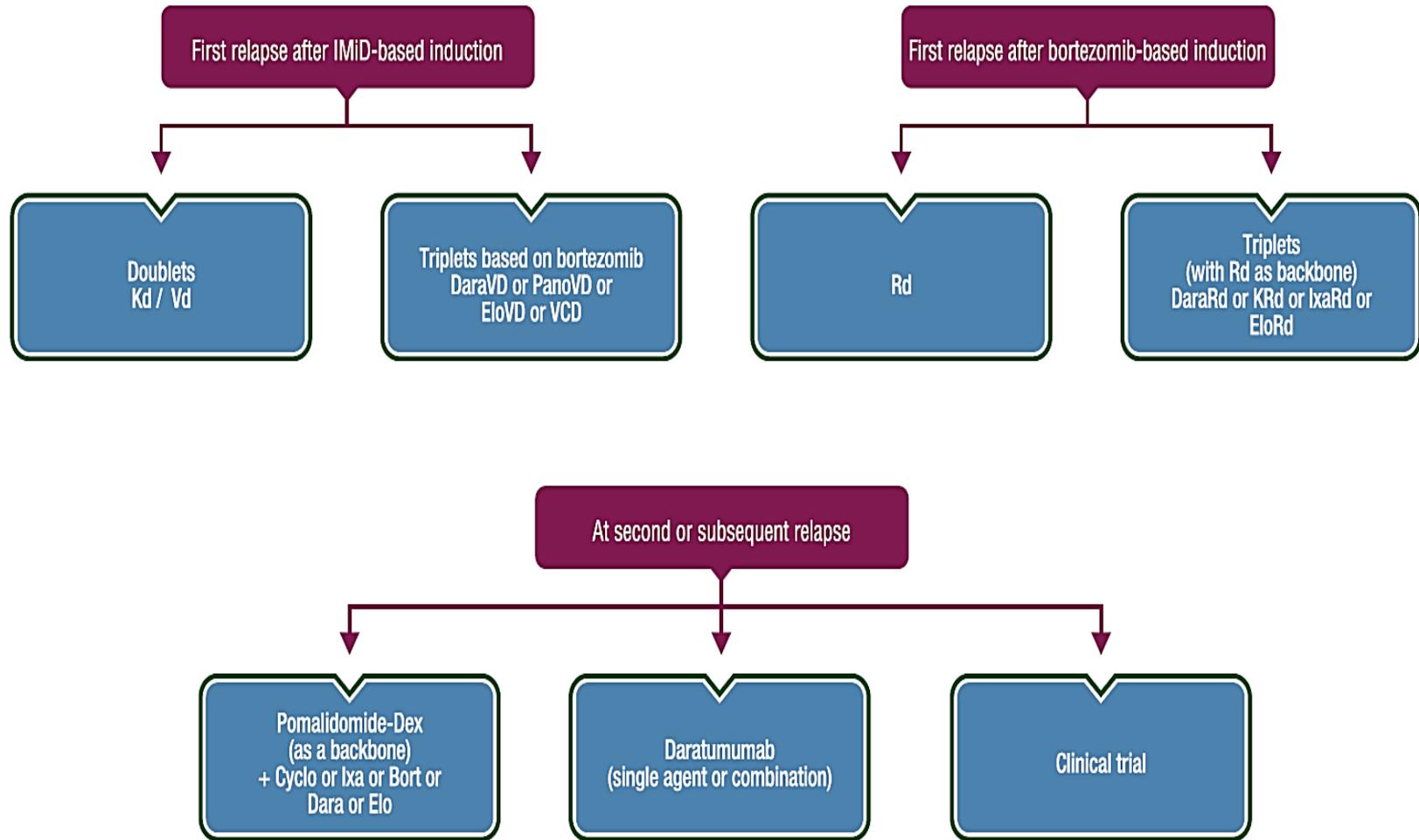


POMALIDOMIDE
l'esperienza "real world" della REP

Giuseppe Mele

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES 2017



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma

Saad Z. Usmani,¹ Brendan M. Weiss,² Torben Plesner,³ Nizar J. Bahlis,⁴ Andrew Belch,⁵ Sagar Lonial,⁶ Henk M. Lokhorst,⁷ Peter M. Voorhees,⁸ Paul G. Richardson,⁹ Ajai Chari,¹⁰ A. Kate Sasser,¹¹ Amy Axel,¹¹ Huaibao Feng,¹² Clarissa M. Uhlar,¹¹ Jianping Wang,¹¹ Imran Khan,¹² Tahamtan Ahmadi,¹¹ and Hareth Nahi¹³

Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial

Jesús San Miguel, Katja Weisel, Philippe Moreau, Marthe Lacy, Kevin Song, Michel Delforge, Lionel Karlin, Hartmut Goldschmidt, Anne Baros, Albert Oriol, Adriañ Alegre, Christine Chen, Michele Cavo, Laurent Garderet, Valentina Ivanova, Joaquín Martínez-López, Andrew Belch, Antonio Palumbo, Stephen Schey, Pieter Sonneveld, Xih Yu, Lars Stenmas, Christian Jacques, Mohamed Zaki, Mefstios Dimopoulos

Table 2. Response summary

	16 mg/kg (N = 148)	
	n (%)	95% CI
Overall response rate (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

	Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (n=302)	High-dose dexamethasone (n=153)
Overall response	95 (31%)	15 (10%)†
Complete or stringent complete response	3 (1%)	0
Very good partial response	14 (5%)	1 (<1%)
Partial response	78 (26%)	14 (9%)
Minor response	23 (8%)	9 (6%)
Stable disease	129 (43%)	70 (46%)
Progressive disease	29 (10%)	41 (27%)
Not estimable	26 (9%)	18 (12%)
Duration of response in patients with at least a partial response (months)	7.0 (6.0–9.0)	6.1 (1.4–8.5)

Data are median (range) or number (%). *In accordance with the International Myeloma Working Group criteria²¹ (except for minor response, which was in accordance with the European Group for Blood and Marrow Transplantation criteria²²). †p<0.0001 versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone.

Table 2: Best response based on investigator's assessment* as of data cutoff (March 1, 2013)

	GEN501 + SIRIUS	MM03
CRITERI DI RISPOSTA		
n. Patients	148	302
ORRs	31% (sCR 2%)	31% (sCR 1%)
mDoR (mos)	7.6	/
mPFS (mos)	4.0	4.0
mOS (mos)	20.1	12.7
TOSSICITA'		
Neutropenia	10.1%	48%
Anemia	17.6%	33%
PLTpenia	14.2%	22%
Infez. prime vie respir.-Pneumonia	0.7%	2%-14%
Fatigue	2%	5%

*Totale numero pazienti =
103*

*N. pazienti valutabili x risposta e tossicità =
94*

*ORRs = 51%
CR = 2%
VGPR = 8,5%
PR = 40,5%*

*NR = 49%
SD = 23,5%
PD = 25,5%*

*Stop Therapy =
55% dei pazienti*

Characteristics	Mean	Range
Baseline Characteristics		
n. Pazienti	103	N/A
n. Pazienti valutabili	94	N/A
M/F	38/65	N/A
Età alla diagnosi	67 aa	(34-83)
Età inizio “Pom-Dex”	73 aa	(42-86)
Pomalidomide Timing	6 aa	(1-20)
Laboratory Presenting Characteristics		
Hb	10.1 gr/dL	5.5-17.1
ANC	3.2 x10 ³ /μl	0.8-5.0
Platelet	148.0 x10 ³ /μl	22.0-707.0
Creatinine	0.9 mg/dL	0.38-6.22
LDH	250 UI	79-1372
B2M	4.38 mg/dL	2-22.8
iFISH	18% dei pazienti	N/A

Characteristics	Mean	Range
Baseline Characteristics		
n. Pazienti	103	N/A
n. Pazienti valutabili	94	N/A
M/F	38/65	N/A
Età alla diagnosi	67 aa	(34-83)
Età inizio “Pom-Dex”	73 aa	(42-86)
Pomalidomide Timing	6 aa	(1-20)
Laboratory Presenting Characteristics		
Hb	10.1 gr/dL	5.5-17.1
ANC	3.2 x10 ³ /μl	0.8-5.0
Platelet	148.0 x10 ³ /μl	22.0-707.0
Creatinine	0.9 mg/dL	0.38-6.22
LDH	250 UI	79-1372
B2M	4.38 mg/dL	2-22.8
FISH	18% dei pazienti	N/A

Clinical Presenting Characteristics

ISS

– I°	20% (21 pazienti)
– II°	37% (38 pazienti)
– III°	43% (44 pazienti)

Geriatric Assessment

– Fit	36% (37 pazienti)
– Unfit	25% (26 pazienti)
– Frail	39% (40 pazienti)

Extramedullary Disease

– No	76.7% (79 pazienti)
– Si	23.3% (24 pazienti)

Stadio di Malattia

– Relapsed	63% (65 pazienti)
– Refractory	33% (34 pazienti)
– Intolleranti	4% (4 pazienti)

Clinical Presenting Characteristics

ISS

– I°	20% (21 pazienti)
– II°	37% (38 pazienti)
– III°	43% (44 pazienti)

Geriatric Assessment

– Fit	36% (37 pazienti)
– Unfit	25% (26 pazienti)
– Frail	39% (40 pazienti)

Extramedullary Disease

– No	76.7% (79 pazienti)
– Si	23.3% (24 pazienti)

Stadio di Malattia

– Relapsed	63% (65 pazienti)
– Refractory	33% (34 pazienti)
– Intolleranti	4% (4 pazienti)

Precedenti Trattamenti

n. linee di trattamento precedenti

3 (range 2-7)

38% (39 pz) = 2 linee di trattamento

62% (64 pz) = >3 linee di trattamento

Precedenti Trattamenti

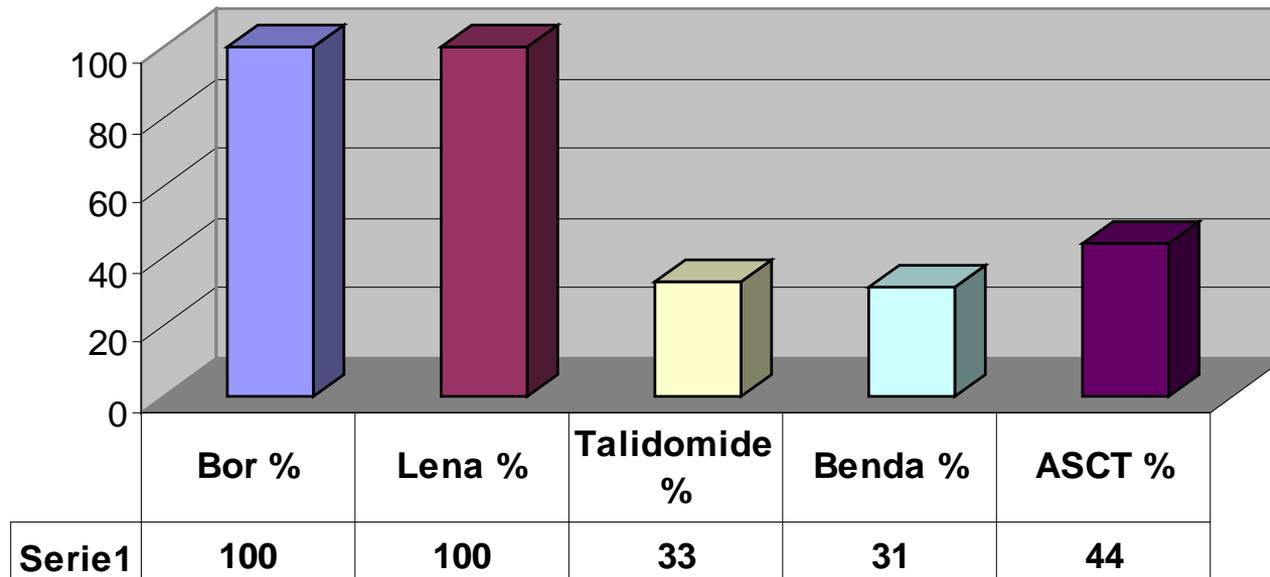
n. linee di trattamento precedenti

3 (range 2-7)

38% (39 pz) = 2 linee di trattamento

62% (64 pz) = >3 linee di trattamento

Precedenti Terapie



Precedenti Trattamenti

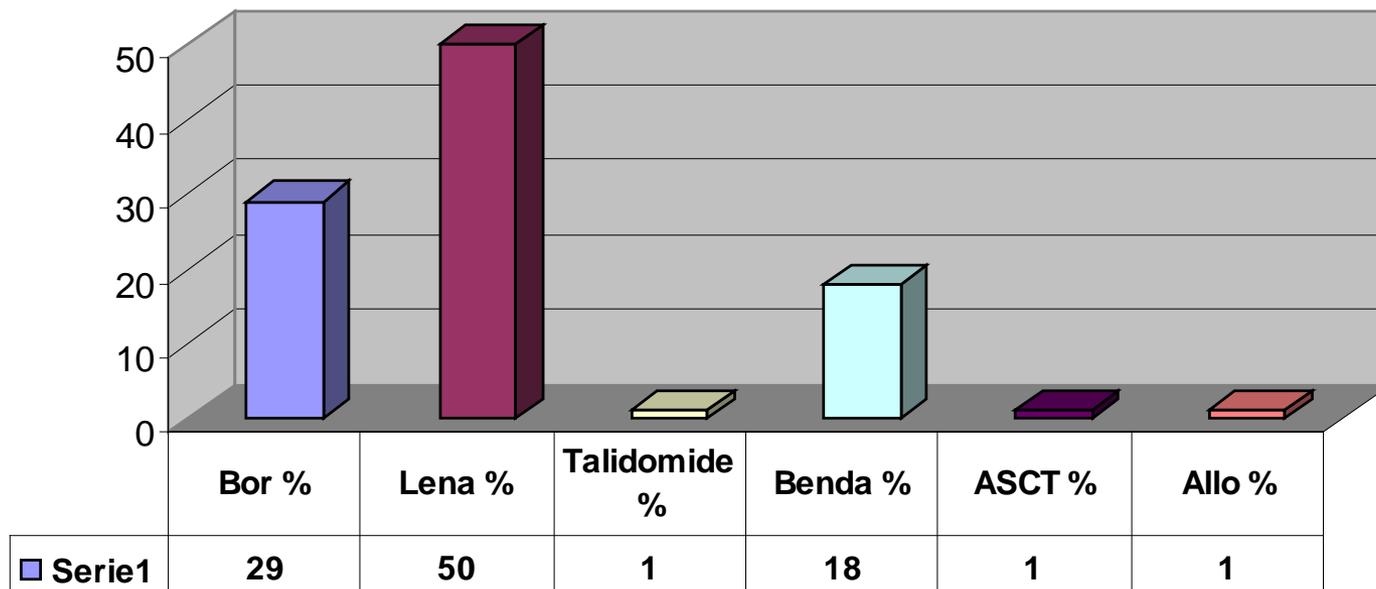
n. linee di trattamento precedenti

3 (range 2-7)

38% (39 pz) = 2 linee di trattamento

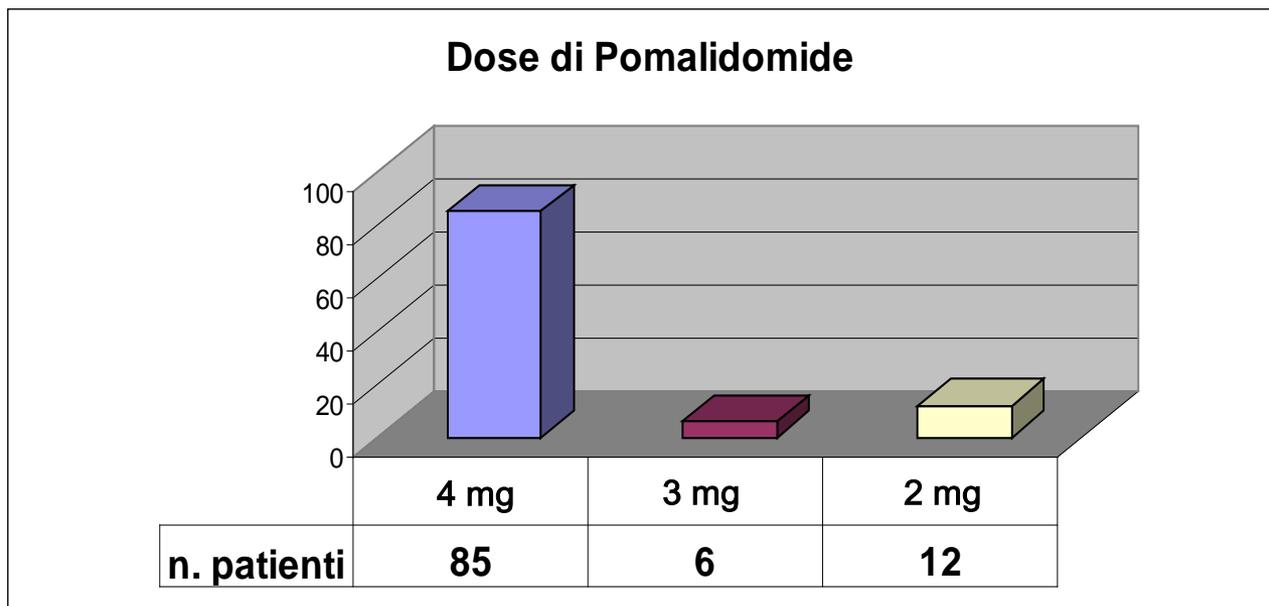
62% (64 pz) = >3 linee di trattamento

Ultimo trattamento prima di "Pom-Dex"



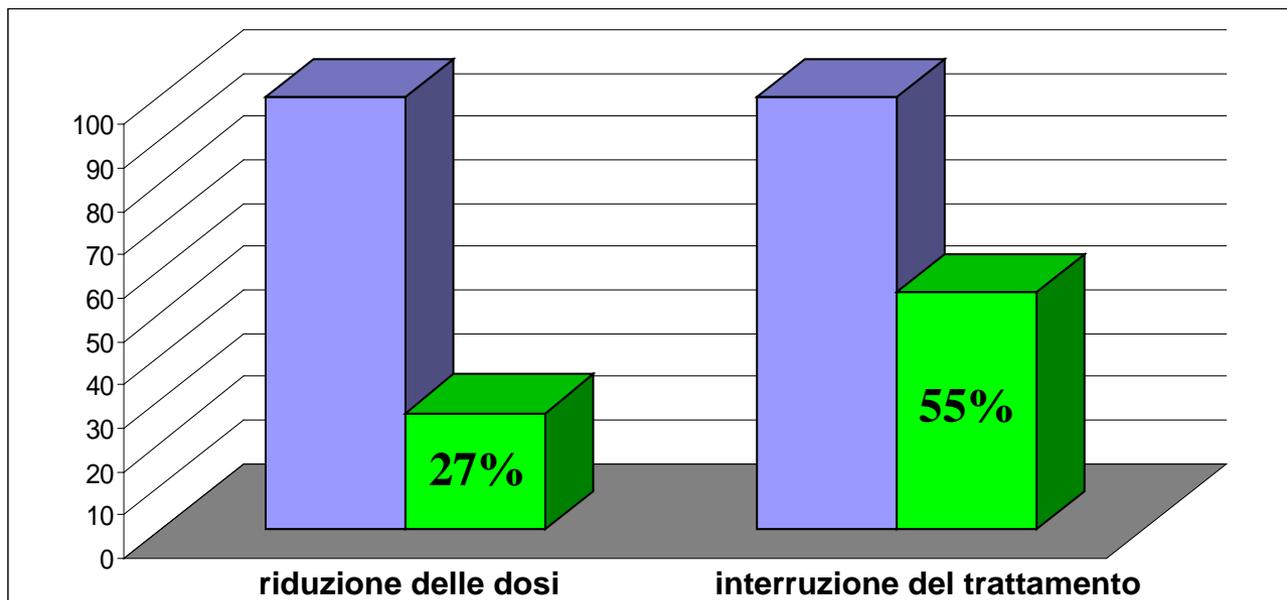
Details of “Pom-Dex”

<i>n. cicli “Pom-Dexa”</i>	5 (1-27)
<i>starting dose</i>	
– 4 mg	82,5% (85 pazienti)
– 3 mg	6% (6 pazienti)
– 2 mg	11,5% (12 pazienti)
<i>riduzione della dose rispetto alla dose iniziale</i>	27% (28 pazienti)
<i>sospensione del trattamento</i>	55% (57 pazienti)



Details of "Pom-Dex"

<i>n. cicli "Pom-Dexa"</i>	5 (1-27)
<i>starting dose</i>	
– 4 mg	82,5% (85 pazienti)
– 3 mg	6% (6 pazienti)
– 2 mg	11,5% (12 pazienti)
<i>riduzione della dose rispetto alla dose iniziale</i>	27% (28 pazienti)
<i>sospensione del trattamento</i>	55% (57 pazienti)



riduzione della dose rispetto alla dose iniziale

riduzione della dose rispetto alla dose iniziale

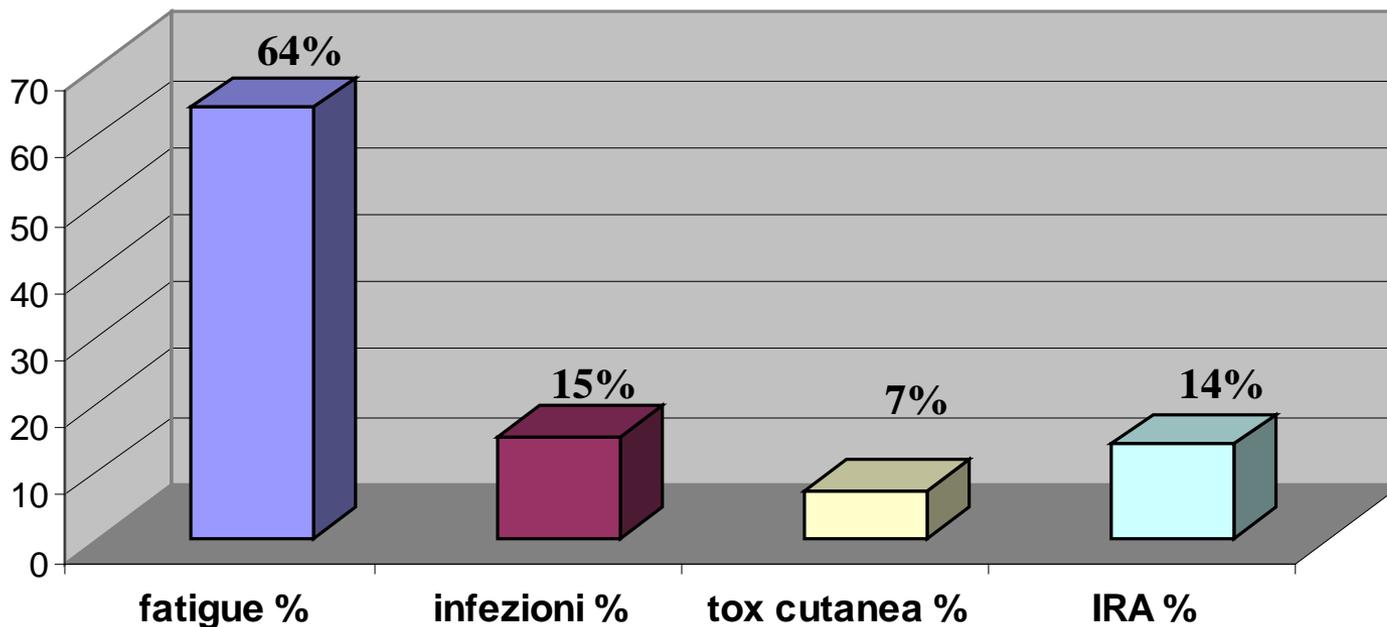
- tossicità ematologica
- tossicità non ematologica

27% (28 pazienti)

• 50% (14 pazienti)

• 50% (14 pazienti)

riduzione della dose per tossicità non-ematologica



riduzione della dose rispetto alla dose iniziale

riduzione della dose rispetto alla dose iniziale

- tossicità ematologica
- tossicità non ematologica

27% (28 pazienti)

- 50% (14 pazienti)
- 50% (14 pazienti)

riduzione della dose in rapporto all'età

- < 75 aa (57 pazienti)
- \geq 75 aa (46 pazienti)

- 24% (14 pazienti)
- 30% (14 pazienti)

P = NS

Sospensione del Trattamento

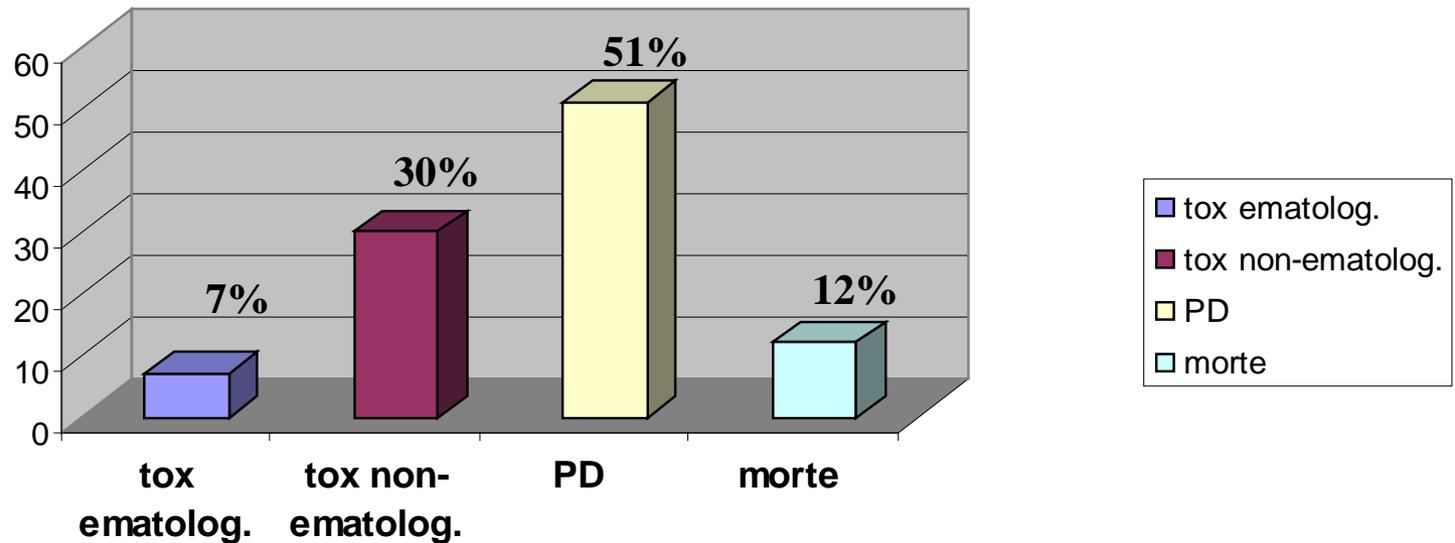
sospensione del trattamento

- progressione di malattia
- tossicità non-ematologica
- tossicità ematologica
- morte

55% (57 pazienti)

- 51% (36 pazienti)
- 30% (17 pazienti)
- 7% (4 pazienti)
- 12% (7 pazienti)

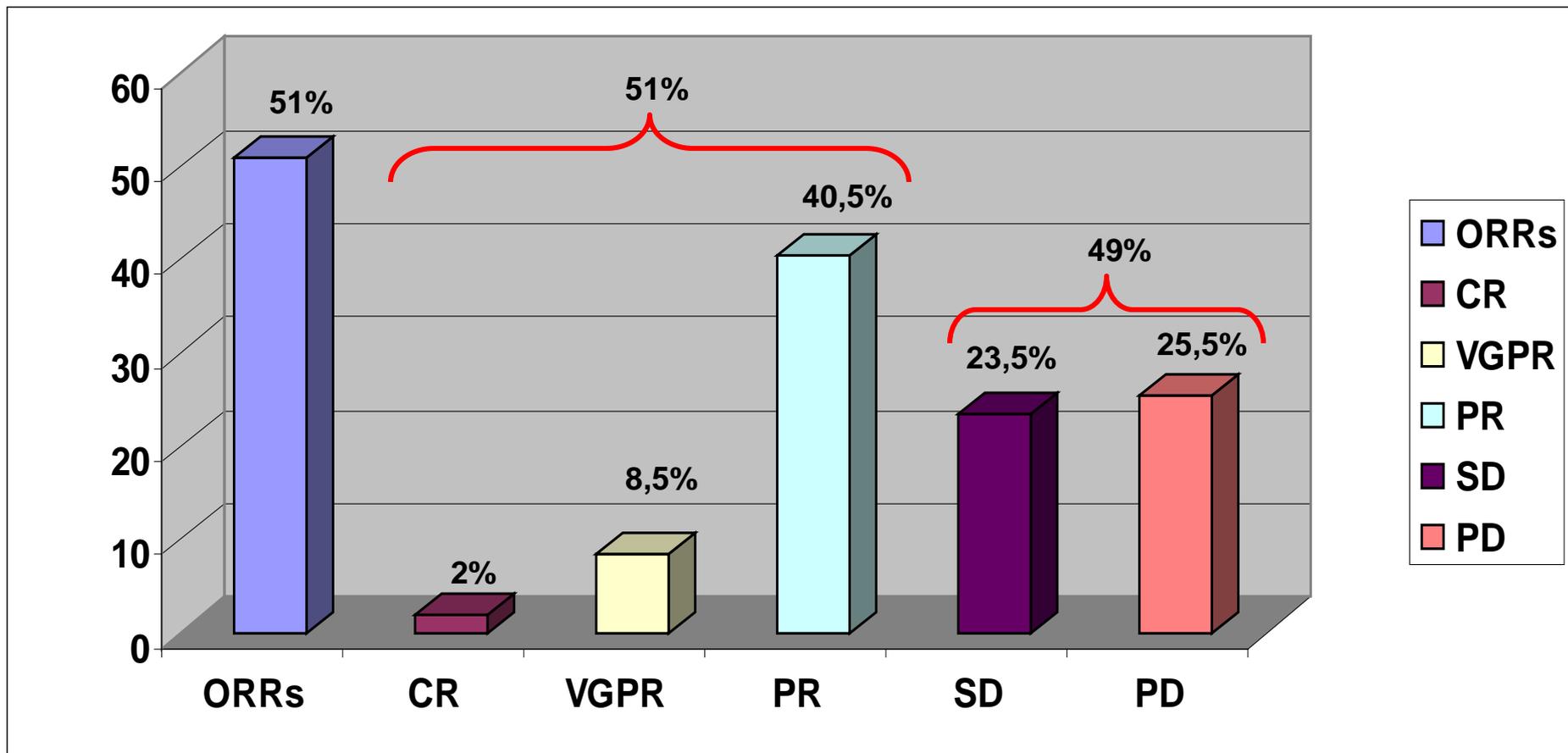
Sospensione del Trattamento



Response to “Pom-Dex”

<i>n. pazienti valutabili</i>	94 su 103
<i>Overall Response Rate</i>	51% (48 pazienti)
– CR	2% (2 pazienti)
– VGPR	8,5% (8 pazienti)
– PR	40,5% (38 pazienti)
<i>Non Reponders</i>	49% (46 pazienti)
– SD	23,5% (22 pazienti)
– PD	25,5% (24 pazienti)
<i>mTTR</i> (mesi)	
<i>mDOR</i> (mesi)	
<i>mTTNT</i> (mesi)	
<i>mTTP</i> (mesi)	
<i>mOS</i> (mesi)	

Overall Response Rate



ORRs according to Refractory/Relapsed

- Relapsed
- Refractory

65% dei pazienti
35% dei pazienti

$P < 0,05$

ORRs according to age

- < 75 aa
- > 75 aa

50% dei pazienti
50% dei pazienti

$P = NS$

ORRs according to lines

- 2 linee
- 3 linee
- > 4 linee

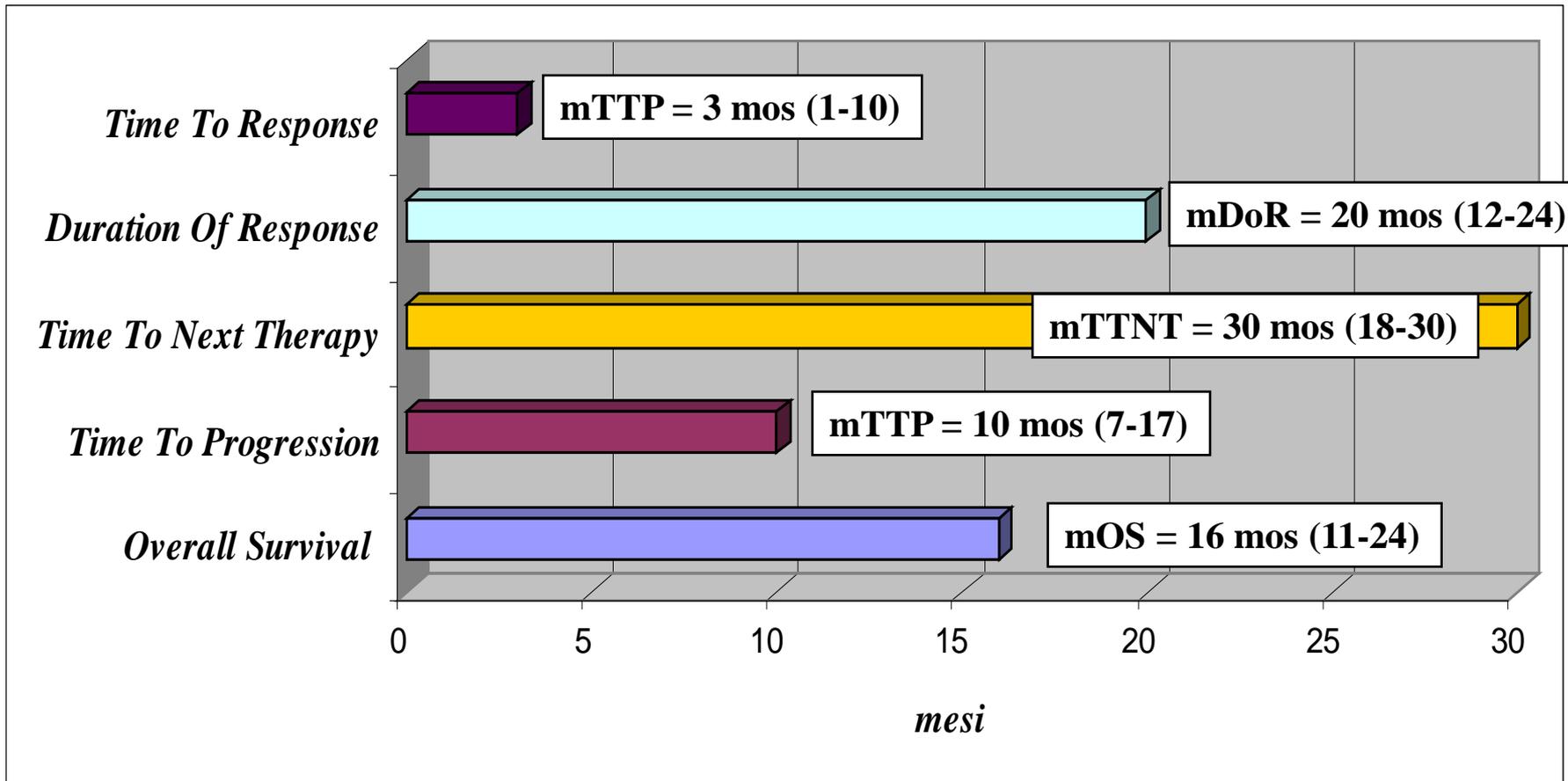
31% dei pazienti
31% dei pazienti
38% dei pazienti

$P = NS$

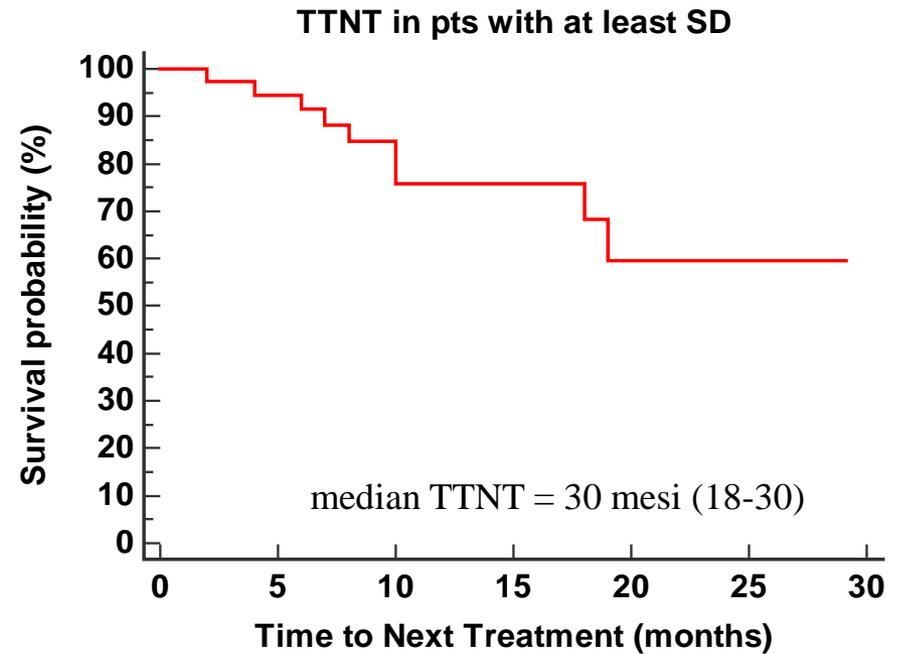
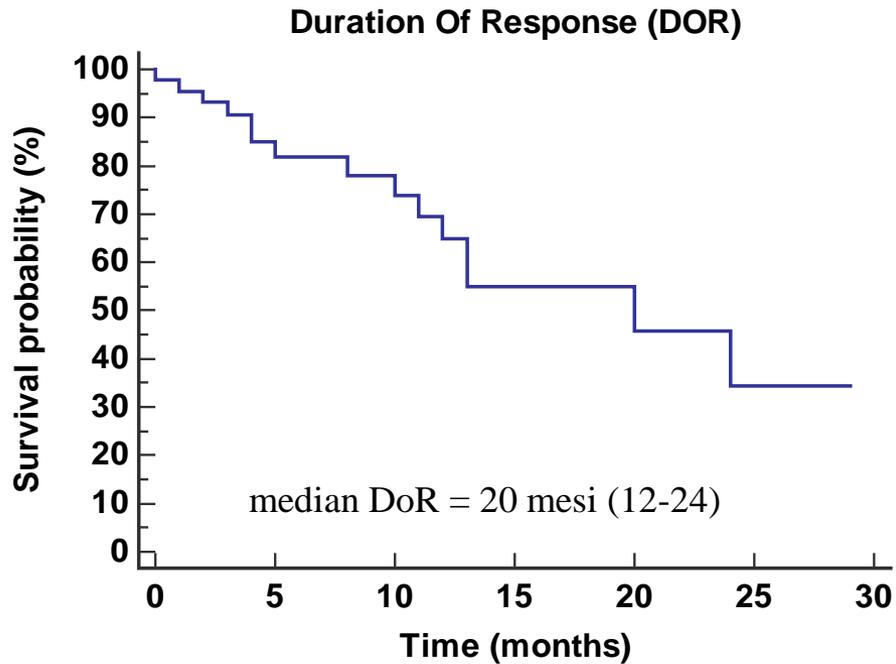
Response to “Pom-Dex”

<i>n. pazienti valutabili</i>	94 su 103
<i>Overall Response Rate</i>	51% (48 pazienti)
– CR	2% (2 pazienti)
– VGPR	8,5% (8 pazienti)
– PR	40,5% (38 pazienti)
<i>Non Reponders</i>	49% (46 pazienti)
– SD	23,5% (22 pazienti)
– PD	25,5% (24 pazienti)
<i>mTTR</i> (mesi)	3 (1-10)
<i>mDOR</i> (mesi)	20 (12-24)
<i>mTTNT</i> (mesi)	30 (18-30)
<i>mTTP</i> (mesi)	10 (7-17)
<i>mOS</i> (mesi)	16 (11-24)

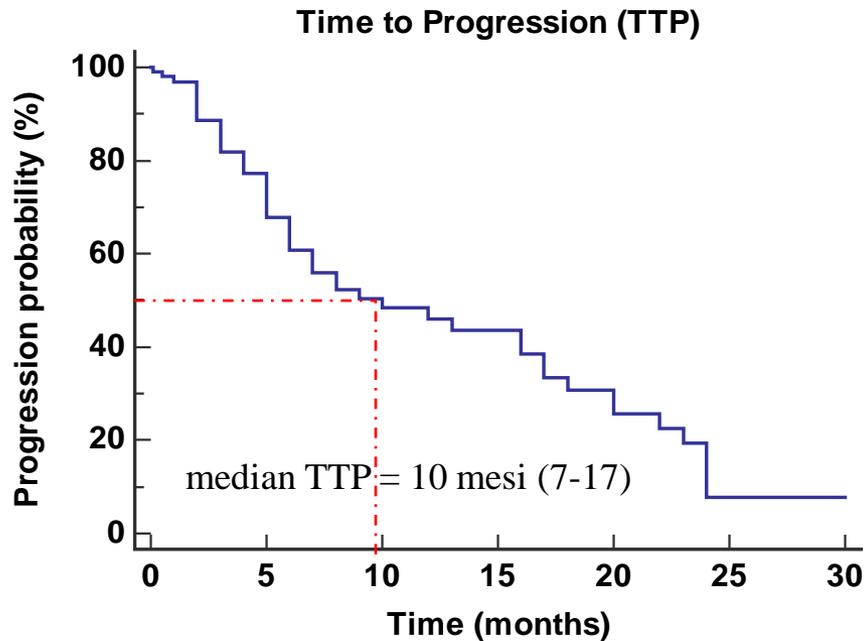
Efficacy Endpoints



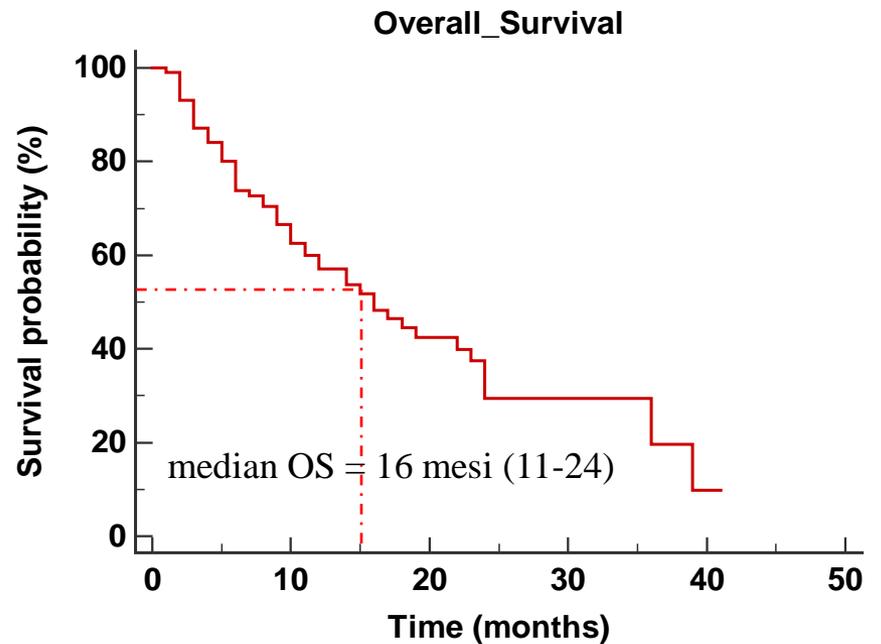
DoR and TTNT in responder patients



Time To Progression and Overall Survival

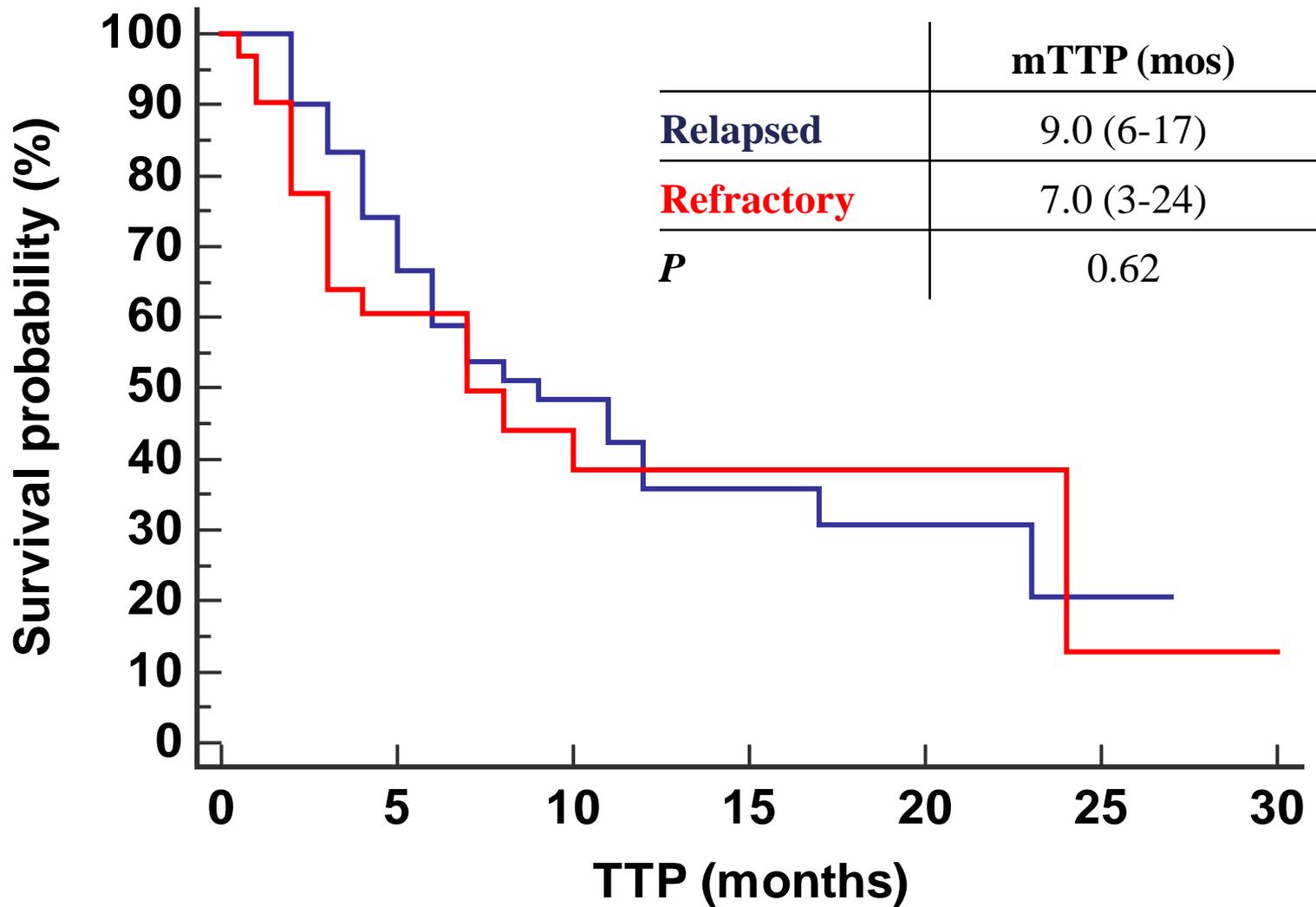


Months from Start of Treatment

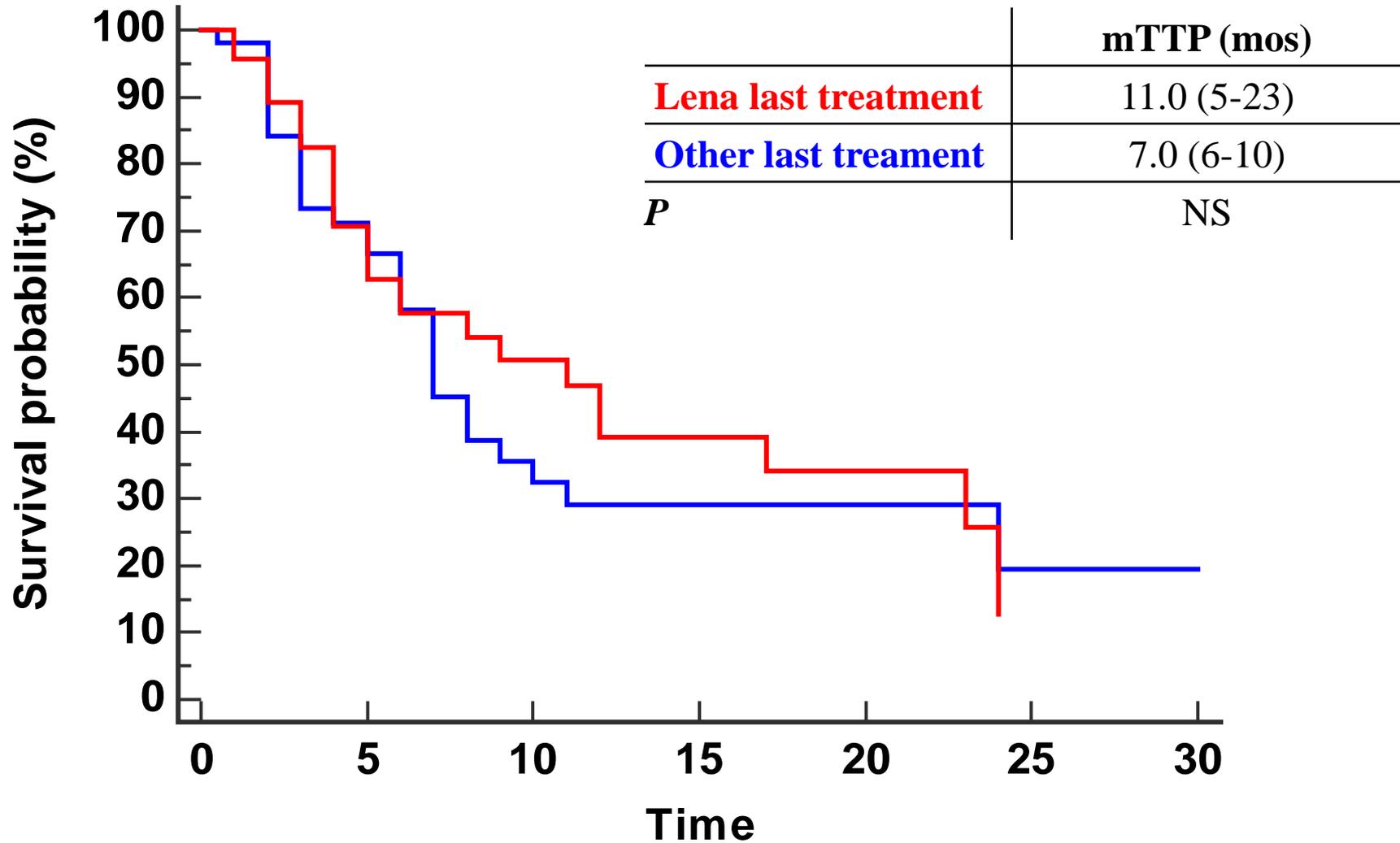


Months from Start of Treatment

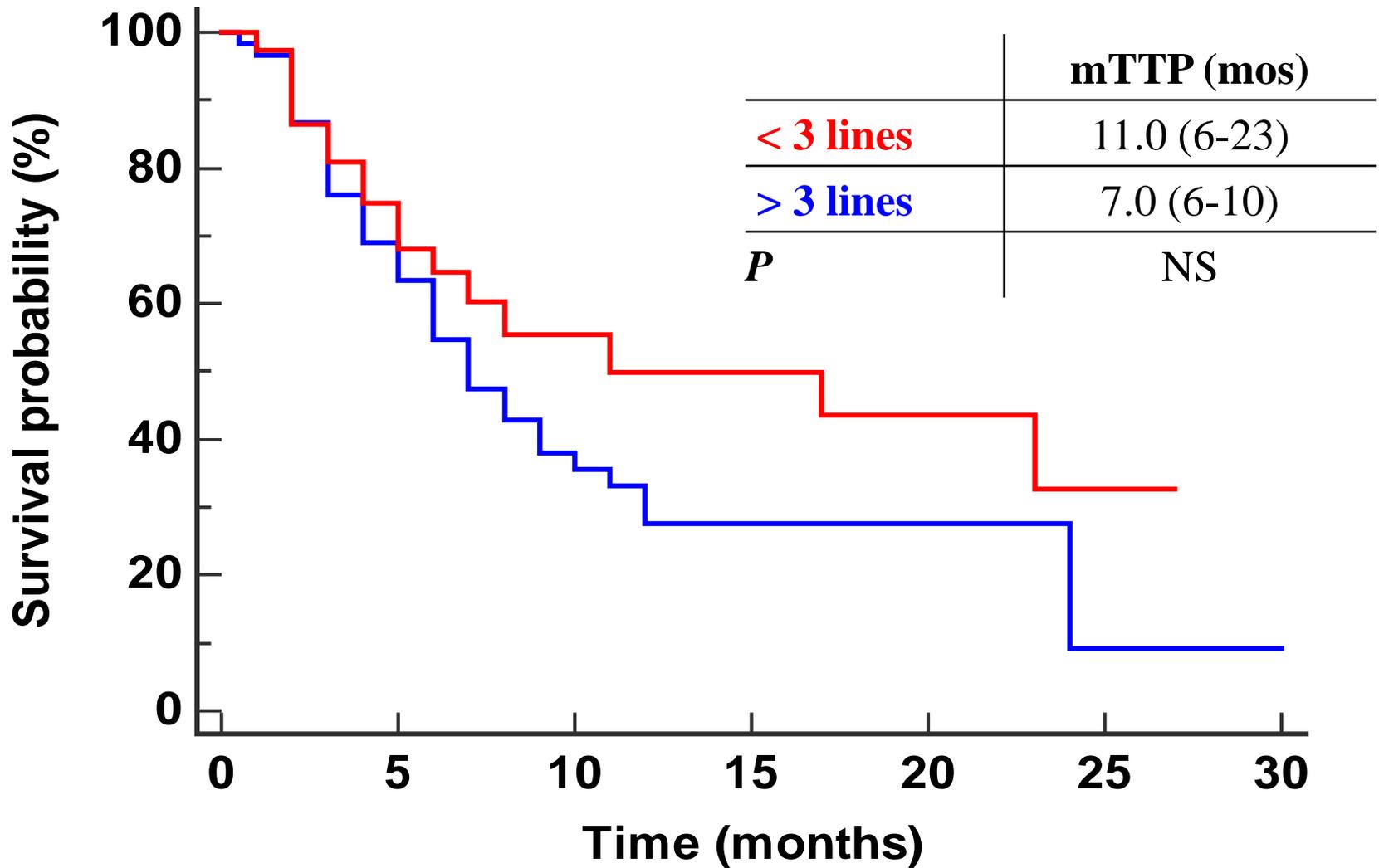
Time To Progression in Relapsed/Refractory MM



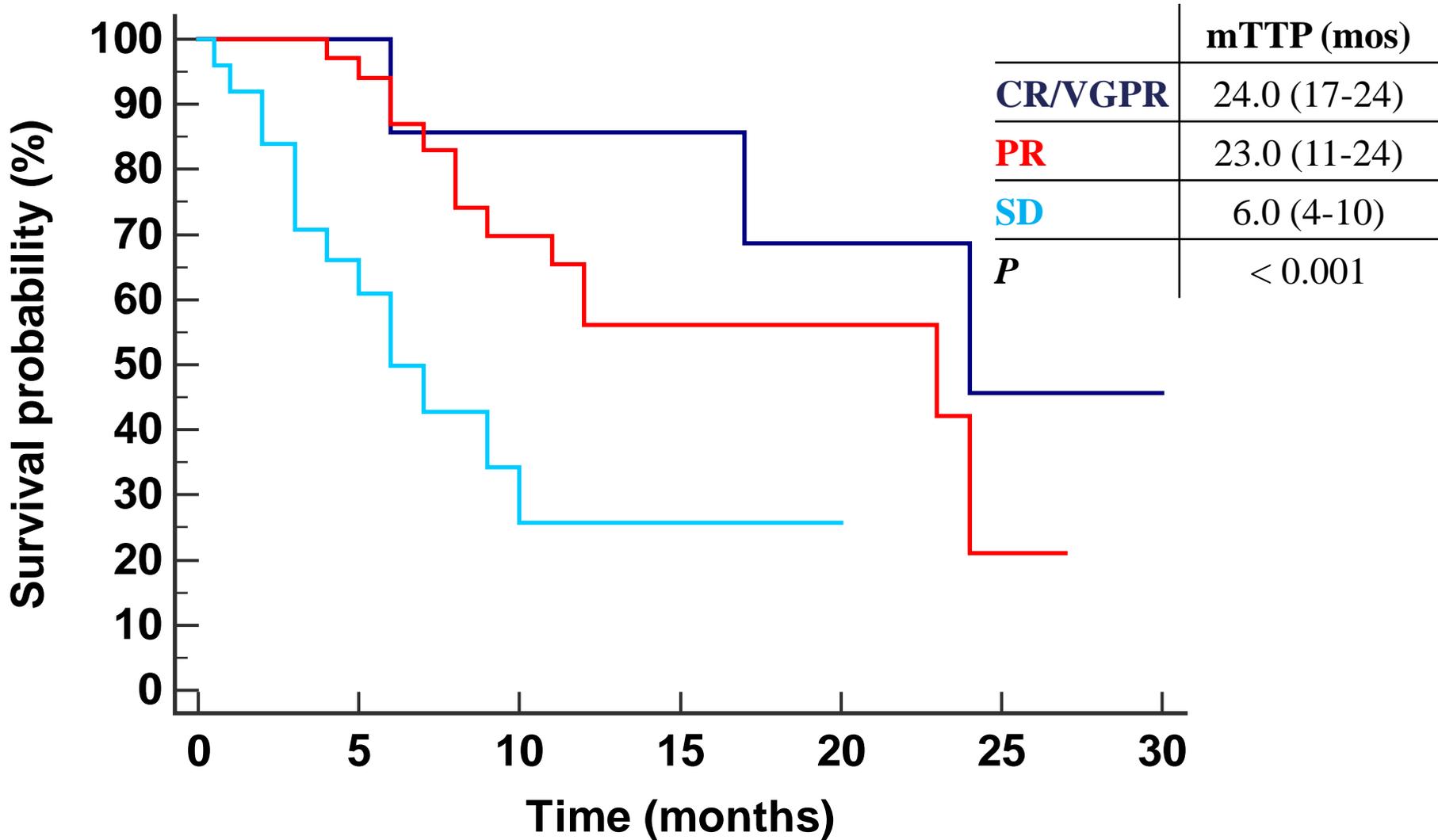
Time To Progression according to last treatment



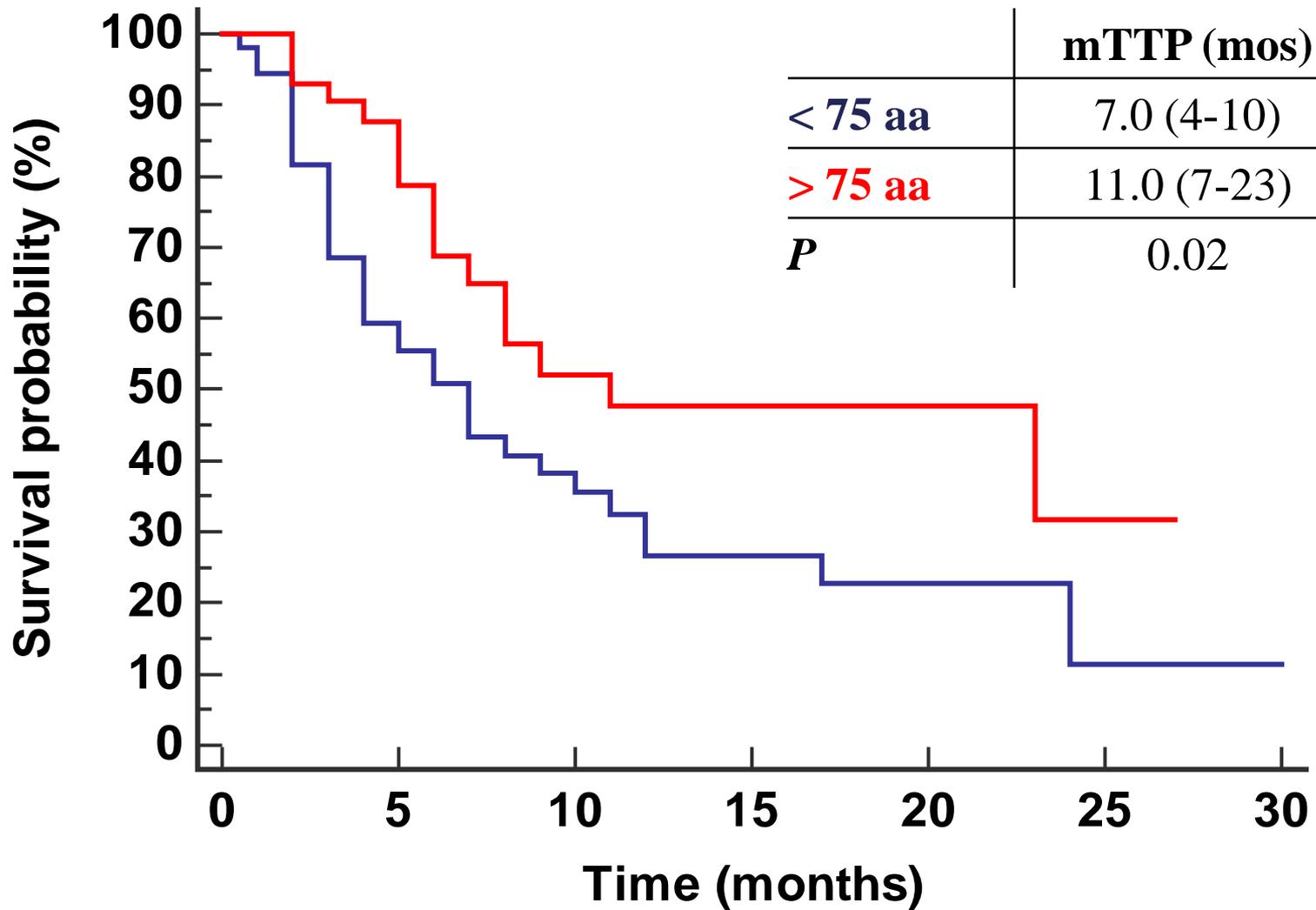
Time To Progression according to previous lines of therapies



Time To Progression according to Response Criteria



Time To Progression according to Age



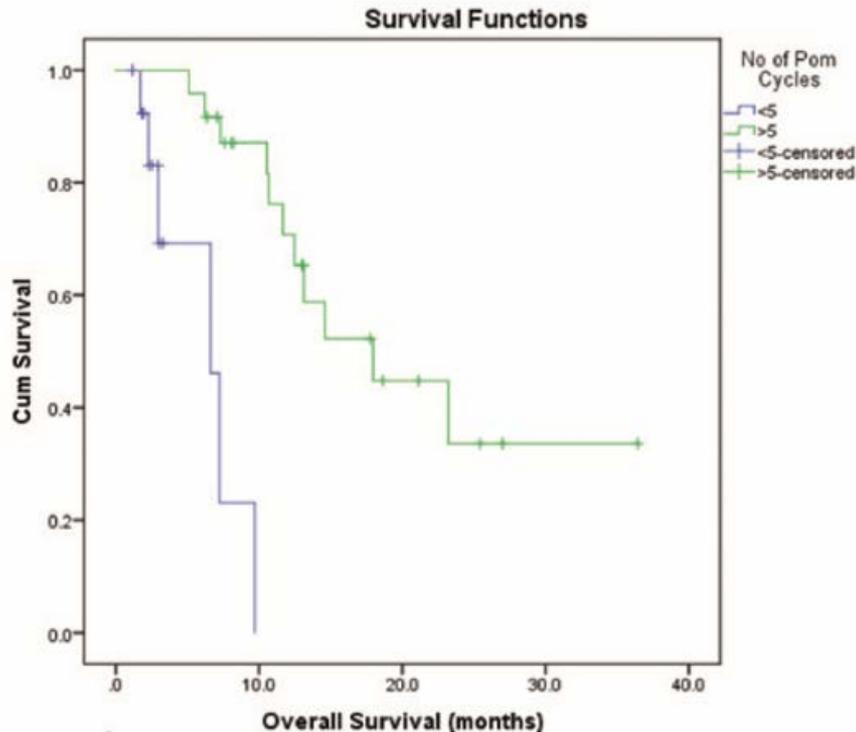
Analisi Multivariata per PFS

Covariate	b	SE	Wald	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Calcemia_mg_dl	0,02159	0,01436	2,2615	0,1326	1,0218	0,9935 to 1,0510
Durata_della_risposta_a_Pd_in_mesi_	-0,2855	0,1160	6,0532	0,0139	0,7517	0,5988 to 0,9436
Età_1 [°] _diagnosi 	-0,001720	0,0000	0,0000	<0,0001	0,9983	0,9983 to 0,9983
Età_inizio_Pd 	-0,01459	0,0000	0,0000	<0,0001	0,9855	0,9855 to 0,9855
Gender_M_1_F_2_	-0,2838	0,4372	0,4215	0,5162	0,7529	0,3196 to 1,7737
ISS	-0,3358	0,2941	1,3037	0,2535	0,7148	0,4016 to 1,2721
LDH_U_L	-0,001906	0,001226	2,4182	0,1199	0,9981	0,9957 to 1,0005
MM_Timing 	-0,05171	0,0000	0,0000	<0,0001	0,9496	0,9496 to 0,9496
N_cicli_Pd_eseguiti 	-1,3090	0,2515	27,0942	<0,0001	0,2701	0,1650 to 0,4421
N_linee_precedenti	0,3523	0,2280	2,3872	0,1223	1,4223	0,9097 to 2,2235
Response_type_VGPR_CR_1_PR_2_SD_3_other_4	0,9659	0,3696	6,8311	0,0090	2,6272	1,2732 to 5,4208

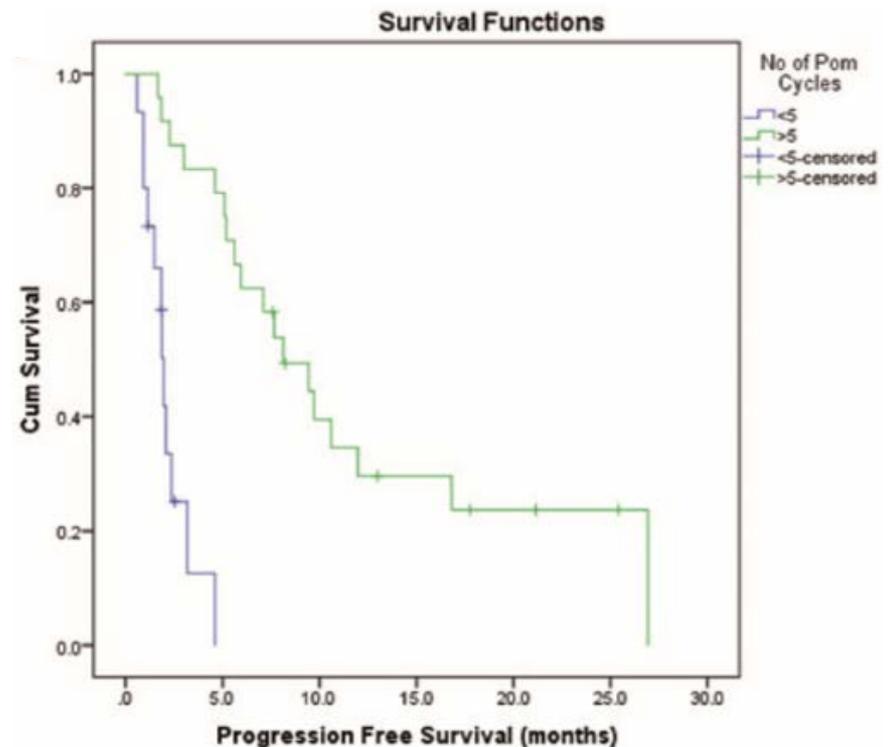
The efficacy and tolerability of pomalidomide in relapsed/refractory myeloma patients in a “real-world” study: the Royal Marsden Hospital experience

Priya Sriskandarajah^{a,b}, Charlotte Pawlyn^{a,b}, Kabir Mohammed^a, Claire E. Dearden^a, Faith E. Davies^{a,c}, Gareth J. Morgan^{a,c}, Kevin D. Boyd^a and Martin F. Kaiser^{a,b}

^aDepartment of Haemato-Oncology, Royal Marsden Hospital, Sutton, UK; ^bThe Institute of Cancer Research, London, UK; ^cMyeloma Institute, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA



mOS = 6.6 [2.7-10.5] vs 18 [9.6-26.3] mos (p <0.001)



mPFS = 2.0 [1.8-2.2] vs 8.1 [4.7-11.5] mos (p <0.001)

Analisi Multivariata per OS

Covariate	b	SE	Wald	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Calcemia_mg_dl	0,01729	0,008697	3,9519	0,0468	1,0174	1,0002 to 1,0349
Durata_della_risposta_a_Pd_in_mesi_	0,1299	0,08222	2,4959	0,1141	1,1387	0,9692 to 1,3378
Età_1°_diagnosi ←	-1,4842	0,0000	0,0000	<0,0001	0,2267	0,2267 to 0,2267
Età_inizio_Pd ←	1,5405	0,0000	0,0000	<0,0001	4,6669	4,6669 to 4,6669
Gender_M_1_F_2_	0,5703	0,4581	1,5497	0,2132	1,7688	0,7207 to 4,3414
ISS	-0,1628	0,2997	0,2952	0,5869	0,8497	0,4723 to 1,5289
LDH_U_L	0,002562	0,0009368	7,4779	0,0062	1,0026	1,0007 to 1,0044
MM_Timing ←	-1,5820	0,0000	0,0000	<0,0001	0,2056	0,2056 to 0,2056
N_cicli_Pd_eseguiti	-0,2498	0,08811	8,0371	0,0046	0,7790	0,6554 to 0,9258
N_linee_precedenti	0,3505	0,1674	4,3816	0,0363	1,4198	1,0226 to 1,9712
Response_type_VGPR_CR_1_PR_2_SD_3_other_4	0,5782	0,2705	4,5700	0,0325	1,7828	1,0493 to 3,0293

Tossicità Ematologiche

Neutropenia	29% (30 pazienti)
Anemia	9% (9 pazienti)
Piastrinopenia	8% (8 pazienti)
Tossicità non-Ematologiche	
Infezioni	4% (4 pazienti)
Dispnea	3% (3 pazienti)
FUO	1% (1 paziente)
Fatigue	6% (6 pazienti)
Trombosi Venosa Profonda	1% (1 paziente)
Tox Neurologica	1% (1 paziente)

	MM003	Polish Myeloma Group	Australian Myeloma Group	Royal Marsden Hospital	UK experience	REP
n. Pz	302	50	94	39	85	103
Criteria di valutazione per la Risposta						
ORRs	31%	39.1%	32%	41%	52.9%	51%
mTTR		/	/	/	1	3
mDoR		/	/	/	4	20
mPFS/TTP	4	10	3.4	5.2	4.5	10
mOS	12.7	14	7.5	13.1	9.7	16
Tossicità						
Neutropenia	48%	24%	21%	62%	37.6%	29%
PLTpenia	22%	10%	/	33%	23.6%	8%
Anemia	33%	8%	14%	/	14.1%	9%
Pneumonia	13%	/	21%	/	16.5%	/
Fatigue	5%	/	/	/	/	6%

Grazie e



Giuseppe Mele

Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience

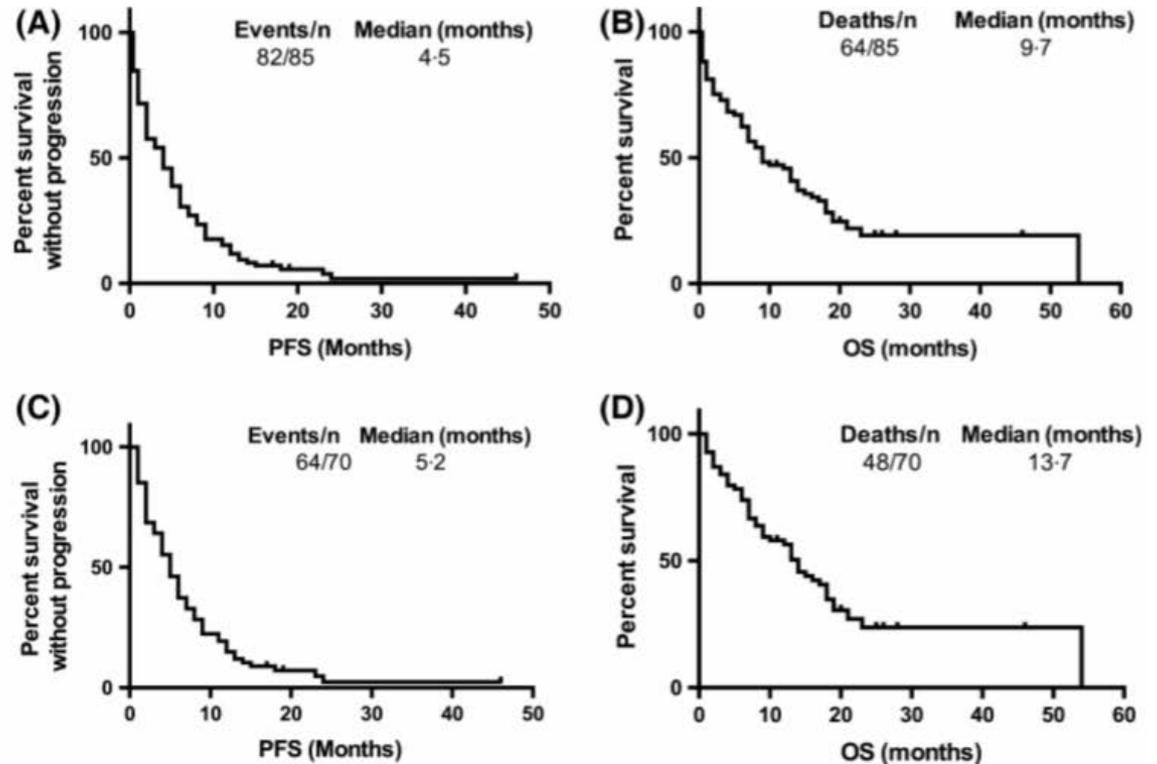


Fig 1. Progression-free survival (PFS) for the whole group (A) and response-assessable group (C) plus overall survival (OS) for the whole group (B) and response-assessable group (D).

Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience

Table IV. Haematological and non-haematological toxicities.

Toxicity	Episodes, <i>n</i> (%),		
	<i>n</i> = 85	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	32 (37.6)	17 (20)	15 (17.6)
Thrombocytopenia	20 (23.5)	6 (7.1)	14 (16.5)
Chest infection	14 (16.5)	14 (16.5)	
Anaemia	12 (14.1)	9 (10.6)	3 (3.5)
Neutropenic sepsis	7 (8.2)	7 (8.2)	
Acute kidney injury	6 (7.1)	6 (7.1)	
Epistaxis	1 (1.3)	1 (1.3)	
Stroke	1 (1.3)	1 (1.3)	
Fatigue	1 (1.3)	1 (1.3)	
Hyperglycaemia	1 (1.3)	1 (1.3)	
ALT rise	1 (1.3)	1 (1.3)	
Nausea	1 (1.3)	1 (1.3)	
Constipation	1 (1.3)	1 (1.3)	
Venous thrombosis	1 (1.3)	1 (1.3)	
Sinusitis	1 (1.3)	1 (1.3)	

Table V. Responses to pomalidomide.

Parameter	<i>n</i> (%) or median [range]
Responded to pomalidomide (at least PR)	37
ORR (%)	52.9
Best response to pomalidomide	
CR	0
VGPR	4 (5.7)
PR	33 (47.1)
SD	27 (38.6)
PD	6 (8.6)
Time to best response (months)	1 [<1–9]
Duration of response (months)	4 [<1–45]

<p><i>riduzione della dose rispetto alla dose iniziale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • tossicità ematologica • tossicità non ematologica 	<p>28 pazienti (27%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 pazienti (50%) • 14 pazienti (50%) <p>fatigue (64%), infezioni (15%), tossicità cutanea (7%), IRA (14%)</p>
<p><i>sospensione del trattamento</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressione di Malattia o morte • tossicità ematologica • tossicità non ematologica 	<p>57 pazienti (55%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36 pazienti (63%) • 4 pazienti (7%) • 17 pazienti (30%)

Previous Treatments

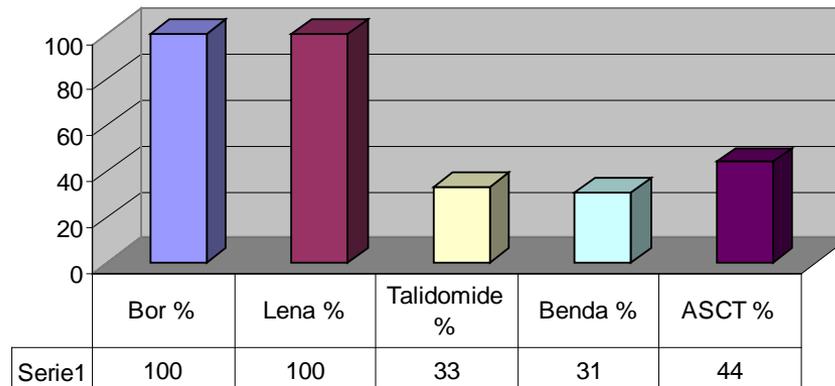
n. linee di trattamento precedenti

3 (range 2-7)

39 pazienti (38%) = 2 linee di trattamento

64 pazienti (62%) = >3 linee di trattamento

Precedenti Terapie



Ultimo trattamento prima di "Pom-Dex"

