

La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma

Napoli, Royal Hotel Continental • 14-15 Maggio 2026

***GESTIONE CLINICA DI UN PAZIENTE PLURIREFRATTARIO TRATTATO CON
ANTICORPO BISPECIFICO ANTI-GPRC5D***

Marta Raimondo
Dirigente medico AORN A. Cardarelli



Disclosures

Come da nuova regolamentazione della Commissione Nazionale per la Formazione Continua del Ministero della Salute, è richiesta la trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

- Posizione di dipendente in aziende con interessi commerciali in campo sanitario **NIENTE DA DICHIARARE**
- Consulenza ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario **NIENTE DA DICHIARARE**
- Fondi per la ricerca da aziende con interessi commerciali in campo sanitario **NIENTE DA DICHIARARE**
- Partecipazione ad Advisory Board **NIENTE DA DICHIARARE**
- Titolarità di brevetti in compartecipazione ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario **NIENTE DA DICHIARARE**
- Partecipazioni azionarie in aziende con interessi commerciali in campo sanitario **NIENTE DA DICHIARARE**
- Altro



C.D.V.A. , anni 50 ♂

Diagnosi: Novembre 2016 MM Micromolecolare kappa con esteso impegno osseo, sottoposto pertanto a VP D7 ed L3 per crollo vertebrale

Stadio IIIA secondo Durie e Salmon; stadio II secondo ISS

- ✓ Hb 12.5 gr/dl plt 246000/mm³ leucociti 4500 mm³ neu 4070 mm³
- ✓ Creatinina 0.73 mg/dl
- ✓ CM sierica assente IFE siero negativa
- ✓ Proteina M urinaria 1,49 gr /24 ore IFE urine positive per catene kappa
- ✓ FLC sieriche kappa 105 mg/l lambda 35 mg/l
- ✓ Calcemia 2.3 mmol/l
- ✓ Albumina 4.5 gr/dl
- ✓ LDH 531 U/l
- ✓ Beta2- Microglobulina 3.85 mg/l
- ✓ Plasmacellule clonali midollari 50 %
- ✓ ECOG 1
- ✓ Studio citogenetico midollare a diagnosi: del 13, t (11-14)



I linea

- Dicembre 2016: arruolato nel protocollo FORTE braccio KRD/ASCT/KRD
- Marzo 2018: mobilizzazione con Endoxan (effettuata in due fasi per positività del primo prodotto aferetico per KPC) + AutoTMO e successivi 4 cicli di KRD
- Mantenimento: random braccio con lena 21 giorni/mese
- «Migliore» risposta al trattamento: RC



Il linea

- Novembre 2019 prima recidiva di malattia
- DVD (Daratumumab-Velcade-Desametasone) da Gennaio 2020 a ottobre 2021
- «Migliore» risposta al trattamento: VGPR



III linea

- Novembre 2021 seconda recidiva di malattia
- EPD (Elotuzumab-Pomalidomide-Desametasone) da Novembre 2021 a Ottobre 2022
- Risposta al trattamento VGPR



IV linea

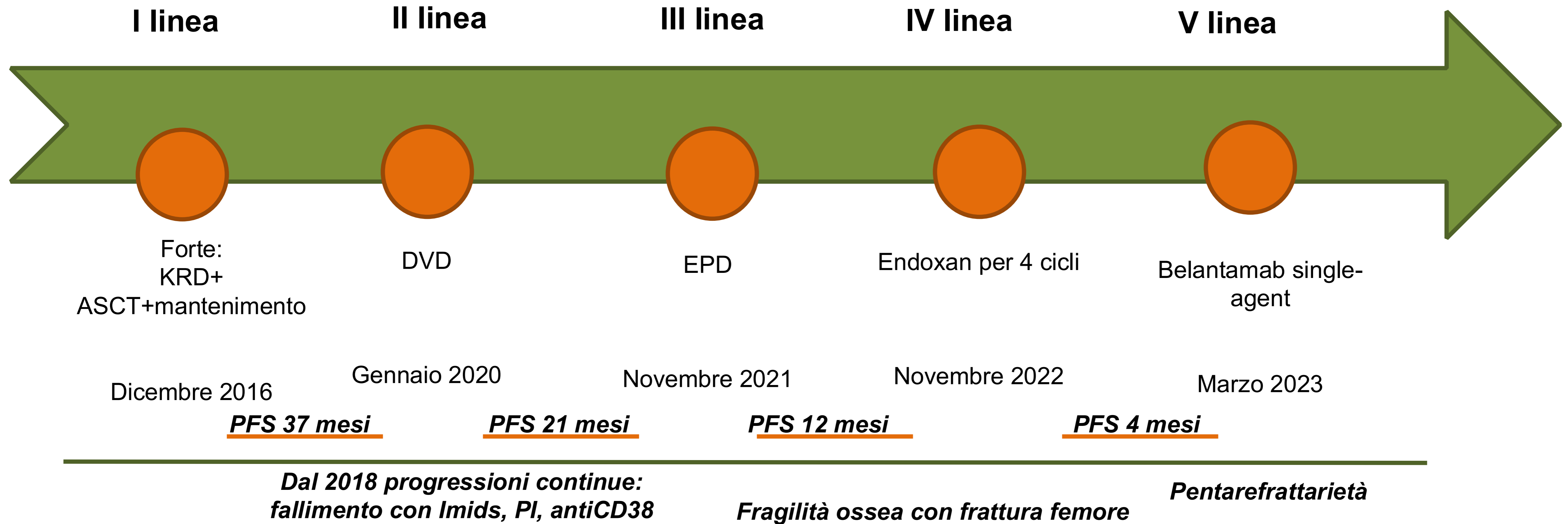
- Novembre 2022 terza recidiva di malattia
- Endoxan a dosi intermedie 1.3 mg/m² per 4 cicli
- «Migliore» risposta al trattamento SD



V linea

- Marzo 2023 inizia Belantamab single-agent 2.5 mg/prokg ogni 21 giorni
- Nessuna tossicità oculare
- Migliore risposta al trattamento VGPR

La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma





Marzo 2023:

Alla luce della plurirefrattarietà il paziente viene affidato nuovamente all'INT Pascale per arruolamento in protocollo sperimentale con Anticorpo Bispecifico per GPRC5D/CD3 secondo protocollo **BP42433 di fase I**

Screening laboratoristico pre arruolamento

Emocromo	HB 12 gr/dl WBC 2800/mm ³ PLT 78000	Piastrinopenia di Grado 2 basale
Funzionalità renale	0.81 mg/dl	Nei limiti
Catene leggere urinarie kappa	1690 mg/L	Aumentate
FLC sieriche kappa	2826 mg/L	Aumentate
IFE siero	Pos per IgG lambda in zona gamma e IgA kappa in zona beta	Comparsa di CM sierica
Ife urine	Positiva	
QPE	Frazione M 0.30 gr/dl	Lieve entità
Mieloaspirato (15.06.2023)	Citometria: PL pari a 4.19% CD38 ++, CD138 ++, CD117 + CD56 +	Lieve infiltrazione

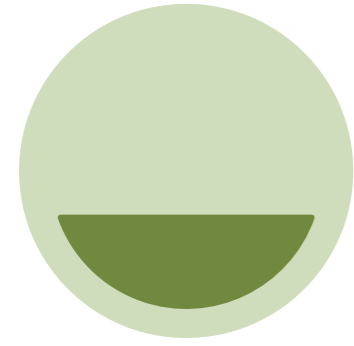
Screening strumentale pre arruolamento

- **FDGPET TB 15.02.23** : iperaccumulo del tracciante a livello di multipli distretti scheletrici con SUV max 9.8 (teca cranica, omeri, scapole, clavicole, sterno, rachide cervico dorso lombo sacrale , multiple coste bilateralmente, bacino, femori, tibie e peroni)
- **RM RACHIDE 21.02.2023**: Incremento dimensionale e in numero di tutte le localizzazioni eteroplasiche; presenza di quota tissutale osteosostitutiva ai condili occipitali ed all' emiarco anteriore sinistro di C1
- **RM BACINO 24.02.2023**: diffuso impegno intraspongioso sostitutivo delle strutture scheletriche del bacino che mostrano alcune interruzioni della corticale impegno di aspetto multinodulare parzialmente confluyente ed estensione al sacro ed al soma di L5 incluso nel volume.



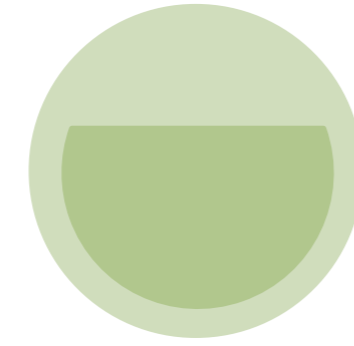
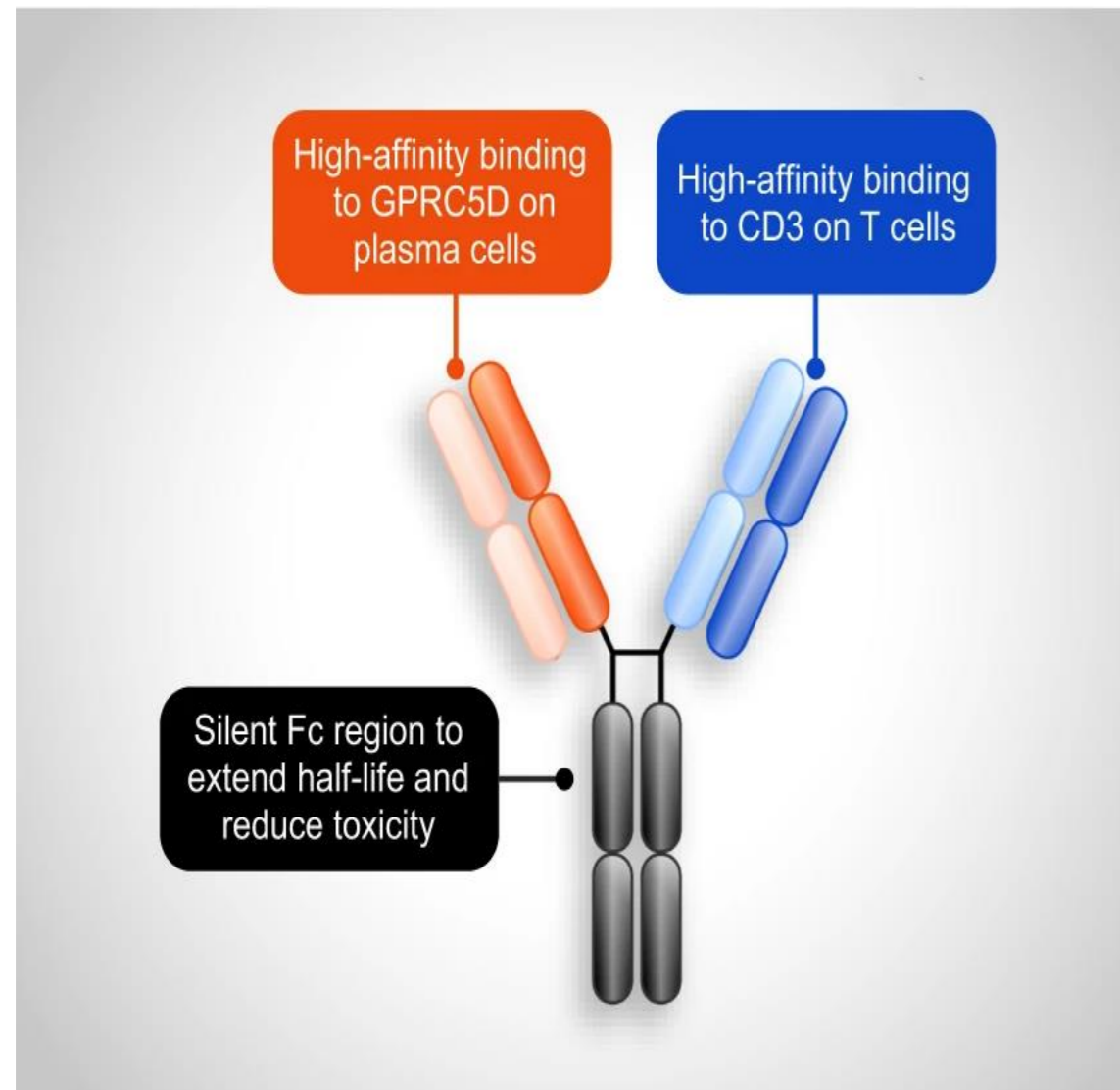
Verificato il rispetto dei criteri di eleggibilità,
Il 14 giugno 2023 firma consenso informato per protocollo BP42233(Grace)
con
Anticorpo Bispecifico **Forimtamig**

ECOG: 1 Peso 80.5 kg Alt 169



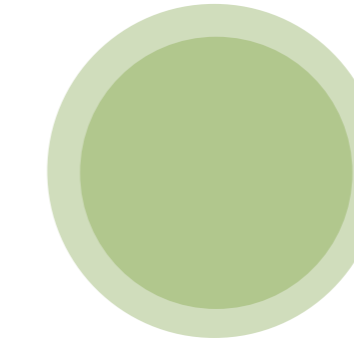
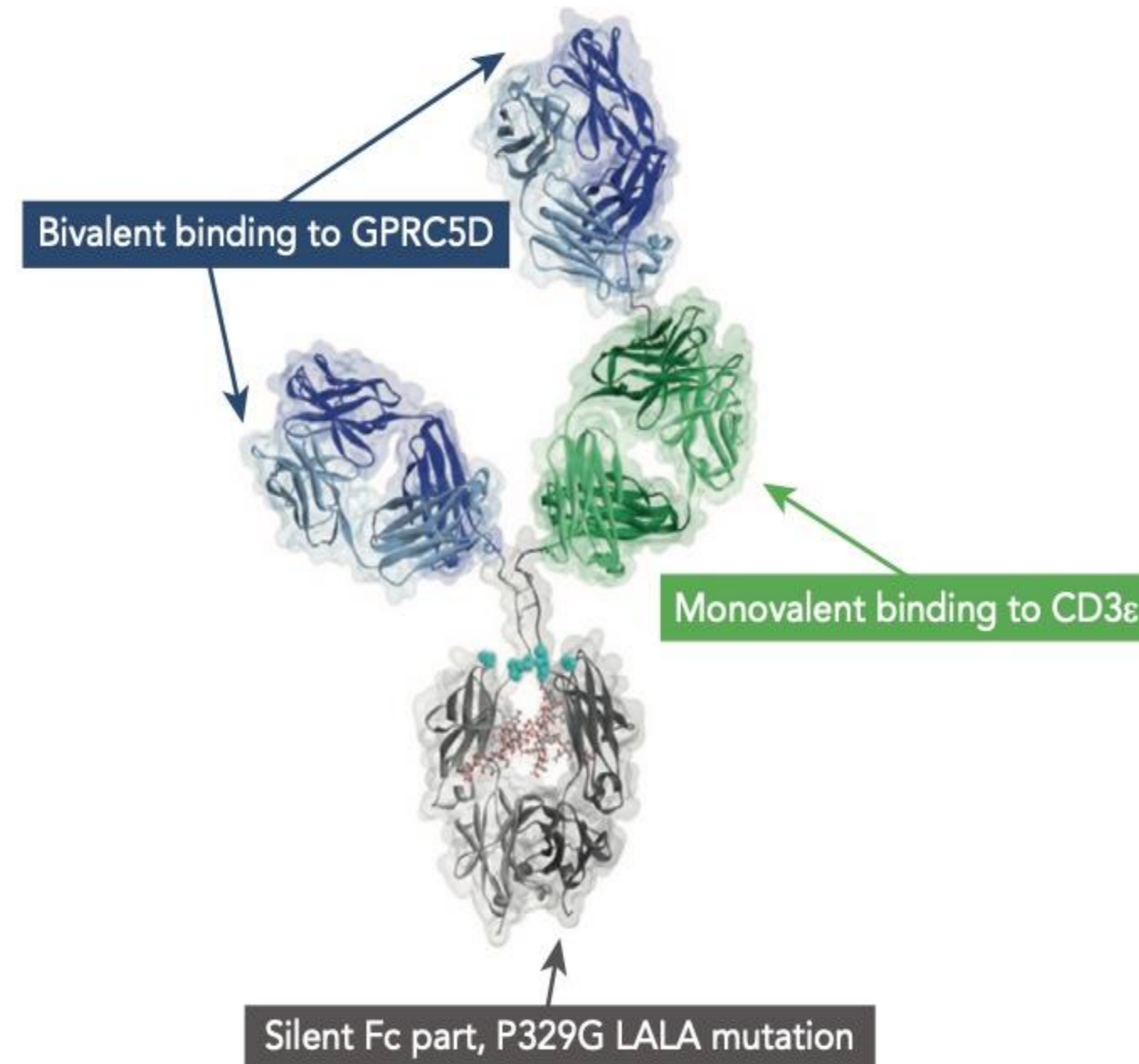
Target: GPC5D

Recettore orphan
espresso
selettivamente sulle
plasmacellule maligne
, indipendente dal
BCMA



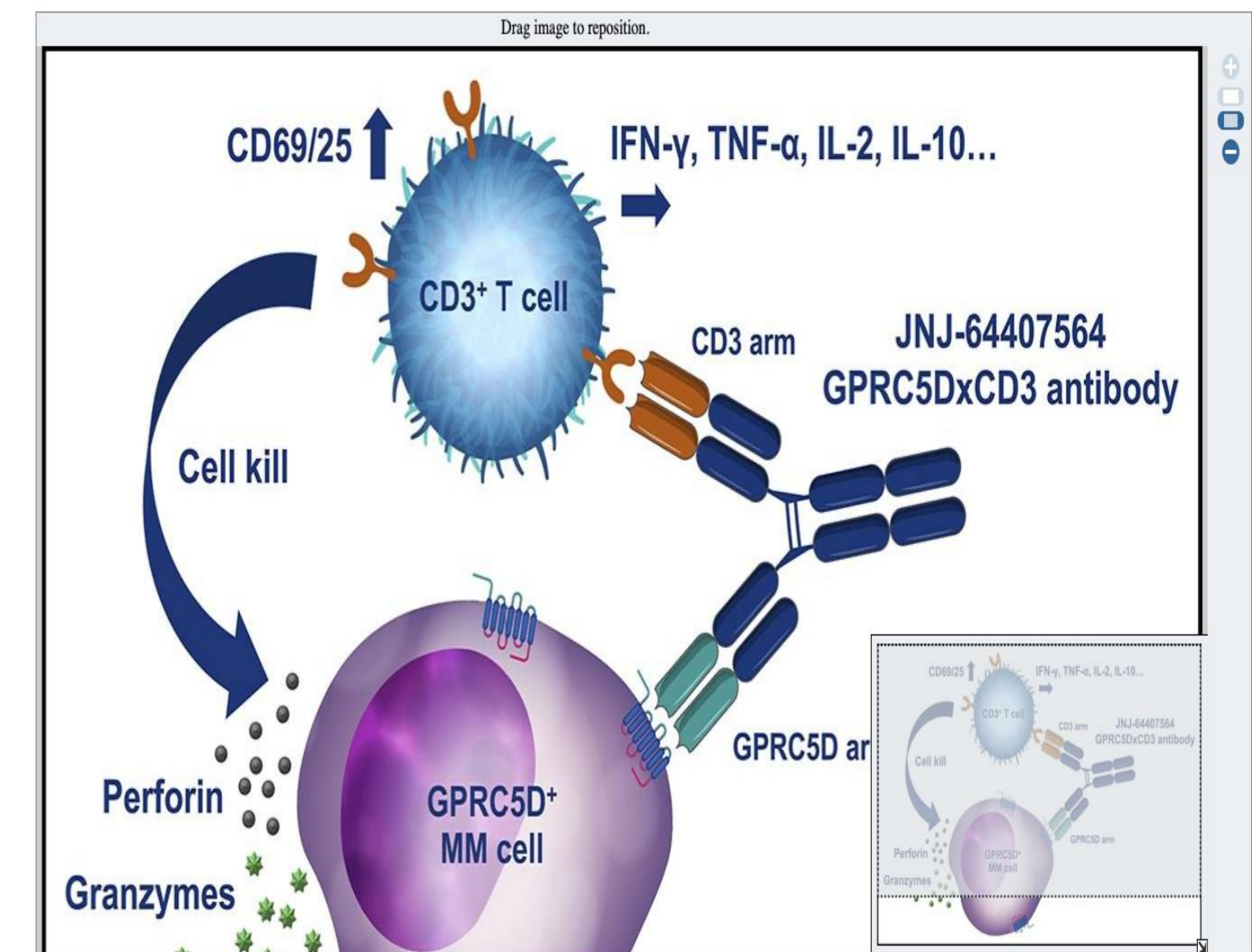
Format 2+1

Configurazione asimetrica per bivalenza
su GPRC5D e monovalenza su CD3

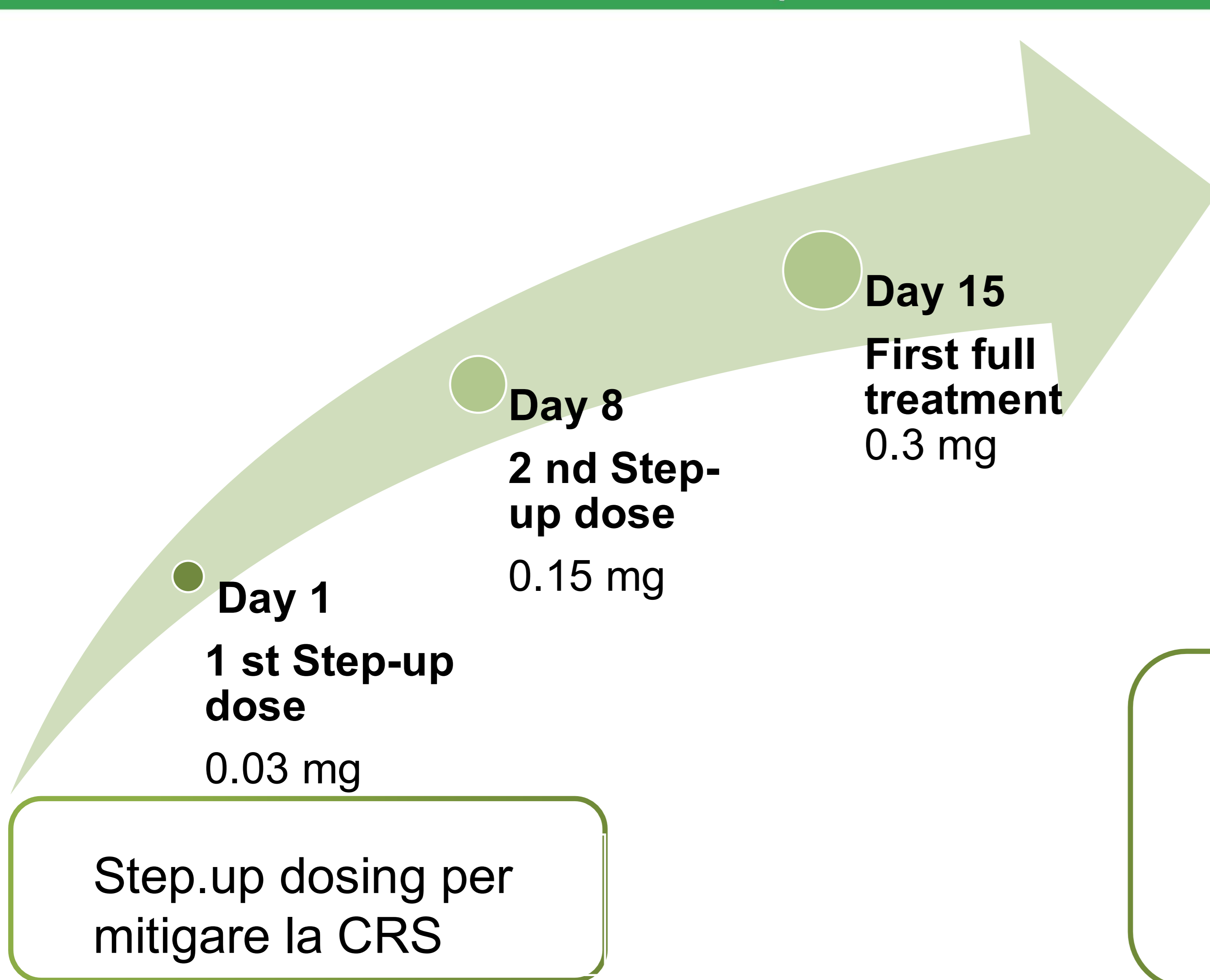


Meccanismo D'azione

Bispecifico T-cell
Engager che lega
GPC5D su
plasmacellule e CD3
su linfociti



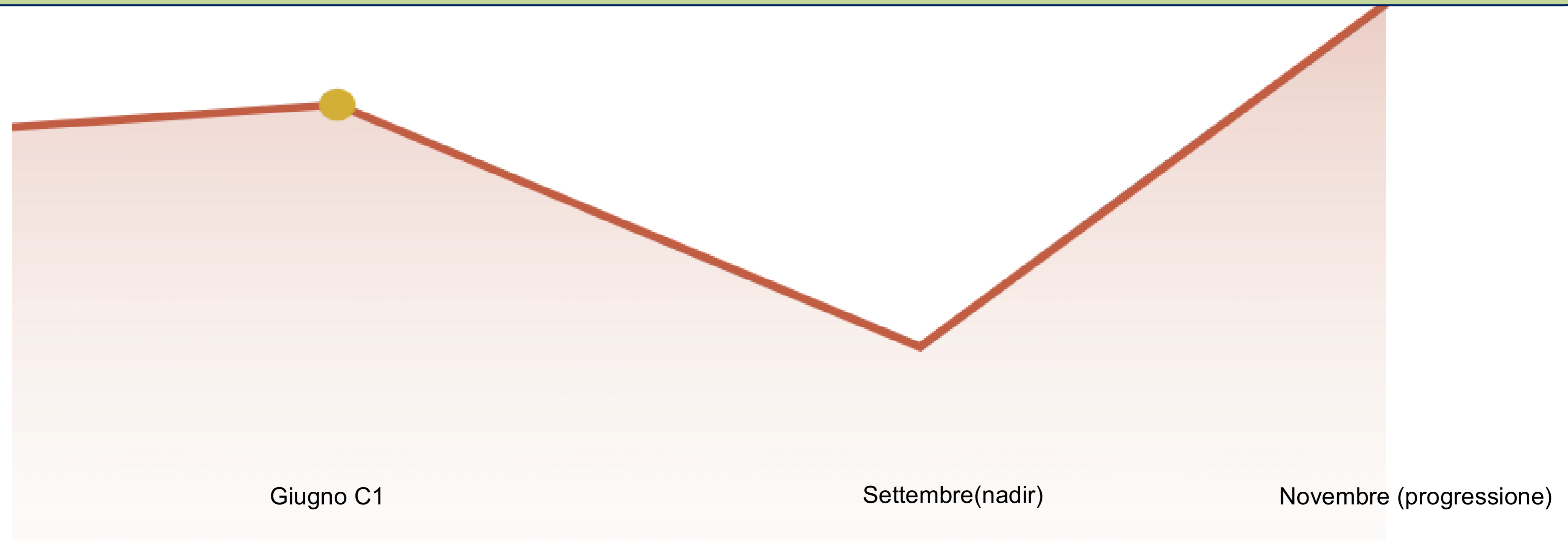
La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma



- ✓ Controllo malattia per 6 mesi, miglioramento ECOG da 1 a 0
- ✓ Effettuati in totale 9 cicli di Forimtamig con cadenza quindicinale (19.06.2023→08.11.2023)

Tossicità:
Disfagia G1 e tossicità annessiale gestite con dietetica e idratazione

Trend risposta: FLC sieriche kappa



- ✓ Decremento biochimico significativo seguito da incremento $> 25\%$ al ciclo 10 rispetto al nadir della risposta
- ✓ Analogo incremento verificatosi al ciclo 9
- ✓ Pertanto dopo 2 somministrazioni coerenti e consecutive si conferma la progressione di malattia



Dicembre 2023: + 28 giorni post discontinuation

- ✓ Condizioni generali discrete
- ✓ ECOG 0
- ✓ Persiste lieve disfagia

Riaffidato all'Ematologia DH
AORN CARDARELLI

A NEW CHAPTER IN PHARMA'S
OLD STORY.

THE UNCHARTED TERRITORY.

Il "Deserto Terapeutico"

Novembre 2023: Progressione Biochimica su Forimtamig.

Il paziente è ora penta-refrattario e dual-target refractory (BCMA e GPRC5D). Quale opzione rimane?

~~CD33~~

~~BCMA (ADC)~~

~~GPRC5D~~

UNDEREXPLOITED
THERAPEUTIC
AREAS.

La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma

VII linea



Bendamustina 70
mg/m²)-Velcade per 6
cicli

Dicembre 2023

Bortezomib
quindicinale in
mantenimento

Giugno 2024

Stabilità clinica e biochimica inaspettata con farmaci 'NON' innovativi per oltre 2 anni



VIII linea: Re-Challenge BCMA (dopo 30 mesi)

Gennaio 2026 dopo la settima recidiva, inizia terapia con **Teclistamab**

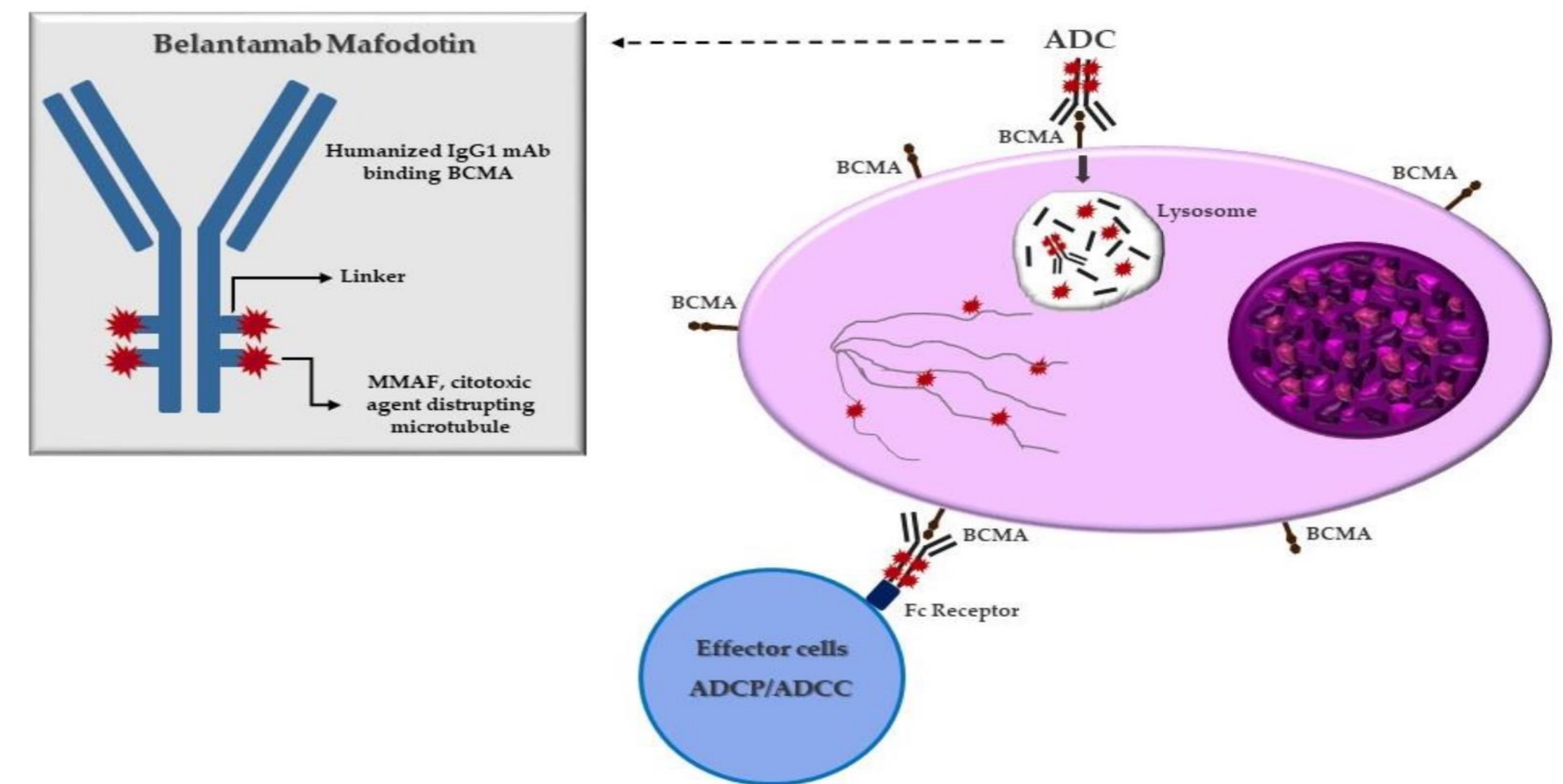
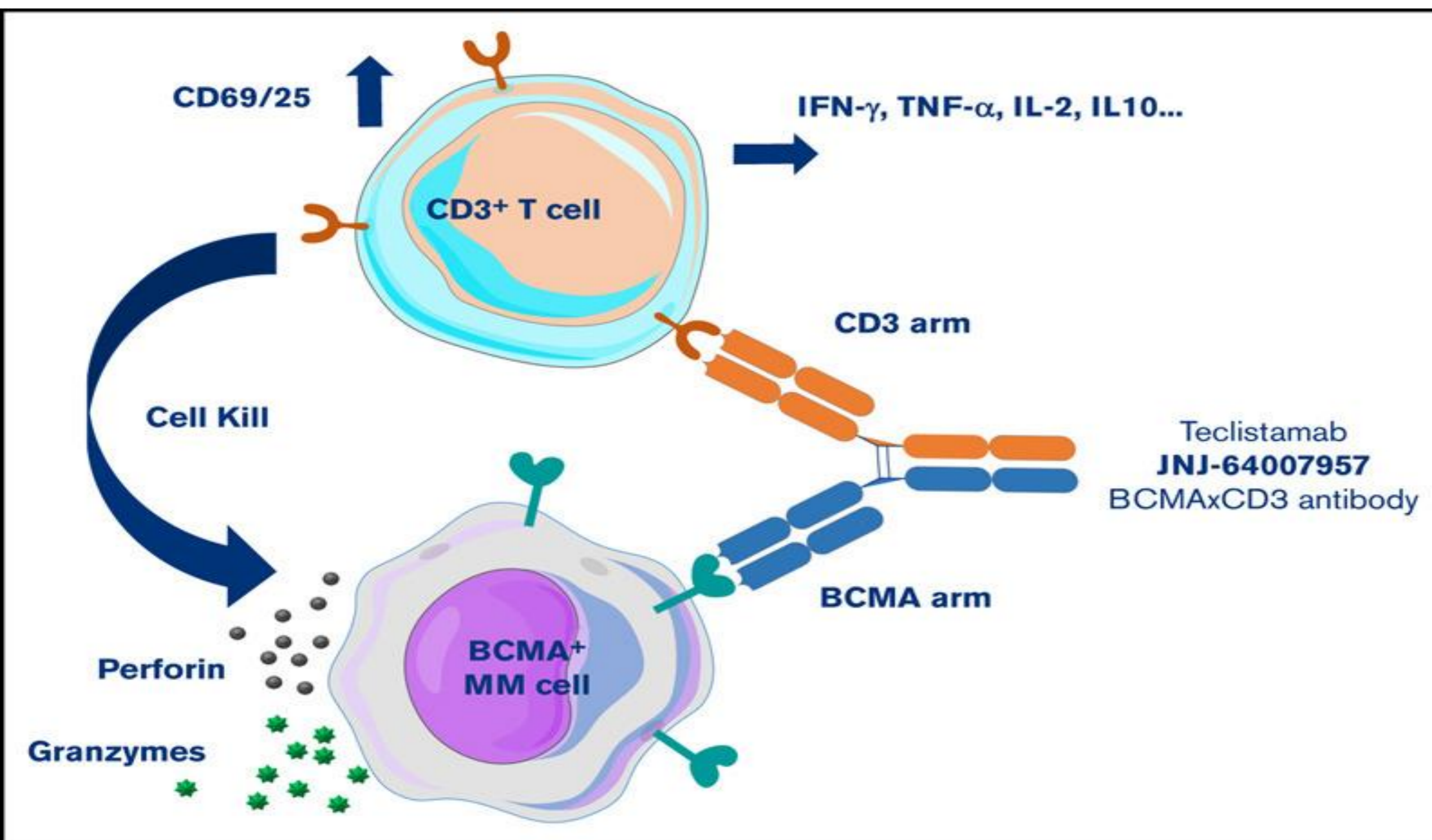


Figure 1. Mechanism of action of belantamab mafodotin. After binding to BCMA on plasmacell, ADC is degraded in the lysosome with release of MMAF that leads to G2/M arrest and caspase 3 dependent apoptosis. Belamaf exerts antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP).

Trend risposta: FLC sieriche kappa

- Novembre 2025:
1570 mg /L
- Gennaio 2026:
253 mg/L
- Maggio 2026:
0.18 mg/L

CM Urinaria kappa

- Novembre 2025 692 mg/L
- Gennaio 2026: 176 mg/L
- Maggio 2026: 6.9 mg/L

- ✓ Ad oggi 14/05/2026 il paziente ha effettuato un totale di **21** Cicli di Teclistamab ed è passato alla **somministrazione quindicinale**
- ✓ Nessuna tossicità
- ✓ Condizioni cliniche discrete

Sequencing BCMA- and GPRC5D-targeting immunotherapies in multiple myeloma: Practical guidance from the European Myeloma Network

Niels W. C. J. van de Donk^{1,2}  | Philippe Moreau³ | Jesus F. San-Miguel⁴ |
Maria-Victoria Mateos⁵ | Meletios A. Dimopoulos^{6,7}  | Sonja Zweegman^{1,2} |
Francesca Gay⁸ | Monika Engelhardt⁹ | Roberto Mina⁸ | Elena Zamagni^{10,11} |
Michel Delforge¹² | Meral Beksac¹³ | Andrew Spencer¹⁴ | Fredrik Schjesvold¹⁵ |
Christoph Driessen¹⁶ | Martin Kaiser¹⁷  | Aurore Perrot¹⁸ | Ralph Wäsch⁹ |
Charlotte L. B. M. Korst^{1,2}  | Annemiek Broijl¹⁹ | Cyrille Touzeau³ |
Salomon Manier²⁰ | Roman Hajek^{21,22} | Jelena Bila²³ | Guldane C. Seval²⁴ |
Michael O'Dwyer²⁵ | Heinz Ludwig²⁶ | Carlos Fernandez de Larrea²⁷  |
Rakesh Popat²⁸ | Pellegrino Musto^{29,30} | Paula Rodriguez-Otero⁴  |
Kwee Yong²⁸ | Marin Kortüm³¹  | Leo Rasche³¹ | Evangelos Terpos⁶ |
Marc S. Raab³² | Mario Boccadoro^{33,34} | Pieter Sonneveld¹⁹ | Hermann Einsele³¹
on behalf of the EMN Guidelines Committee

La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma

TABLE 6 Key recommendations on sequential use of BCMA- and GPRC5D-targeting immunotherapies to improve clinical outcomes of patients with MM.

Sequence of agents	Effect of sequence on second immunotherapy	Mitigation strategies
BCMA ADC→ BCMA CAR T ^a	Substantial decrease in efficacy; underlying mechanisms remain largely unclear; role of antigen escape and target epitope masking?	<ul style="list-style-type: none"> -Use CAR T-cell therapy first in patients who are eligible for CAR T-cell therapy, and ADCs later in the disease course -Alternative therapy with different modes of action to extend the duration (>6 months) between BCMA-targeted therapies
BCMA BsAb→ BCMA CAR T ^a	<ul style="list-style-type: none"> -Substantial decrease in efficacy due to T-cell exhaustion and T-cell skewing, as well as antigen escape -BsAb treatment prior to T-cell apheresis also negatively affects successful CAR T-cell manufacturing 	<ul style="list-style-type: none"> -Use CAR T-cell therapy first in patients who are eligible for CAR T-cell therapy, and BsAbs later in the disease course -Alternative therapy with different modes of action to extend the duration (>6 months) between BCMA-targeted therapies -T-cell collection early in the disease course, before exposure to drugs with a negative impact on T-cell fitness (e.g., BsAbs), should be explored in patients who are expected to be eligible for CAR T-cell therapy at a later stage
GPRC5D BsAb→ BCMA CAR T	GPRC5D-targeting BsAb treatment prior to T-cell apheresis negatively affects successful CAR T-cell manufacturing; bridging therapy with GPRC5D-targeting BsAb can be considered after successful T-cell apheresis	<ul style="list-style-type: none"> -Use CAR T-cell therapy first in patients who are eligible for CAR T-cell therapy, and BsAbs later in the disease course -Avoid GPRC5D-targeting BsAb directly before apheresis -T-cell collection early in the disease course, before exposure to drugs with a negative impact on T-cell fitness, should be explored
BCMA CAR T→ BCMA BsAb ^a	Modest reduction in efficacy, potentially because of long treatment-free interval and low frequency of BCMA loss after BCMA-directed CAR T-cell therapy	<ul style="list-style-type: none"> -BCMA-free interval (>9 months) -Target switch
BCMA ADC→ BCMA BsAb ^a	Reduced duration of response	<ul style="list-style-type: none"> -BCMA-free interval (>9 months) -Target switch
BCMA CAR T/BCMA BsAb→ BCMA ADC ^a	Limited data available from retrospective studies with heavily pretreated MM patients who received single-agent belamaf; some studies show reduced activity of belamaf after previous BCMA-directed therapy, while others show similar activity of belamaf in patients with or without previous BCMA exposure	Target switch

La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma

BCMA ADC/BCMA CAR T → GPRC5D BsAb	Efficacy is not affected	Not applicable
GPRC5D BsAb → BCMA ADC	Limited data available; prior GPRC5D-targeting BsAb appears to have no negative impact on response to belamaf	Not applicable
Retreatment with the same CAR T-cell product	Not effective; development of anti-CAR immune response partly explains why retreatment is generally not effective	Avoid retreatment with the same CAR T-cell product
BCMA CAR T → another BCMA CAR T ^a	Limited data available; sequential use of BCMA-directed CAR T-cell therapies can lead to durable remissions if a different CAR T-cell product is administered	Not applicable
BCMA BsAb → another BCMA BsAb	Very few data available, but seems not effective	Target switch
BCMA BsAb → GPRC5D BsAb, or GPRC5D BsAb → BCMA BsAb	Sequential use of BsAbs targeting alternative antigens is feasible, but the activity of the second BsAb is usually reduced when compared to the efficacy of the first BsAb due to low T-cell numbers and T-cell exhaustion	BsAb-free interval of at least 6 months
BCMA CAR T → GPRC5D CAR T	-Limited data available, but studies with limited patient numbers showed that GPRC5D-directed CAR T-cell therapies have promising activity in patients who were previously treated with BCMA-directed CAR T-cell therapy -Currently no data are available about the efficacy of BCMA-directed CAR T-cell therapy in patients who were previously treated with GPRC5D-directed CAR T-cell therapy	Not applicable
BCMA ADC → GPRC5D CAR T	Limited data available, but studies showed promising activity of GPRC5D-directed CAR T-cell therapy in patients previously treated with belamaf	Not applicable

^aWhen treatment with a second BCMA-targeted therapy is considered, retained target expression should be confirmed by flow cytometry or immunohistochemistry. A limitation of immunohistochemistry or flow cytometry is their inability to identify BCMA mutations. Next to cytogenetic analysis to detect (bi)allelic deletions involving the BCMA locus, implementation of molecular testing with mutation analysis may further aid in optimizing the choice of targeted immunotherapy.

CONCLUSIONI E TAKE HOME MESSAGES

Validità del target GPRC5D: il farmaco ha mostrato un controllo iniziale efficace in una malattia pentarefrattaria

Monitoraggio FLC: Le catene leggere libere rimangono il marker più sensibile per intercettare le recidive di MM micromolecolare in modo tempestivo

Tollerabilità: Nonostante la fragilità del paziente e le pregresse terapie il paziente ha ben tollerato la terapia con Ab bispecifici per ben due volte

Il mantenimento con farmaci classici (Bortezomib- bendamustina) post immunoterapia si è rivelata una strategia vincente

PROSPETTIVE: sequenzialità dei target BCMA--> GPRC5D--> BCMA rappresenta la nuova sfida terapeutica nell'era dell'immunoterapia

> Se si considera un nuovo farmaco anti BCMA, l'eventuale analisi mutazionale del bersaglio con l'implementazione dei test molecolari potrebbe ottimizzare la scelta dell'immunoterapia

THE END? Perhaps...

Se recidiva?

- ✓ Melflufen
- ✓ Mezigdomide
- ✓ Pace
- ✓ Selinexor
- ✓ Talquetamab?
- ✓ BPD, BVD?
- ✓ CAR~~T~~



«Myeloma Unit»
AORN CARDARELLI

Grazie
Stefano Rocco
Salvatore Palmieri

