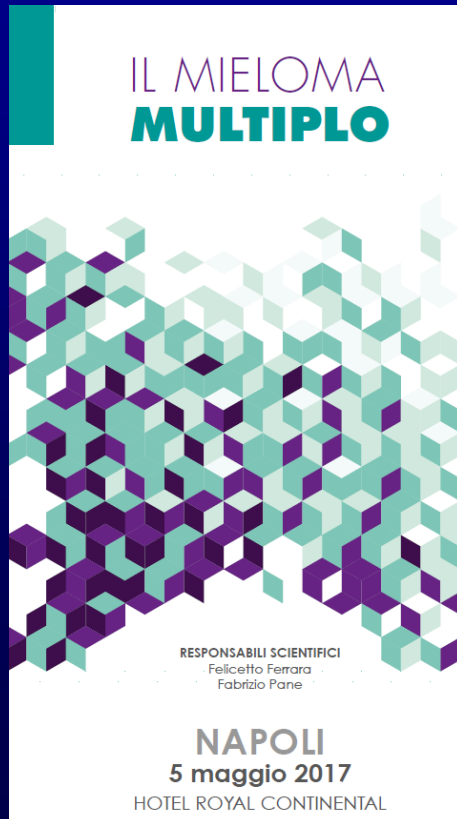


# Outcomes e management degli Anticorpi monoclonali CD38 nella pratica clinica: Esperienze a confronto – L'esperienza dell'AORN "A. Cardarelli"

*Dr. Salvatore Palmieri*



# pazienti trattati con Daratumumab = 7

1 paziente → Protocollo MMY3004 (Castor)

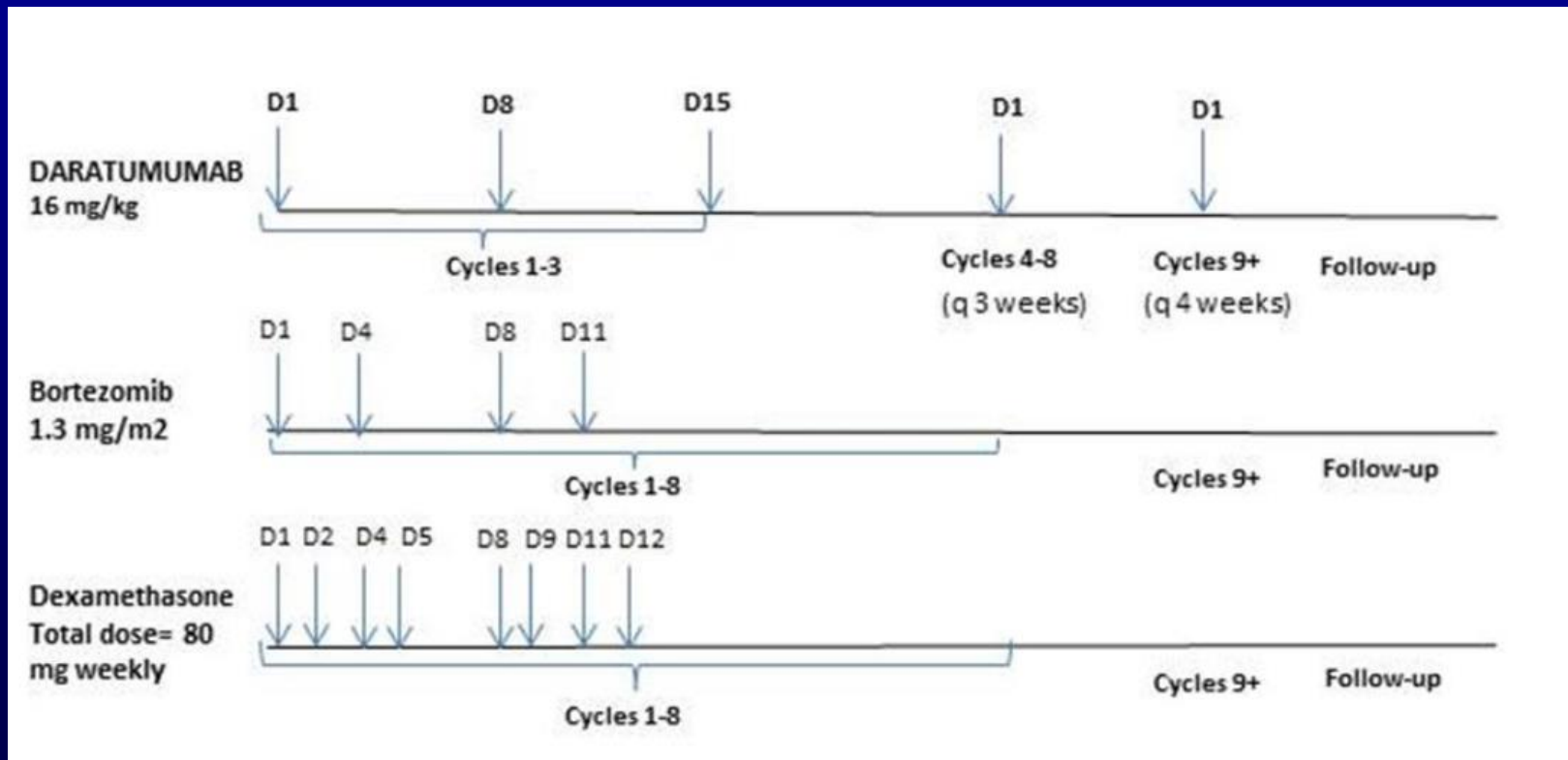
5 pazienti → Protocollo 54767414MMY3010  
(Early Access Treatment Protocol)

1 paziente → Protocollo  
54767414MMY4001 (Named Patient  
Program)

PROTOCOLLI GIA' CHIUSI ALL'ARRUOLAMENTO

# pazienti trattati con Daratumumab = 7

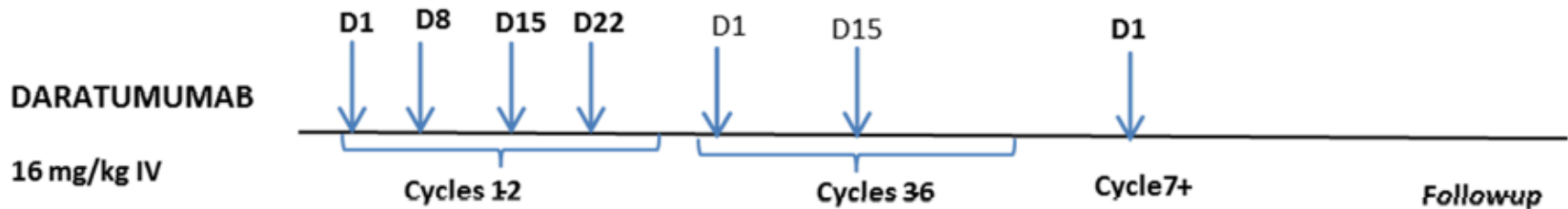
Protocollo MMY3004 (Castor) = 1



# pazienti trattati con Daratumumab = 7

**Protocollo 54767414MMY3010 (Early Access Treatment Protocol) = 5**

Figure 1: Schematic Overview Study Treatment Administration



# # pazienti trattati con Daratumumab = 7

## 5.9.1 DOSE:

The recommended dose is daratumumab 16 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion according to the following dosing schedule (Table 1):

**Table 1: Dosing schedule for daratumumab**

Schedule	Weeks
Weekly	Weeks 1 to 8
Every two weeks	Weeks 9 to 24
Every four weeks	Week 25 onwards until disease progression

# Protocollo 54767414MMY4001 (Named Patient Program) = 1

# Riassunto casi clinici

	<b>Età</b>	<b>Sesso</b>	<b>Tipo CM</b>	<b>OS da dx (mesi)</b>	<b># linee prec</b>	<b>Status MM</b>
Pz 1	<b>47</b>	<b>M</b>	<b>Micro-lambda</b>	<b>150</b>	<b>4</b>	<b>Recidiva</b>
Pz 2	<b>44</b>	<b>M</b>	<b>IgG-kappa</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>Refrat</b>
Pz 3	<b>55</b>	<b>F</b>	<b>IgG-kappa</b>	<b>18</b>	<b>4</b>	<b>Refrat</b>
Pz 4	<b>76</b>	<b>F</b>	<b>IgA-kappa + Plasmocitomi multipli</b>	<b>45</b>	<b>3</b>	<b>Recidiva</b>
Pz 5	<b>56</b>	<b>F</b>	<b>IgA-kappa + Plasmocitoma sacrale</b>	<b>84</b>	<b>3</b>	<b>Recidiva</b>
Pz 6	<b>55</b>	<b>M</b>	<b>IgG-lambda</b>	<b>49</b>	<b>2</b>	<b>Recidiva</b>
Pz 7	<b>63</b>	<b>F</b>	<b>IgG-lambda</b>	<b>74</b>	<b>3</b>	<b>Recidiva</b>

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 1</b>	47	M	Micro-lambda	150	4	Recidiva

## Settembre 2002 (Età 34 anni): Diagnosi

- 1a linea: T-VAD + ASCT → PFS = 30 mesi
- 2a linea: ASCT + Thal manten → PFS = 36 mesi  
→ interrotto mantenimento per neuropatia
- 3a linea: Lenalidomide → PFS = 55 mesi
- 4a linea: VCDx8 + ASCT → PFS = 27 mesi

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 1</b>	47	M	Micro-lambda	150	4	Recidiva

## Marzo 2015: Daratumumab + Velcade + Dexa

- Esegue 8 cicli DVD come da protocollo; dal nono ciclo Daratumumab mensile
- Migliore risposta alla terapia = PR
- Reazione grado 1 alla prima infusione di Dara (Congestione nasale)
- Incremento della neuropatia periferica con necessità di terapia antalgica
- Non tossicità ematologica né altra tossicità di rilievo



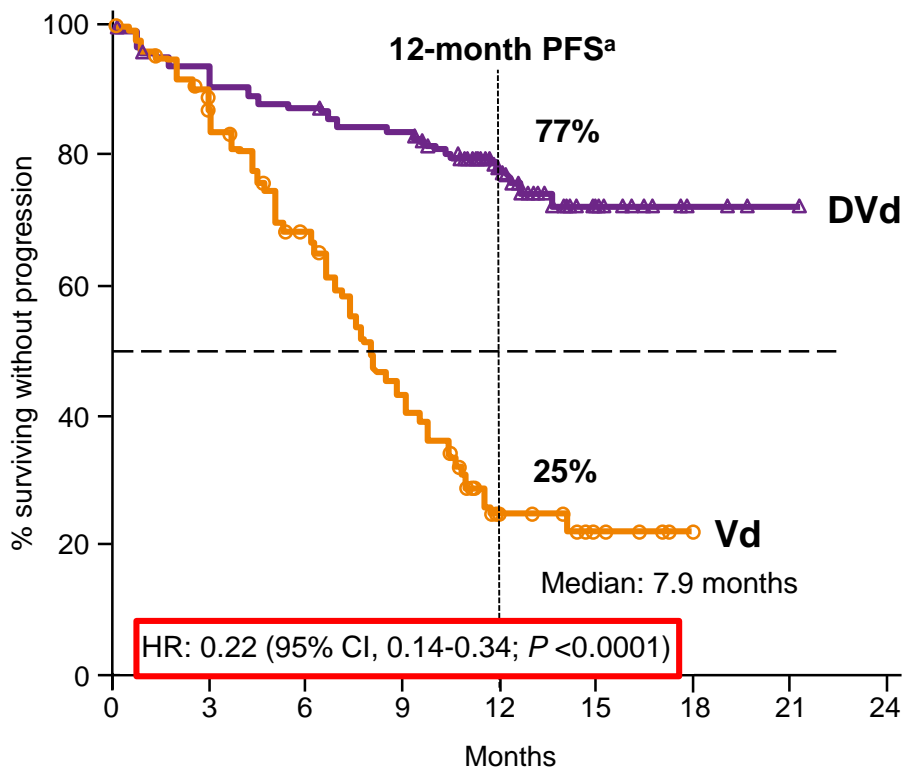
	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 1</b>	47	M	Micro-lambda	150	4	Recidiva

## Febbraio 2016: Pomalidomide (6a linea di terapia) per progressione CM

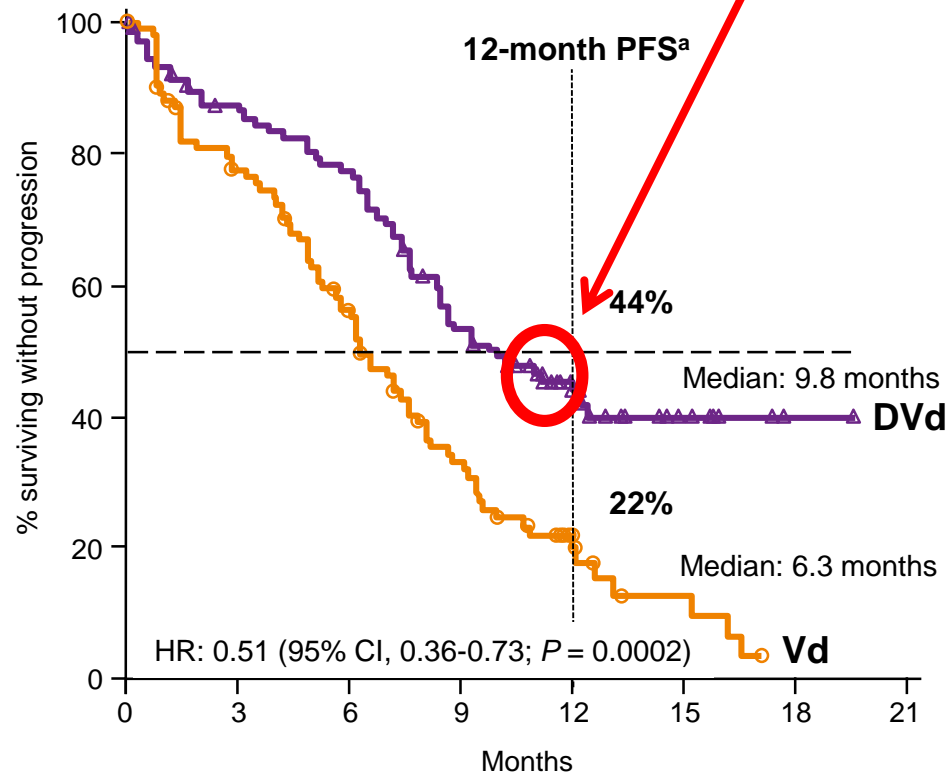
- PFS con Daratumumab = 11 mesi
- Migliore risposta a Pomalidomide = PR
- Ultimo follow up aprile 2017 → In corso 16° ciclo Pomalidomide

# PFS: Prior Lines of Treatment

## 1 prior line



## 2 to 3 prior lines



**DVd is superior to Vd regardless of prior lines of therapy, with greatest benefit observed in 1 prior line**

<sup>a</sup>Kaplan-Meier estimate.

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 2</b>	44	M	IgG-kappa	4	1	Refrat

## Luglio 2016: Diagnosi (dopo precedente MGUS)

- FISH: del13q14, t(11;14), ampl1q21
- Dati all'esordio: GB 12.05, Hb 9.6, Plt 112,  
Prot totali 18.4 g/dl, CM 63%  
IgG 131 g/L, K urine 209, Creat 1.52  
Uric 12.2, Ca 9.7, LDH 454, B2micro 9.4  
PC al mieloaspirato: 80%
- 1a linea: Protocollo FORTE (braccio C → KRDX12)

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 2</b>	44	M	IgG-kappa	4	1	Refrat

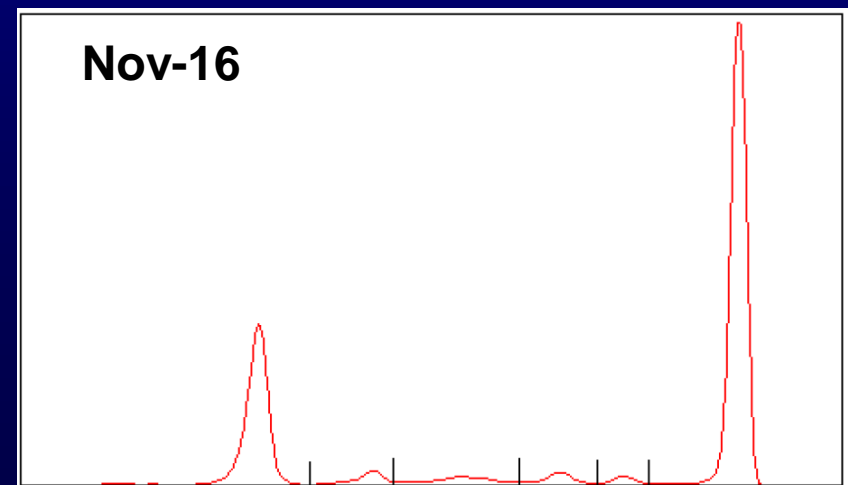
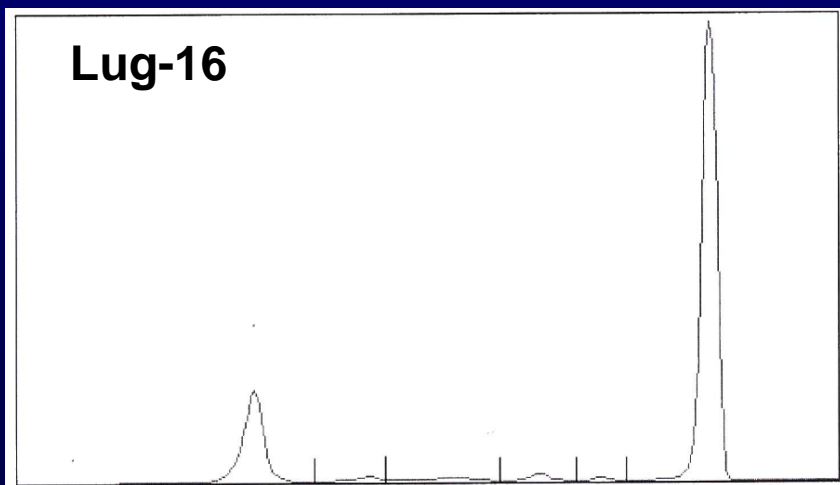
## Settembre 2016: Rivalutazione dopo 2 KRD

	GB	Hb	Plt	IgG	K urine	Prot tot	CM%	PC-BM%
Lug-16	12.05	9.6	112	<b>131</b>	209	<b>18.4</b>	63	80
Set-16	5.5	9.3	142	<b>78.6</b>	79	<b>12.1</b>	44.6	

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 2</b>	44	M	IgG-kappa	4	1	Refrat

## Novembre 2016: Rivalutazione dopo 4 KRD

	GB	Hb	Plt	IgG	K urine	Prot tot	CM%	PC-BM%
Lug-16	12.05	9.6	112	<b>131</b>	209	<b>18.4</b>	63	80
Set-16	5.5	9.3	142	<b>78.6</b>	79	<b>12.1</b>	44.6	
Nov-16	6.95	7.9	152	<b>116</b>	166	<b>15</b>	54.8	85



	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 2</b>	44	M	IgG-kappa	4	1	Refrat

## Novembre 2016: Inizia Daratumumab

- **No reazione infusionale**
- **Comparsa di fabbisogno trasfusionale di EC e Conc. Piastrinici**
- **Completa tre cicli (8 infusioni settimanali + 2 infusioni quindicinali)**

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 2</b>	44	M	IgG-kappa	4	1	Refrat

	GB	Hb	Plt	IgG	K urine	Prot tot	CM%	PC-BM%
Lug-16	12.05	9.6	112	131	209	18.4	63	80
Set-16	5.5	9.3	142	78.6	79	12.1	44.6	
Nov-16	6.95	7.9	152	116	166	15	54.8	85
Gen-17	5.04	7.9	11	105	1560	14.9		

## Gennaio 2017: Deviazione con ID-Endoxan

- **Necessità di Ricovero ordinario**
- **Neutropenia severa + Sepsi**
- **Ipoacusia da flogosi bilaterale delle rocche petrose**

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 2</b>	44	M	IgG-kappa	4	1	Refrat

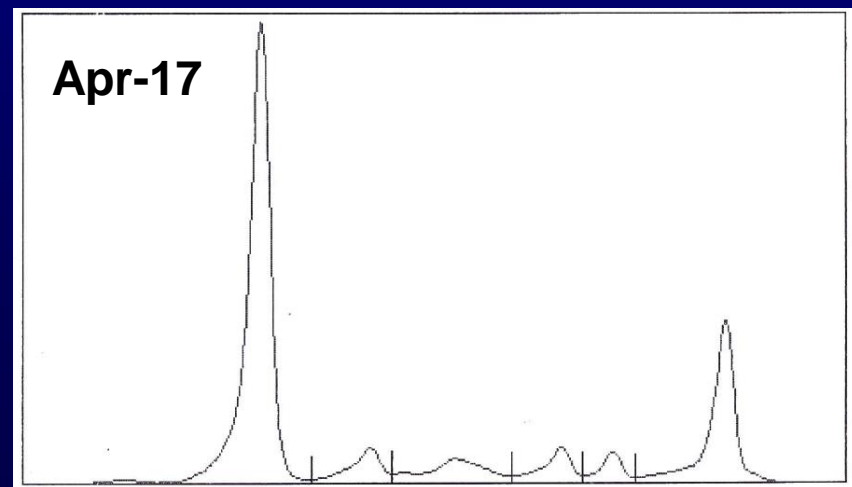
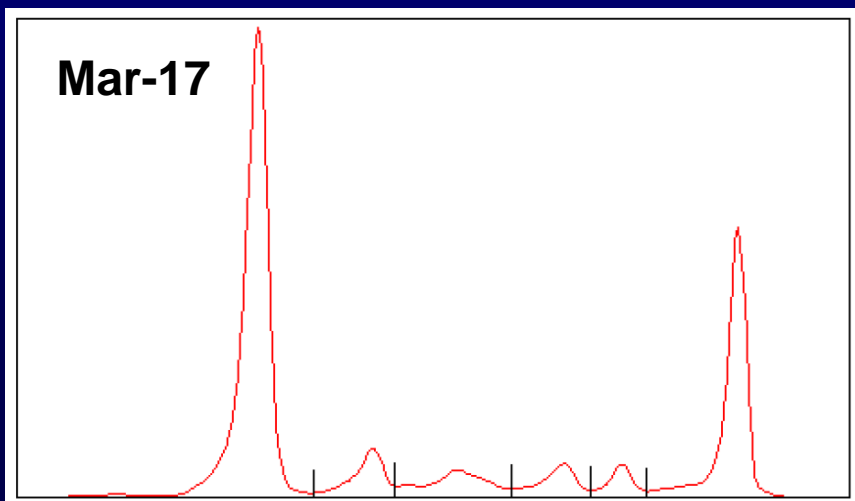
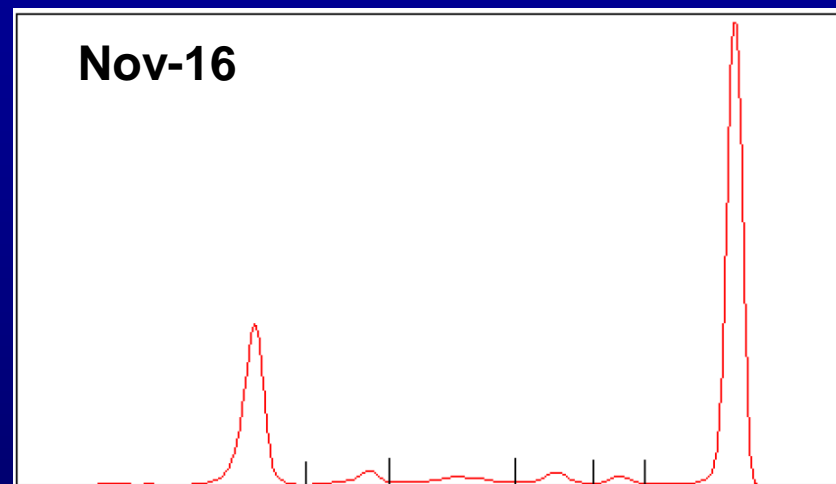
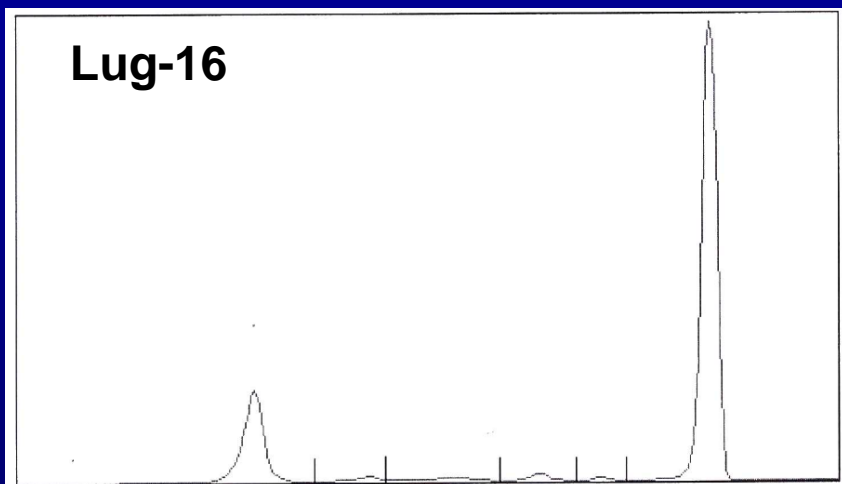
	GB	Hb	Plt	IgG	K urine	Prot tot	CM%	PC-BM%
Lug-16	12.05	9.6	112	<b>131</b>	209	<b>18.4</b>	63	80
Set-16	5.5	9.3	142	<b>78.6</b>	79	<b>12.1</b>	44.6	
Nov-16	6.95	7.9	152	<b>116</b>	166	<b>15</b>	54.8	85
Gen-17	5.04	7.9	11	<b>105</b>	1560	<b>14.9</b>		
Apr-17	4.47	11.8	175	<b>14.9</b>	6.7	<b>7.1</b>	14.9	5

## Aprile 2017: Paziente in VGPR dopo 3 cicli ID-CTX

- Programmato HD-CTX per mobilizzazione CSE
- In corso valutazione urologica per ispessimento vescicale di ndd



	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
Pz 2	44	M	IgG-kappa	4	1	Refrat



	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 2</b>	44	M	IgG-kappa	4	1	Refrat

## Spunti di riflessione

→ Remissione con Ciclofosfamide dopo refrattarietà a Carfilzomib + Lenalidomide e a Daratumumab

→ In corso di Daratumumab sottoposto a trasfusione di EC con prove crociate positive (nessuna reazione trasfusionale)

~~→ Persistenza di iperproteïnemia da interferenza di Daratumumab?~~

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
Pz 2	44	M	IgG-kappa	4	1	Refrat

## Daratumumab:

→ Prima dose 12-11-2016

→ Ultima dose 20-1-2017

### *Emazie concentrate:*

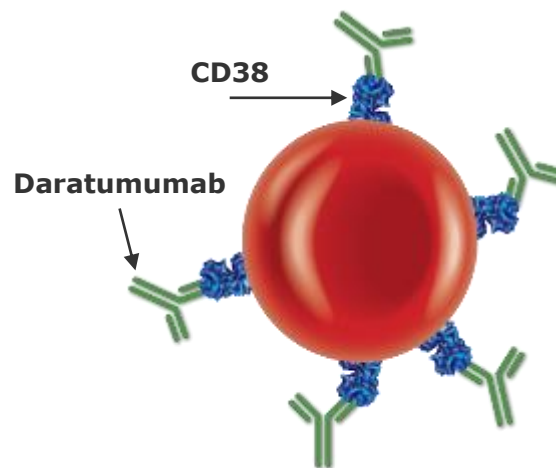
→ *Con prove di compatibilità neg (nonostante la presenza di anticorpi irregolari): fino al 21-12-2016*

→ *Senza prove di compatibilità: dal 28-12-2016 al 31-1-2017 (NB nessun tipo di reazione trasfusionale)*

→ *Con prove di compatibilità neg: dal 1-2-2017*

# Blood compatibility testing for patients receiving anti-CD38 mAbs

- CD38 is weakly expressed on **human red blood cells (RBCs)**
- Daratumumab binds to CD38 on RBCs → false positive results in the Indirect Antiglobulin Test (**indirect Coombs test**)
- Daratumumab does not interfere with the major antigens of ABO/RhD typing, but with the minor ones



Daratumumab binds to CD38 on RBCs<sup>1</sup>

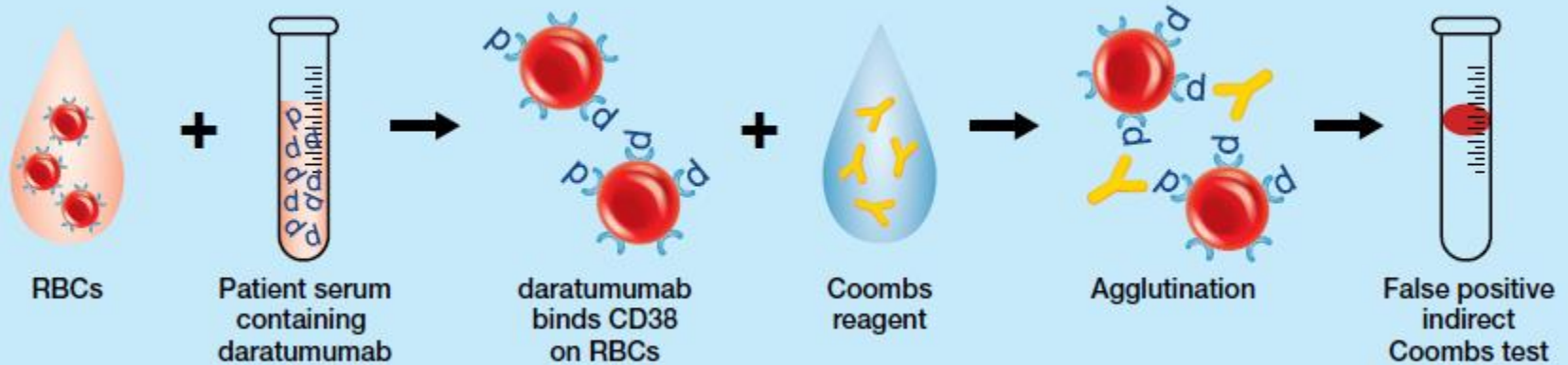
Chapuy et al. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1545-54

Oostendorp et al. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1555-62

# Sera Containing Daratumumab Mimic a Positive Indirect Coombs Test

- In an indirect Coombs test, Daratumumab binds to reagent or donor RBCs, resulting in agglutination and giving a false positive result<sup>2,12</sup>
- Daratumumab interference was identified when 100% of Daratumumab-treated patients were panreactive during RBC panel testing<sup>2,12</sup>

Typical Indirect Coombs Test From a daratumumab-treated Patient



RBCs, red blood cells.

# Establishing compatibility in patients receiving anti-CD38 mAbs (Immunohematology labs and blood banks)

- Several options exist to circumvent the *in vitro* effect of interference with blood compatibility tests<sup>1-3</sup>

## 1. ~~Genotyping~~ to establish compatibility

Fenotyping

## 2. Dithiothreitol (DTT): denaturation of RBC CD38 epitopes → prevention of Dara binding to RBCs

## 3. Anti-idiotypic mAb and soluble CD38 → prevention of Dara binding to RBCs

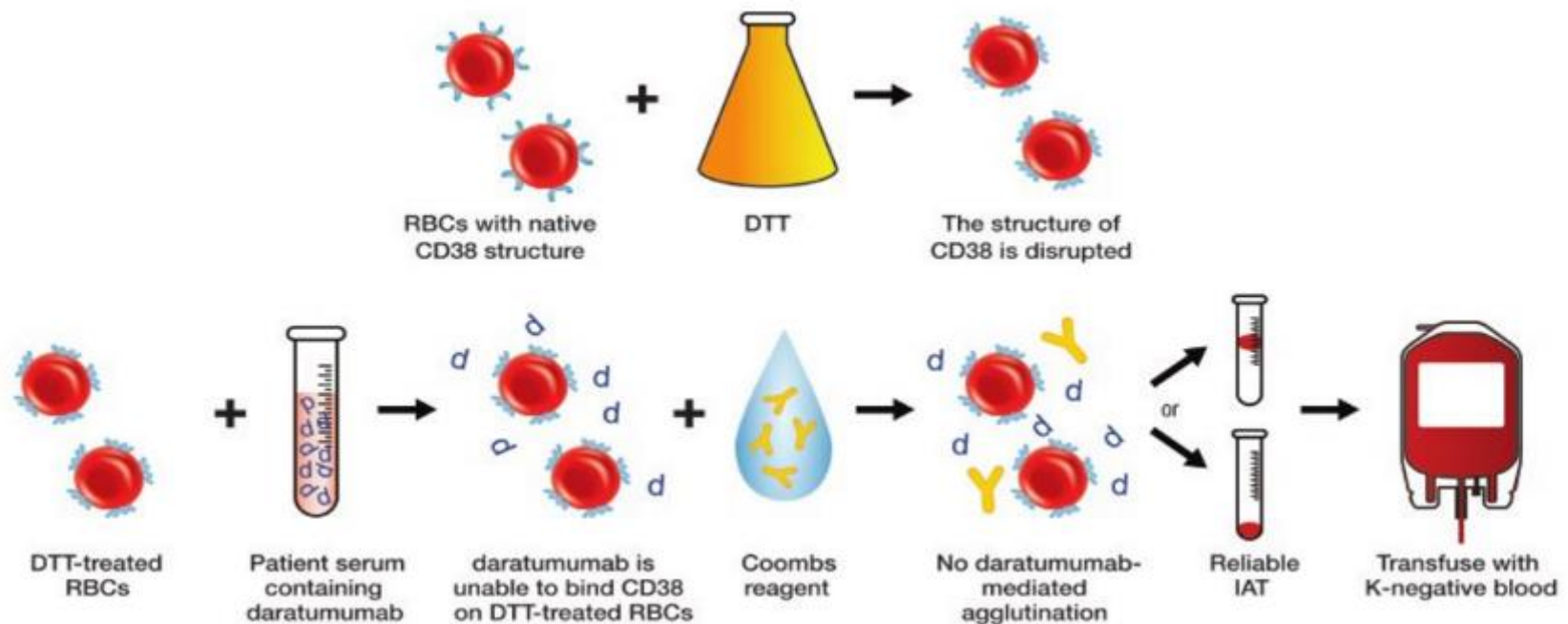
1. Chapuy et al. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1545-54

2. Oostendorp et al. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1555-62

3. Hannon et al. Transfusion 2014;54 (Suppl S2): 162A (Abstract SP265);  
poster at American Association of Blood Banks Annual Meeting 2014

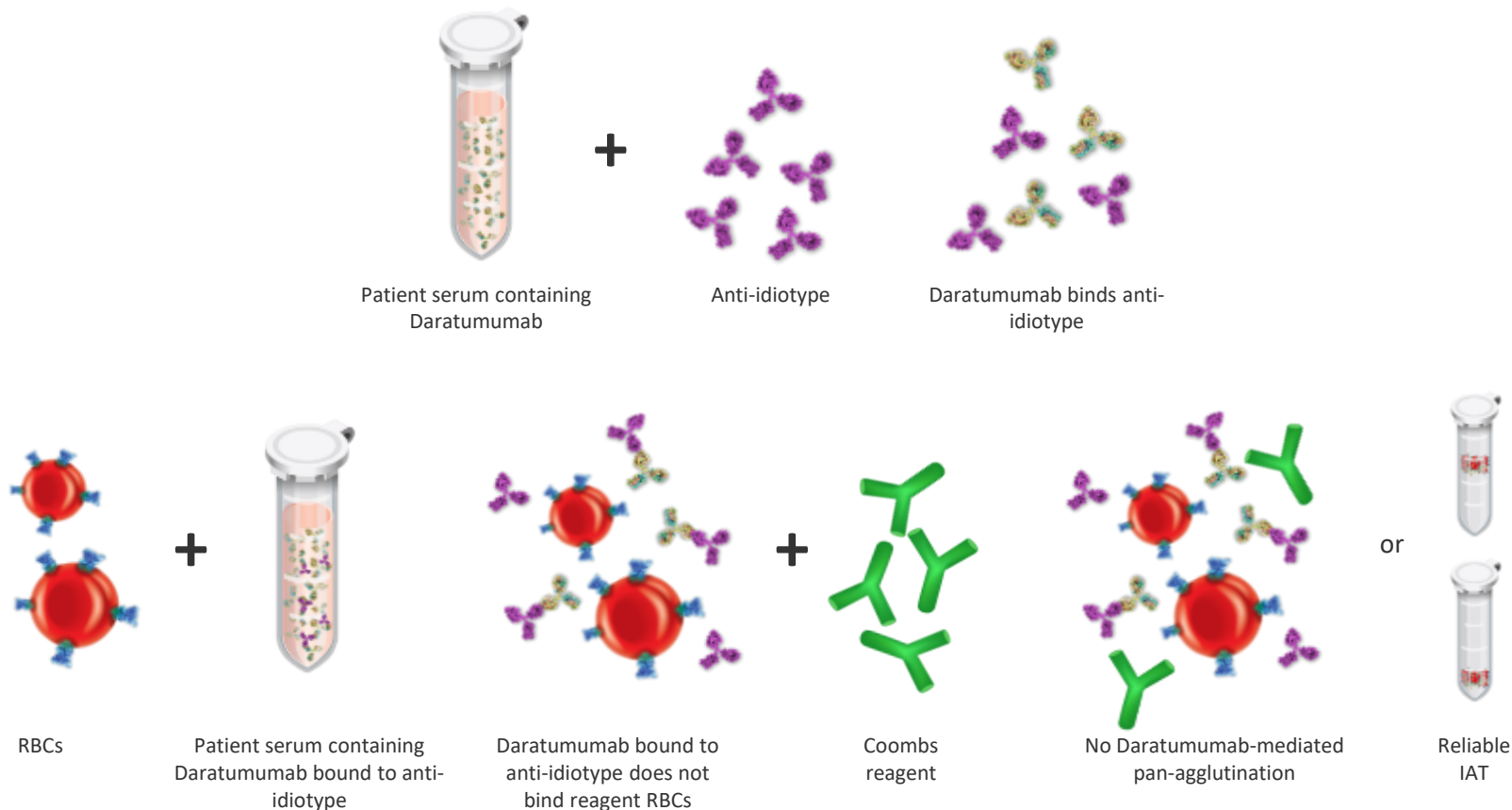
# Mitigating Daratumumab Interference: *Treat Reagent RBCs with DTT*

- Treating reagent or donor RBCs with dithiothreitol (DTT) disrupts Daratumumab binding, thus allowing antibody screening and crossmatch to be performed<sup>1,2</sup>
  - Using DTT to overcome interference with Daratumumab was validated in the international multicenter BEST study<sup>2</sup>



# Mitigating Daratumumab Interference: *Add Neutralizing Agent to Patient Sera*

- Similarly, addition of an anti-idiotypic\* antibody to patient sera binds Daratumumab, preventing Daratumumab from binding RBCs and neutralizing interference





# Linee guida SIMTI

SOCIETA' ITALIANA DI MEDICINA TRASFUSIONALE E IMMUNOEMATOLOGIA



## Raccomandazioni per la gestione trasfusionale dei pazienti in trattamento con Daratumumab

*(a cura di A Matteocci, S Coluzzi, S Manfroi, componenti del Gruppo di Lavoro SIMTI sulla Immunoematologia avanzata")*

# Linee guida SIMTI

## Indagini pre-trasfusionali nei pazienti trattati con DARA

E' auspicabile che l'ematologo contatti il medico della ST prima che il paziente inizi il trattamento con DARA per poter inquadrare in maniera corretta la condizione sierologica di base del paziente e condurre l'eventuale terapia trasfusionale in modo più appropriato.

### 1. Indagini da eseguire sul paziente PRIMA dell'inizio del trattamento con DARA

- Tipizzazione ABO/RhD/Fenotipo Rh completo, Fenotipo K/k, test di Coombs diretto (TCD) e ricerca/identificazione di anticorpi irregolari (di classe IgM e IgG)
- Tipizzazione eritrocitaria estesa, in base ai protocolli locali della ST

### 2. Indagini da eseguire sul paziente DOPO l'inizio del trattamento con DARA

- Tipizzazione ABO/RhD con metodi convenzionali
- Eventuale genotipizzazione eritrocitaria estesa Ricerca/identificazione di anticorpi irregolari con pre-trattamento dei globuli rossi con DTT per eliminare l'interferenza da anti-CD38.

**Il trattamento dei globuli rossi deve essere effettuato con DTT 0.2M secondo la procedura riportata nell'Allegato Tecnico, ed eventualmente è consigliato consultare un Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale di Riferimento.**

# Linee guida SIMTI: DTT

**Il trattamento dei globuli rossi deve essere effettuato con DTT 0.2M secondo la procedura riportata nell'Allegato Tecnico, ed eventualmente è consigliato consultare un Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale di Riferimento.**

## **3. Prove di compatibilità**

- Per pazienti con screening negativo dopo trattamento con DTT
  - Selezionare concentrati eritrocitari ABO/Rh/K fenotipicamente compatibili
  - Eseguire cross-match elettronico o cross-match sierologico dopo pre-trattamento degli eritrociti del donatore con DTT (**secondo la procedura riportata nell'Allegato Tecnico per le emazie test dei pannelli**) selezionando preferibilmente concentrati eritrocitari con match fenotipico o genotipico esteso, tenendo conto del grado di immunogenicità degli antigeni in caso di impossibilità a rispettare un match completo
- Per pazienti con alloanticorpi eritrocitari identificati dopo trattamento con DTT
  - Selezionare concentrati eritrocitari compatibili per ABO/Rh/K e negativi per gli antigeni verso i quali sono diretti gli anticorpi identificati, tenendo conto preferibilmente del match fenotipico o genotipico esteso
  - Eseguire cross-match sierologico dopo pre-trattamento degli eritrociti del donatore con DTT (**secondo la procedura riportata nell'Allegato Tecnico per le emazie test dei pannelli**)
- Richiesta trasfusionale in emergenza
  - Assegnare concentrati eritrocitari ABO/RhD/K compatibili secondo il protocollo in uso presso la ST

Tra le strategie per mitigare l'interferenza sierologica da DARA, il trattamento dei globuli rossi con ditiotreitolo (DTT) risulta già utilizzato e validato a livello internazionale. Va però tenuto in considerazione che tale trattamento può distruggere alcuni antigeni appartenenti ai seguenti sistemi gruppo-ematici: Kell, Dombrock, Lutheran, ecc.

# Warnings and Precautions: Interference with Indirect Antiglobulin Tests (Coombs Test)

*Ensure That Your Patients Take an Active Role in Their Treatment*

- Reassure your patient that compatible blood products for transfusion can still be identified
  - In the event of an emergency, protocols are in place to ensure timely transfusions per local blood bank practices
- **For at least 6 months after their last Daratumumab treatment, patients should**
  - Inform their HCPs that they have received Daratumumab treatment, particularly before receiving a transfusion
  - Carry their patient ID card, if applicable, and provide it to their HCPs

Daratumumab PATIENTS: Provide this card to  
healthcare providers BEFORE blood transfusion  
Patient ID Card for Daratumumab

Name: \_\_\_\_\_

I am taking the following medication:  
daratumumab antibody product for the treatment of  
multiple myeloma

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 3</b>	55	F	IgG-kappa	18	4	Refrat

## Giugno 2015 (Età 54 anni): Diagnosi (Stadio III-B, FISH: del13)

- Induzione con VTD (4 cicli): PR
- Progressione alla rivalutazione post aferesi di CSE
- 2a linea: Lenalidomide + Ciclofosfamide (4 cicli) → refrattaria
- 3a linea: VTD-PACE (5 cicli) → refrattaria
- 4a linea: ID-Melphalan → refrattaria

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 3</b>	55	F	IgG-kappa	18	4	Refrat

## Dicembre 2016: Inizia Daratumumab

- Eseguite tre somministrazioni settimanali
- No reazione infusionale
- Persistenza di fabbisogno trasfusionale di EC e Conc. Piastrinici
- Progressione ed exitus (gennaio 2017)

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
Pz 4	76	F	IgA-kappa + Plasmocitomi multipli	45	3	Recidiva

## Aprile 2013 (età: 72 anni): Diagnosi

- 1a linea: VMP + RT-IF per Plasmocitoma perianale → PFS = 20 mesi
- 2a linea (recidiva sierologica + bacino): ID-Ciclofosfamide + RT-IF → PFS = 13 mesi
- 3a linea (recidiva mammella + pancreas + linfonodi addominali): Lenalidomide → PFS = 11 mesi

## Practical Considerations for the Use of Daratumumab, a Novel CD38 Monoclonal Antibody, in Myeloma

Philippe Moreau<sup>1</sup> · Niels W. C. J. van de Donk<sup>2</sup> · Jesus San Miguel<sup>3</sup> · Henk Lokhorst<sup>2</sup> · Hareth Nahi<sup>4</sup> · Dina Ben-Yehuda<sup>5</sup> · Michele Cavo<sup>6</sup> · Gordon Cook<sup>7</sup> · Michel Delforge<sup>8</sup> · Hermann Einsele<sup>9</sup> · Sonja Zweegman<sup>2</sup> · Heinz Ludwig<sup>10</sup> · Christoph Driessen<sup>11</sup> · Antonio Palumbo<sup>12</sup> · Thierry Facon<sup>13</sup> · Torben Plesner<sup>14</sup> · Meletios Dimopoulos<sup>15</sup> · Pia Sondergeld<sup>16</sup> · Pieter Sonneveld<sup>17</sup> · María-Victoria Mateos<sup>18</sup>

### *6.5.3 Extramedullary Disease*

Fourteen patients included in the SIRIUS trial had extramedullary disease, 21.4 % of whom achieved at least PR, indicating that daratumumab single agent might be effective in patients with disease involvement outside the bone marrow [32].



	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 4</b>	76	F	IgA-kappa + Plasmocitomi multipli	45	3	Recidiva

## Dicembre 2016: Inizia Daratumumab

- Eseguite tre somministrazioni settimanali
  - No reazione infusionale
  - Progressione della massa pancreatica con necessità di posizionamento di drenaggio biliare
- Si decide per solo follow up con terapia di supporto al bisogno. Ultimo contatto: 12 aprile 2017 (paziente al domicilio)

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 5</b>	56	F	IgA-kappa + Plasmocitoma sacrale	84	3	Recidiva

## Gennaio 2010 (età 49 anni): Diagnosi

- 1a linea: PAD (3 cicli) + RT-IF + 2 ASCT → PFS = 38 mesi
- 2a linea (recidiva midollare + sacrale): Lenalidomide → PFS = 38 mesi
- 3a linea: VelBenda (6 cicli) → interrotto per risposta minima

# Avvertenze e Precauzioni: IRRs

*I pazienti devono ricevere la pre e post medicazione per ridurre il rischio di IRRs*

## Pre-Infusion Medication

**Nei giorni di infusione di Daratumumab, i pazienti riceveranno i seguenti farmaci prima dell'infusione:**

Acetaminofene (**paracetamolo**) **650-1000 mg** IV o per via orale (PO) circa 1 ora prima dell'infusione daratumumab

Un **antistaminico (difenidramina 25-50 mg** IV o PO, o equivalente) circa 1 ora prima dell'infusione

**Metilprednisolone 100 mg IV** per la 1<sup>o</sup> e 2<sup>o</sup> infusione di daratumumab; cominciando con la 3<sup>o</sup> dose di daratumumab metilprednisolone può essere ridotto a 60 mg IV

## Post-Infusion Medication

**Il primo e il secondo giorno** dopo tutte le infusioni il pazienti in trattamento con Daratumumab riceverà:

**Metilprednisolone 20 mg PO**

I pazienti con una storia di disturbi polmonari ostruttivi dovrebbero essere considerati per ulteriori farmaci post-infusione tra cui broncodilatatori a breve e lunga durata d'azione, e corticosteroidi per via inalatoria.

## Herpes Zoster Prophylaxis

Avviare **profilassi antivirale** per prevenire la riattivazione dell'herpes zoster entro 1 settimana dall'inizio del daratumumab e proseguire per 3 mesi dopo il trattamento



### Pre-medications

1 hour prior to every daratumumab infusion

### Post-medications

Days 1 and 2 after infusion

# Infusion rate

	Dilution volume	Initial infusion rate (first hour)	Increments of infusion rate	Maximum infusion rate
First infusion	6 ore e 30 minuti	50 mL/hour	50 mL/hour every hour	200 mL/hour
Second infusion <sup>a</sup>	4 ore	50 mL/hour	50 mL/hour every hour	200 mL/hour
Subsequent infusions <sup>b</sup>	3 ore e 15 minuti	50 mL/hour	50 mL/hour every hour	200 mL/hour

- A** Dilution volumes should only be decreased if the first infusion was well tolerated as defined by an absence of  $\geq$  Grade 1 IRRs during the first 3 hours. If the previous infusion was not well tolerated, then instructions for the first infusion will be used.
- B** Modified rates should only be used if the first 2 infusions of daratumumab were well tolerated as defined by an absence of  $\geq$  Grade 1 IRRs during a final infusion rate of  $\geq$  100 mL/hr.

- If an IRR occurred in the first 3 hours of the first infusion:
  - Inform your pharmacist
  - second infusion will follow the administration rules of first infusion

# Infusion Related Reactions (IRRs)

**Infusion-related reactions (IRRs) were reported in 75 subjects, 48% of all subjects treated with daratumumab monotherapy**

- 1. 95% experienced an IRR at the first infusion**
2. 11% had an IRR at more than one infusion
3. **Grade 3 IRRs** were reported in **3%** of subjects;
4. **NO Grade 4 or 5 IRRs** were reported
5. No patients discontinued treatment due to IRRs

Monitor such subjects throughout the infusion and the post-infusion period.

# Infusion Related Reactions (IRRs)

**The most common IRRs in the 16 mg/kg group were:**

1. nasal congestion (11%)
2. cough (8%)
3. chills (7%)
4. allergic rhinitis and throat irritation (6% each)
5. dyspnea, nausea, and vomiting (5% each)
6. Bronchospasm was reported in 4 subjects (2.6%);
7. laryngeal edema was reported in 1 subject (0.6%)

# Avvertenze e Precauzioni: IRRs

**In caso di riavvio dell' infusione, è necessaria una riduzione della velocità di infusione come di seguito indicato:**

## Severità di IRR      Gestione dell' infusione con Daratumumab

**Grado 1/2  
(Da basso a moderato)**

Una volta che i sintomi di IRR si risolvono, riprendere l'infusione a **non più della metà della velocità con cui si è verificato l'IRR**. Se il paziente non avverte ulteriori sintomi IRR, l'infusione può riprendere l'escalation ad incrementi e intervalli a seconda dei casi.

**Grado 3  
(Severo)**

Se l'intensità dell' IRR diminuisce al grado 2 o inferiore, riavviare l'infusione a **non più di metà della velocità a cui si è verificata la reazione**. Se il paziente non avverte sintomi aggiuntivi, riprendere l'escalation della velocità di infusione ad incrementi e intervalli a seconda dei casi. Ripetere la procedura in caso di recidiva di IRR di grado 3.  
***Interrompere permanentemente Daratumumab al verificarsi di una reazione all'infusione grado 3 o superiore per la terza volta.***

**Grado 4  
(Pericolo di vita)**

***Interrompere permanentemente il trattamento con Daratumumab***

# Incidence and Severity of Most Common ( $\geq 20\%$ ) TEAEs

	16 mg/kg N = 148		
Event, n (%)	All grades	Grade $\geq 3$	Grade 4
Fatigue	62 (41.9)	3 (2.0)	0
Nausea	44 (29.7)	0	0
Anemia	42 (28.4)	26 (17.6)	0
Back pain	40 (27.0)	4 (2.7)	0
Cough	38 (25.7)	0	0
Thrombocytopenia	32 (21.6)	13 (8.8)	8 (5.4)
Upper respiratory tract infection	32 (21.6)	1 (0.7)	0
Neutropenia	31 (20.9)	11 (7.4)	4 (2.7)

TEAE, treatment-emergent adverse event.

- AEs were consistent with the individual GEN501 and SIRIUS studies; no new safety signals were identified



Use of Montelukast to  
Reduce Infusion  
Reactions in an EAP of  
Daratumumab in USA  
R/R MM Patients

# STUDY DESIGN

**Table 1. Patient Eligibility Criteria**

<b>Inclusion Criteria</b>	<b>Exclusion Criteria</b>
Age 18 years or older	Known chronic obstructive pulmonary disease
Documented MM	Persistent asthma
Progression by IMWG criteria following the most recent therapy	Ongoing MM therapy
≥3 prior lines of therapy including a PI and an IMiD or disease double refractory to a PI and an IMiD	Prior exposure to anti-CD38 antibody therapy
ECOG performance status score 0-2	Absolute neutrophil count $\leq 0.5 \times 10^9/L$
	Platelet count $< 50 \times 10^9/L$
	Creatinine clearance $\leq 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

IMWG = International Myeloma Working Group; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Patients received daratumumab 16 mg/kg IV weekly for 8 weeks, then every 2 weeks for 16 weeks, and then every 4 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or 60 days after US approval

# Observed IRRs in Pts With and Without Montelukast

	<b>Montelukast 10 mg as Pre-Infusion (n=50)</b>	<b>No Montelukast Given as Pre-Infusion (n=298)</b>
IRR rate at first infusion	38.0%	58.5%
Respiratory symptoms	20%	32%
Gastrointestinal symptoms	4%	11%
Chills	14%	14%
Median time for first infusion (hours)	6.7	7.6

Sixty patients received montelukast during therapy, including 50 patients who received montelukast 10 mg given >30 minutes prior to the first infusion

Median time for first infusion was 6.7 and 7.6 hours for patients who did or did not receive montelukast, respectively, while times for the second and all subsequent infusions were similar in both groups

A total of 24 subjects experienced infusion related reactions that were considered SAEs but no subject discontinued the study due to an infusion related reaction

# IRRs and Infusion Time: Use of Montelukast

	Montelukast 10 mg as pre-infusion (n = 50)	No montelukast given as pre-infusion (n = 298)
<b>IRR rate at first infusion</b>	<b>38.0%</b>	58.5%
Respiratory symptoms	20%	32%
Gastrointestinal symptoms	4%	11%
Chills	14%	14%
Median time for first infusion (hours)	6.7	7.6

- 1. The observed IRR rate during the first daratumumab infusion was one-third lower in patients who received 10 mg of montelukast >30 min prior to the first daratumumab infusion than it was in patients who did not receive montelukast**
- 2. Respiratory and gastrointestinal symptoms were lower in patients who received montelukast, whereas chills were observed at a similar rate in both groups**
- 3. The median time for the first infusion was 0.9 hours shorter**

# CONCLUSIONS

- The findings of the EAP study in US patients with MM who had received >3 prior therapies including a PI and IMiD or were double-refractory observed an IRR rate and median infusion times that were similar to what were observed in the pivotal registration study MMY2002 in this patient population
- The observed IRR rate during the first daratumumab infusion was one-third lower in patients who received 10 mg of montelukast >30 min prior to the first daratumumab infusion than in patients who did not receive montelukast
- Respiratory and gastrointestinal symptoms were lower in patients who received montelukast, whereas chills were observed at a similar rate in both groups
- The median time for the first infusion was 0.9 hours shorter in patients who received montelukast
- Because the use of montelukast was limited to a small number of centers, the role of montelukast in reducing IRRs can not be determined from these uncontrolled observations
- Additional studies to determine if montelukast mitigates the IRRs associated with the first infusion of daratumumab are indicated

# Daratumumab Infusion time

<b>MMY2002 SIRIUS Duration of infusion (hr)</b>	<b>1<sup>st</sup> Infusion n = 106</b>	<b>2<sup>nd</sup> Infusion n = 104</b>	<b>Subsequent Infusions n = 103</b>
<b>Median</b> Range	<b>7.0</b> 1.5-14.3	<b>4.2</b> 2.7-8.5	<b>3.4</b> 1.1-6.7



## Infusion flow control

Administer the diluted solution by intravenous infusion using an infusion set fitted with a flow regulator

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 5</b>	56	F	IgA-kappa + Plasmocitoma sacrale	84	3	Recidiva

## Gennaio 2010 (età 49 anni): Diagnosi

- **1a linea: PAD (3 cicli) + RT-IF + 2 ASCT → PFS = 38 mesi**
- **2a linea (recidiva midollare + sacrale): Lenalidomide → PFS = 38 mesi**
- **3a linea: VelBenda (6 cicli) → interrotto per risposta minima**

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
Pz 5	56	F	IgA-kappa + Plasmocitoma sacrale	84	3	Recidiva

## Gennaio 2017: Inizia Daratumumab

- Prima infusione eseguita in DH per indisponibilità posti letto → reazione grado 2 (congestione nasale) al primo

### Storage after dilution

After dilution the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and **should be no more than 24 hours at refrigerated conditions (2 °C-8 °C)**, protected from light.

After allowing the bag/container to come to room temperature, use immediately since Daratumumab solutions do not contain a preservative. **Infusion should be completed within 15 hours.**

velocità (75 cc/ora e non 100), completa infusione a 50 cc/ora

- Quarta infusione → no aumento velocità, nessuna reazione



	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 5</b>	56	F	IgA-kappa + Plasmocitoma sacrale	84	3	Recidiva

- Quinta infusione, con divisione della dose in due flaconi da 500 cc, e conservazione in frigorifero della seconda dose → no aumento velocità, nessuna reazione
- Sesta infusione eseguita con le modalità di una prima infusione → nessuna reazione
- Settima infusione (velocità iniziale 50 cc/ora in 500 cc) → nessuna reazione
- Dall'ottava infusione (velocità iniziale 100 cc/ora in 500 cc) → nessuna reazione

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 5</b>	56	F	IgA-kappa + Plasmocitoma sacrale	84	3	Recidiva

## Aprile 2017: Continua Daratumumab (in corso quarto ciclo)

- Mieloaspirato: PC 5% vs 55%
- Emoglobina: 10.4 vs 7.7
- Non ancora programmata rivalutazione RM/PET

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 6</b>	55	M	IgG-lambda	49	2	Recidiva

## Novembre 2012 (età 51 anni): Diagnosi

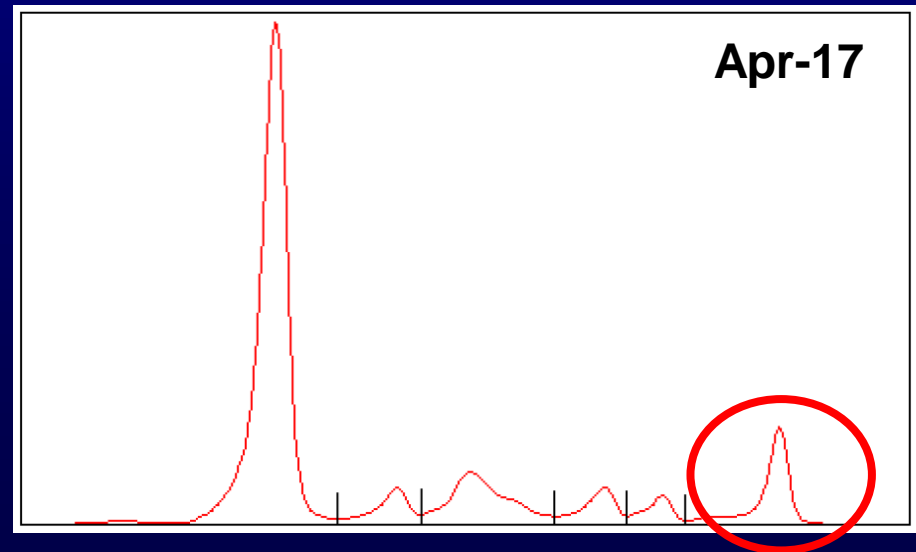
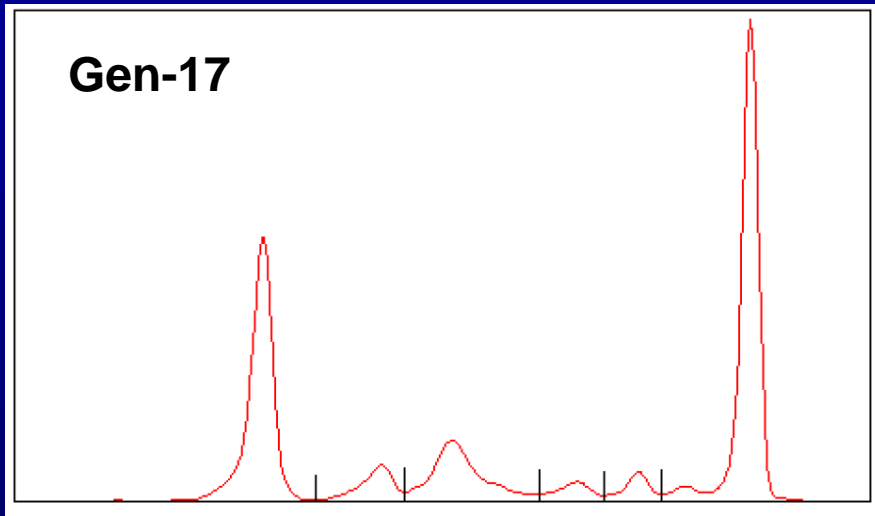
- 1a linea: VTD (4 cicli) + ASCT + VelDexa (2 cicli)  
→ PFS = 36 mesi
- 2a linea: Lenalidomide → PFS = 13 mesi (recidiva rapida e sintomatica con anemia e piastrinopenia severa)

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 6</b>	55	M	IgG-lambda	49	2	Recidiva

## Gennaio 2017: Inizia Daratumumab

- Reazione grado 1 alla prima infusione di Dara (Brividi)
- Immediata abolizione del fabbisogno trasfusionale
- **VGPR ottenuta dal secondo ciclo**
- Aprile 2017 → In corso quinto ciclo (totale 13 infusioni ad oggi)

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 6</b>	55	M	IgG-lambda	49	2	Recidiva



# Strategie di valutazione della risposta sierologica in corso di terapia con daratumumab

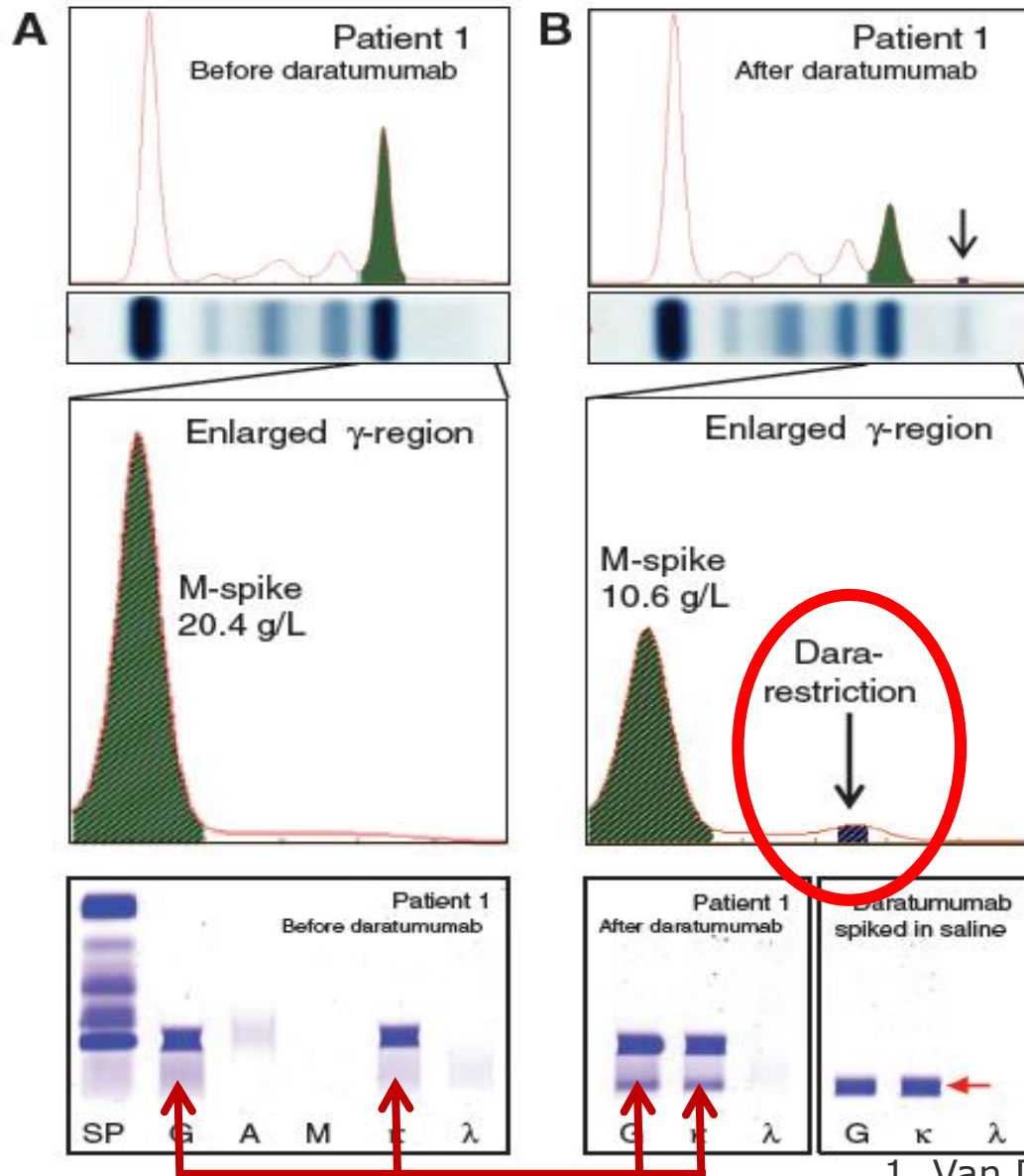
- Daratumumab ha evidenziato **risposte cliniche che possono diventare profonde nel corso del tempo**, il che richiede la valutazione di CR / SCR SPEP / IFE
- **Il 50% dei pazienti con MM produce una proteina-M IgGκ**. In qualità di immunoglobulina, daratumumab può essere rilevato da IFE e può co-migrare con la M-proteina endogena in un particolare sottogruppo di pazienti

McCudden C, et al. Clin Chem Lab Med 2016; aop; DOI 10.1515/cclm-2015-1031; McCudden C, et al. Poster presented at: 2015 American Society of Clinical Oncology (ASCO); May 29-June 2, 2015; Chicago, IL, USA.

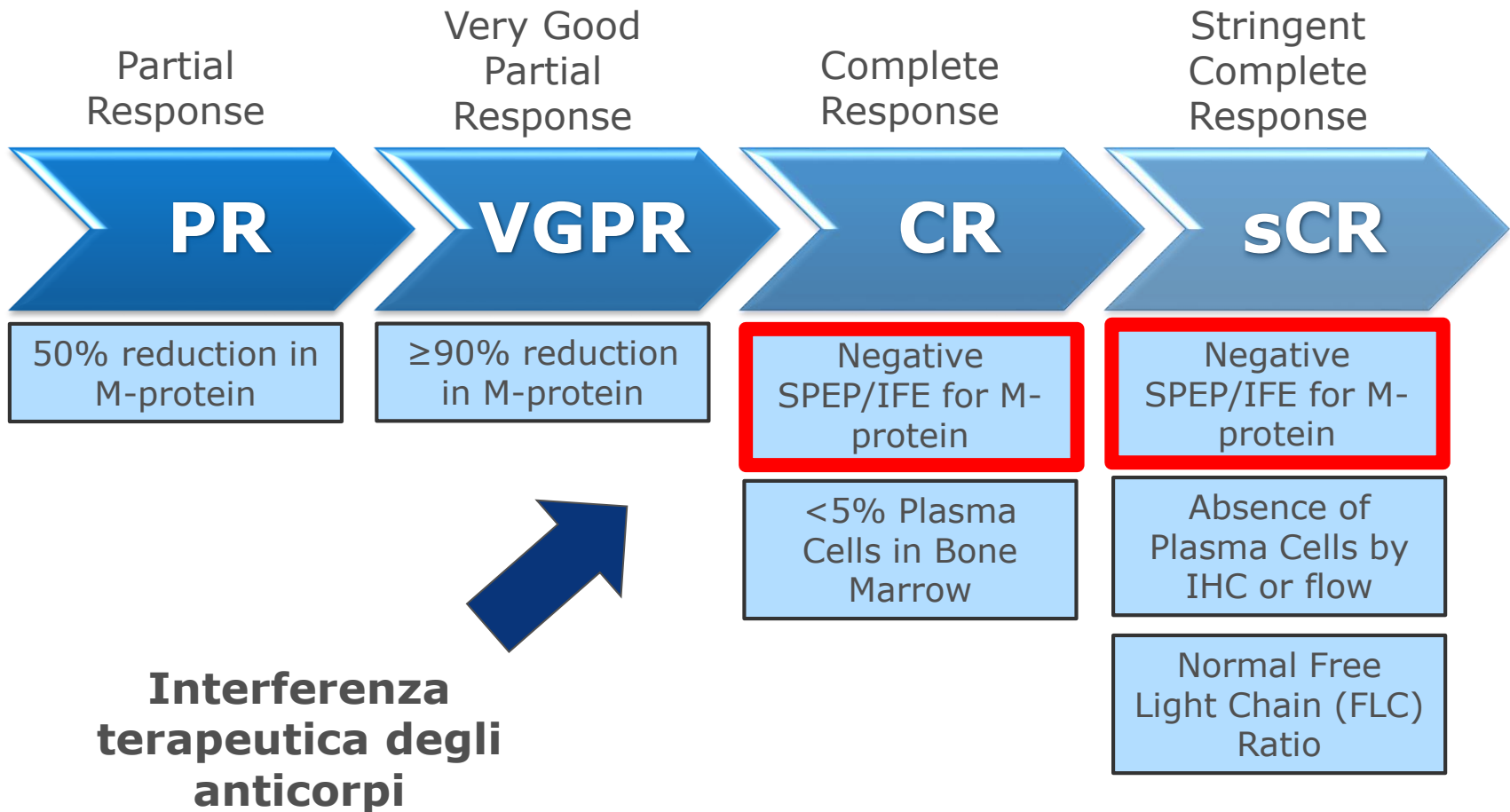
# Daratumumab SPIKE

Daratumumab è un anticorpo monoclonale completamente umano (IgG1-k) e come tale viene identificato all'elettroforesi nella regione  $\gamma$

Questa immagine rappresenta l'elettroforesi di un paziente affetto da MM prima (A) e dopo (B) la somministrazione del daratumumab. Si nota come lo spike della componente monoclonale si riduca e come compaia nella regione gamma in un piccolo spike relativo alla presenza del Daratumumab.



# Secondo i criteri di risposta dell'IMWG quando un Mab può creare interferenza?





# Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma

Niels W. C. J. van de Donk,<sup>1</sup> Philippe Moreau,<sup>2</sup> Torben Plesner,<sup>3</sup> Antonio Palumbo,<sup>4</sup> Francesca Gay,<sup>4</sup> Jacob P. Laubach,<sup>5</sup> Fabio Malavasi,<sup>6</sup> Hervé Avet-Loiseau,<sup>7</sup> Maria-Victoria Mateos,<sup>8</sup> Pieter Sonneveld,<sup>9</sup> Henk M. Lokhorst,<sup>1</sup> and Paul G. Richardson<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Hematology, University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, France; <sup>3</sup>Vejle Hospital and University of Southern Denmark, Vejle, Denmark; <sup>4</sup>Myeloma Unit, Division of Hematology, University of Torino, Torino, Italy; <sup>5</sup>Jerome Lipper Myeloma Center, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA; <sup>6</sup>Laboratory of Immunogenetics, Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italy; <sup>7</sup>Institut Claudius Regaud, L'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, Toulouse, France; <sup>8</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigacion Biomedica de Salamanca, Instituto de Biologia Molecular y Celular del Cancer, Universidad de Salamanca-Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Salamanca, Spain; and <sup>9</sup>Department of Hematology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

*Management of interference of therapeutic antibodies with SPEP and IFE assays.* Altogether, this clearly indicates that mitigation strategies are needed to remove interference of the therapeutic antibody to ensure correct response classification. The issue of interference between daratumumab and endogenous M-proteins with overlapping migration in SPEP and IFE tests was addressed by developing DIRA.<sup>67</sup> In this assay, interference was mitigated by using a mouse-anti-daratumumab antibody, which binds daratumumab and shifts the migration of daratumab away from the M-protein on immunofixation.<sup>64,67</sup> DIRA should be performed in cases where patients with IgG- $\kappa$  M-protein have achieved a deep response to therapy (M-protein <2 g/L), when SPEP is no longer sensitive enough, to determine whether residual IgG- $\kappa$  on IFE is caused by daratumumab or endogenous M-protein (Figure 3).<sup>64</sup> When DIRA demonstrates complete serologic response, additional testing, including bone marrow examination and free-light chain measurements, should be done to confirm CR or stringent CR.<sup>64</sup>

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 7</b>	63	F	IgG-lambda	74	3	Recidiva

## Dicembre 2010 (Età 56 anni): Diagnosi

- 1a linea: VTD (3 cicli) + 2 ASCT + VelDexa (2 cicli)  
→ PFS = 40 mesi
- 2a linea: Lenalidomide → PFS = 26 mesi
- 3a linea: Carfilzomib + Desametasone → VGPR  
(per persistenza di IFE siero positiva) → PFS = 14 mesi

	Età	Sesso	Tipo CM	OS da dx (mesi)	# linee prec	Status MM
<b>Pz 7</b>	63	F	IgG-lambda	74	3	Recidiva

## Febbraio 2017: Inizia Daratumumab

- No reazione infusionale né altra tossicità di rilievo
- Episodio di bronchite acuta trattato con antibiotico per os
- VGPR ottenuta dal secondo ciclo
- Aprile 2017 → In corso terzo ciclo (totale 9 infusioni ad oggi)

# RIASSUNTO CASI CLINICI: RISPOSTA

	<b>Età</b>	<b>N. cicli</b>	<b>Tipo risposta</b>	<b>PFS da Dara (mesi)</b>	<b>OS da Dara (mesi)</b>	<b>Status</b>
Pz 1	<b>47</b>	<b>11</b>	<b>PR</b>	<b>11</b>	<b>26</b>	<b>V</b>
Pz 2	<b>44</b>	<b>3</b>	<b>Refrat</b>	<b>/</b>	<b>6</b>	<b>V</b>
Pz 3	<b>55</b>	<b>1</b>	<b>Refrat</b>	<b>/</b>	<b>1</b>	<b>M</b>
Pz 4	<b>76</b>	<b>1</b>	<b>Refrat</b>	<b>/</b>	<b>5</b>	<b>V</b>
Pz 5	<b>56</b>	<b>4</b>	<b>PR</b>	<b>4+</b>	<b>4</b>	<b>V</b>
Pz 6	<b>55</b>	<b>5</b>	<b>VGPR</b>	<b>4+</b>	<b>4</b>	<b>V</b>
Pz 7	<b>63</b>	<b>3</b>	<b>VGPR</b>	<b>3+</b>	<b>3</b>	<b>V</b>

# Conclusioni

---

- **Daratumumab è efficace (Non risposta in pazienti con malattia avanzata e prognosi estremamente sfavorevole)**
- **Daratumumab è maneggevole (Seguire le linee guida; necessario acquisire esperienza)**



**... la domanda nasce spontanea ...**

***... quando sarà disponibile il  
Daratumumab?***

# Ringraziamenti

---

**Felicetto Ferrara**

**Stefano Rocco**

**Fioravante Ronconi**

**Carolina Copia**

**Barbara Pocali**

**Serena Luponio**

**Giuseppe Monaco**

**Giuseppina Mele**

**Mariacarla De Simone**

**Cira Riccardi**

**Olimpia Finizio**

**Mario Annunziata**

**Maria Celentano**

**Claudio Falco**

**Mirella Alberti**

**Daniela Graziano**

**Angela Gravetti**

**Luisa Copia**

**Sergio Leva**

**Bruna Messere**