



**ONCOEMATOLOGIA  
TRA SOSTENIBILITÀ E ADERENZA**  
IL CASO DEL TRIVENETO

Con il patrocinio di



**PADOVA**

AOU PADOVA  
AULA MAGNA  
PALAZZINA DEI SERVIZI

Via Giustiniani, 2

**22 MARZO 2019**



2019 **MOTORE**   
**SANITÀ**   
Gestire il Cambiamento

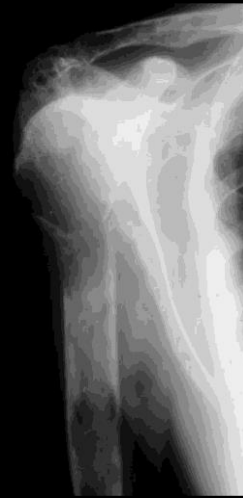
**IL MIELOMA MULTIPLO:  
UNA SFIDA  
DEL NUOVO MILLENNIO**

**Gianpietro Semenzato**  
Ematologia - Dipartimento di Medicina  
Azienda Ospedaliera Università di Padova

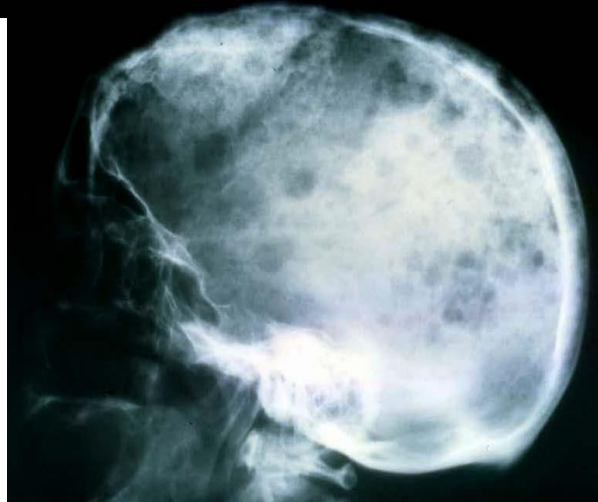
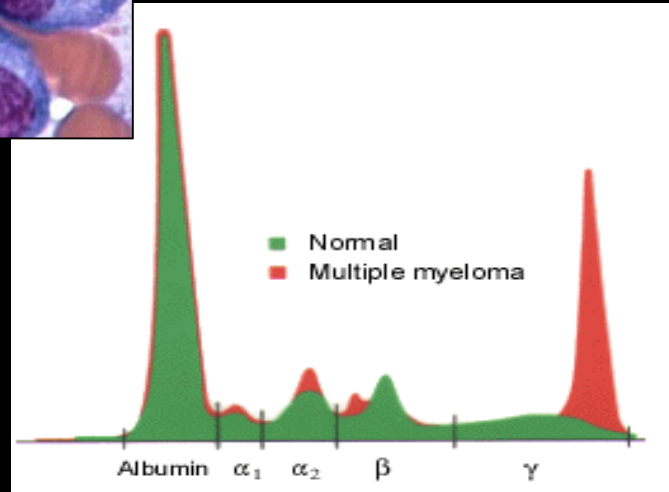
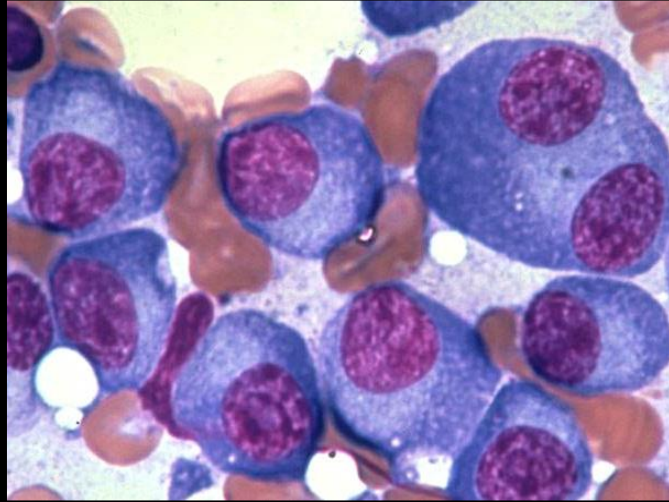
# Generalità sul Mieloma Multiplo

- Malattia neoplastica ad eziologia sconosciuta
- 1% di tutti i tumori; 25% delle morti per cancro.
- Maggior incidenza (in netto aumento) > 60 anni
- Proliferazione e accumulo di plasmacellule clonali con produzione di Ig monoclonali (componente "M")
- Interessamento scheletrico, danno renale, infezioni
- Sopravvivenza media ~7/8 anni
- Inguaribile (con rarissime eccezioni)
- Promettenti nuove strategie terapeutiche

# Mieloma Multiplo



## *Diagnosi*

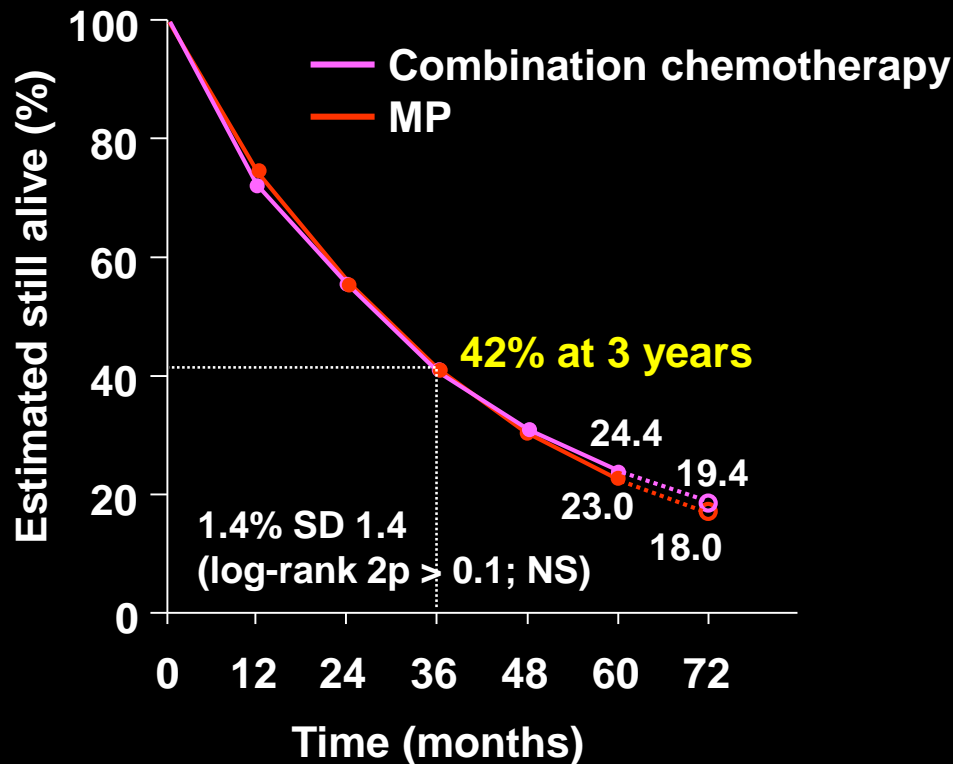


# **Progressi nel trattamento del Mieloma Multiplo 2019**

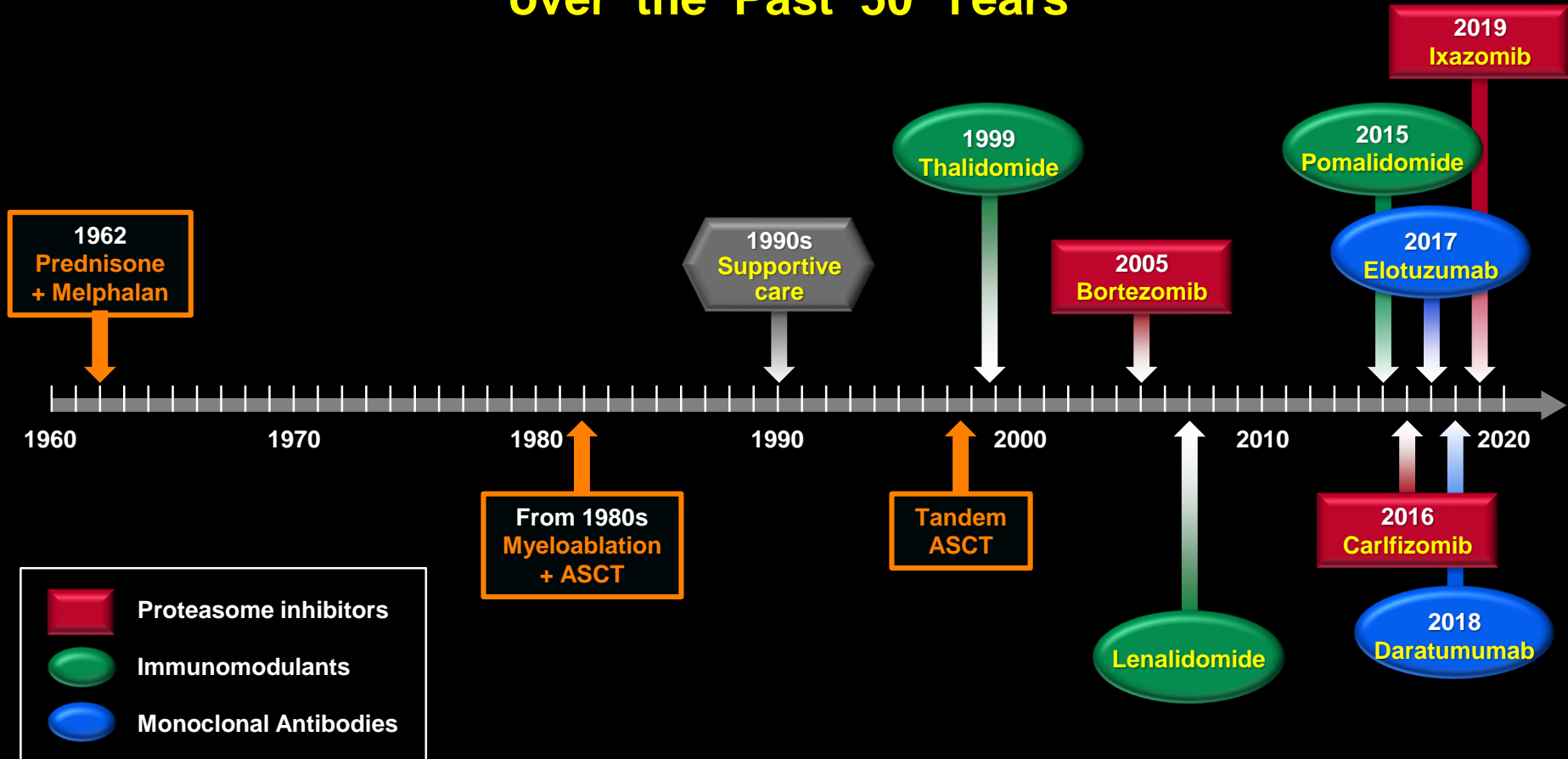
- **Nuove conoscenze sui meccanismi biologici**
- **Sostanziale miglioramento della sopravvivenza grazie alle nuove terapie (potenzialmente potrebbe divenire una malattia cronica nella maggior parte dei pazienti)**
- **Più accurata gestione degli eventi avversi dei nuovi agenti rispetto alla chemioterapia intensiva, limitando l'impatto del danno genotossico**

# Treatment of Multiple Myeloma

## Melphalan and prednisone (MP) era

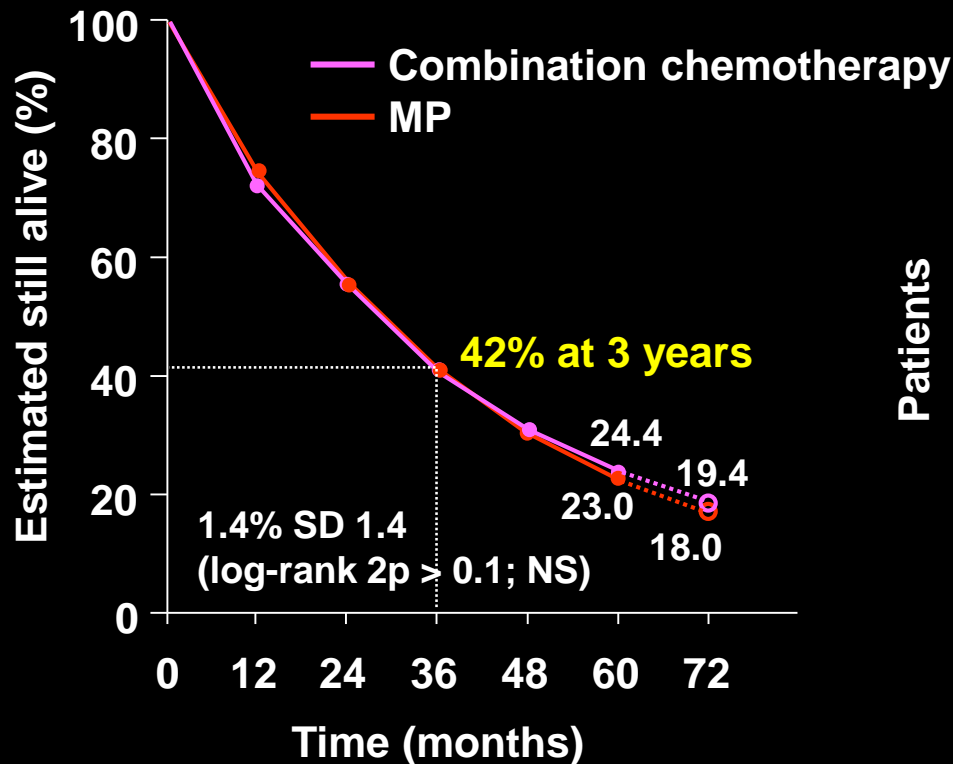


# Progress in the Treatment of Multiple Myeloma over the Past 50 Years

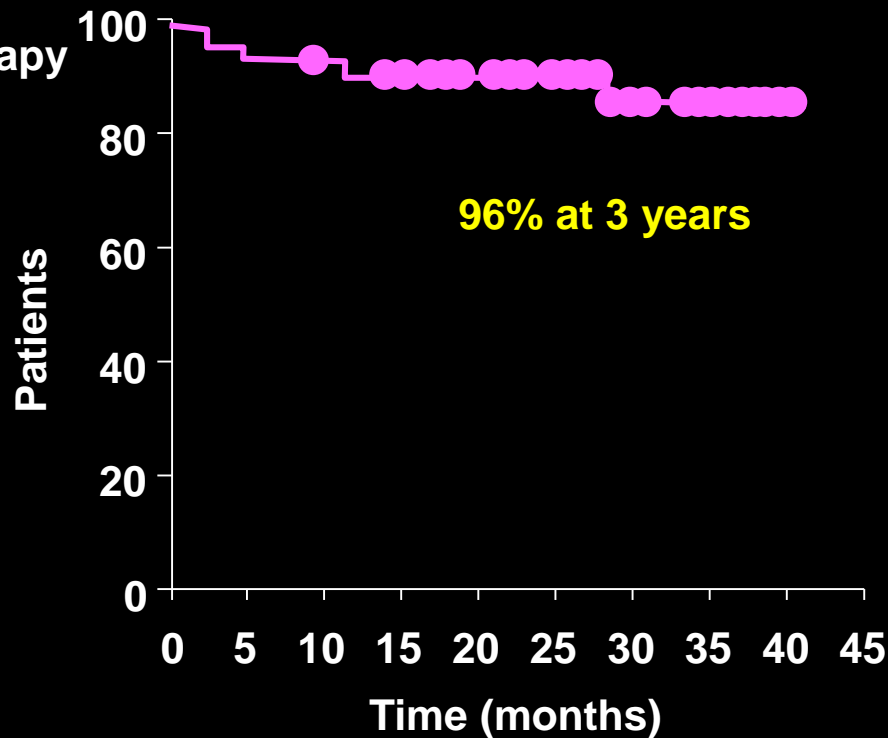


# Treatment of Multiple Myeloma

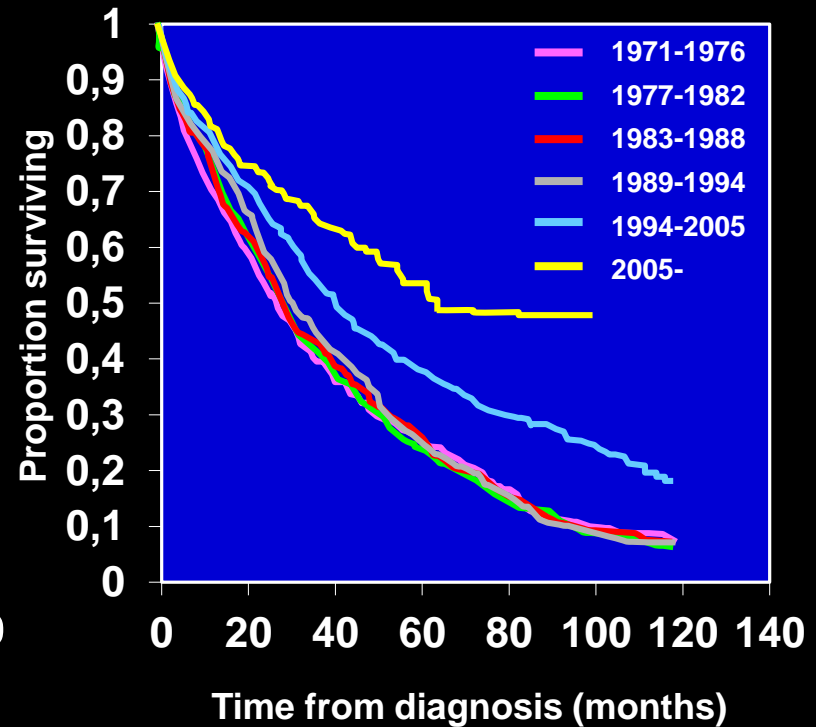
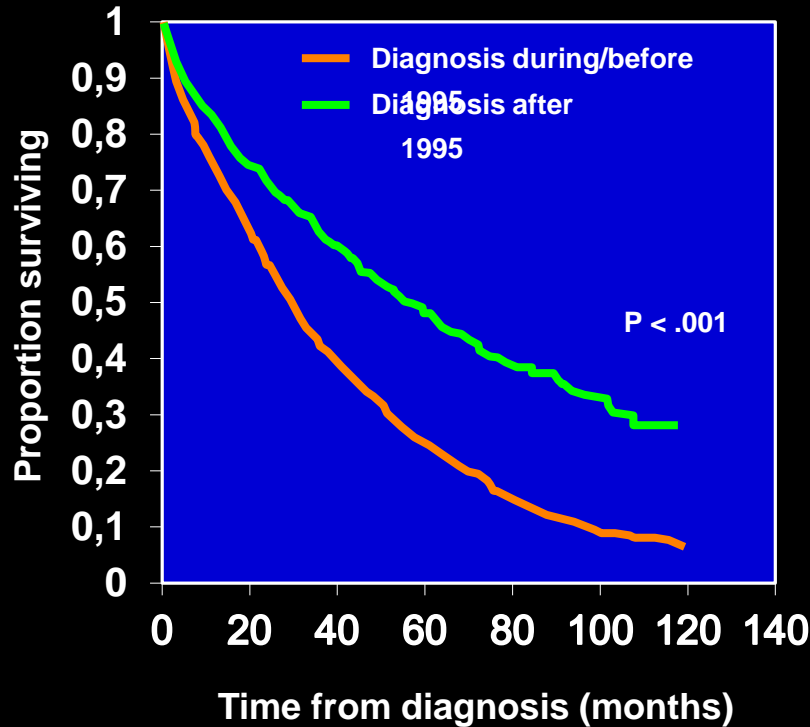
## Melphalan and prednisone (MP) era



## 2018: New drugs-based therapy

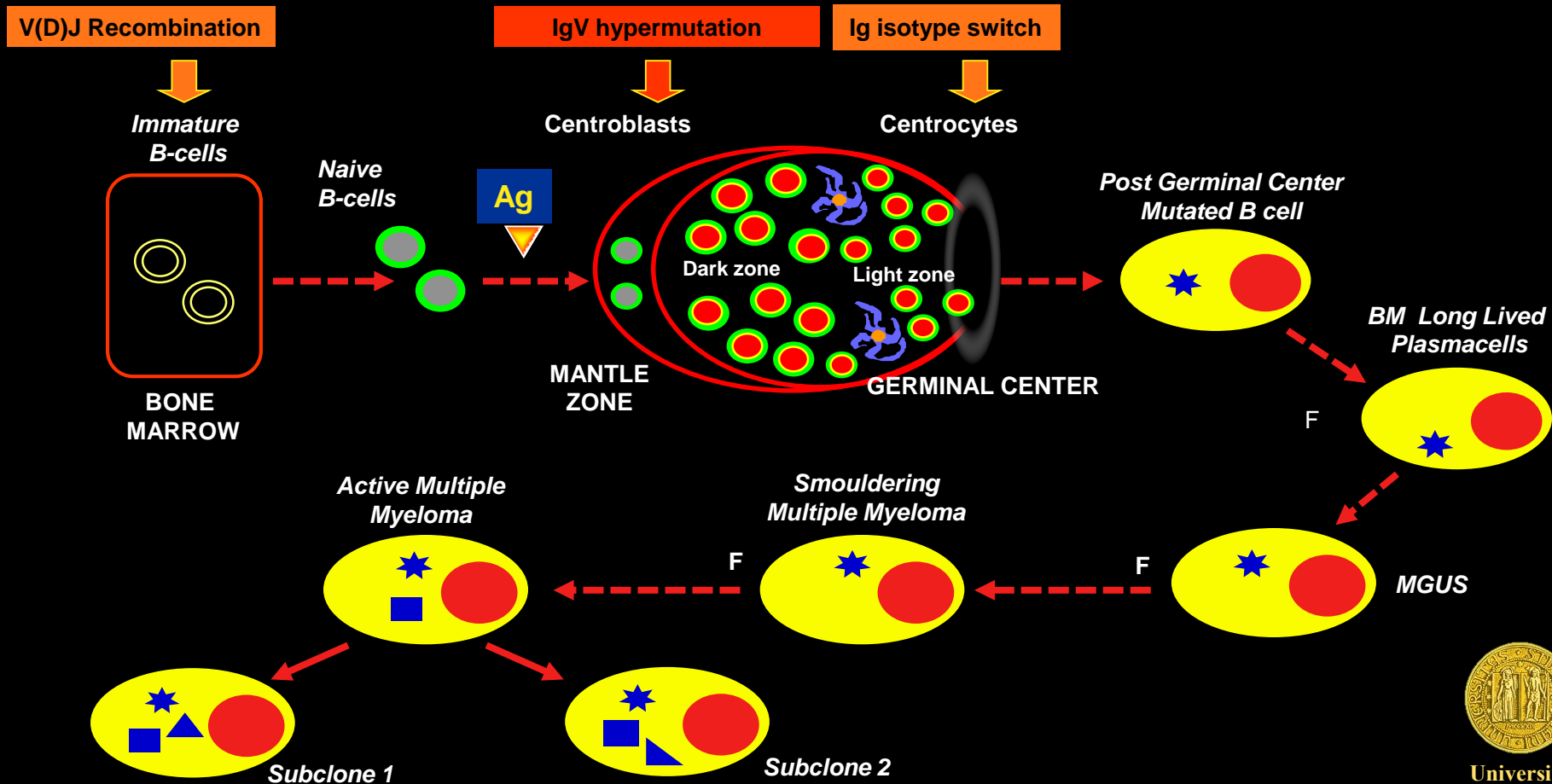


# Overall Survival from Diagnosis of Multiple Myeloma

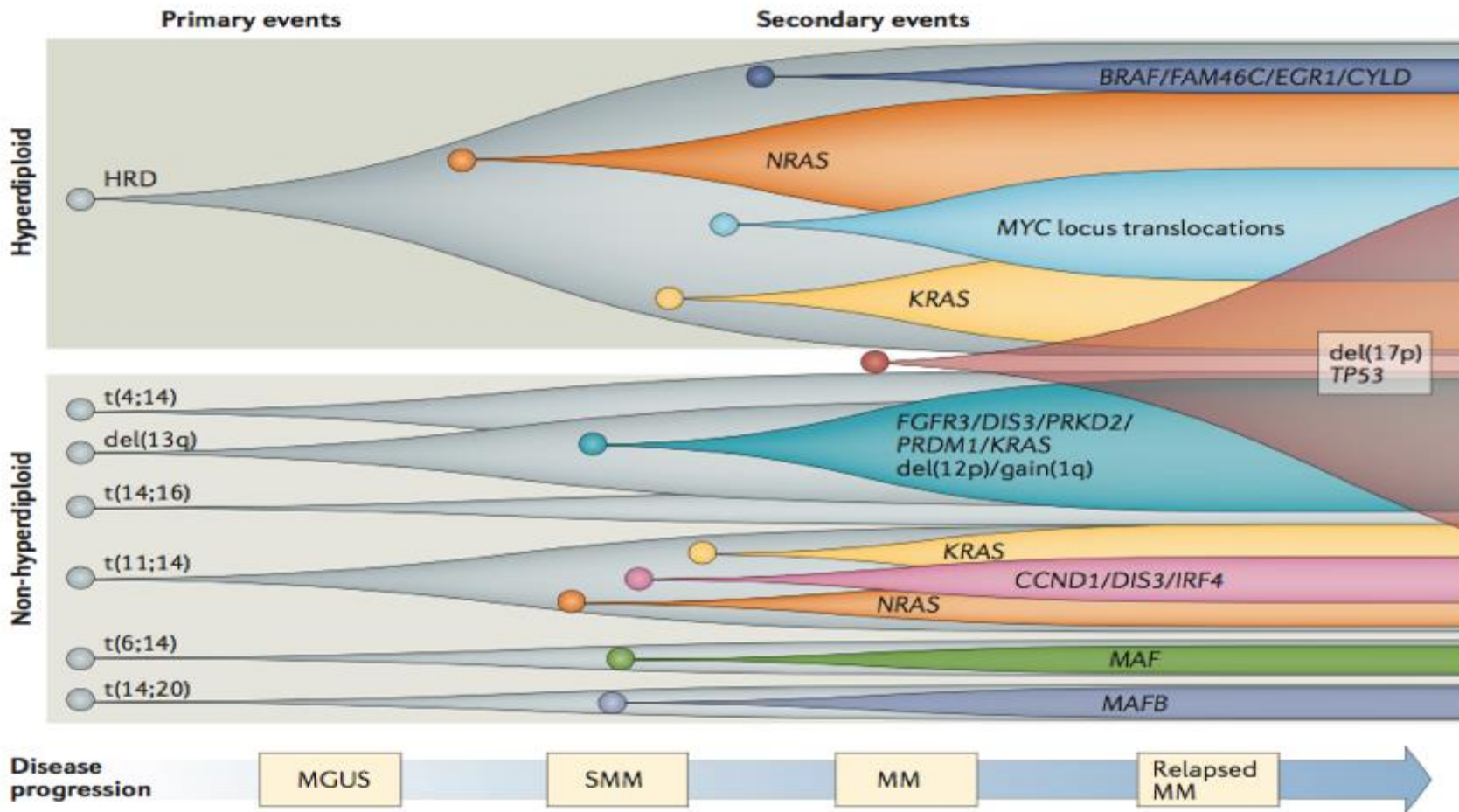




# Multiple Myeloma Development



# Proposed Model of Clonal Evolution in Multiple Myeloma



# Come si definisce la Target Therapy

---

- Scelta di un farmaco che interferisce con una alterazione genetica ben definita
- Scelta di una strategia terapeutica sulla base del profilo di rischio del paziente (es. marcatori genetico/ molecolari)
- Dosaggio di un trattamento basandosi su farmacogenomica e sulla malattia minima residua.

# Come si definisce la Target Therapy

---

- Scelta di un farmaco che interferisce con una alterazione genetica ben definita
- Scelta di una strategia terapeutica sulla base del profilo di rischio del paziente (es. marcatori genetico/ molecolari)
- Dosaggio di un trattamento basandosi su farmacogenomica e sulla malattia minima residua.

# Prevalence & Clinical Importance of IgH Translocations

Abnormality	MGUS* & SMM* (%)	MM* (%)	Up-regulated oncogenes	Effect on prognosis
IgL translocations	<20	<20	<i>c-myc</i> and others	Unknown
IgH translocations	35-50	50-70	See below	Mixed
<b>t (4;14)(p16.3;q32)</b>	<b>2-10</b>	<b>15</b>	<b>FGFR3 and MMSET</b>	<b>Adverse</b>
t (11;14)(q13;q32)	15-30	16	<i>Cyclin D1</i> and <i>myeov</i>	Favorable
<b>t (14;16)(q32;q23)</b>	<b>2-5</b>	<b>5</b>	<b>C-maf</b>	<b>Adverse</b>
<i>Cyclin D3</i> , t(6;14)(p21;q32)	Unknown	4	<i>Cyclin D3</i> , other	Unknown
Other IgH	10-15	15-30	<i>mafB</i> , <i>MUM1</i> , others	Unknown

\* MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM, multiple myeloma; SMM, smoldering MM.

# ***Risk-Adapted Therapy Classification of Multiple Myeloma***

## ***High-Risk (20%)***

### **FISH**

- del 17p-
- t(4;14)
- t(14;16)

**Cytogenetic deletion 13**

**Cytogenetic hypodiploidy**

## ***Standard-Risk (80%)***

**All others, including**

- Hyperdiploid
- t(11;14)
- t(6;14)

\* LDH > upper limit of normal may be at higher risk.

# Il Mieloma Multiplo nell'era delle nuove terapie target

- Miglior classificazione dei sottotipi di Mieloma
- Continua identificazione di nuovi target sia sulle cellule mielomatose che sul microambiente

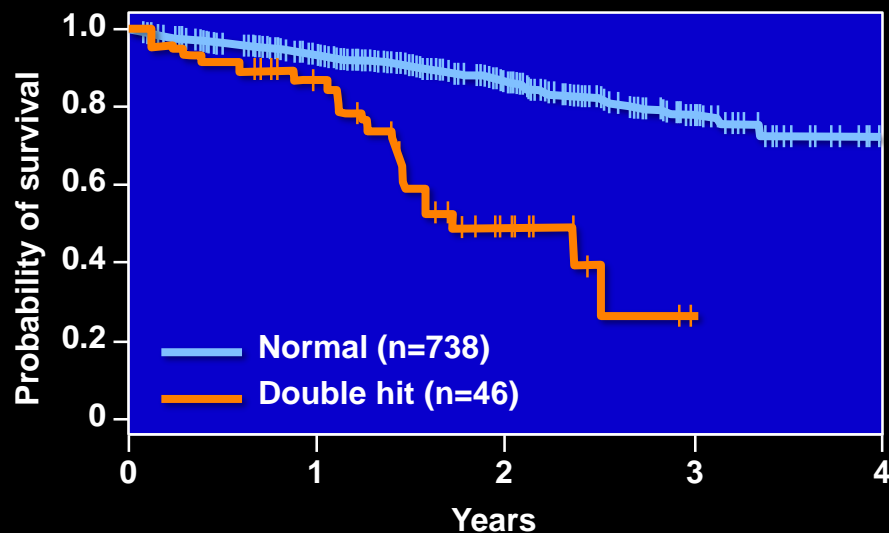
## CoMMpass Genomics Project

Sotto l'egida della Multiple Myeloma Research Foundation

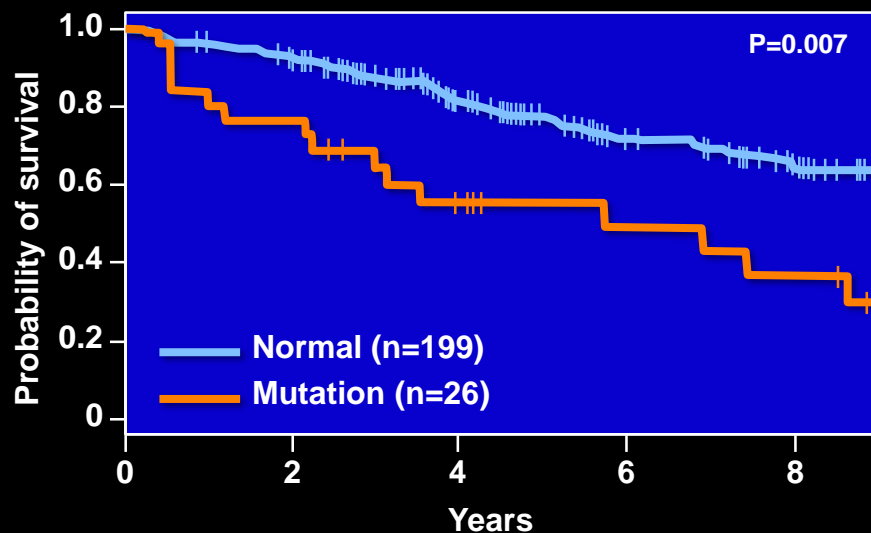


# Double-Hit Multiple Myeloma and BRAF Mutations Are Associated with an Adverse Impact on both Event Free and Overall Survivals

## Impact of Double-Hit MM on OS



## Impact of BRAF mutation on OS



Double-Hit MM: 6.5% bearing

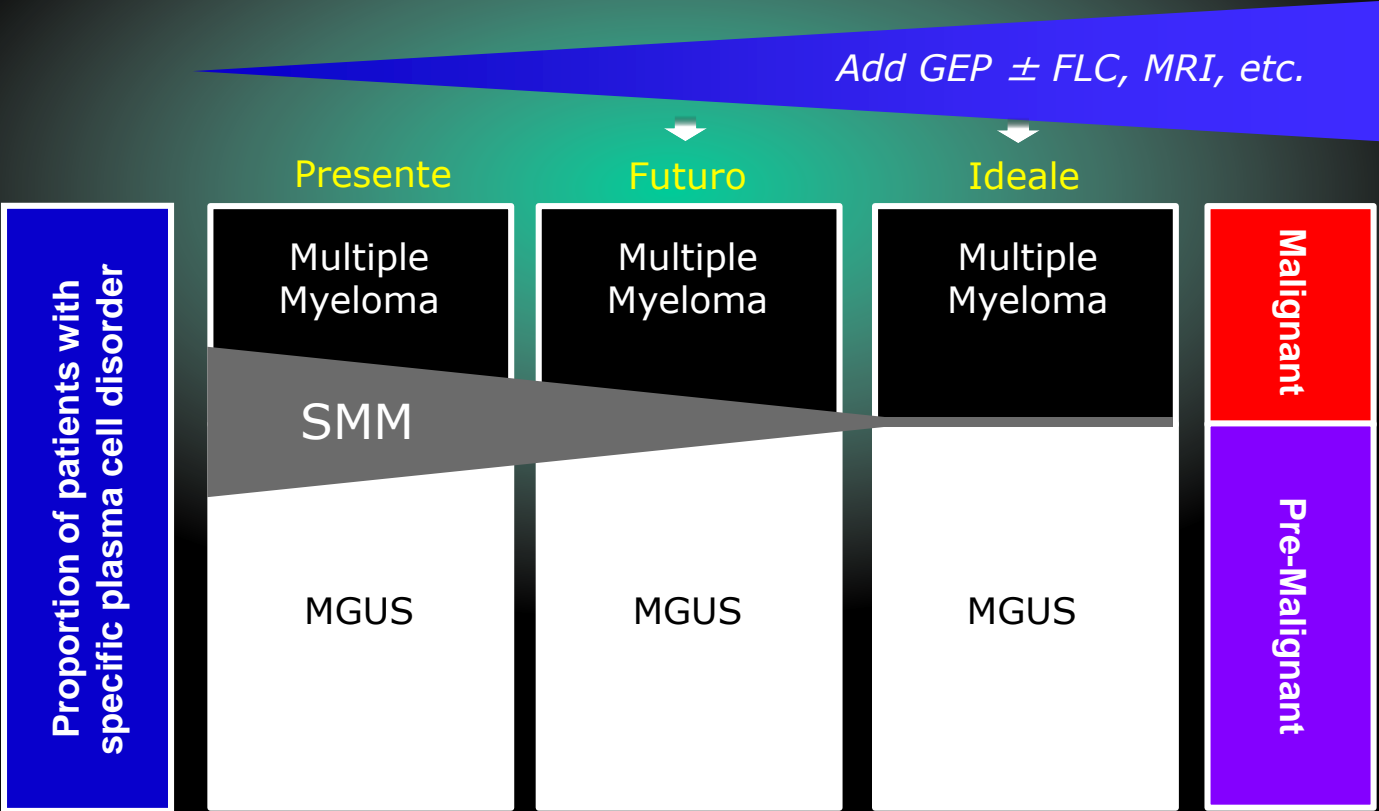
- bi-allelic inactivation of TP53

- amplification of Cyclin Kinase Subunit 1B





# Rapporti fra MGUS, Mieloma Indolente e Mieloma Attivo



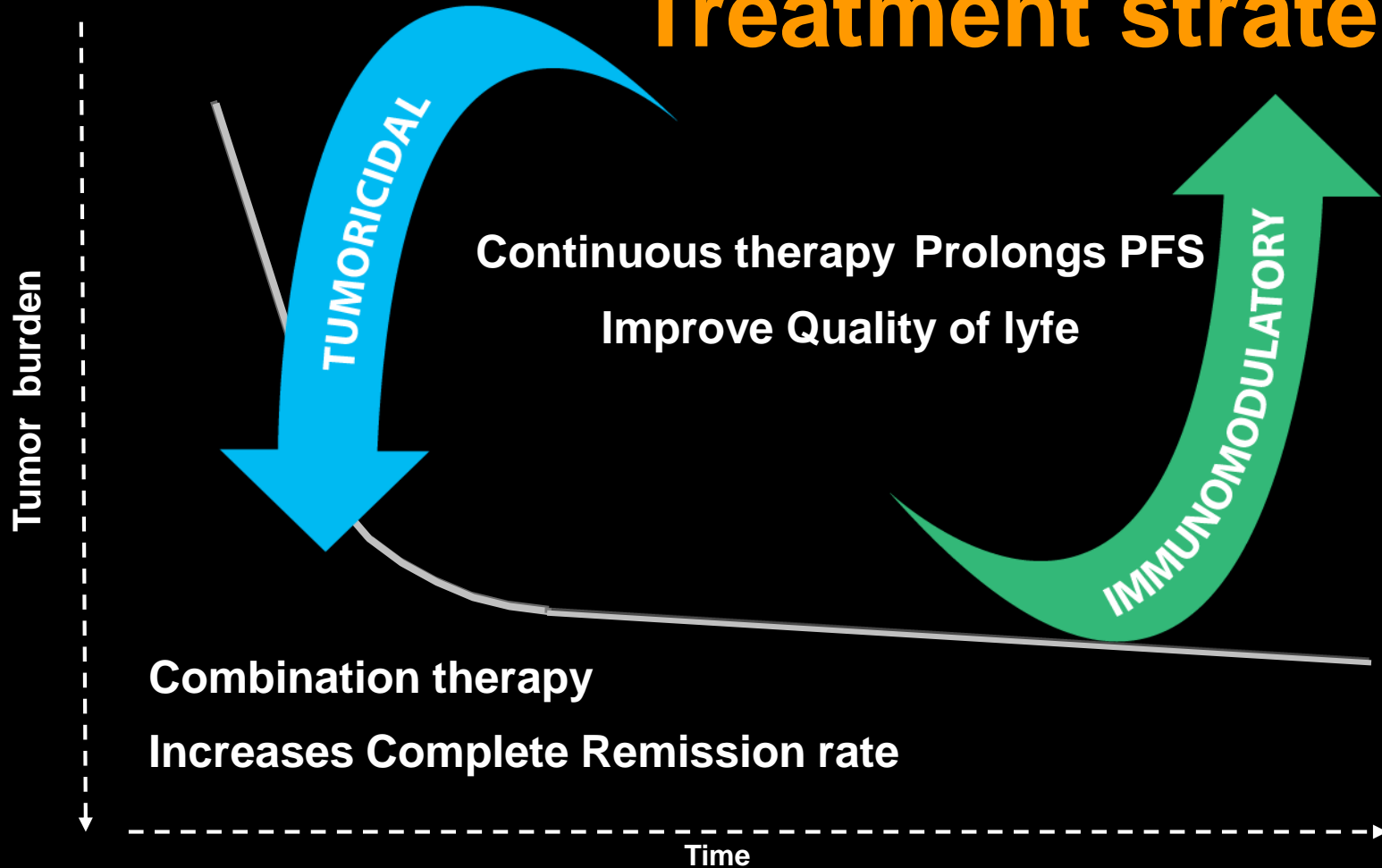
# **Il Mieloma Multiplo nell'era delle nuove terapie target**

- **Miglior classificazione dei sottotipi di Mieloma**
- **Continua identificazione di nuovi target sia sulle cellule mielomatose che sul microambiente**
- **Consequente sviluppo di nuove molecole basate sulla identificazione dei nuovi targets e di nuove vie del segnale per la identificazione di trattamenti personalizzati.**

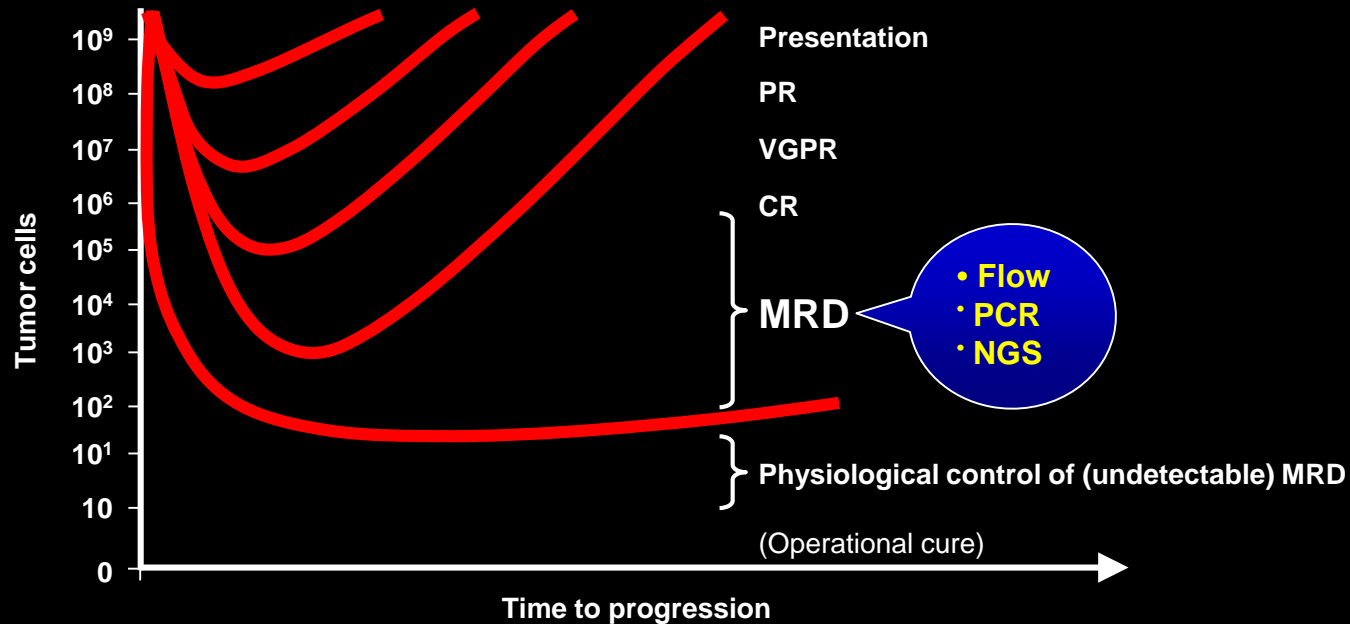
# Actionable Mutations in Multiple Myeloma

Alteration	Frequency	Targeted therapy	Drug development in oncology (clinical trial ref. number)
Mutations in <i>KRAS</i>	21% <sup>6</sup>	Selumetinib <sup>123,124</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase II in MM (NCT01085214)</li> <li>• Phase III (NCT01933932)</li> </ul>
Mutations in <i>NRAS</i>	20% <sup>6</sup>	Cobimetinib <sup>125</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase III (NCT01689519)</li> </ul>
Translocations involving <i>MYC</i>	18% <sup>8</sup>	BET inhibitors <sup>126</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase I in MM (NCT02157636)</li> </ul>
Mutations in <i>FGFR3</i> , t(4;14)	13% <sup>8</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BGJ398 (REF. 127)</li> <li>• AZD4547 (REF. 128)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase II (NCT02160041)</li> <li>• Phase III (NCT02154490)</li> </ul>
Mutations in <i>BRAF</i>	8% <sup>6</sup>	Vemurafenib <sup>129</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase II in MM (NCT01524978)</li> <li>• Phase III (NCT01689519)</li> </ul>
del(1p) resulting in loss of <i>CDKN2C</i>	30% <sup>6</sup>	Palbociclib <sup>130</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase II in MM (NCT00555906)</li> <li>• Phase III (NCT01942135)</li> </ul>
t(11;14) resulting in <i>CCND1</i> overexpression and mutations	19% <sup>8</sup>	Palbociclib <sup>130</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase II in MM (NCT00555906)</li> <li>• Phase III (NCT01942135)</li> </ul>
t(6;14) resulting in <i>CCND3</i> overexpression	1% <sup>8</sup>	Palbociclib <sup>130</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase II in MM (NCT00555906)</li> <li>• Phase III (NCT01942135)</li> </ul>

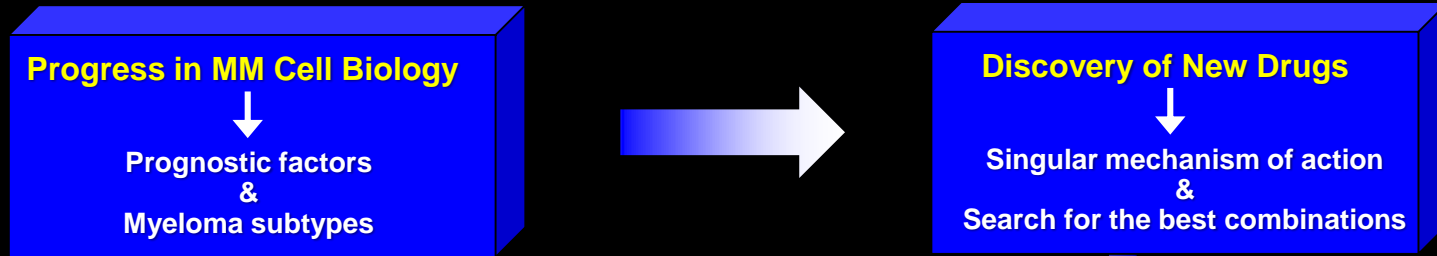
# Treatment strategies



# Monitoraggio della Malattia Minima Residua



# Management of Multiple Myeloma Patients



**Individualize & Tailor Treatment**

**Bortezomib - Talidomide - Lenalidomide**

**Pomalidomide - Carfilzomib - Daratumumab - Elotuzumab - Ixazomib**

*Front line treatment*

*Maintenance*

*Relapsed*

**Induction**

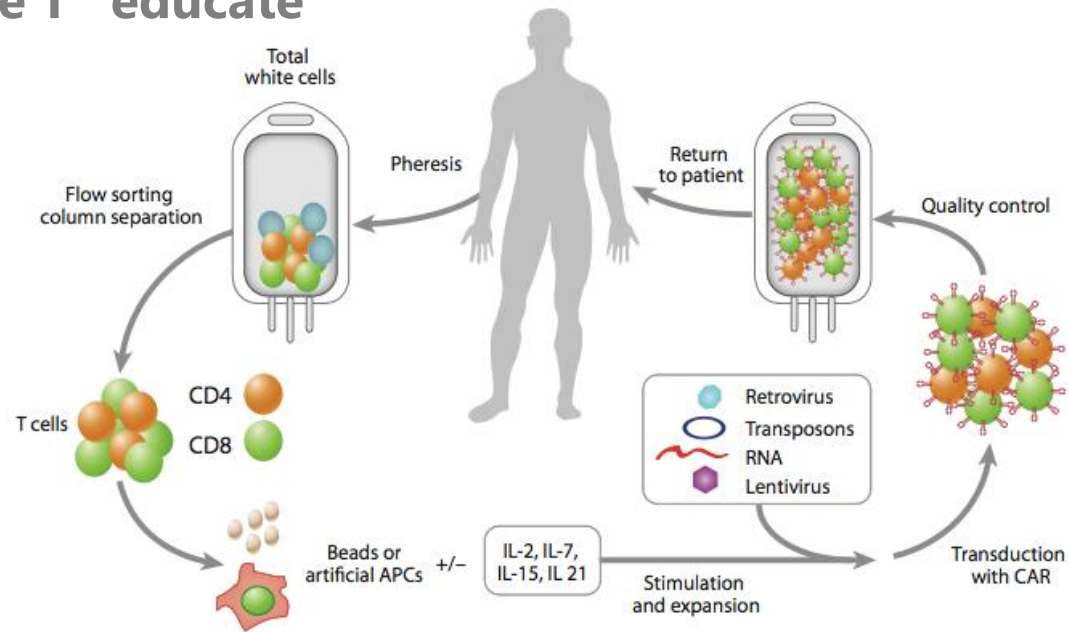
**Consolidation**

**Post consolidation**

**Rescue**

# La strategia terapeutica dei Chimeric Antigen Receptors “CAR T”

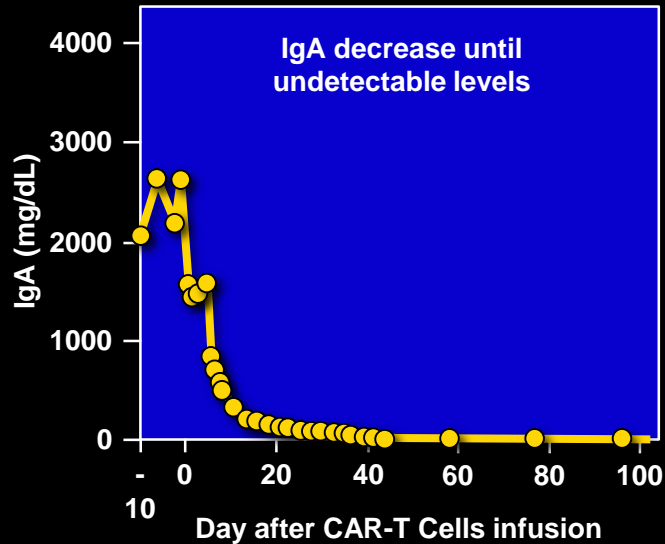
- Isolare le cellule T del paziente
- Inserire il gene che codifica per l'Ac specifico per il target
- Espandere in vitro le cellule T
- Infondere le cellule T “educate”



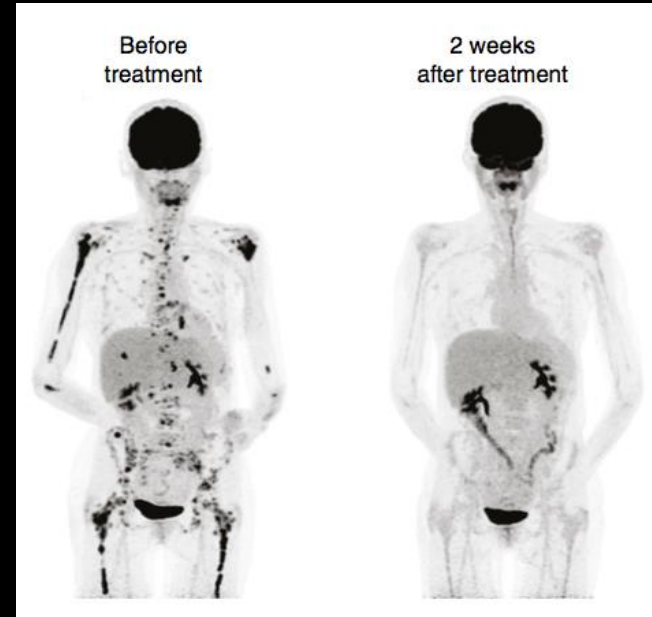
# Anti B-Cell Maturation Antigen (BCMA) CAR-T Cells Have Impressive Activity Against Multiple Myeloma

BCMA expression is restricted to B cells at later stages of differentiation and is requisite for PC survival

BCMA is broadly expressed at variable levels on malignant plasma cells



## BCMA bb2121 CAR-T Cells Infusion



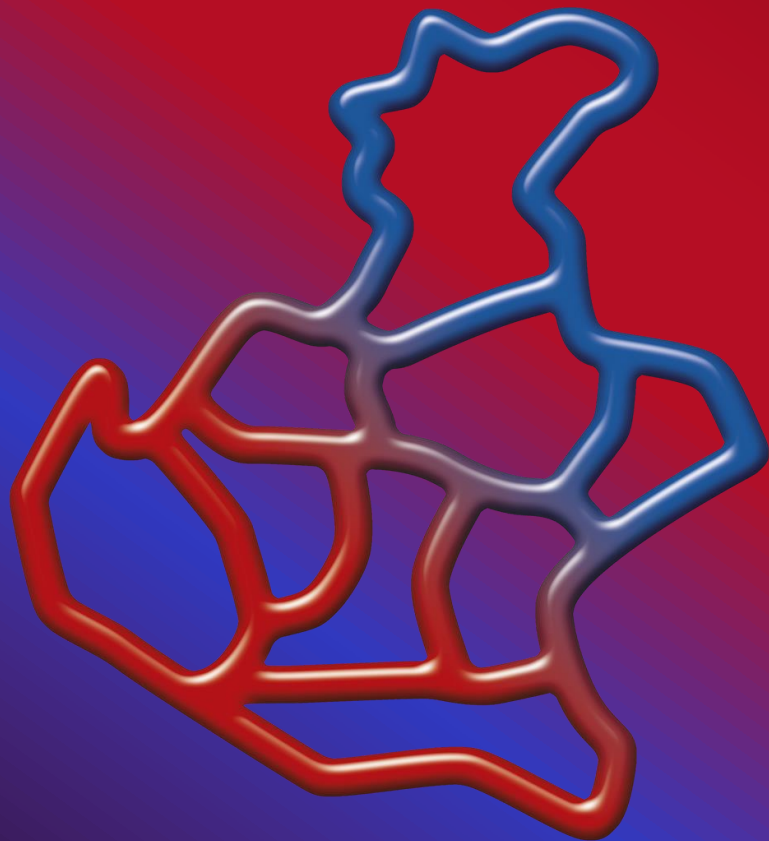


# **Sfide nel trattamento del Mieloma Multiplo nel nuovo millennio**

- **Il Mieloma Multiplo resta una malattia inguaribile ma sta diventando una patologia cronica.**
- **Va trovato un equilibrio tra controllo della malattia e qualità di vita.**
- **Vanno indentificati ulteriori sottogruppi della malattia che possano beneficiare di terapie differenti.**
- **Studio di nuove combinazioni di farmaci e nuove formulazioni (per os, sottocute)**
- **Valorizzazione della MRD al di fuori dei trials clinici.**

**Ematologia  
di precisione**

**Appropriatezza**



# RETE EMATOLOGICA VENETA

SINERGIA PER CONDIVIDERE  
ASSISTENZA  
FORMAZIONE  
RICERCA

# Rete Ematologica Veneta

## *Ambito assistenziale*

- Revisione dell'utilizzo dei farmaci ad alto costo secondo criteri di efficacia basata sulle evidenze.
- Selezione di Centri autorizzati alla prescrizione.
- Allestimento e manutenzione dei registri di patologia.
- Definizione dei percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA), e loro aggiornamento periodico.
- Proposte per l'accessibilità a laboratori certificati e accreditati per le procedure diagnostiche ad alta complessità.



## Disclosures: Gianpietro Semenzato

Research Support/P.I.	Roche, Novartis
Employee	N/A
Consultant	N/A
Major Stockholder	N/A
Conferences/Educational Activities	Abbvie, Celgene, Gilead, Janssen, Takeda
Scientific Advisory Board	Abbvie, Roche