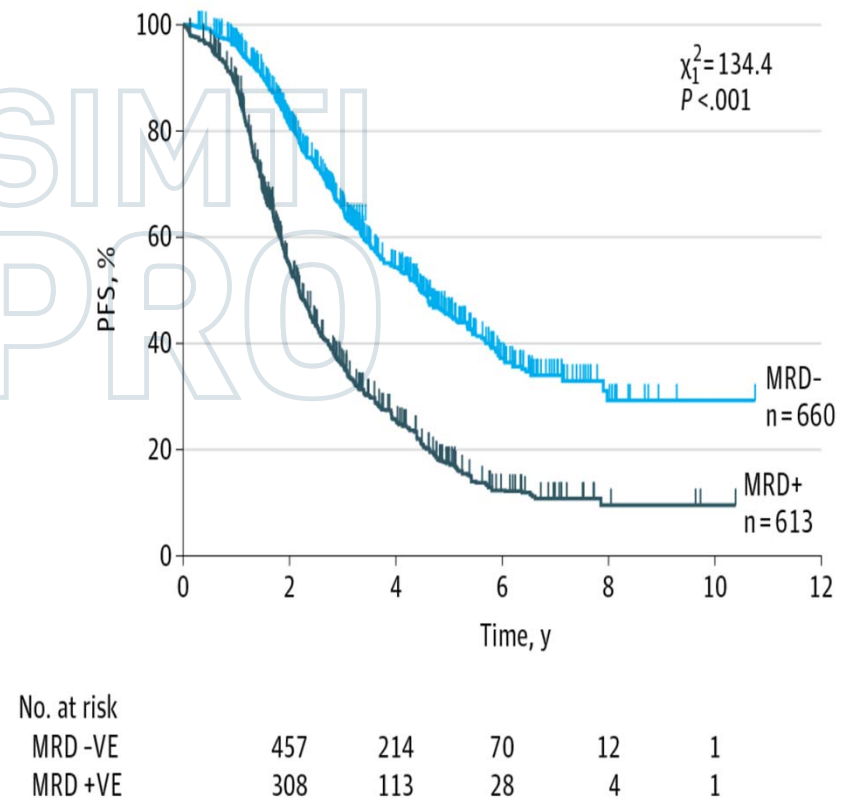
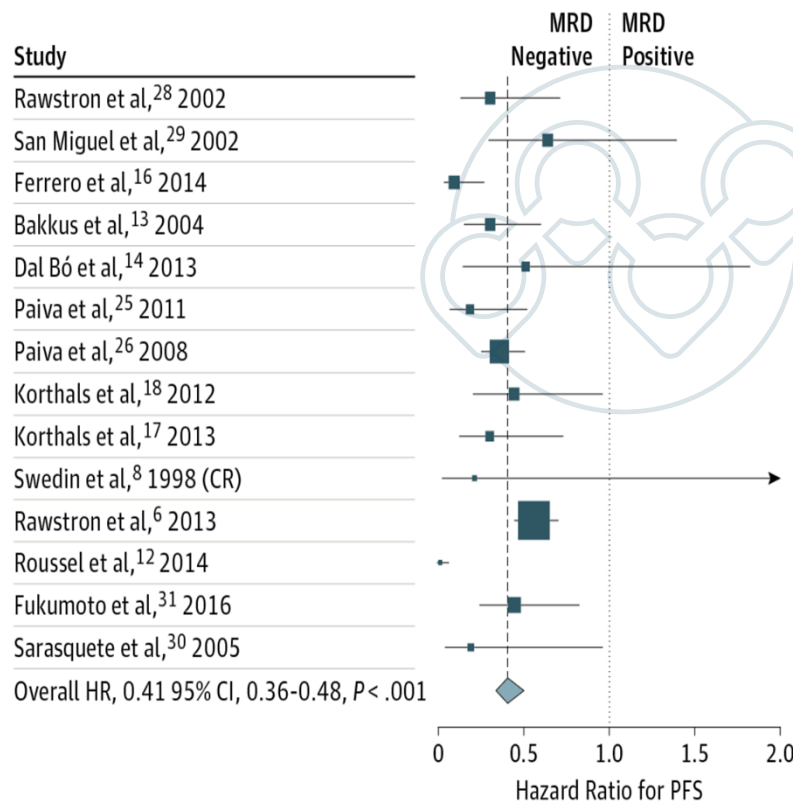
ma soprattutto...

- ✓ ottenere una rapida e profonda risposta della massa tumorale, perché una ottima qualità della risposta ($\geq$ VGPR) è il migliore predittore dell'andamento a lungo termine del paziente con mieloma multiplo;

e.... possibilmente a costi contenuti (?!?!).

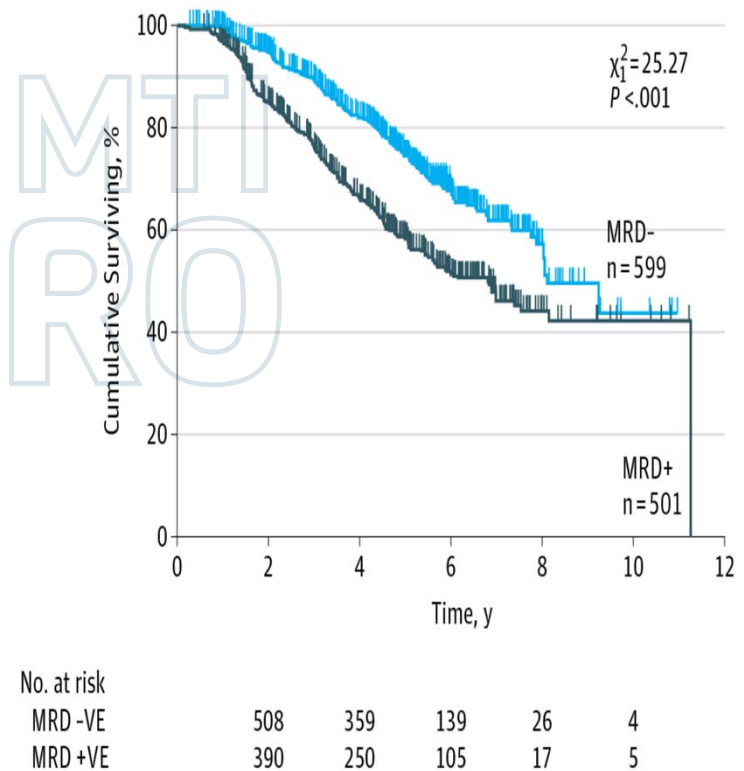
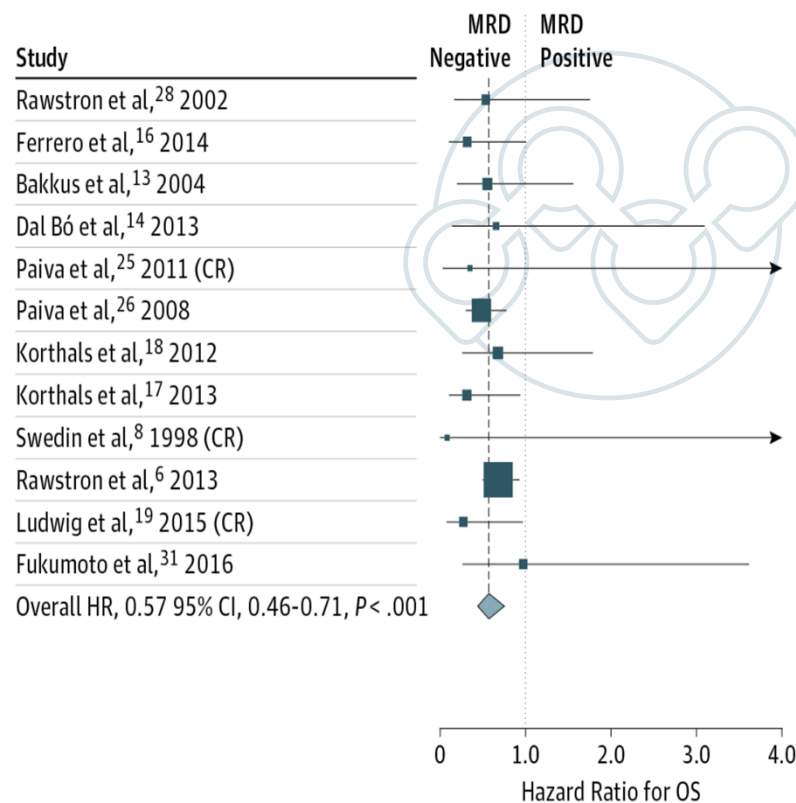
Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis

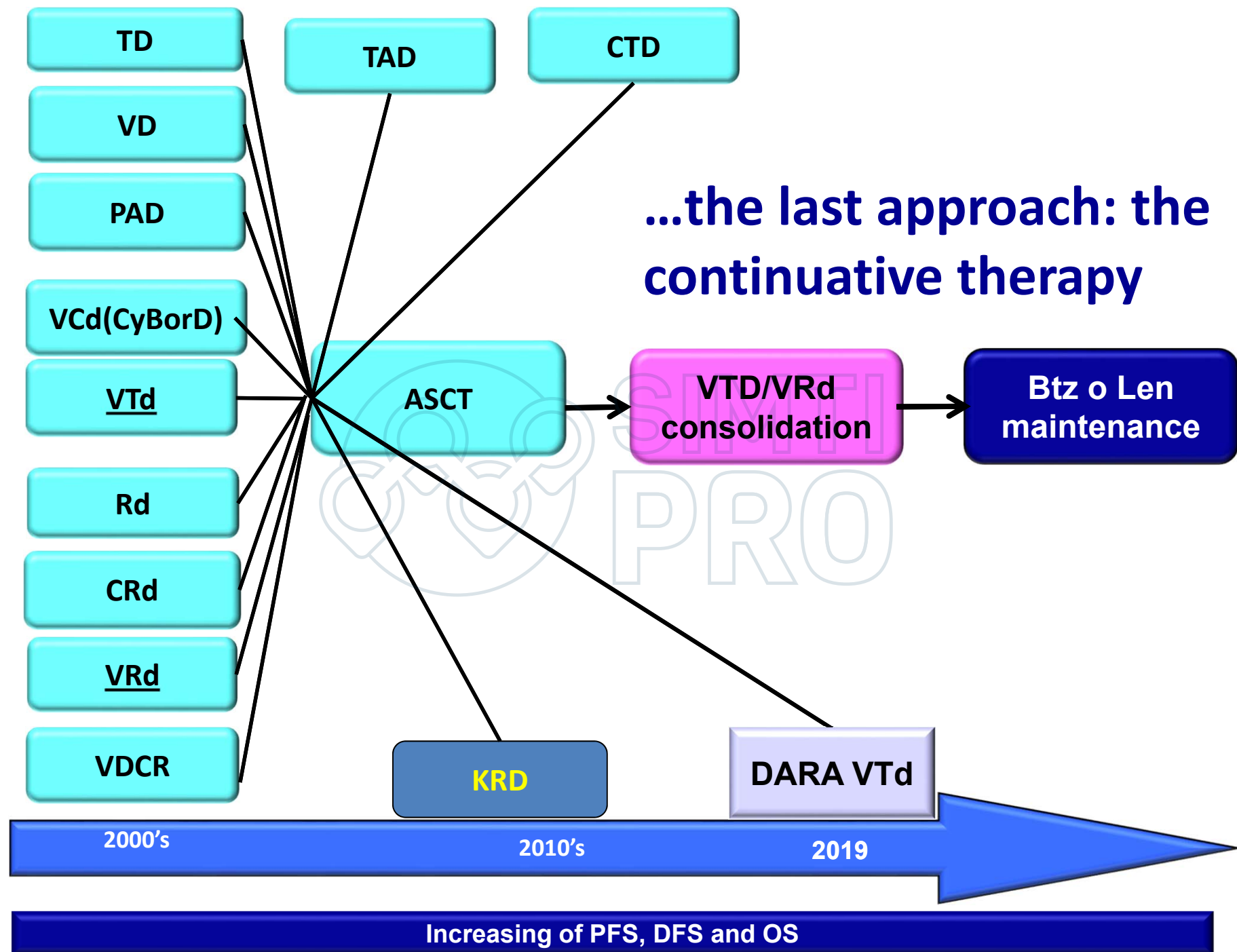
PFS



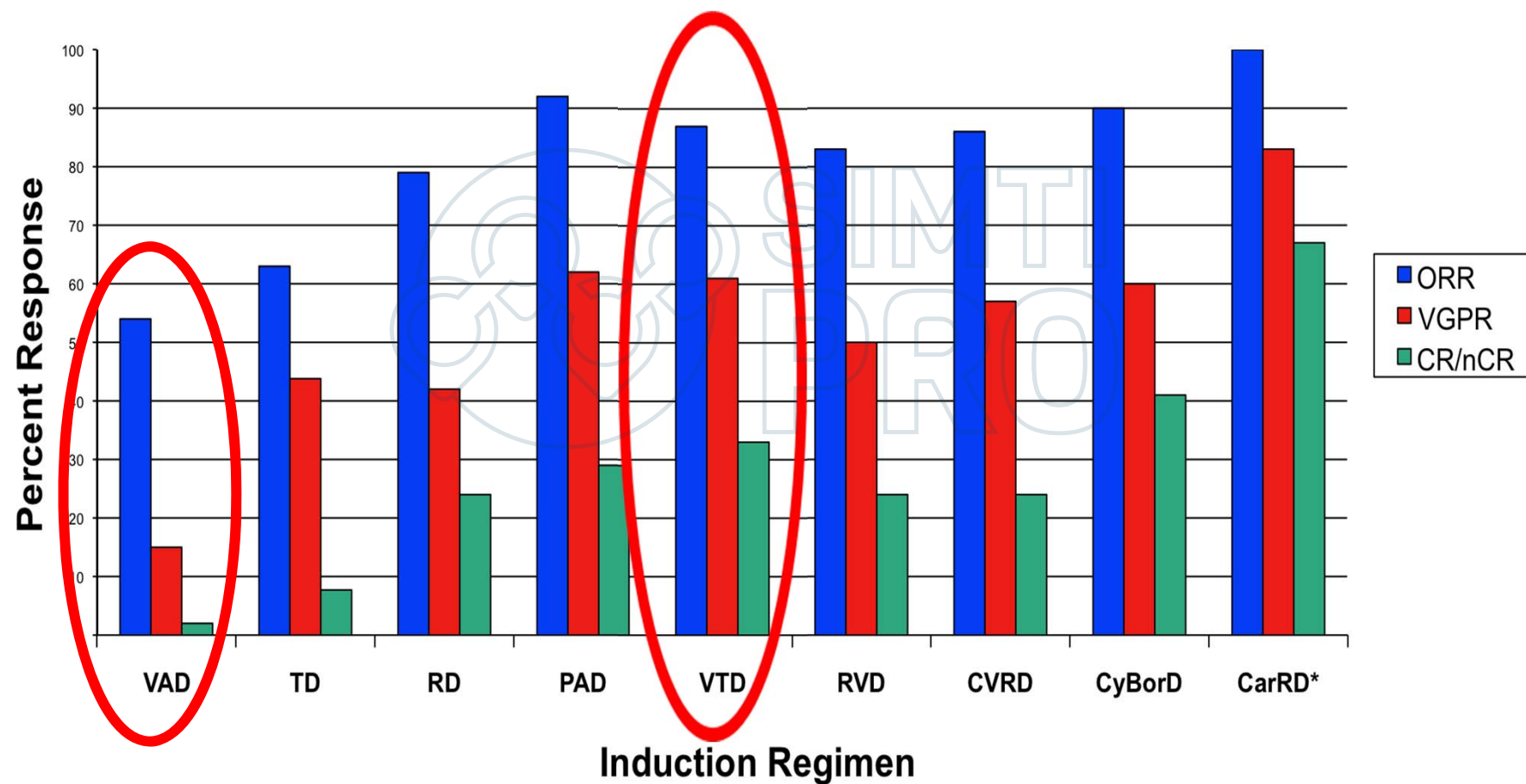
Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis

OS

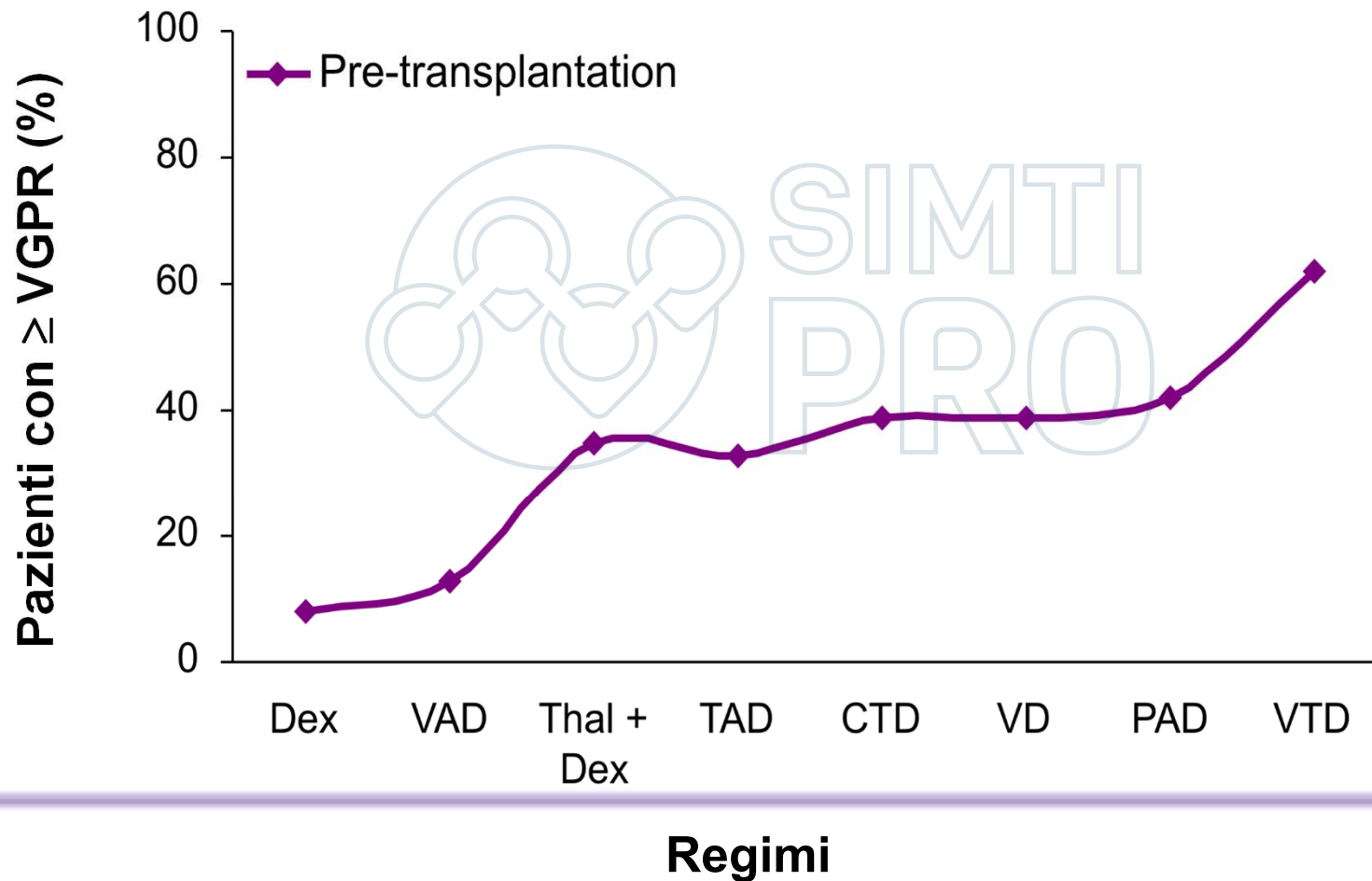




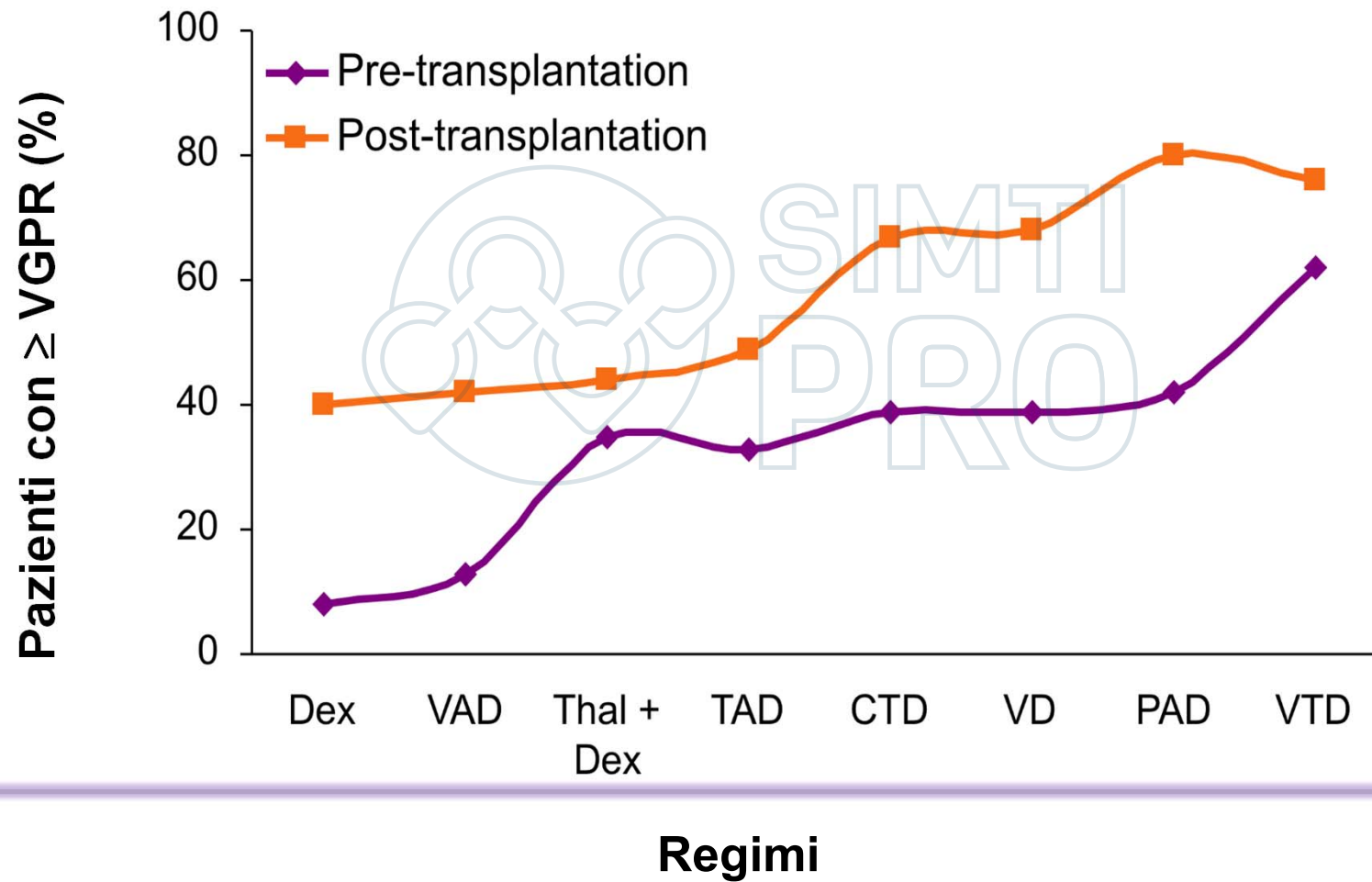
Aumento del numero delle risposte



Trapianto ancora valida opzione terapeutica nell'era delle nuove molecole?



Aumento delle risposte con il trapianto dopo la terapia di induzione



Risultati dell'autotrapianto nel MM induzione con i nuovi farmaci

- Risposte complessive **70 - 100 %**
- **Risposte complete** **31 - 57 %**
- Sopravvivenza mediana **3 anni** **>85%**
- **PFS 3 anni** **>65%**
- Mortalità correlata a trapianto **< 2 %**
- Buona qualità di vita post auto

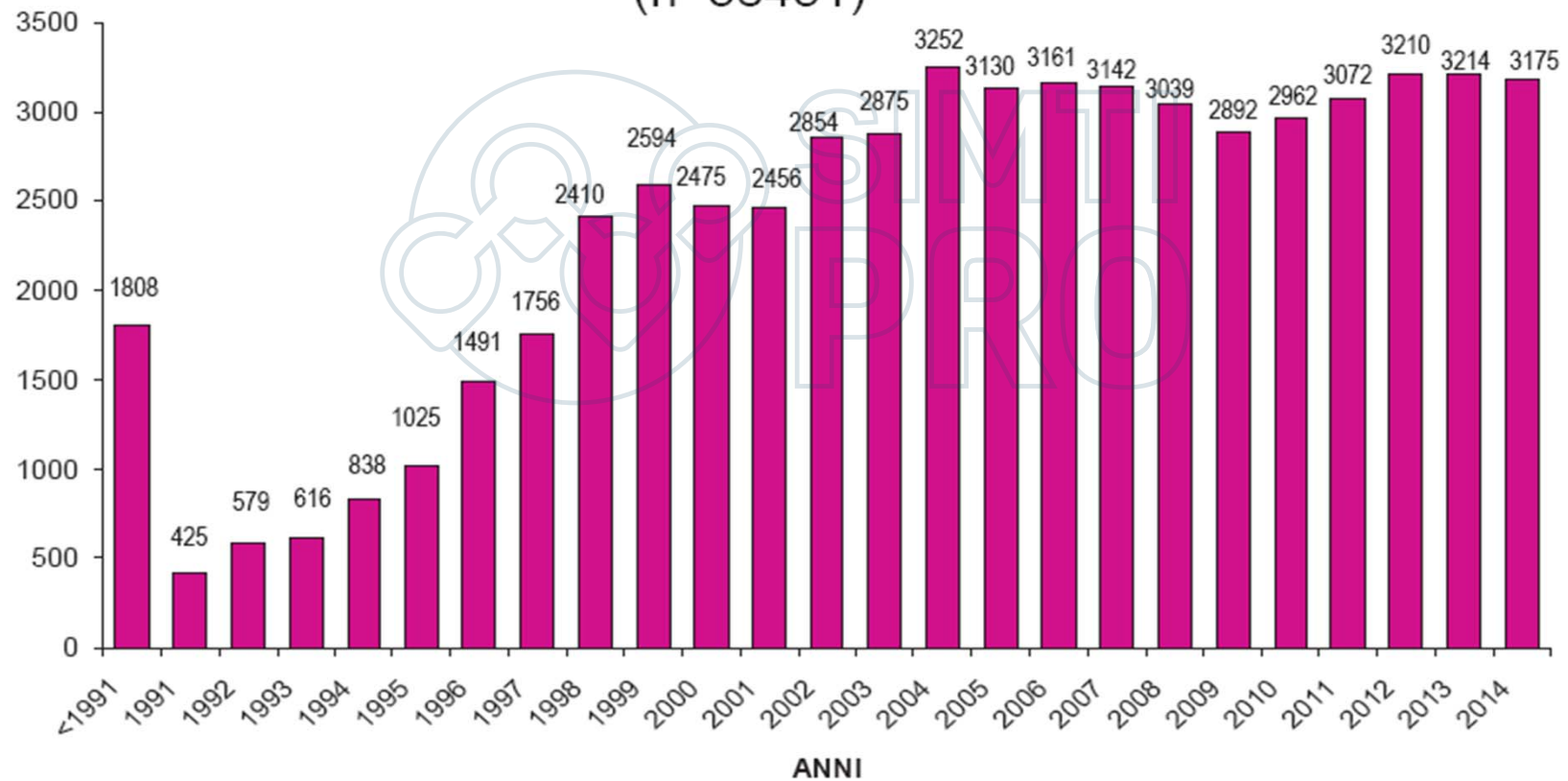
Indicazione assoluta nei pazienti < 65/70 aa

REGISTRO NAZIONALE GITMO

GITMO Trapianto Autologo

Autotrapianti registrati

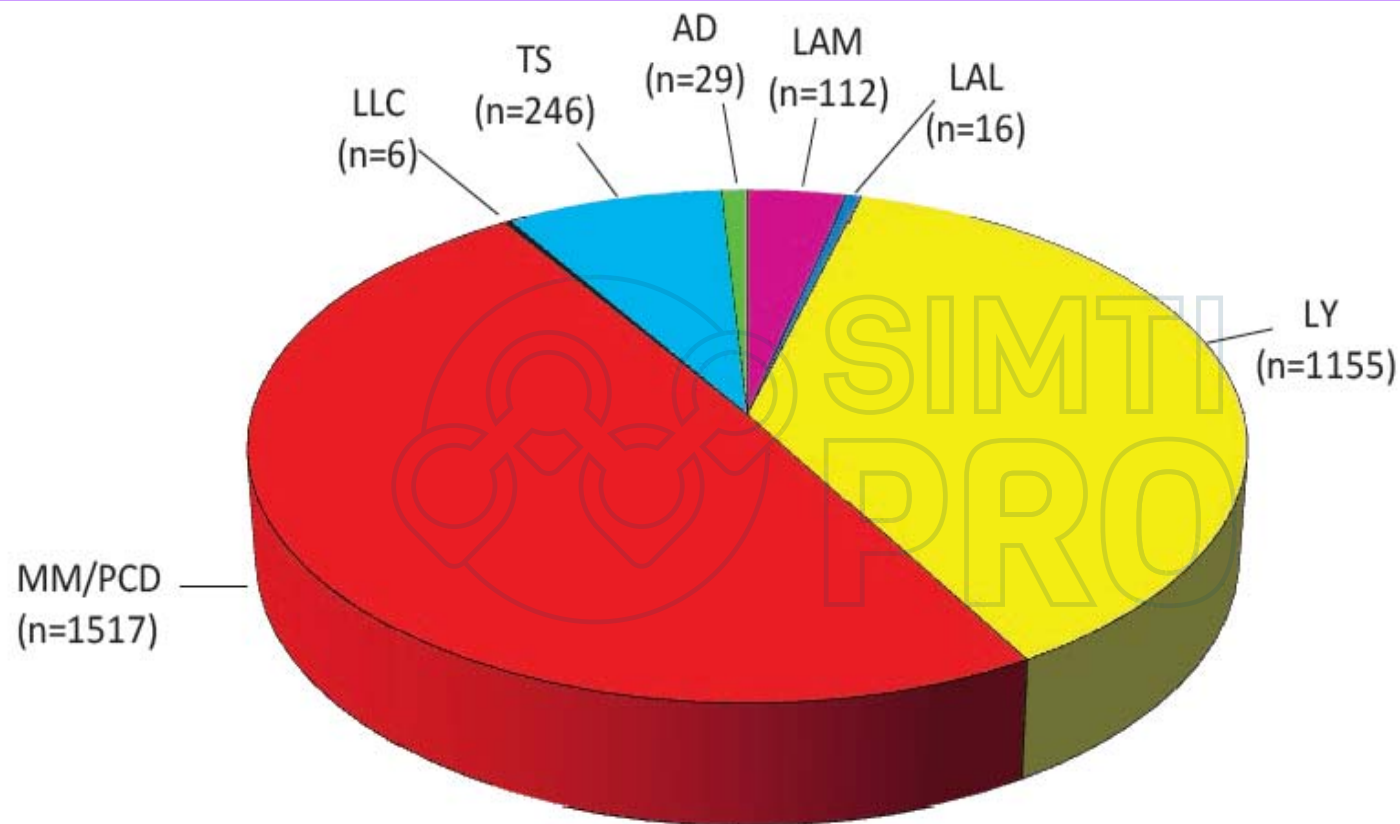
(n=58451)



GITMO Trapianto Autologo

Numero Trapianti per principali patologie

Attività 2014



Quale dovrebbe essere la migliore terapia di induzione per i pazienti eleggibili al trapianto?

- VTD è superiore a TD in RR $\geq$ VGPR and PFS (*Cavo M et al, Lancet 2010*);
- VTD is superiore a VD in RR $\geq$ VGPR (*Moreau P et al, Blood 2011*);
- VRD is superiore a RD in ORR, PFS and OS (*Durie BGM et al, ASH 2015*);

Consideriamo che “le triplette” contenenti un inibitore del proteasoma (PI) e un immunomodulante (IMiD) hanno “il perfetto numero e tipo” di agenti in combinazione.

I regimi preferiti attualmente, per i pazienti di nuova diagnosi eleggibili al trapianto, sono:

- VTD: bortezomib, talidomide, desametasone
- VRD: bortezomib, lenalidomide, desametasone

Ma altre due triplette devono essere considerate in casi particolari:

- VCD: bortezomib, ciclofosfamide, desametasone
- KRD: carfilzomib, lenalidomide, desametasone

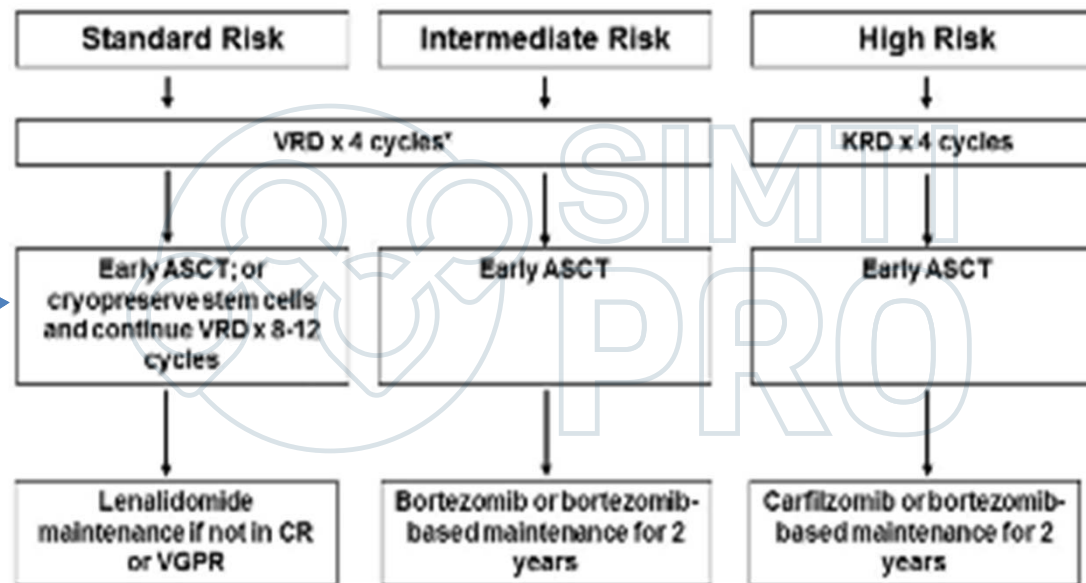
Come possiamo scegliere tra le triplete?

- **Prima di tutto bisogna considerare la disponibilità dei farmaci.**
- **Poi, le caratteristiche dei pazienti in termine di comorbidità e aspettative.**
- **E poi, non meno importante, i fattori di rischio.**

Caratteristiche della malattia ad “Alto Rischio”

- **International Staging System Stage (ISS)**
- **Alterazioni citogenetiche**
 - del(13), hypodiploidy
 - t(4;14), t(14;16), o del(17p) (mediante FISH)
- **Cattivo “performe status” (PS)**
- **Presenza di plasmacellule in circolo**
- **Elevati livelli di LDH**
- **Mieloma extramidollare**

Risk-oriented therapeutic approach for NDMM fit pts (Mayo-Clinic)



ASCT deferred at the relapse/progression (v. IFM/DFCI 2009 trial)

Approccio terapeutico fuori dagli studi clinici

“The Italian Real Life”

Standard Risk	Intermediate Risk	High Risk
VTD x 4/6		
ASCT		
VTD x 2 ± 2 nd ASCT ± thalidomide o lenalidomide (mantenimento)		

Quale regime di condizionamento?



**Per il primo ASCT, Mel 200
rimane la il trattamento elettivo**

Singolo o doppio?



least 3.5 years after tandem transplantation.¹⁵⁷ The NCCN Multiple Myeloma Panel recommends collecting enough stem cells for two transplants in *all* eligible patients. According to the NCCN Multiple Myeloma Panel, a tandem transplant with or without maintenance therapy can be considered for all patients who are candidates for SCT, and is an option for patients who do not achieve at least a VGPR after the first autologous SCT. The support for use of maintenance therapy

The benefit from the second transplant in patients, who are in CR, or VGPR, and also in those who achieve less than VGPR after the first SCT, should preferably be answered in a clinical trial.

Singolo vs doppio ASCT

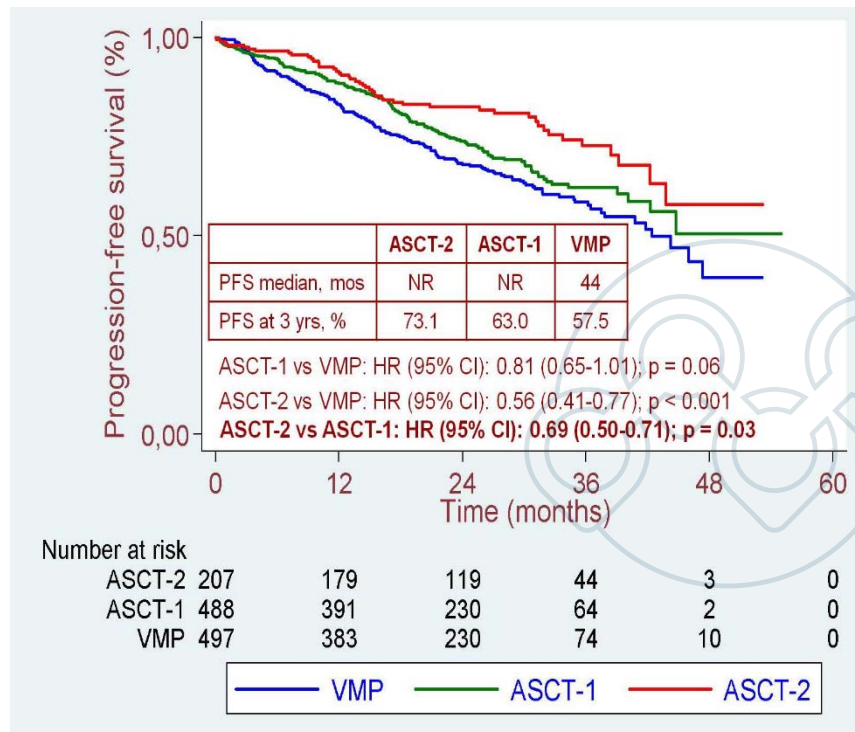
Table 3. Single versus tandem ASCT.

Author	Patient population (single versus tandem ASCT)	Response (single versus tandem ASCT)	Progression-free survival (single versus tandem ASCT)	Overall survival (single versus tandem ASCT)
Attal <i>et al.</i> ⁵⁸	399 patients (199 versus 200)	≥VGPR: 42% versus 50% ($p = 0.1$)	7 years: 10% versus 20% ($p = 0.03$)	7 years: 21% versus 42% ($p = 0.01$)
Cavo <i>et al.</i> ⁵⁹	321 patients (163 versus 158)	≥VGPR: 33% versus 47% ($p = 0.008$)	Median: 23 m versus 35 m ($p = 0.001$)	Median: 65 m versus 71 m ($p = 0.9$)
Sonneveld <i>et al.</i> ⁶⁰	303 patients (148 versus 155)		Median: 27 m versus 24 m ($p = 0.006$)	Median: 50 m versus 55 m ($p = 0.51$)
Ferland <i>et al.</i> ⁶¹	225 patients (112 versus 113)		$p = 0.61$	$p = 0.6$
Mai <i>et al.</i> ⁶²	358 patients (177 versus 181)	CR: 16% versus 19.4% ($p = 0.04$)	Median: 25 m versus 28.7 m ($p = 0.53$)	Median: 73 m versus 75.3 m ($p = 0.33$)

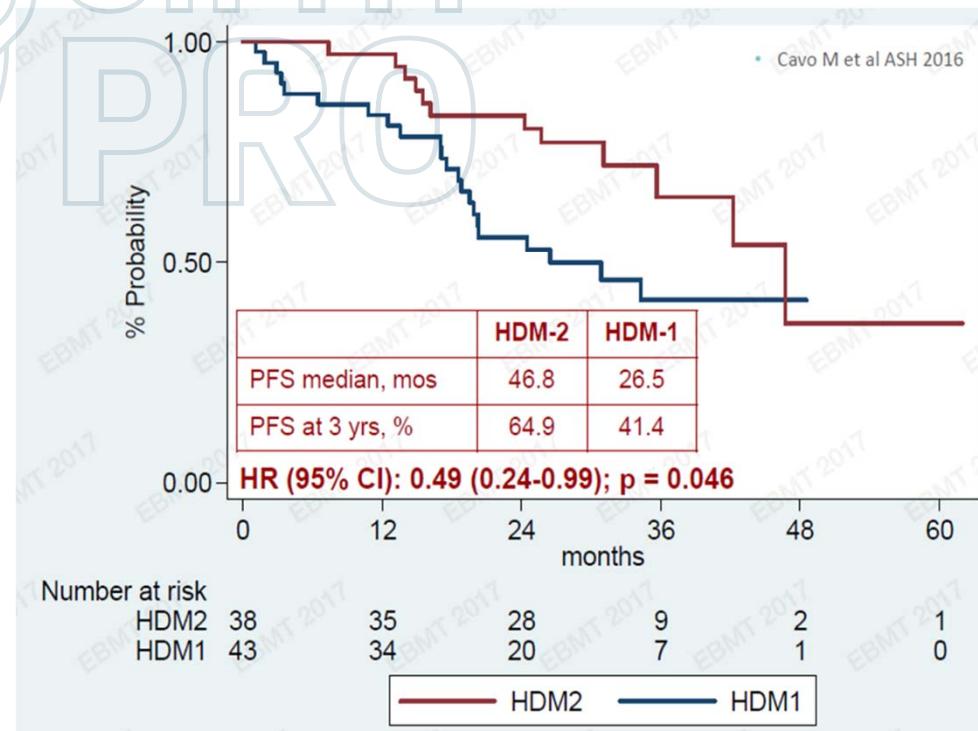
ASCT, autologous stem-cell transplant; CR, complete response; VGPR, very good partial response.

EMN02/HO95

PFS by randomization to ASCT-1 or ASCT-2



PFS by cytogenetics (high risk)



Terapia di mantenimento

Talidomide come terapia di mantenimento dopo ASCT

	Patients (N)	Duration of treatment	CR + VGPR (%)	EFS or PFS (%)	OS (%)
TT2^{1,2}	668	Double ASCT Thal vs no maintenance until progression	64 vs 43 (CR only) p < 0.001	52 vs 41 (5 years) p = 0.0005	57 vs 44 (8 year) p = 0.09 <u>Signific in cytgn abnormalities</u>
IFM 99-02³	597	Double ASCT Pam + Thal vs Pam vs none until progression	67 vs 57 vs 55 p = 0.03	52 vs 37 vs 36 (3 years) p < 0.009	87 vs 74 vs 77 (4 years) p < 0.04
Spencer⁴	243	Single ASCT Pred + Thal vs Pred, 12 months	63 vs 40	42 vs 23 (3 years) p < 0.001	86 vs 75 (3 years) p = 0.004
Morgan⁵	820	Thal vs no maintenance until progression	NA	HR: 1.36; 95% CI: 1.15–1.61 p < 0.001	NS
Lokhorst⁶	556	Double or single ASCT Thal vs alpha-IFN until progression	66 vs 54 p = 0.005	34 vs 22 p < 0.001	73 vs 60 p = 0.77
Stewart⁷	332	Single ASCT Thal + Pred vs observation until progression	Not reported	28 months vs 17 months p < 0.0001	Median not reached vs 5 years p = 0.18

High incidence of neuropathy with discontinuation therapy rate until to 60% and QoL impairment

1. Barlogie B et al. Blood 2008. 2. Barlogie B et al. J Clin Oncol 2010.
3. Attal M, et al. Blood 2006. 4. Spencer A et al. J Clin Oncol 2009. 5. Morgan GJ et al. Blood 2010 [abstr 623].
6. Lokhorst HM et al. Blood 2010. 7. Stewart AK et al. Blood 2010 [abstr 39].

Lenalidomide: Approvato e rimborsato in Italia

Maggio 2018

INDICAZIONE

Lenalidomide è indicata in monoterapia come trattamento di mantenimento dei pazienti adulti di nuova diagnosi dopo autotrapianto di cellule staminali

CALGB 100104

A phase III randomized, double-blind study of maintenance therapy with lenalidomide or placebo following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma

460 US patients
81.6 months follow-up
Lenalidomide monotherapy improved PFS and

IFM 2005-02

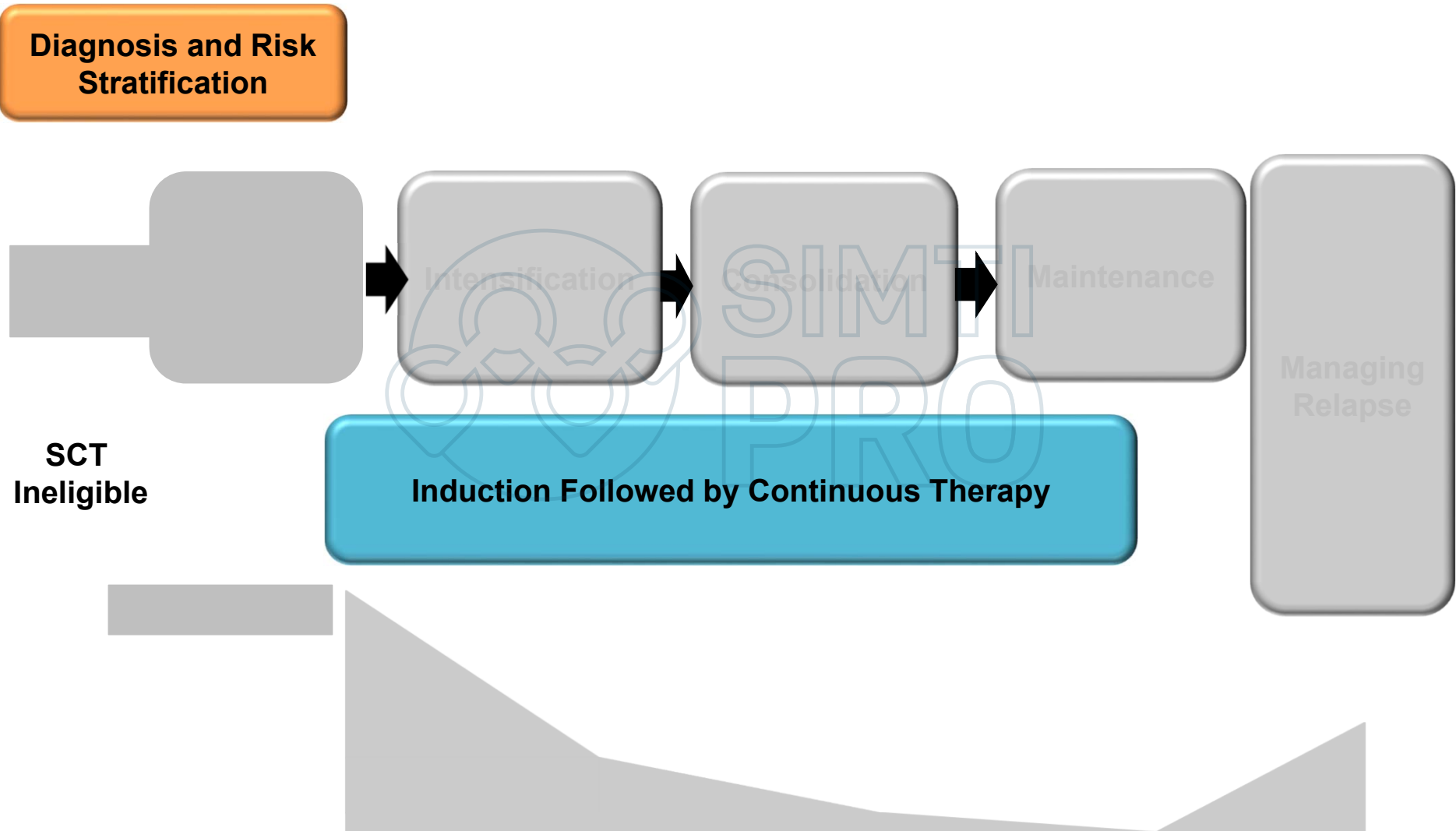
Benefit of a maintenance treatment with lenalidomide following autologous stem cell transplantation in patients with myeloma and aged less than 65 years

614 EU patients (Fr, BE, CH)
96.7 months follow-up
Lenalidomide monotherapy improved PFS

Posologia

- **10 mg al giorno, per via orale, in continuo**
- **Dopo 3 cicli, la dose può essere aumentata a 15 mg al giorno se ben tollerata**
- **Continuare fino a progressione di malattia o intolleranza.**

MM Treatment Paradigm



Alcune considerazioni nel paradigma terapeutico del MM

Terapia continuativa

versus

Terapia intermittente

Trattamenti di Induzione

Terapia durata definita

~~MPT~~

~~(Melfalan, Prednisone, Talidomide)~~

~~approvato per pazienti di nuova diagnosi
non elegibili per le alte dosi di
chemioterapia~~

~~età ≥ 65 anni~~

~~Marzo 2009~~

MPV

(Melfalan, Prednisone, Bortezomib)

approvato per pazienti di nuova
diagnosi non elegibili per le alte dosi
di chemioterapia

età ≥ 65 anni

Luglio 2009

Terapia continuativa

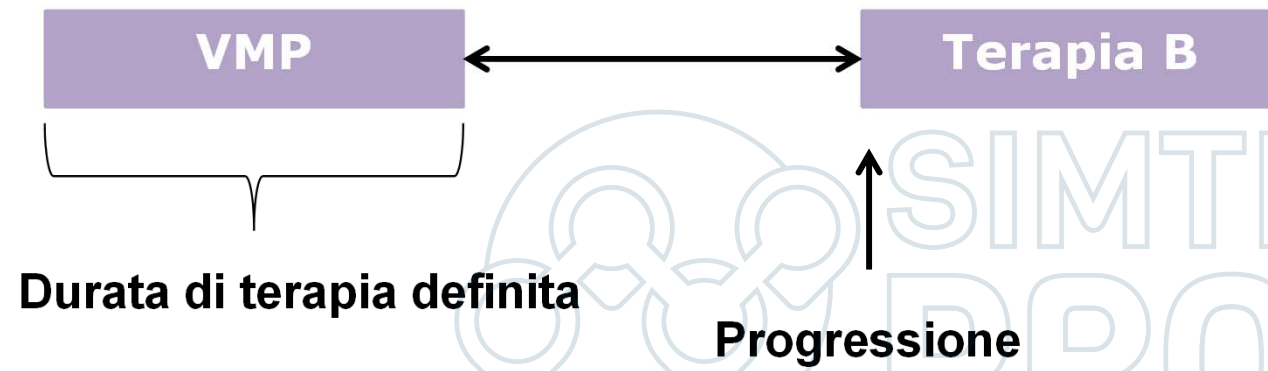
Rd

Lenalidomide, Desametasone

approvato per pazienti di nuova diagnosi
non elegibili per le alte dosi di
chemioterapia

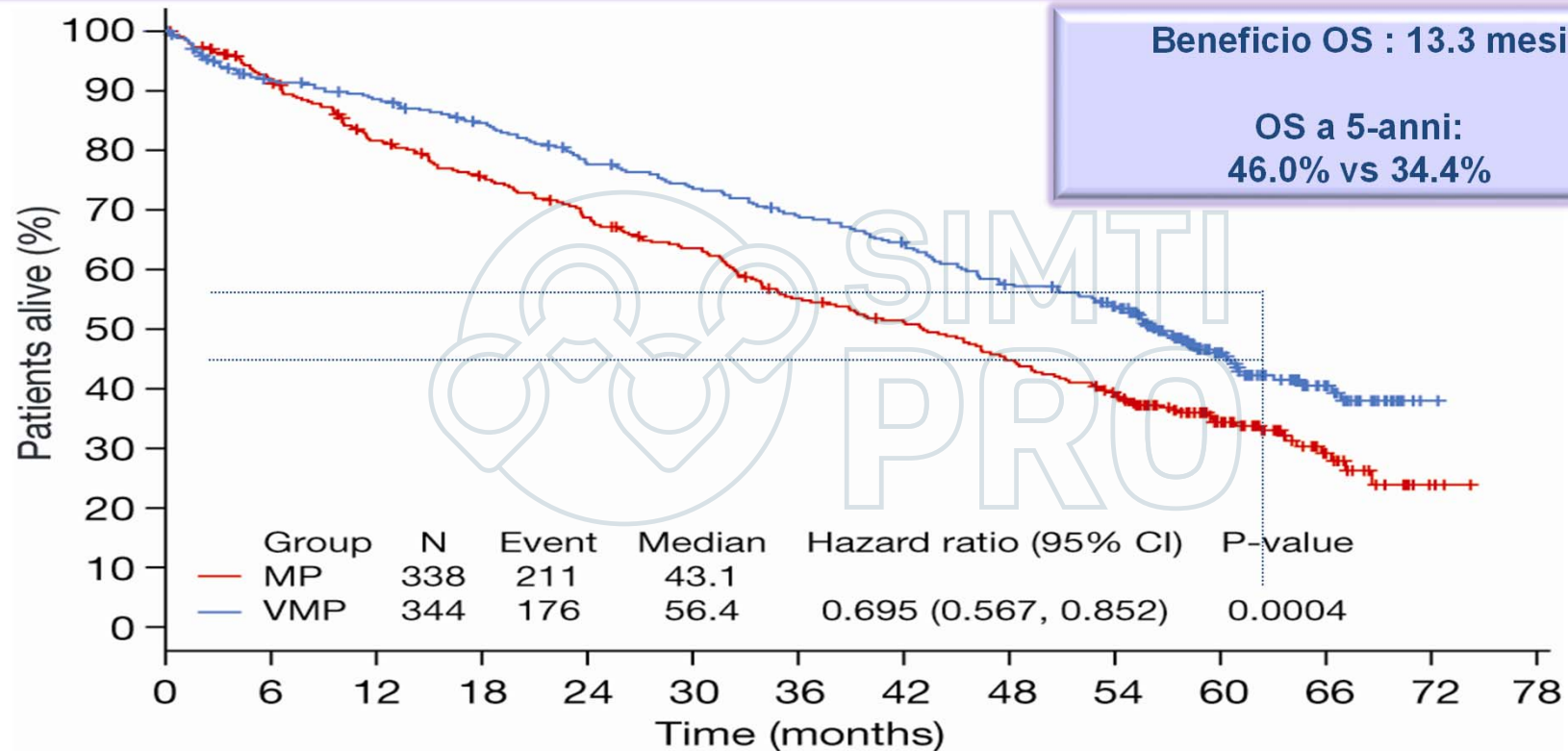
Novembre 2015

Possibile strategia terapeutica



VISTA: analisi della OS a 5 anni

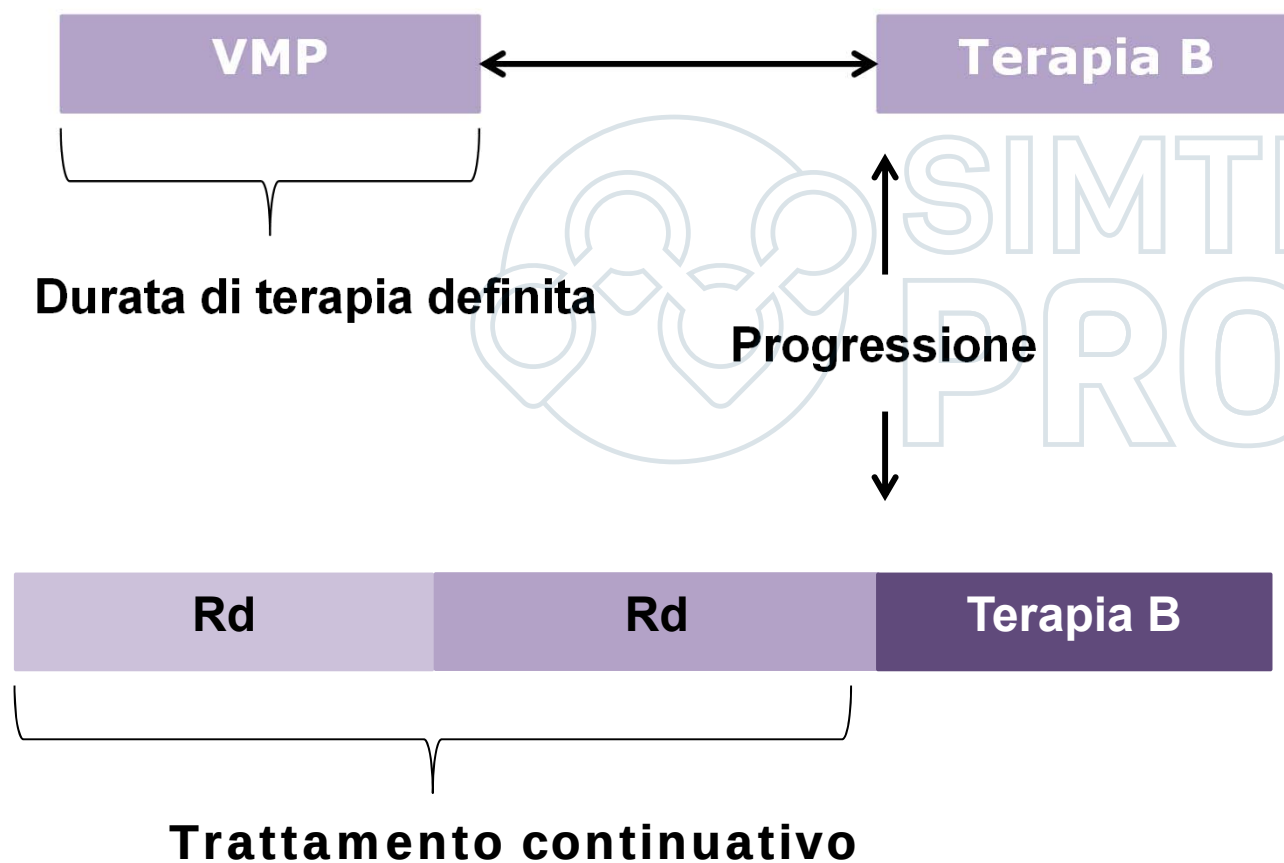
VMP: 31% riduzione del rischio di morte



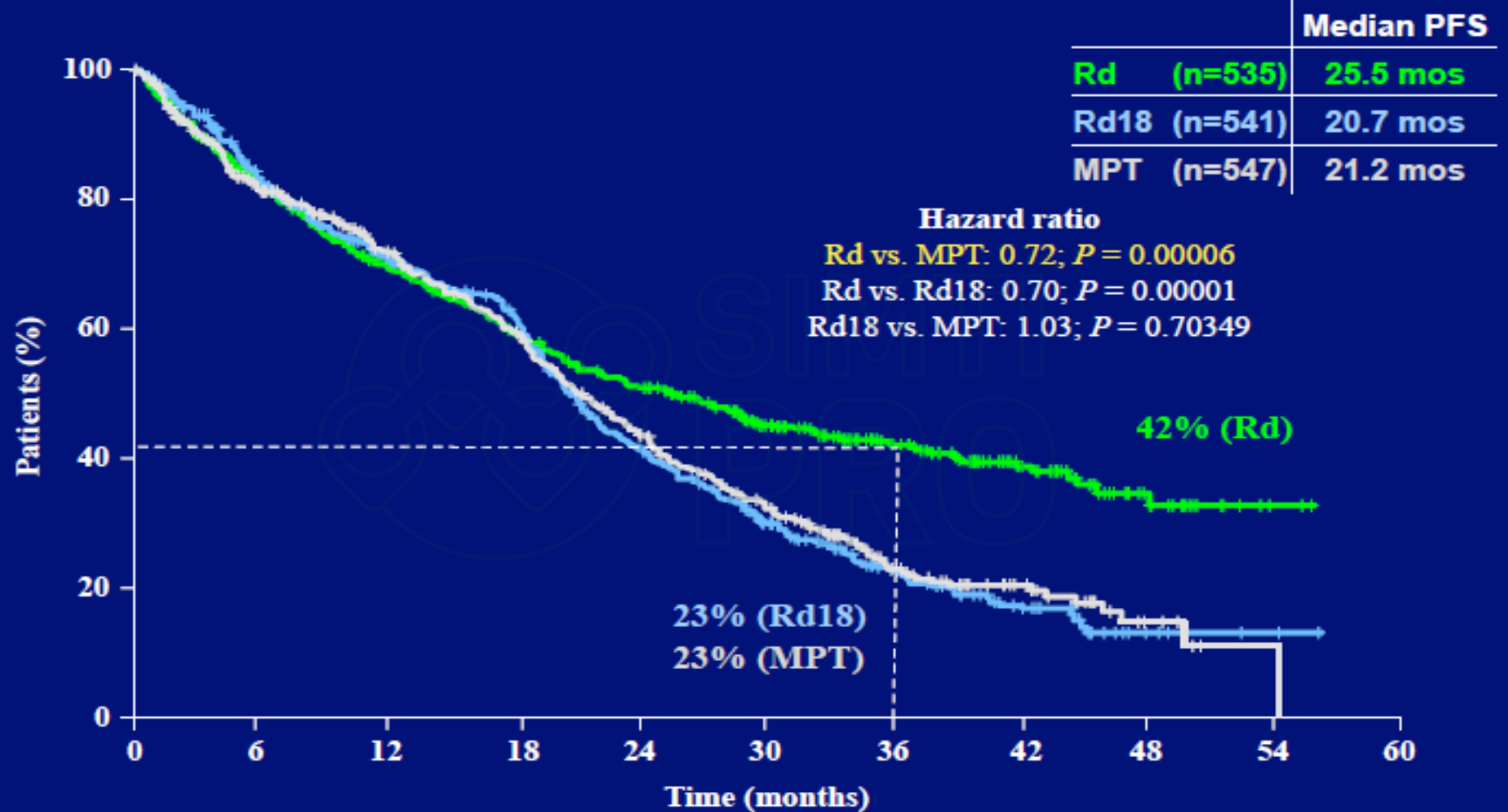
Number of patients at risk

MP:	338	301	262	240	216	196	168	153	133	112	61	24	3
VMP:	344	300	288	270	246	232	216	199	176	158	78	34	1

Possibile strategia terapeutica



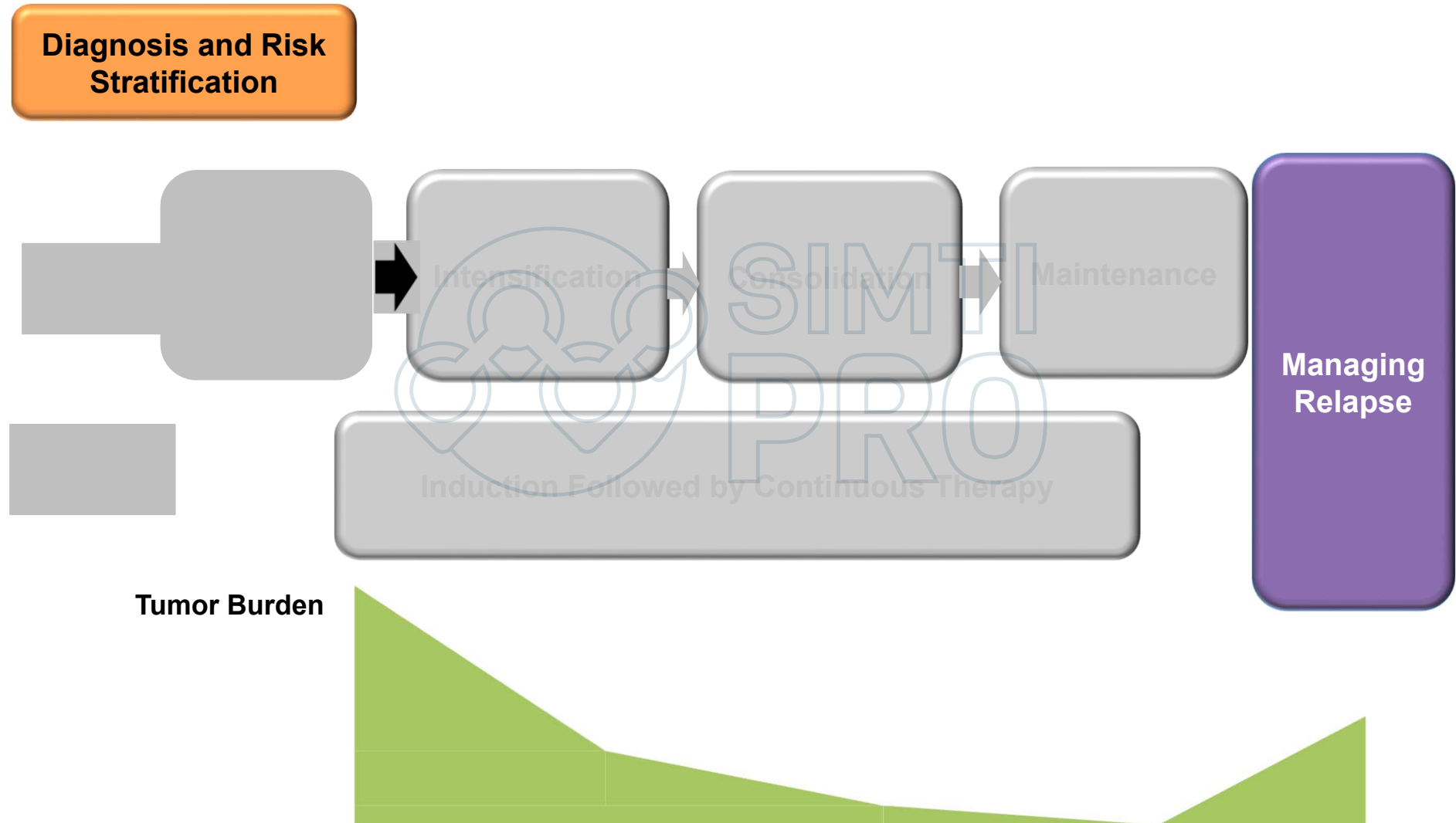
FIRST: Progression-free Survival



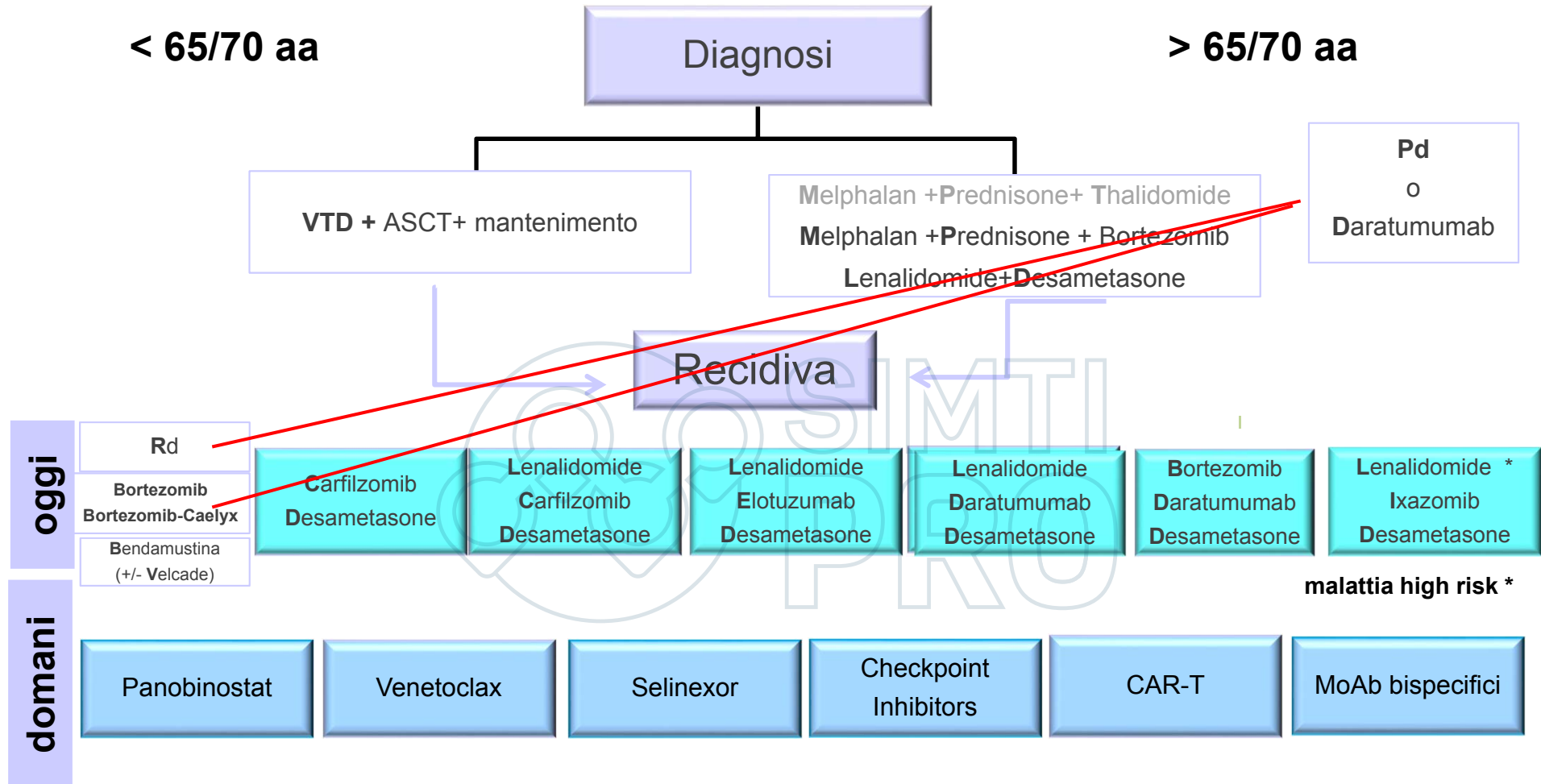
Rd	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
Rd18	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
MPT	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

Foran T, et al. Continuous Low-dose and Low-dose Discontinuous Discontinuation of Imatinib (Rd) and (Rd18) Advantages in Transplant Ineligible PDMM Patients - The FIRST Trial. ASH 2015 (12/11/15). Plenary presentation at American Society of Hematology. 2015; December 7-10; New Orleans, LA.

MM Treatment Paradigm



Algoritmo terapeutico

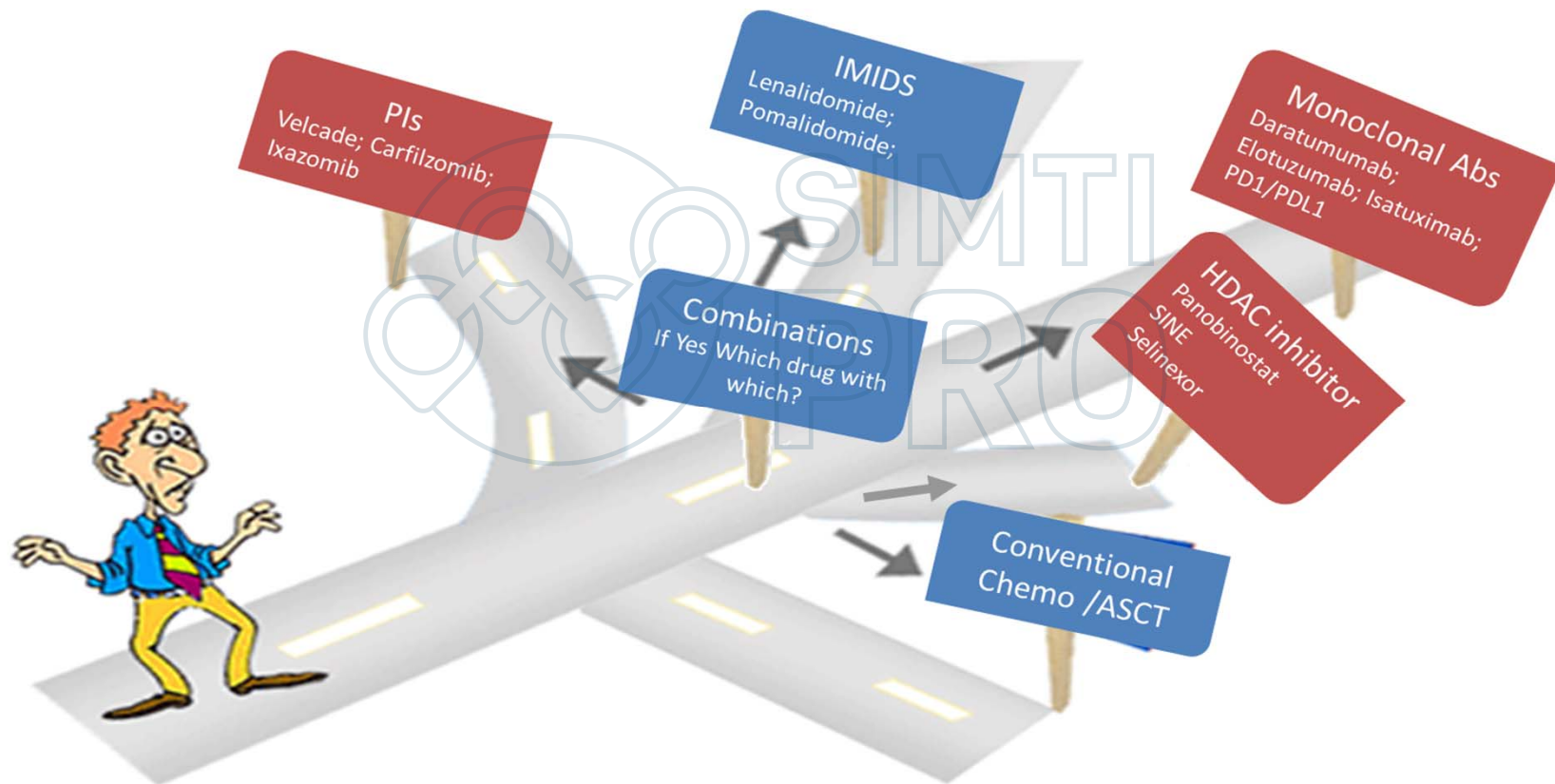


Stewart, et al. NEJM 2014
 Dimopoulos et al. Haematologica 2018

Palumbo et al NEJM 2016
 Lonial et al, NEJM 2015

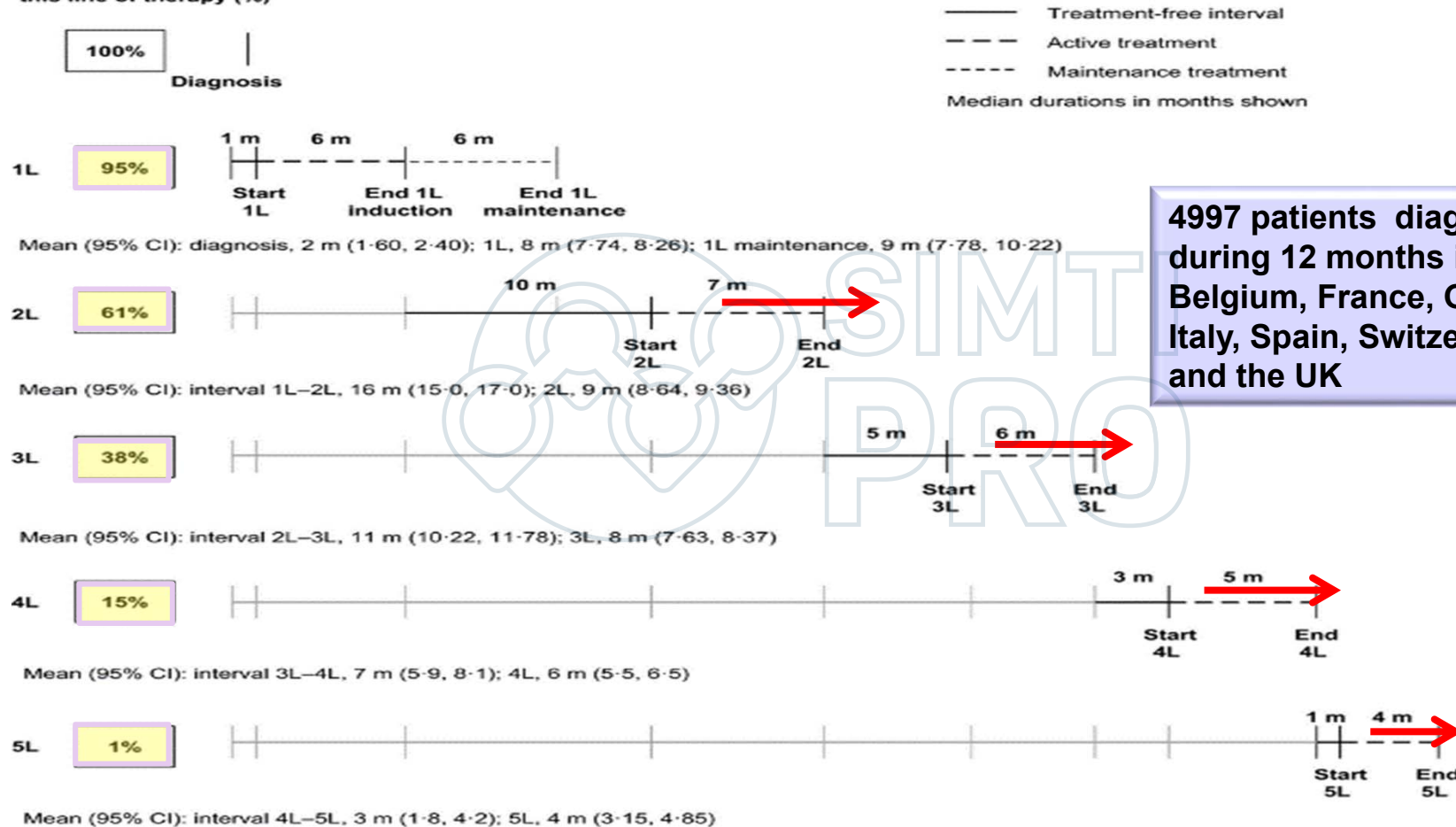
San Miguel et al, Lancet Hematol 2016
 San Miguel et al, Hematologica 2015
 Spencer et al. Poster 3145 ASH 2017
 Moreau et al. NEJM 2016
 Richardson et al, Blood 2007

Treatment selection



Patient outcome in real-word practice

Proportion of patients reaching this line of therapy (%)



Recenti studio di fase 3 nel MM in recidiva

Trial	Regimen	Prior Therapies	N	Median PFS,* mo
ASPIRE ^[a]	KRd vs Rd	1 to 3	792	26.3 vs 17.6 HR: 0.69 ($P = .0001$)
TOURMALINE-MM1 ^[b]	IRd vs Rd	1 to 3	722	20.6 vs 14.7 HR: 0.74 ($P = .01$)
ELOQUENT-2 ^[c]	ERd vs Rd	1 to 3 10% prior len	646	19.4 vs 14.9 HR: 0.73 ($P = .0014$)
POLLUX ^[d]	DRd vs Rd	≥1	569	NR vs 18.4 HR: 0.37 ($P < .0001$)
CASTOR ^[e]	DVd vs VD	≥1	498	NR vs 7.2 HR: 0.39 ($P < .0001$)
ENDEAVOR ^[f]	Kd vs Vd	1 to 3	929	18.7 vs 9.4 HR: 0.53 ($P < .0001$)
PANORAMA1 ^[g]	Panobinosta/Vd vs Vd	1 to 3	768	12.0 vs 8.1 HR: 0.63 ($P < .0001$)

*Experimental vs control, respectively.

4924

a. Stewart AK, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152; b. Moreau P, et al. *N Engl J Med*. 2016;374:1621-1634; c. Dimopoulos M, et al. *Blood*. 2015;126:28; d. Dimopoulos MA, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-1331; e. Palumbo A, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:754-766; f. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Oncol*. 2016;17:27-38; g. San Miguel JF, et al. *Lancet Oncol*. 2014;15:1195-1206.

Caratteristiche basali dei recenti studi di fase 3

CHARACTERISTIC	ASPIRE KRd ¹	TOURMALINE- MM1, IRd ²	ELOQUENT-2 ERd ³	POLLUX DRd ⁴	CASTOR DVd ⁵	ENDEAVOR Kd ⁶
Median age range	64–67 years					
ISS III (%)	12–46.7%					
CrCl 30 to <50 or 60 mL/min (%)	6.3*–28%					
High-risk cytogenetics (%)	12.1–30%					
Median no of prior lines	2 for most trials					
Prior SCT (%)	52–63%					
Prior LEN (%)	5–38%					
Prior BORT (%)	54–69%					

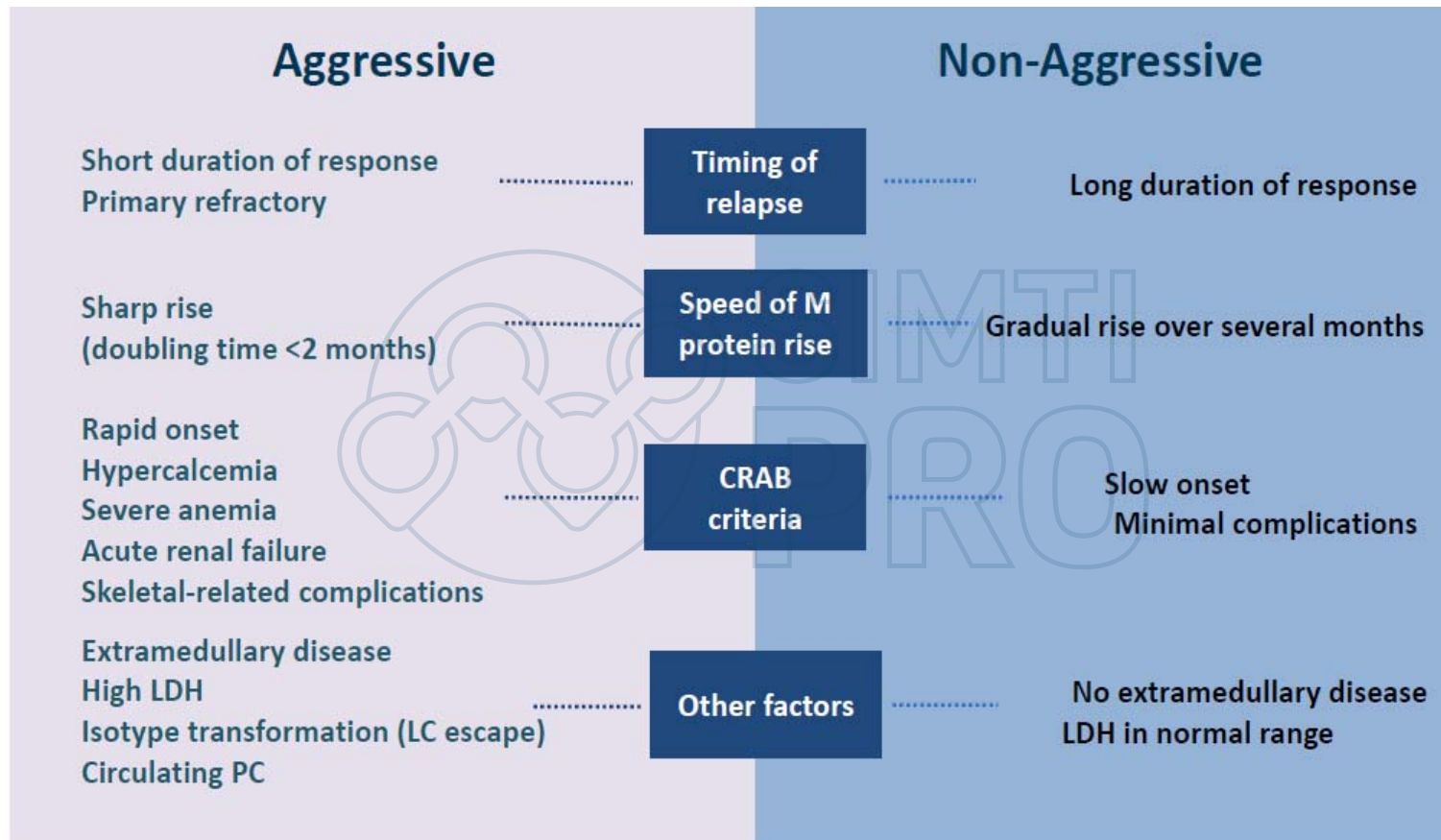
*CrCl 30 to <50 mL/min. Data shown for investigational treatment arms only.

1. Stewart AK, et al. *N Engl J Med* 2015;372:142–52; 2. Moreau P, et al. *N Engl J Med* 2016;374:1621–34; 3. Lonial S, et al. *N Engl J Med* 2015;373:621–31; 4. Dimopoulos MA, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1319–31; 5. Palumbo A, et al. *N Engl J Med* 2016;375:754–66; 6. Dimopoulos ME, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38.

Eventi Avversi

Trial	Treatment Regimen	Grade 3/4 AE, %
ASPIRE	Rd + Carfilzomib	Hypertension (4) Cardiac failure (4) Acute renal failure (3)
ELOQUENT	Rd + Elotuzumab	Infusion reaction (1)
TOURMALINE	Rd + Ixazomib	Rash (5)
POLLUX	Rd + Daratumumab	Infusion reaction (5)
PANORAMA	Vd + Panobinostat	Diarrhea (25) Fatigue (24) Vomiting (7)
ENDEAVOR	Kd	Hypertension (9) Dyspnea (5) Cardiac Failure (5)
CASTOR	Vd + Daratumumab	Infusion reaction (9) Hypertension (7)

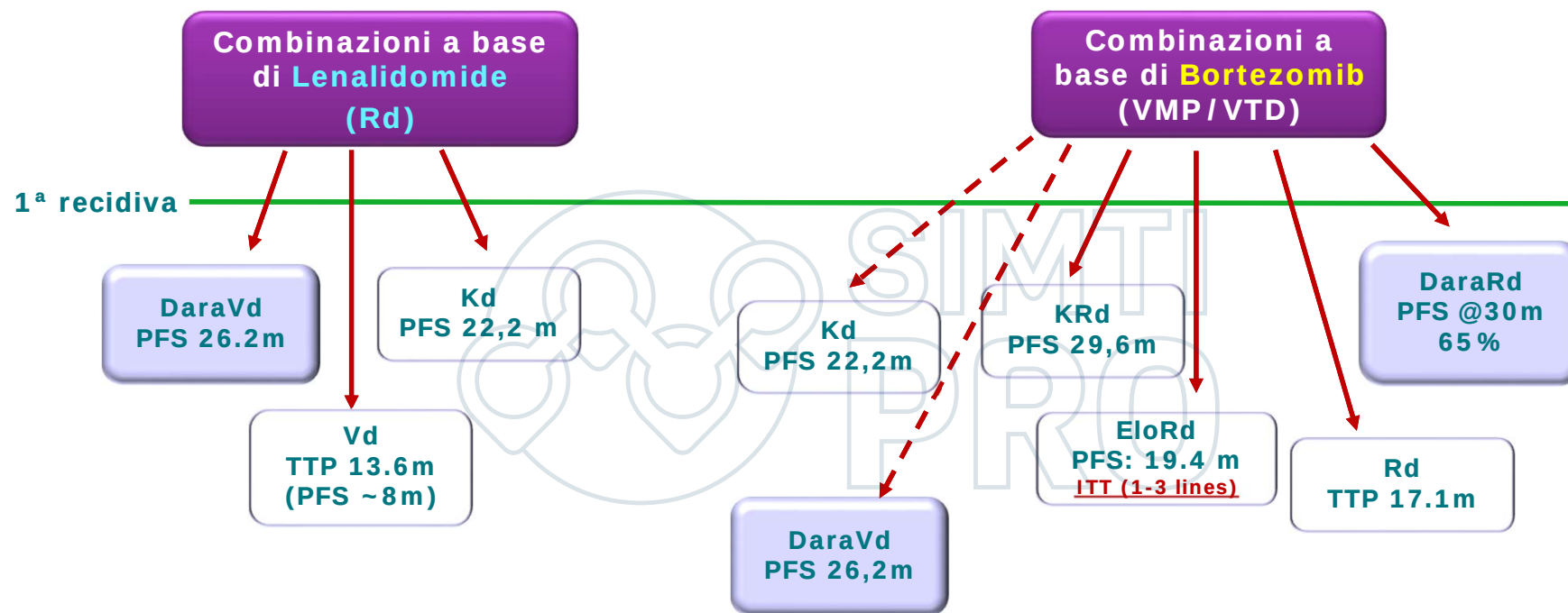
Type of relapse



*CRAB, calcium elevation, renal insufficiency, anemia, bone lesions.⁸ LDH, lactate dehydrogenase.

1. Mikhael JR. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:262-267. 2. Laubach J et al. *Leukemia*. 2016;30:1005-1017. 3. Lopez A et al. *Leuk Res Rep*. 2015;4:64-69. 4. Karlin L et al. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:238-246. 5. Bladé J et al. *Ann Oncol*. 2010; 21(suppl 7):vii313-vii319. 6. Nooka AK et al. *Blood*. 2015;125:3085-3099. 7. Mohty B et al. *Leukemia*. 2012;26:73-85. 8. Rajkumar SV et al. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538-e548.

Terapie disponibili per mieloma multiplo: risultati in 1PL



Stadtmauer EA, et al. Eur J Haematol. 2009
Dimopoulos et al. ASH 2017 ABS 739
Dimopoulos et al. Poster 8525 ASCO 2015

San Miguel et al, Lancet Hematol 2016
San Miguel et al, Hematologica 2015
Spencer et al. Poster 3145 ASH 2017

Moreau et al. Leukemia (2017) 31, 115–122
Richardson et al, Blood 2007
Lonial et al, poster **8028 ASCO 2017**

RRMM paziente non eleggibile al trapianto

Bor-based therapy
(VMP)

1° linea

IMiDs based therapy

DaraRd
KRd
IxaRd *

PS e pz fit
pz non BPCOpatico
pz non cardiopatico
indipendentemente dalla precedente risposta
malattia high risk *

DaraVd
Kd56

EloRd

PS e pz fit
malattia non aggressiva
1° remissione > 24 mesi

Rd
Vd se >24 mesi

pz unfit/frail
età avanzata

Vd
BendaVd

2° linea

RRMM paziente eleggibile al trapianto

