

Il mieloma: imparare a conoscerlo  
per combatterlo meglio

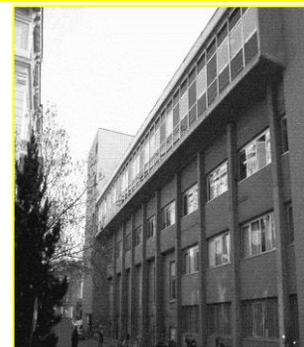
**PAZIENTI NON CANDIDATI AL TRAPIANTO:  
NUOVE PROSPETTIVE**



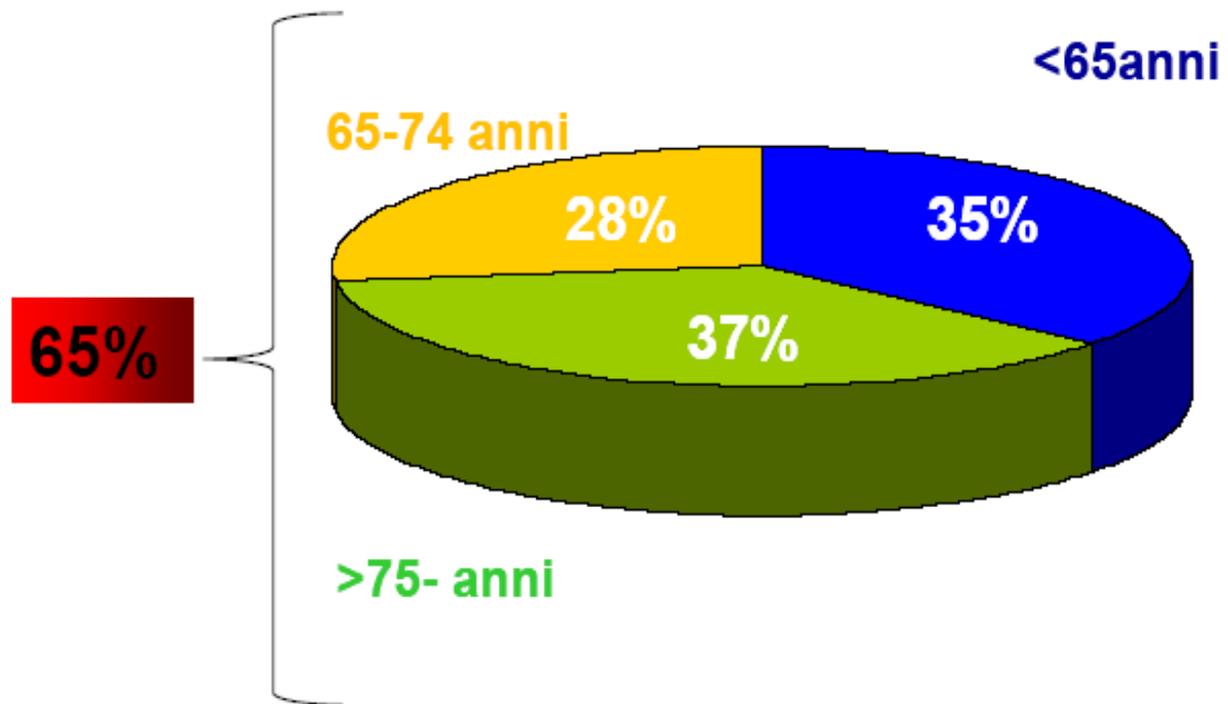
***Maria Cecilia Goldaniga***

*UO Ematologia 1*

*Fondazione IRCCS Cà Granda Policlinico, Milano*



# Epidemiologia



Età mediana alla diagnosi: 70 anni

# TERAPIA

- ▶ Il trapianto autologo è da molti la terapia standard per i pazienti con età  $\leq 65-70$  aa
- ▶ Oltre il 50% dei pazienti non è candidabile
- ▶ Dal 1962 la terapia standard per il paziente non trapiantabile o anziano è stata la combinazione **Melphalan/Prednisone** che produce una risposta nel 40-60% dei casi

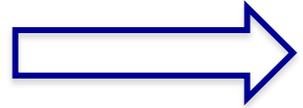
Una risposta di qualità si ottiene solo in una piccola quota di pazienti ( $\leq 5\%$ )

***NECESSITA' DI NUOVI REGIMI TERAPEUTICI PER IL PAZIENTE ANZIANO E PER I PAZIENTI NON CANDIDABILI A TRAPIANTO AUTOLOGO***

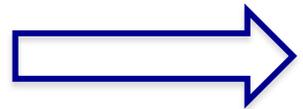
# Come pensare un nuovo farmaco?



Creare un farmaco con meccanismo d'azione diverso



Migliorare la struttura di un farmaco già esistente



Cambiare la via di somministrazione di un farmaco noto

**Creare un farmaco con un  
meccanismo d'azione diverso**

**Antiproteasomi** : bloccano i proteasomi (organelli cellulari che hanno il compito di degradare i peptidi): interferiscono con il sistema della degradazione proteica cellulare, favoriscono la morte cellulare, stimolano il processo osteoblasti ed inibiscono angiogenesi

### **Immunomodulatori:**

agenti che bloccano lo sviluppo delle cellule tumorali, inibiscono l'angiogenesi (la crescita di nuovi vasi sanguigni) e stimolano il sistema immunitario ad attaccare le cellule tumorali

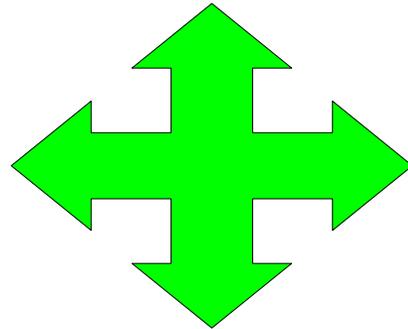
**Anticorpi monoclonali:** anticorpi diretti contro specifico determinante antigenico della cellula tumorale e stimola il sistema immunitario a distruggere la cellula bersaglio

## TARGET CELLULA TUMORALE

Anti proteasomi  
Immunomodulatori  
Chemioterapici  
Anticorpi monoclonali

## TERAPIE IMMUNOMEDIATE

Anticorpi  
monoclonali Anti  
Immunotossine  
Vaccinoterapia



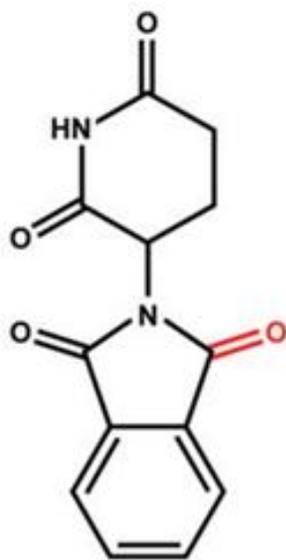
## TARGET MICROAMBIENTE

Anti proteasomi  
Immunomodulatori

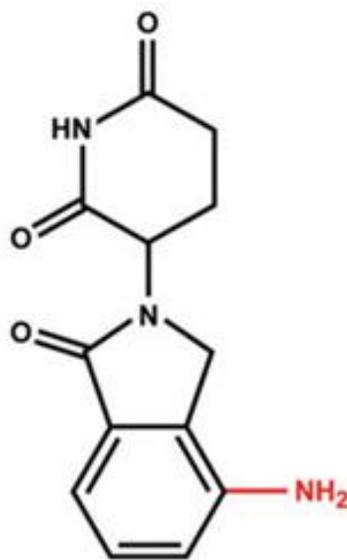
## TARGET CELLULE ACCESSORIE E CITOCHINE

Difosfonati  
AntiDKK1  
Anti Baff

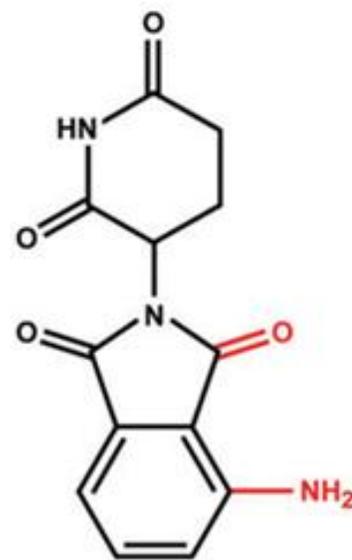
# Farmaci immunomodulatori



Thalidomide

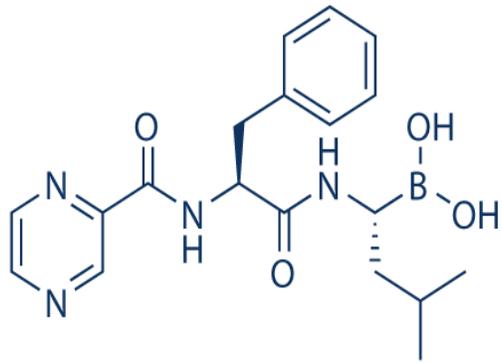


Lenalidomide

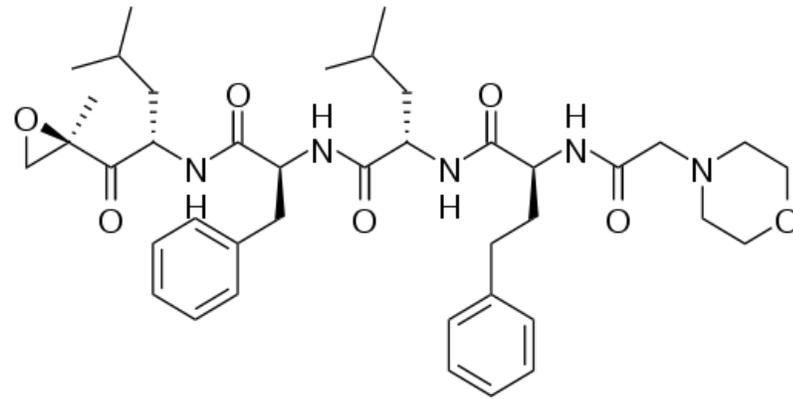


Pomalidomide

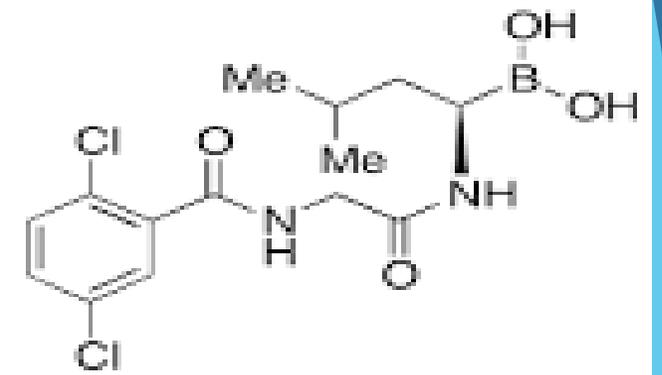
# Inibitori del proteasoma



BORTEZOMIB



CARFILZOMIB

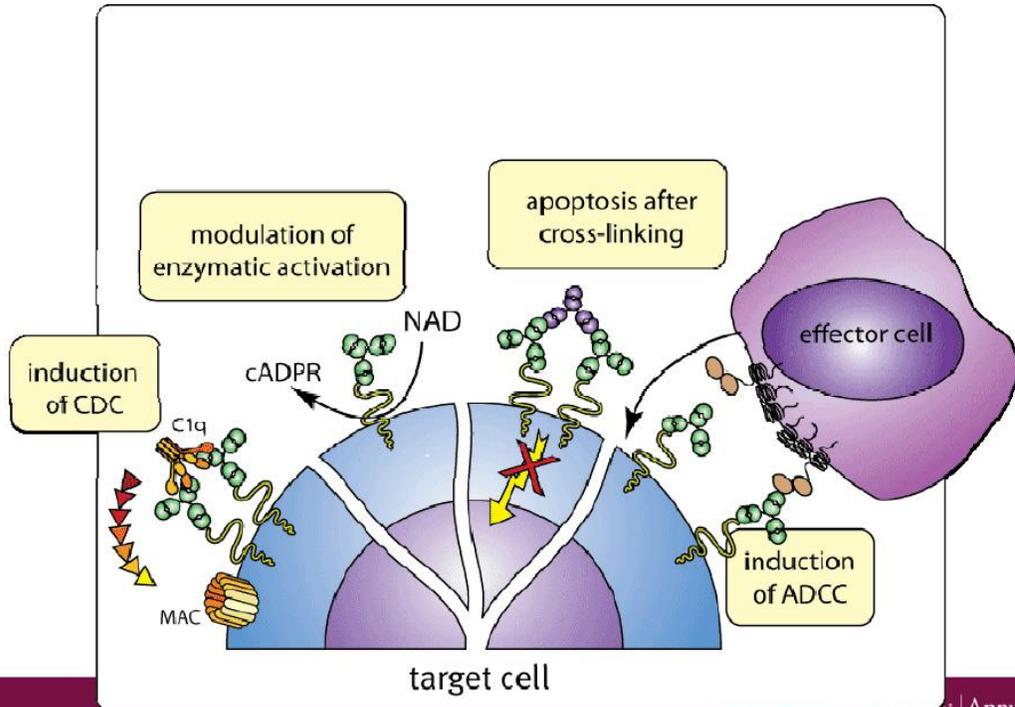


IXAZOMIB

# Anticorpi monoclonali

## Daratumumab

A human CD38 mAb with broad-spectrum killing activity



Attivazione il sistema del complemento

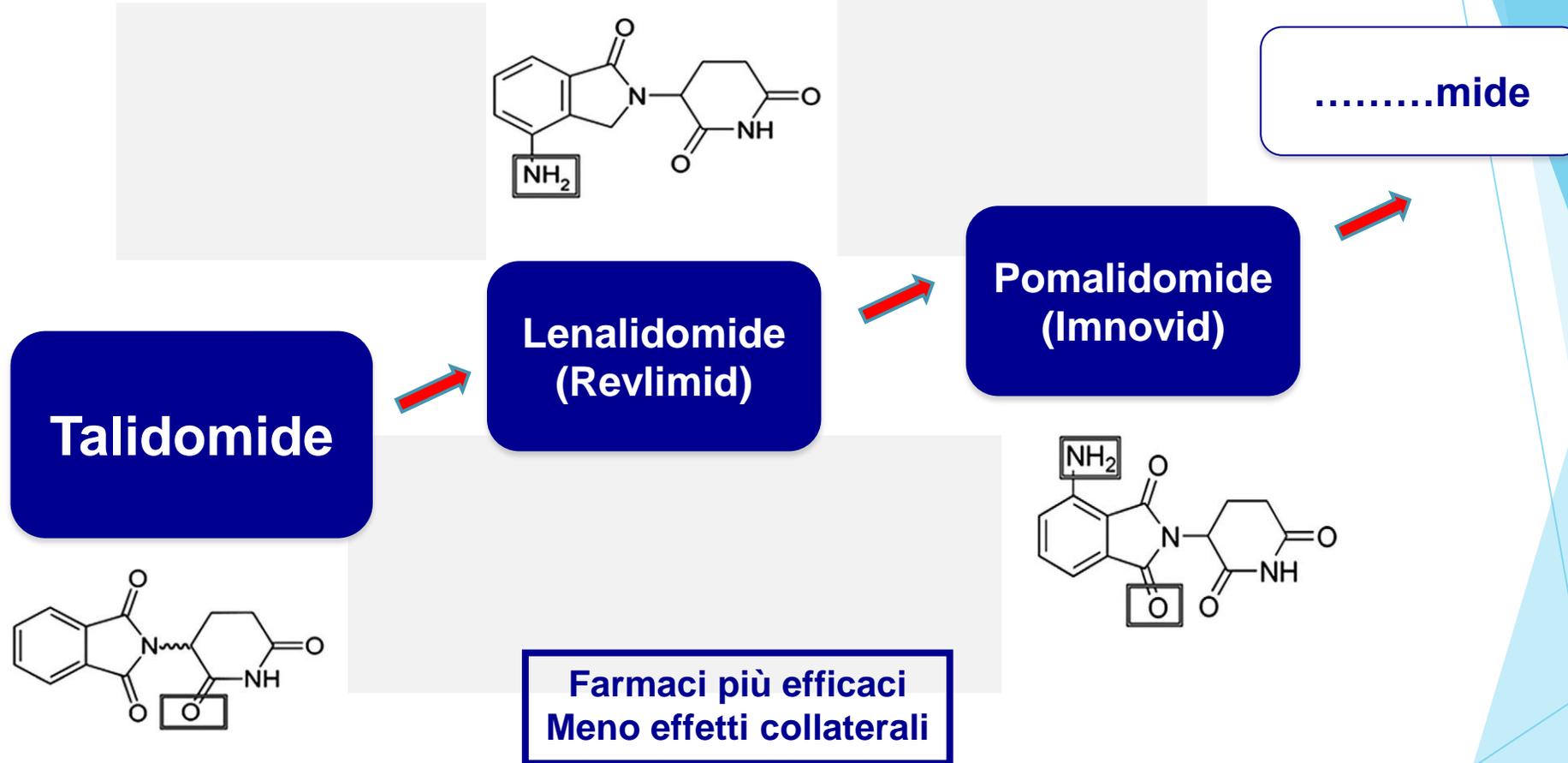
Modulazione enzimatica

Attivazione apoptosi (morte cellulare)

Reclutamento di cellule immunocompetenti

**Migliorare la struttura di un farmaco  
già esistente**

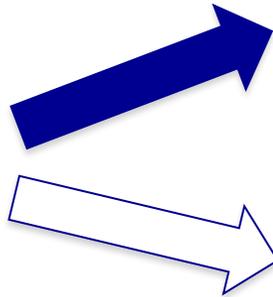
# Farmaci immunomodulatori



# Cambiare via di somministrazione di un farmaco noto

# Inibitori del proteasoma

**Bortezomib  
(Velcade)**



**Bortezomib  
sotto cute**

**Somministrazione  
più facile**

**Inibitori del  
proteasoma ad  
assorbimento GI**

**Meno effetti collaterali a parità o  
superiorità di efficacia**

# Schemi terapeutici

## **MP/CTX**

**+ nuovi agenti**

**MPT** (GIMEMA, IFM, NMSG, HOVON, Turkish study group)

**CTD** (MRC Myeloma IX)

**VMP** (VISTA, PETHEMA, GIMEMA)

**VMPT-VT** (GIMEMA)

**VMP-VT/VP** (PETHEMA)

**MPR-R** (GIMEMA)

## **Dex**

**+ nuovi agenti**

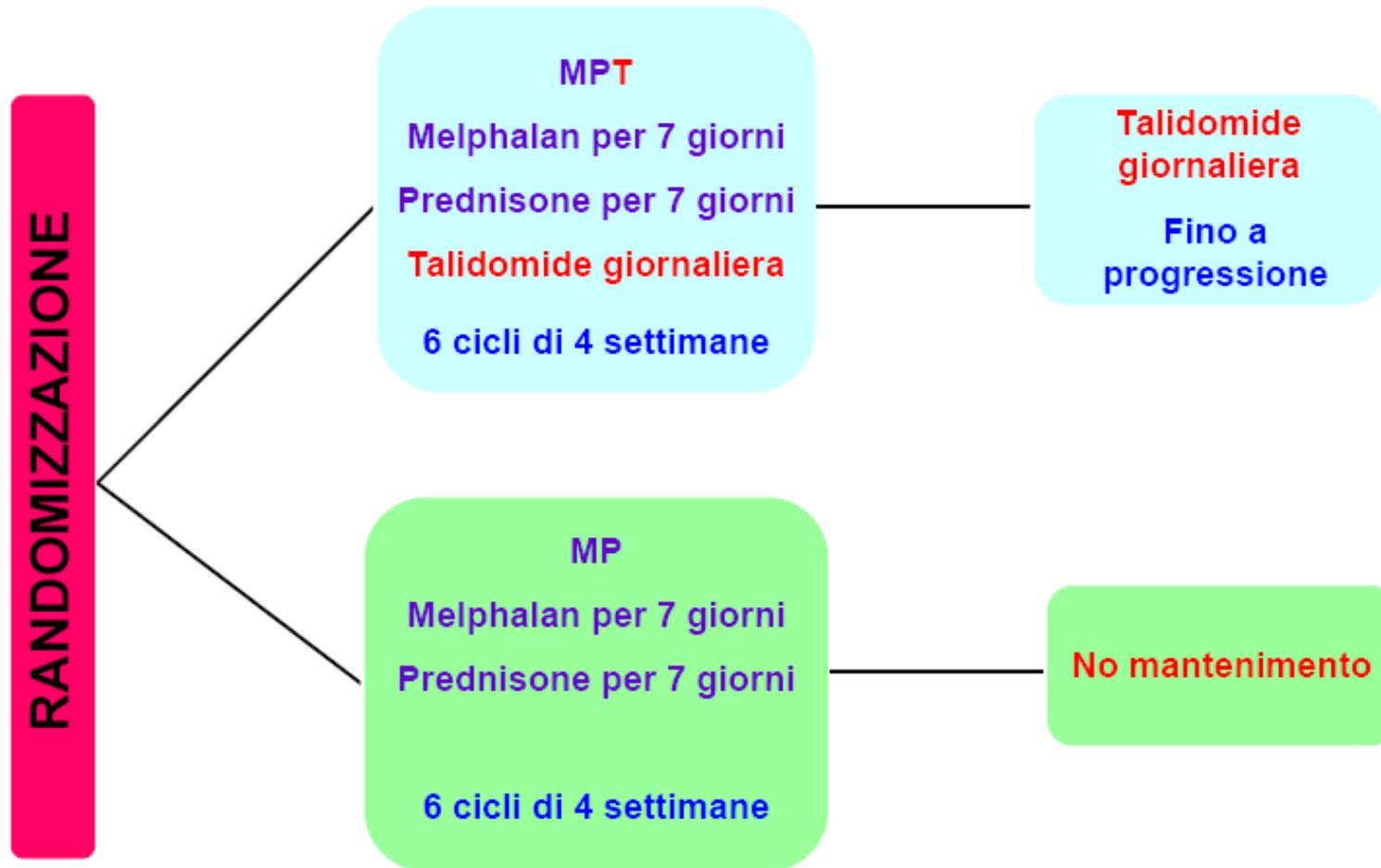
**Vel/Dex** (UPFRONT study)

**Thal/Dex**  
(ECOG, Celgene 003, CEMSG, MRC Myeloma IX)

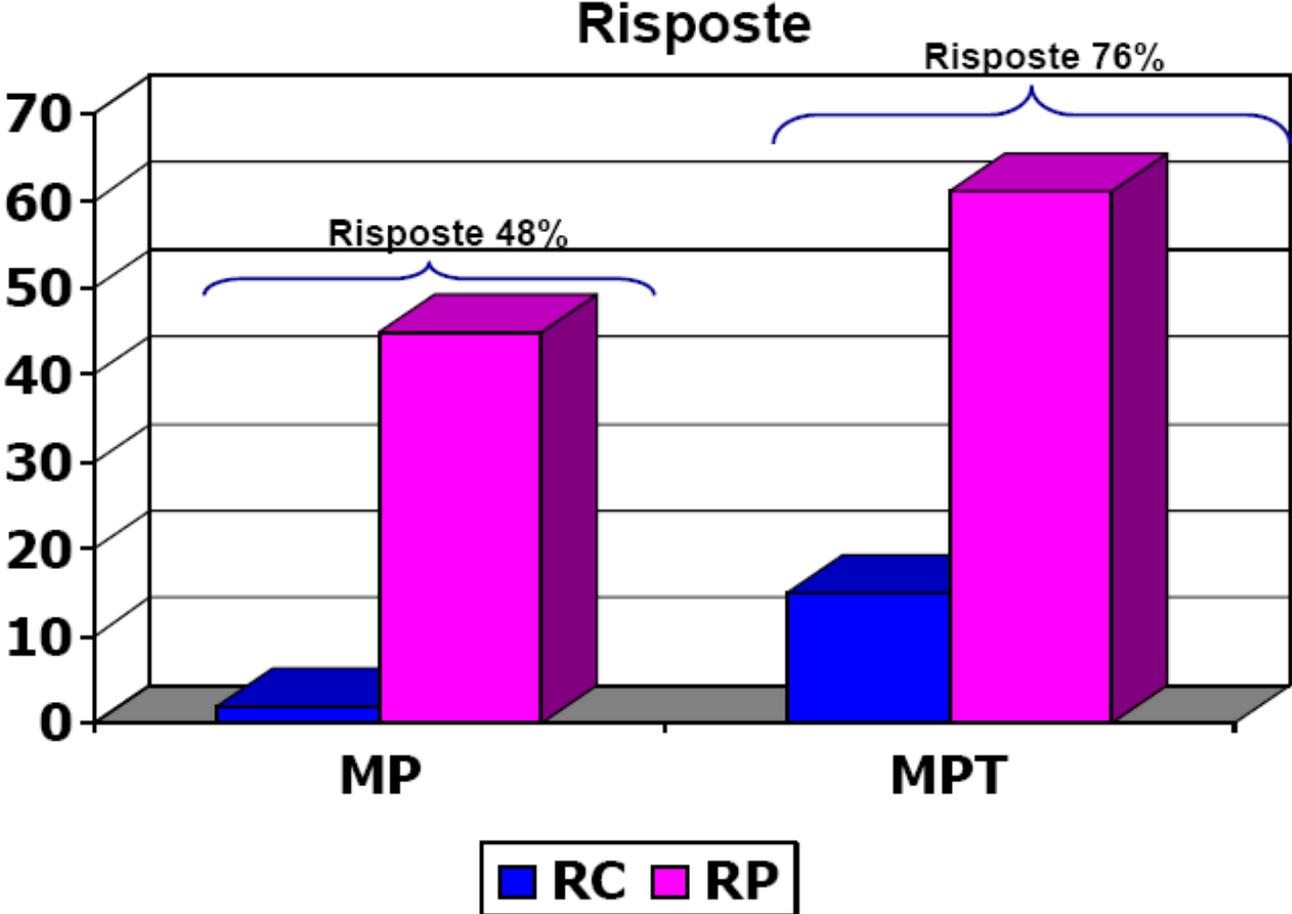
**Len/Dex** (ECOG, SWOG others)

**Len/Bortezomib/Dex** (DFCI)

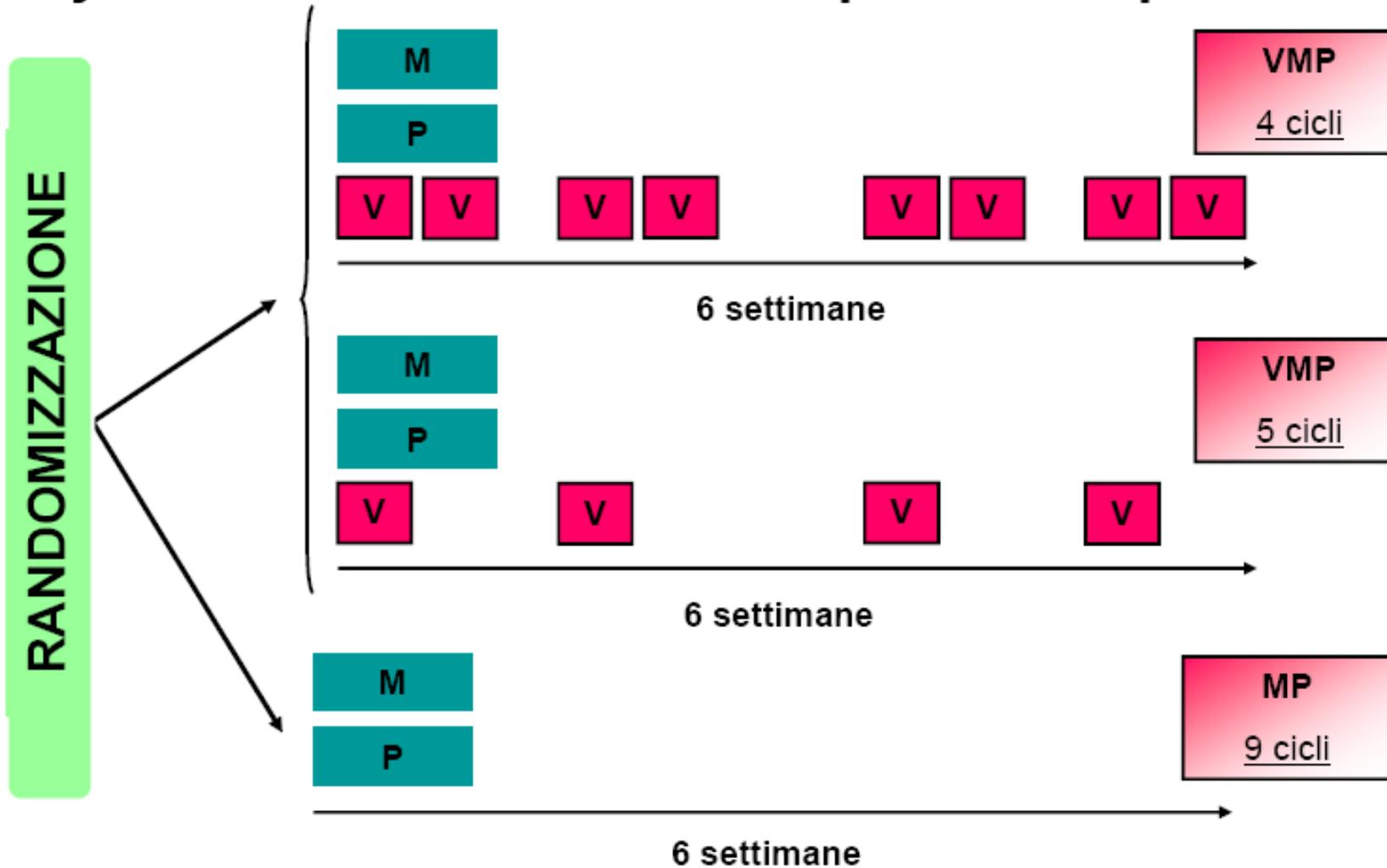
# MP vs MPT-GIMEMA trial



# MP vs MPT- GIMEMA trial

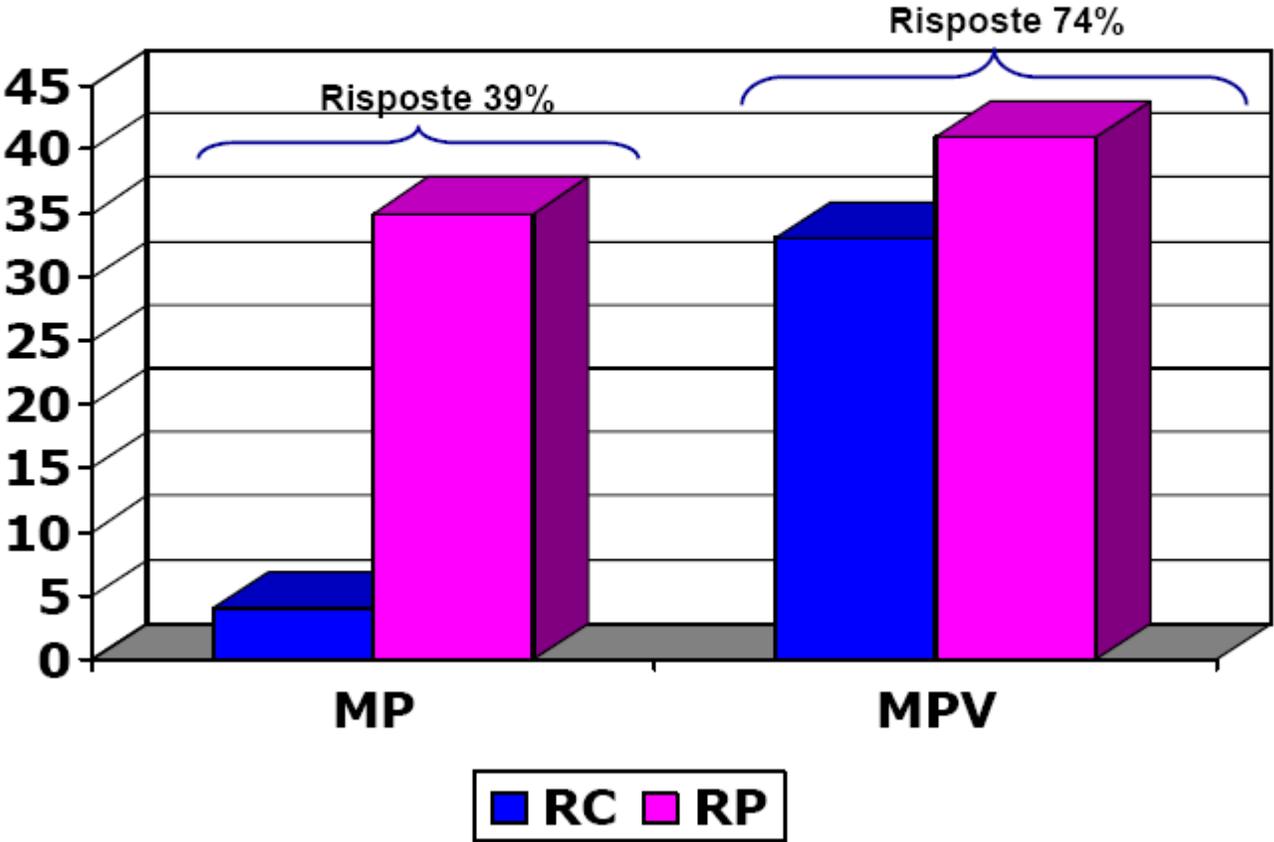


# VISTA: VELCADE as Initial Standard Therapy in multiple myeloma: Assessment with melphalan and prednisone



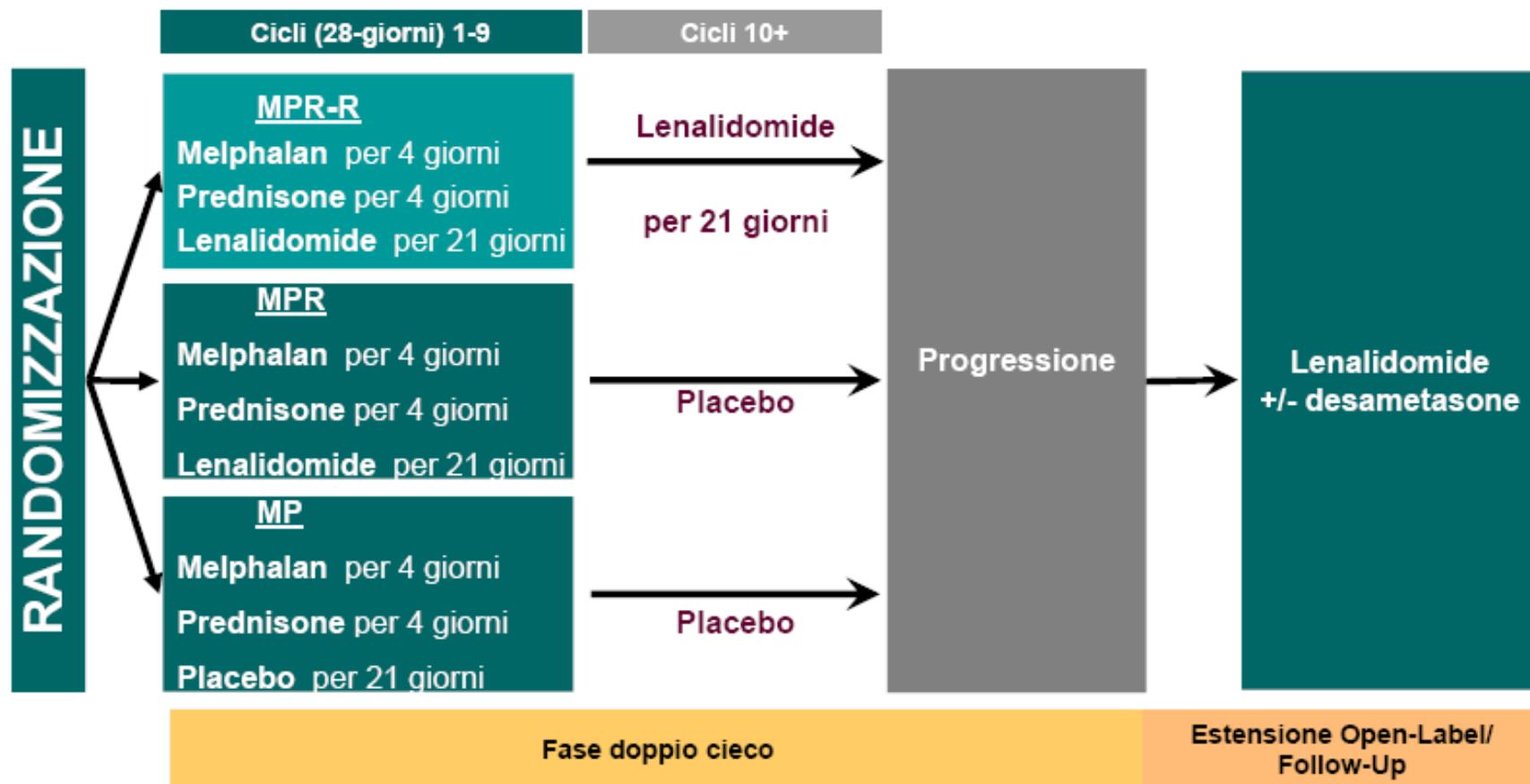
# VISTA

## Risposte

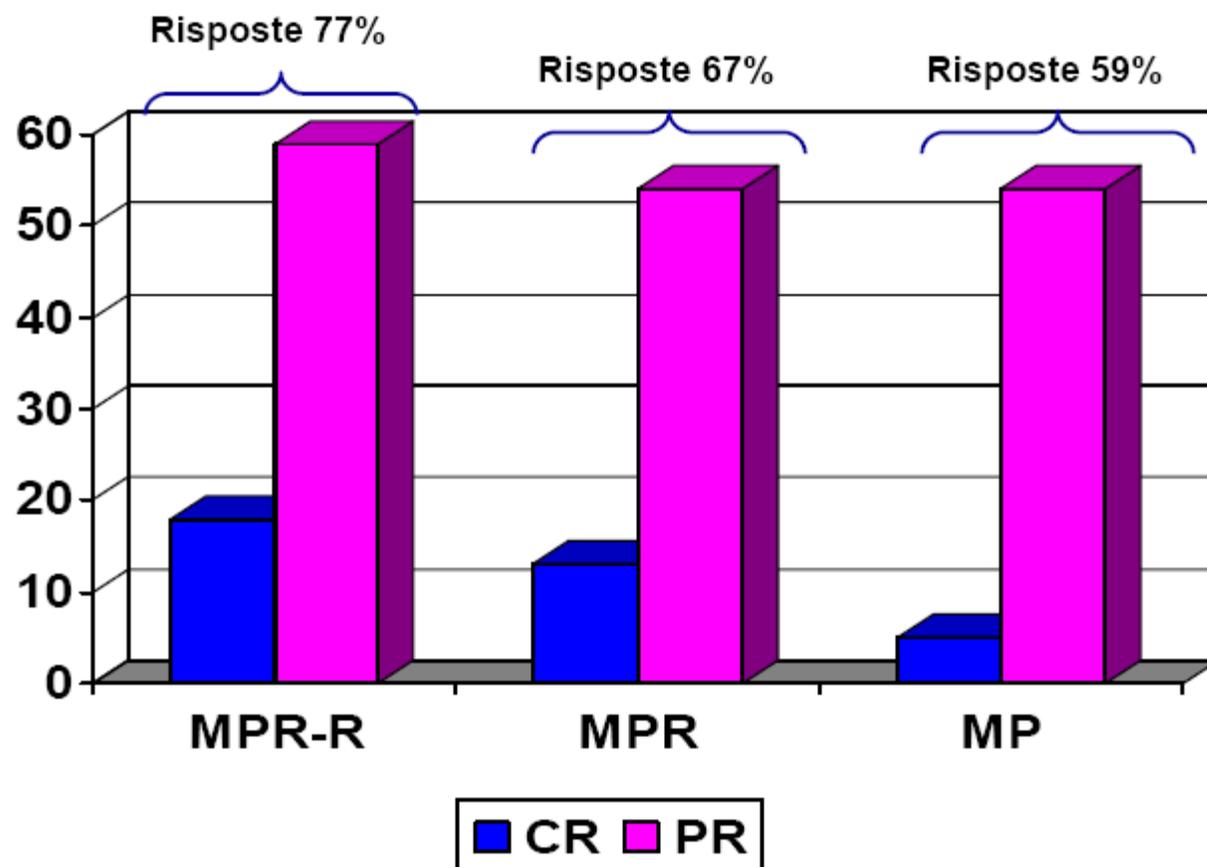


# MPR+R vs MPR vs MP in pazienti anziani con MM di nuova diagnosi

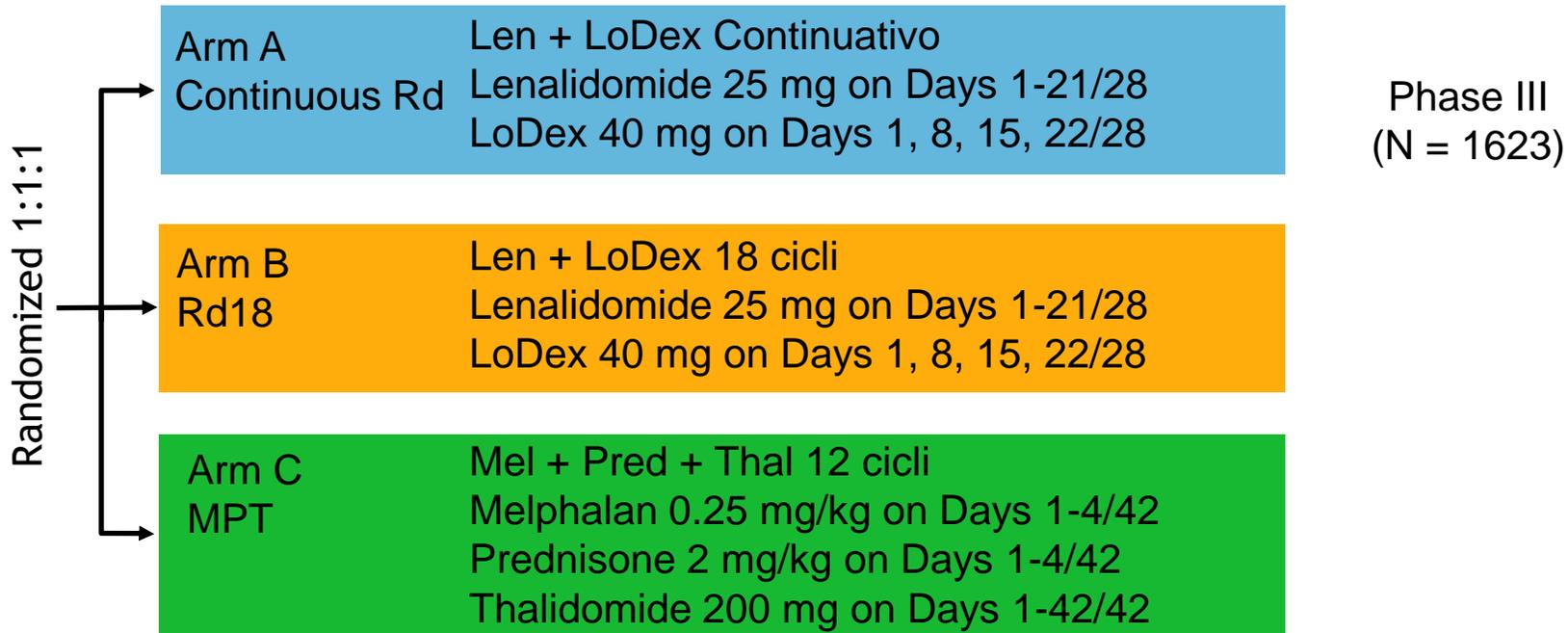
N=459, 82 centri in Europa, Australia e Israele



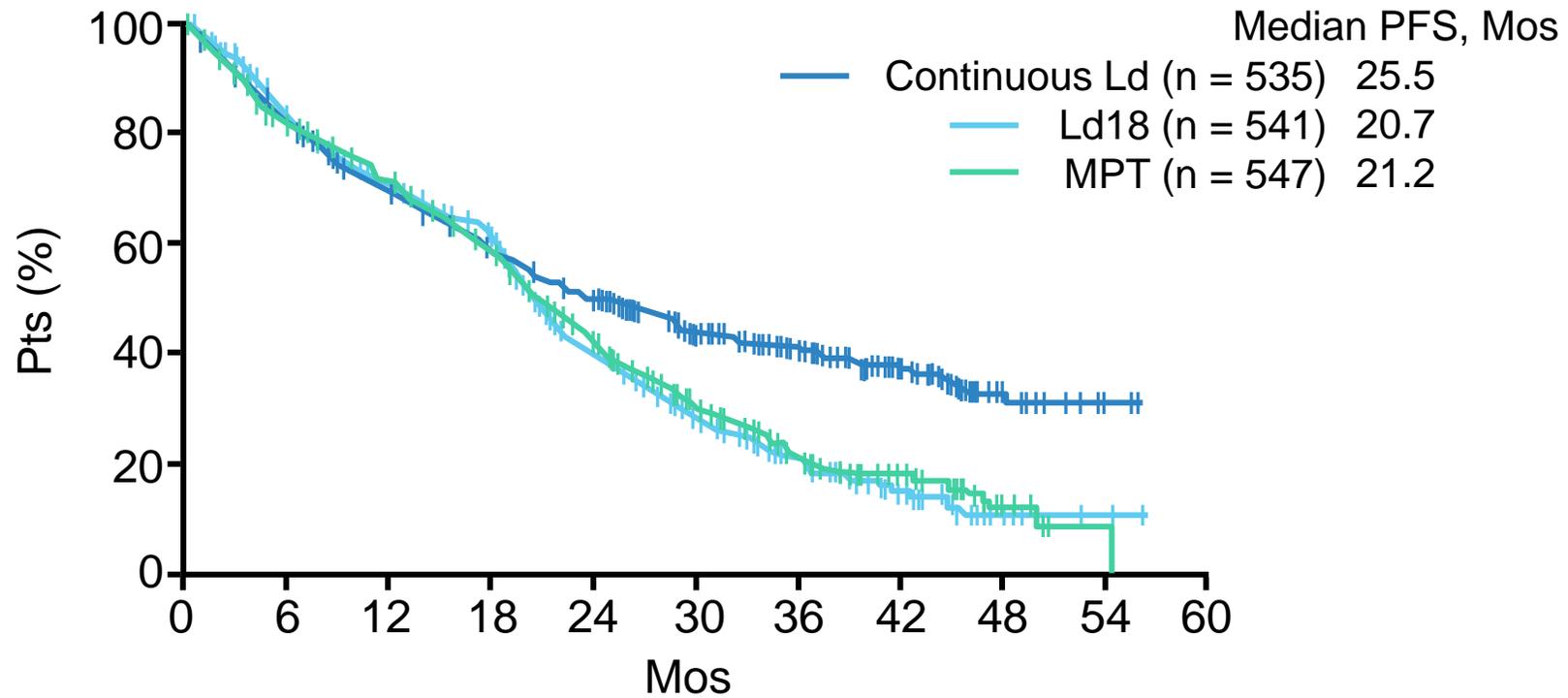
## MPR+R vs MPR vs MP in pazienti anziani con MM di nuova diagnosi



# FIRST: Lenalidomide/Dexamethasone vs MPT



# FIRST: PFS

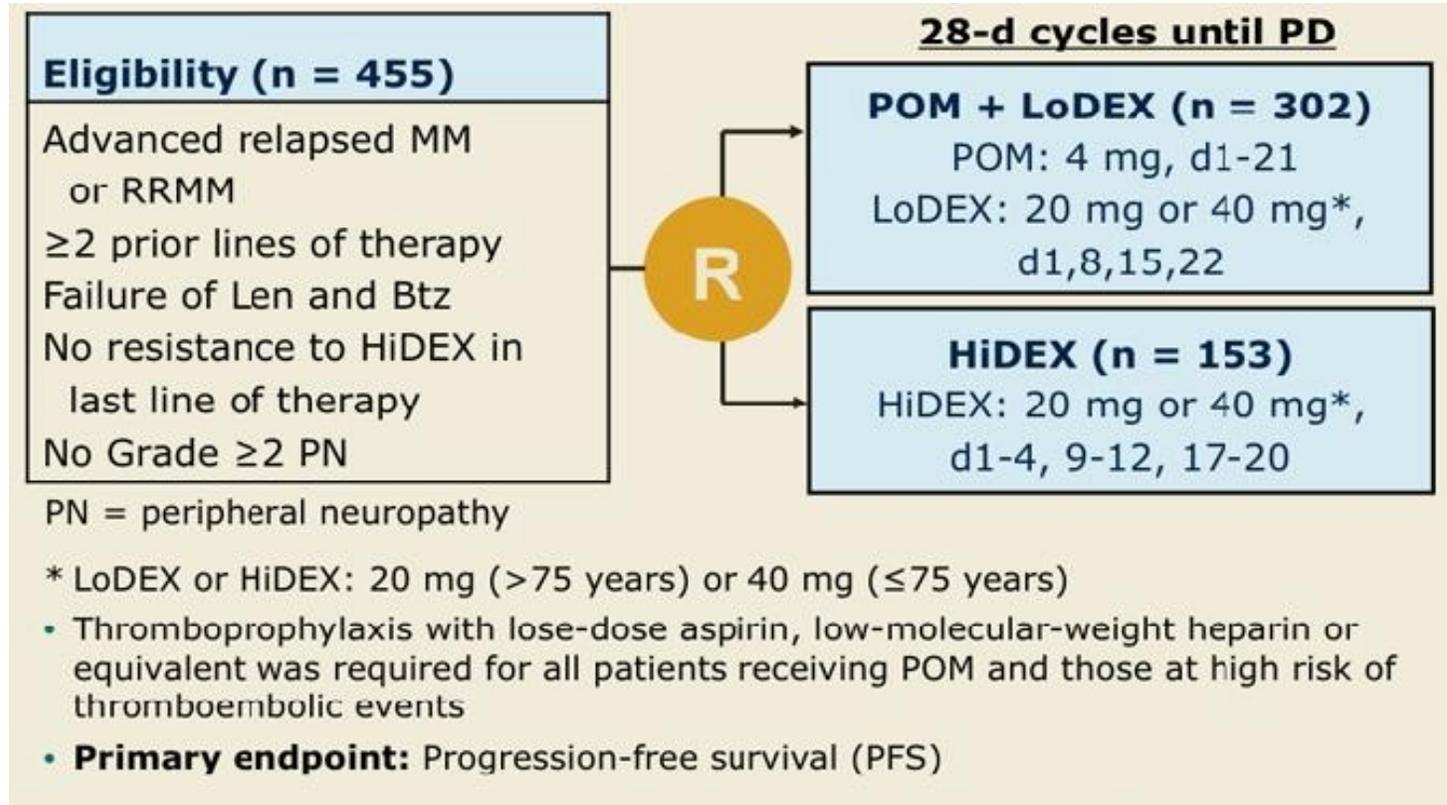


# Studi di fase 2 sulla Pomalidomide

Trial/investigator	Phase	Trial design	Population	ORR
Lacy et al. (2009)	II	2 mg/day + low-dose DEX	Prior THAL or LEN (62%) (n = 60)	63%
Lacy et al. (2010)	II	2 mg/day + low-dose DEX	LEN-refractory (n = 34)	32%
IFM 2009-02 Leleu et al. (2011)	II	4 mg/day + low-dose DEX	Relapsed or refractory to LEN and BTZ (n = 84)	35%
Richardson et al. (2011b)	II	4 mg/day + low-dose DEX	Majority refractory to LEN and BTZ (n = 221)	34%
CC-4047-MM-007	III	POM, BTZ, low-dose DEX vs. BTZ + low-dose DEX	Relapsed or relapsed/ refractory MM	Primary endpoint: Response (IMWG criteria)
NCT01632826		Expanded access trial for POM 4 mg/day + low-dose DEX	Relapsed or relapsed/ refractory MM	

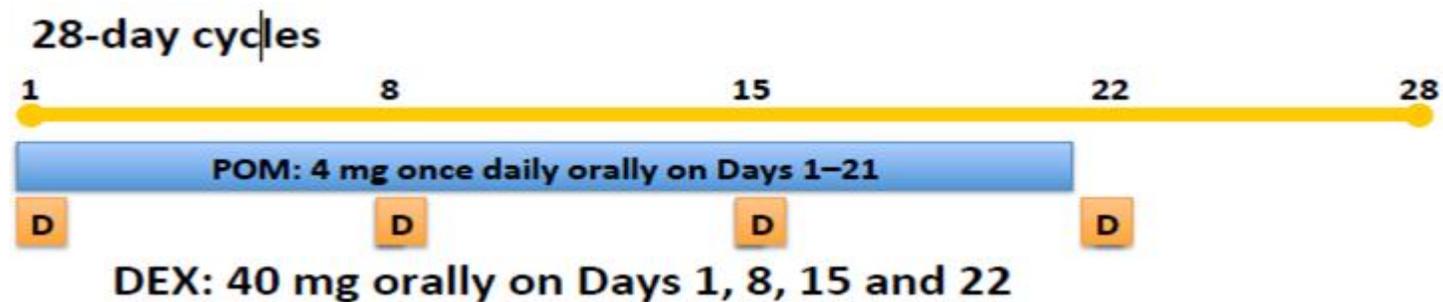
# POMALIDOMIDE

## Studio registrativo MM-003



# Pomalidomide+LoDex approvata da EMA Agosto 2013

Indicata nel trattamento dei pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario, che abbiano già ricevuto almeno due precedenti trattamenti, che includano lenalidomide e bortezomib e che abbiano una dimostrazione di malattia in progressione dopo l'ultima terapia.



## Prima linea di terapia

- ▶ NCCN Category 1
  - ▶ Lenalidomide/low-dose dexamethasone (Rd)
  - ▶ Melphalan/prednisone/bortezomib (MPV)
  - ▶ Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR)
  - ▶ Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT)
- ▶ NCCN Category 2A
  - ▶ Bortezomib/dexamethasone (VD)
  - ▶ Melphalan/prednisone (MP)

## Seconda e successive linee terapeutiche

### ▶ NCCN Category 1

▶ Bortezomib/dex

▶ Bortezomib/doxorubicina liposomiale/dex

▶ Lenalidomide/dex

### ▶ NCCN Category 2A

▶ Bortezomib combinations

▶ Carfilzomib

▶ Cyclophosphamide (+/- Vel/dex o Len/dex)

▶ DCEP, DT-PACE, or VTD-PACE

▶ Pomalidomide/dex

▶ Thalidomide/dex

BV

# **NUOVI FARMACI PER LA CURA DEL MIELOMA**

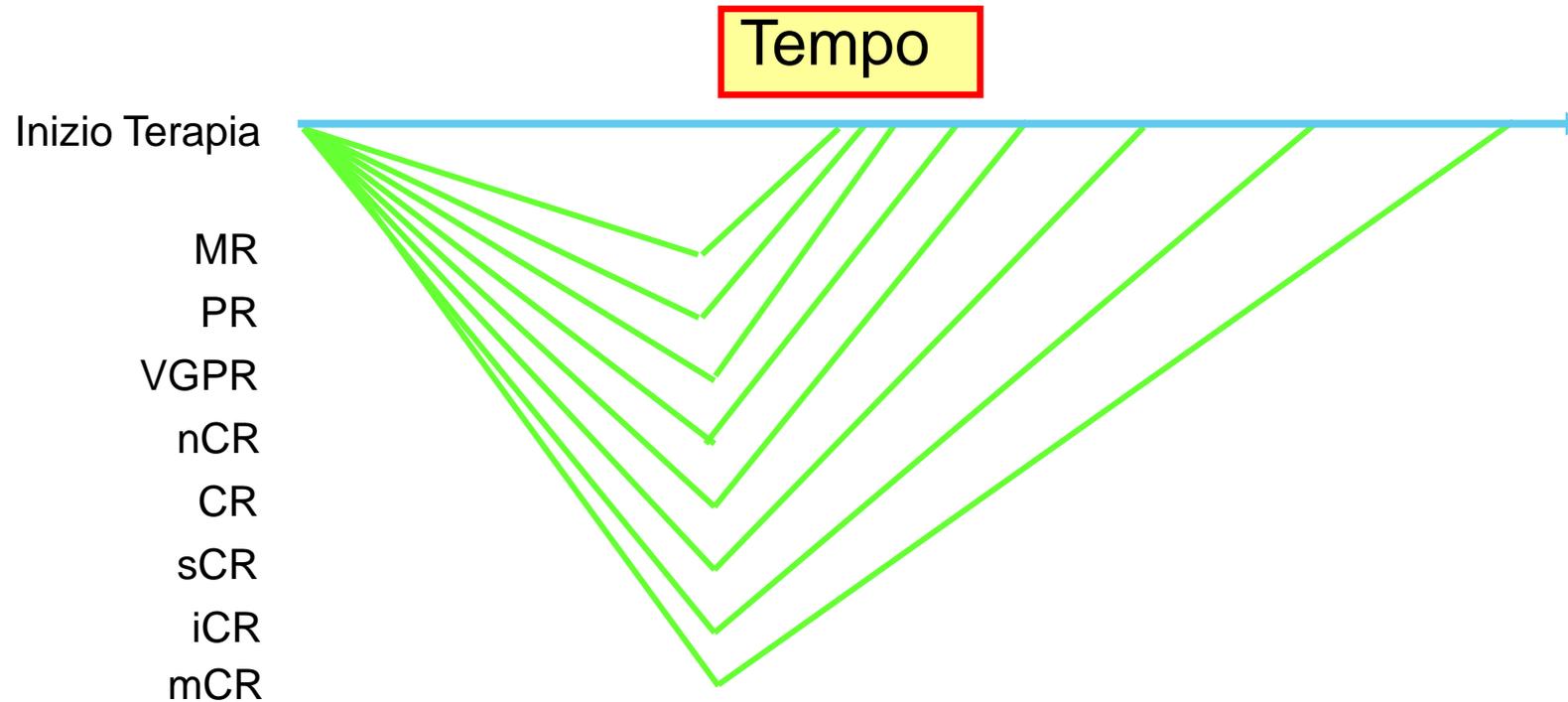
---

**PIU' EFFICACI**

**NUOVE TOSSICITA'**

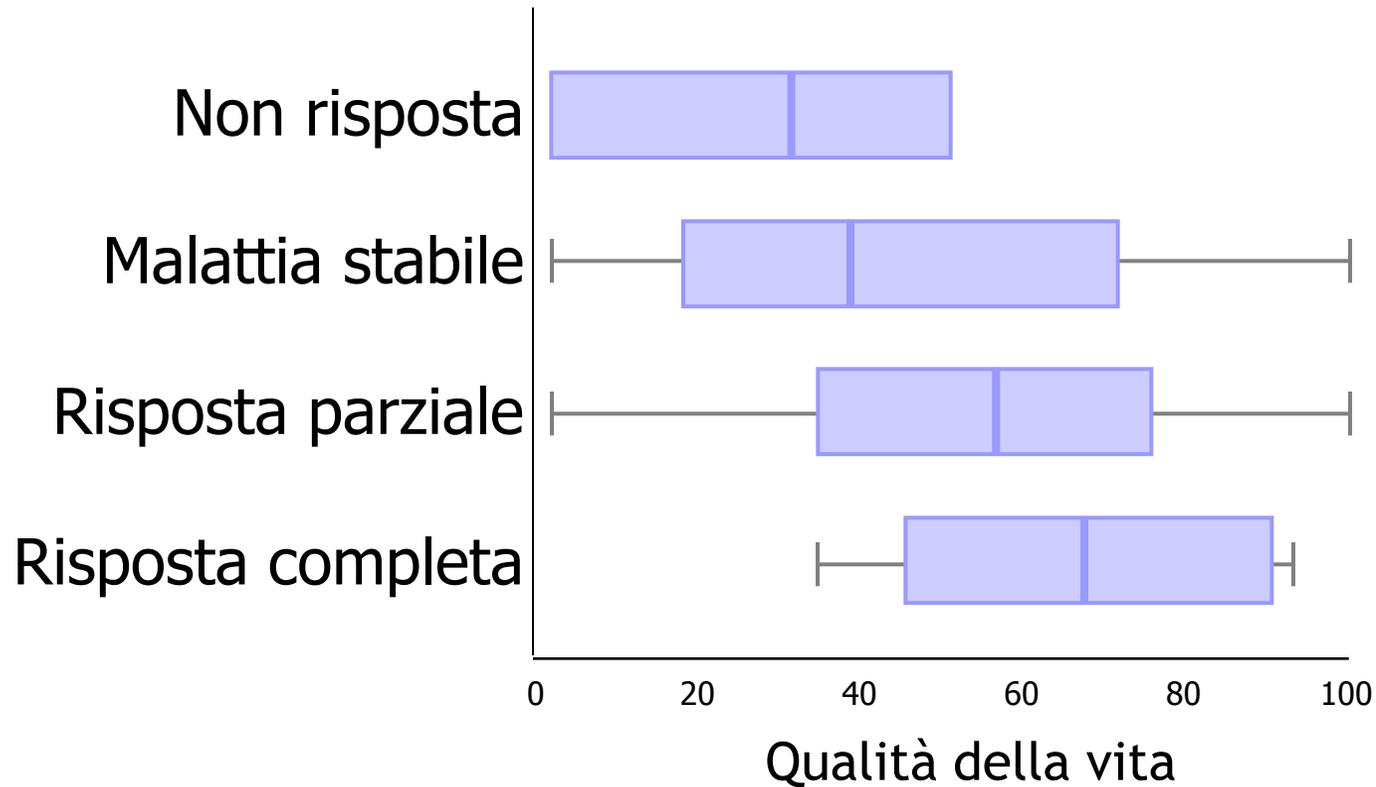
# L'importanza della risposta di qualità

Qualità risposta



La qualità della risposta è correlata con il tempo alla ripresa della malattia

# La miglior qualità della risposta è associata a miglior QoL



## Study details

- n=292 newly diagnosed MM
- Prospective comparison:
  - Continuous prednisone + VMCP
  - Intermittent prednisone + VMCP
- Collection of quality of life data using EORTC QLQ-C30

# SCELTA DELLA TERAPIA

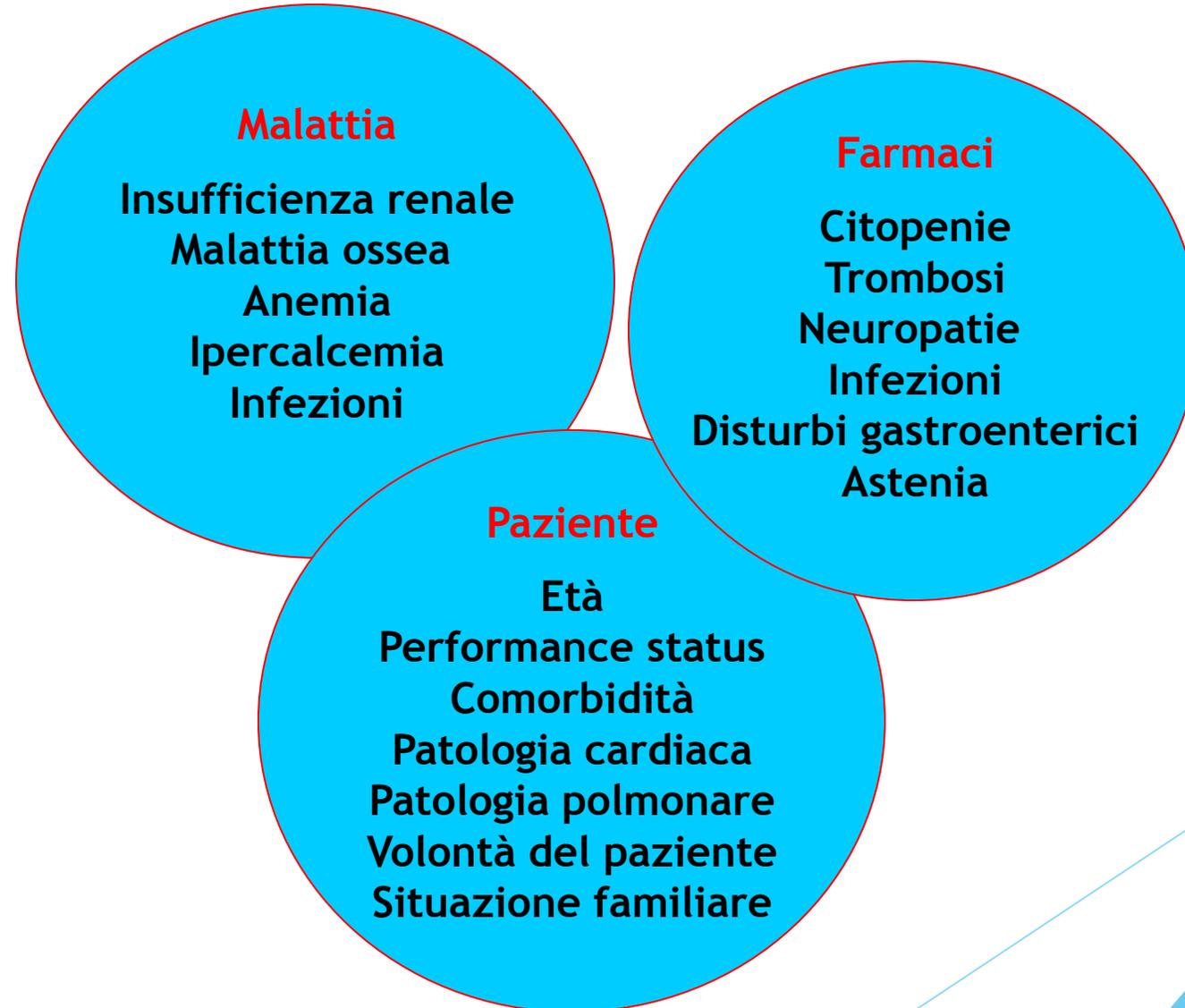
*Qualità della risposta*



*Tossicità*  
*Qualità della vita*  
*Costi*

*Studi clinici*

# FATTORI CHE GUIDANO LA SCELTA DEL TIPO DI TERAPIA - 1



## FATTORI CHE GUIDANO LA SCELTA DEL TIPO DI TERAPIA - 2

- ▶ Tempo dalla precedente linea di terapia (> 12 mesi)
- ▶ Qualità della risposta alla precedente terapia
- ▶ Comorbidità del paziente
  - ▶ Es una significativa neuropatia potrebbe precludere bortezomib o una storia di pregresse TVP potrebbe rendere più cauti verso un iMIDs

Se buona e durevole risposta e terapia ben tollerata  
si può considerare di ripetere lo stesso trattamento  
dell'esordio

# COME POSSIAMO SCEGLIERE LA TERAPIA MIGLIORE PER IL PAZIENTE ANZIANO?

Geriatric Multidimensional Assessment (GMA)  
Mutuate dalla Medicina geriatrica per migliorare  
la qualità della vita e ridurre i costi sociali

Valutazione di:

- Disabilità fisica e funzionale
- Comorbidità
- Terapie concomitanti
- Stato mentale
- Problematiche socio-economiche (necessità di assistenza...)

# CATEGORIE

## **IDONEO (“fit”): terapia standard**

- età fra 65-75 anni
- assenza di comorbidità (normale funzione cardiaca, polmonare, renale ed epatica)

## **Non IDONEO (“unfit”): terapia standard a dosaggio ridotto**

- età > 75 anni
- età con 65-75 anni con ridotta funzione d’organo/comorbidità

## **Fragile: terapia ad hoc**

- età 75 anni con ridotta funzione d’organo/comorbidità
- età > 80 anni

# Prossimo Futuro



## Terapia personalizzata:

- Identificare gruppi di pazienti nei quali è meglio usare i farmaci in combinazione vs pazienti nei quali è meglio usare i farmaci in sequenza
- Tecniche di genetica e proteomica
- Terapia adattata al rischio

# Conclusioni

- 1 ) Il MM rimane a tutt'oggi una malattia seria e cronico/recidivante
- 2) Negli ultimi quindici anni si sono sviluppati molti nuovi farmaci, con attività diversificate sulle cellule tumorali.
- 3) La qualità della risposta alle cure, la durata della risposta (tempo libero dalle cure) è incrementata di molti anni
- 4) Le terapie di supporto mediche e chirurgiche hanno migliorato molto la qualità della vita dei malati affetti da MM

5) L'alleanza terapeutica medico paziente in una patologia cronica oncologica è fondamentale.

**Medici:** Professionalità ma anche capacità di ascolto del paziente e del suo contesto

**Pazienti:** Informazione e conoscenza associata alla fiducia e al dialogo

A questo possono servire le giornate come oggi

GRAZIE DELL'ATTENZIONE