

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

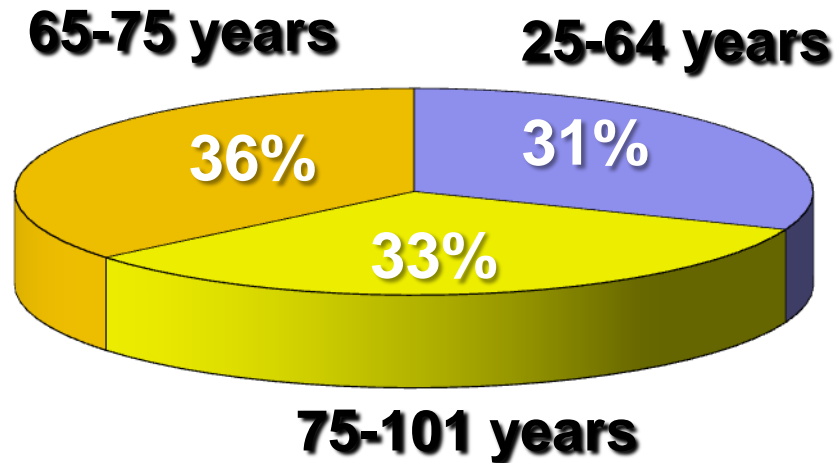
- Comorbilità

- aumentano il rischio alle infezioni

- riducono la tollerabilità alle alte dosi di terapia

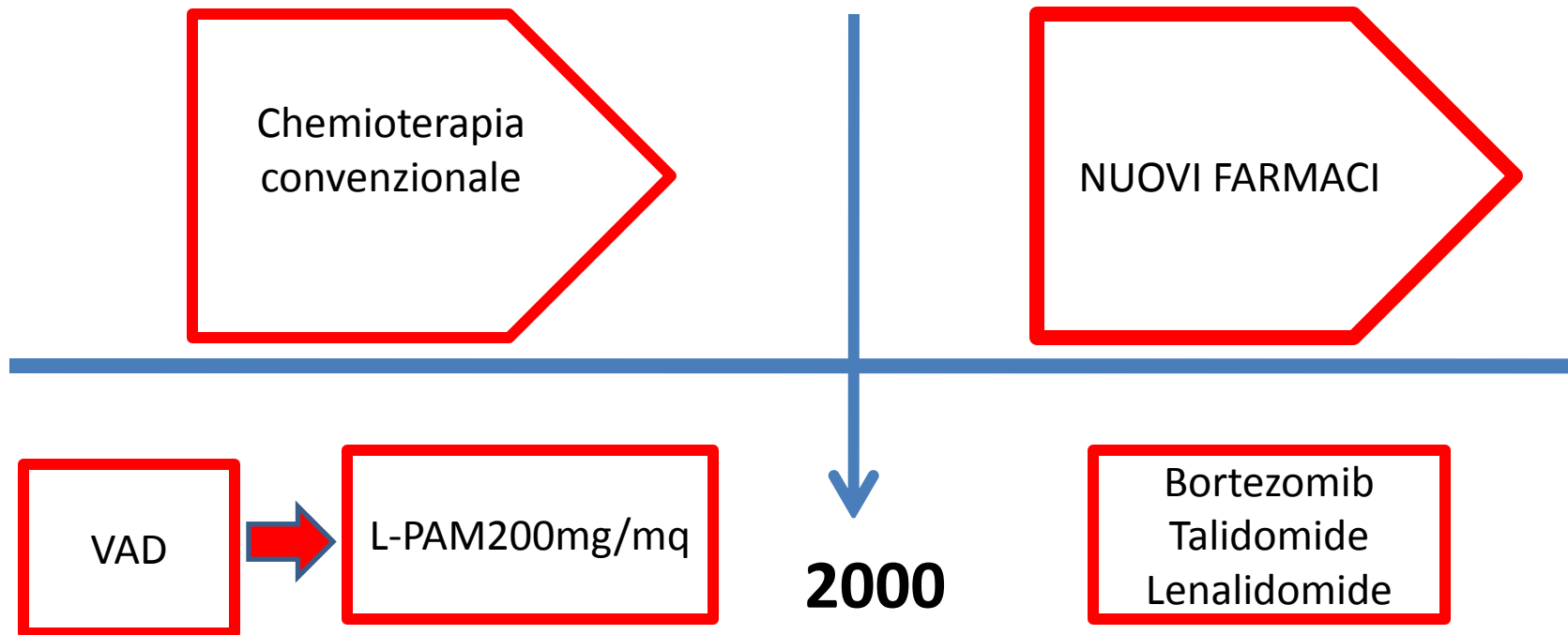
- Volontà del paziente

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

Fase di
induzione

Fase
di mobilizzazione

Fase di trapianto

Ridurre
rapidamente la
quota di malattia e
l'infiltrazione
plasmacellulare nel
midollo

Ottenere le cellule
staminali CD34+
che saranno poi
utilizzate nel
trapianto

Intensificare il
risultato
terapeutico
ottenuto

Evoluzione del trapianto autologo

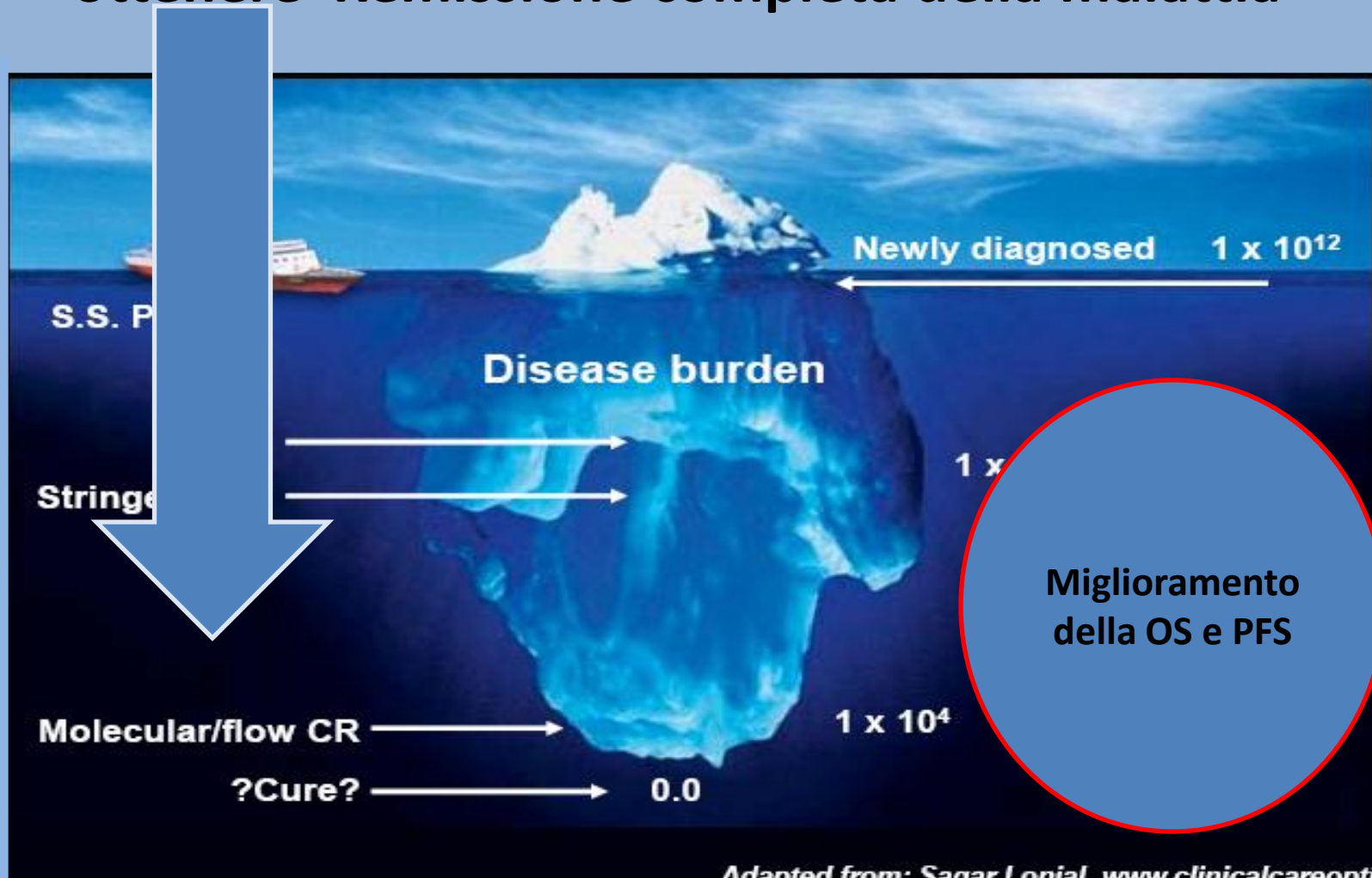
concetto di Sequenzialità

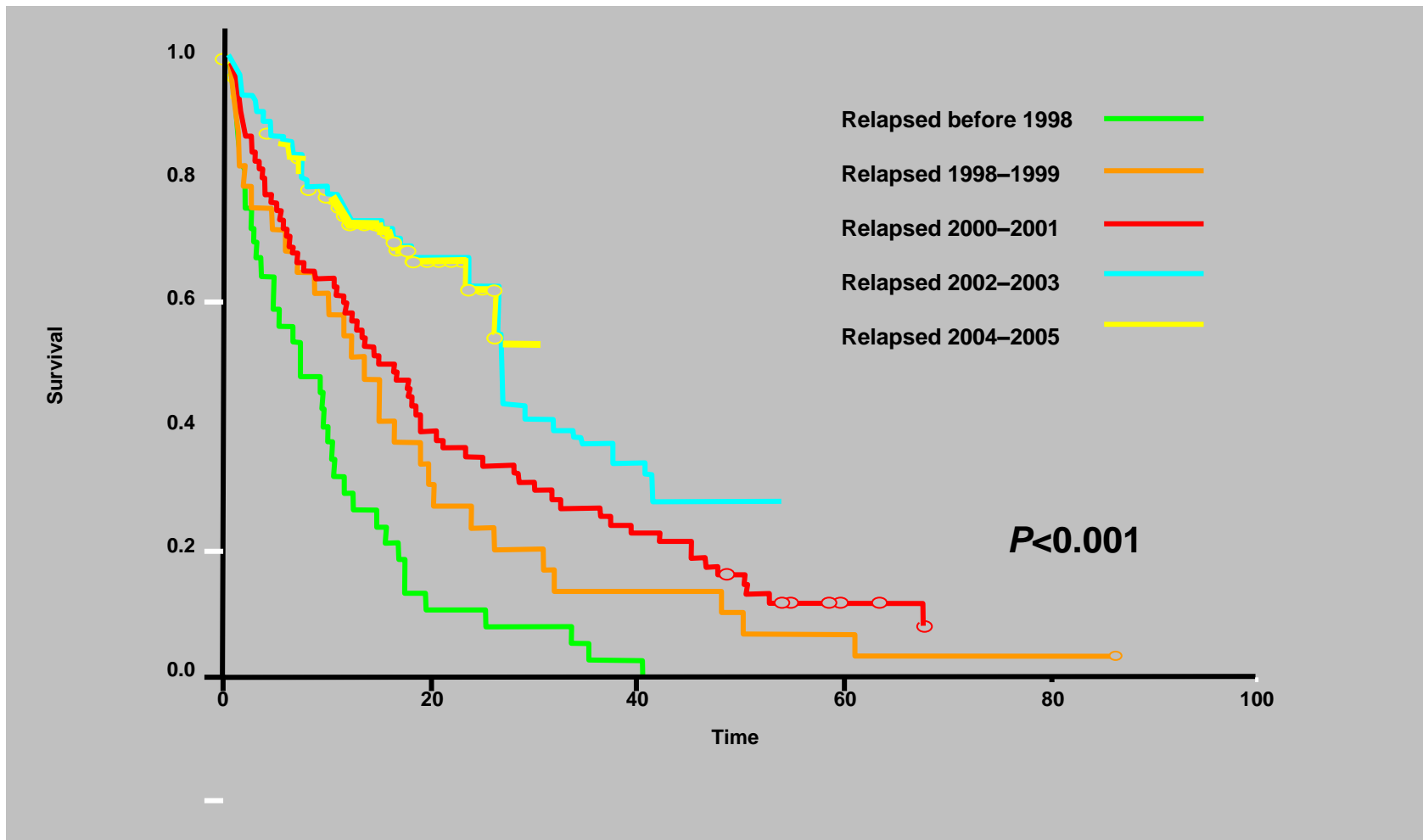


Migliorare la qualità della risposta ottenuta con ASCT (breve durata)

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

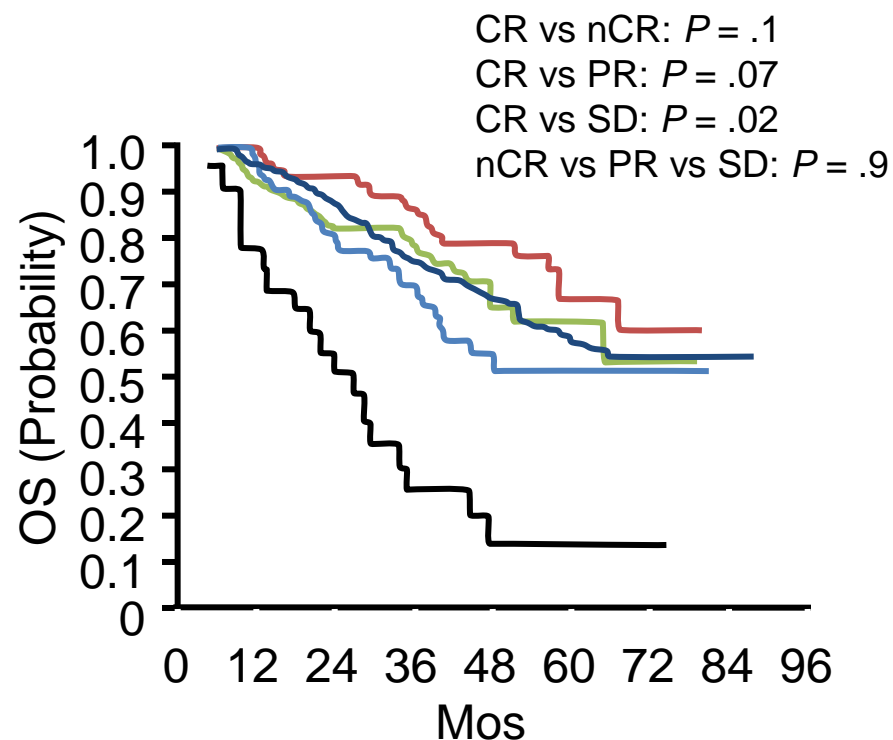
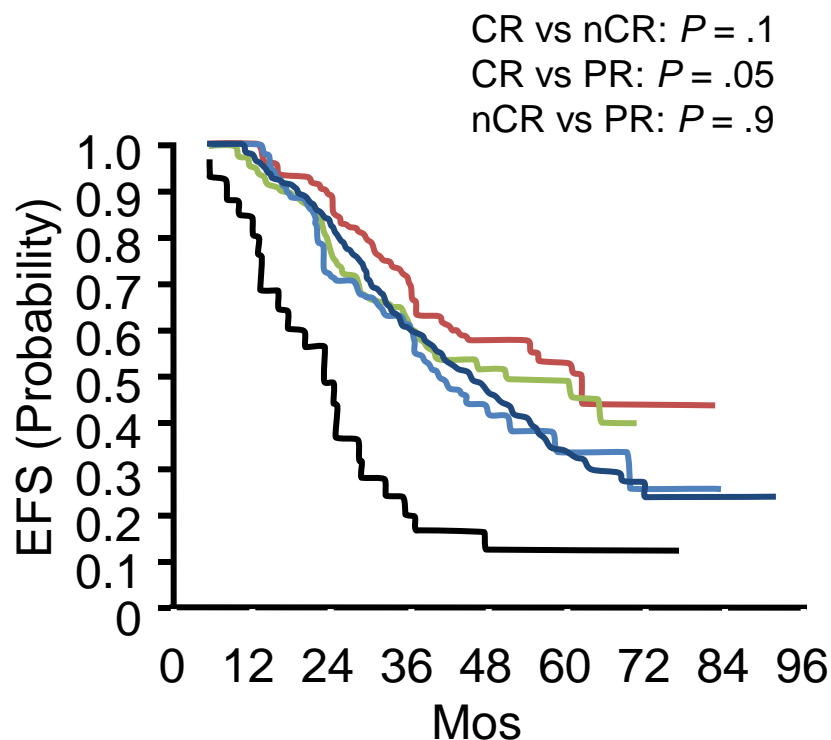
Presente :

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

Futuro:

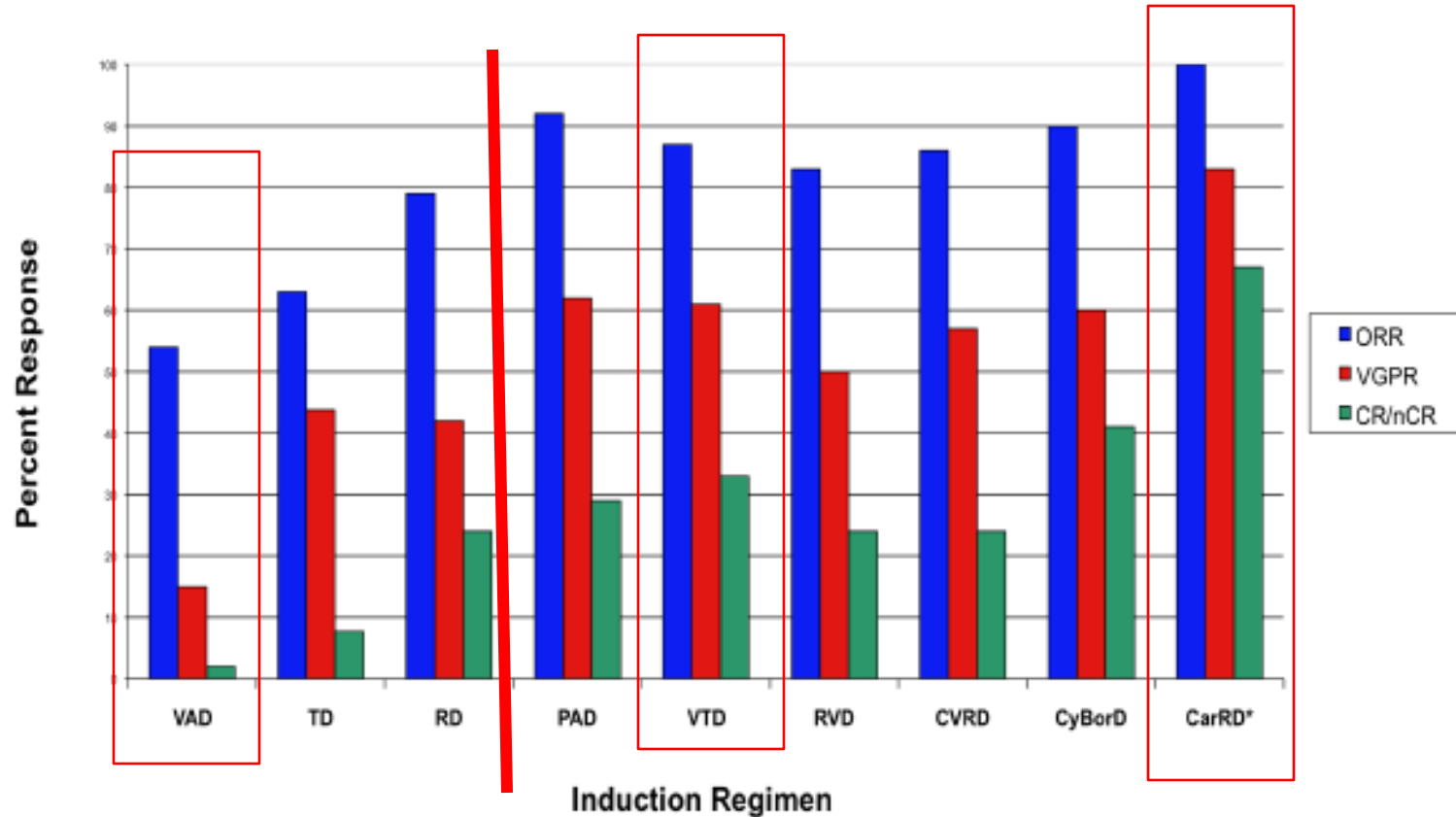
- Appoggio terapeutico personalizzato
- Considerare la complessità ed eterogenità del MM

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

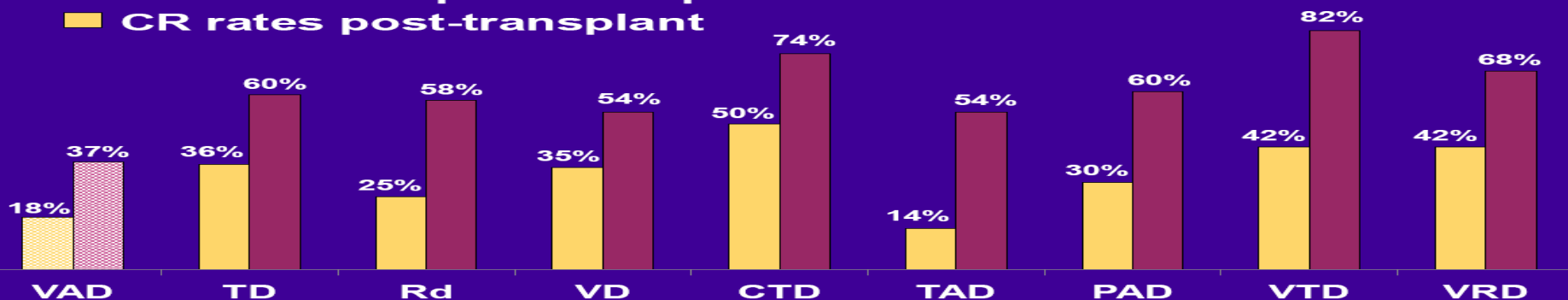
	RD (n=222)	Rd (n=222)	<i>P value</i>
CR o PR entro 4 cicli	79%	68%	0.008
OS 1 y	87%	96%	0.0002
AE g 3	52%	35%	0.0001

- 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%	

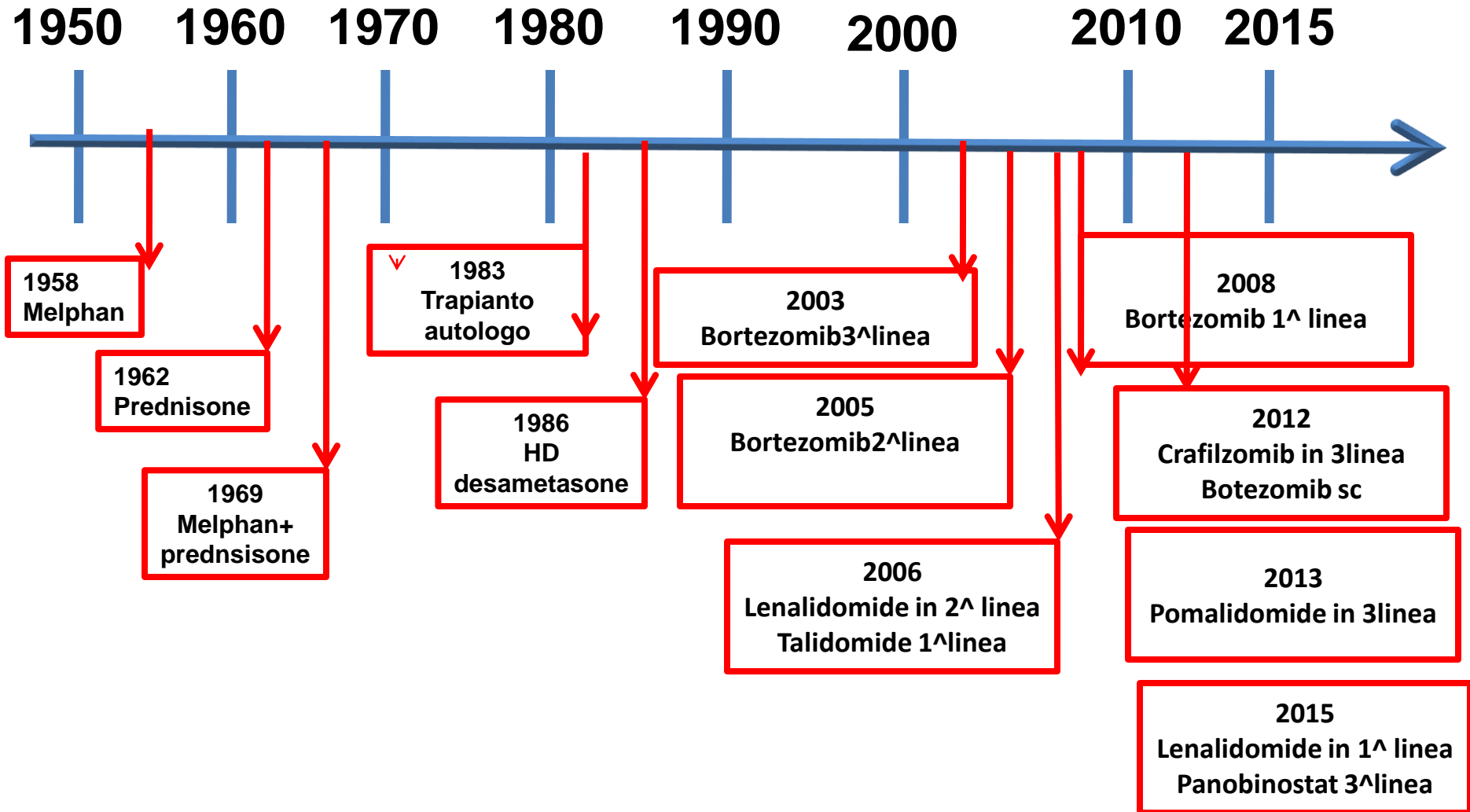
Lenalidomide

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

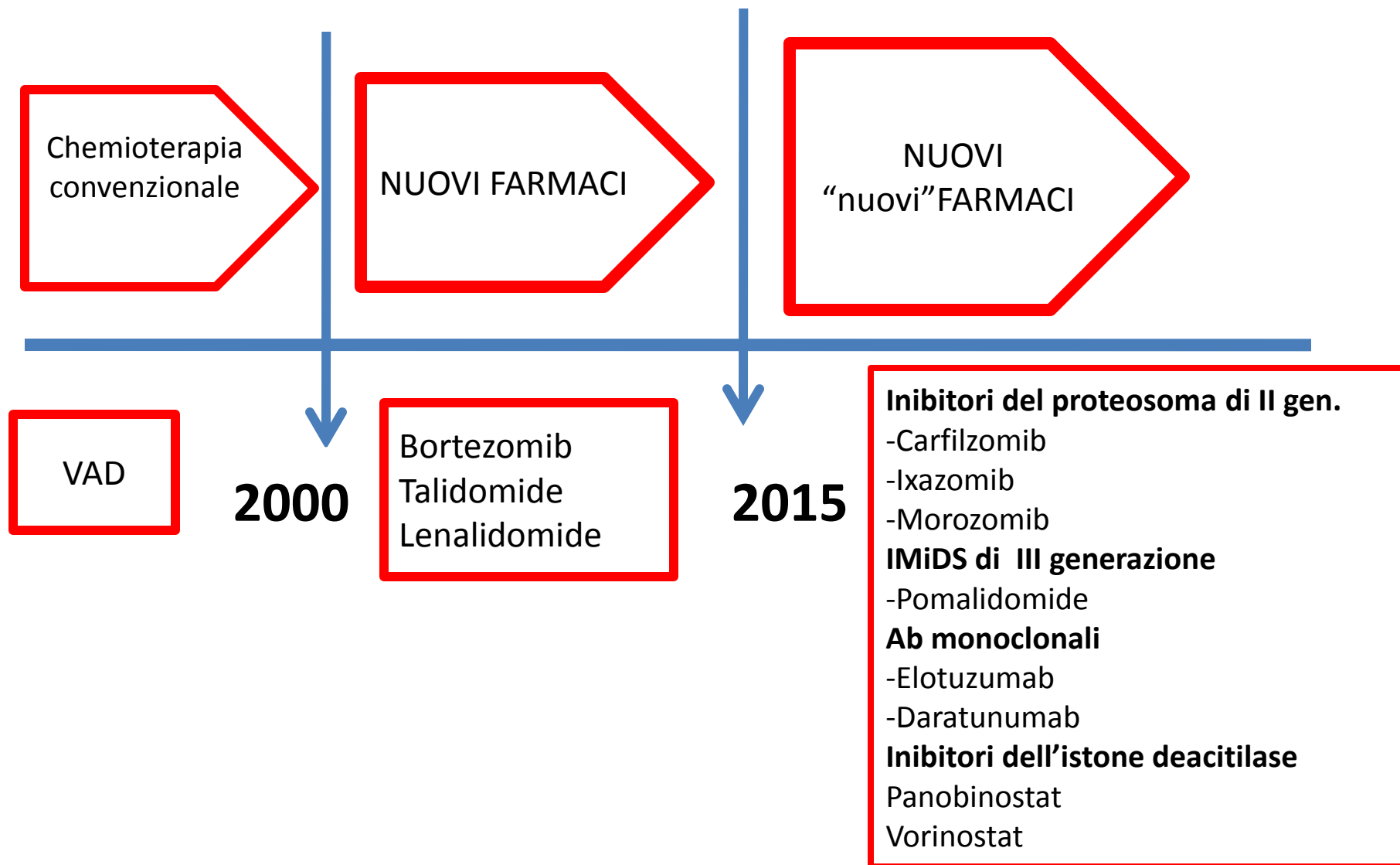
VTD vs VT consolidamento

	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