



Nessun paziente viene lasciato indietro: la terapia del Mieloma Multiplo in popolazioni speciali di pazienti

Il paziente con insufficienza renale

Dott.ssa Anna Furlan

UOC Ematologia – Ospedale Ca' Foncello di Treviso

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 1-2 DICEMBRE 2023

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO, 1-2 DICEMBRE 2023

Disclosures of Anna Furlan

<u>Company name</u>	<u>Research support</u>	<u>Employee</u>	<u>Consultant</u>	<u>Stockholder</u>	<u>Speakers bureau</u>	<u>Advisory board</u>	<u>Other</u>
<u>Janssen</u>					X	X	X
<u>Sanofi</u>					X	X	
<u>GSK</u>					X	X	
<u>Takeda</u>					X	X	X
<u>Bristol Myers Squibb</u>					X		
<u>Menarini</u>						X	
<u>Amgen</u>						X	

Insufficienza renale (IR) nel Mieloma Multiplo (MM). A difficult-to-treat population

Limitata rappresentazione dei pz con IR nei trials clinici, limitati dati di efficacia e safety

Fattore prognostico sfavorevole nel NDMM e nel RRMM:

Espressione di elevato burden di malattia?

Espressione di aggressività biologica?

Fragilità intrinseca?

Ridotta tolleranza/limitazione delle opzioni terapeutiche?

Necessità di un approccio differenziato alla terapia dei pz con IR:

-Agenti/regimi con limitata/assente clearance e potenziale tossicità renale

-Eventuale adeguamento del dosaggio

-Agenti/regimi in grado di indurre risposte renali rapide, profonde e durature (impatto prognostico)

Insufficienza renale nel Mieloma Multiplo. Siamo tuttora di fronte a un unmet need?

Bortezomib come gold standard della terapia iniziale del pz con MM e IR

Gli inibitori del proteasoma di nuova generazione (Carfilzomib):
è superata la prognosi avversa correlata a IR?

Gli anticorpi monoclonali anti-CD38 (Daratumumab e Isatuximab):
è superata la prognosi avversa correlata a IR?

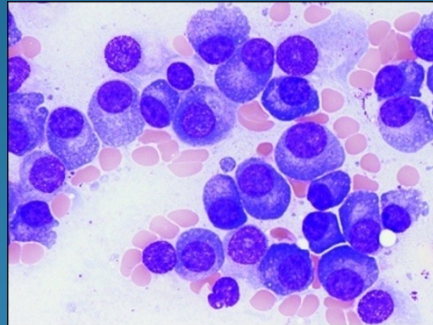
Le nuove associazioni di Bortezomib: è superata la prognosi avversa correlata a IR?

Il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche è precluso nei pz con MM e IR?

Le terapie T cell-mediated sono precluse nel pz con MM e IR?

Insufficienza renale nel Mieloma Multiplo

Le dimensioni del problema



IR di qualsiasi grado (eGFR<60 ml/min/1.73 m ²) all'esordio	20-50%
IR severa (eGFR<30 ml/min/1.73 m ²) all'esordio	20%
ESRD con necessità di dialisi all'esordio	1-13%
Necessità di dialisi a lungo termine	1-5%

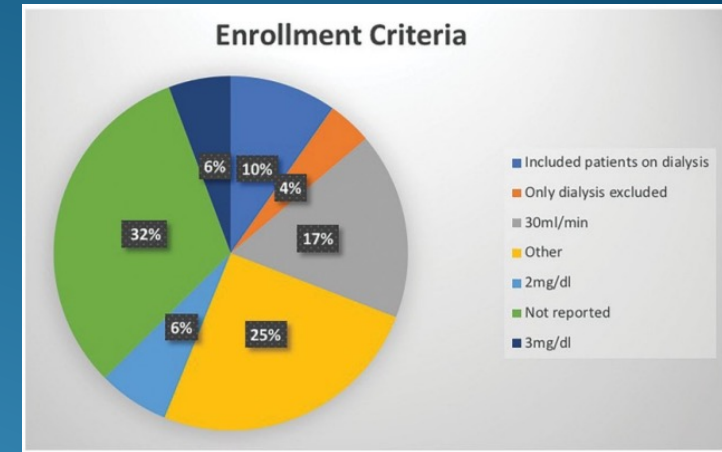
IR nel MM: Un aspetto adeguatamente considerato nei trial clinici?

LEUKEMIA & LYMPHOMA
<https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1867725>



ORIGINAL ARTICLE

Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005–2019



- A fronte dell'elevata prevalenza di IR tra i pz con MM, i pz con IR sono fortemente sottorappresentati nei trials clinici randomizzati (RCTs)
- Nei RCTs sul MM la quota di pz con IR arruolati non è uniformemente riportata (solo nel 30% dei RCTs)
- I criteri di eleggibilità in riferimento a IR non sono uniformemente riportati (solo nel 68% dei RCTs)
- Significativa eterogeneità nei cut off per la definizione di IR e nei criteri di inclusione/esclusione in riferimento a IR. Solo il 14.2% dei RCTs ammette IR di ogni grado
- L'impatto della IR sugli outcome (ORR, PFS, OS) e sulla safety non sono uniformemente riportati in maniera esplicita; limitati dati di risposta renale

La possibilità di generalizzare i risultati dei RCTs nella popolazione *real world*, che include pz con IR e altre comorbidity, è questionabile

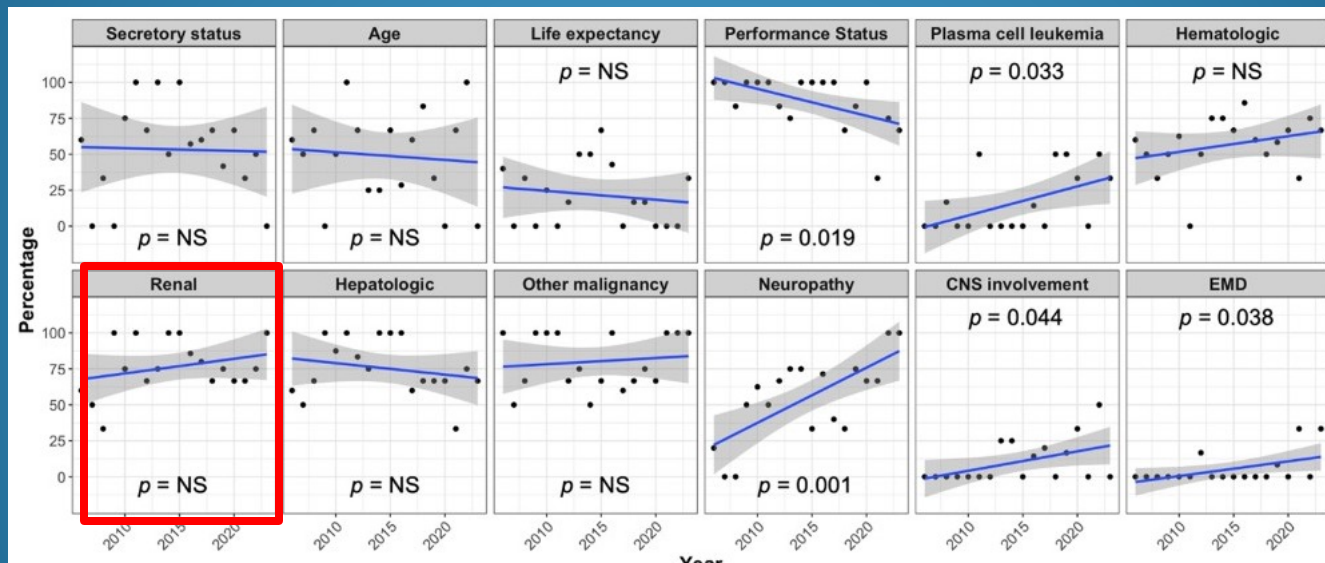
Mohyuddin GR et al, Leuk Lymph 2021

2402 Prevalence of Exclusion Criteria in Multiple Myeloma Randomized Controlled Trials: A Systematic Review

Analisi sui RCTs (n 85) su NDMM pubblicati tra il 2006 e il 2023.

Criteri restrittivi di eleggibilità (criteri di esclusione) riguardano età (51%), aspettativa di vita (24%), performance status (87%, soglia di malattia secretoria o misurabile (55%), funzione epatica (79%), **funzione renale (74%)**, soglie ematologiche (59%), precedente neoplasia (80%), neuropatia (59%), leucemia plasmacellulare (18.8%), malattia extramidollare (4.7%) malattia SNC (10.6%).

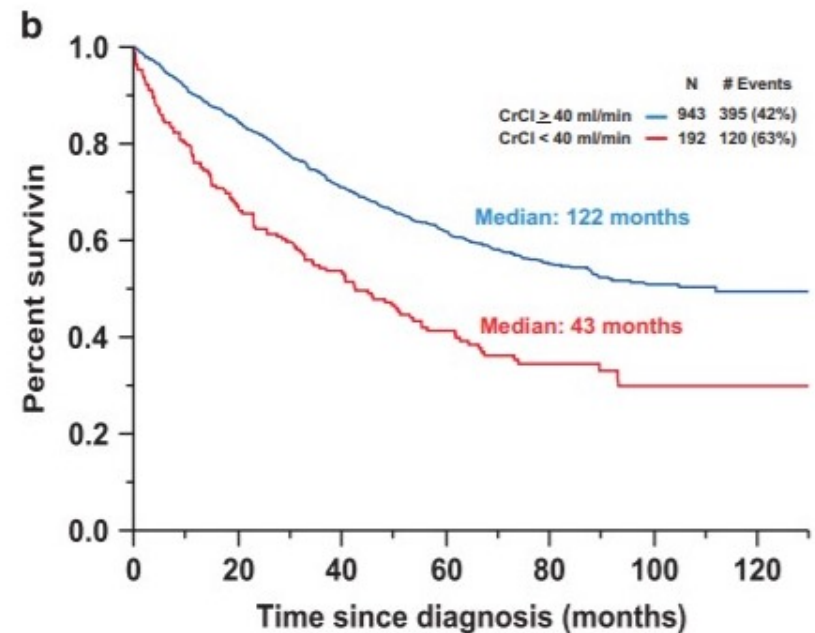
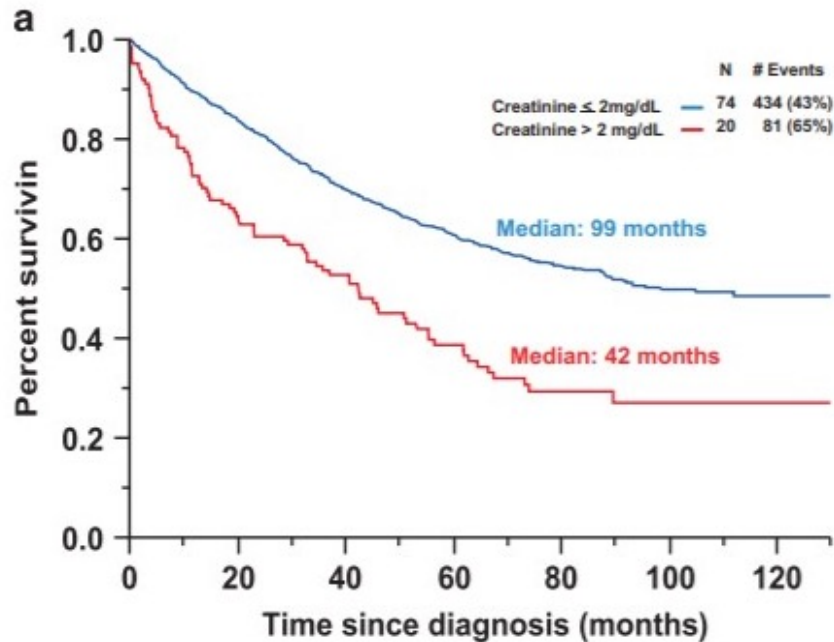
Con eccezione del performance status, per gli altri criteri di esclusione non si è assistito tra il 2006 e il 2023 una riduzione della frequenza



Impatto prognostico della IR e della risposta renale

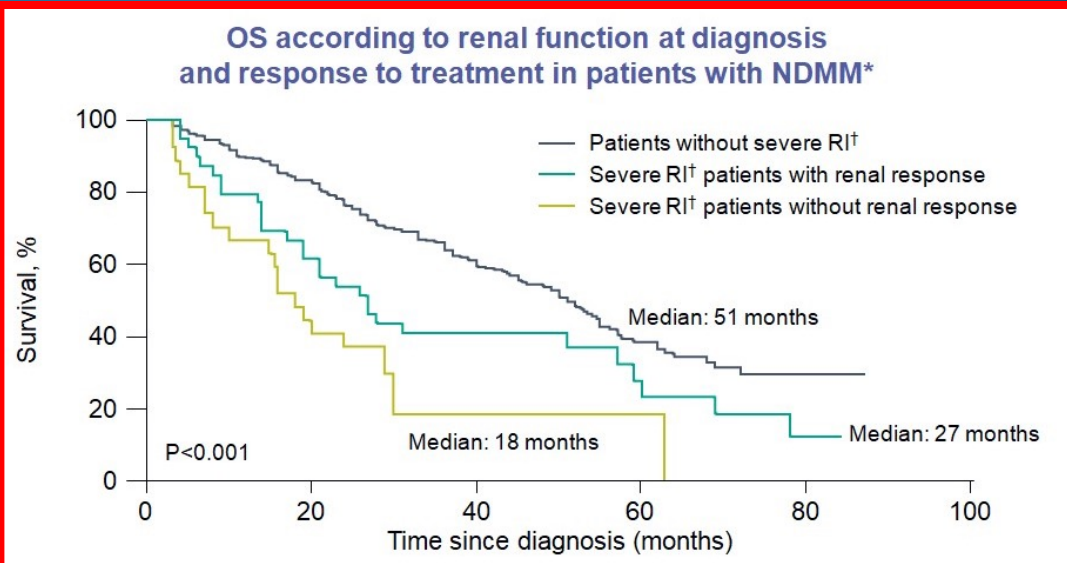
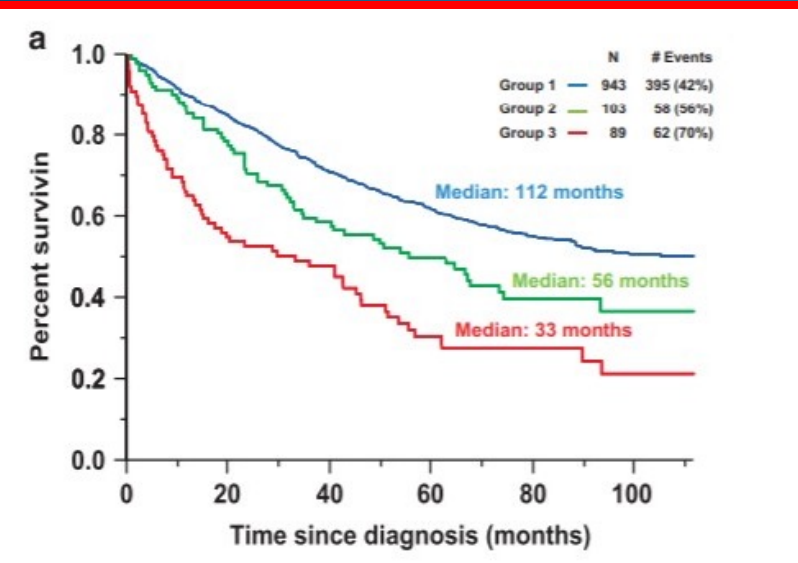
Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma

WI Gonsalves, N Leung, SV Rajkumar, A Dispenzieri, MQ Lacy, SR Hayman, FK Buadi, D Dingli, P Kapoor, RS Go, Y Lin, SJ Russell, JA Lust, S Zeldenrust, RA Kyle, MA Gertz and SK Kumar



I pz con MM e IR hanno OS significativamente inferiore rispetto ai pz senza IR

Impatto prognostico della IR e della risposta renale

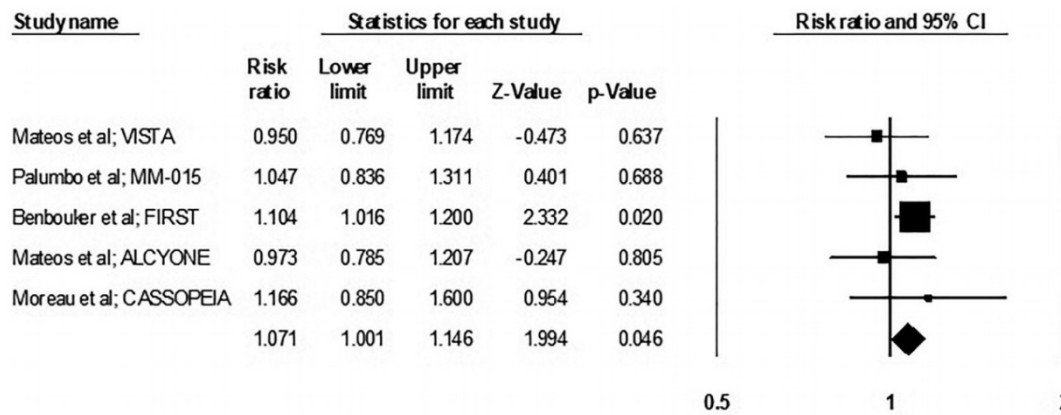


- **group 1**, CrCl ≥ 40 at diagnosis
- **group 2**, CrCl < 40 at diagnosis but improved to ≥ 40 after therapy
- **group 3**, CrCl < 40 at diagnosis and remained < 40 after therapy

La risposta renale al trattamento nei pz con MM e IR si associa a significativo miglioramento della sopravvivenza, anche nei pz con IR severa

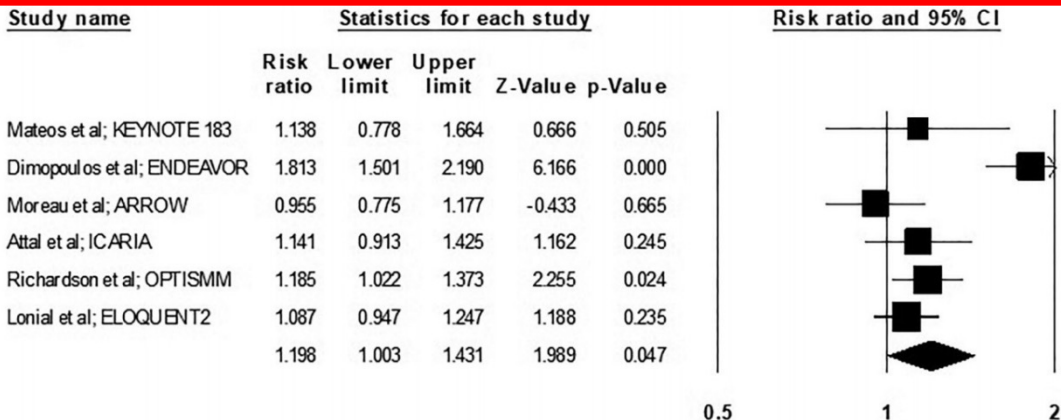
RR di progressione/morte in nei pz con MM e IR

VMP vs MP
 MPR-R vs MPR vs MP
 Rd cont vd RD18 MPT
 DaraVMP vs VMP
 DaraVTD vs VTD



NDMM: RR 1.07 (1.001-1.046)

A B



RRMM: RR 1.2 (1.003-1.431)

A B

Pooled analysis del RR di progressione/morte per i pz con MM e IR (B) vs pz senza IR (A) arruolati in RCTs (2005-2013)

Il rischio di progressione o morte è superiore nei pz con IR sia NDMM che RRMM trattati con “nuovi farmaci” (RCTs dal 2005 al 2013)



Perchè i pazienti con MM e IR hanno prognosi più sfavorevole?

IR rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente?

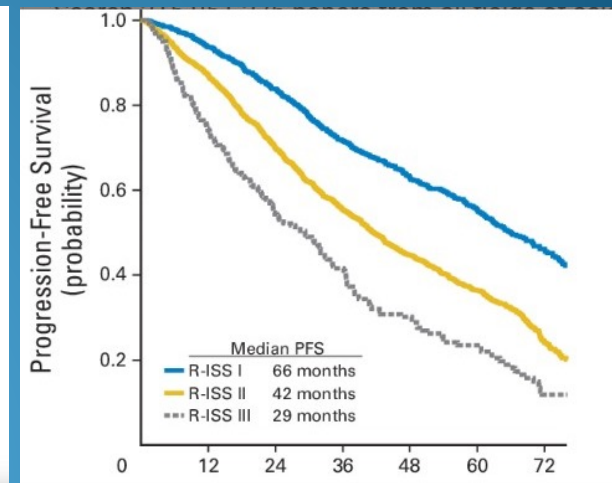
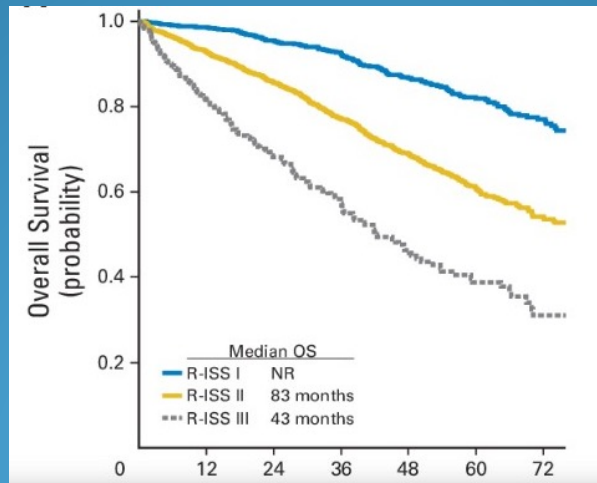
IR ha valore prognostico negativo in relazione al burden di malattia?

La presenza di β_2 -microglobulina elevata nei pz con IR (ridotta filtrazione renale) si associa a una sovrastima del rischio secondo ISS/R-ISS ?

IR ha valore prognostico negativo in relazione a caratteristiche di aggressività biologica/citogenetiche sfavorevoli?

IR ha valore prognostico negativo in relazione a maggior fragilità, ridotta tolleranza ai trattamenti, limitazione delle opzioni terapeutiche?

R-ISS stage	Criteria
I	All of the following: <ul style="list-style-type: none">• Serum albumin ≥ 3.5 g/dL• Serum β_2-microglobulin < 3.5 mg/L• No high-risk chromosomal abnormalities• Normal serum LDH level
II	Not R-ISS stage I or III
III	Both of the following: <ul style="list-style-type: none">• Serum β_2-microglobulin ≥ 5.5 mg/L• High-risk chromosomal abnormalities by interphase FISH or high LDH

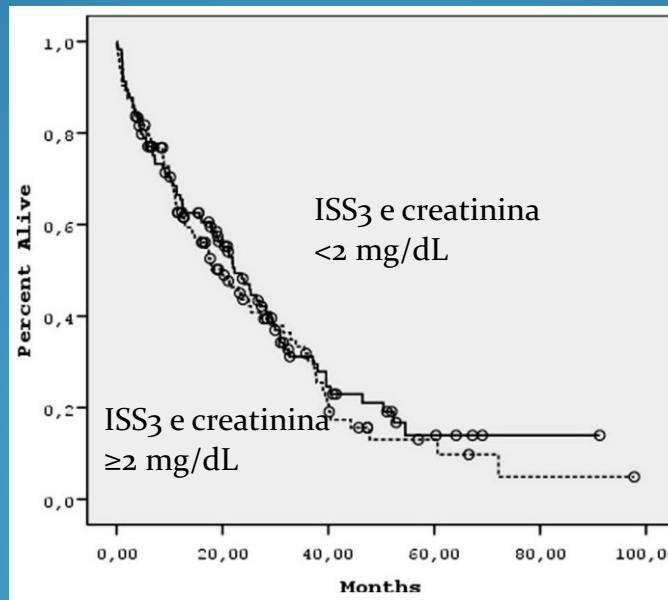
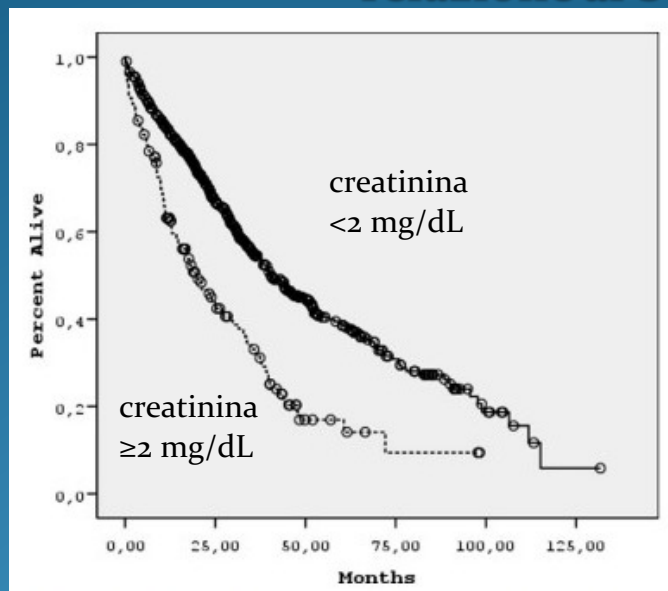


Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance

	survival (months)	p value (univariate)	p value (multivariate)
Gender			
Male	34.8	0.19	–
Female	37.1		
Age			
≤70	41.2	<0.001	<0.001
>70	27.0		
PS			
0,1	51.2	<0.001	<0.001
2,3,4	25.3		
Heavy chain			
0. None	28.7	0.009	0.89
1. IgA	35.5		
2. IgG	39.5		
Urine BJP			
<0.5	40.3	<0.001	0.23
0.5–1	46.4		
1–2	33.5		
>2	27.2		
Bone lesions			
Yes	33.3	0.009	0.195
No	44.0		
Hb			
<10	28.2	<0.001	0.53
>10	45.0		
PLT			
<130.000	20.3	<0.001	0.012
≥130.000	38.9		
Ca			
≥11.5	18.5	<0.001	0.028
<11.5	38.0		
LDH			
≥300	14.0	<0.001	<0.001
<300	39.3		
B2m			
<3.5	59.7	<0.001	0.014
3.5–5.5	31.3		
>5.5	21.3		
ISS			
1	68.1	<0.001	0.11
2	34.7		
3	21.2		
Creatinine			
<2	40.3	<0.001	0.23
≥2	19.5		

IR rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente?

IR ha valore prognostico negativo in relazione al burden di malattia?



In analisi multivariata, i livelli di creatinina ≥ 2 NON rappresentano un fattore di rischio indipendente di ridotta sopravvivenza

Dopo correzione per stadio ISS, IR non ha impatto sulla sopravvivenza

L'impatto negativo della IR è correlato al burden di malattia

Eleutherakis-Papaiakevou V et al, Leuk Lymph 2007

IR come fattore prognostico correlato a burden di malattia nel MM

Table 1. Prognostic factors in MM and cytogenetic abnormalities and relationship with outcomes

Prognostic factors			
Patient-related	Disease burden-related	Disease biology-related	Therapy-related
Age	High B ₂ microglobulin*	Cytogenetic abnormalities	Quality of response
Performance status	Low albumin*	GEP	Early relapse
Comorbidities	Renal impairment	Circulating PCs	
	LDH above ULN	EMD	
		High proliferation rate	

IR è considerato fattore prognostico correlato a burden di malattia

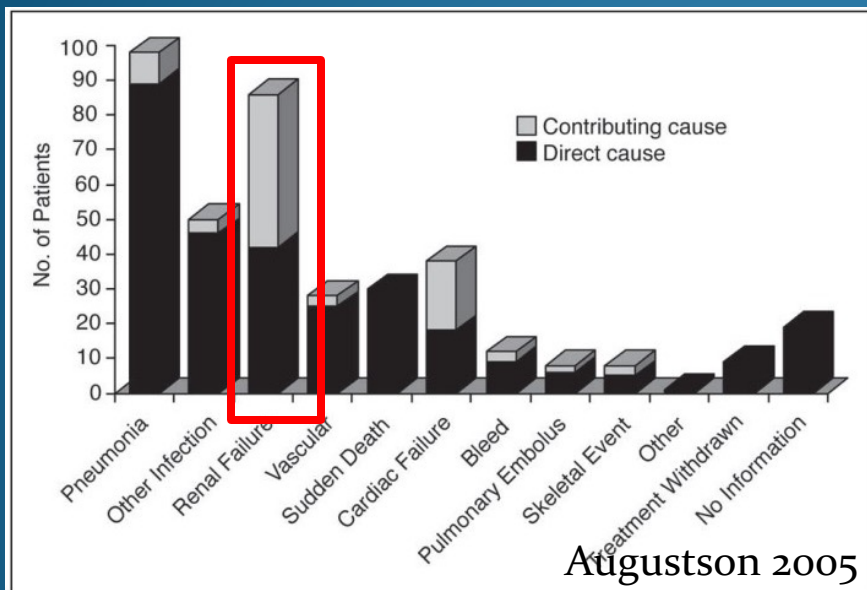
La prevalenza di specifiche alterazioni citogenetiche ad alto rischio (HRCA) nei pz con IR non è stata estensivamente studiata

Analisi di sottogruppo di RCTs su pz con IR non suggeriscono una più elevata prevalenza di HRCA nei pz con IR (limiti di numerosità, analisi post-hoc)

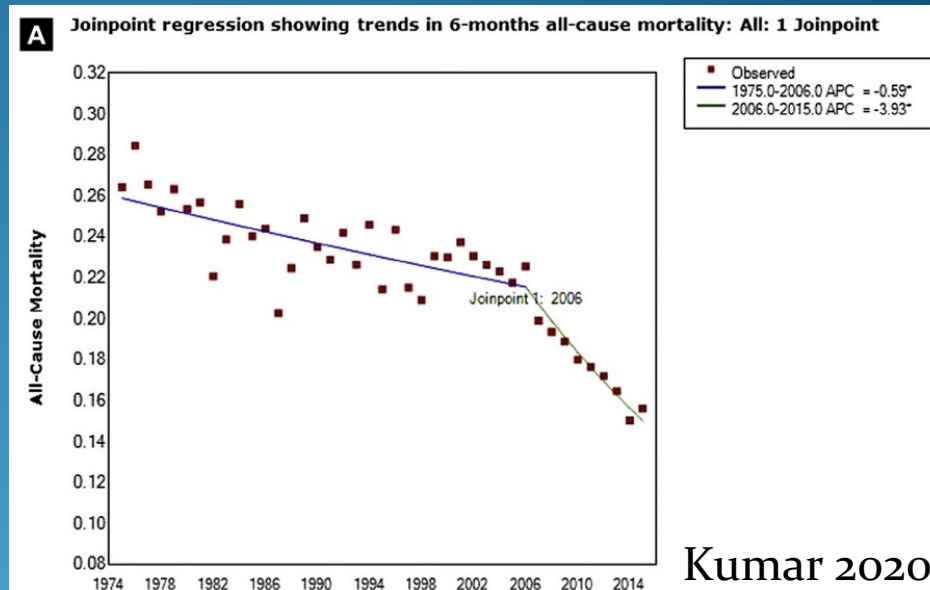
IR ha valore prognostico negativo in relazione a una maggior fragilità del pz?

MM e IR e rischio di mortalità precoce

Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered Onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party



Trends in Early Mortality From Multiple Myeloma: A Population-Based Analysis



Il decesso entro 60 gg dall'inclusione nello studio clinico è stato registrato nel 10% dei pz
45% dei decessi era attribuito a infezioni (nel 8% associate a neutropenia)

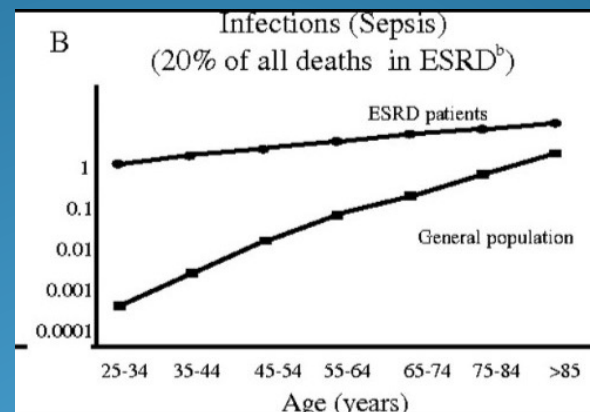
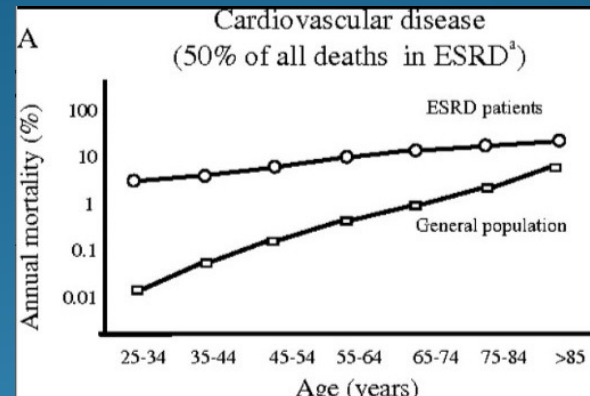
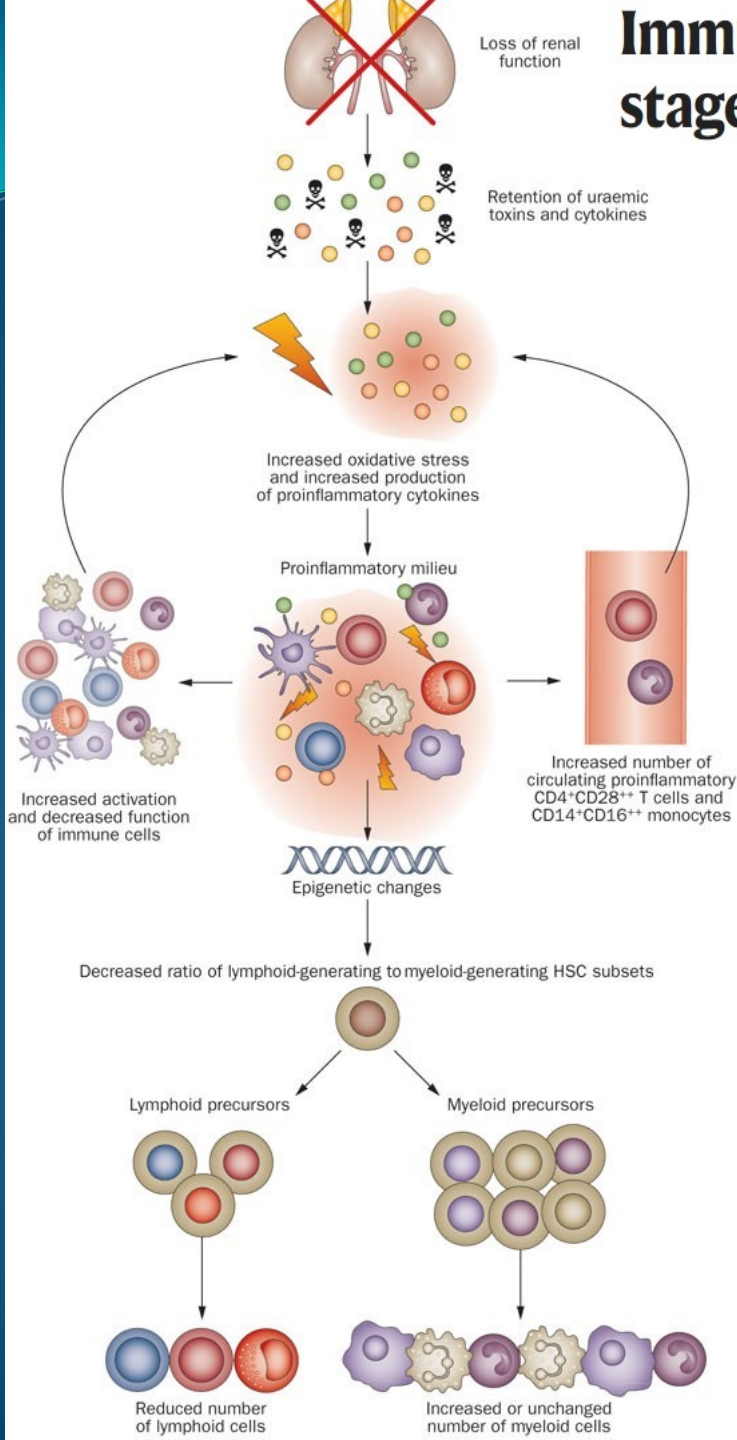
IR era presente nel 28% delle morti precoci

IR rappresenta dopo le infezioni la seconda causa diretta di morte precoce e la principale causa contributiva

Augustson BM et al, J Clin Oncol 2005

Kumar V et al, Clin Lymph Myel Leuk 2020

Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease



- Decreased bactericidal ability of neutrophils
- Hyporeactive monocytes and decreased differentiation into dendritic cells
- Decreased thymic T-cell output
- Impaired activation of T-cell response
- Activation of induced T- and B-cell apoptosis
- Decreased B lymphocytes

Betjes MJH et al, Nat Rev Nephrol 2013
 Syed-Ahmed M and Narayanan M, ACKD 2019

LYMPHOID NEOPLASIA

Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set

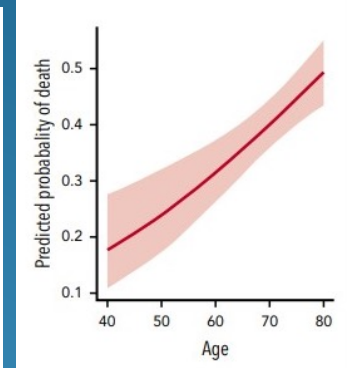
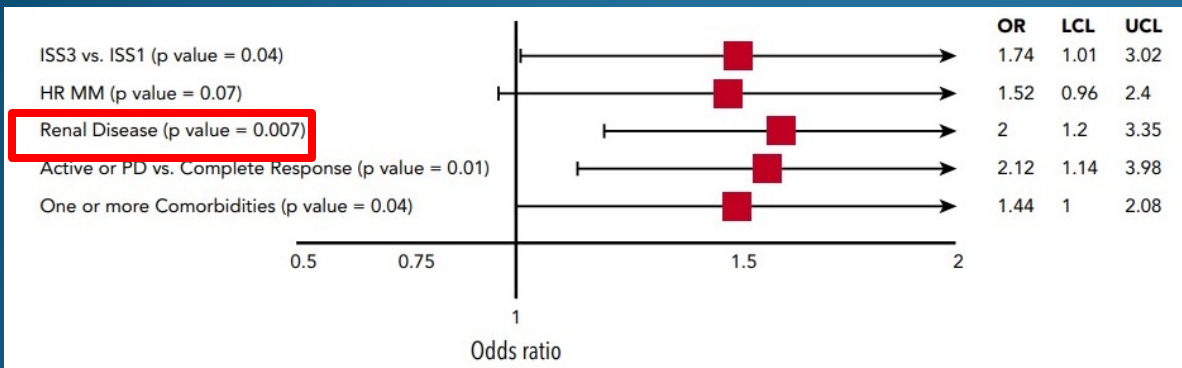


Table 3. Estimated COVID-19 outcome predictors based on multivariate analysis and their ORs for MM patients

Variable	P	OR (95% CI)
Age	.006	1.04 (1.01-1.08)
ISS3	.899	1.05 (0.49-2.22)
High-risk disease	.013	2.35 (1.20-4.66)
Renal disease	.014	2.71 (1.23-6.08)
Active disease or PD	.063	1.91 (0.96-3.81)
Comorbidities	.711	0.88 (0.44-1.75)
Prior anti-CD38	.558	0.77 (0.31-1.85)
Active anti-CD38	.262	1.68 (0.68-4.21)
Active IMiD	.769	1.10 (0.59-2.07)

I pz ospedalizzati con MM hanno mortalità da COVID-19 del 27%-57%

Fattori predittivi indipendenti di outcome sfavorevole sono età, malattia ad alto rischio citogenetico, malattia renale (OR 2.71), controllo subottimale di malattia

Renal disease:
CrCl <40 mL/min,
creatinina >2 mg/dL,
dialisi

IR ha valore prognostico negativo in relazione a una minor tolleranza ai trattamenti, alla limitazione delle opzioni terapeutiche?

Tollerabilità, safety, necessità di adeguamento dei dosaggi nel MM e IR

There are no specific dose adjustments required for:

Isatuximab

Elotuzumab

Selinexor

Daratumumab

Belantamab mafodotin

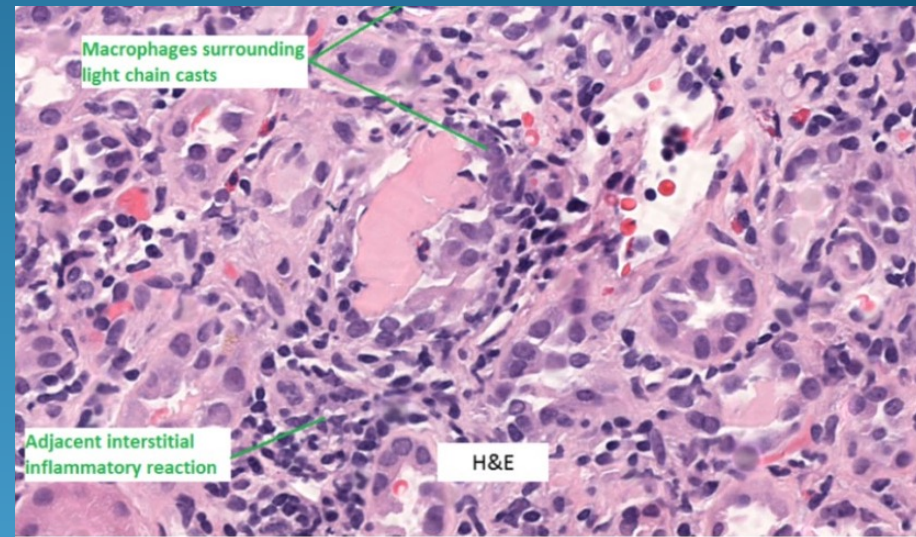
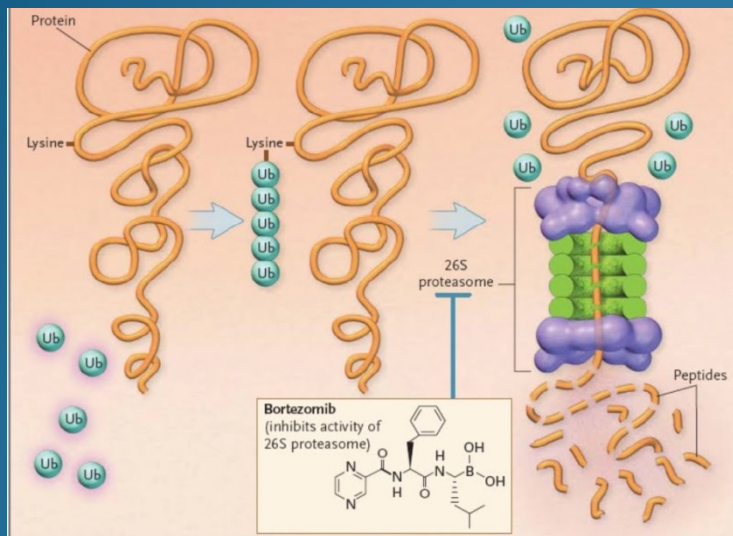
Dexamethasone

PIs and IMiDs may require dose adjustments, according to the degree of RI

	CrCl, mL/min	>60	30–59	15–29	<15	On dialysis	
PI	Bortezomib ⁸	1.3 mg/m ² on d1, 4, 8 and 11 or QW	No dose adjustment needed	Unknown for patients with CrCl <20 mL/min	Unknown	Administer after dialysis	
	Carfilzomib ⁹	20 mg/m ² C1; 27 mg/m ² thereafter	No specific dose recommendation available			Administer after dialysis	
	Ixazomib ¹⁰	4 mg on d1, 8 and 15	No dose adjustment needed	3 mg on d1, 8 and 15		Can administer before/after dialysis	
IMiD	Lenalidomide ¹¹	25 mg/d	10 mg/d; can be adjusted to 15 mg/d		15 mg/d; can be adjusted to 10 mg/d	5 mg/d	5 mg/d; administer after dialysis
	Pomalidomide ¹²	4 mg/d	No dose adjustment needed			Administer after dialysis	

Bortezomib: Cornerstone della terapia dell'IR MM-correlata

- Rapida attività anti-mieloma (riduzione produzione di catene leggere)
- Inibizione di NFkB attivato nelle cellule tubulari renali
- Riduzione della reazione infiammatoria e fibrotica
- Emivita indipendente da clearance renale

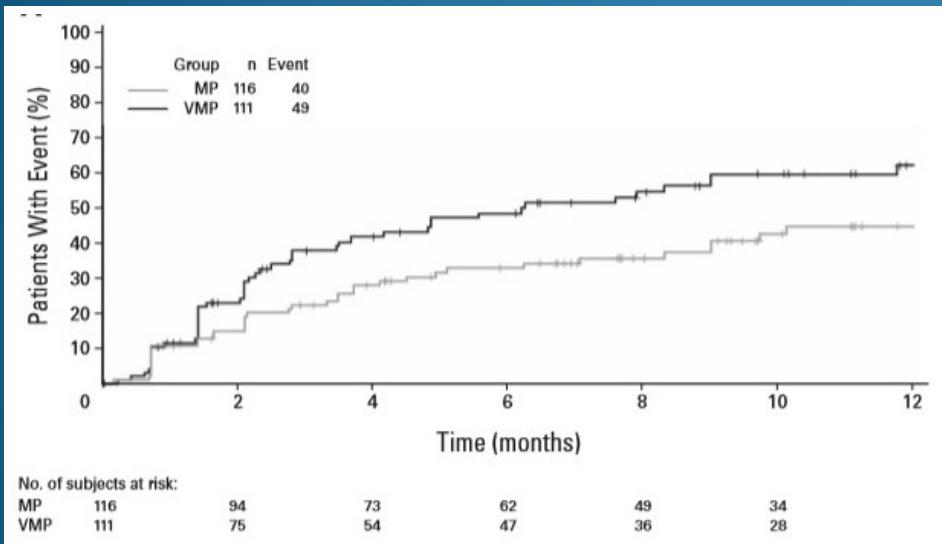


Bortezomib-based regimens remain the cornerstone of the management of myeloma-related renal impairment (grade A). Bortezomib should be initiated at the standard dose of 1.3 mg/m² on days 1, 4, 8, and 11 of a 3-week cycle (grade A) and **high-dose dexamethasone** should be administered at least for the first month of therapy (grade B). **Bortezomib-based triplet combinations** might improve renal outcomes in some patients to ensure an optimal balance between efficacy and toxicity (grade C)

VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) Is Active and Well Tolerated in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma With Moderately Impaired Renal Function, and Results in Reversal of Renal Impairment: Cohort Analysis of the Phase III VISTA Study

From the Department of Clinical Therapeutics, Alexandra Hospital, University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, Raritan, NJ; Praxisklinik Dr Schlag, Würzburg; University of Münster,

Meletios A. Dimopoulos, Paul G. Richardson, Rudolf Schlag, Nuriet K. Khuageva, Ofer Shpilberg, Efsthathios Kastritis, Martin Kropff, Maria T. Petrucci, Michel Delforge, Julia Alexeeva, Rik Schots, Tamás Masszi, Maria-Victoria Mateos, William Deraedt, Kevin Liu, Andrew Cakana, Helgi van de Velde, and Jesús F. San Miguel



	VMP	MP
Reversal rate	44%	34%
1-month reversal rate	13.2%	9.6%

Time to reversal of RI (eGFR <50 → 60 ml/min)

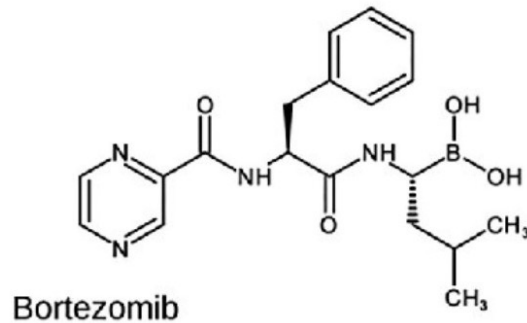
L'associazione di Bortezomib a MP determina aumento del rate e della rapidità delle risposte renali (reversal rate a 1 mese)



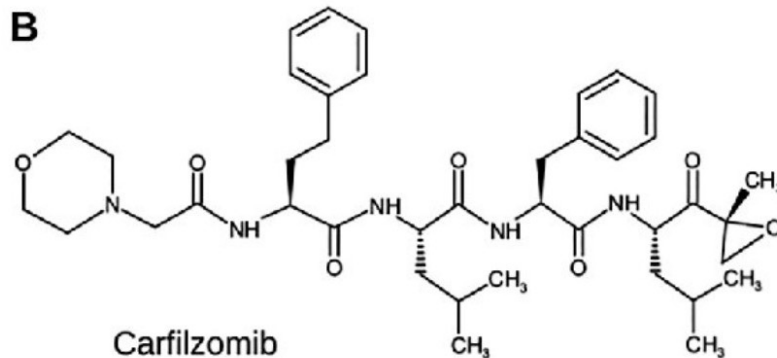
Il ruolo degli inibitori del proteasoma di nuova generazione (Carfilzomib).

E' superata la prognosi avversa correlata a IR?

A



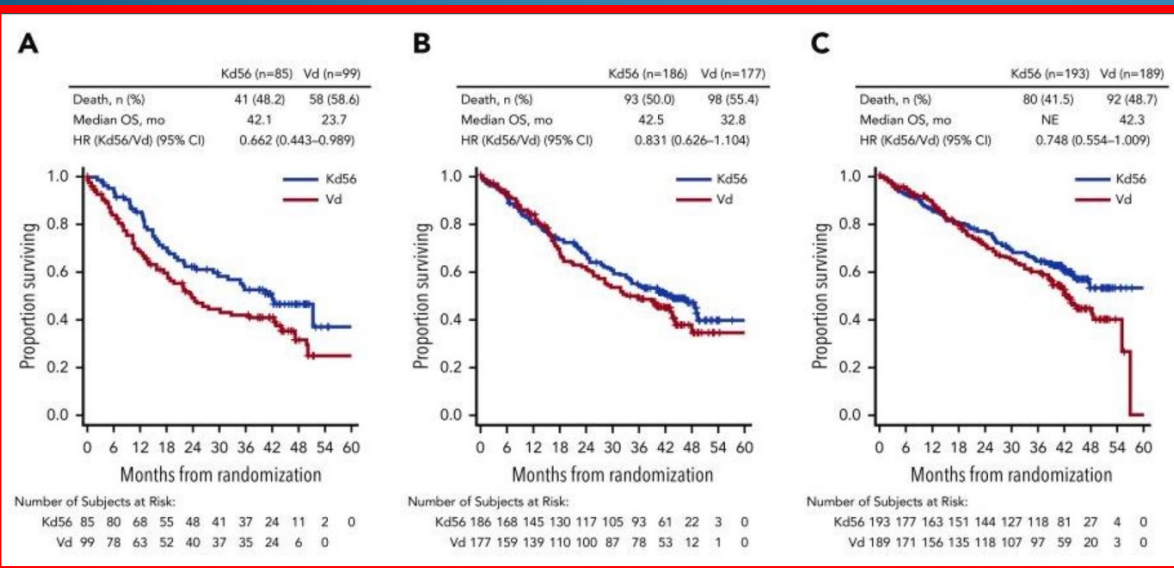
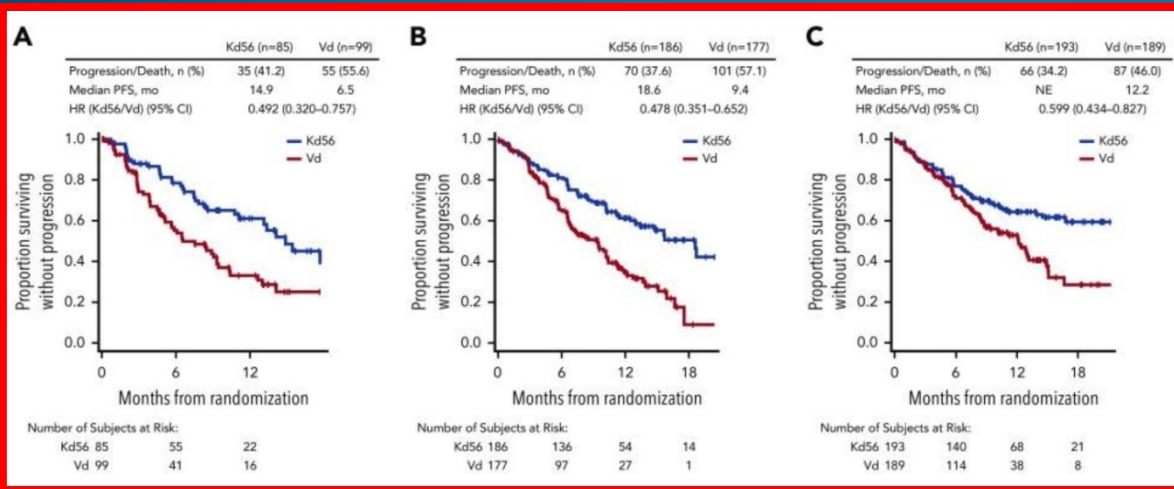
B



Studio ENDEAVOR. Carfilzomib vs Bortezomib nel RRMM e IR: PFS



- Esclusi pz con CrCl ≤15
- Il vantaggio di PFS e OS di Kd vs Vd è mantenuto indipendentemente dalla funzione renale
- Il vantaggio di OS di Kd vs Vd è più evidente nei pz con funzione renale più compromessa
- La presenza di IR mantiene significato prognostico negativo (PFS e OS) nei pz trattati con Kd



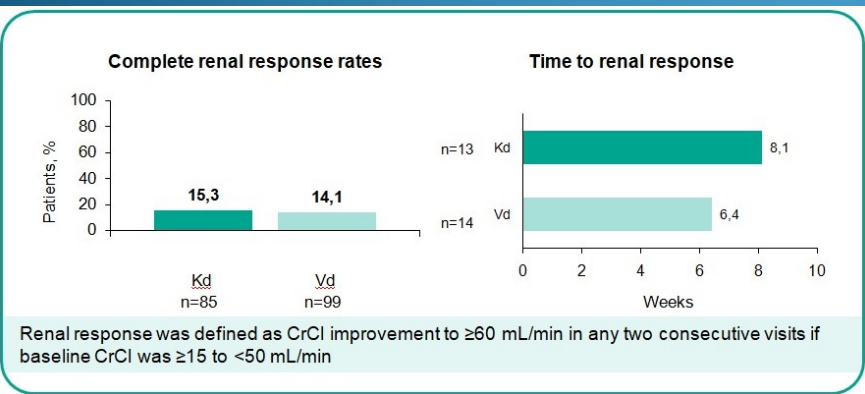
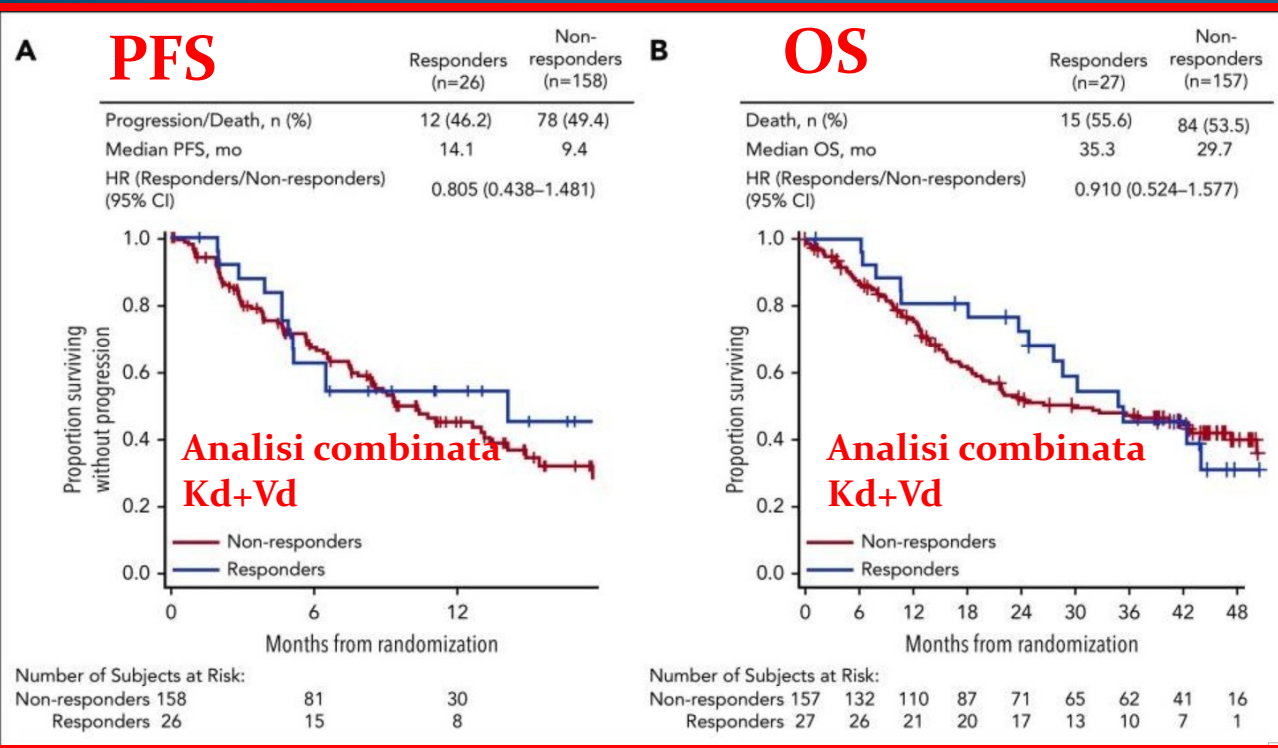
CrCl ≥15 to <50

CrCl 50 to <80

CrCl ≥80

Dimopoulos MA et al, Blood 2019

Carfilzomib vs Bortezomib nel RRMM e IR: PFS e OS secondo la risposta renale



- Il rate di risposte renali complete (CRR) è simile per Kd56 (15.3%) e Vd (14.1%)
- Il tempo alla risposta renale è comparabile
- Nell'analisi combinata Kd56+Vd l'ottenimento di una CRR (risposta renale completa) si associa a vantaggio PFS e OS

Carfilzomib vs Bortezomib nel RRMM e IR: Safety

	N (%)					
	CrCL, mL/min					
	≥15 to <50		50 to <80		≥80	
	Kd56 (n = 85)	Vd (n = 97)	Kd56 (n = 186)	Vd (n = 174)	Kd56 (n = 192)	Vd (n = 185)
Median duration of treatment, wk IQR	36 18-68	21 12-34	50 25-87	27 15-45	52 26-103	31 17-60
Median n of cycles received IQR	9 4-17	7 4-11	12 6-21	8 5-13	13 7-25	10 6-19
Patients with AEs leading to carfilzomib or bortezomib discontinuation	27 (31.8)	23 (23.7)	47 (25.3)	41 (23.6)	46 (24.0)	38 (20.5)
Treatment-emergent grade ≥3 AEs of interest*						
Hypertension	12 (14.1)	3 (3.1)	27 (14.5)	7 (4.0)	30 (15.6)	5 (2.7)
Peripheral neuropathy	0	4 (4.1)	5 (2.7)	16 (9.2)	1 (0.5)	8 (4.3)
Dyspnea	8 (9.4)	2 (2.1)	12 (6.5)	2 (1.1)	9 (4.7)	6 (3.2)
Cardiac failure	4 (4.7)	0	7 (3.8)	1 (0.6)	3 (1.6)	2 (1.1)
Acute kidney injury	3 (3.5)	2 (2.1)	4 (2.2)	2 (1.1)	5 (2.6)	3 (1.6)
Grade ≥2 peripheral neuropathy*	0	14 (14.4)	13 (7.0)	36 (20.7)	5 (2.6)	34 (18.4)

La IR ha impatto sulla safety dei pz trattati con Kd e Vd

Incidenza di AEs G_{≥3} è maggiore per Kd vs Vd in tutti i sottogruppi di funzione renale

Incidenza di AEs G_{≥3} è maggiore nei pz con CrCl <80 vs pz con CrCl >80 (sia con Kd che Vd)

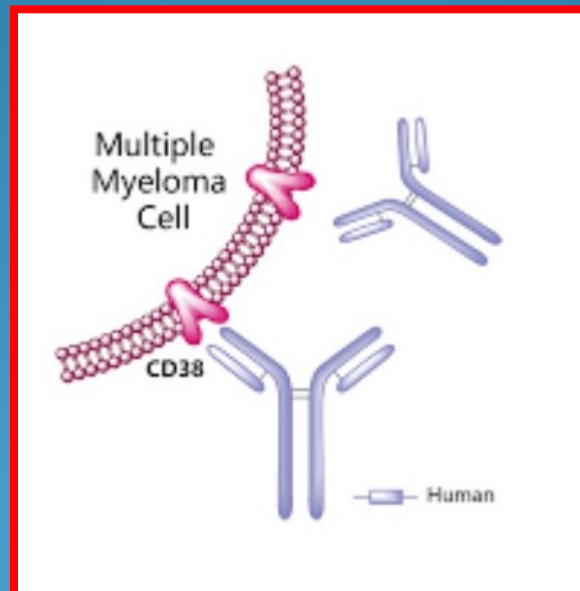
Incidenza dei AEs che portano a discontinuazione è maggiore nel gruppo CrCl 15-50 trattati con Kd



Il ruolo degli anticorpi monoclonali anti-CD38 (Daratumumab, Isatuximab).

Un valore aggiunto?

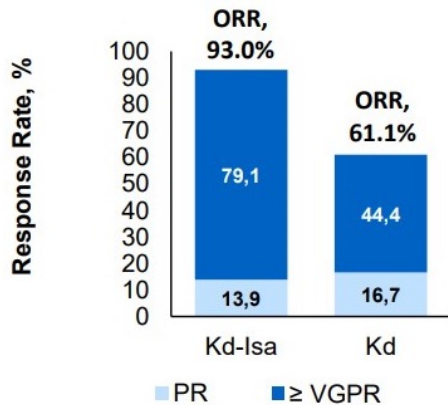
E' superata la prognosi avversa correlata a IR?



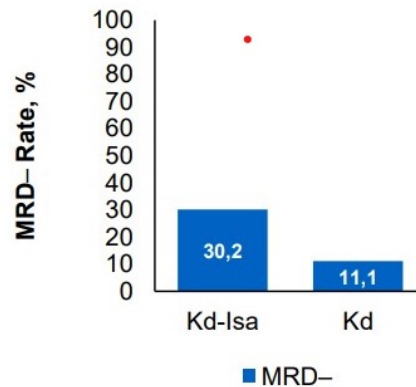
Isatuximab, Carfilzomib e Desametasone (IsaKd) nel RRMM e IR.

Risposta ematologica e renale

Response Rates in Patients with Renal Impairment



MRD- Rate in Patients with Renal Impairment

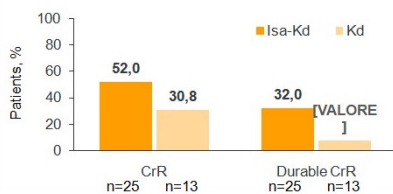


Esclusi da IKEMA pz con CrCl <15

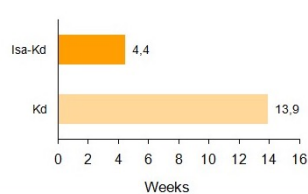
IsaKd vs Kd si associa a vantaggio di ORR, MRD neg, PFS indipendentemente dalla funzione renale

Vantaggio di PFS di IsaKd vs Kd più evidente in pz con IR (HR 0.27 vs 0.63)

Complete and durable renal response rates



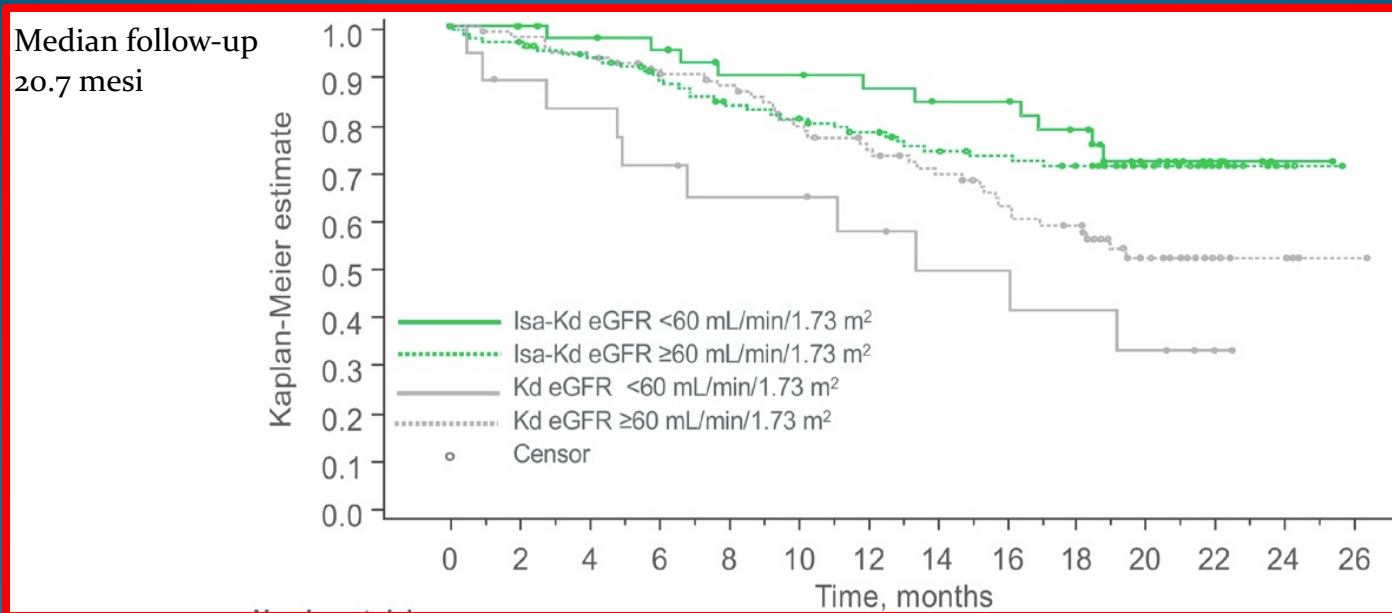
Time to renal response



Renal response: eGFR improvement from <50 mL/min/1.73 m² at baseline to \geq 60 mL/min/1.73 m² in \geq 1 post-baseline assessment. Durable renal response: responses that lasted \geq 60 days

IsaKd vs Kd si associa a -maggior rate di risposte renali complete (52% vs 30.8%) e durevoli (32% vs 7%) -Minor tempo alla risposta renale (4.4 vs 13.9 mesi)

Isatuximab, Carfilzomib e Desametasone (IsaKd) nel RRMM e IR. PFS



	Renal Impairment		No Renal Impairment	
	Kd-Isa (26.1%)	Kd (16.2%)	Kd-Isa (73.9%)	Kd (83.8%)
Median PFS, months	NR	13.4	NR	NR
HR (95% CI)	0.27 (0.11–0.66)		0.63 (0.39–1.00)	

Tra i pz trattati con IsaKd, le PFS sono sovrapponibili (NR) nei pz con eGFR ≥ 60 e a quella della popolazione complessiva (eGFR <60)

Nei pz con IR, la associazione di Isa a Kd riduce il rischio di progressione/morte del 73%

La associazione di Isa a Kd potrebbe attenuare l'impatto prognostico negativo della IR nel RRMM

Tra i pz trattati con Kd, la presenza di IR (eGFR ≥ 60 vs <60) mantiene impatto prognostico

Isatuximab, Carfilzomib e Desametasone (IsaKd) e IR:

Safety secondo lo status di IR

n (%)	eGFR <60 mL/min/1.73 m ² n=61		eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ² , n=212	
	Isa-Kd, n=43	Kd, n=18	Isa-Kd, n=120	Kd, n=92
Patients with any TEAE	42 (97.7)	18 (100)	116 (96.7)	87 (94.6)
Patients with any Grade ≥3 TEAE	34 (79.1)	14 (77.8)	93 (77.5)	60 (65.2)
Patients with any Grade 5 TEAE*	0	2 (11.1)	5 (4.2)	1 (1.1)
Patients with any serious TEAE	27 (62.8)	14 (77.8)	71 (59.2)	50 (54.3)
Patients with any TEAE leading to definitive discontinuation	3 (7.0)	5 (27.8)	12 (10.0)	9 (9.8)

-Tra i pz trattati con IsaKd, i rate di TEAEs di qualsiasi grado, di grado ≥G₃, fatali, SAEs, e che portano a discontinuazione sono sovrapponibili nei pz con eGFR ≥60 o <60

-Tra i pz trattati con Kd, i rate di TEAEs di qualsiasi grado, di grado ≥G₃, fatali, SAEs, e che portano a discontinuazione sono superiori nei pz con eGFR <60

Impatto positivo correlato al maggior rate e alla maggior rapidità e profondità delle risposte renali?

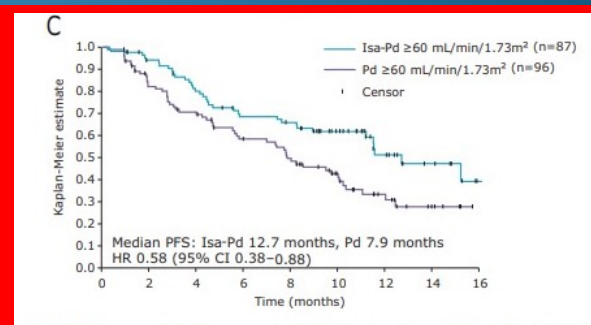
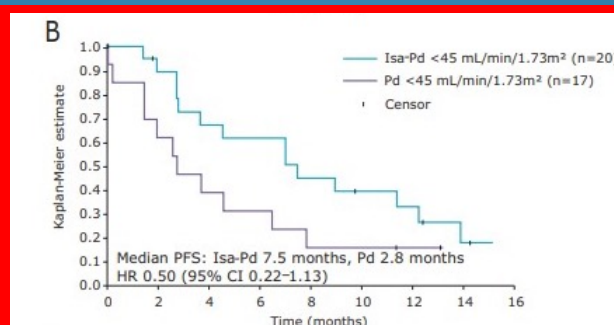
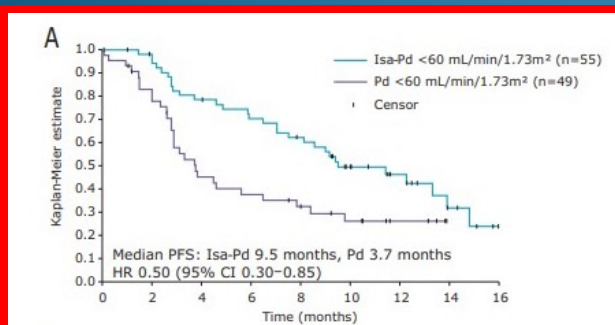
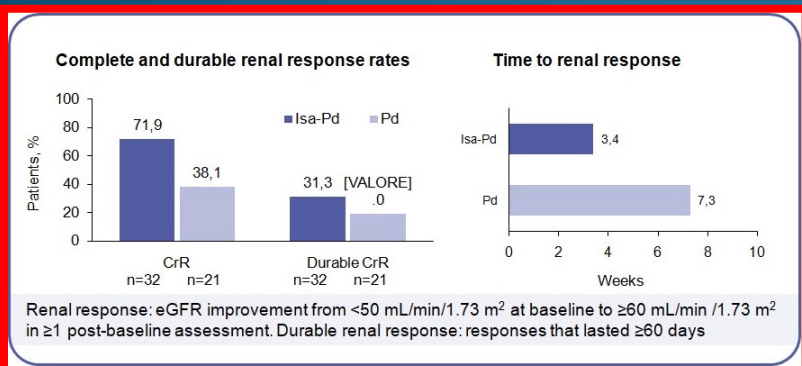
Isatuximab, Pomalidomide e Desametasone (IsaPd) e IR: risposte renali e PFS

Esclusi da ICARIA pz con CrCl <30

IsaPd vs Pd si associa a

-maggior rate di risposte renali complete (71.9% vs 38.1%) e durevoli (31.1% vs 16%)

-Minor tempo alla risposta renale (3.4 vs 7.3 m)



IsaPd vs Pd si associa a vantaggio di PFS indipendentemente dalla funzione renale

La mPFS dei pz con IR trattati con IsaPd (9.5 m) è inferiore ai pz senza IR (12.7 m)

Dopo correzione per tempo di esposizione, i rate di TEAEs seri e che portano a discontinuazione nei pz con IR trattati con IsaPd sono simili ai pz senza IR

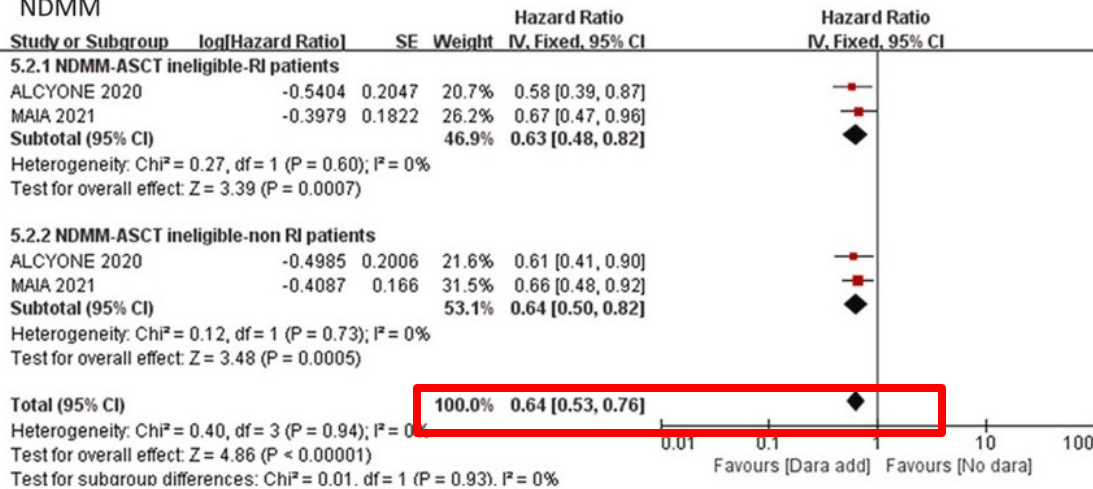
Le combinazioni di Daratumumab nel MM e IR

Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with Renal Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis

Weijun Fu, Hua Jiang, Lu Li, Mingzhao Gao, Jia Mi, Canchan Cui

OS

NDMM

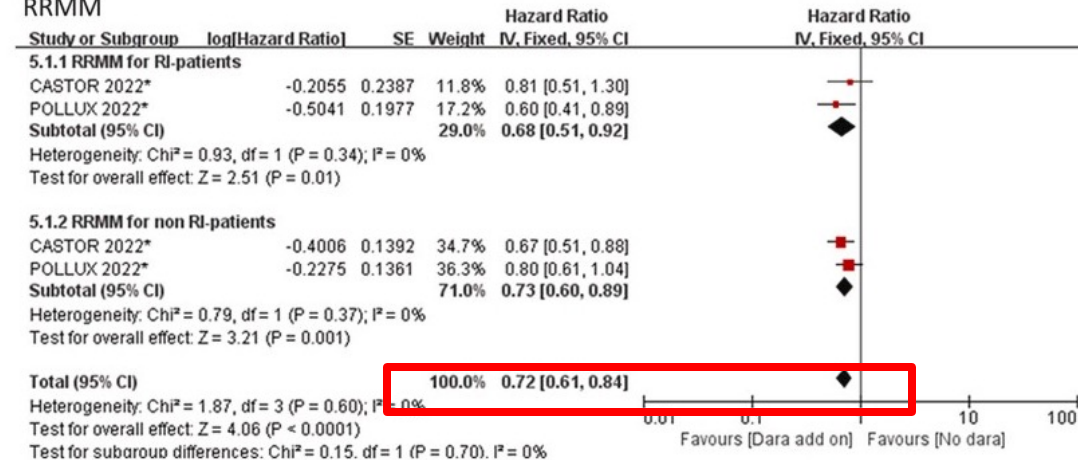


Metanalisi di 8 studi includenti complessivamente 4576 pz (2388 nel gruppo Dara, 2188 nel gruppo di controllo)

Impatto su OS:

I pz con NDMM e IR trattati con Dara nel contesto degli studi ALCYONE e MAIA (DVMP e DRd) hanno una riduzione del rischio di morte del 36%

RRMM



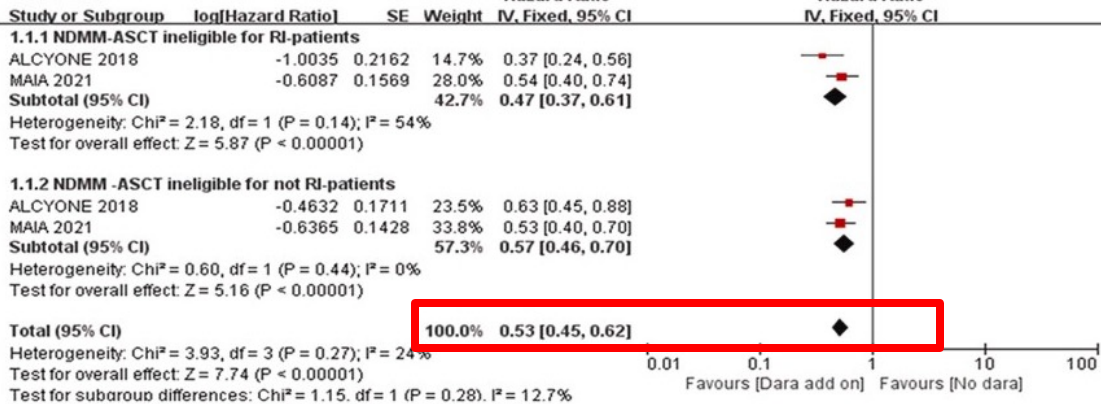
I pz con RRMM e IR trattati con Dara nel contesto degli studi CASTOR e POLLUX (DVd e DRd) hanno un riduzione del rischio di morte del 28%

Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with Renal Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis

Weijun Fu, Hua Jiang, Lu Li, Mingzhao Gao, Jia Mi, Canchan Cui

PFS

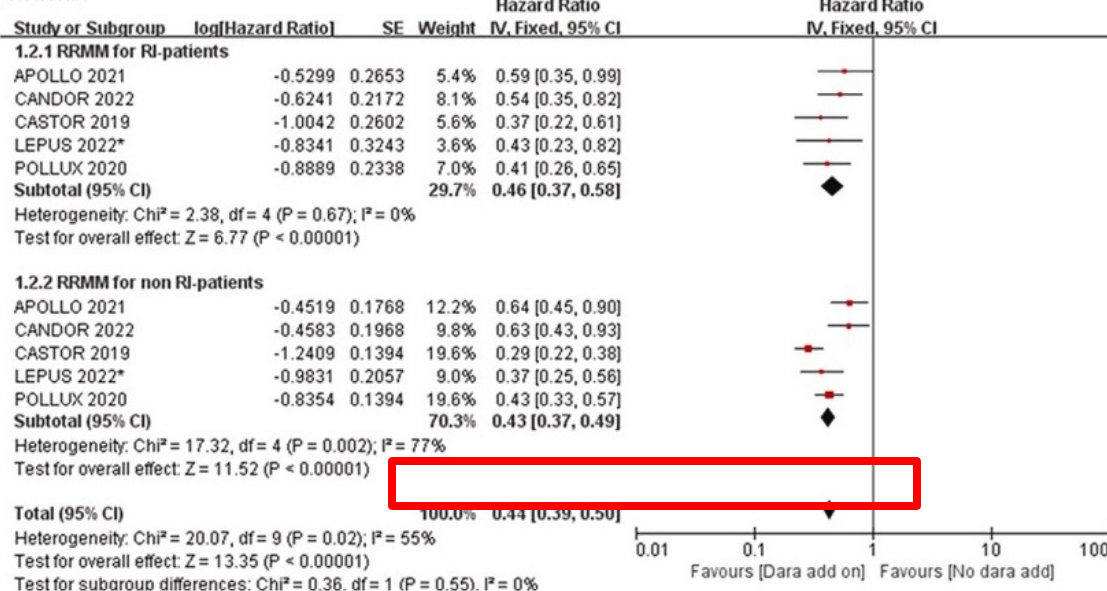
NDMM



Impatto su PFS:

I pz con NDMM e IR trattati con Dara nel contesto degli studi ALCYONE e MAIA (DVMP e DRd) hanno una riduzione del rischio di progressione e morte del 47%

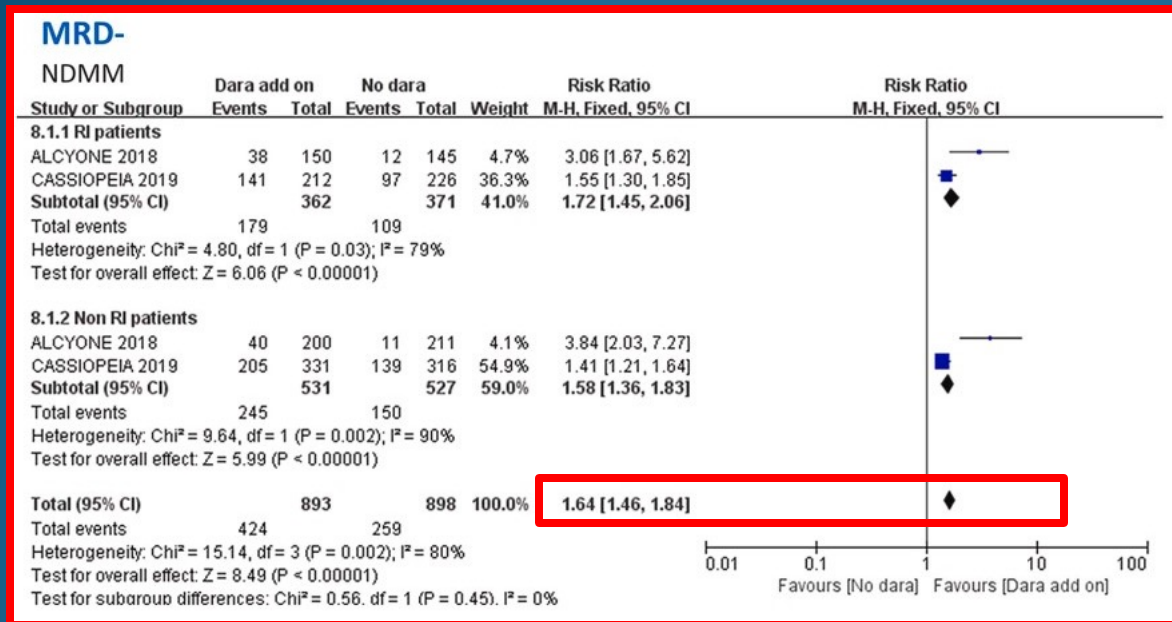
RRMM



I pz con RRMM e IR trattati con Dara hanno una riduzione del rischio di progressione e morte del 28%

Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with Renal Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis

Weijun Fu, Hua Jiang, Lu Li, Mingzhao Gao, Jia Mi, Canchan Cui



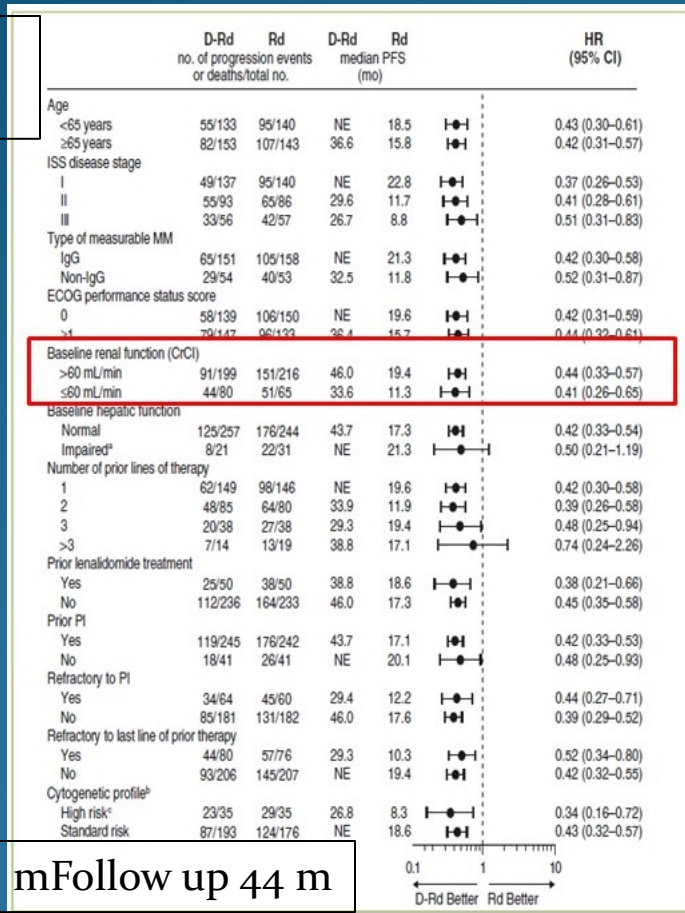
Impatto sulla profondità della risposta (MRD neg):
 I pz con NDMM e IR trattati con Dara nel contesto degli studi ALCYONE (DVMP) e CASSIOPEIA (DVTd) hanno un RR di MRD neg di 1.64

L'aggiunta di Daratumumab ai regimi backbone si associa a vantaggio di OS, PFS e profondità della risposta (MRD neg) nei pz con IR, sia NDMM che RRMM

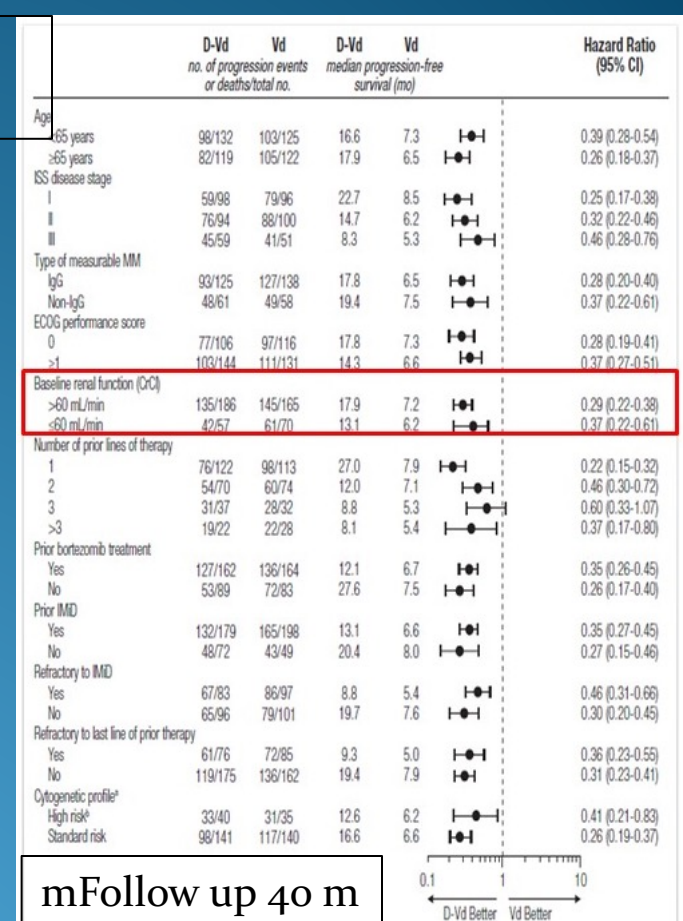
Combinazioni di Daratumumab nei pz con RRMM e IR

DRd vs Rd e DVd vs Vd: Impatto della funzione renale

POLLUX DRd vs Rd



CASTOR DVd vs Vd



- POLLUX e CASTOR: Analisi di sottogruppo per eGFR >60 vs ≤60 Esclusi pz con IR severa (eGFR<30).

- Non disponibili dati sulle risposte renali

- Il vantaggio della associazione di Dara a Rd e a Vd si mantiene nei pz con IR moderata (eGFR 30-60)

- La PFS nei pz con IR trattati con DRd e DVd è inferiore a quella dei pz senza IR

Daratumumab, Carfilzomib e Desametasone (DaraKd) nei pazienti con RRMM e IR

2021 Carfilzomib, Daratumumab, and Dexamethasone (KdD) Vs Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the Phase 3 Candor Study: Subgroup Analysis According to Renal Functioning

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes in KdD vs Kd Cohort

	≥15–<60 mL/min		≥60–<90 mL/min		≥90 mL/min	
	KdD n=67	Kd n=36	KdD n=112	Kd n=57	KdD n=132	Kd n=61
Median PFS (95% CI), mo	24.9 (13.0–41.8)	8.4 (3.3–32.8)	31.6 (20.3–43.2)	19.9 (11.1–33.2)	27.4 (18.7–35.1)	15.3 (10.8–20.3)
HR (KdD/Kd) (95% CI)	0.61 (0.35–1.06)		0.63 (0.41–0.96)		0.64 (0.43–0.95)	
Median OS, (95% CI), mo	44.6 (24.2, NE)	25.2 (12.4, NE)	48.0 (39.4, NE)	43.7 (35.4, NE)	NE (44.9, NE)	NE (34.6, NE)
HR (KdD/Kd) (95% CI)	0.58 (0.32, 1.03)		0.91 (0.58, 1.43)		0.74 (0.46, 1.20)	
ORR ^a , n (%)	58 (87)	18 (50)	95 (85)	47 (82)	113 (86)	49 (80)
OR (KdD/Kd) (95% CI)	8.02 (2.84–22.65)		1.26 (0.49–3.27)		1.59 (0.69–3.68)	
CR rate ^a , n (%)	24 (36)	3 (8)	49 (44)	12 (21)	50 (38)	13 (21)
OR (KdD/Kd) (95% CI)	7.43 (1.85–29.74)		3.17 (1.47–6.87)		2.20 (1.08–4.49)	
Treatment duration, wks, median (range)	67 (0–227)	21 (0–222)	90 (1–236)	56 (1–222)	76 (0–236)	47 (1.3–236)
Most common TEAEs ^a	n=66	n=35	n=110	n=57	n=131	n=61
Grade ≥3, n (%)	59 (89)	32 (91)	96 (87)	45 (79)	117 (89)	43 (70)
Thrombocytopenia	25 (38)	8 (23)	23 (21)	10 (18)	28 (21)	7 (11)
Hypertension	16 (24)	7 (20)	24 (22)	13 (23)	32 (24)	7 (11)
Anemia	16 (24)	10 (29)	20 (18)	7 (12)	18 (14)	8 (13)
Pneumonia	15 (23)	3 (9)	20 (18)	6 (11)	22 (17)	5 (8)
TEAEs of interest, n (%)						
Respiratory tract infections	21 (32)	5 (14)	46 (42)	11 (19)	49 (37)	11 (18)
Hypertension	17 (26)	7 (20)	25 (23)	14 (25)	32 (24)	7 (11)
Infusion reaction (on same date of any carfilzomib dosing)	9 (14)	4 (11)	16 (15)	5 (9)	22 (17)	3 (5)
Cardiac failure	3 (5)	4 (11)	5 (5)	6 (11)	4 (3)	3 (5)
Viral infection	3 (5)	0	10 (9)	0	9 (7)	3 (5)
Acute renal failure	4 (6)	4 (11)	4 (4)	4 (7)	3 (2)	2 (3)
Dyspnea	6 (9)	1 (3)	4 (4)	2 (4)	6 (5)	1 (2)

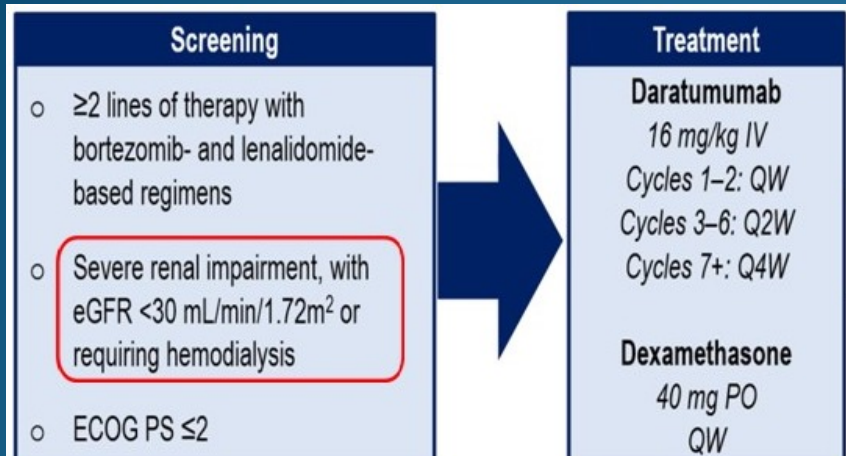
DaraKd vs Kd si associa a vantaggio di ORR, MRD neg, PFS indipendentemente dalla funzione renale

Tra i pz trattati con DaraKd, le PFS sono sovrapponibili nei pz con eGFR ≥ o <60

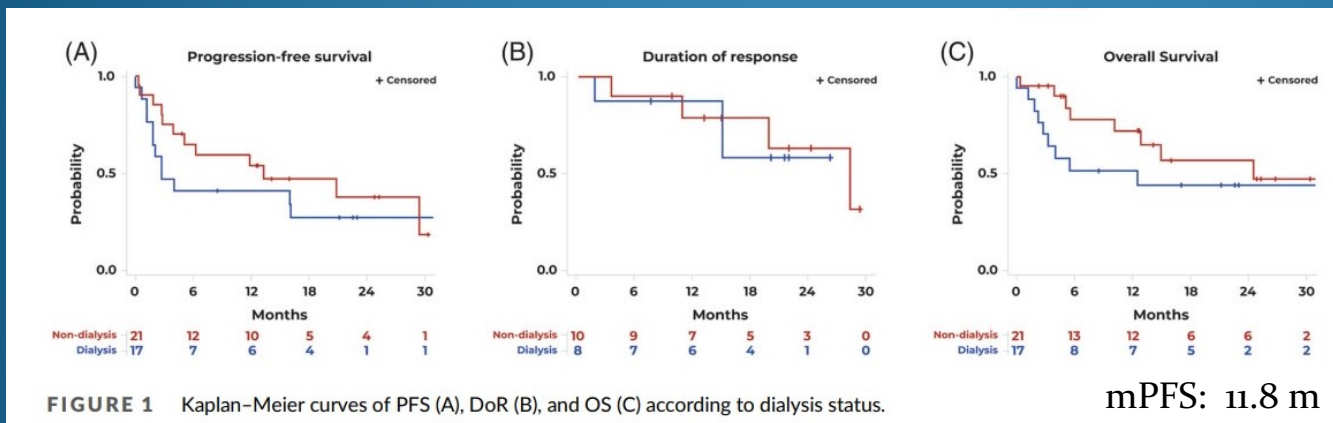
La associazione di Dara a Kd potrebbe attenuare l'impatto prognostico negativo della IR nel RRMM

L'incidenza di TEAEs è simile nei pz trattati con DaraKd con e senza IR

Efficacy and Safety of Daratumumab with Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment or on Dialysis: Final Analysis of the Phase 2 Dare Study



N=38	
ORR	47.4% (VGPR 34.2%)
Pz in dialisi	47.1% (VGPR 29.2%)
T mediano alla risposta (≥PR)	0.9 mesi
RR pz non in dialisi	28.6 %
RR pz in dialisi	5.9%
AEs G3/4	50% (SAEs 26.3%) 7.9% shock settico



mPFS nei pz in dialisi vs non in dialisi: 2.8 m vs 13.3 m (HR 1.45)
mOS: 12.5 m vs 24.5 m

Dara + Dex si associa a una risposta ≥PR nella metà dei pz con RRMM e IR severa, inclusi i pz in dialisi
La risposta ematologica è rapida

I pz in dialisi vs pz non in dialisi presentano inferiori rates di risposte renali

La prognosi (PFS, OS) è peggiore nei pz con IR severa in dialisi vs pz non in dialisi

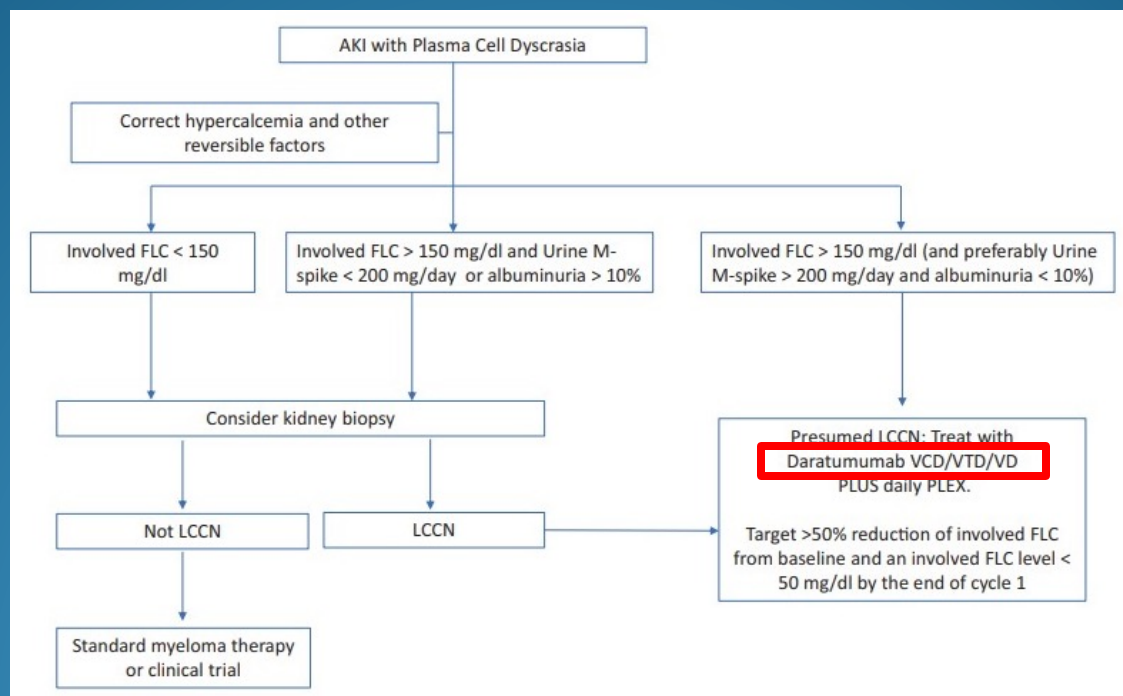
L'incidenza di AEs G3/4 e SAEs, in particolare infettivi, nei pz con IR severa è significativa

Kastritis E et al, Am J Hematol 2023

CURRENT TREATMENT ALGORITHM OPEN

Check for

Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy



I dati della metanalisi e i dati dello studio di Dare supportano l'utilizzo di Daratumumab in terapie di combinazione sia nei pz di nuova diagnosi che recidivati che si presentino con IR di ogni grado, inclusi i pz in dialisi.



**I regimi di associazione di Bortezomib.
E' superata la prognosi avversa correlata a IR?**

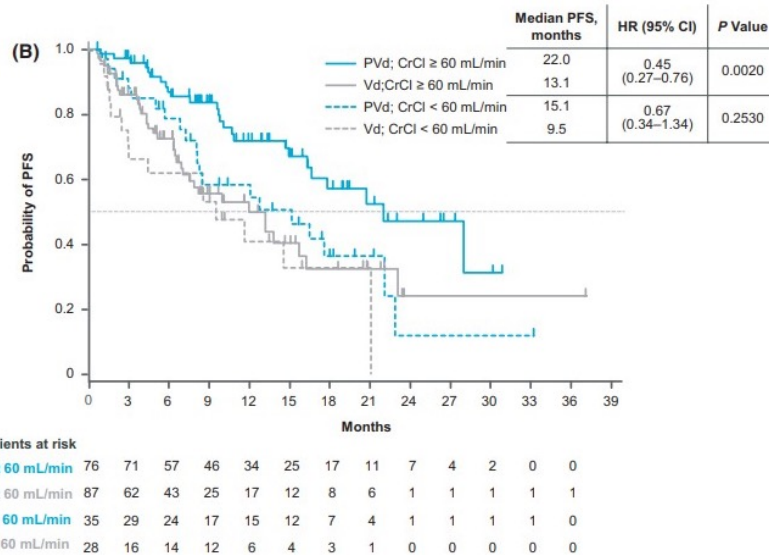


PVd nel RRMM e IR

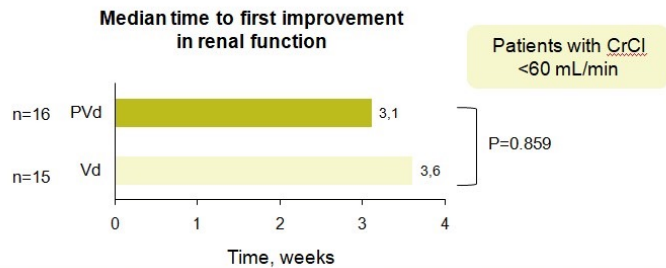
ORIGINAL ARTICLE

Haematology  WILEY

Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISMM by clinical characteristics



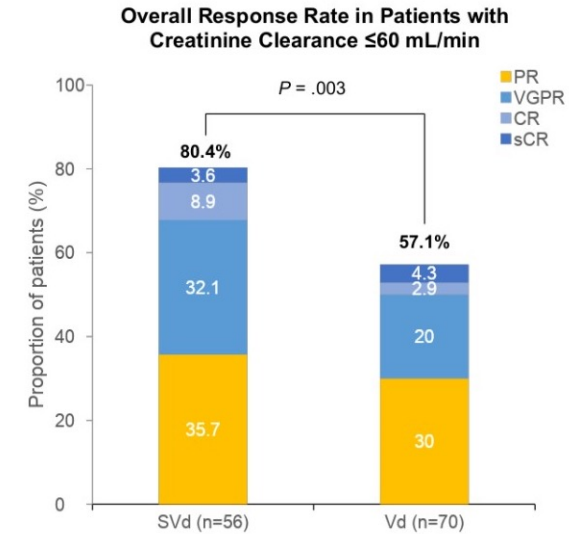
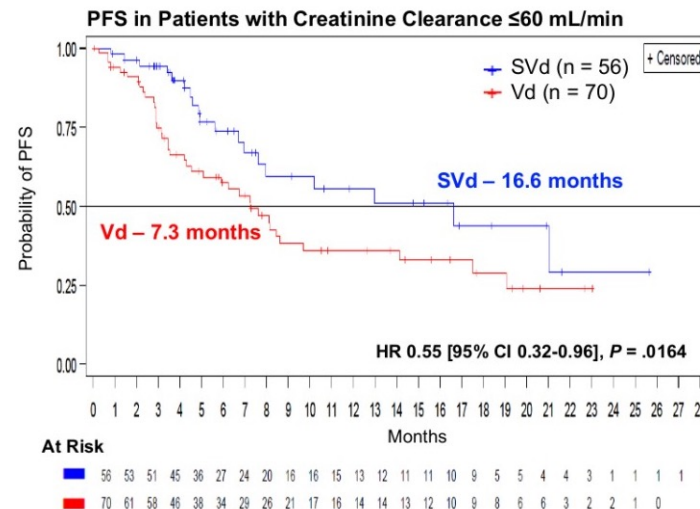
- Esclusi pz in dialisi; IR severa (CrCl <30): 4%
- Sottanalisi CrCl ≥60 vs <60 (alla prima recidiva)
- Non disponibili dati sulle risposte renali
- L'associazione di Poma a Vd migliora ORR e ≥VGPR rate e PFS anche nei pz con CrCl <60 (differenza di PFS vs Vd non statisticamente significativa)
- La PFS nei pz con IR trattati con PVd in 2L è inferiore vs pz senza IR. IR mantiene significato prognostico negativo in pz trattati con PVd
- I tempi alla risposta renale sono sovrapponibili nei pz trattati con PVd e Vd



Improvement in renal function was defined as ≥1 category improvement from baseline in CTCAE grade for serum creatinine

XVd (Selinexor, Bortezomib e Desametasone) nel RRMM e IR

Efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in comparison with standard twice-weekly bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma with renal impairment: Subgroup analysis from the BOSTON study



- Esclusi i pz con CrCl <20 mL/min
- Sottoanalisi CrCl <40, 40-60->60 mL/min
- XVd vs Vd si associa a vantaggio rispetto a Vd indipendentemente dalla funzione renale
- La PFS nei pz trattati con XVd con CrCl <40 è inferiore rispetto ai pz con CrCl 40-60 e >60 mL/min (7.6 m vs 16.6 vs 13.2 m)
- Non disponibili dati sulle risposte renali

VRd (Bortezomib, Lenalidomide e Desametasone) nel NDMM e IR

Impact of lenalidomide-bortezomib-dexamethasone (RVd) induction on patients with newly diagnosed multiple myeloma and renal impairment: Results from the Connect MM Registry

Population	TE	TE	TE	TE	TNE	TNE	TNE	TNE
Renal Function 3 Mos Post-BL, %	BL Normal (n = 248)	BL Mild (n = 117)	BL Moderate (n = 36)	BL Severe (n = 20)	BL Normal (n = 83)	BL Mild (n = 63)	BL Moderate (n = 50)	BL Severe (n = 16)
Normal	<u>85</u>	42	14	10	<u>76</u>	33	20	13
Mild	3	<u>44</u>	47	15	<i>10</i>	51	30	6
Moderate	0	3	<u>28</u>	30	<i>1</i>	6	40	25
Severe	0	2	3	<u>35</u>	0	0	0	44
Missing/not reported	13	10	8	10	13	10	10	13

Bold, improvement from BL; *italics*, worsening from BL; underline, unchanged from BL.

Una risposta renale è apprezzabile dopo 3 cicli in tutti i pz con IR trattati con VRd inclusi i pz con IR moderata (CrCl 30-50) e severa (CrCl <30), sia TE che NTE
I pz con IR (moderata e severa) sia TE che NTE beneficiano di VRd in induzione in termini di risposta renale

La presenza di IR (CrCl >60 vs ≤60) impatta sulla PFS dei pz TE e NTE trattati con VRd in induzione

Baseline renal function (CrCl)	Median PFS, months
Transplant eligible	
> 60 mL/min (n = 332)	48.6
≤ 60 mL/min (n = 89)	43.2
Transplant noneligible	
> 60 mL/min (n = 130)	36.4
≤ 60 mL/min (n = 82)	30.6

TE: transplant eligible
TNE: transplant non eligible

Approccio alla terapia dei pz con MM e IR

Il ruolo degli Inibitori del Proteasoma (PIs)

- La presenza di IR mantiene significato prognostico negativo nei pz trattati con Bor, anche in associazione (PVd, SVd, VRd) e con Kd
- L'impatto prognostico negativo di IR è parzialmente superato dalla associazione di Ac anti-CD38 (Dara, Isa) a Kd
- K vs Bor (Kd vs Vd) si associa a vantaggio di PFS e OS indipendentemente dalla funzione renale
- Le triplete Bor-based (PVd, SVd, VRd) si associano a vantaggio rispetto alla doppietta Vd/Rd indipendentemente dalla funzione renale
- Il rate di risposte renali complete e il tempo alla risposta renale sono simili per K e Bor (Kd vs Vd)
- Nel RRMM così come nel NDMM la risposta renale (cfr risultati analisi combinata di Kd e Vd) ha impatto favorevole su PFS e OS
- La rapidità della risposta renale potrebbe contenere il rischio di tossicità nei pz con IR

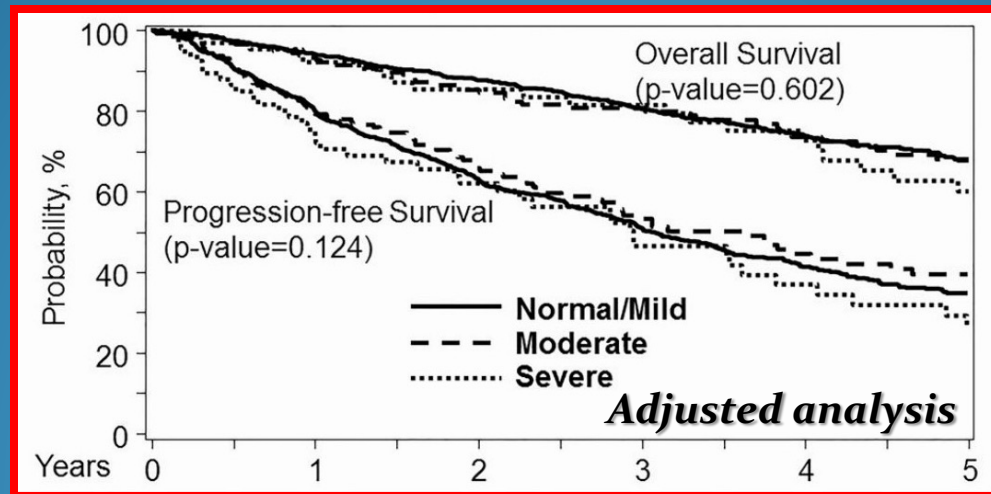
Approccio alla terapia dei pz con MM e IR

Il ruolo dei mAbs anti-CD38

- La associazione di Dara ai regimi backbone si associa a vantaggio di OS, PFS e profondità della risposta (MRD neg) nei pz con IR, sia NDMM che RRMM. In associazione a Rd e Vd, non determina tuttavia un completo superamento della prognosi avversa correlata a IR
- L'associazione di Isa e Dara a K attenua l'impatto prognostico negativo della IR
- La associazione di anti-CD38 (Dara e Isa) a Kd nel RRMM determina vantaggio di PFS e di profondità della risposta (MRD neg) indipendentemente dalla funzione renale ($Cl \geq 15$)
- L'associazione di Isa a Kd e a Pd migliora il rate di RR complete e durature e il tempo alla risposta renale
- Nei pz in IR severa/dialisi Dara è efficace in monoterapia/in associazione a Dex in termini di risposte ematologiche e renali
- Nei pz in IR severa/dialisi, Dara +/- Dex si associa a significativi rates di AEs $G \geq 3$ e SAEs

MM e IR: è precluso il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT)?

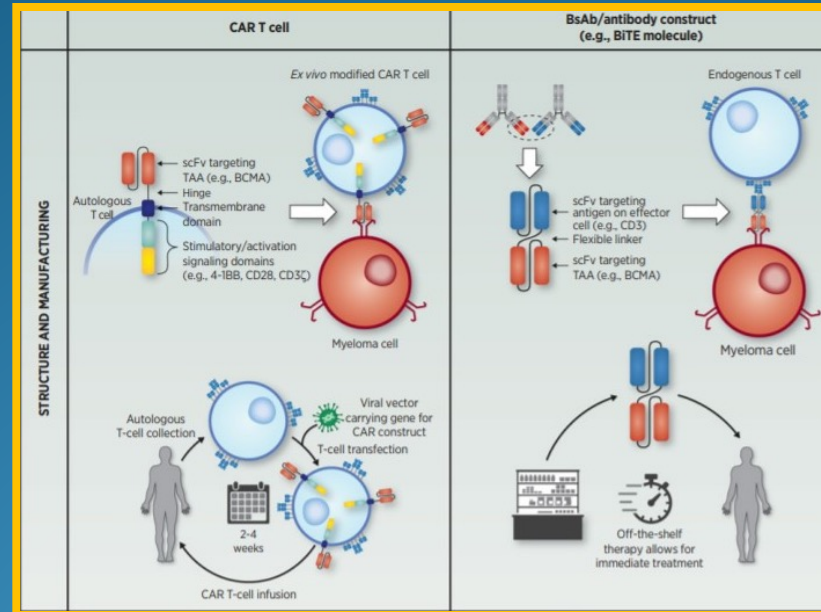
- ASCT è proponibile nei pz con IR stabilizzata (escludendo AKI) (grado di raccomandazione B)
- Deve essere considerata una riduzione della dose di Melphalan a 140 mg/mq quando eGFR <30 mL/min per 1.73 m²
- La mortalità correlata al trapianto è simile a quella dei pz senza IR
- ASCT si associa a miglioramento della funzione renale in 1/3 dei pz ed ottenimento di indipendenza dalla dialisi in 1/4 dei pz
- IR al trapianto non ha impatto indipendente sugli outcome a lungo termine (a 5 anni)¹



¹ Mahindra A et al, BMT 2017

Dimopoulos MA et al, Lancet Oncol 2023. Management of multiple myeloma renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group

MM e IR: è precluso l'utilizzo delle terapie T cell-mediated (CAR-T, BiAbs)?

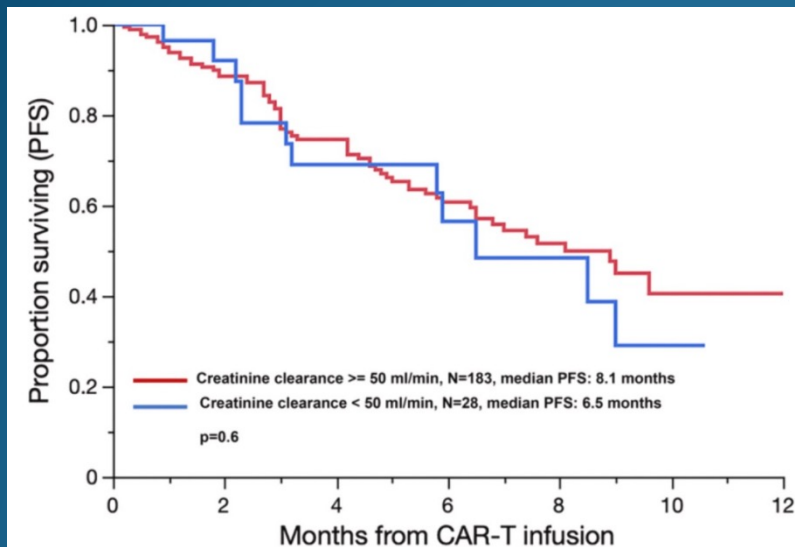


- Gli studi registrativi di Ide-cel (KarMMA) e Cilta-cel (CARTITUDE-1) hanno incluso pz con CrCl ≥ 45 e ≥ 40 mL/min rispettivamente (linfodeplezione con fludarabina)

- Lo studio registrativo di Teclistamab (MAJESTIC-1) ha incluso pz con CrCl ≥ 40 mL/min

Idecabtagene vicleucel Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma with Renal Insufficiency: Real World Experience

Figure 1: Progression free survival following ideoabtagene vicleucel CAR-T Therapy in patients with multiple myeloma based on renal function at baseline



Background

- Analisi post-hoc di pooled data da 2 studi di fase 1 e report su 7 pz: nei pz con IR (eGFR 30-80 e 15-29 mL/min per 1.73 m²) elevati rates di risposte ematologiche e renali ^{1, 2}

- 211 pz trattati con ide-cel, 28 con IR (CrCl <50 ml/min); 39% con IR severa (CrCl <30 ml/min), incluso 1 pz in dialisi
- CRS (89% vs 84%), neurotossicità (21% vs 19%), non-relapse mortality simili in pz con o senza IR
- Nei pz con IR: degenza più prolungata (mediana 13 vs 9 gg), maggiore probabilità di citopenie G_{≥3} a breve termine (86% vs 55%)
- Non riportate modificazioni significative della funzione renale dopo CAR-T
- **Beneficio simile in termini di risposta**(ORR 96% vs 83%, CR 58% vs 65%, VGPR 77% vs 65%) e PFS (mFU 6 months, mPFS 6.5 m vs 8.1 m)

¹HE SR et al, Curr Med Sci 2021

²Li H et al, Bone Marrow Trans 2020

Teclistamab in patients with multiple myeloma and impaired renal function

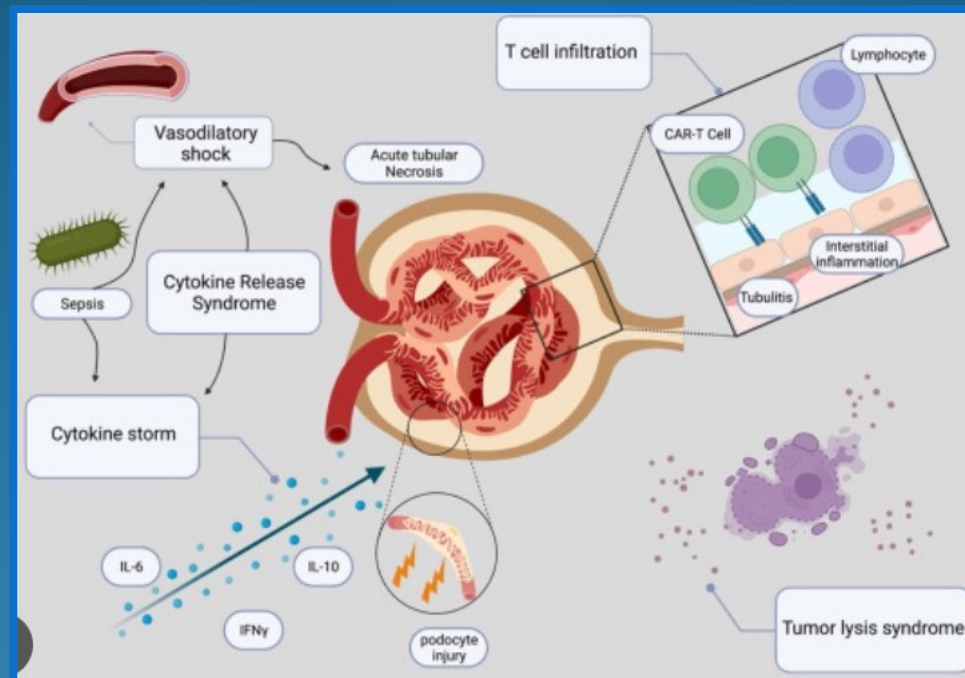
4739 Teclistamab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients on Dialysis: A French Experience

	Joiner L, 2023	Lachenal F, 2023
N	7 (4/7 in dialisi)	13 in dialisi
Follow-up mediano	2 mesi (1-7)	4 mesi
ORR	5/7	13/13
≥VGPR	5/7	13/13
PD	2/7 (pz con EMD)	0/13
CRS G ₃	1/7	0/13 (6 pz G ₁₋₂)
ICANS	0/7	0/13
Risposta renale	1/7 (1/7 peggioramento in relazione a PD)	0/13 (?)
Infezioni G ₃	0/7	1 (altri G ₁₋₂)

Dati retrospettivi su pz con IR severa/ESRD in dialisi (casistiche e follow-up limitati) suggeriscono che Teclistamab rappresenta una opzione efficace e sicura

Joiner L et al, Am J Hematol 2023; Lachenal F et al, ASH 2023, Abstract 4739

MM e IR: è precluso l'utilizzo delle terapie T cell-mediated (CAR-T, BiAbs)?

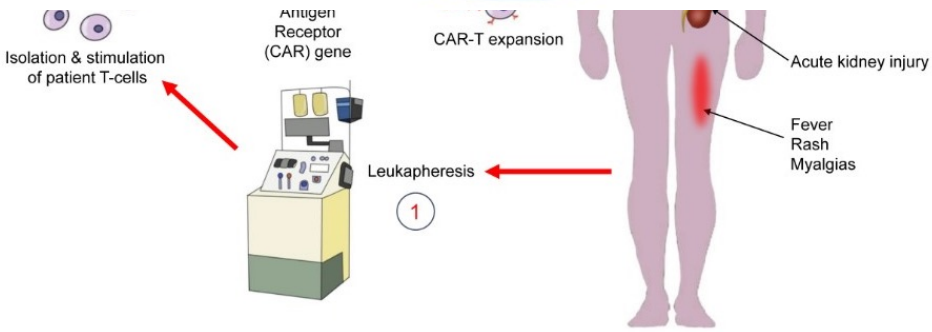
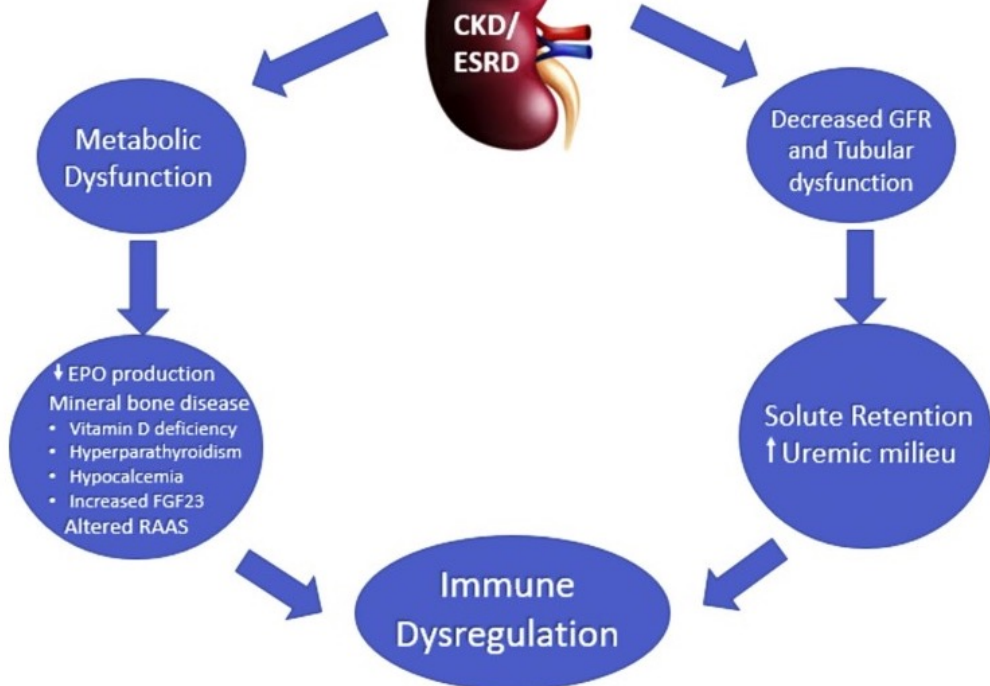


Potenziali warning all'utilizzo di strategie T cell-mediated nei pz con IR:

- rischio infettivo
- rischio di peggioramento della funzione renale (AKI) conseguente a
tumor lysis syndrome (TLS)
linfoistiositosi emofagocitica (HLH)
CRS (alterazioni emodinamiche associate a riduzione del flusso renale,
manifestazioni ischemiche, ipovolemia con innesco di AKI pre-renale

A cluster of red blood cells, depicted as biconcave discs, is shown in the background. The cells are rendered in a realistic style with shading to show their three-dimensional structure. They are scattered across the white background, with some in the foreground appearing larger and more detailed than those in the background.

Grazie per l'attenzione



Insufficienza renale (IR) nel RRMM

IR impatta nella scelta terapeutica? E' necessario un approccio differenziato?

Tollerabilità/sicurezza, necessità di adeguamento di dose dei singoli farmaci

IMiD [®] -based regimens	
Thalidomide	<ul style="list-style-type: none">• Safe, no dose modifications needed, but is not well tolerated in elderly patients
Lenalidomide	<ul style="list-style-type: none">• Requires dose modification (5 mg/day after dialysis)• Monitor for hematological toxicity, specially anemia• When administered with Vd showed suitability in patients with renal impairment within 3 months, regardless of transplant eligibility (read next section)• No data in elderly patients in dialysis with the new combinations (DRd)• No information on efficacy with Rd in patients with NDMM non-transplant eligible requiring dialysis <p>Len-based triplets</p>
Pomalidomide	<ul style="list-style-type: none">• Safe, no modifications needed even in dialysis-dependent patients• Efficacy is maintained

IR impatta nella scelta terapeutica? E' necessario un approccio differenziato?

Tollerabilità/sicurezza, necessità di adeguamento di dose dei singoli farmaci

Proteasome inhibitor-based therapy

- | | |
|------------|--|
| Bortezomib | <ul style="list-style-type: none">• Quick response and no dose adjustment required• Combination with high dose d (40 mg/day 4 days on, and 4 days off)• ORR ($\approx 80\%$) and CR (20—38%) rates are comparable to patients without renal impairment• Major renal response (\geq renal PR) 41—87%• The addition of a third drug seems to be beneficial (VTd, VCd, VRd) |
|------------|--|

- | | |
|-------------|---|
| Carfilzomib | <ul style="list-style-type: none">• Safe, no dose modifications needed even in dialysis-dependent patients• Efficacy is maintained |
|-------------|---|

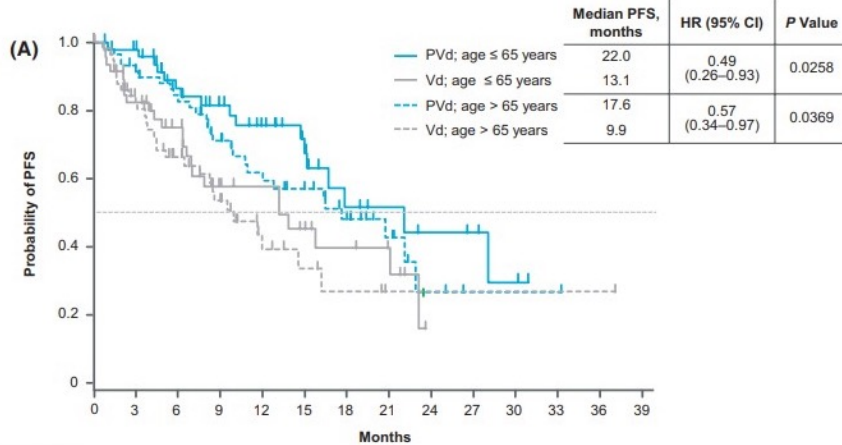
- | | |
|----------|---|
| Ixazomib | <ul style="list-style-type: none">• Dose modifications needed, with a starting dose of 3 mg instead of 4 mg in end-stage renal disease or dialysis• Efficacy is maintained |
|----------|---|

Monoclonal antibodies

- | | |
|-------------|---|
| Daratumumab | <ul style="list-style-type: none">• Appears to be safe with no dose modifications needed, but because of the limited data in severe renal impairment and dialysis-dependent patients, there is an on-going trial evaluating daratumumab in this setting (NCT03450057)• Administer after dialysis |
|-------------|---|

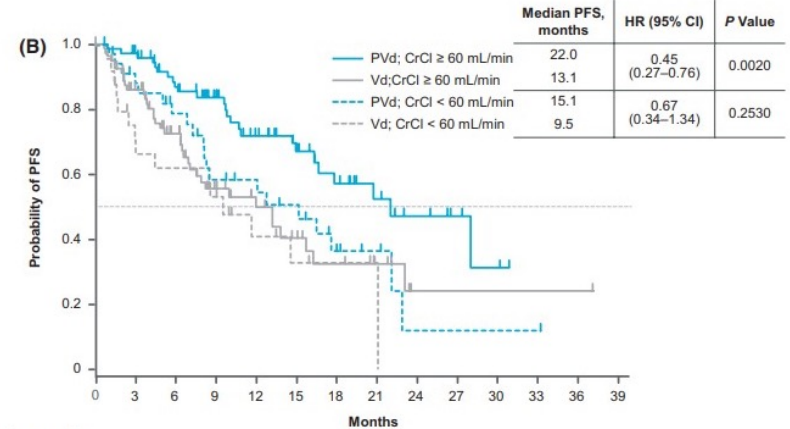
Da Rodriguez-Otero P. Oral abstract. 2020 COMy

Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISMM by clinical characteristics



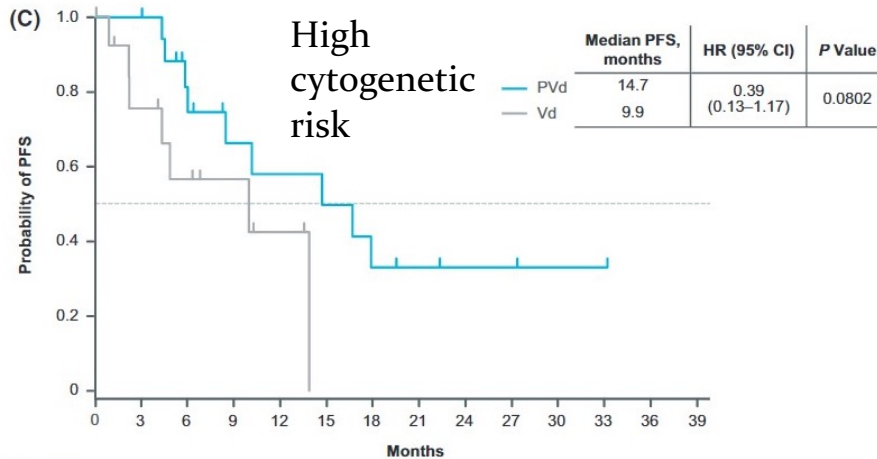
Patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
PVd; age ≤ 65 years	49	47	36	29	23	16	9	7	5	4	2	0	0	0
Vd; age ≤ 65 years	51	36	28	16	14	10	7	5	0	0	0	0	0	0
PVd; age > 65 years	62	53	45	34	26	21	15	8	3	1	1	1	0	0
Vd; age > 65 years	64	42	29	21	9	6	4	2	1	1	1	1	0	0



Patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
PVd; CrCl ≥ 60 mL/min	76	71	57	46	34	25	17	11	7	4	2	0	0	0
Vd; CrCl ≥ 60 mL/min	87	62	43	25	17	12	8	6	1	1	1	1	1	1
PVd; CrCl < 60 mL/min	35	29	24	17	15	12	7	4	1	1	1	1	0	0
Vd; CrCl < 60 mL/min	28	16	14	12	6	4	3	1	0	0	0	0	0	0



Patients at risk

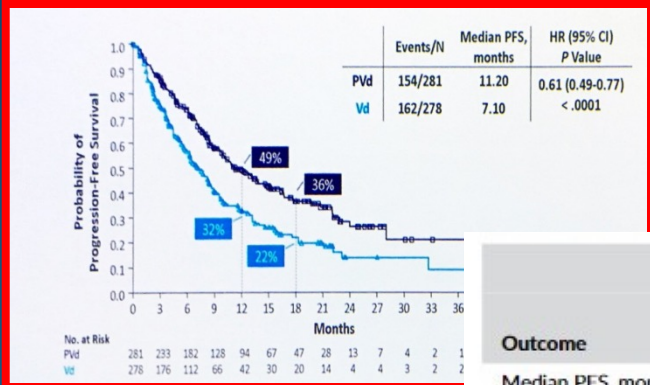
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
PVd	18	18	11	8	7	6	4	3	2	2	1	1	0	0
Vd	14	9	6	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Sottoanalisi di pz trattati con PVd in prima recidiva (n 226; 129 Len-ref)

PVd vs Vd si associa a vantaggio significativo in pz in 2L, indipendentemente da età ($> 0 \leq 65$ aa), IR moderata e rischio citogenetico

La mPFS nei pz trattati con PVd in 2L è inferiore nei pz con IR vs funzione renale normale, con HCR vs SCR, con età > 65 aa vs ≤ 65 aa

Richardson P et al, Eur J Hematol 2022



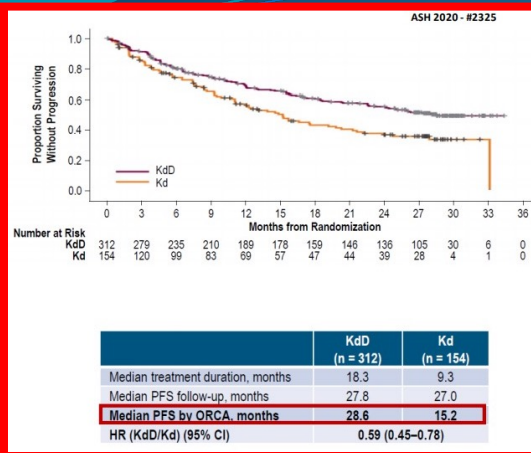
Outcome	<40 mL/min			40-60 mL/min			>60 mL/min		
	XVd (n = 21)	Vd (n = 26)	p value	XVd (n = 35)	Vd (n = 44)	p value	XVd (n = 139)	Vd (n = 137)	p value
Median PFS, months	7.62	4.30	.129	16.62	7.62	.028	13.24	9.66	.019
HR	0.62				0.49			0.71	
ORR, %	81.0	53.8	.027	80.0	59.1	.024	74.8	65.0	.037
OR		3.64			2.77			1.60	
≥VGPR, %	38.1	26.9	.210	48.6	27.3	.053	44.6	35.0	.053
OR		1.67			2.52			1.49	
Median DOR, months, (95% CI)	20.27	NR	.660	NR	12.58	.211	15.34	12.68	.053
HR		1.32			0.69			0.71	
Median OS, months (95% CI)	NR	19.06	.264	NR	21.22	.080	NR	24.97	.446
HR		0.74			0.55			0.97	
Median TTNT, months, (95% CI)	NR	19.06	.137	NR	20.93	.040	15.34	10.97	.007
HR		0.65			0.56			0.67	

CrCl, mL/min	< 60			
	PVd (n = 35)	Vd (n = 28)	n = 76	n = 82
Efficacy				
Median PFS, mo	15.1	9.5		
HR (95% CI)	0.67 (0.34-1.34)			
	P = .2530			
HR (95% CI)	0.67 (0.34-1.34)			
	P = .2530			
ORR (≥ PR), %	91.4	53.6		
OR (95% CI)	9.24 (2.29-37.38)			
	P < .001			
	P < .001			
Safety				
Grade 3/4 TEAEs, %	n = 35	n = 28	n = 76	n = 82
Neutropenia	23	11	42	10
Thrombocytopenia	11	21	24	21
Anemia	14	7	9	6

Carfilzomib, Daratumumab e Desametasone

(KdD) nei pazienti con RRMM e IR

- Sottoanalisi CrCl ≥ 15 - < 50 , ≥ 50 - < 80 , ≥ 80 (esclusi pz con ClCr < 15)
- L'associazione di Dara a Kd si associa a vantaggio di PFS (e MRD neg) indipendentemente dalla funzione renale
- Non disponibili dati sulle risposte renali e mPFS



Subgroup	KdD			Kd			Hazard ratio* for KdD vs. Kd (95% CI)	P-value† (2-sided)	Posthoc‡ power
	n	Events	Median PFS, months	n	Events	Median PFS, months			
All randomized subjects, n [‡]	312	140	28.6	154	85	15.2	0.59 (0.45-0.78)	-	-
ISS stage per IXRS at screening, n [‡]									
1 or 2	252	101	NE	127	68	15.8	0.60 (0.44-0.81)	-	-
3	60	39	13.0	27	17	7.4	0.57 (0.32-1.03)		
Age at baseline, n [‡]									
≤ 65 years	178	79	28.6	80	50	14.9	0.51 (0.35-0.73)		
> 65 years	134	61	25.9	74	35	15.3	0.73 (0.48-1.12)		
Sex, n									
Male	177	-	-	91	-	-	0.61 (0.40-0.92)	0.8754	0.0528
Female	135	-	-	63	-	-	0.64 (0.40-1.02)		
Race, n									
White	243	-	-	123	-	-	0.63 (0.45-0.88)	0.6448	0.1219
Asian	46	-	-	20	-	-	0.75 (0.26-2.17)		
Other or unknown	23	-	-	11	-	-	0.23 (0.02-2.20)		
Region, n									
North America	21	-	-	12	-	-	0.06 (0.01-0.46)	0.0330	0.6435
Europe	207	-	-	103	-	-	0.80 (0.56-1.16)		
Asia Pacific	84	-	-	39	-	-	0.52 (0.26-1.01)		
Baseline creatinine clearance, n									
≥ 15 to < 50 mL/min	38	-	-	27	-	-	0.44 (0.19-1.00)	0.6445	0.1220
≥ 50 to < 80 mL/min	97	-	-	50	-	-	0.65 (0.36-1.15)		
≥ 80 mL/min	176	-	-	77	-	-	0.68 (0.44-1.03)		
Baseline ECOG PS, n									
0-1	295	-	-	147	-	-	0.65 (0.48-0.89)	0.3030	0.1705
2	15	-	-	7	-	-	0.29 (0.06-1.34)		

* Reported based on stratified Cox proportional hazards model.

KdD better ← | → Kd better