



Actualités dans le myélome: d'un ASH à l'autre...

M Roussel et L Vincent



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole



PLAN

- 1^{ère} ligne et soins de support – M Roussel
 - Escalade des schémas d'induction et consolidation: 3 voire 4 drogues
 - Renforcement de l'intensification
 - L'entretien et les traitements au long cours
 - Prophylaxies anti infectieuses
 - Biphosphonates
- Rechute – L Vincent
 - MAJ Pollux et ASPIRE
 - Essai OPTIMISMM Poma Vel Dex
 - Essai ARROW K70 x1/sem v K27 x2/sem
 - CAR-T cell BB-2121

ESCALADE DES TRAITEMENTS D'INDUCTION ET DE CONSOLIDATION

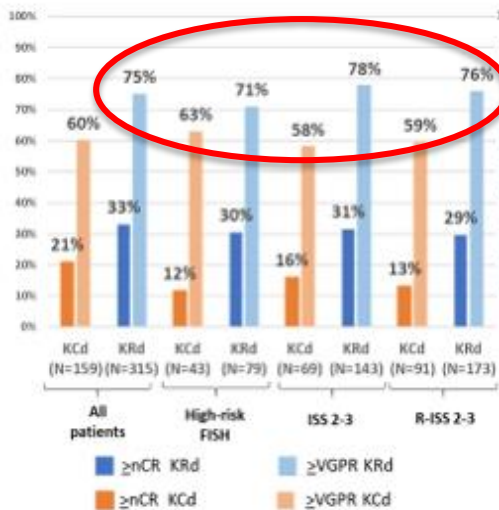
- Associations Inhibiteurs du protéasome et IMiDs
 - Etude Forte: KRD vs KCD
 - Etude SWOG: VRD vs Rd

- Les monoclonaux en première ligne....
 - Etude US: Dara KRd
 - Etude Alcyone: Dara VMP vs VMP
 - Etude Imroz: Isa VRd vs VRd

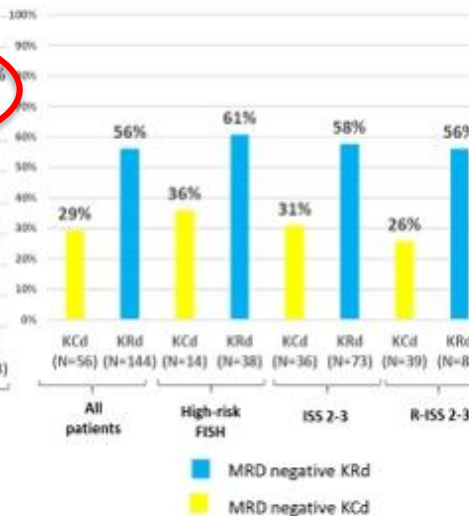
ESCALADE DES TRAITEMENTS D'INDUCTION ET DE CONSOLIDATION

- Etude Forte

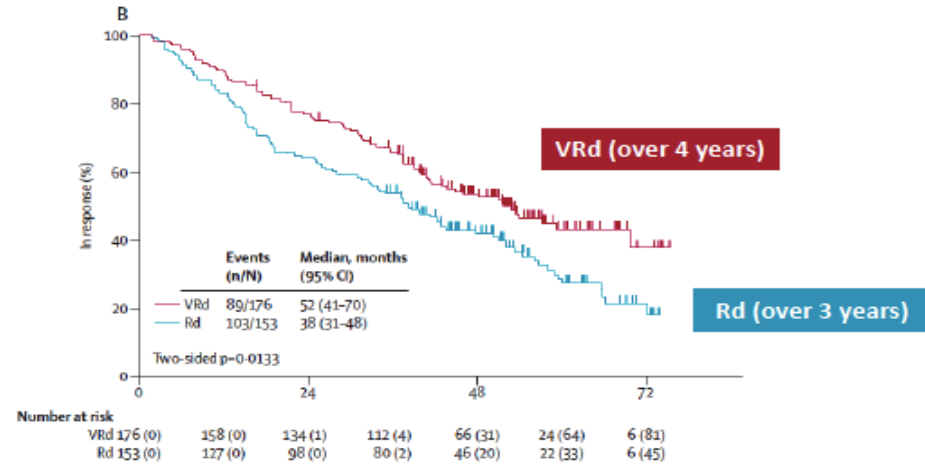
Panel A: Response rate with KRd vs KCd



Panel B: MRD rate with KRd vs KCd



- Etude SWOG



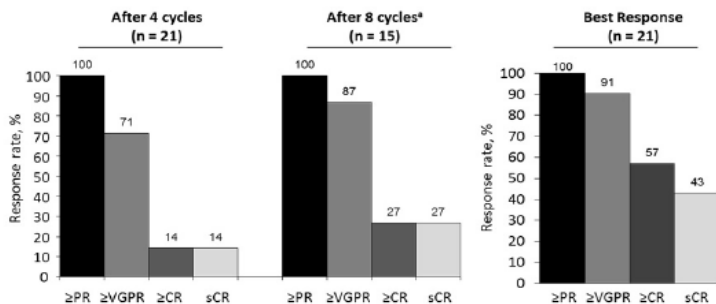
ESCALADE DES TRAITEMENTS D'INDUCTION ET DE CONSOLIDATION

- MMY1001: Dara KRd
- Etude IMROZ: VRD +/- Isatuximab
- Etude Alcyone

ASH 2017

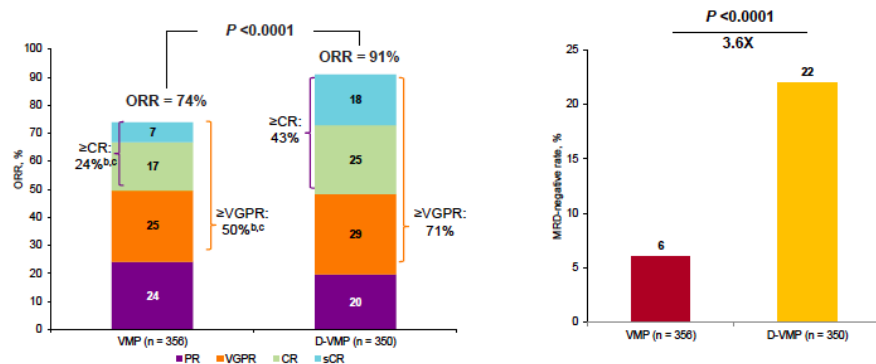
Abstract #3110: Daratumumab (DARA) in Combination with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) in Newly Diagnosed Myeloma

Best confirmed response rates with DARA+KRd



KRd + Dara is effective and safe

Efficacy: ORR^a and MRD (NGS; 10⁻⁵ Threshold)

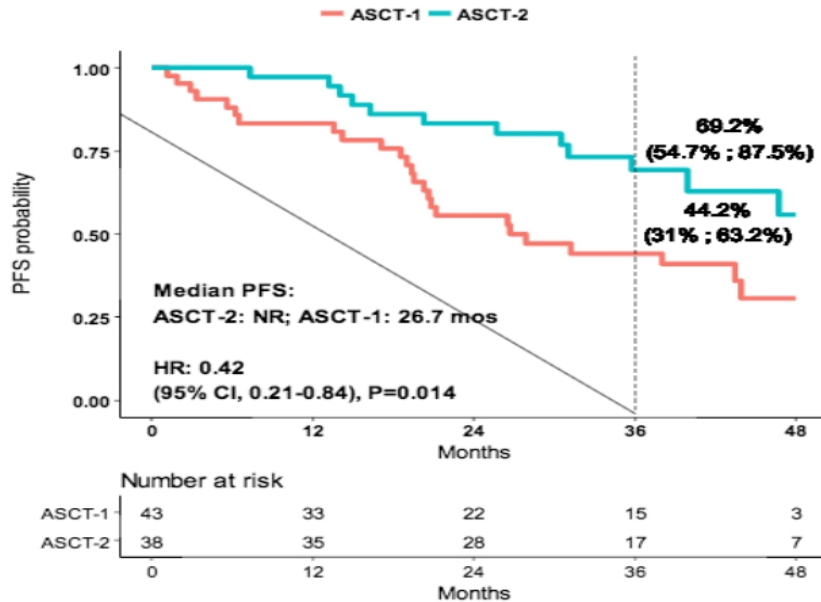


Significantly higher ORR, ≥VGPR, and ≥CR with D-VMP
>3-fold higher MRD-negativity rate with D-VMP

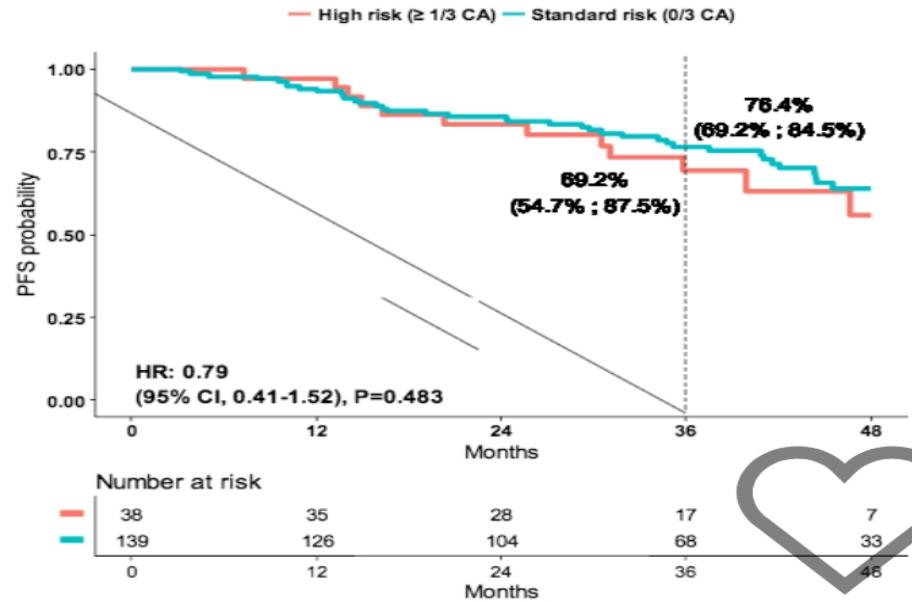
RENFORCEMENT DE L'INTENSIFICATION

PFS by randomization and cytogenetic risk

ASCT-1 vs ASCT-2 by High Risk

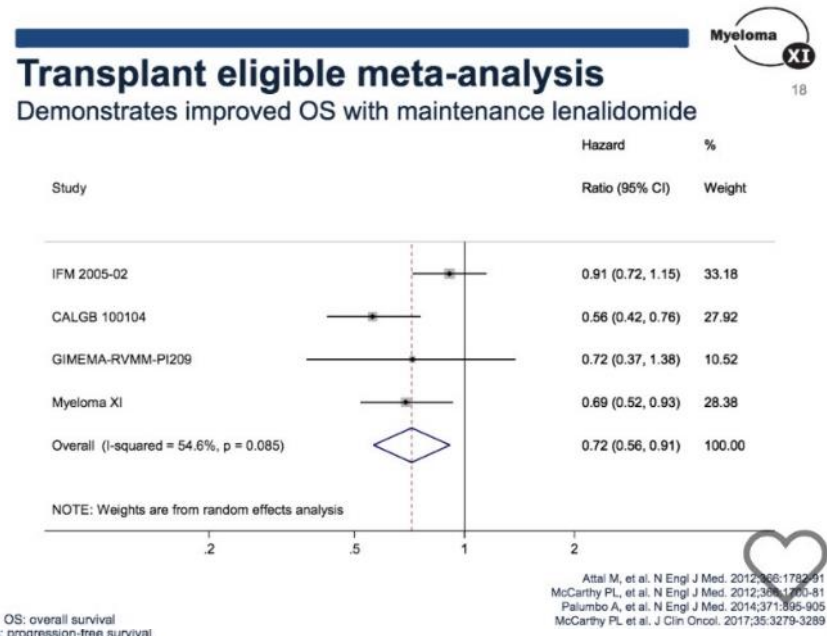
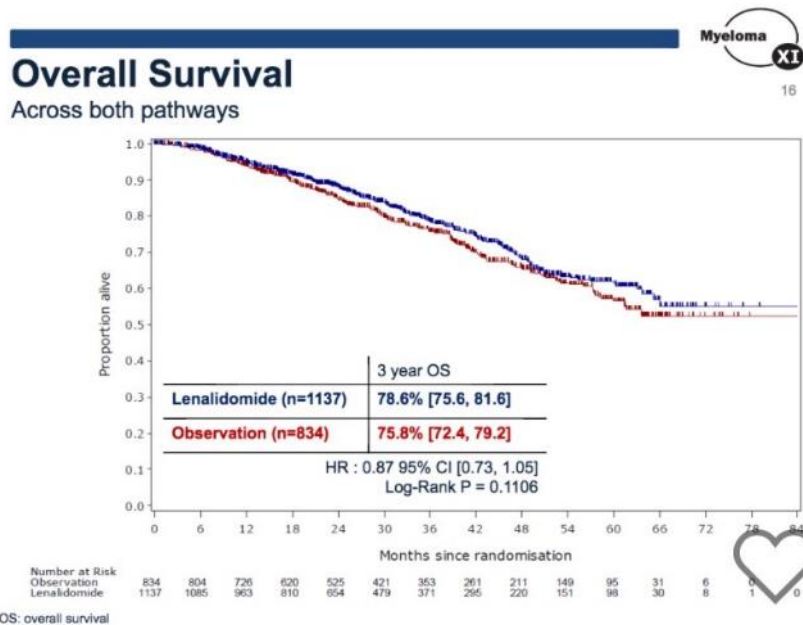


ASCT-2 by Standard or High Risk



ENTRETIEN ET TRAITEMENTS AU LONG COURS

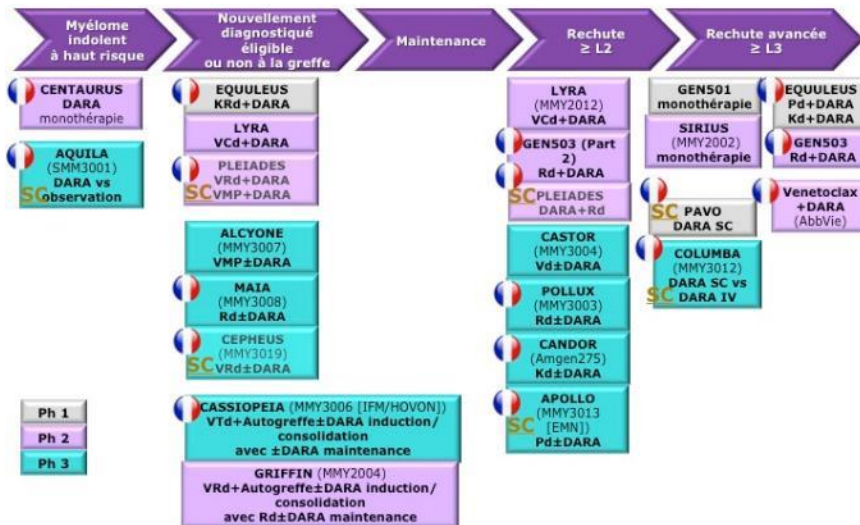
- Revlimid post intensification quel que soit le risque: PFS et OS Myeloma XI



DARATUMUMAB POUR TOUTES LES LIGNES, AU LONG COURS?

Bientôt SC: formulation concentrée et pré-mélangée en 3-5 min

Daratumumab dans le myélome multiple



ClinicalTrials.gov

Groupe 3 (n = 25)
DARA-SC: 1800 mg
rHuPH20: 30 000 U

Possible en 1h30 : 20% dose sur 30 min (200 ml/h) puis le reste sur 60 min (450 ml/h) vol total 550 ml, pas de filter. Barr H et al Leukemia 31/03/18

PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES

- Prophylaxie anti bactérienne par quinolones et Bactrim? Etude TEAMM 2
- Score prédictif du risque infectieux 3-4 ers mois+++

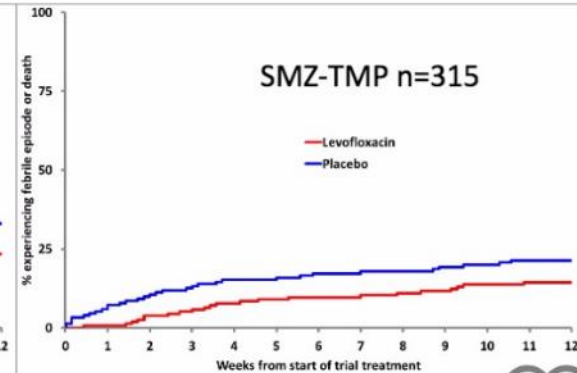
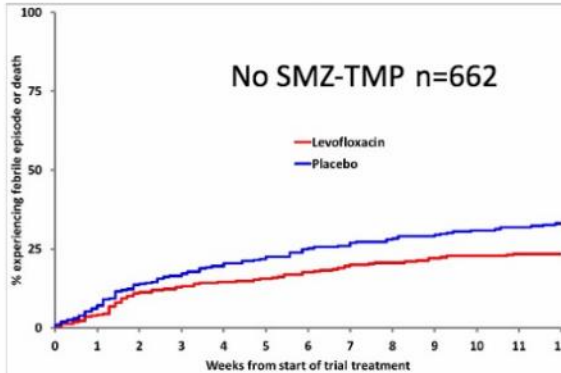
Primary endpoint: time to first event with
of commencing trial treatment

Treatment adjusted for non-randomised *Pneumocystis*
prophylaxis with sulfamethoxazole-trimethoprim (SMZ-TMP)

TEAMM

Event category	Levofloxacin (n=489)
None	394
Febrile episode only*	87
Death only	4
Febrile episode* and death	4
Total events	95 (19%)

p=0.002 in favour of Levofloxacin



*A single oral temperature $\geq 38^{\circ}$ C and that the pati



PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES

- Score prédictif du risque infectieux, 3-4 ers mois++++

Score proposé

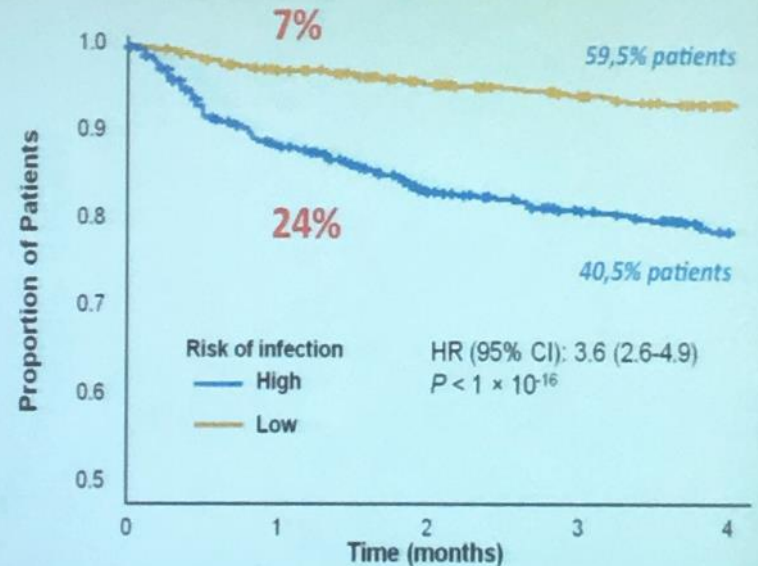
Facteur	Seuil	Points
beta 2	<3 mg/L	-2
	3-6 mg/L	0
	≥6 mg/L	2
LDH	≥200 UI/L	1
Hb	≤11 g/dL	1
ECOG	0	-1
	1	0
	≥1	1

TOTAL des points

-3 à 1 : risque faible

2 à 5 : risque élevé

Score et incidence infection pdt les 4 premiers mois



PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES

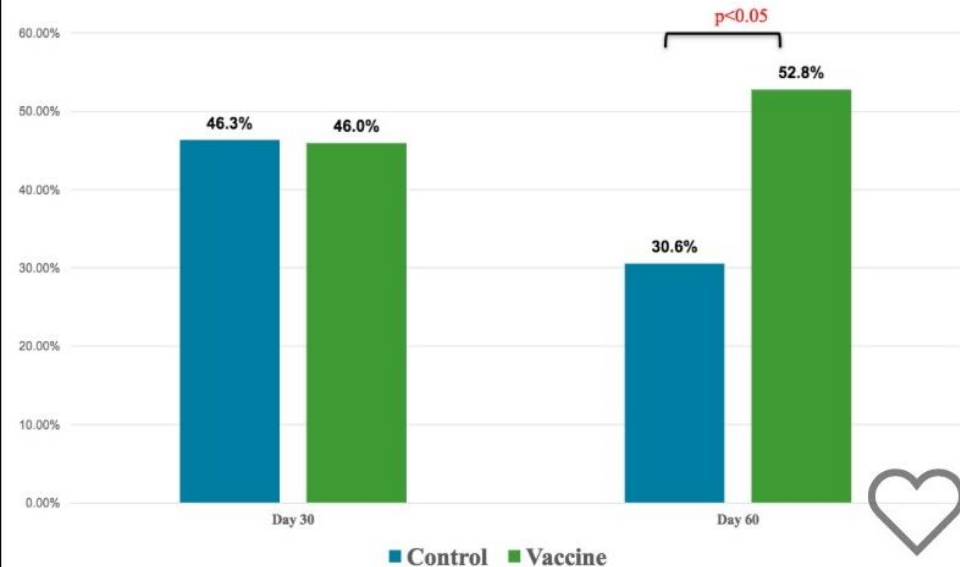
Serologic Responses



Summary



Seroconversion For All Vaccine Strains



- A novel flu vax strategy: 2 doses of HD vaccine separated by 30 days is well tolerated and associated with high rates of seroprotection & seroconversion in plasma cell disorder patients, studied over two flu seasons (2014-2016)
- Serial measurement of antibody titers for the first time in plasma cell disorder patients reveal rapid and significant loss of protective titers during flu seasons
- This vax strategy vs. to S.O.C vax resulted in higher rates of seroprotection at the end of the flu season (mitigating the loss of protective titers)
- Subgroups of patients were identified based on likelihood of serologic response following flu vax:
 - Lower likelihood: older age, male sex, disease remission status worse than partial response, increased prior lines of therapy, and active alkylating agent chemotherapy
 - Higher likelihood: active IVIG therapy, active IMiD therapy
- Additional studies with clinical endpoints are warranted in patients with plasma cell disorders and other related diseases



BIPHOSPHONATES

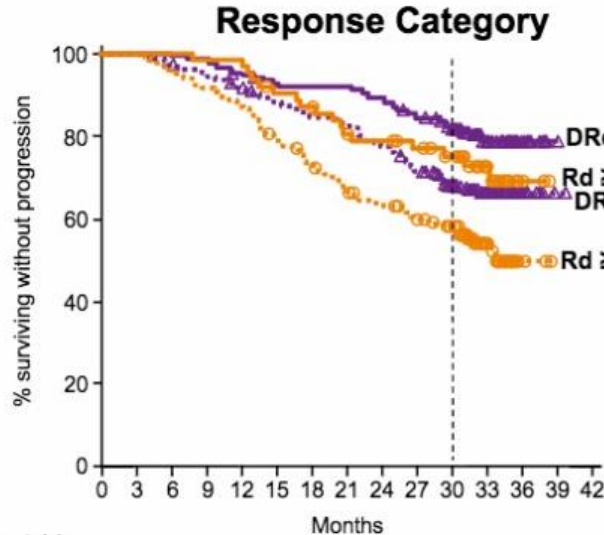
- **Denosumab vs Zometa?** Raje N et al Lancet Oncol 2018; 19: 370–81
- **Recommendations:** Anderson K et al, J Clin Oncol 36:812-818.
- Dosing: patients with estimated creatinine clearance, 30 to 60 mL/min—should receive a reduced dosage of Zoledronic acid. No changes in infusion time or interval are required. Zoledronic acid has not been studied in patients with severe renal impairment and is not recommended for use in these patients.
- Recent data that compare denosumab with zoledronic acid has demonstrated fewer adverse events related to renal toxicity with denosumab, and this may be preferred in patients with compromised renal function.
- Pamidronate 90 mg administered over 4 to 6 hours is recommended for patients with extensive bone disease and existing severe renal impairment—serum creatinine level. 3.0 mg/dL (265 mmol/L) or an estimated creatinine clearance of , 30

Table 1. Estimated Prices for Bone-Modifying Agents in the United States

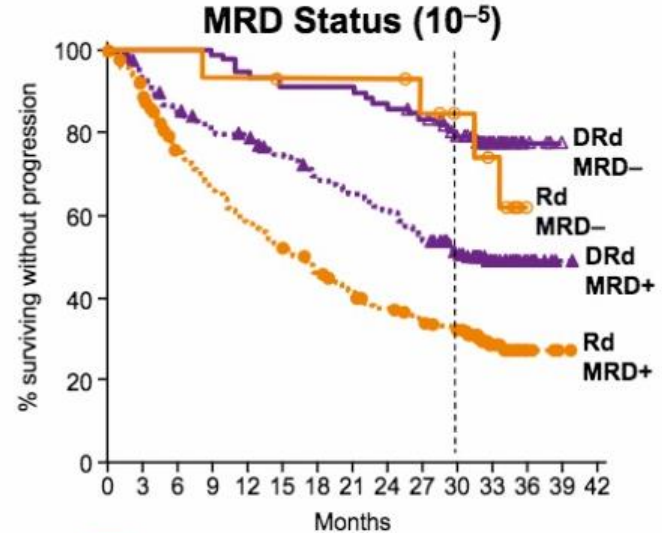
Agent (route)	Dose (mg)	Schedule	Price Per Dose (US dollars)	Total Price Per 1-Year Treatment Cycle (US dollars)
Bisphosphonate				
Pamidronate (intravenous)	90	Delivered over no less than 2 hours every 3 or 4 weeks	\$30.67*	Every-4-weeks price: \$398.71 (\$30.67 × 13)
Zoledronic acid (intravenous)	4	Delivered over no less than 15 minutes every 12 weeks or every 3-4 weeks	\$53.64†	Every-12-weeks price: \$214.56 (\$53.64 × 4) Every-4-weeks price: \$697.37 (\$53.64 × 13)
Monoclonal antibody				
Denosumab (subcutaneous injection)	120	Every 4 weeks	\$1,995.48‡	Every-4-weeks price: \$25,941.24 (\$1,995.48 × 13)

MAJ POLLUX

PFS by Depth of Response



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
DRd \geq CR	154	154	154	151	146	141	140	140	136	127	115	53	12	1	0
Rd \geq CR	62	62	62	61	61	56	53	48	46	43	39	22	3	0	0
DRd \geq VGPR	226	226	220	214	206	195	189	183	173	158	137	62	14	2	0
Rd \geq VGPR	134	134	129	123	117	106	96	87	80	73	66	31	4	0	0

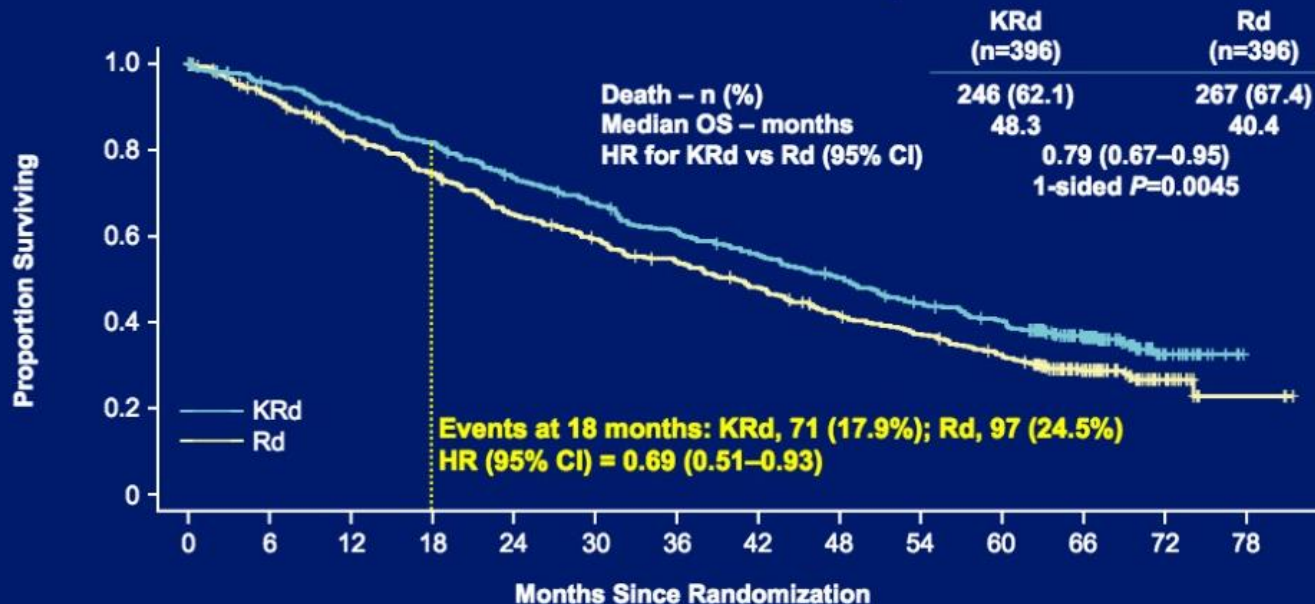


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Rd MRD negative	14	14	14	13	13	12	12	12	12	10	8	6	0	0	0
DRd MRD negative	76	76	76	75	72	69	69	69	66	62	54	26	7	1	0
Rd MRD positive	269	235	192	168	147	131	114	99	88	79	72	30	5	1	0
DRd MRD positive	210	190	173	163	157	145	134	125	117	105	91	41	9	1	0

- Deeper responses were more common on DRd and were associated with longer PFS
- MRD negativity was associated with longer PFS

MAJ ASPIRE

Overall Survival: 7.9-month Median Improvement



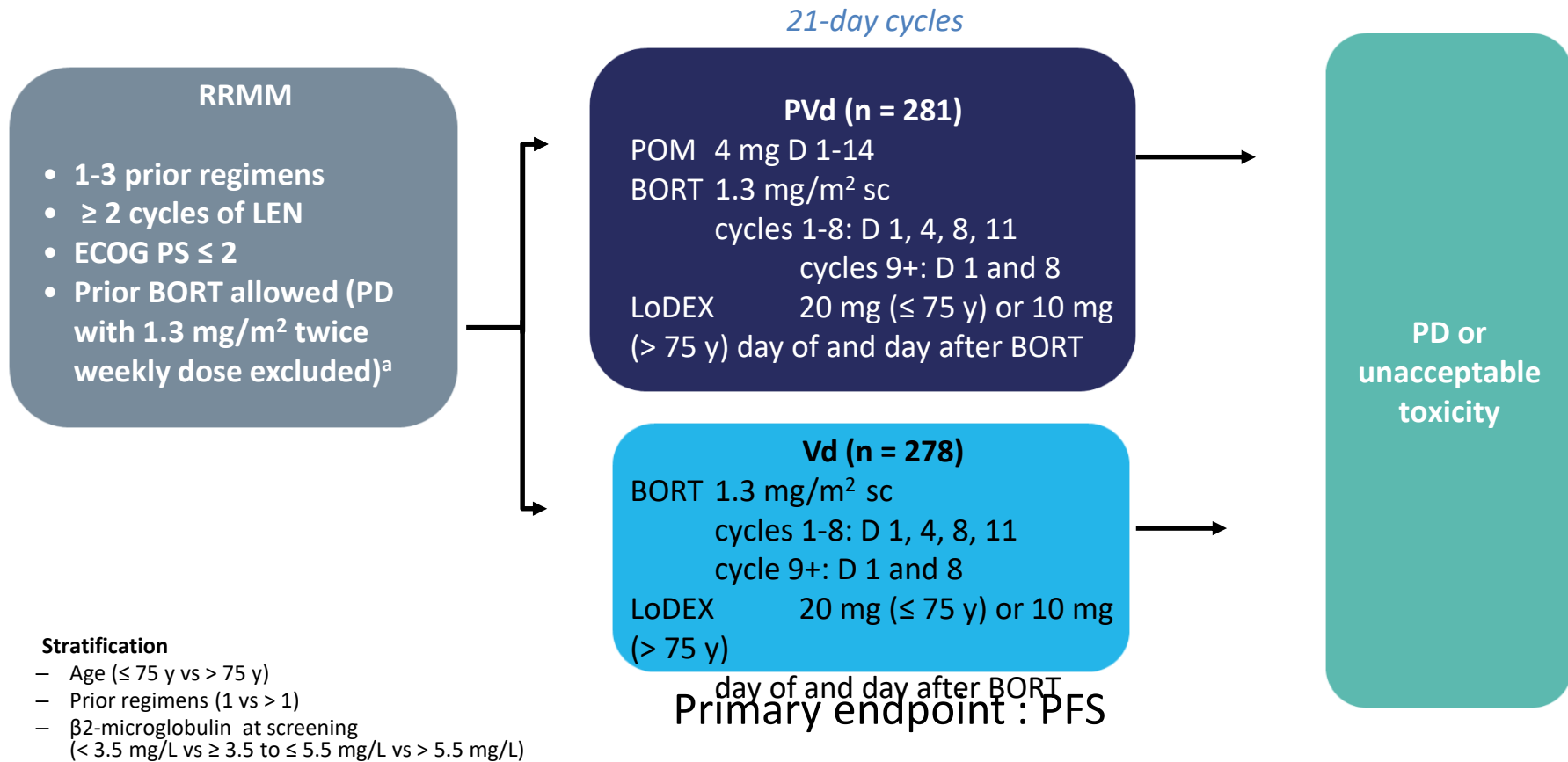
Number of patients at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
KRd	396	369	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	22	0
Rd	396	356	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3

Essai OPTIMISMM

- Essai de phase III
- Poma Vel Dex v Vel Dex
- Chez des patients en rechute déjà exposés au Revlimid

Essai OPTIMISMM design



Essai OPTIMISMM Population

- 70% de réfractaires au Rev (100% exposés)
- 10% de réfractaires au Velcade (60% exposés)
- Médiane : 2 lignes antérieures
- Temps médian depuis le diag : un peu + de 4 ans

Essai OPTIMISMM

Résultat du bras PVD

- Suivi médian : 15.9 mois
- Taux de réponses : 82% (52% > TBRP)
- Durée médiane de traitement : 8.8 mois
- PFS médiane : 11.2 mois
- PFS médiane si en 2ème ligne : 20.7 mois

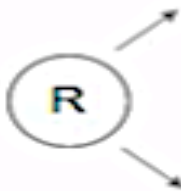
Essai ARROW

- Intérêt du Carfilzomib en 1 fois par sem ?
- 27 mg/m² x2/sem (J1-J2 J8-J9 J15-J16)
- v 70 mg/m² x1/sem (J1 J8 J15)

Étude A.R.R.O.W. (1)

Schéma de l'étude

- Myélome en rechute
- 2 à 3 lignes de traitements
- Ayant déjà reçu un inhibiteur du protéasome et un IMiD
- PS 0-1
- Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/mn
(n = 478)



Cycles de 28 jours

**Bras A : une injection
par semaine**

**Carfilzomib : 70 mg/m² +
dexaméthasone**

Bras B : 2 injections par semaine

**Carfilzomib : 27 mg/m² +
dexaméthasone**

Critère de jugement principal : SSP

Essai ARROW - Population

- Médiane 2.5 lignes antérieures (1 à 3)
 - Velcade réfractaire 42% (100% exposés)
 - Revlimid (84% exposé)

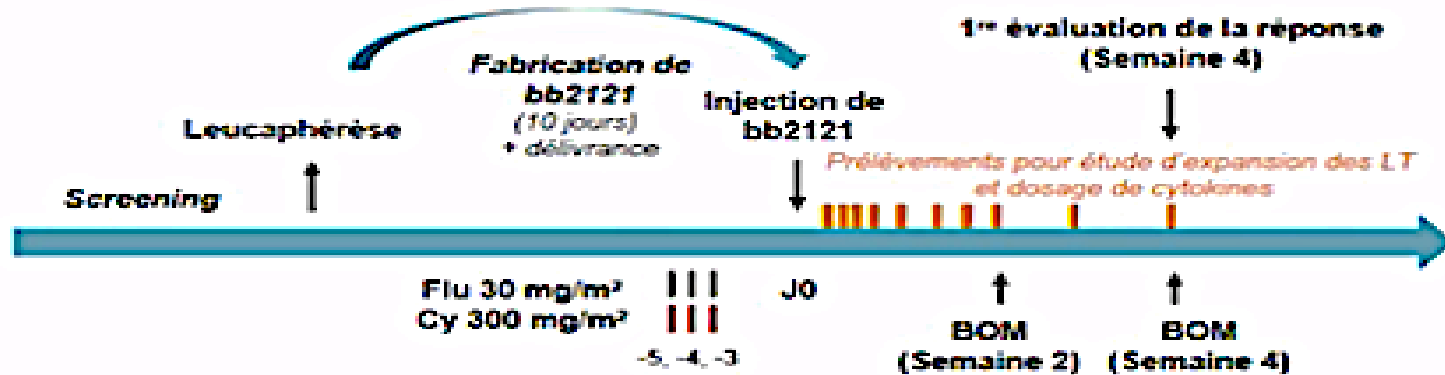
Essai ARROW - Résultats

- Taux de réponse
 - 70 x 1 : 63%
 - 27 x 2 : 41%
- PFS
 - 70 x 1 : 11.2 mois
 - 27 x 2 : 7.6 mois
- Toxicité comparable

CAR T cells BB21-21

- Essai de phase 1
- CAR T de 2ème génération
- Cible : BCMA
- Molécule de costimulation 4-1BB
 - Moins de toxicité aiguë que CD28
 - Plus longue persistance de la CAR-T

BB21-21 Design



Phase d'escalade de dose (n = 21)

Expression de BCMA \geq 50 %

50×10^6

150×10^6

450×10^6

800×10^6

Phase d'expansion (n = 22)

Expression de BCMA < 50 % (n = 10)

Expression de BCMA \geq 50 % (n = 12)

Dose range : $150-450 \times 10^6$ CAR+ cells

BB21-21 Population

- 43 patients :
 - 21 patients dans la phase d'escalade de dose
 - 22 dans la phase d'expansion
- Patients très lourdement pré-traités
 - médiane 7 lignes antérieures

BB21-21 Résultats

- Effet dose / réponse
- Pas de corrélation avec le niveau d'expression de BCMA
- Chez les 18 patients de la phase d'escalade de dose ayant reçu entre 300 et 800 10^6 CAR-T /kg
 - 95% de réponses dont 50% de RC ou RCnc
- Sur l'ensemble de la cohorte :
 - 16 cas de MRD neg avec PFS 18 mois
 - PFS médiane 12 mois

BB21-21 Tolérance

- Neurotoxicité : 1 cas de grade 3
- CRS : 63% mais slt 2 cas de grades 3 résolus en 24h

Conclusions Myélome

- 1^{ère} ligne et soins de support
 - Schémas d'induction et consolidation à 3 voire 4 drogues, entretien et traitements au long cours validés
 - Retour de la double autogreffe ?
 - score de risque infectieux, antibioprophylaxie au minimum les 4ers mois
 - Winter is coming....boost anti grippe?
 - Zometa mensuel ou tous les 3 mois, denosumab si insuf rénale...mais à quel cout?
- Rechute
 - Intérêt d'utiliser le pomalidomide dex en association
 - avec le cyclophosphamide
 - avec le bortezomib
 - et peut-être plus tard avec carfilzomib ou daratumumab
 - Dose de carfilzomib monothérapie optimale toujours incertaine :
 - 56 x 2 (AMM)
 - 70 x 1 (Essai ARROW)
 - 1^{er} patients traités par CAR-T BB21-21 en France :
 - Essai KarMMA ouvert à Lille et Nantes