



MILANO

9 Novembre 2017

EVENTO REL
Rete
Ematologica
Lombarda

**Immunoterapia nel
Mieloma Multiplo
e nel Linfoma di
Hodgkin**

Gestione pratica di somministrazione e di eventi avversi degli anticorpi monoclonali

Alessandro Corso

Clinica Ematologica

Policlinico San Matteo, Pavia

Il sottoscritto Alessandro Corso

*ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg.
Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,*

dichiara

*che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di
finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali
in campo sanitario:*

- *Celgene, Takeda, BMS, Janssen, Amgen*

Daratumumab

16 Novembre 2015: Approvazione FDA

*"Darzalex is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma who have received **at least three prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double-refractory** to a PI and an immunomodulatory agent."*

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472875.htm>

23 Aprile 2016: Approvazione EMA

*"Darzalex as **monotherapy** is indicated for the treatment of adult patients with **relapsed and refractory** multiple myeloma, whose **prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent** and who have demonstrated **disease progression on the last therapy**."*

Elotuzumab

30 Novembre 2015: Approvazione FDA

*"Empliciti is indicated in combination with Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received **one or three prior lines of therapy**."*

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm474684.htm>

29 Gennaio 2016: Approvazione EMA

"Empliciti received the the granting of a marketing authorisation for the treatment of multiple myeloma in combination with Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients who have received at least one prior therapy."

Phase 2 Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) >25%

Preferred term, n (%)	Elo 10 mg/kg (n=36)		Elo 20 mg/kg (n=37)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Diarrhea	24 (67)	5 (14)	24 (65)	2 (5)
Muscle spasms	22 (61)	2 (6)	23 (62)	0
Fatigue	24 (67)	3 (8)	17 (46)	2 (5)
Constipation	18 (50)	0	19 (51)	0
Nausea	18 (50)	0	17 (46)	1 (3)
URI	19 (53)	1 (3)	15 (41)	1 (3)
Pyrexia	14 (39)	1 (3)	17 (46)	1 (3)
Back pain	17 (47)	3 (8)	13 (35)	1 (3)
Anemia	17 (47)	6 (17)	12 (32)	5 (14)
Insomnia	10 (28)	0	15 (41)	2 (5)
Cough	12 (33)	0	12 (32)	0
Hyperglycemia	9 (25)	2 (6)	12 (32)	5 (14)
Lymphopenia	13 (36)	10 (28)	8 (22)	5 (14)
Pain in extremity	9 (25)	0	12 (32)	0
Dyspnea	10 (28)	3 (8)	10 (27)	1(3)
Peripheral edema	12 (33)	0	8 (22)	1 (3)
Thrombocytopenia	13 (36)	7 (19)	7 (19)	6 (16)
Asthenia	7 (19)	1 (3)	12 (32)	1 (3)
Nasopharyngitis	10 (28)	0	9 (24)	0
Neutropenia	11 (31)	7 (19)	8 (22)	7 (19)

Most common Grade 3/4 AEs (>10% of pts in either treatment group) highlighted in blue.

URI = upper respiratory tract infection.

Richardson PG et al. ASH 2014: Abstract 2273

Phase 2 Infusion Reactions

Event, n Preferred term*	Rate ≤2 mL/min		Rate >2 mL/min		Total
	Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 1/2	Grade 3/4	
Pyrexia	3	0	0	0	3
Rash	2	1	0	0	3
Nausea	1	0	1	0	2
Abdominal pain	1	0	0	0	1
Chest discomfort	1	0	0	0	1
Chills	1	0	0	0	1
Flushing	1	0	0	0	1
Hot flush	1	0	0	0	1
Hyperhidrosis	1	0	0	0	1
Pain	1	0	0	0	1
Periorbital edema	1	0	0	0	1

- ❖ For pts who tolerated infusion at 2 mL/min, flow rate was progressively increased to a maximum of 5 mL/min (infusion time <1 hour)
- ❖ Overall rate of infusion reactions was 11%
- ❖ Most common events included pyrexia (3), nausea (1), and rash (3). 7 pts had an infusion reaction at <2 mL/min, 1 at ≥2 mL/min
- ❖ Of the 3412 infusions given, 1127 (33%) were at a rate of 5 mL/min

Adverse Events in $\geq 25\%$ of Patients

Events, n (%)	EBd (n=75)		Bd (n=75)	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
All adverse events	75 (100)	51 (68)	72 (96)	45 (60)
Infections and infestations	49 (65)	13 (17)	40 (53)	10 (13)
Diarrhea	32 (43)	6 (8)	25 (33)	3 (4)
Constipation	29 (39)	1 (1)	22 (29)	0
Cough	29 (39)	1 (1)	17 (23)	0
Anemia	28 (37)	5 (7)	21 (28)	5 (7)
Peripheral neuropathy	26 (35)	6 (8)	25 (33)	7 (9)
Pyrexia	25 (33)	0	20 (27)	3 (4)
Peripheral edema	22 (29)	3 (4)	18 (24)	0
Insomnia	22 (29)	0	14 (19)	1 (1)
Asthenia	20 (27)	3 (4)	21 (28)	2 (3)
Fatigue	20 (27)	3 (4)	19 (25)	1 (1)
Paresthesia	20 (27)	0	14 (19)	4 (5)
Nausea	19 (25)	1 (1)	16 (21)	1 (1)
Thrombocytopenia	12 (16)	7 (9)	20 (27)	13 (17)

- There was no difference in serious adverse events between treatment arms

Infusion Reactions

Events, n (%)	EBd (n=75)	
	Grade 1–2	Grade 3–5
Infusion reaction	5 (7)	0
Pyrexia	2 (3)	0
Bone pain	1 (1)	0
Chills	1 (1)	0
Flushing	1 (1)	0
Nausea	1 (1)	0
Peripheral sensory neuropathy	1 (1)	0

- No Grade 3–5 infusion reactions
- No infusion reactions at maximum planned infusion rate of 5 mL/min
- 27 patients received elotuzumab infusion within 1 hour
- No patient discontinued because of an infusion reaction

Adverse Events Reported in $\geq 30\%$ of Patients

Adverse event, n (%)	E-Ld (n=318)		Ld (n=317)	
	Any grade	Grade 3 to 4	Any grade	Grade 3 to 4
Common non-hematologic adverse events				
Fatigue	149 (47)	27 (9)	123 (39)	26 (8)
Pyrexia	119 (37)	8 (3)	78 (25)	9 (3)
Diarrhea	149 (47)	16 (5)	114 (36)	13 (4)
Constipation	113 (36)	4 (1)	86 (27)	1 (0.3)
Muscle spasms	95 (30)	1 (0.3)	84 (27)	3 (1)
Cough	100 (31)	1 (0.3)	57 (18)	0
Common hematologic toxicities				
Lymphopenia	316 (99)	244 (77)	311 (98)	154 (49)
Anemia	306 (96)	60 (19)	301 (95)	67 (21)
Thrombocytopenia	266 (84)	61 (19)	246 (78)	64 (20)
Neutropenia	260 (82)	107 (34)	281 (89)	138 (44)
Infections	259 (81)	89 (28)	236 (74)	77 (24)

- The exposure-adjusted* infection rate was 198 in the E-Ld arm and 192 in the Ld arm
- Exposure-adjusted* second primary malignancy rate was 5 and 3 in the E-Ld and Ld arms
- **Infusion reactions of any grade were experienced by 10% of patients**
 - Most infusion reactions were Grade 1 or 2 and occurred (70%) during the first treatment cycle
 - There were no Grade 4 or 5 infusion reactions

Infusion Reactions

Events, n (%)	E-Ld (n=318)		
	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4/5
Infusion reaction	29 (9)	4 (1)	0
Pyrexia	10 (3)	0	0
Chills	4 (1)	0	0
Hypertension	3 (1)	1 (<1)	0

- Infusion reactions occurred in 10% of patients
- 70% of infusion reactions occurred with the first dose
- No Grade 4 or 5 infusion reactions
- Elotuzumab infusion was interrupted in 15 (5%) patients due to an infusion reaction (median interruption duration 25 minutes)
- 2 (1%) patients discontinued the study due to an infusion reaction

Elotuzumab: schema terapeutico e velocità di infusione

Ciclo 1, dose 1		Ciclo 1, dose 2		Ciclo 1, dose 3 e 4 e tutti i cicli successivi
Intervallo di tempo	Velocità	Intervallo di tempo	Velocità	Velocità
0-30 min	0,5 ml/min	0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30-60 min	1 ml/min	≥30 min	4 ml/min*	
≥60 min	2 ml/min*	-	-	

* Continuare a questa velocità fino al completamento dell'infusione, per approssimativamente 1 ora in base al peso del paziente.

Elo (10 mg/kg IV): Cicli 1 e 2: settimanalmente; Cicli 3+: a settimane alterne

Len (25 mg PO): giorni 1-21

Dex: 40 mg a settimana

Premedicazione per ridurre il rischio di IRRs

La seguente terapia di premedicazione deve essere somministrata ai pazienti 45-90 minuti prima dell'infusione di Empliciti:

- Paracetamolo 650-1000 mg orale (PO)
- Un antistaminico (difenidramina 25-50 mg IV o PO, o equivalente)
- Ranitidina (50 mg per via endovenosa o 150 mg per via orale) o un H2 antagonista equivalente
- Desametasone 8 mg e.v.

Il desametasone va somministrato come segue: nei giorni in cui Empliciti è somministrato (1, 8, 15 e 22 di cicli ripetuti di 28 giorni), il desametasone deve essere somministrato per via orale alla dose di 28 mg una volta al giorno dalle 3 alle 24 ore prima dell'infusione di Empliciti, nei giorni in cui Empliciti non è somministrato ma è prevista una dose di desametasone (Giorni 8 e 22 del ciclo 3 e di tutti i cicli successivi), il desametasone deve essere somministrato per via orale alla dose di 40 mg.

Daratumumab

16 Novembre 2015: Approvazione FDA

*"Darzalex is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma who have received **at least three prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double-refractory** to a PI and an immunomodulatory agent."*

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472875.htm>

23 Aprile 2016: Approvazione EMA

*"Darzalex as **monotherapy** is indicated for the treatment of adult patients with **relapsed and refractory** multiple myeloma, whose **prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent** and who have demonstrated **disease progression on the last therapy**."*

Elotuzumab

30 Novembre 2015: Approvazione FDA

*"Empliciti is indicated in combination with Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received **one or three prior lines of therapy**."*

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm474684.htm>

29 Gennaio 2016: Approvazione EMA

"Empliciti received the the granting of a marketing authorisation for the treatment of multiple myeloma in combination with Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients who have received at least one prior therapy."

Incidence and Severity of Most Common ($\geq 20\%$) TEAEs Daratumumab

	16 mg/kg N = 148		
Event, n (%)	All grades	Grade ≥ 3	Grade 4
Fatigue	62 (41.9)	3 (2.0)	0
Nausea	44 (29.7)	0	0
Anemia	42 (28.4)	26 (17.6)	0
Back pain	40 (27.0)	4 (2.7)	0
Cough	38 (25.7)	0	0
Thrombocytopenia	32 (21.6)	13 (8.8)	8 (5.4)
Upper respiratory tract infection	32 (21.6)	1 (0.7)	0
Neutropenia	31 (20,9)	11 (7,4)	4 (2,7)

**AEs were consistent with the individual GEN501 and SIRIUS studies;
no new safety signals were identified**

Most Common ($\geq 25\%$) Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) Daratumumab in combinazione

%	DVd (n = 243)	Vd (n = 237) ^a
Hematologic	All grade	All grade
Thrombocytopenia	60	44
Anemia	28	32
Neutropenia	19	10
Lymphopenia	13	4
Nonhematologic		
Peripheral sensory neuropathy	50	38
Diarrhea	35	22
Upper respiratory tract infection	31	18
Cough	28	13
Pneumonia	15	13
Hypertension	10	3
Discontinued treatment due to TEAE	10	9

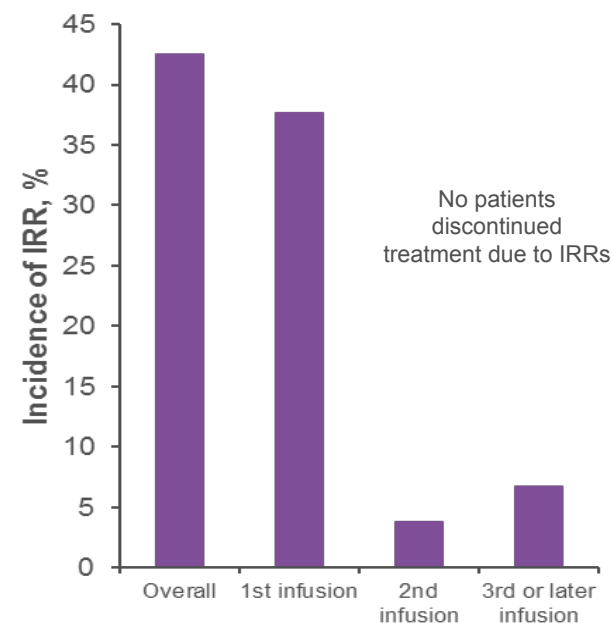
%	DRd	Rd
Nonhematologic	All grade	All grade
Diarrhea	51	32
Upper respiratory tract infection	37	26
Fatigue	36	30
Cough	32	14
Constipation	31	26
Nasopharyngitis	30	19
Muscle spasms	29	21
Nausea	27	18
Pneumonia	21	15
Hematologic		
Neutropenia	61	45
Febrile neutropenia	6	3
Anemia	37	39
Thrombocytopenia	29	31
Lymphopenia	6	6

Weisel, et al Abstract S459 EHA 2017
Dimopoulos et al Abstract P334 EHA 2017

Reazioni correlate alla infusione (IRRs) Daratumumab

	16 mg/kg N = 148	
Event, n (%)	All grades	Grade ≥ 3
Nasal congestion	17 (11.5)	0
Cough	12 (8.1)	0
Rhinitis allergic	10 (6.8)	0
Chills	10 (6.8)	0
Throat irritation	9 (6.1)	0
Dyspnea	8 (5.4)	1 (0.7)
Nausea	8 (5.4)	0

MMY2002 Infusion-related Reactions (IRRs)



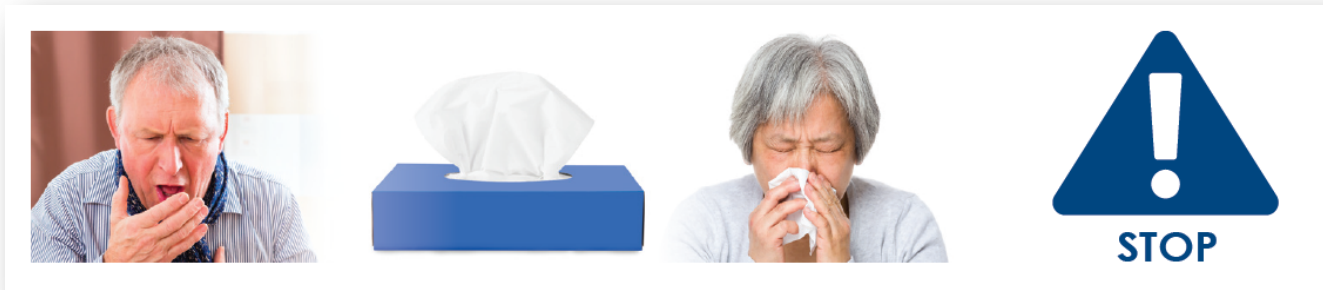
- ✓ **IRRs** were observed **in 48% of patients** and those observed in $\geq 5\%$ of patients were mainly respiratory conditions
- ✓ **95.8% of IRRs** were observed during the **first infusion**
- ✓ **4 (2.7%) patients** had **grade ≥ 3 IRRs** (bronchospasm [n = 2]; dyspnea, hypoxia, and hypertension [n = 1 each])

Reazioni correlate all'infusione (IRRs)

Raramente i pazienti necessitano di interrompere il trattamento a causa di IRRs

La maggior parte delle IRR nello studio SIRIUS sono state:

- congestione nasale (12%),
- irritazione della gola (7%),
- tosse, dispnea, brividi, vomito (6% ciascuno)



Il riconoscimento precoce dei sintomi e l'interruzione temporanea del trattamento sono fondamentali per la gestione delle IRRs

Dosaggio e schema di somministrazione

– La dose raccomandata di darat mediante infusione intravenosa:



nr **Controllo del flusso di infusione**
Somministrare la soluzione diluita mediante infusione intravenosa utilizzando un kit per infusione dotato di un regolatore di flusso













Pre-medicazione

Post-medicazione

I pazienti continueranno a ricevere Daratumumab fino a progressione di malattia,
in caso di tossicità inaccettabile, il paziente terminerà il trattamento

Daratumumab velocità di infusione

Una lenta infusione è importante per limitare le IRRs soprattutto durante la prima infusione

	Volume di diluizione	Velocità di infusione iniziale (prima ora)	Incremento della velocità di infusione ^a	Massima velocità di infusione	Durata media ore
Prima infusione	 1.000 mL	 50 mL/ora	 50 mL/ora ogni ora	 200 mL/ora	7
Seconda infusione ^b	 500 mL	 50 mL/ora	 50 mL/ora ogni ora	 200 mL/ora	4,3
Infusioni successive ^c	 500 mL	 100 mL/ora	 50 mL/ora ogni ora	 200 mL/ora	3,5

- L'incremento della velocità di infusione deve essere considerato solo in assenza di reazioni all'infusione.
- Un volume di diluizione pari a 500 ml deve essere adottato solo in assenza di IRRs di Grado ≥ 1 durante le prime 3 ore dalla prima infusione. Diversamente, continuare ad adottare un volume di diluizione pari a 1.000 mL e le istruzioni indicate per la prima infusione.
- Una velocità iniziale modificata per le infusioni successive (ovvero, dalla terza infusione in poi) deve essere adottata solo in assenza di IRRs di Grado ≥ 1 durante una velocità finale di infusione ≥ 100 mL/h nelle prime due infusioni. Diversamente, adottare le istruzioni indicate per la seconda infusione.

Medicazione pre-infusione per ridurre il rischio di IRRs

Circa 1-3 ore prima dell'infusione

- Acetaminofene (paracetamolo) 650-1000 mg orale (PO)
- Un antistaminico (difenidramina 25-50 mg IV o PO, o equivalente)
- Metilprednisolone 100 mg IV per la prima e seconda infusione di daratumumab; a partire dalla terza dose di daratumumab il metilprednisolone può essere ridotto a 60 mg IV

Approximately 1 hour prior to every DARZALEX® infusion pre-medications should be administered to all patients



+



+



Intravenous corticosteroid

Oral antipyretic

Oral or Intravenous antihistamine

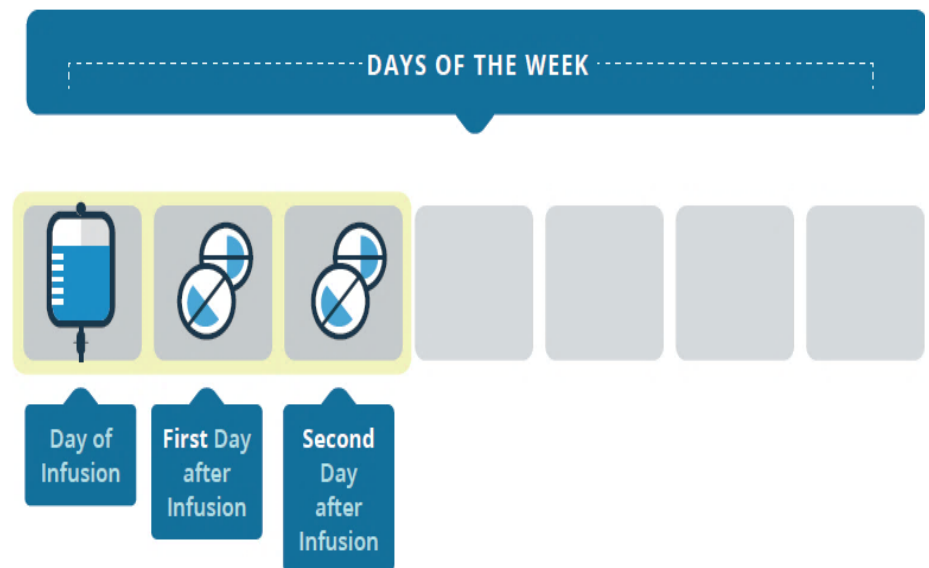
Medicazione post-infusione per ridurre il rischio di IRRs

Durante ciascuno dei due giorni seguenti tutte le infusioni di Daratumumab (iniziando il giorno dopo l'infusione) i pazienti riceveranno:

- Metilprednisolone 20 mg PO

In pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva dovrebbero essere considerate medicazioni aggiuntive post-infusione comprendenti broncodilatatori a breve e lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori.

Dopo le prime quattro infusioni, se il paziente non ha IRR serie, questi farmaci inalatori post-infusione possono essere interrotti a discrezione del medico.



Gestione delle IRRs durante il trattamento con Daratumumab

Severità di IRR	Gestione dell'infusione di daratumumab
Grado 1/2 (da lieve a moderato)	una volta che la condizione del paziente è stabile, l'infusione deve essere ripresa a una velocità non superiore alla metà di quella a cui è comparsa la IRR. Se il paziente non sviluppa nessun altro sintomo di IRR, la velocità dell'infusione può essere di nuovo aumentata con gli incrementi e gli intervalli appropriati
Grado 3 (severo)	se l'intensità della IRR diminuisce a Grado 2 o inferiore, può essere considerata la ripresa dell'infusione a una velocità non superiore alla metà di quella a cui è comparsa la reazione. Se il paziente non sviluppa altri sintomi, la velocità dell'infusione può essere di nuovo aumentata con gli incrementi e gli intervalli appropriati. La suddetta procedura deve essere ripetuta in caso di ricorrenza di sintomi di Grado 3. Se all'infusione successiva il paziente sviluppa nuovamente un sintomo correlato all'infusione di Grado ≥ 3 interrompere definitivamente daratumumab.
Grado 4 (pericolo di vita)	Interrompere definitivamente il trattamento con daratumumab

Daratumumab (DARA) in Combination with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) in Patients (pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MMY1001): an Open-label, Phase 1b Study Andrzej Jakubowiak,¹ et al

Open-label, Multicenter, Phase 1b Study (N = 22)

Eligibility/Treatment

- NDMM
- Transplant eligible and non-eligible
- Treatment duration: ≤13 cycles or until elective discontinuation for ASCT
- No clinically significant cardiac disease; echo required at screening

Dosing Schedule (28-d cycles)

Daratumumab:

- **Split dose: 8 mg/kg Days 1-2 of Cycle 1**
- 16 mg/kg QW on Cycles 1-2, Q2W on Cycles 3-6, and Q4W thereafter

Carfilzomib:

- 20 mg/m² C1D1
- Escalated to 70 mg/m² C1D8+; **weekly (Days 1, 8, 15)**

Lenalidomide:

- 25 mg; Days 1-21 of each cycle

Dexamethasone: 40 mg/week^a

Endpoints

Primary

- Safety, tolerability

Secondary

- ORR, duration of response, time to response, IRR

Exploratory

- PFS

Pre- and post-infusion medications:

Dexamethasone 20 mg^b; Diphenhydramine 25-50 mg; paracetamol 650-1,000 mg; montelukast 10 mg^c

Echo, echocardiogram; QW, weekly; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; C1D1, Cycle 1 Day 1; C1D8, Cycle 1 Day 8; IRR, infusion-related reaction; C1D3, Cycle 1 Day 3.

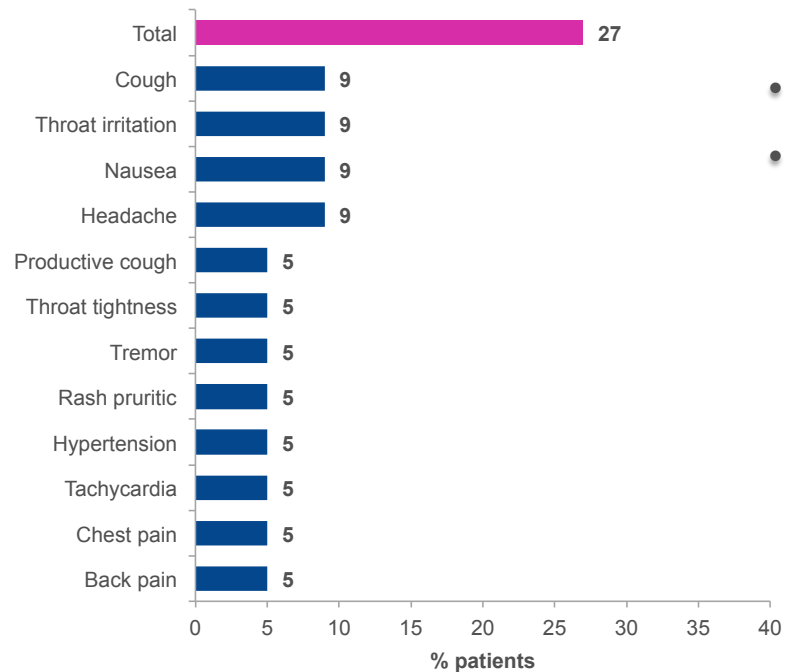
^a20 mg if >75 y. ^bOn daratumumab dosing days, dexamethasone 20 mg IV was administered as pre-medication on infusion day and 20 mg PO the day after infusion; for DARA, split first dose dexamethasone 20 mg IV was administered as pre-medication on C1D1 and C1D2; on C1D3, administration of low-dose methylprednisolone (≤20 mg PO) was optional. ^cRequired before first daratumumab dose, optional for subsequent doses.

Infusion Times and Reactions (N = 22)

Infusion Times

Infusion	Median (range) infusion time, h
First C1D1	4.15 (4.0-6.0)
C1D2	4.15 (3.9-6.0)
Second	4.18 (3.6-7.1)
Subsequent	3.38 (1.4-6.1)

Infusion-related reactions (IRR), %



- No grade 3/4
- Occurrence
 - First infusion: 5 (23%) patients
 - Second infusion: 1 (5%) patient
 - Subsequent infusions: 1 (5%) patient

Lower rates of IRRs observed with split first dosing

Use of Montelukast to Reduce Infusion Reactions in an Early Access Program (EAP) of Daratumumab in United States Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

A. Chari,¹ T.M. Mark,² A. Krishnan,³ K. Stockerl-Goldstein,⁴ S.Z. Usmani,⁵ A. Londhe,⁶ D. Etheredge,⁷ H. Parros,⁷ S. Fleming,⁷ B. Liu,⁸ S. Freeman,⁶ J. Ukropec,⁶ T. Lin⁶ and A.K. Nooka⁹

- Sixty patients received montelukast during therapy, including 50 patients who received montelukast 10 mg given >30 minutes prior to the first infusion (**Table 5**)
- Median time for first infusion was 6.7 and 7.6 hours for patients who did or did not receive montelukast, respectively, while times for the second and all subsequent infusions were similar in both groups
- The findings of the EAP study in US patients with MM who had received >3 prior therapies including a PI and IMiD or were double-refractory observed an IRR rate and median infusion times that were similar to what were observed in the pivotal registration study MMY2002 in this patient population
- The observed IRR rate during the first daratumumab infusion was one-third lower in patients who received 10 mg of montelukast >30 min prior to the first daratumumab infusion than in patients who did not receive montelukast
- Respiratory and gastrointestinal symptoms were lower in patients who received montelukast, whereas chills were observed at a similar rate in both groups
- The median time for the first infusion was 0.9 hours shorter in patients who received montelukast
- Because the use of montelukast was limited to a small number of centers, the role of montelukast in reducing IRRs can not be determined from these uncontrolled observations

Table 5. Observed IRRs in Patients With and Without Montelukast Therapy

	Montelukast 10 mg as Pre-Infusion (n=50)	No Montelukast Given as Pre-Infusion (n=298)
IRR rate at first infusion	38.0%	58.5%
Respiratory symptoms	20%	32%
Gastrointestinal symptoms	4%	11%
Chills	14%	14%
Median time for first infusion (hours)	6.7	7.6

Interferenza degli anticorpi monoclonali nella valutazione della risposta

Tutti gli anticorpi possono interferire con l'elettroforesi sierica e con l'immunofissazione:

Daratumumab, Elotuzumab, Isatuximab (SAR650984) e MOR202 sono anticorpi monoclonali IgG

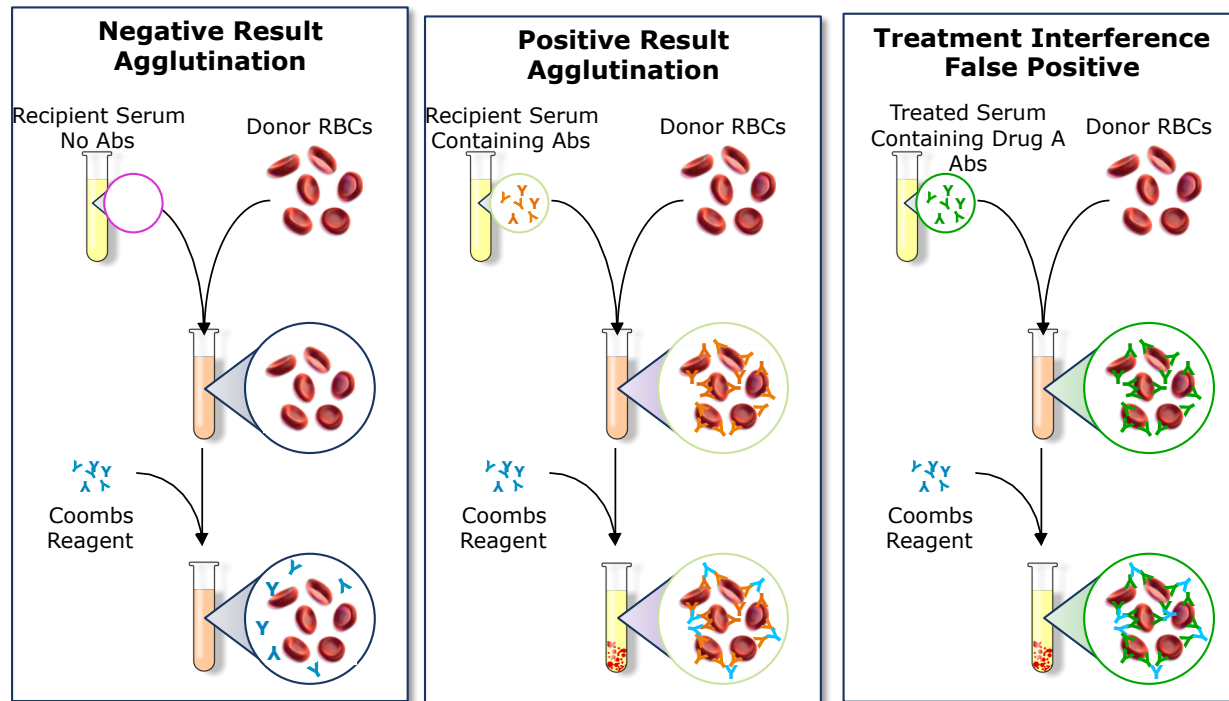
Risulta quindi difficile discernere tra l'anticorpo e le immunoglobuline monoclonali patologiche del paziente

Durie et al. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-1473;
McCudden et al. *Clin Chem*. 2010;56(12):1897-1899;
van de Donk et al. *Blood* 2016 ;127(6):681-695;
McCudden C, et al. *Clin Chem Lab Med* 2016; aop; DOI 10.1515/cclm-2015-1031

Sviluppo di un test per discriminare tra la proteina M e l'anticorpo

- Daratumumab IFE reflex assay (DIRA):
- Incubazione di campioni di siero di pazienti al basale e trattati con daratumumab con o senza un **mAb anti-idiotipo specifico (anti-daratumumab)**
- IFE: all'elettroforesi, daratumumab legato all'anti-idiotipo migra in una zona diversa dalla normale banda gamma della componente monoclonale IgG: in tal modo è possibile distinguere tra il farmaco e la componente monoclonale eventualmente presente

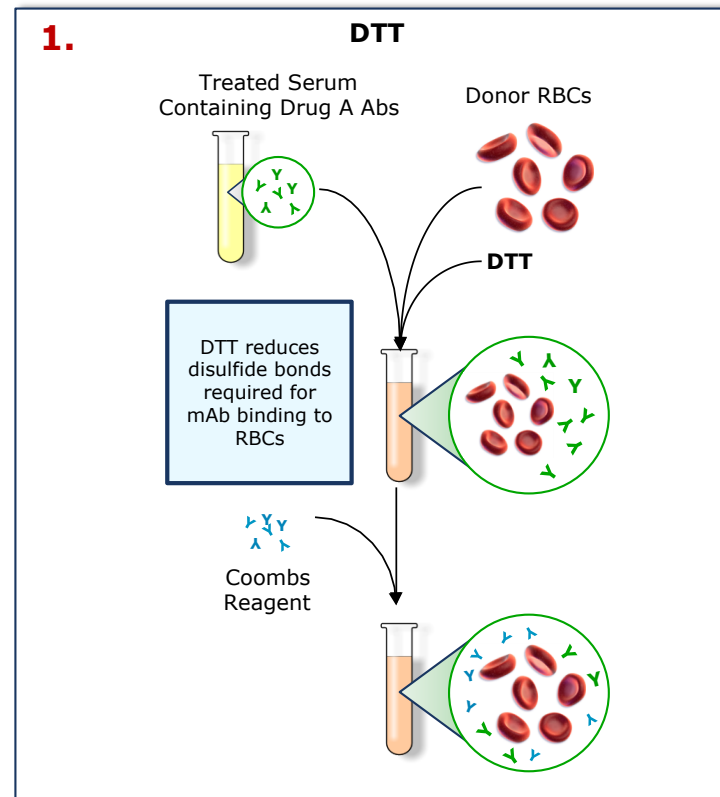
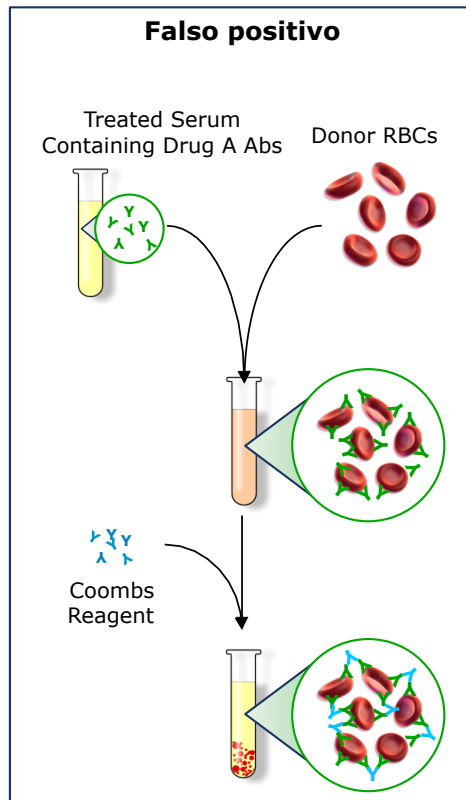
Daratumumab si lega ai globuli rossi e interferisce con i test di compatibilità ematica, tra cui lo screening anticorpale e il crossmatching² (Test di Coombs indiretto) che fanno parte dei test pre-trasfusionali eseguiti di routine



1. de Weers M et al. J Immunol. 2011;186:1840-8.
2. hapuy CI et al. Transfusion. 2015;55(6Pt2):1545-1554.

Potenziali soluzioni alle interferenze

DTT



1. van de Donk Blood 2016;27(6):681-695; 2. van de Donk Immunol Rev 2016;270: 95-112

Potenziiali soluzioni alle interferenze

DTT

Falso positivo

Treated Serum
Containing Drug A Abs Donor RBCs

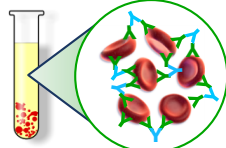
1.

DTT

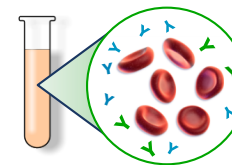
Treated Serum
Containing Drug A Abs Donor RBCs

Poiché anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento DTT², devono essere fornite unità K-negative dopo esclusione o identificazione di alloanticorpi qualora si impieghino

Coombs
Reagent



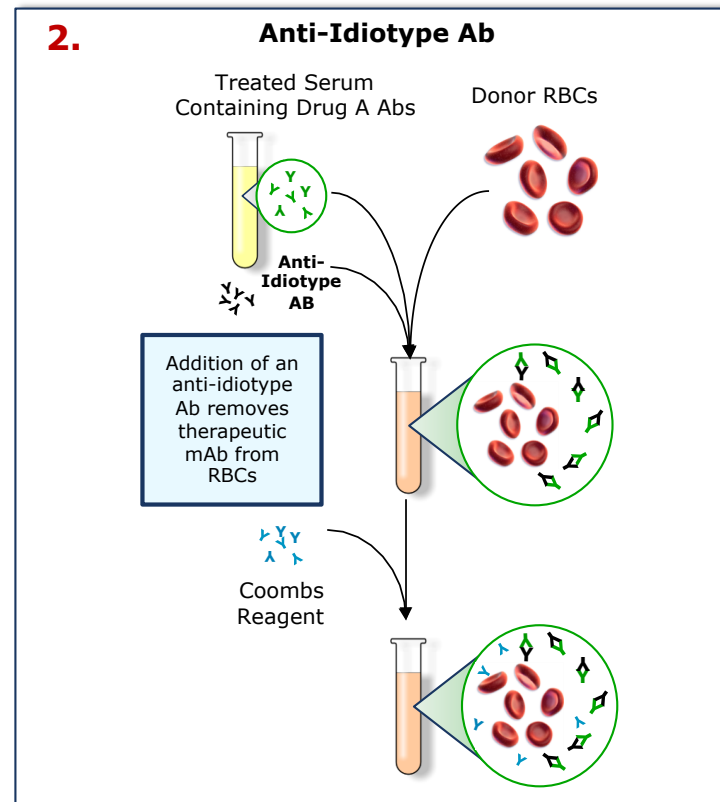
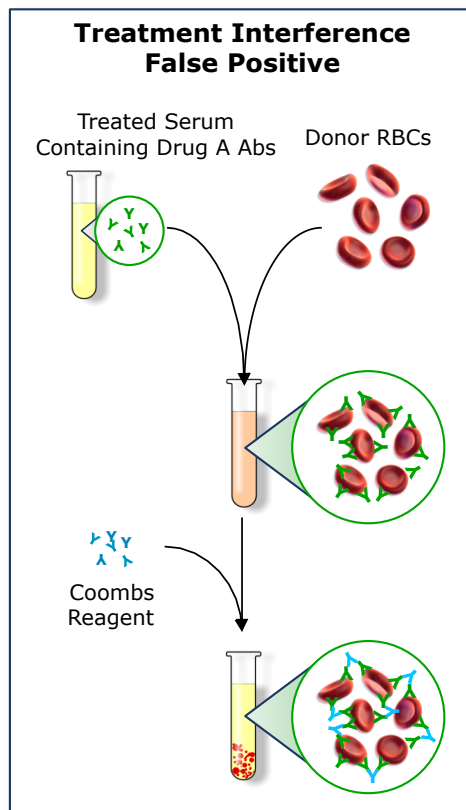
Coombs
Reagent



1. van de Donk Blood 2016;27(6):681-695; 2. van de Donk Immunol Rev 2016;270: 95-112

Potenzioli soluzioni alle interferenze

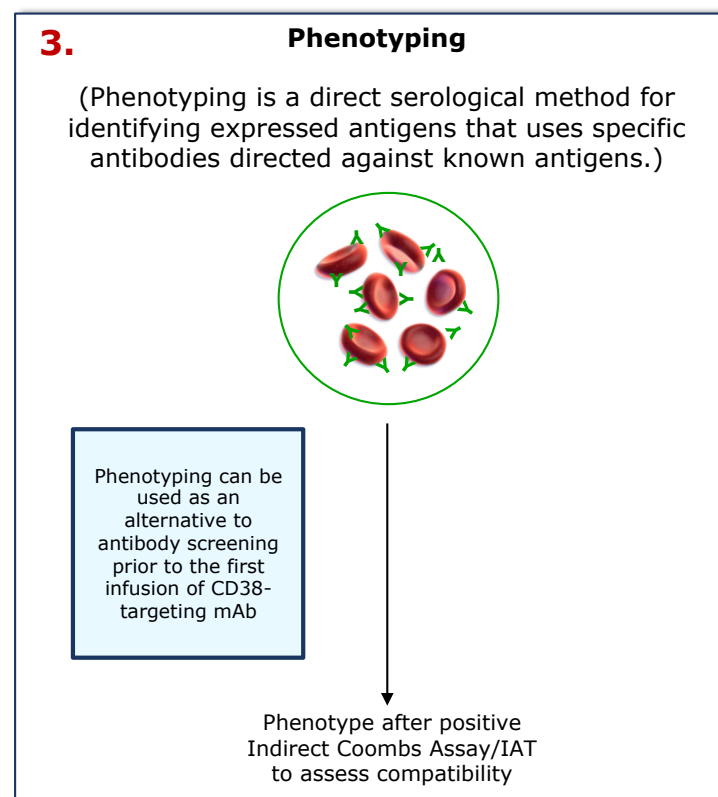
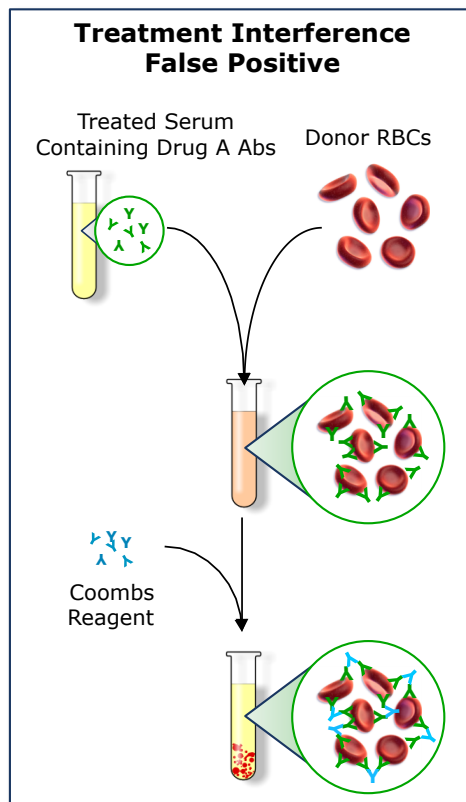
Anti-idiotipo



1. van de Donk Blood 2016;27(6):681-695; 2. van de Donk Immunol Rev 2016;270: 95-112₀

Potenzioli soluzioni alle interferenze

Fenotipo

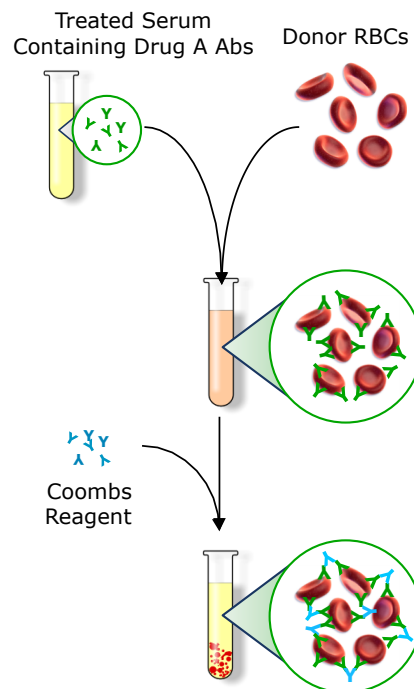


1. van de Donk Blood 2016;27(6):681–695; 2. van de Donk Immunol Rev 2016;270: 95–112

Potenziali soluzioni alle interferenze

Genotipo

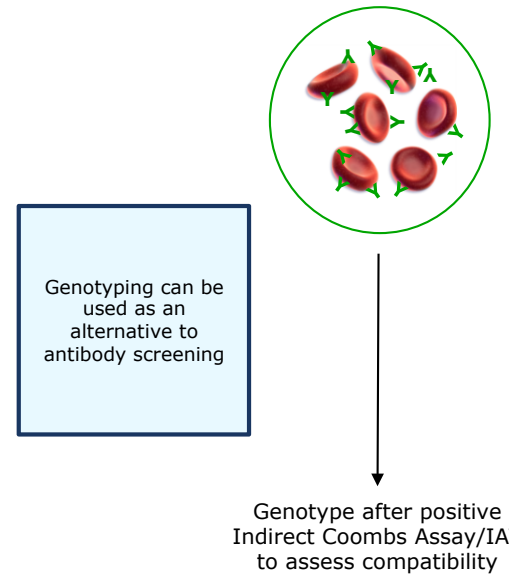
Treatment Interference False Positive



4.

Genotyping

(Genotyping is an indirect method for identifying the antigens that an individual expresses (their phenotype) by assessing the genes that encode those antigens.)



1. van de Donk Blood 2016;27(6):681-695; 2. van de Donk Immunol Rev 2016;270: 95-112

L'interferenza a Daratumumab è clinicamente gestibile

- Daratumumab non interferisce con ABO/RhD
- Non si sono osservate emolisi clinicamente significative nei pazienti trattati con daratumumab,
- I laboratori di immunoematologia e le banche del sangue devono essere informati quando i pazienti sono trattati con anticorpi anti CD38
- Se è necessaria una trasfusione di emergenza, possono essere somministrati globuli rossi ABO/RhD-compatibili non-cross-matched secondo la prassi della banca del sangue locale
- Una volta che il trattamento con daratumumab viene interrotto, la pan-agglutinazione può persistere, pur variando da paziente a paziente, fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione di daratumumab¹. Pertanto, i pazienti devono portare le informazioni riguardanti questa problematica per 6 mesi dopo che il trattamento è terminato

CONCLUSIONI

- L'effetto collaterale principale per i MoAbs sono le IRRs. E' importante valutare precocemente i sintomi anche lievi e gestirli in modo appropriato per evitare interruzioni inadeguate
- Raramente, comunque, si osservano reazioni così severe da portare alla sospensione definitiva del trattamento
- Una particolare attenzione deve essere riservata ai pazienti con storia di malattia polmonare, come BPCO o asma, che presentano un rischio maggiore di broncospasmi
- Bisogna ricordarsi di considerare la possibile interferenza degli MoAb con la componente monoclonale di tipo IgG quando si valuta la risposta al trattamento
- Tenuto conto della possibile interferenza con i test di compatibilità ematica, fino a 6 mesi dopo la sospensione del Daratumumab, bisogna mantenere una stretta collaborazione con i centri trasfusionali
- E' indicato iniziare la profilassi antivirale per prevenire la riattivazione di herpes zoster entro 1 settimana dall'inizio del daratumumab e proseguire per 3 mesi dopo il trattamento