

IL MIELOMA :
imparare a conoscerlo
per combatterlo meglio

Pazienti candidati al trapianto
nuove prospettive

Anna Maria Cafro
19 settembre 2015
A.O Niguarda

Criteri per elegibilità al trapianto

- Età

- Fino a 65 aa rappresenta lo standard

- > 65 aa occorre una valutazione attenta del paziente

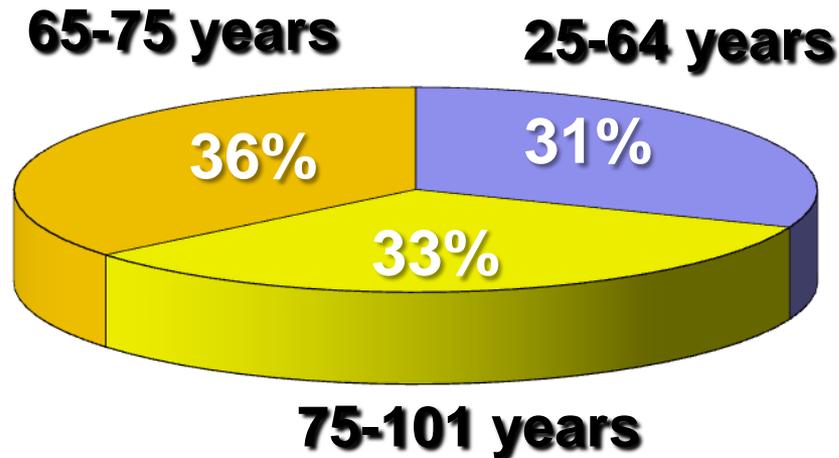
- Comorbilità

- aumentano il rischio alle infezioni

- riducono la tollerabilità alle alte dosi di terapia

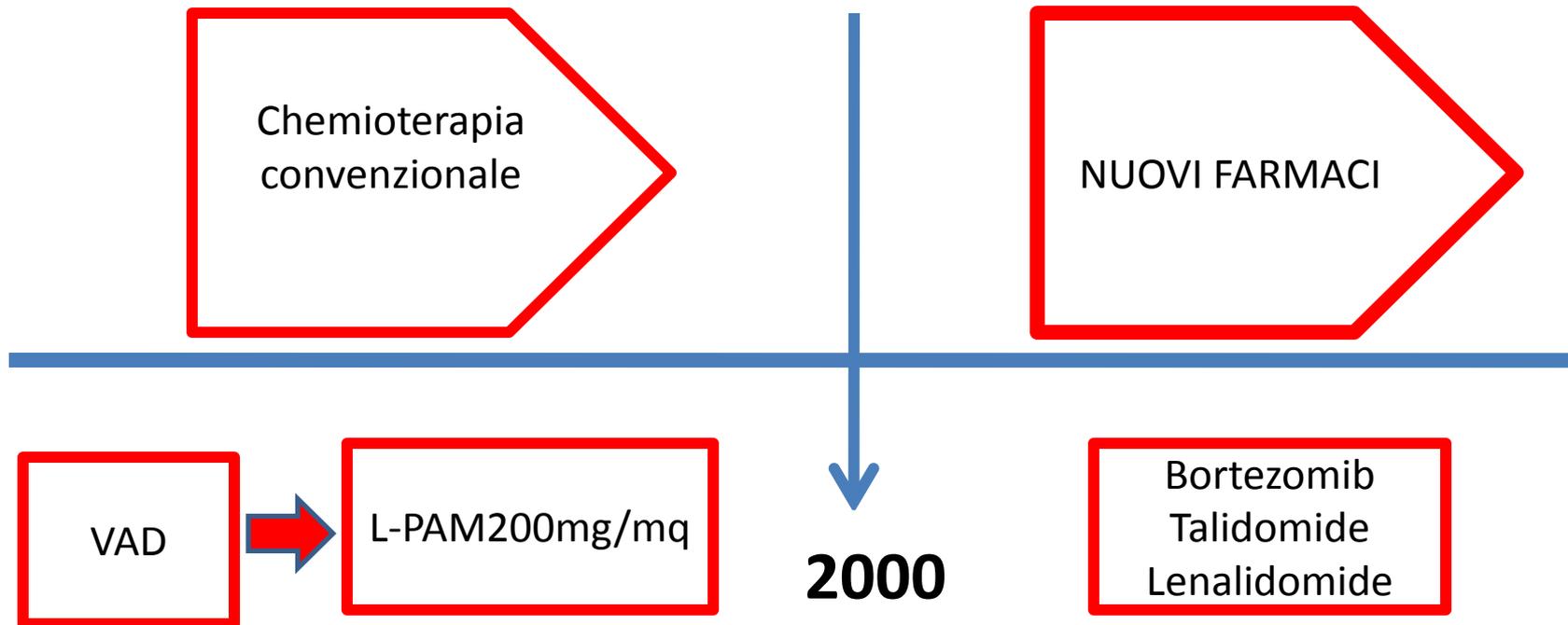
- Volontà del paziente

Età



- Pazienti con età <65 aa e in assenza di copatologie , ASCT rappresenta lo standard di trattamento
- Pazienti con età tra 65-70 anni occorre considerare le copatologie e le condizioni generali del paziente (Performance Status)
- La presenza di malattie quali il diabete, patologie cardiache, patologie polmonari ,malattie del tratto gastroenterico: aumento del rischio di morbilità e mortalità correlata al trapianto

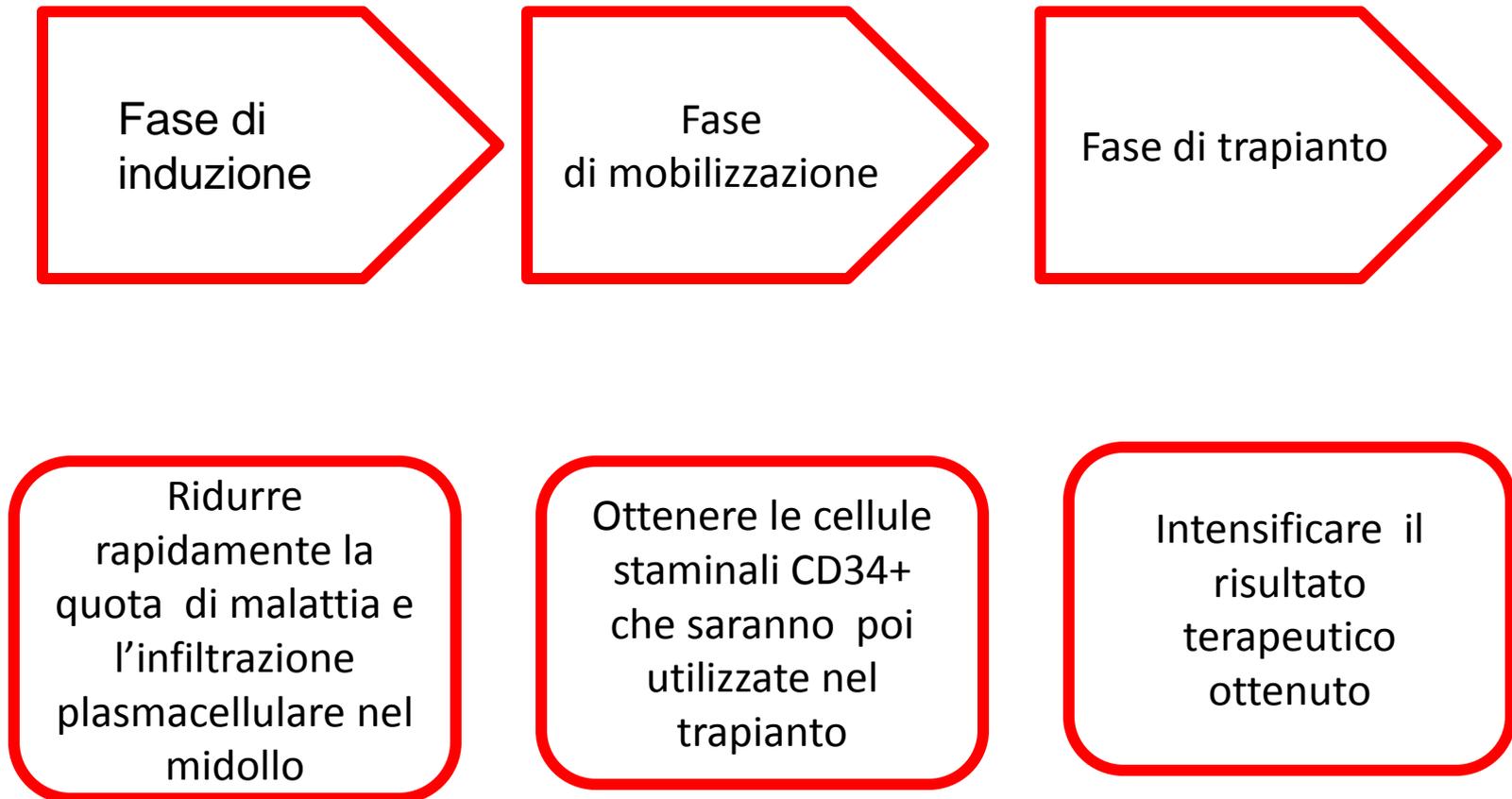
Evoluzione del ASCT



- **ASCT aveva dimostrato superiorità rispetto alla CHT convenzionale**
- **Tassi di risposta completa erano comunque bassi**
- **Alto rischio di ricaduta in tempi brevi**
- **Nuovi farmaci hanno permesso di migliorare le risposte al trattamento sia fase pre trapianto sia fase post trapianto**

Evoluzione del trapianto autologo

concetto di Sequenzialità



Evoluzione del trapianto autologo

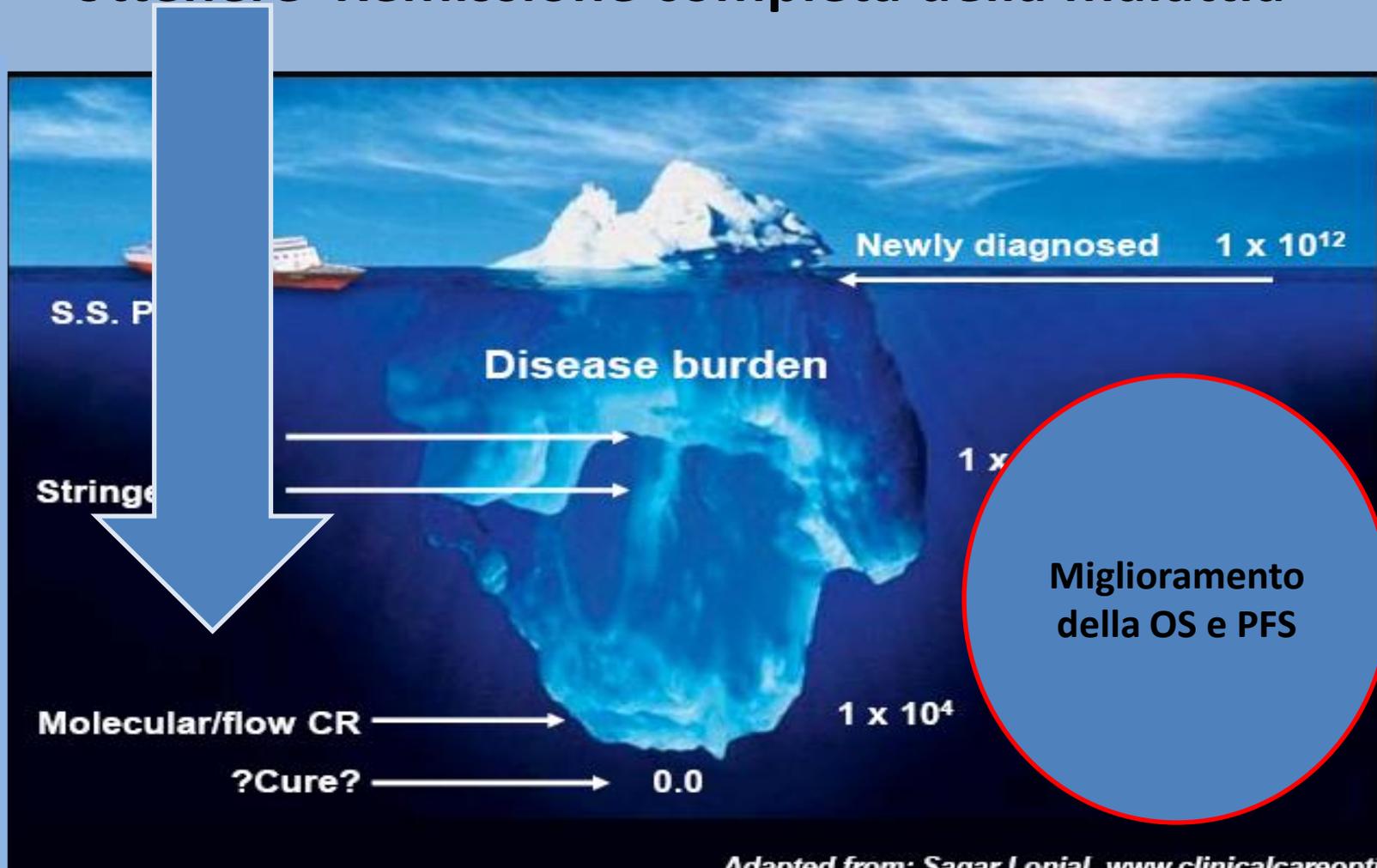
concetto di Sequenzialità

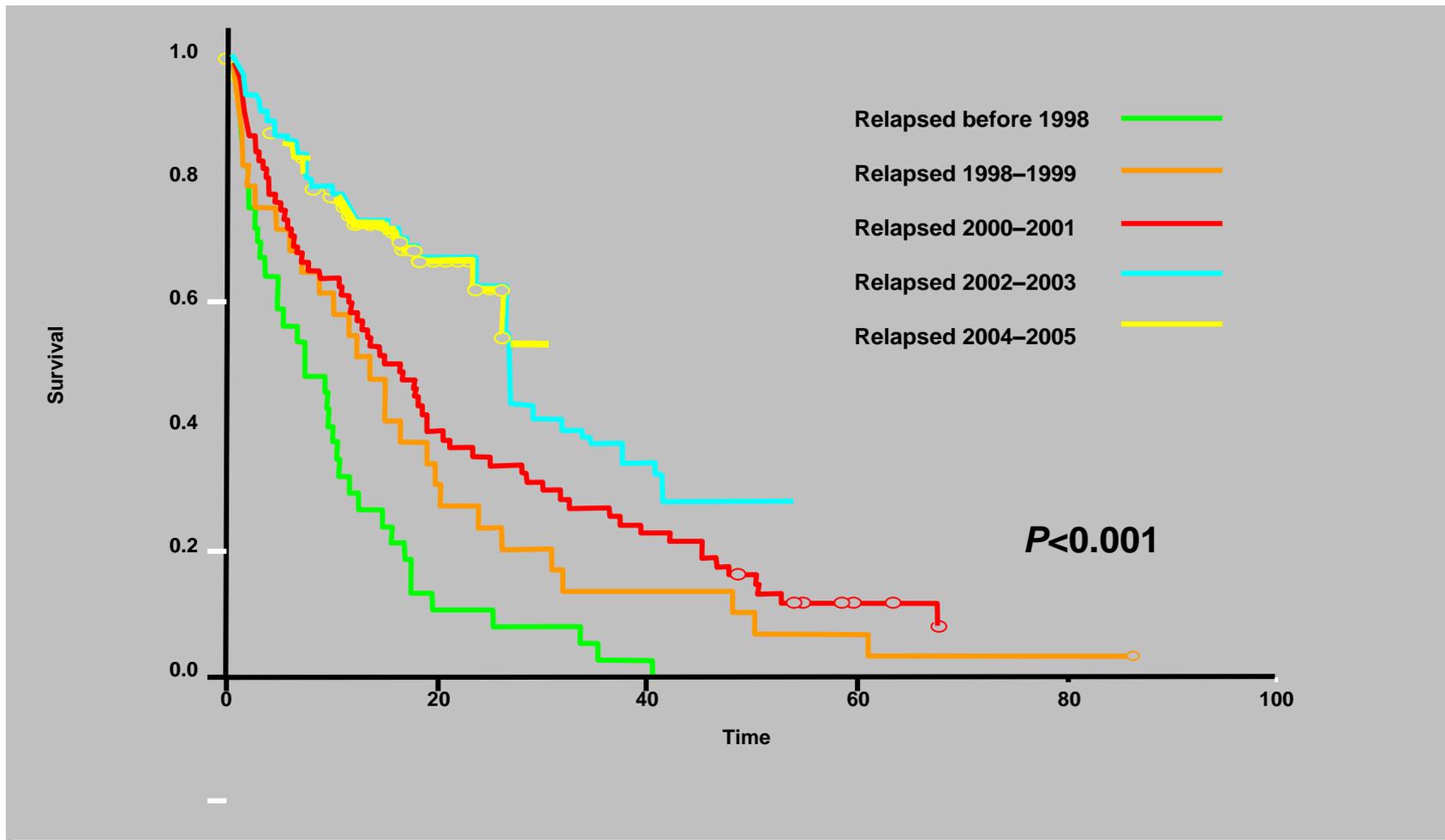


Migliorare la qualità della risposta ottenuta con ASCT (breve durata)

Conservare la risposta ottenuta nel tempo: migliorare la sopravvivenza e ritardare la ricaduta

Obiettivo della strategia sequenziale ottenere Remissione completa della malattia





- Pz diagnosticati prima del 1997: OS 29,9 mesi
- Pz diagnosticati dal 1997 al 2006: OS 44,8 mesi

Terapia di induzione: obiettivi

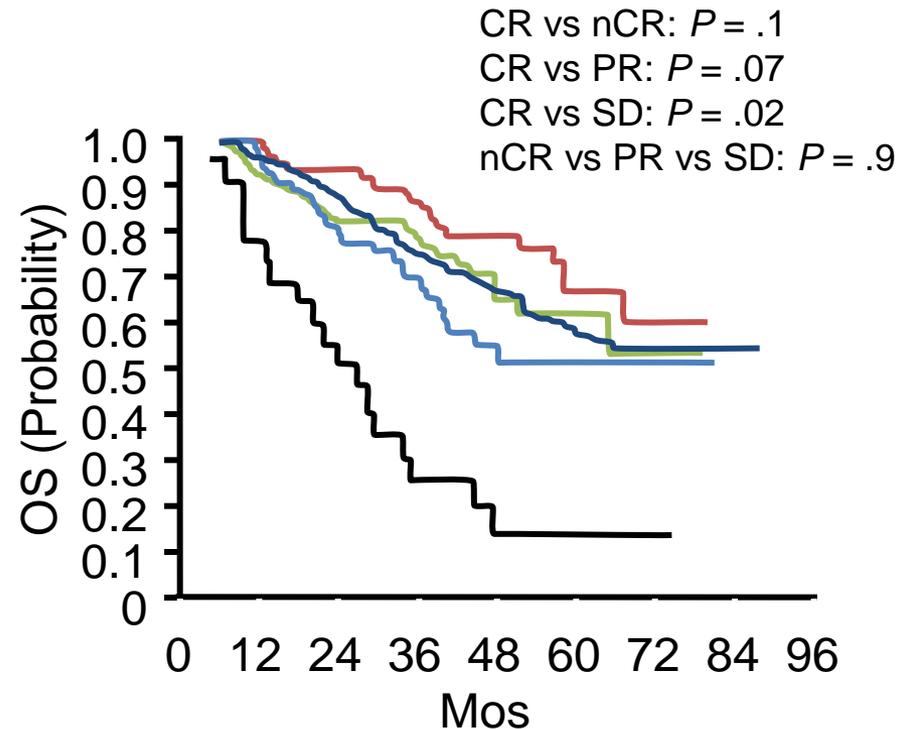
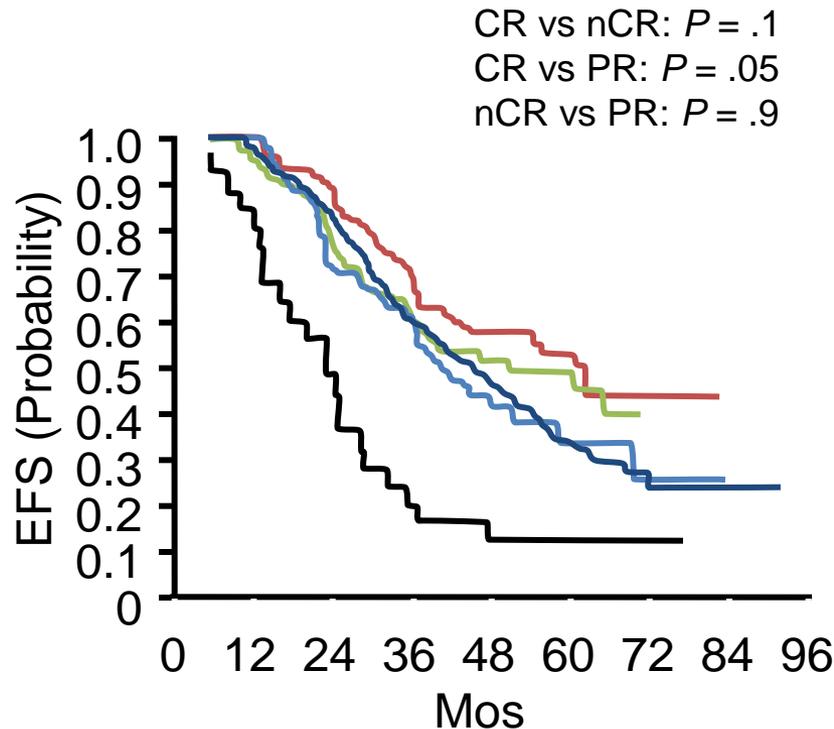
Presente :

- Rapida risposta
- Alto tasso di risposte
- Risposta duratura
- Miglioramento delle condizioni cliniche
- Non deve compromettere la staminalità midollare

Futuro:

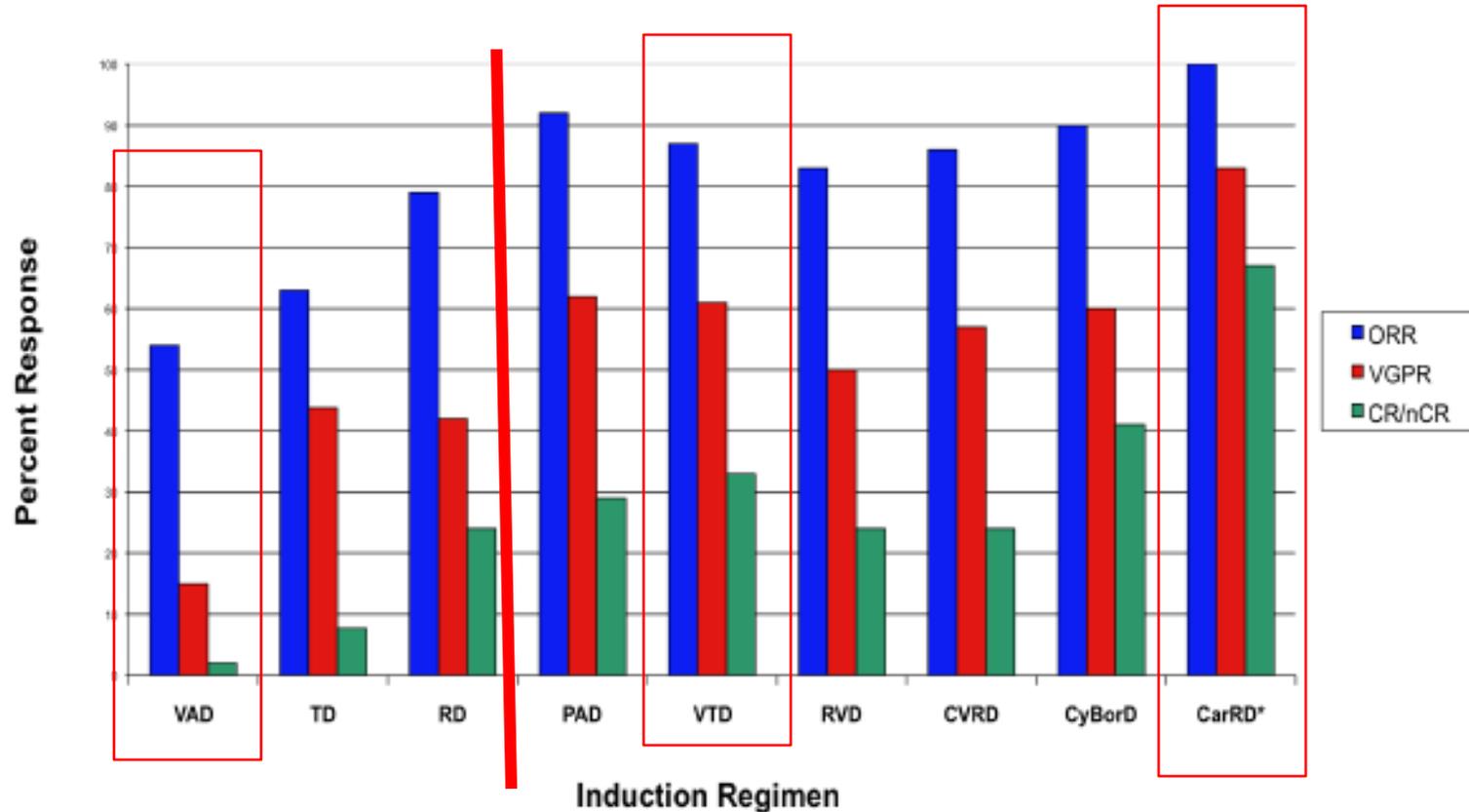
- Appoggio terapeutico personalizzato
- Considerare la complessità ed eterogenità del MM

CR pre-trapianto migliora outcome



— CR (n = 101) — nCR (n = 96) — PR (n = 346) — SD (n = 63) — PD (n = 26)

Terapie di induzione pre Tx



- I nuovi farmaci hanno migliorato le risposte complessive (ORR), le VGPR e CR pre trapianto
- La **combinazione a 3 farmaci** ha mostrato superiorità in ORR
- Migliore è la risposta al trattamento, migliore è la PFR e OS

Linee guida per terapie di induzione

VD : bortezomib+ desametasone

VTD: bortezomib+talidomide+ desametasone

PAD:bortezomib+adoxorubicina+desametasone

RD: Lenalidomide +desametasone

Standard in Italia

Approvata da poco
per induzione

VCD : bortezomib+ ciclofosfamide+desametasone

VRD: bortezomib+lenalidomide+ desametasone

OFF-LABEL

Scelta del trattamento

	Insufficienza renale	Citogenetica (t 4;14)	Rischio tromboembolico elevato	Neuropatia Periferica al basale
Bortezomib	+	+	+	-
Talidomide	+	-	-	-
lenalidomide	-	-	-	+

VTD: induzione

	n. pz	n. Cicli	n.ASCT	Tp postTx
Cavo	(480)	3	2	Si
Moreau	(199)	4	1	No
Rosignol	(389)	6	1	no

PRE-autologo

	n. pz	CR	VGPR
Cavo	(480)	22%	62%
Moreau	(199)	13%	49%
Rosignol	(389)	35%	60%

POST-autologo

	n. pz	CR	VGPR
Cavo	(480)	48%	86%
Moreau	(199)	31%	74%
Rosignol	(389)	46%	-

VTD è approvato in Italia come trattamento di prima linea nel paziente candidabile al trapianto autologo .

Bortezomib in induzione

	Induzione con Bortezomib	Induzione senza Bortezomib	
N.Pz	787	785	
>CR,nCR			HR
Tutti pz	39%	24%	2.05
Alto rischio citogenetico	41%	22%	2.44
Standard rischio citogenetico	33%	34%	1.87
Mediana di PFS (mo)	36	29	P<0.0001
OS-3 y (%)	79	74	P=0.042

Lenalidomide in induzione

ECOG phase III: RD vs Rd nei MM esordio

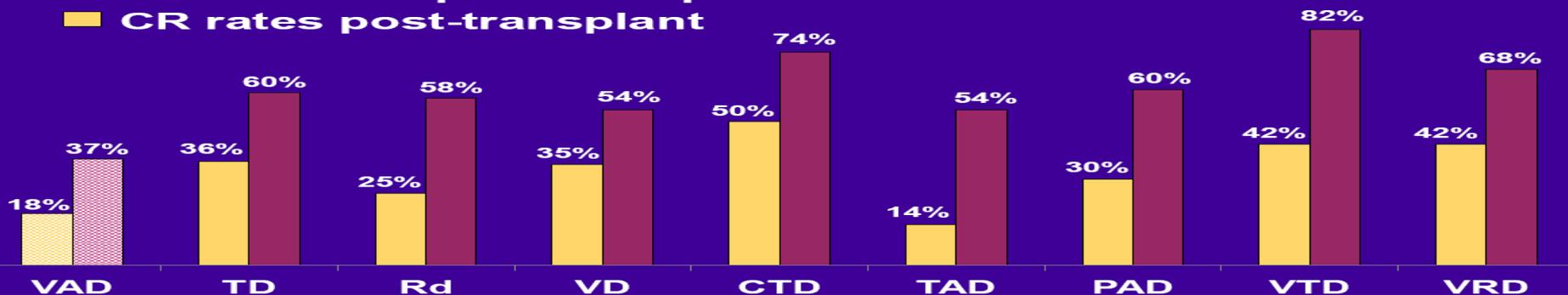
	RD (n=222)	Rd (n=222)	<i>P value</i>
CR o PR entro 4 cicli	79%	68%	0.008
OS 1 y	87%	96%	0.0002
AE g 3	52%	35%	0.0001

- La possibilità di usare lenalidomide in 1^a linea cambierà lo scenario del trattamento dei pazienti con MM
- Staminalità non è compromessa se eseguiti pochi cicli (4/6 al max)
- Associazione con bassi dosaggi di desametasone migliora la tollerabilità, permette il completamento del programma terapeutico e questo si traduce con un aumento globale della sopravvivenza

Trapianto nell'era dei nuovi farmaci

	Induzione convenzionale	Induzione Con nuovi farmaci
Risposte complessive	70-80%	70-100%
Risposte complete	20-30%	30-70%
Sopravvivenza mediana	4-5 aa	>85%
Mortalità correlata al trapianto	< 5%	<2%
Qualità di vita	Buona	Buona

■ **≥VGPR rates post-transplant**
■ **CR rates post-transplant**



Zamagni *et al.* ASH 2009 (abstract 349); Morgan *et al.* Haematologica 2011 [Epub, 4 Nov]; Morgan *et al.* ASH 2011 (Abstract 993); Lokhorst *et al.* Blood 2010;115:1113-20; Boccadoro *et al.* J Clin Oncol 2011;29 (suppl) (Abstract 8020); Palumbo *et al.* ASH 2011 (Abstract 3069); Harousseau *et al.* J Clin Oncol 2010; 28(30): 4621-4629; ²Sonneveld *et al.* Blood 2010; 116(21); Abstract 40; Cavo *et al.* Lancet 2010;376:2075-85; Cavo *et al.* ASH 2011 (Abstract 1871); Rosinol *et al.* Haematologica 2011; 96 (s1): S69 (Abstract P-138); Moreau *et al.* Blood 2011;118(22):5752-8; Roussel *et al.* ASH 2011 (Abstract 1872)

Trapianto nell'era dei nuovi farmaci

Cosa sappiamo

- Trapianto migliora CR/VGPR e questo correla con migliore PFS e OS
- Doppio Tx beneficio a chi non ha raggiunto VGPR
- Nuovi agenti migliorano CR/VGPR
- Trattamenti post trapianto possono aumentare le OS e PFR

Cosa non sappiamo

- Trapianto up-front o ritardato: vantaggio?
- La combinazione di più nuovi farmaci e trapianto porterà ad un reale beneficio sulla OS globale?
- Tx puo' essere opzionale per chi ottiene CR dopo terapia di induzione? quale

Trapianto nell'era dei nuovi farmaci: studi

MM-RV-PI209: studio randomizzato, multicentrico, prospettico

Induzione : Rd , quindi randomizzazione per MPR o ASCT tandem
Mediana PFS più lunga nel braccio ASCT (43 m vs 22,4m p<0.001)
Tandem ASCT : migliorato OS-4 y : 81,6% vs 63% p =0.02

(Gay ASH 2011)

On-going:

FM/DFCI2009 : studio multicentrico, randomizzato, prospettico

Induzione : VRD quindi randomizzazione a VRD vs ASCT+VRD e mantenimento con lenalidomide

EMN 02 studio multicentrico, randomizzato, prospettico

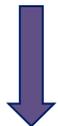
Induzione : VCD quindi random per VMP o ASCT, Il random per consolidamento con VRD e quindi mantenimento con bassi dosi di lenalidomide

Risultati : braccio del trapianto : vantaggio in termini di PFs (mediana42 m vs 24) e OS - 4y :83vs68%

Consolidamento/Mantenimento

Consolidamento

Terapia somministrata per un breve periodo di tempo



Migliorare la profondità di risposta
Ottenuta con le fasi di trattamento precedente

-schema VTD con due cicli post trapianto

Mantenimento

Terapia somministrata per un prolungato periodo di tempo



Mantenere la risposta ottenuta con il trattamento e quindi ridurre il rischio di progressione /relapse e prolungare la OS

talidomide post trapianto : elevata tossicità neurologica

Studi ongoing : EMN02: pazienti eseguono consolidamento con associazione VRD e mantenimento con basse dosi di lenalidomide

Bortezomib

	Bortezomib n.Pz =188	Controllo n. Pz=182	P
PFS mediana	27 mesi	27 mesi	0.037
Os a 27 mesi	87%	87%	ns
INCIDENZA di NEUROPATIA CTC≥III			
Neuropatia dolorosa	6%	0.5%	
PNP sensoriale	5%	2%	

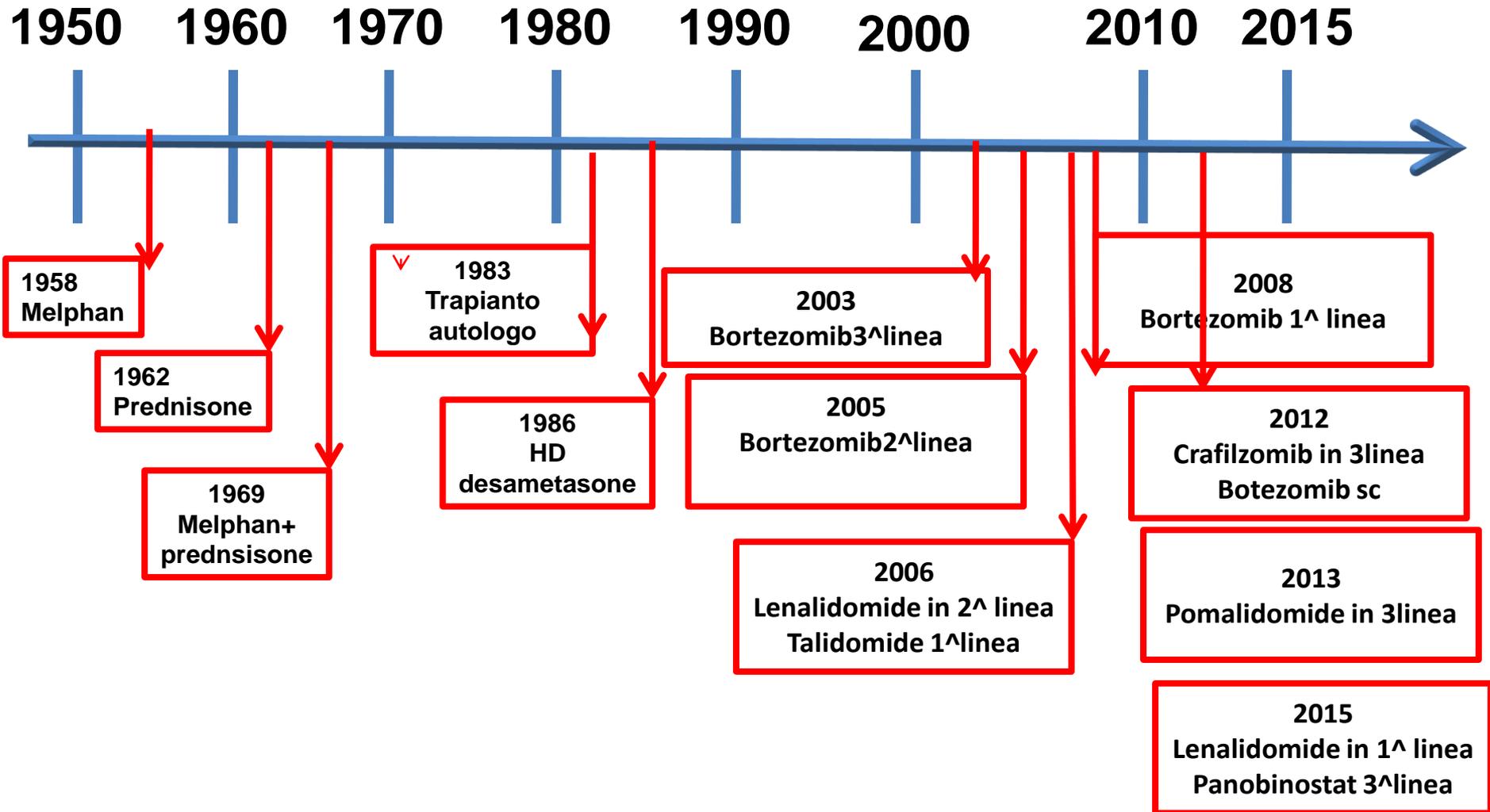
Lenalidomide

	Pre consolidamento	Post consolidamento	<i>p</i>
CR (IF -)	14%	20%	<0.0001
≥VGPR	58%	69%	<0.0001

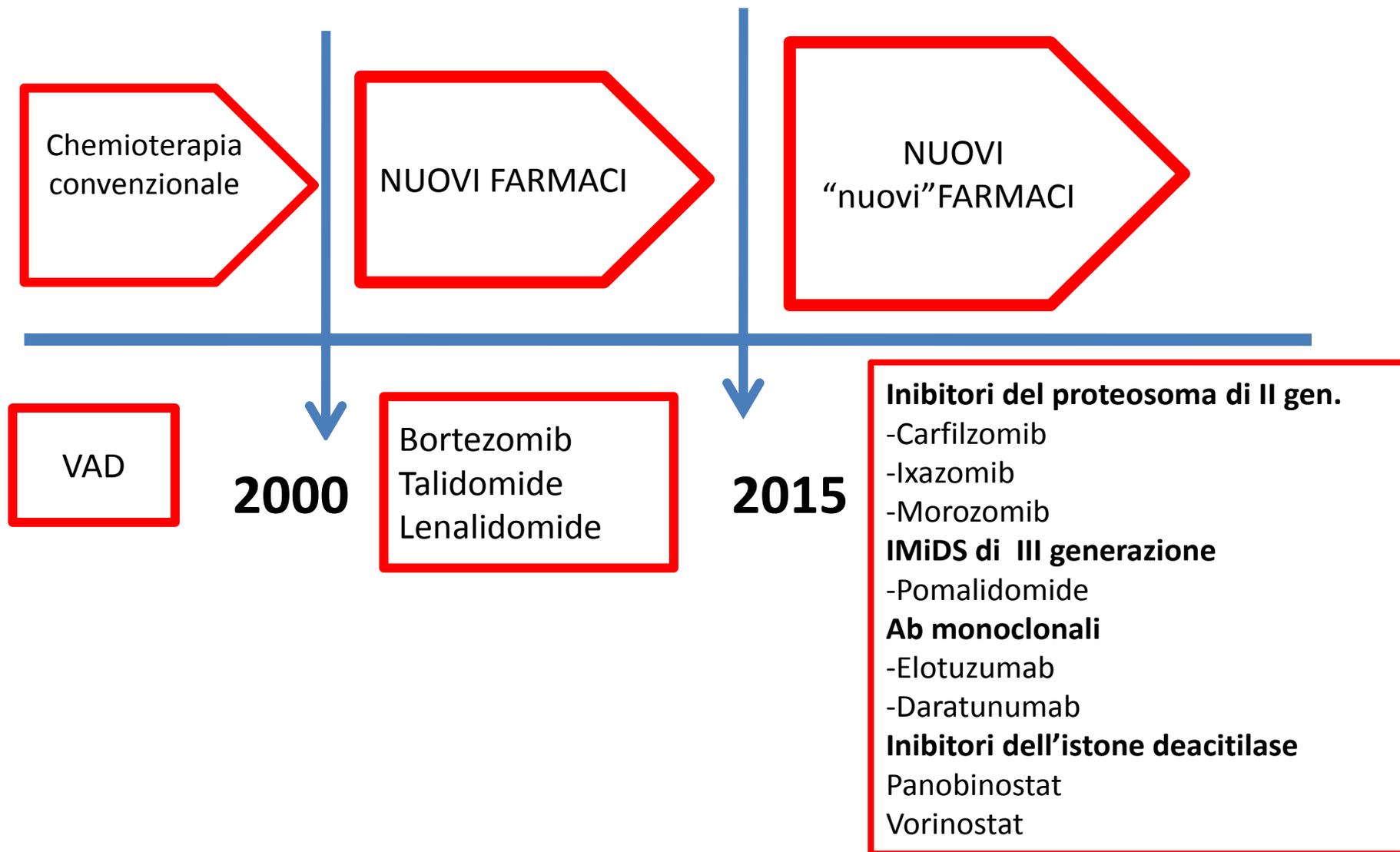
VTD vs VT consolidamento

	VTD	TD	P
CR post consolidamento	61%	47%	0.012
Upgrade CR post consolidamento	30.4%	16.6%	0.030
Landmark analysis dall'inizio del consolidamento (30 mesi mediana)			
3-y probabilità di recidiva o progressione	38%	52%	0.039
3-PFS	62%	46%	0.025
Pre- consolidamento (Day 0) MRD negativo	43%	37.5%	n/a
Post –consolidamento (day +70) PCR neg	67%	52%	0.05

OPZIONI di TRATTAMENTO nel MM



NUOVE PROSPETTIVE



Lenalidomide (NDMM)

- RVD ± ASCT-R (IFM2009/DFCI, ph 3)
- MPR-R vs MPT-T (HOVON 87, ph 3)
- CRD vs CTD → ± R (Myeloma XI, ph 3)

Elotuzumab (NDMM-RRMM)

- ELO-Rd vs Rd (ph 3)
- ELO-Vd vs Vd (ph 2)

Pomalidomide (RRMM)

- Pom-Vd (ph 3)
- Pom-CFZ-d (ph 1/2)

Carfilzomib (NDMM-RRMM)

- CFZ mono (ph 3)
- CRd vs Rd (ph 3)
- CMP vs VMP (ph 3)

Anti-CD38 (RRMM)

- DARA-Rd vs Rd (ph 3)
- DARA-Vd vs Vd (ph 3)
- MOR-202 (Mono, ph 1)
- SAR650984 (SAR-Rd, ph 1)

Ixazomib (NDMM-RRMM)

- IXA-Rd vs Rd (ph 3)
- IXA-MP (ph 1/2)

Other agents (RRMM)

- ARRY-520 (ph 2)
- ACY-1215 (ph 1/2)

Panobinostat (RRMM)

- Pano-Vd (ph 3)
- Pano-Carf (ph 1/2)

Nuovi farmaci all'esordio

INIBITORI DEL PROTEOSOMA DI 2^a GENERAZIONE

Carfilzomib: Studi in corso in associazione con lenalidomide e desametasone all'esordio . ORR 100% nei pazienti trattati con 4 cicli . sCR 61% nei pazienti che completano 8 cicli . 90% dei pz sono in risposta completa

Ixazomib: in trials clinici incoraggianti risultati in associazione con LENDEX nell'iduzione e monoterapia da solo. Ben tollerato, orale, disturbi gastroenterici e fatigue sono i sintomi più comuni, Non PNP. Vantaggio: farmaco orale

ANTICORPI MONOCLONALI: diretti contro un target specifico presente sulla plasmacellula

Elotuzumab: anti CS1: da solo poco efficace. Ottime risposte in associazione con lenalidomide

Daratumumab: anti CD38: buoni i risultati in monoterapia e in associazione con bortezomib

INIBITORI DELL'ISTONE DEACETILASE

Vorinostat e Panobinostat: da soli hanno dimostrato scarsa efficacia ,in associazione con bortezomib hanno ottenuto risposte migliori. Tossicità gastrointestinale è fattore limitante

GRAZIE PER L'ATTENZIONE