

EVENTO REL
Rete Ematologica Lombarda

Immunoterapia nel Mieloma Multiplo e nel Linfoma di Hodgkin



Cafro Anna Maria

9 novembre 2017

***ASST Grande Ospedale
Metropolitano, Niguarda
Milano***

Donna, 1958, infermiera

Anamnesi Personale

- Ipotiroidismo
- Negativa per patologie cardiovascolari , diabete, ipertensione
- Fratria : un fratello

Anamnesi oncoematologica

- 1991 diagnosi di MGUS Ig G kappa BJ
- **2005 evoluzione in MM sintomatico** : anemia (Hb 10 g/dl) e lesioni litiche (a livello vertebrale)

Staging per Mieloma

- BOM : plasmacellule =60% MIBCD38 2%
- Citogenetica : 46XX
- FISH: monosomia 13q nel 60% dei nuclei
Nel 60% dei nuclei presenza di trisomia 11q13
Assenza di t(11;14)(q13;q32)
- RMN rachide smd: lesioni in D6,D7,D8,L4
- EE: Hb 10 g/dl ELF siero : CM 4.5 g/dl IgG 4570 mg/dl B2M 3.5 mg/dl

Donna, 1958, infermiera

Diagnosi di MM Ig G kappa BJ positiva, D-S IIA, ISS1

Trattamento Induzione: (da agosto 2005 a febbraio 2006)

- DAV per 4 cicli complicata da neuropatia da vincristina
- Talidomide 100 mg : sospesa per eruzione cutanea bollosa
- DCEP x2 cicli e raccolta PBSC : 2.5×10^6 /kgCD34+

Rivalutazione di malattia: risposta parziale (marzo 2006)

- BOM :PC 40%:
- RMN rachide smd: stabile
- CM in incremento della CM 1.8 g/dl Ig G 2170mg/dl

Trattamento di salvataggio : MP (da maggio 2006-agosto 2006) ottenendo minima riduzione della CM

Tipizzazione fratello : HLA compatibile

Trapianto allogenico da fratello HLA compatibile(15/9/2006)

- Condizionamento CTX (60mg/kg)-TBI (12 Gy per 3 gg); profilassi GVHD con CPSA
- Complicanze : FUO, TVv giugulare interna dx, riattivazione CMV,HSV al cuoio capelluto
- +100 gg: Plasmocitosi midollare :5-8%;
Chimerismo completo
assenza di GVHD, ELF siero : CM di lieve entità

2007 incremento della componente monoclonale e delle plasmacellule a livello midollare, assenza di GVHD

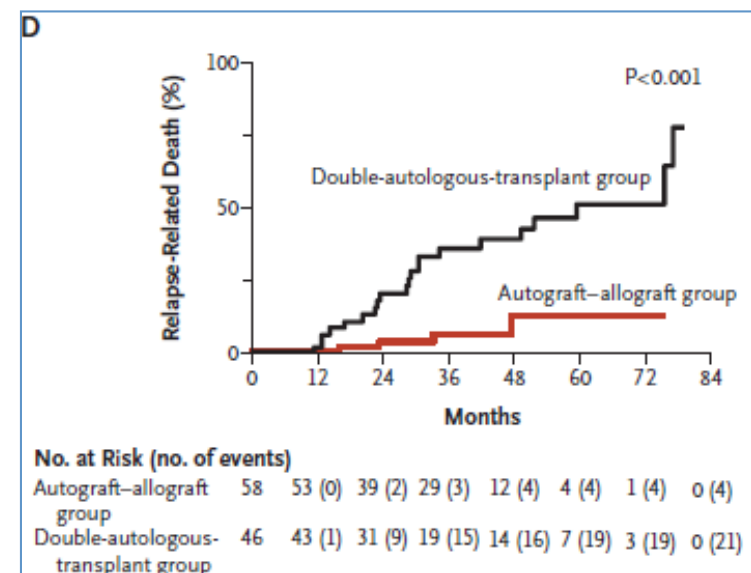
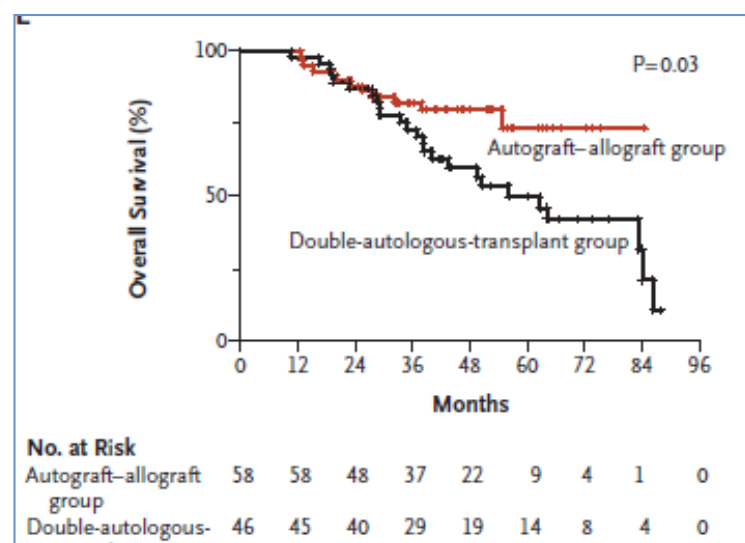
- BOM :PC 35%: citogenetica : 46XY
- RX scheletro : stabile
- CM 0.9 g/dl Proteinuria 24 ore :0.1 g/24ore

DLI per 6 infusioni (gennaio2008-novembre2008)

ORIGINAL ARTICLE

A Comparison of Allografting with Autografting for Newly Diagnosed Myeloma

Benedetto Bruno, M.D., Ph.D., Marcello Rotta, M.D., Francesca Patriarca, M.D., Nicola Mordini, M.D., Bernardino Allione, M.D., Fabrizio Carnevale-Schianca, M.D., Luisa Giaccone, M.D., Roberto Sorasio, M.D., Paola Omedè, B.Sc., Ileana Baldi, B.Sc., Sara Brighen, M.D., Massimo Massaia, M.D., Massimo Aglietta, M.D., Alessandro Levis, M.D., Andrea Gallamini, M.D., Renato Fanin, M.D., Antonio Palumbo, M.D., Rainer Storb, M.D., Giovannino Ciccone, M.D., Ph.D., and Mario Boccadoro, M.D.



Recidiva di malattia (febbraio 2009)

- RX scheletro : esiti di frattura VII costa ds
- PET : focalità in D6 D7D9D10 L4 cresta iliaca ant dx
- BOM : PC 60%
- EE : urea, beta2microglobulina, albumina nella norma; proteine totali 10.6 g/dL, s-CM 3.8 g/dl IgG 5220 mg/dL; proteinuria 0.25 g/L, dosaggio catene leggere kappaurine 256 mg/L; leucociti $8.5 \times 10^9/L$; emoglobina 10.9 g/dL,

Terapia salvataggio : Lenalidomide 25 mg +Dex totale di 36 cicli (giugno 2006-dicembre2013)

- BOM :progressiva riduzione PC (60%>40%>15%)
- citogenetica : 46XY/57 X,-X,+2,+3,+add(99)+11+12,+add(14)+19 may2+ mar3+ >>> 46XY del(20)(q11q13)
- FISH :monosomia 13q14, segnale di Ibridazione cr X , perdita del cromosoma Y
- Situazione scheletrica (RMN e PET): stabile
- CM 1.4 g/dl Proteinuria 24 ore :0.1 g/24ore. Non anemia non ipercalcemia Beta2M 2.2 mg/dl

Recidiva di malattia marzo 2013: malattia extramidollare

- **Tc massiccio facciale** : massa mandibolare sx , lesioni litiche in diversi metameri cervicali
- **PET** : positiva alla scapola sx , massa perimandibolare dx con associata lesione litica , V costa sx con infiltrazione parete toracica ed polmone limitrofi, VII dx-sx .IX sx lldx e X costa sx.
Focalità al rachide:C7(tessuto patologico che si estendeva nel canale rachideo) D2 D5 L4 ala iliaca bilaterale sovracetabolare sx
- RMN rachide lesione in C7 con tessuto parenchimatoso che invade il canale vertebrale , piccole localizzazioni in C4 C5, arcoo posteriore D4 e soma D5e D11 D12 e L2 L4
- **BOM :plasmacellule pari al 60% CD138/MIB1<2%**
- s-CM: PT 10.6 G/dl CM 4.7 g/dl Ig G 5821g/dl U- ELF proteinuria 0.6 g/24h
- FLC kappa 93.30 lambda 0.15 mg/dl ratio 622
- Hb 9.1 g/dl LDH 206 U/l

Terapia salvataggio: VMP per 5 cicli e poi PAD per 4 cicli

aprile 2013 – luglio 2013: VMP bisettimanale : riduzione della massa mandibolare , ma incremento delle lesioni a livello vertebrale . Non più evidente la lesione parenchimatosa paravertebrale – CM siero 2. 1 g/dl Ig g 2909 mg/dl BJ 0,31 g/24 ore

luglio 2013-novembre2013): PAD : RP

gennaio 2014 : RT a livello mandibolare con 25 Gy in 5 sedute

- RMN massiccio facciale e RMN rachide >:Riduzione delle masse a livello mandibolare e scomparsa di tessuto in C7 . Persistenza di captazione nelle altre sedi anche se la captazione appare ridotta
- EE : CM di lieve entità(1.2 g/dl) lieve anemia (Hb 11 g/dl) non altri esami di malattia alterati in modo significativo

Recidiva di malattia agosto 2014: incremento CM

- EE: CM 3,3 g/dl IgG 4000mg/dl B2M 3.3bg/dl Non anemia non alterazioni della funzione renale e della calcemia
- PET : evidenza nuova lesione osso iliaco sx, per il resto stabile
- RMN rachide : nuove localizzazioni a livello cervicale con tessuto patologico paravertebrale in C3-C4 e dorsali. Deformazione metmeri dorsali e L1 , frattura sternale

Terapia salvataggio :

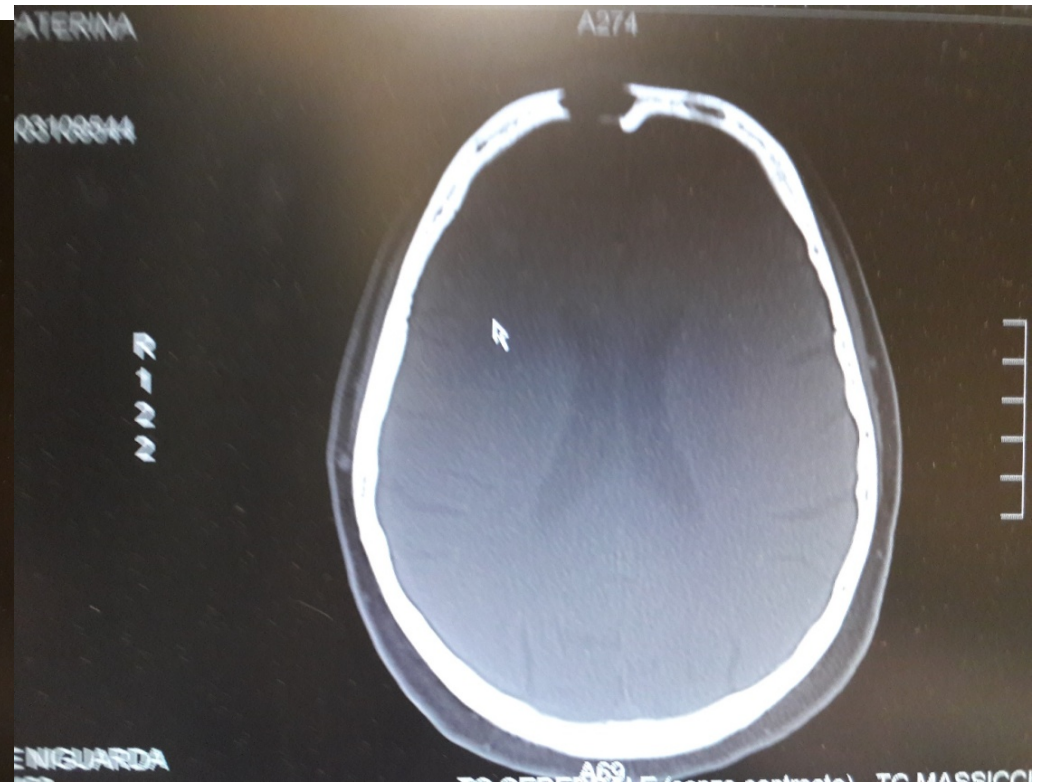
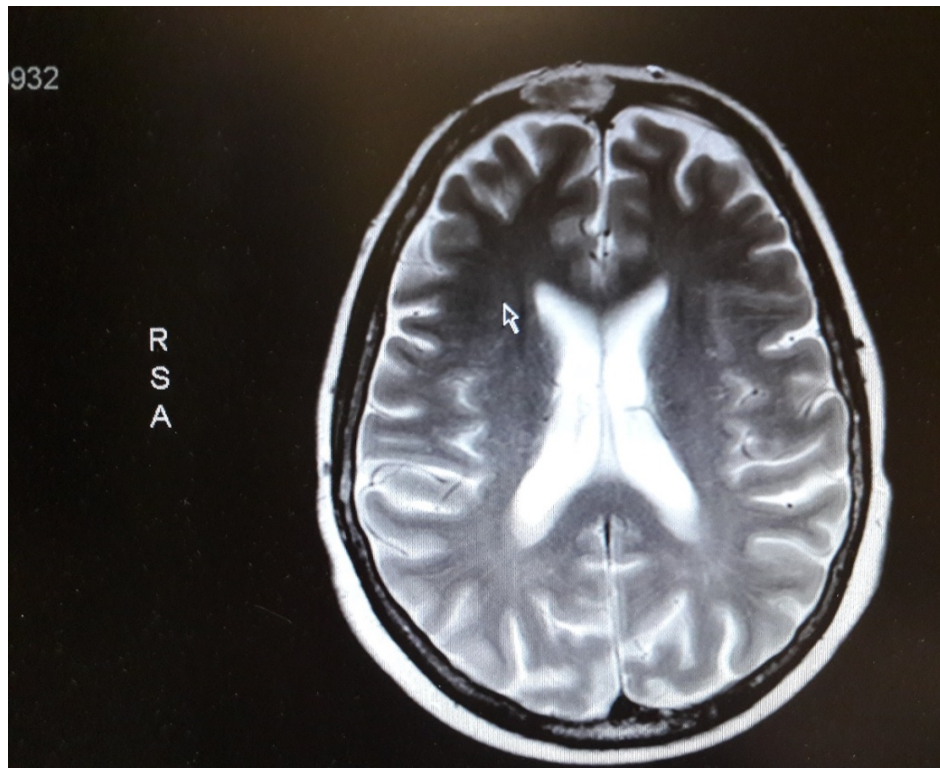
VELDEX per 8 cicli (agosto 2014 a maggio 2015): PR

- Bom 15% plasmacellule MIB 3-4%
- Citogenetica : 46XY del 20
- EE: Hb9.2 g/dl LDH 333U/l CM siero : 2.5 g/dl
- FLC ratio 92

protocollo EMN 07 :Karfilzomib + Pomalidomide + desametasone

(luglio 2015 a maggio 2016) : totale di 9 cicli KPOMDEX + 3 cicli mantenimento con Pomalidomide (giugno 2016 a ottobre2016)

- Ipertensione polmonare
- **Progressione di malattia con lesione extramidollare** (ampia erosione a livello della teca cranica e tessuto patologico sottocutaneo a livello frontale)
- CM siero 1.2 g/dl Ig G 1788 mg/dl no anemia , non IR



Terapia salvataggio :

Benda + soldesam per 2 cicli (dicembre 2016): PD

Protocolli attivi : non eleggibile per pregresso Tx allogenico

Chemioterapia : CHOP 21 (VCR ridotta) per 5 cicli (febbraio 2017 a giugno 2017): stabilizzazione

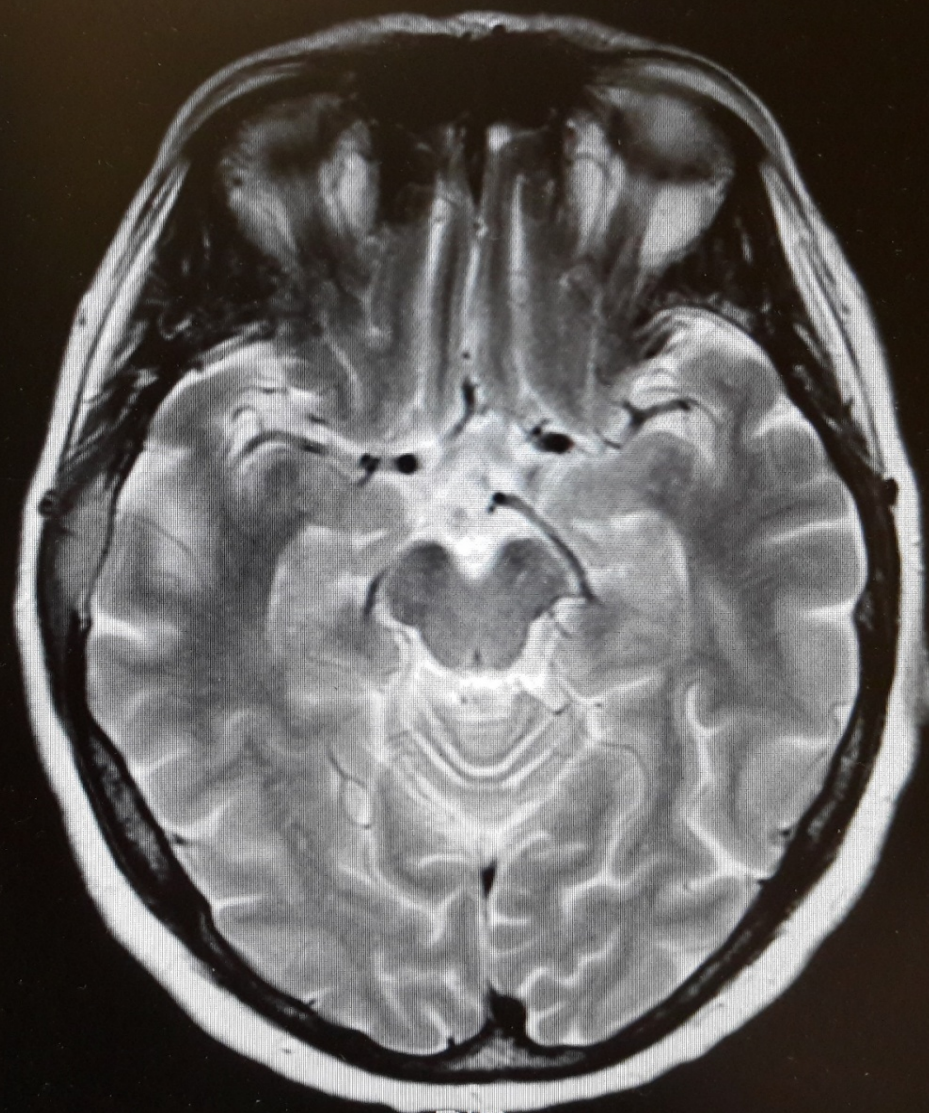
- Agosto 2017: comparsa di lesione parietale dx .
Esegue boli di steroide

ERINA

259932

R
S
A

L
P



rdc

dir

FM ref

Settembre 2017

Paziente di 58 aa mieloma Ig G k BJ positiva, , viva a 11 anni da AlloTx ,malattia extramidollare estesa, sottoposta a plurimi trattamenti(>5 linee)

ECOG = 0

Paziente vive da sola , autosufficiente

Sintomatica per algie al rachide

Non presenta diatesi infettiva

Paziente che non appare eleggibile a protocolli attivi (anche di fase I/II)

Parametri di malattia :

EE (14/9/2017) : GB 5030/mmc Hb 8.7 g/dl plts 174.000/mmc N 1630/mmc LDH 173 U/l

fosfatasi alcalina 69U/l funzione epatica nei limiti

s- ELF : proteine totali : 10.3 g/dl albumina 3.46g/dl s- CM 4.6 g/dl Ig G 5842 mg/dl Ig A 13 mg/dl Ig M 10 mg/dl

u-ELF urine : 0.3 g/24 ore

RMN encefalo e massiccio facciale : incremento della lesione parietale dx , stabile la lesione frontale anteriore , entrambi interessano la teca cranica a tutto spessore , la lesione parietale si estende ai tessuti molli e in sede intracranica infiltrando la dura . Non alterazione degli emisferi cerebrali

Tac LD: : multiple alterazioni osteolitiche in tutti i segmenti scheletrici , incremento delle lesioni alla teca cranica (sede frontale di 24 mm) e temporale ds (27 mm) con tumefazione dei tessuti molli in sede extracranica e intracranica , stabili le lesioni in sede cervicale , deformazione di T12 e L2 e L5 da crollo recente . Nuove lesioni alla spina scapolare dx (22mm) e ala iliac a dx (18 mm) , incremento lesione in regione scapolare sx

Che fare? :

1. Si avvia la paziente a palliazione ?
2. Si avvia la paziente a trattamento immunoterapico?

La scelta dell'immunoterapia

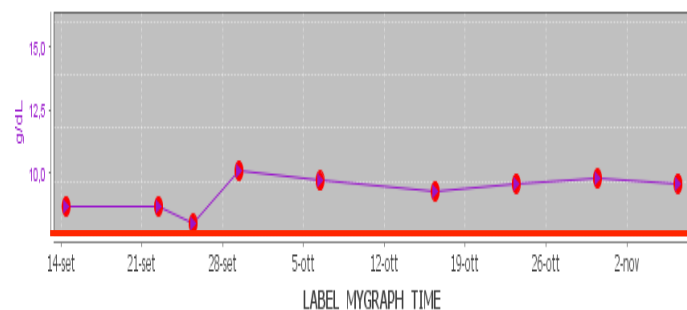
1. Elotuzumumab + RD ?
2. Daratumumab?

La ns scelta è stata quella di avviare la paziente a nuovo trattamento utilizzando Daratumumab

18/9/2017 inizia I ciclo di Daratumumab , in regime MAC

- Dose : 16 mg/kg ev una volta alla settimana
- Eseguita tipizzazione fenotipica del gruppo sanguigno
- Premedicazione con urbason 100 mg , paracetamolo 1000 mg, trimeton 1fl ev , un 'ora prima dell'infusione di daratumumab
- Inizia infusione secondo linee guida : velocità di 50 ml/ora ed incrementa fino a 200 ml/ora massima , volume di infusione di 1000 ml
- **I somministrazione dura circa 8 ore** : interruzione per circa un'ora perché la paziente accusa tosse secca e senso di ostruzione nasale . Trattamento con idrocortisone e poi ripreso il trattamento senza alcun problema
- La 2° somministrazione dura circa 4 ore
- Paziente riferisce la comparsa di algie ossee nei giorni successivi al trattamento e astenia
- Ad oggi eseguite 8 infusioni (ultima il 6/11)

Valutazione “in itinere” dopo 4 somministrazioni di Daratunumab

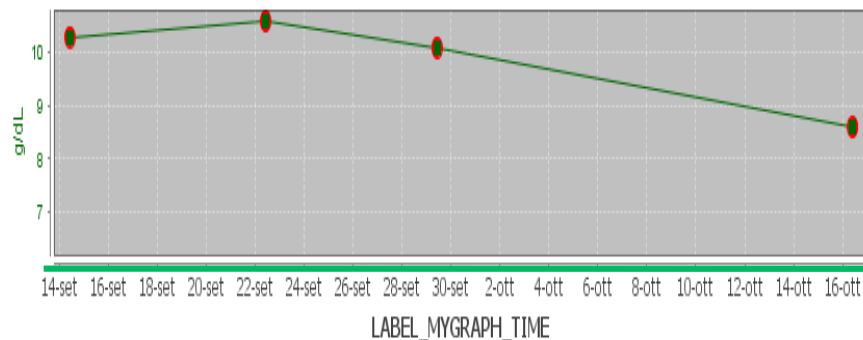
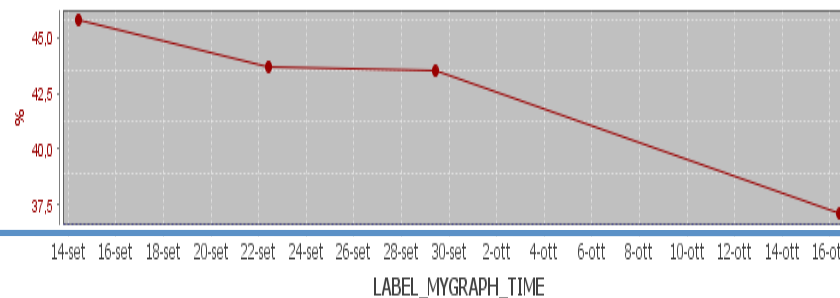


Hb pre Dara= 8.7 g/dl

Hb post 4 infusioni = 9.3 g/dl

sCM = 4.7 g/dl

sCM post 4 infusioni =3.1g/dl

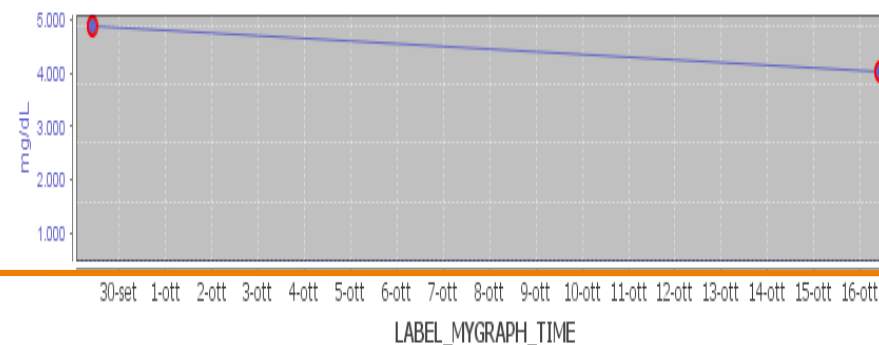


sPr Tot . 10.3 g/dl

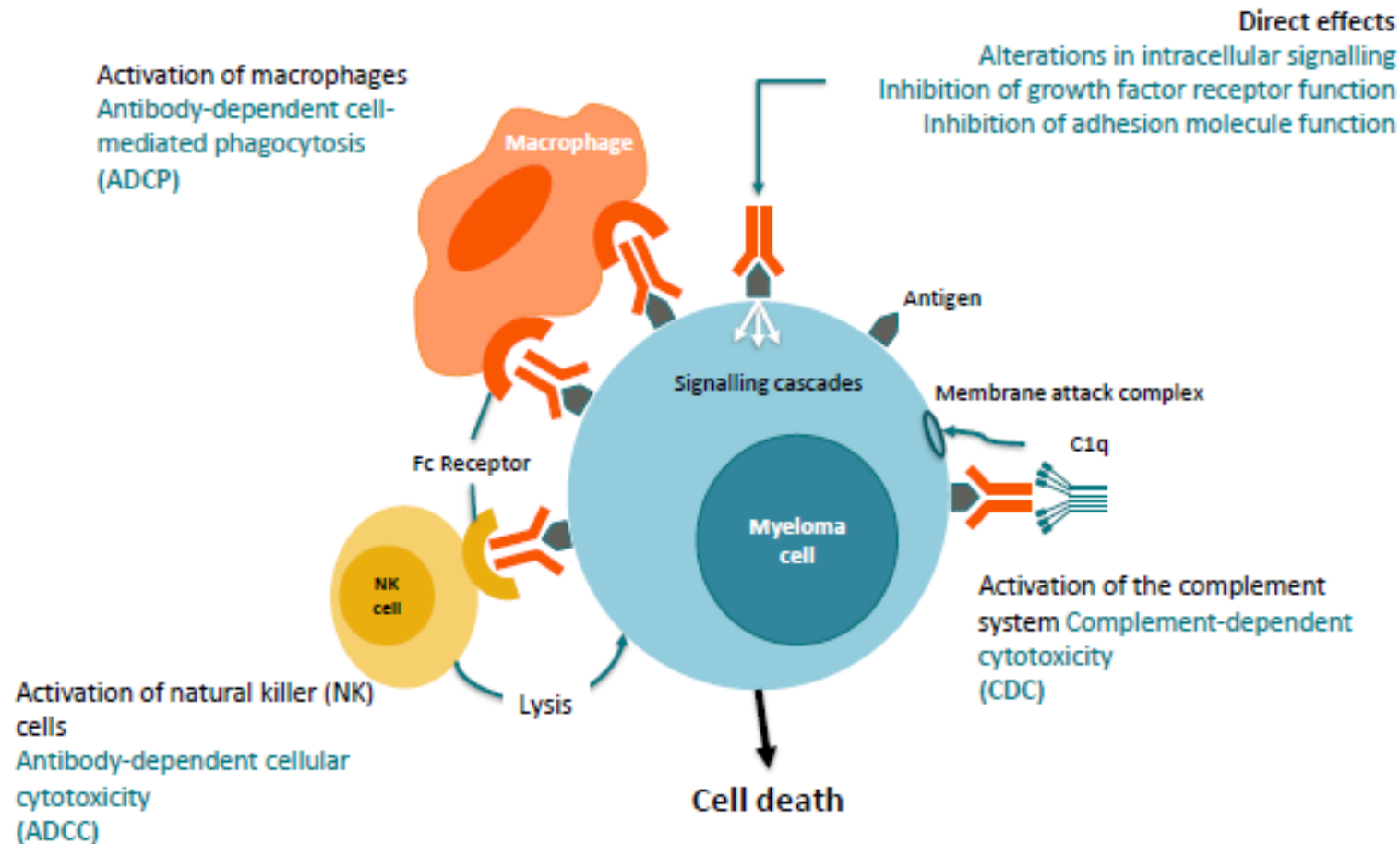
sPr.Tot post 4 infusioni =8.6g/dl

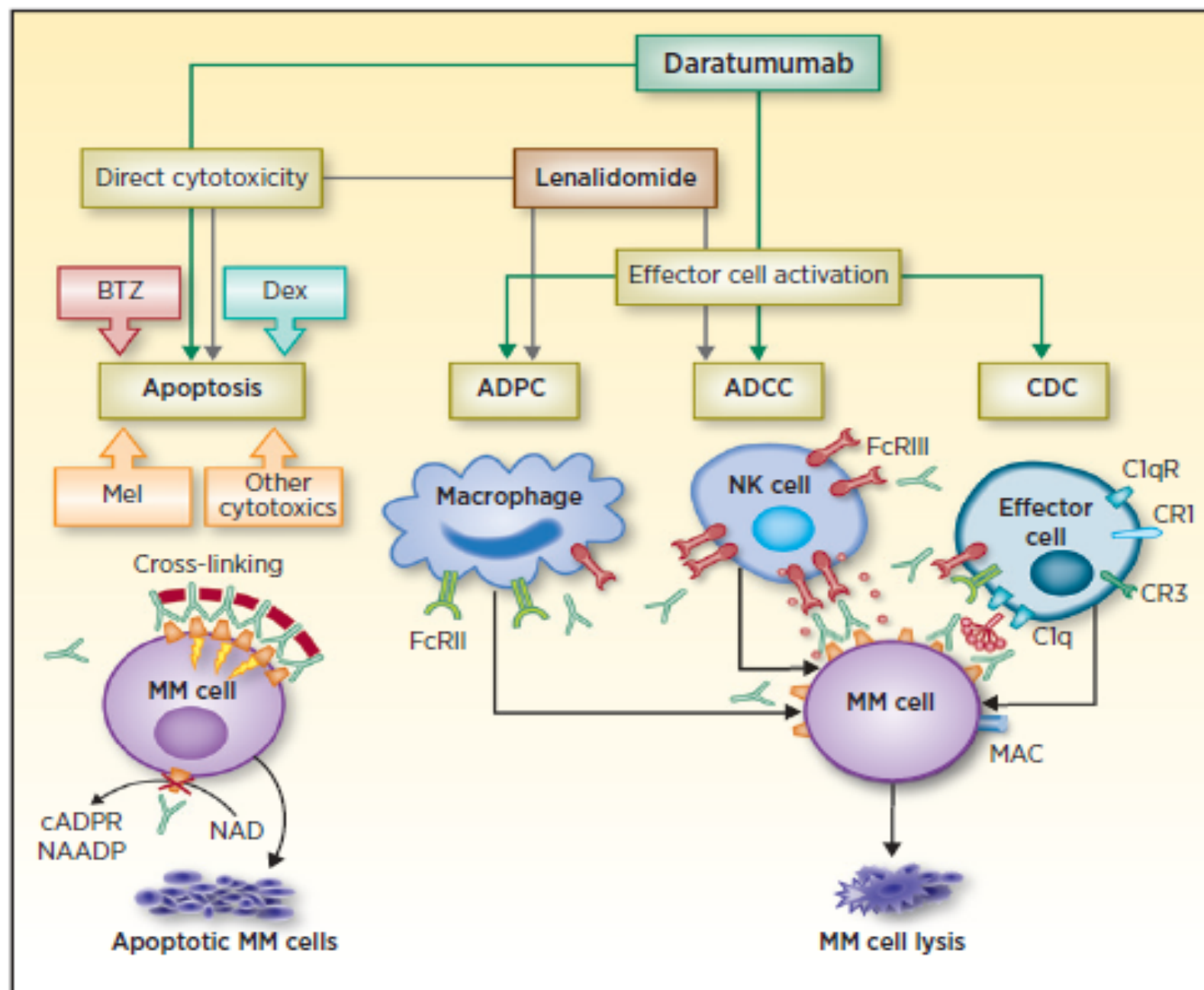
Ig G =5842mg/dl

Ig G post 4 infusioni =4000 mg/dl



Monoclonal antibodies act through different modes of action in MM



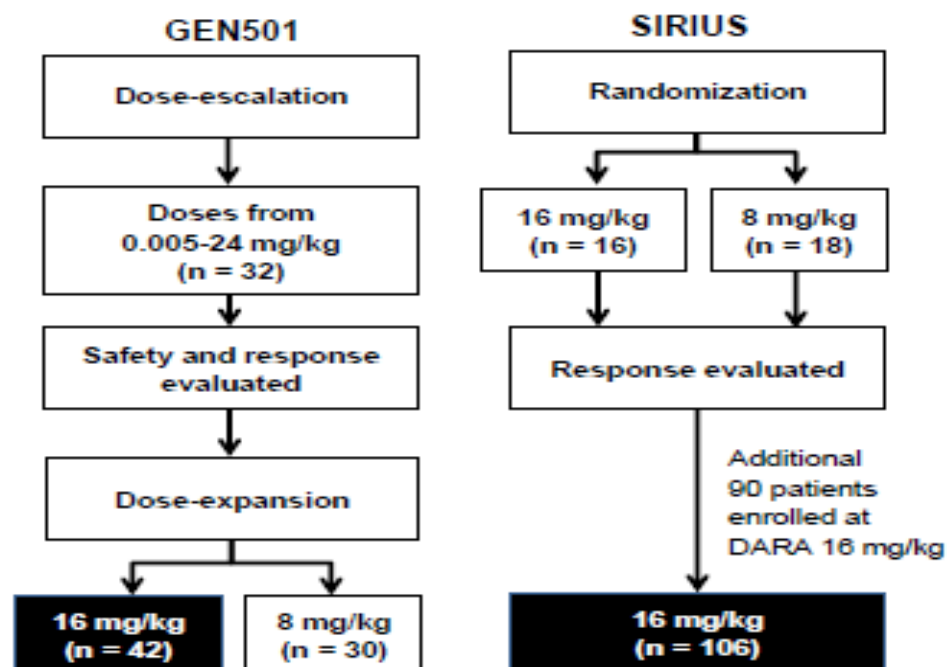


Daratumumab monotherapy in MMRR: GEN501 and MM2002 (Sirius)

Study	Population	Phase	Intervention	Response
Single agent				
GEN501 ²⁵	Relapsed/refractory; ≥2 prior lines	I/2	Part 2 schedules A, B, C: DARA at 8 mg/kg, eight weekly infusions, then twice/month D, E: 16 mg/kg, 3-week washout after first infusion to collect PK data; then weekly DARA ×7 weeks, then twice monthly ×7 weeks All patients received monthly infusions thereafter until PD/toxicity	Part 2, 16 mg/kg (n=42) ORR 36% 2 CR 2 VGPR 11 PR
SIRIUS ²⁶	Relapsed/refractory; ≥2 prior lines	2	DARA 16 mg/kg per week for 8 weeks (cycles 1 and 2), then every 2 weeks for 16 weeks (cycles 3–6), every 4 weeks thereafter	16 mg/kg dose (n=106) ORR 29.2% 3 sCR 10 VGPR 18 PR

Median follow-up of
20.7 months

Lokhorst HM, *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-1219
Lonial S. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-1560.



**16 mg/kg
N = 148**

Median follow-up of 14.8 months

Schedule	Weeks
Weekly	Weeks 1 to 8
Every two weeks	Weeks 9 to 24
Every four weeks	Week 25 onwards until disease progression

MMY2002 SIRIUS Duration of infusion (hr)	1 st Infusion n = 106	2 nd Infusion n = 104	Subsequent Infusions n = 103
Median	7.0	4.2	3.4
Range	1.5-14.3	2.7-8.5	1.1-6.7

Baseline characteristics

	GEN501, Part 2 n = 42	16 mg/kg SIRIUS n = 106	Combined N = 148
Median (range) age, y	64.0 (44-76)	63.5 (31-84)	64 (31-84)
≥65 years of age, n (%)	20 (48)	48 (45)	68 (46)
Female/male sex, %	36/64	51/49	53/47
ECOG score, n (%)			
0	12 (29)	29 (27)	41 (28)
1	28 (67)	69 (65)	97 (66)
2	2 (5)	8 (8)	10 (7)
→ Median (range) time since diagnosis, y	5.8 (0.8-23.7)	4.8 (1.1-23.8)	5.1 (0.8-23.8)
→ Median (range) number of prior lines of tx	4 (2-12)	5 (2-14)	5 (2-14)
>3 prior lines of therapy, n (%)	26 (62)	87 (82)	113 (76)
Prior ASCT, n (%)	31 (74)	85 (80)	116 (78)
Prior PI, n (%)	42 (100)	106 (100)	148 (100)
Bortezomib	42 (100)	105 (99)	147 (99)
Carfilzomib	8 (19)	53 (50)	61 (41)
Prior IMiD, n (%)	40 (95)	106 (100)	146 (99)
Lenalidomide	40 (95)	105 (99)	145 (98)
Pomalidomide	15 (36)	67 (63)	82 (55)
Thalidomide	19 (45)	47 (44)	66 (45)

MMRR refractory status among pts receiving Daratumumab 16mg/kg

Refractory to, n (%)	16 mg/kg		
	GEN501, Part 2 n = 42	SIRIUS n = 106	Combined N = 148
Last line of therapy	32 (76)	103 (97)	135 (91)
Both PI and IMiD	27 (64)	101 (95)	128 (86)
PI only	3 (7)	3 (3)	6 (4)
IMiD only	4 (10)	1 (1)	5 (3)
PI + IMiD + alkylating agent	21 (50)	79 (75)	100 (68)
Bortezomib	30 (71)	95 (90)	125 (84)
Carfilzomib	7 (17)	51 (48)	58 (39)
Lenalidomide	31 (74)	93 (88)	124 (84)
Pomalidomide	15 (36)	67 (63)	82 (55)
Thalidomide	12 (29)	29 (27)	41 (28)
Alkylating agent only	25 (60)	82 (77)	107 (72)

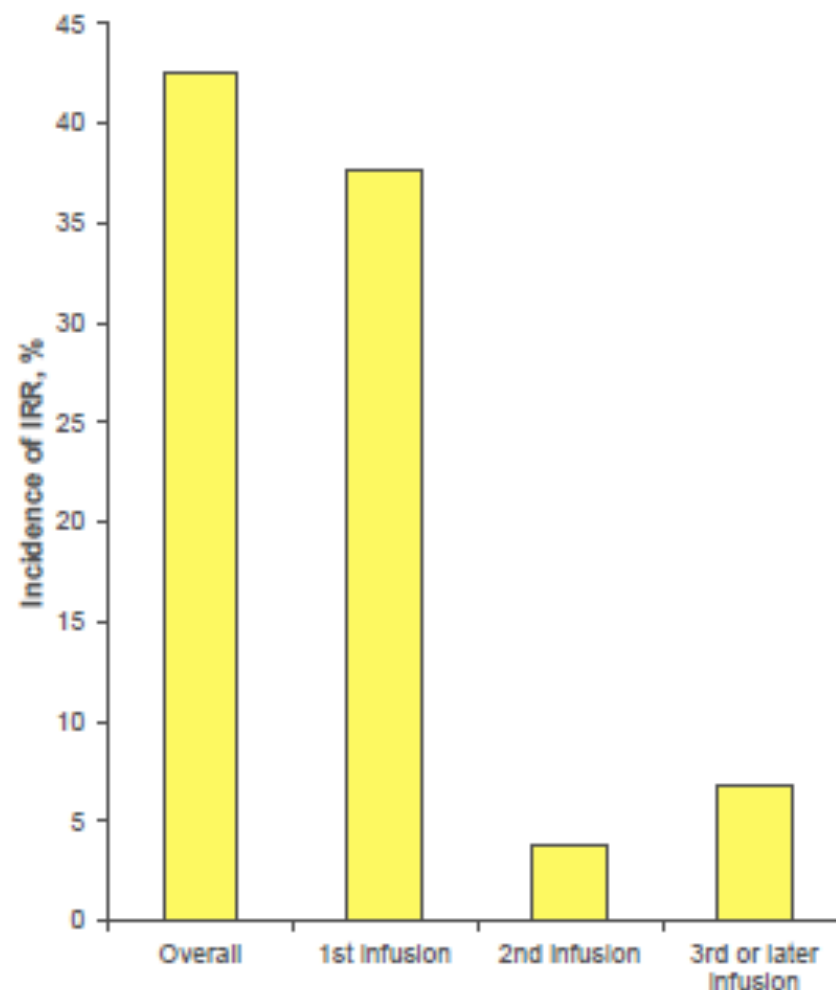
Incidence and severity of most common ($\geq 20\%$) TEAEs

	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)

TEAE, treatment-emergent adverse event.

MMY2002 Infusion-related Reactions (IRRs)

- Occurred in 43% of patients
- Predominantly Grade 1 or 2
 - Grade 3: 5%; no Grade 4
- >90% of IRRs occurred during the first infusion
- 7% of patients had an IRR at >1 infusion
- Most common IRRs included nasal congestion (12%); throat irritation (7%); cough, dyspnea, chills, and vomiting (6% each)
- No patients discontinued treatment due to IRRs

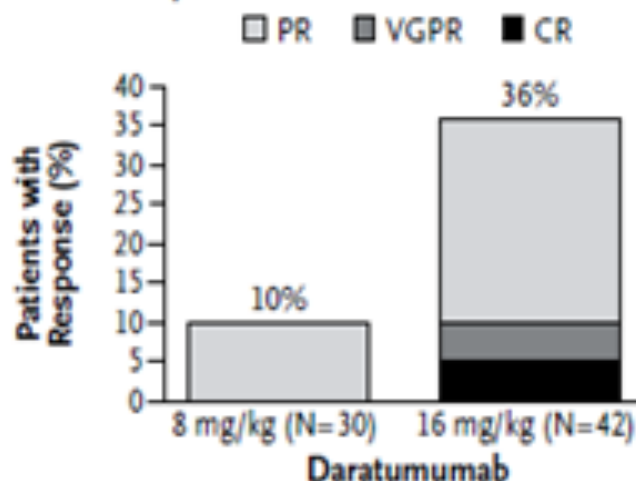


Lonial S, Lancet 2016

Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma

H.M. Lokhorst, T. Plesner, J.P. Laubach, H. Nahi, P. Gimsing, M. Hansson, M.C. Minnema, U. Lassen, J. Krejci, A. Palumbo, N.W.C.J. van de Donk, T. Ahmadi, I. Khan, C.M. Uhlar, J. Wang, A.K. Sasser, N. Losic, S. Lisby, N. Brun, and P.G. Richardson

A Overall Response Rate



	Approximate response rate	Median progression-free survival (months, 95% CI)
Single agent		
Daratumumab*	30%	3.7 (2.8-4.6)
Doublet		
Pomalidomide-dexamethasone*	30%	4.0 (3.6-4.7)
Triplets		
Panobinostat, bortezomib, dexamethasone†	60%	12.0 (10.3-12.9)
Elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone†	80%	19.4 (16.6-22.2)
Ixazomib, lenalidomide, dexamethasone†	80%	20.6 (NR)
Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone†	85%	26.3 (23.3-30.5)

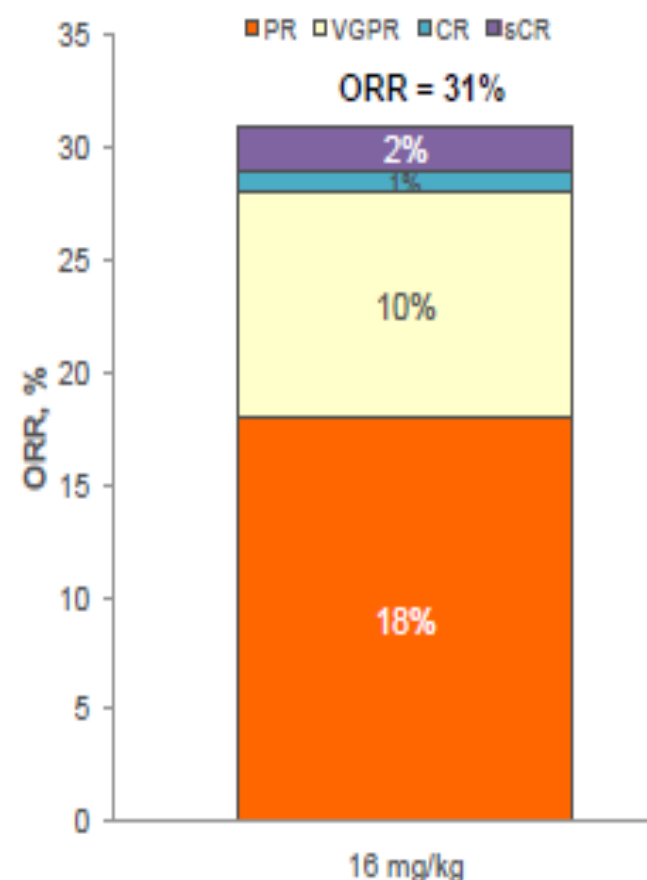
NR=not reported. *Relapsed and refractory multiple myeloma. †Relapsed multiple myeloma.

*****New regimens for the treatment of multiple myeloma¹²

Efficacy in Combined Analysis

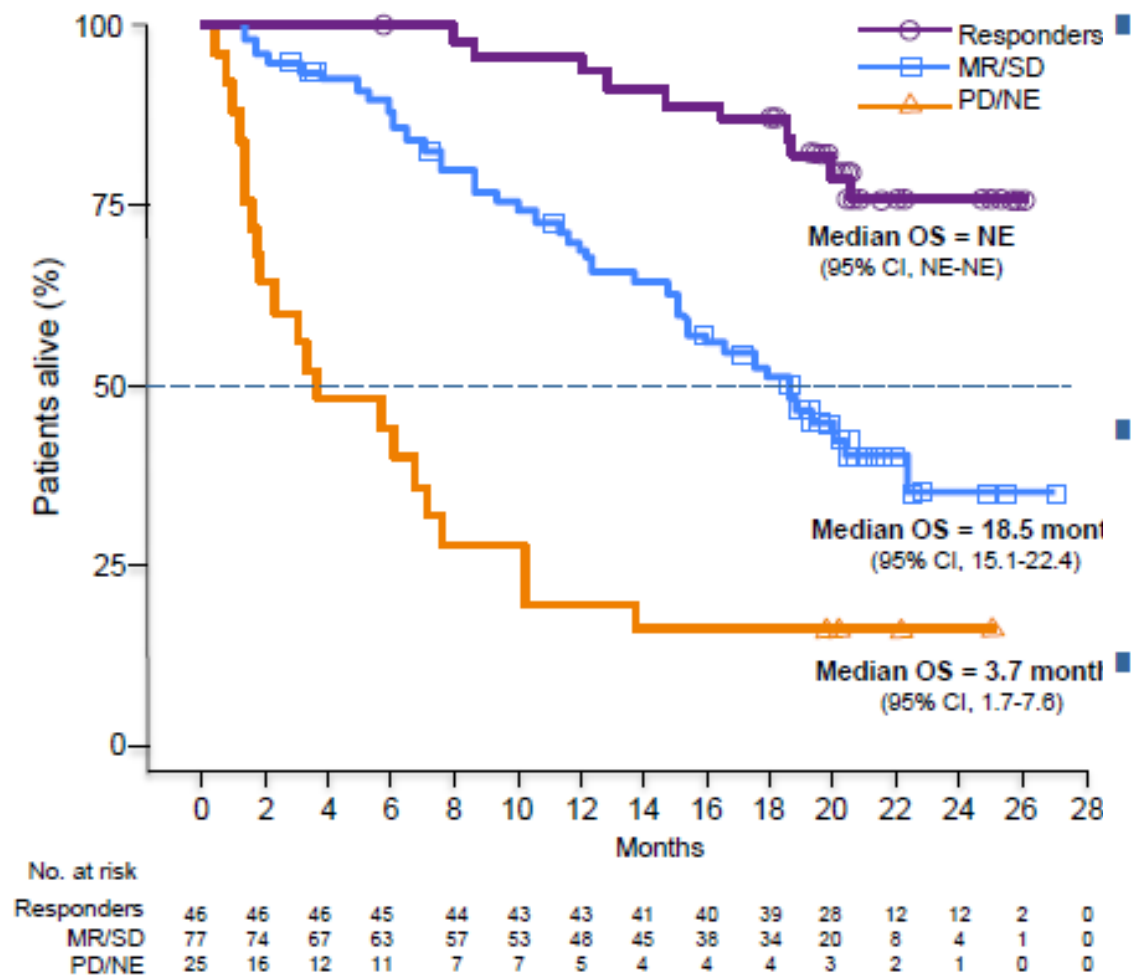
	16 mg/kg (N = 148)	
	n (%)	95% CI
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)	46 (31)	23.7-39.2
Best response		
sCR	3 (2)	0.4-5.8
CR	2 (1)	0.2-4.8
VGPR	14 (10)	5.3-15.4
PR	27 (18)	12.4-25.4
MR	9 (6)	2.8-11.2
SD	68 (46)	37.7-54.3
PD	18 (12)	7.4-18.5
NE	7 (5)	1.9-9.5
VGPR or better (sCR+CR+VGPR)	19 (13)	7.9-19.3
CR or better (sCR+CR)	5 (3)	1.1-7.7

CBR
83%



- **ORR = 31%**
- **CBR = 83% → OS benefit observed also in SD/MR pts**
- ORR was consistent in subgroups including age, number of prior lines of therapy, refractory status, or renal function

OS in the combined daratumumab 16 mg/kg stratified by response category



■ Patients received a median of 5 prior lines of therapy

- 86.5% of patients were double refractory to a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD)³

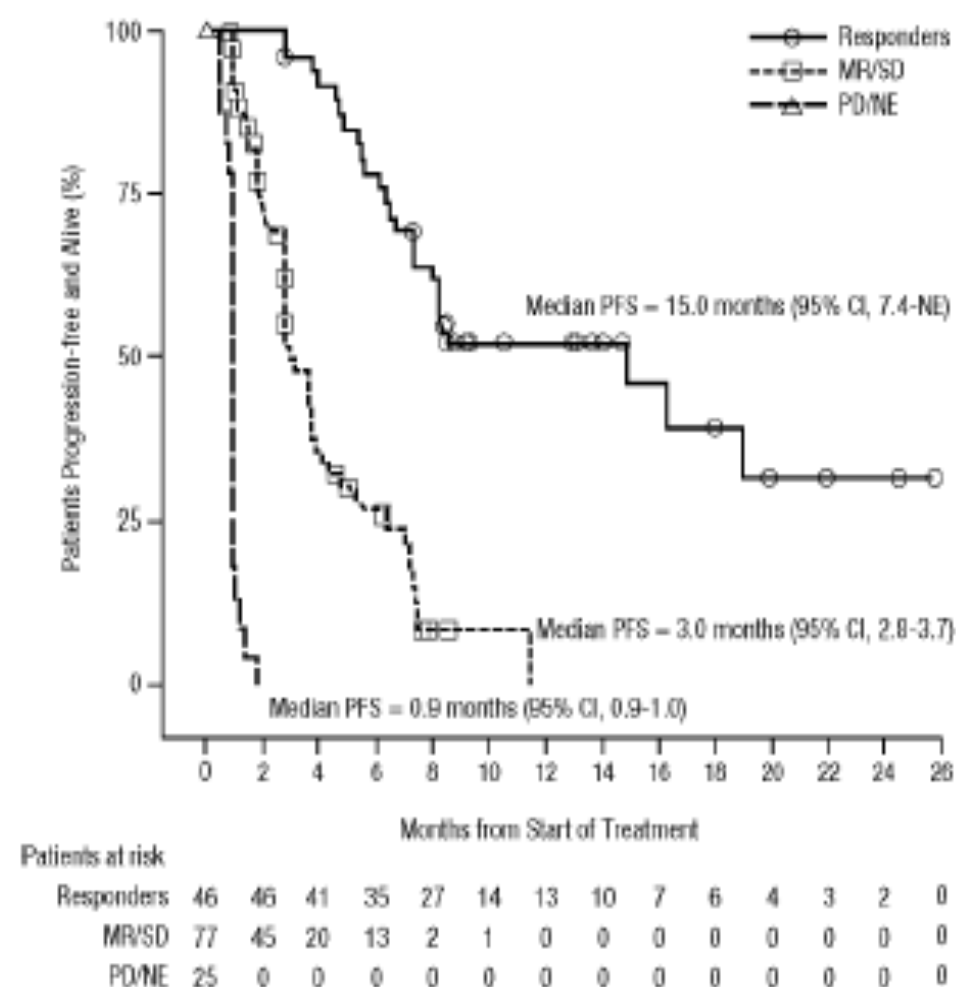
■ Combined overall response rate (ORR): 31%³

■ Median overall survival (OS) of 20.1 months³

- 2-year OS was ~75% in responders
- Median OS was 18.5 months in minimal response (MR)/stable disease (SD) patients

1. Lokhorst HM, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:1207-19.
 2. Lonial S, et al. *Lancet*. 2016;387:1551-60.
 3. Usmani SZ, et al. *Blood*. 2016. Epub ahead of print.

PFS Overall and by Response Category



- After a median (range) follow-up of 20.7 months (0.5-27.1 months), the median PFS for the combined dataset in the overall population was 4.0 months (95% CI, 2.8-5.6 months)
- Median PFS was longer for patients who achieved $\geq$ PR compared with those who achieved MR/SD or PD/NE (15.0 months [95% CI, 7.4-NE months] vs 3.0 months [95% CI, 2.8-3.7 months] vs 0.9 months [95% CI, 0.9-1.0 months])

PFS, progression-free survival; CI, confidence interval; MR, minimal response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable.

Alcune considerazioni sul caso clinico

1. Non rappresenta il caso ideale dell'uso di Daratumumab (pluritrattamenti , malattia extramidollare)
2. La Dimostrazione dell'efficacia di Daratumumab anche in pazienti con linee di terapia così avanzate.
3. Rapidità di risposta : è evidente sulla malattia ematologica e ha permesso un arresto della progressione di malattia extramidollare
4. La tollerabilità è buona e la tossicità ematologica risulta ben gestibile

Grazie per l'attenzione