

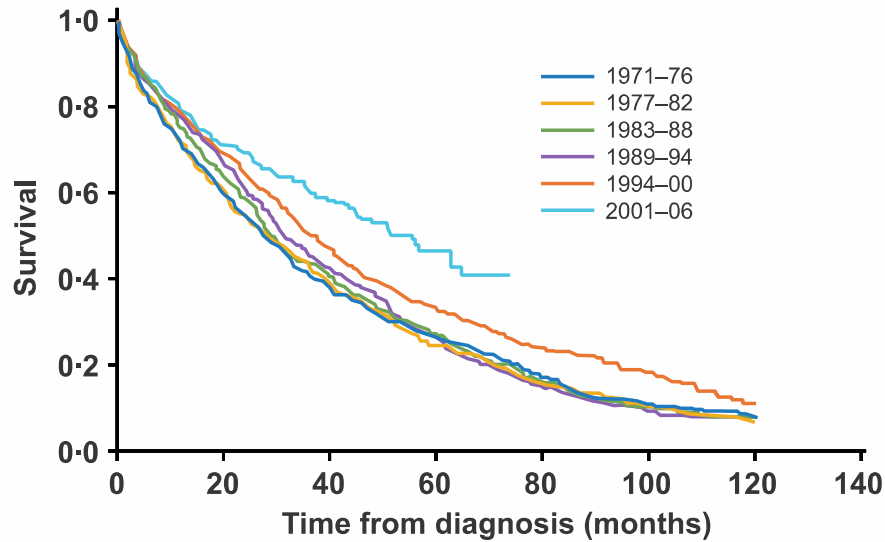
Daratumumab: anticorps monoclonal anti CD38 pour le traitement du myélome multiple

Dr Cyrille Touzeau

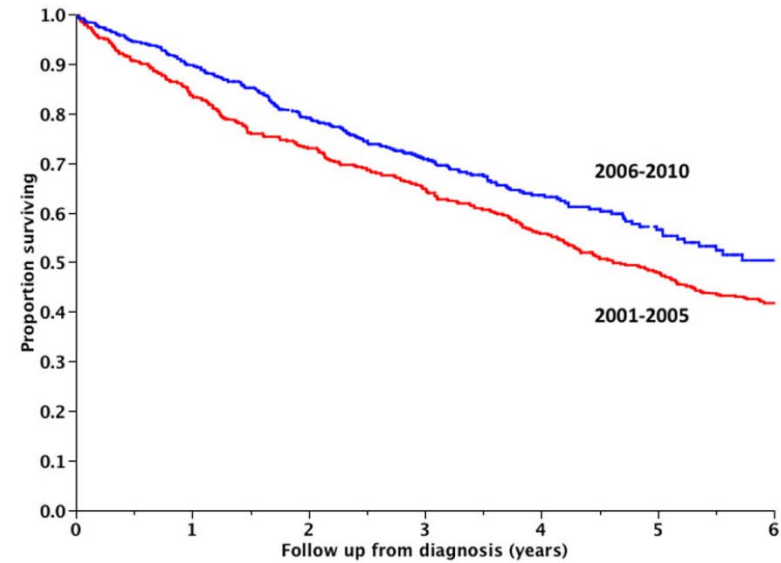
Service d'hématologie clinique
CHU de Nantes, France



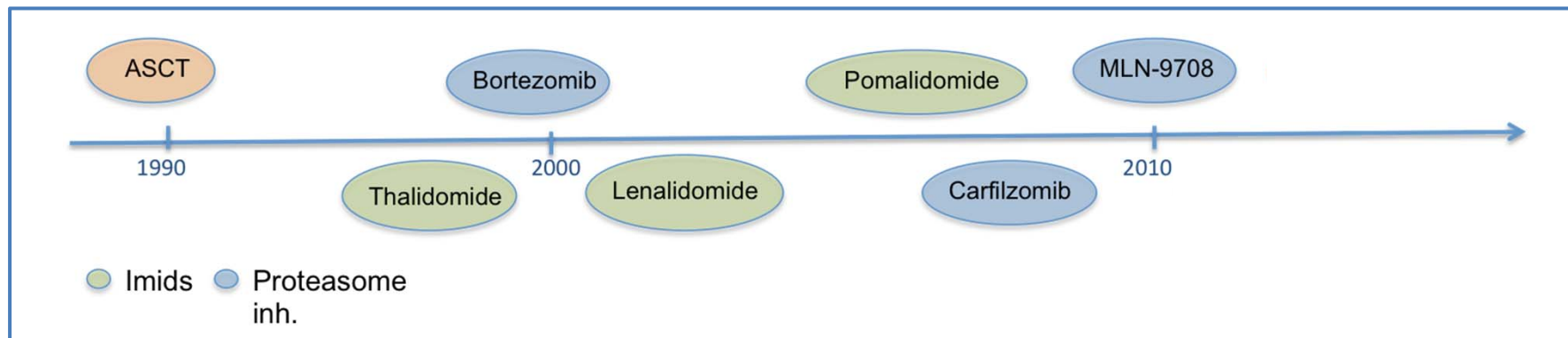
La survie des patients atteints de myélome a doublé au cours des 20 dernières années



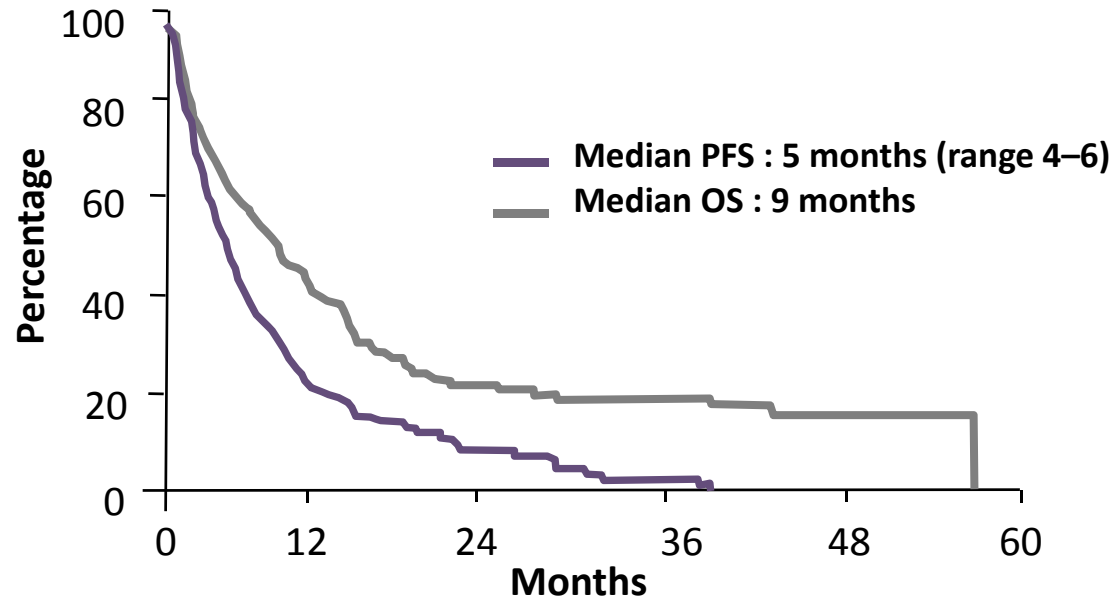
Richardson et al. Br J Haematol 2011



Kumar et al. Leukemia 2013



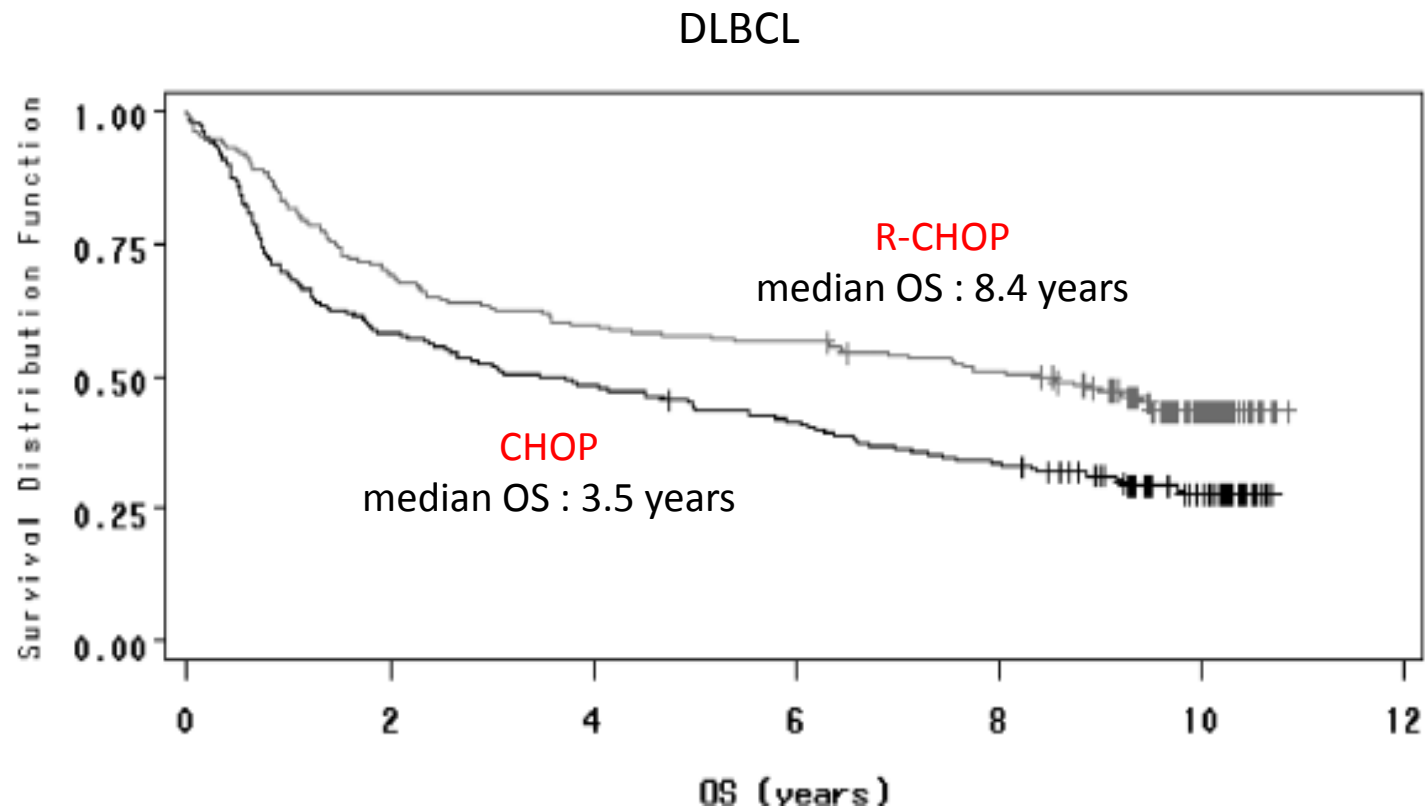
Le pronostic des patients réfractaires aux inhibiteurs du protéasome et aux ImiDs est sombre



Kumar et al. Leukemia 2012

-> de nouvelles classes thérapeutiques sont nécessaires

Le RITUXIMAB a transformé le pronostic des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B



Le RITUXIMAB dans les hémopathies lymphoïdes B : les clés du succès

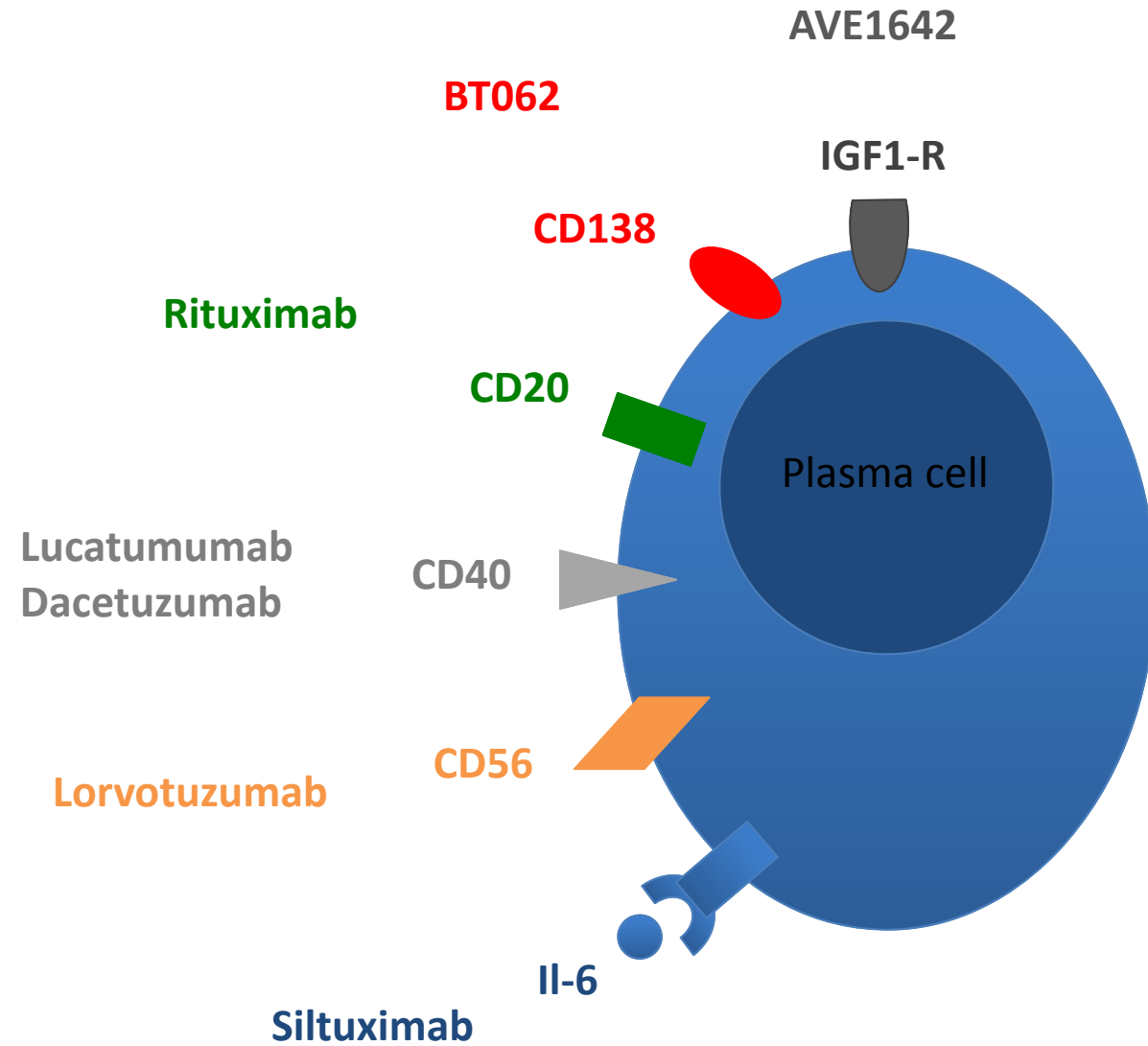
- **Cible (CD20) fortement exprimée**
- **Bénéfice en PFS et en OS : folliculaire/DLBCL/Burkitt/LAL**
- **Bonne tolérance / Faisable chez les patients âgés/fragile**
- **Rechute / Première ligne / maintenance**
- **Retraitement possible**
- **Pas de toxicité à long terme**
- **Administration SC SubQ**

Le RITUXIMAB dans les hémopathies lymphoïdes B : les clés du succès

- **Cible (CD20) fortement exprimée**
- **Bénéfice en PFS et en OS : folliculaire/DLBCL/Burkitt/LAL**
- **Bonne tolérance / Faisable chez les patients âgés/fragile**
- **Rechute / Première ligne / maintenance**
- **Retraitement possible**
- **Pas de toxicité à long terme**
- **Administration SC SubQ**

**La “quête du Graal”
pour la communauté du myélome**

Cibles antigéniques explorées dans le multiple

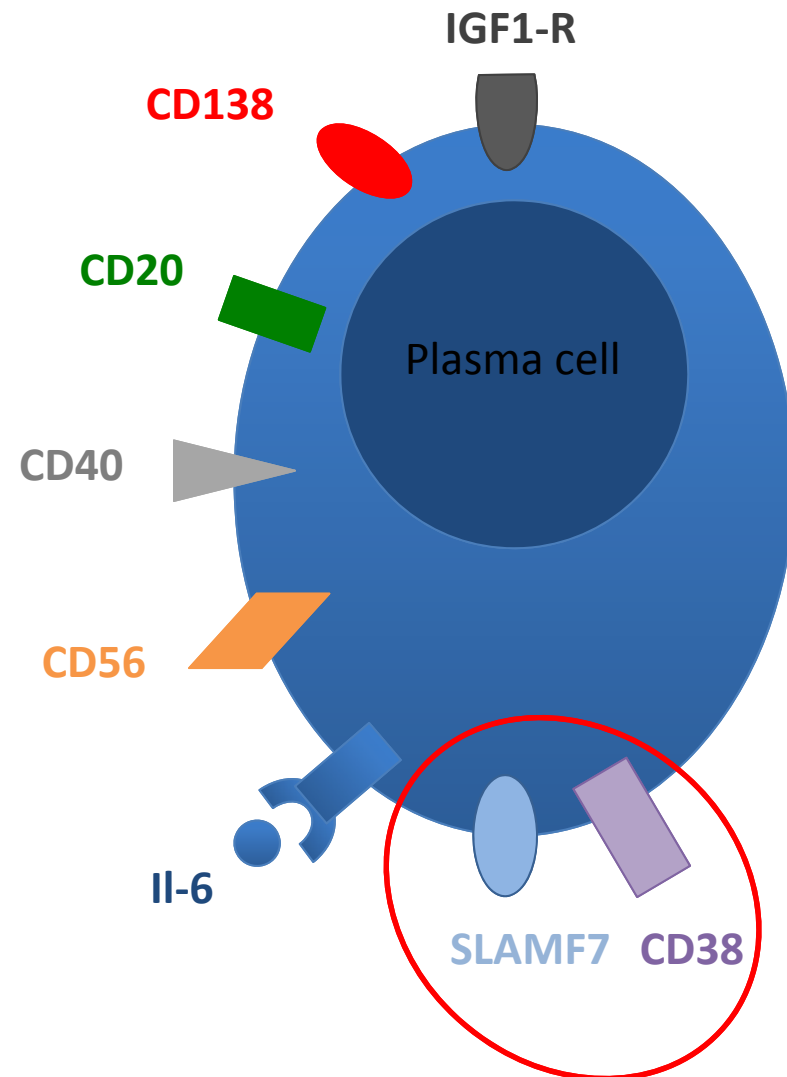


Cibles antigéniques explorées dans le multiple

Heureusement...

Elotuzumab, ciblant SLAMF7

Daratumumab, ciblant CD38



Le CD38

- **Glycoprotéine transmembranaire de Type II**

- **Fortement exprimée par les plasmocytes**

mais aussi par :

- tissus hématopoïétiques (précurseurs, Ly T, Ly B, cellules myéloïdes)
- tissus non-hématopoïétiques (i.e cerveau, pancréas, muscle)

- **Fonctions du CD38 :**

régule le flux du calcium intracellulaire
prolifération, différentiation, adhésion leucocytes

Anticorps monoclonaux anti CD38

Chimérique :

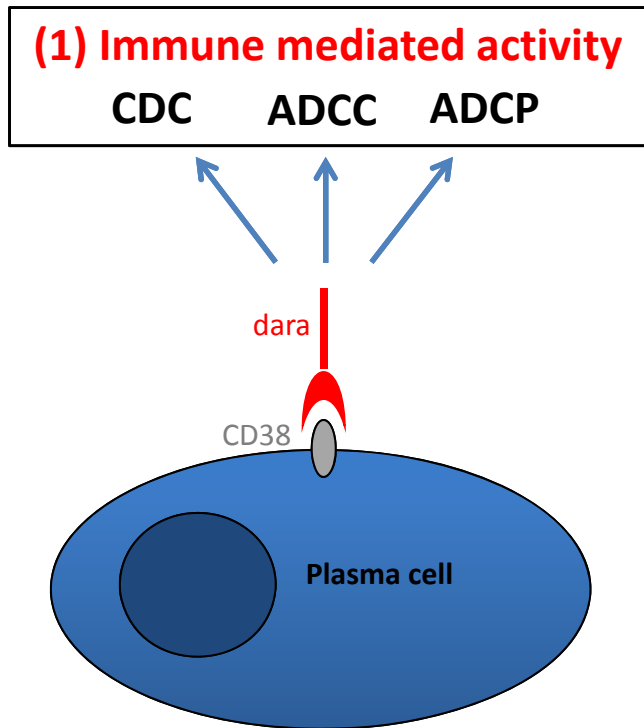
Isatuximab (SAR650984)

Fully human:

Daratumumab (DARA)

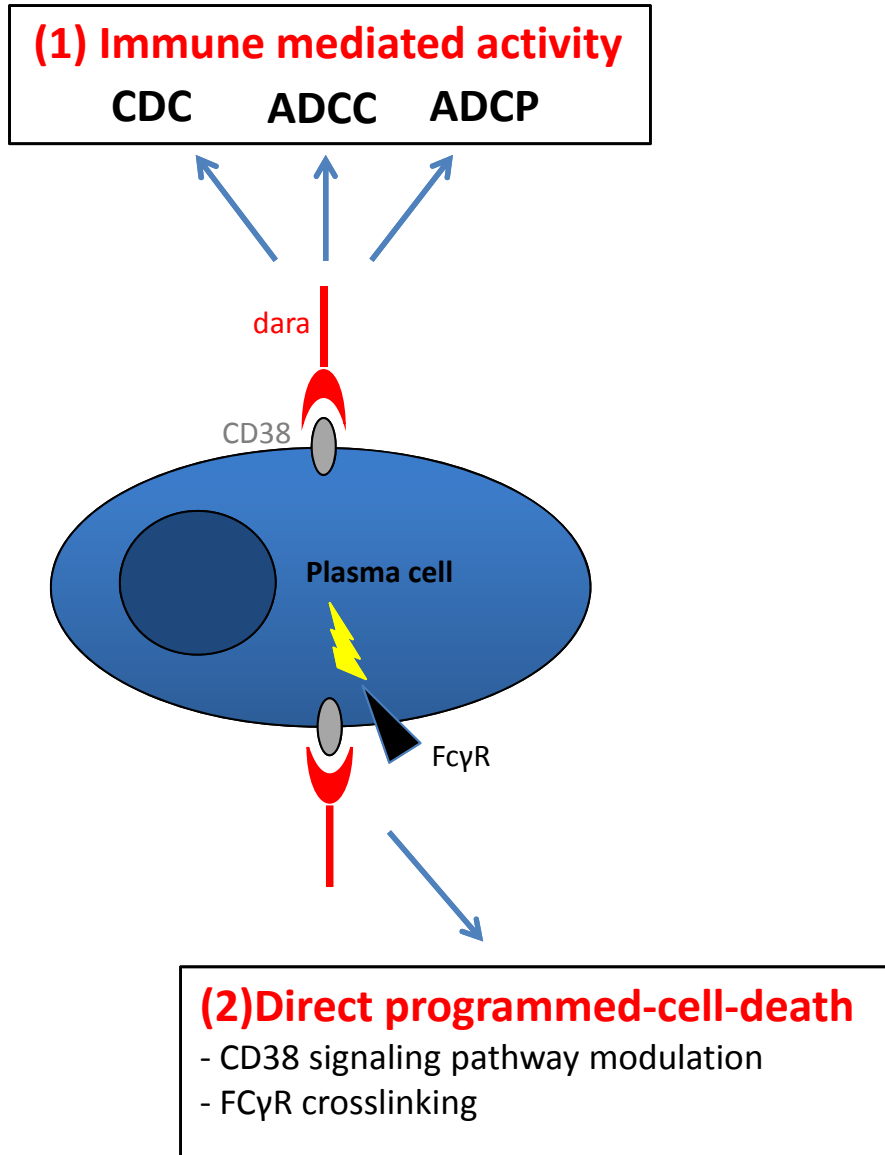
MOR202 (MOR)

DARATUMUMAB : mécanismes d'action



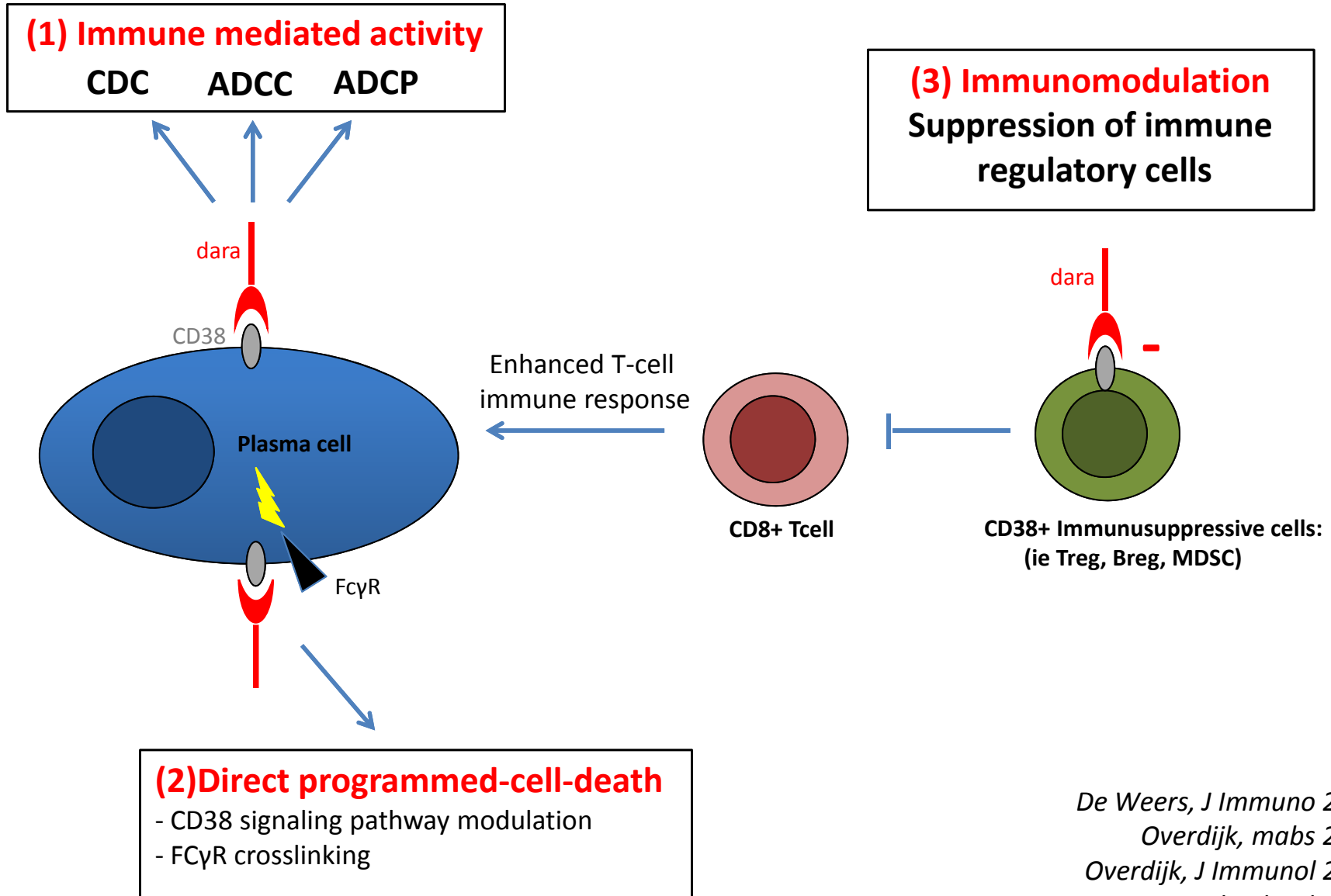
De Weers, J Immuno 2011
Overdijk, mabs 2015
Overdijk, J Immunol 2016
Krejci, Blood 2016

DARATUMUMAB : mécanismes d'action



De Weers, J Immuno 2011
Overdijk, mabs 2015
Overdijk, J Immunol 2016
Krejci, Blood 2016

DARATUMUMAB : mécanismes d'action



De Weers, *J Immuno* 2011
Overdijk, *mabs* 2015
Overdijk, *J Immunol* 2016
Krejci, *Blood* 2016

Développement clinique du DARATUMUMAB dans le myélome multiple

Myélome très avancé

- **GEN 501** : Phase 1 escalade de dose (Lokhorst, NEJM 2015)
- **SIRIUS** : Phase 2 (Lonial, Lancet 2016)

Myélome en rechute (1 à 3 lignes antérieures)

- **CASTOR** : Phase 3 Vd versus DVd (Palumbo, NEJM 2016)
- **POLLUX** : Phase 3 Rd versus DRd (Dimopoulos, NEJM 2016)

Première ligne

- **CASSIOPEA, MAIA, ALCYONE, CENTAURUS ...** (en cours)

DARATUMUMAB monothérapie : étude GEN 501

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma

- **Part 1: phase 1, escalade de dose, schéma 3 + 3**

32 patients, dara IV, hebdo pendant 8 semaines

0.005 -> 0.05 -> 0.1 -> 0.5 -> ... -> 4.0 -> 8.0 -> 16.0 -> 24.0 mg/kg

MTD non atteinte

- **Part 2: daratumumab IV 16 mg/kg (n=42)**

médiane de 4 traitements antérieurs

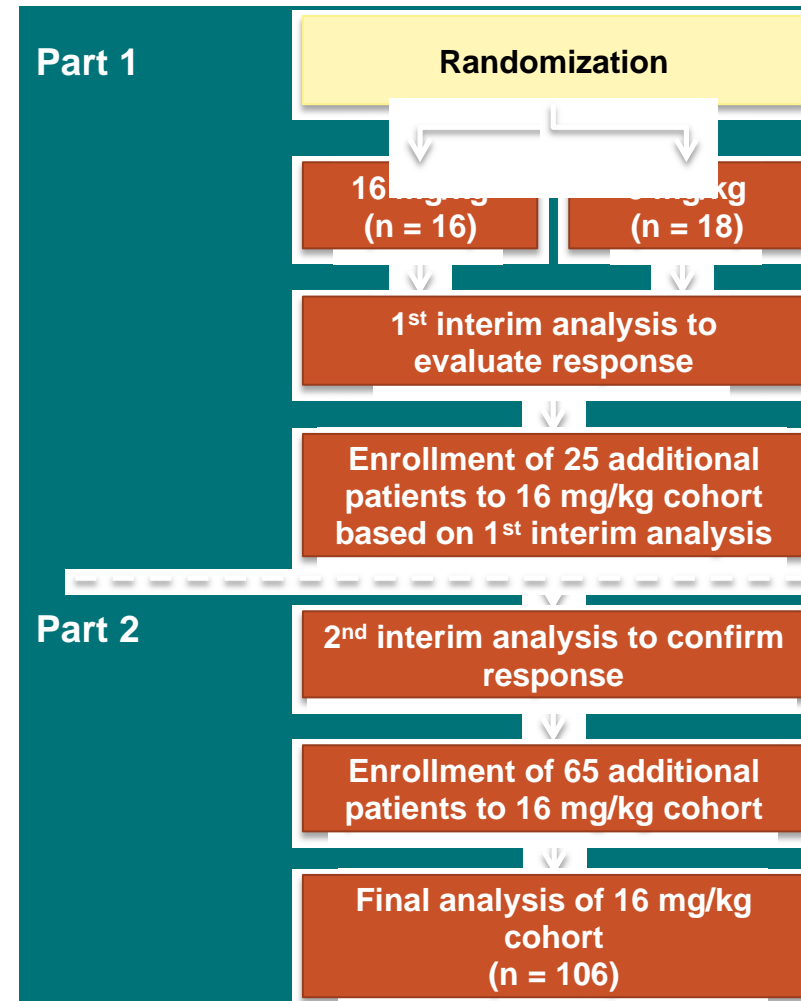
Taux de réponse global = 36%

Pour la première fois, un anticorps monoclonal a démontré une efficacité clinique en monothérapie dans le myélome

DARATUMUMAB monothérapie : étude SIRIUS

DESIGN DE L'ETUDE

- Phase 2
- Part 1: patients randomisés 1:1
dara 8 or 16 mg/kg
 - hebdo pdt 2 mois
 - toutes les 2 sem pdt 4 mois
 - Mensuel jusqu'Qà progression
- Analyse intermédiaire :
dose recommandée = 16 mg/kg
- **En tout, 106 patients ont été traités à la dose de 16 mg/kg**



DARATUMUMAB monothérapie : étude SIRIUS

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Demographics (n = 106)			
Median (range) age, y	63.5 (31–84)	Renal function (CrCl), n %	
Age ≥75 y, n (%)	12 (11)	≥60 mL/min	60 (57)
		<60 mL/min	46 (43)
ISS staging, n (%)		ECOG score	
I	26 (25)	0	29 (27)
II	40 (38)	1	69 (65)
III	40 (38)	2	8 (8)
High risk cytogenetics, n (%)	20 (19)		
Prior therapies (n = 106)			
Median (range) number of prior therapies	5 (2–14)	>3 lines of prior therapy, n (%)	87 (82)
Prior chemotherapy	106 (100)	Prior IMiD, n (%)	106 (100)
Alkylating agents, n (%)	106 (100)	LEN	105 (99)
Anthracyclines	55 (52)	POM	67 (63)
		THAL	47 (44)
Prior ASCT, n (%)	85 (80)	Prior PI, n (%)	106 (100)
		BORT	105 (99)
		CARF	53 (50)

CrCl, creatinine clearance; ISS, International Staging System; LEN, lenalidomide; POM, pomalidomide; THAL, thalidomide; ASCT, autologous stem cell transplantation; BORT, bortezomib; CARF, carfilzomib.

DARATUMUMAB monothérapie : étude SIRIUS

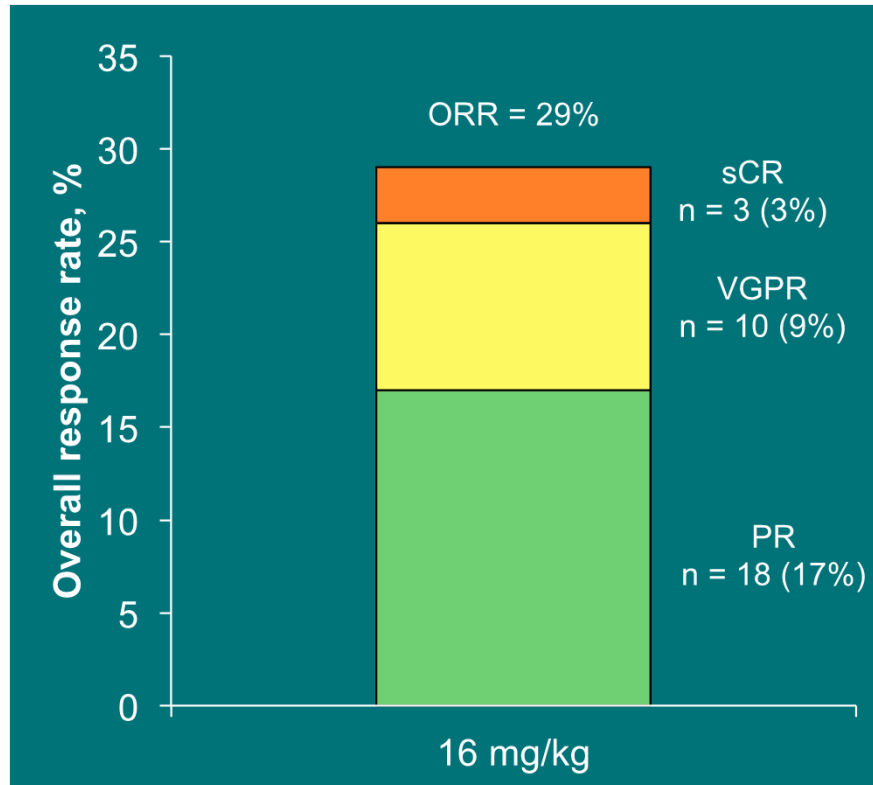
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Refractory to, n (%)	n = 106
BORT	95 (90)
LEN	93 (88)
Alkylating agent	82 (77)
BORT+LEN	87 (82)
BORT+LEN+CARF	42 (40)
BORT+LEN+POM	57 (54)
BORT+LEN+CARF+POM	33 (31)
BORT+LEN+CARF+POM+THAL	12 (11)

- Patients were heavily pretreated and most patients were refractory to multiple lines of PI and IMiD treatment
 - 97% refractory to their last line of therapy
 - 95% double refractory
 - 66% refractory to 3 of 4 therapies (bortezomib, lenalidomide, carfilzomib, and pomalidomide)
 - 63% refractory to pomalidomide
 - 48% refractory to carfilzomib

DARATUMUMAB monothérapie : étude SIRIUS

REPONSE



Median time to response : 1 month
Median duration of response : 7.4 months

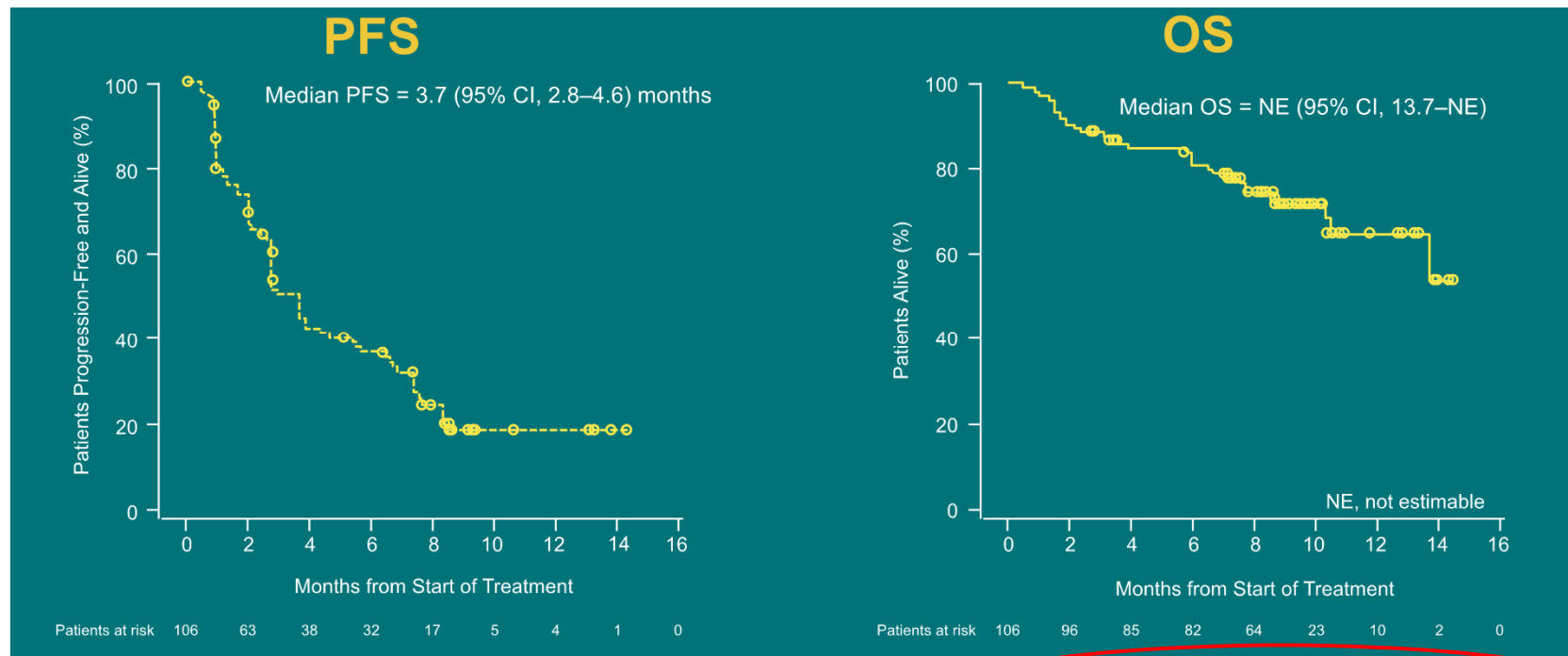
Subgroup	n	ORR, %	95% CI
Age ≥ 75 years	12	33	9.9–65.1
CrCl ≥ 60 mL/min	60	33	21.7–46.7
>3 lines of therapy	87	30	20.5–40.6
Extramedullary disease	14	21	4.7–50.8
High-risk cytogenetics	20	20	5.7–43.7
Refractory to PIs and IMiDs	101	30	21.0–39.6
Refractory to CARF	51	29	17.5–43.8
Refractory to POM	67	28	18.0–40.7
Refractory to CARF + POM	39	28	15.0–44.9
Refractory to BORT + LEN	87	26	17.6–37.0
Refractory to BORT + LEN + CARF + POM	33	21	9.0–38.9

Similar response rates were noted in patients with moderate renal impairment, ≥ 75 years of age, with extramedullary disease or high-risk cytogenetic

DARATUMUMAB monothérapie : étude SIRIUS

SURVIE SANS PROGRESSION ET SURVIE GLOBALE

Median follow-up : 9.3 months



1-year survival rate : 65%

DARATUMUMAB monothérapie : étude SIRIUS

2015:

Daratumumab monothérapie approuvé par la FDA et l'EMA

“for patients with multiple myeloma who have received at least three prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent”

Développement clinique du DARATUMUMAB dans le myélome multiple

Myélome très avancé

- **GEN 501** : Phase 1 escalade de dose (Lokhorst, NEJM 2015)
- **SIRIUS** : Phase 2 (Lonial, Lancet 2016)

Myélome en rechute (1 à 3 lignes antérieures)

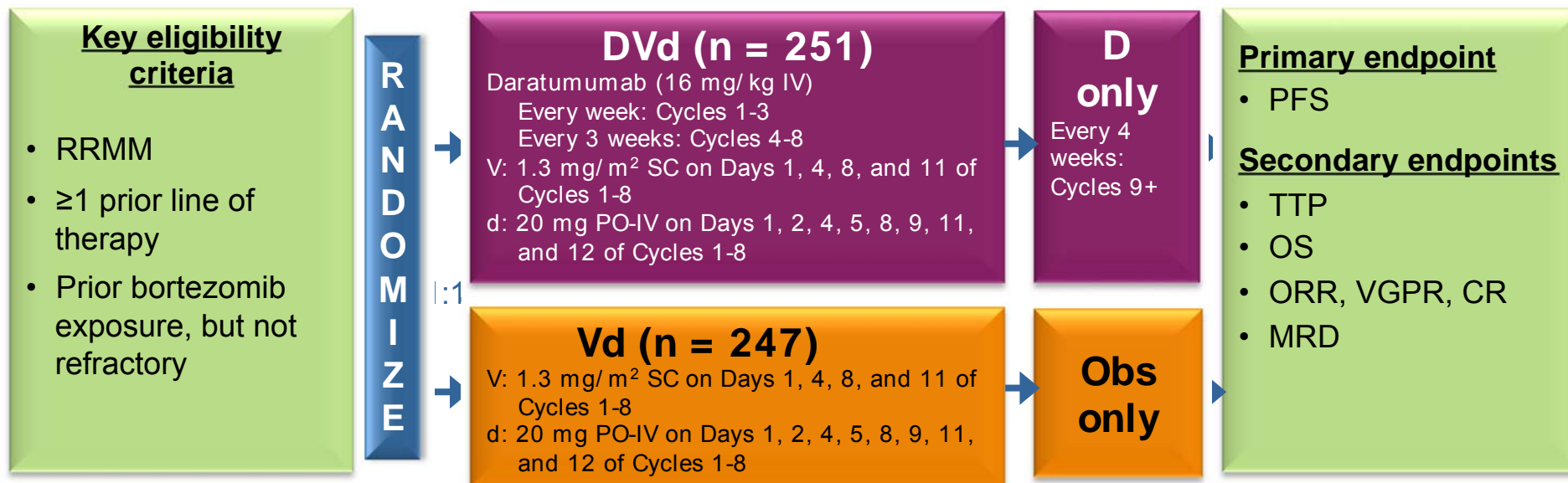
- **CASTOR** : Phase 3 Vd versus DVd (Palumbo, NEJM 2016)
- **POLLUX** : Phase 3 Rd versus DRd (Dimopoulos, NEJM 2016)

Première ligne

- **CASSIOPEA, MAIA, ALCYONE, CENTAURUS ...** (en cours)

VD plus DARATUMUMAB en rechute : étude de phase 3 CASTOR

N = 498



Stratification factors

- ISS (I, II, and III)
- Number of prior lines (1 vs 2 or 3 vs >3)
- Prior bortezomib (no vs yes)

days
Cycles 9+ repeat every 28 days

Statistical analyses

- Planned to enroll 480 patients
- Primary analysis: ~177 PFS events

Premedication for the DVd treatment group consisted of dexamethasone 20 mg, acetaminophen, and an antihistamine

VD plus DARATUMUMAB en rechute : étude de phase 3 CASTOR

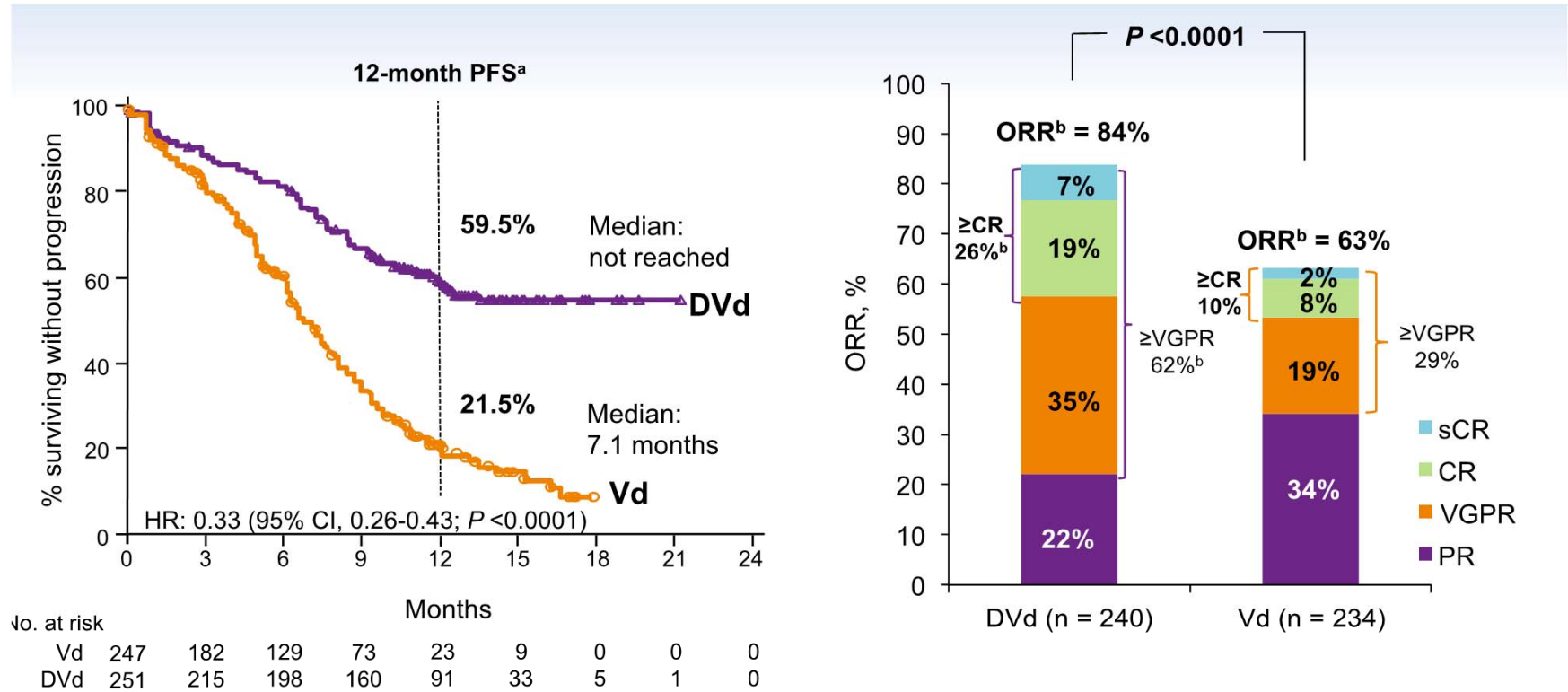
BASELINE CHARACTERISTICS

Characteristic	DVd (n = 251)	Vd (n = 247)
Age, y		
Median (range)	64 (30-88)	64 (33-85)
≥75, n (%)	23 (9)	35 (14)
ISS staging, n (%) ^a		
I	98 (39)	96 (39)
II	94 (38)	100 (41)
III	59 (24)	51 (21)
Creatinine clearance (mL/min), n (%)		
N	243	233
>30-60	49 (20)	59 (25)
>60	186 (77)	163 (70)
Median time from diagnosis, y (range)	3.87 (0.7-20.7)	3.72 (0.6-18.6)
Cytogenetic profile, n (%) ^b		
N	167	186
Standard risk	123 (74)	135 (73)
High risk	44 (26)	51 (27)

Characteristic	DVd (n = 251)	Vd (n = 247)
Prior lines of therapy, n (%)		
Median	2 (1-9)	2 (1-10)
1	122 (49)	113 (46)
2	70 (28)	74 (30)
3	37 (15)	32 (13)
>3	22 (9)	28 (11)
1-3 ^c	229 (91)	219 (89)
Prior ASCT, n (%)	156 (62)	149 (60)
Prior PI, n (%)	169 (67)	172 (70)
Prior IMiD, n (%)	179 (71)	198 (80)
Prior PI + IMiD, n (%)	112 (45)	129 (52)
Refractory to IMiD only, n (%)	74 (30)	90 (36)
Refractory to last line of therapy, n (%)	76 (30)	85 (34)

VD plus DARATUMUMAB en rechute : étude de phase 3 CASTOR

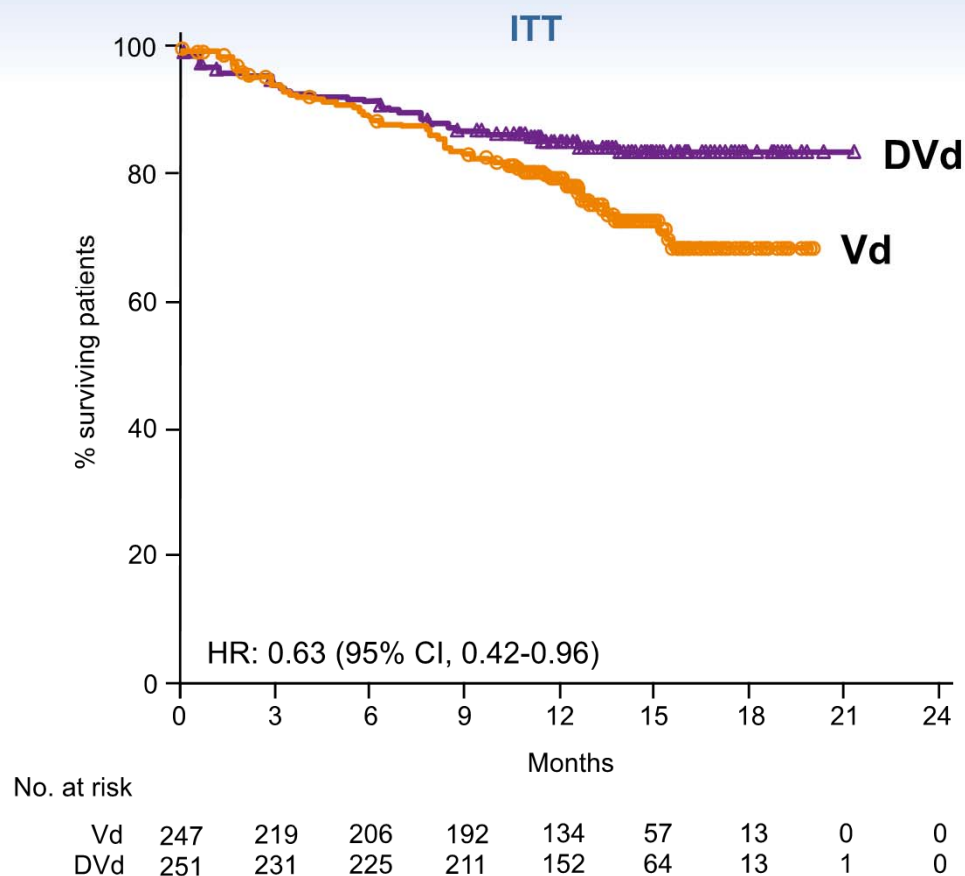
UPDATED EFFICACY



- Median (range) follow-up: 13.0 (0-21.3) months
- Responses continue to deepen in the DVd group with longer follow-up
 - An additional 7% achieved ≥CR with longer follow-up

VD plus DARATUMUMAB en rechute : étude de phase 3 CASTOR

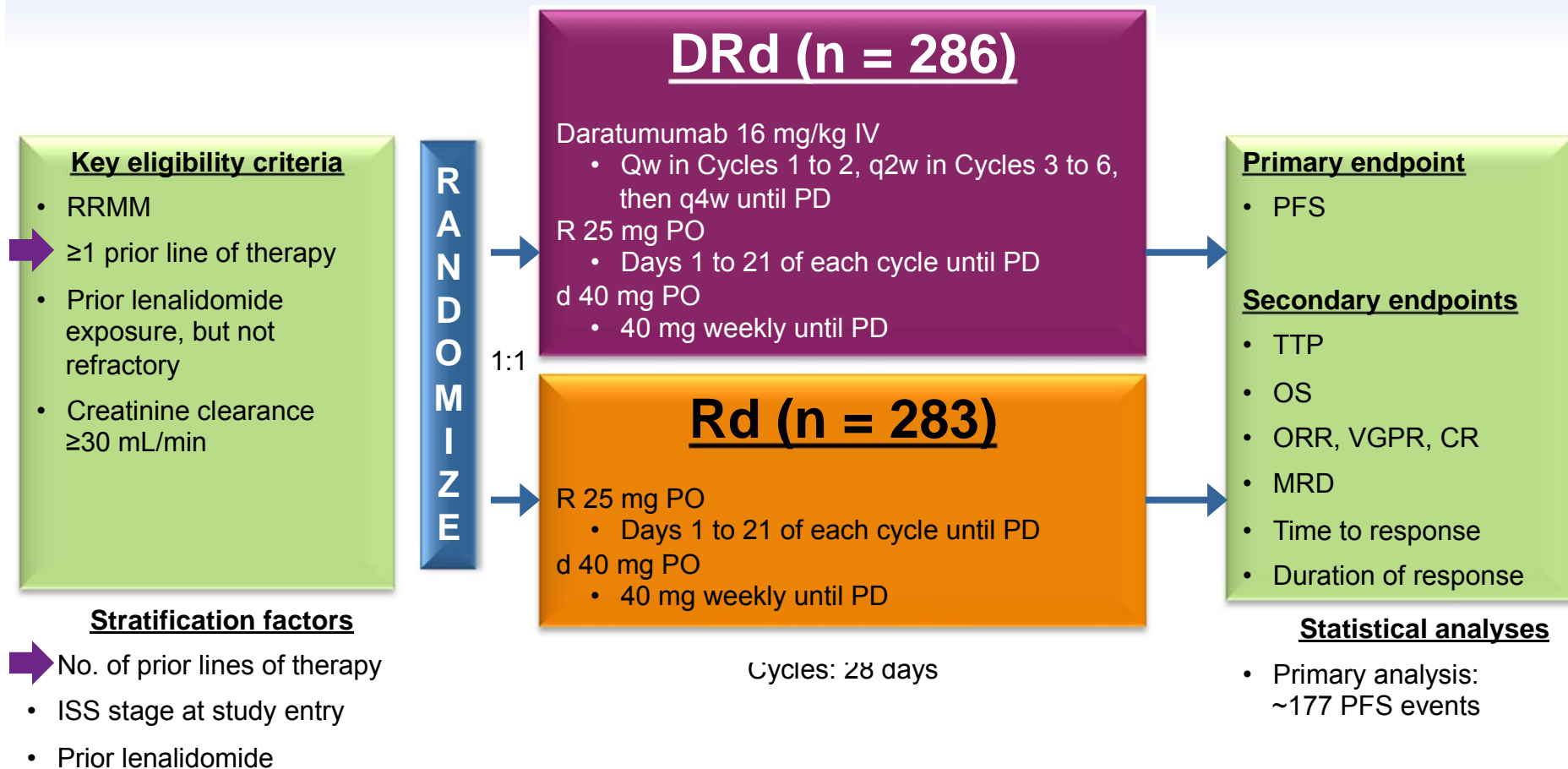
OVERALL SURVIVAL



- OS events
 - 37 (15%) in DVd
 - 58 (24%) in Vd
- Curves are beginning to separate, but OS data are immature
- OS HR for DVd versus Vd by prior lines:
 - 1 prior line = HR: 0.42 (95% CI, 0.19-0.93)
 - 1-3 prior line = HR: 0.54 (95% CI, 0.34-0.84)

RevDex plus DARATUMUMAB : étude de phase 3 POLLUX

Multicenter, randomized (1:1), open-label, active-controlled, phase 3 study



RevDex plus DARATUMUMAB : étude de phase 3 POLLUX

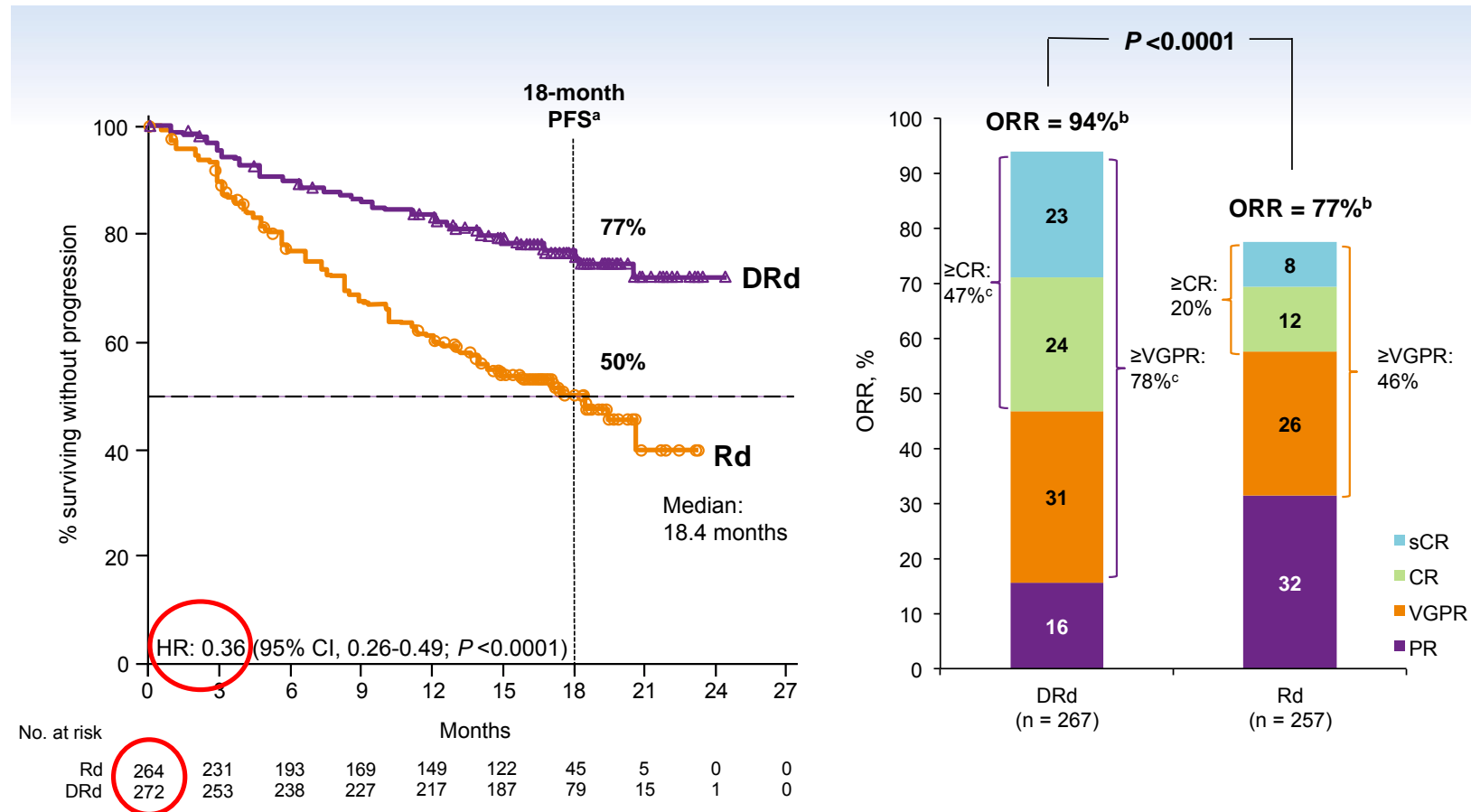
BASELINE CHARACTERISTICS

Characteristic	DRd (n = 286)	Rd (n = 283)	Characteristic	DRd (n = 286)	Rd (n = 283)
Age, y			Prior lines of therapy, %		
Median (range)	65 (34-89)	65 (42-87)	Median (range)	1 (1-11)	1 (1-8)
≥75, %	10	12	1	52	52
ISS stage, % ^a			2	30	28
I	48	50	3	13	13
II	33	30	>3	5	7
III	20	20	1-3 ^c	95	93
Median (range) time from diagnosis, y	3.48 (0.4-27.0)	3.95 (0.4-21.7)	Prior ASCT, %	63	64
Creatinine clearance (mL/min), %			Prior PI, %	86	86
N	279	281	Prior bortezomib, %	84	84
>30-60	28	23	Prior IMiD, %	55	55
>60	71	77	Prior lenalidomide, %	18	18
Cytogenetic profile, % ^b			Prior PI + IMiD, %	44	44
N	161	150	Refractory to bortezomib, %	21	21
Standard risk	83	75	Refractory to last line of therapy, %	28	27
High risk	17	25			

Dimopoulos, NEJM 2016
Moreau, ASH 2016

RevDex plus DARATUMUMAB : étude de phase 3 POLLUX

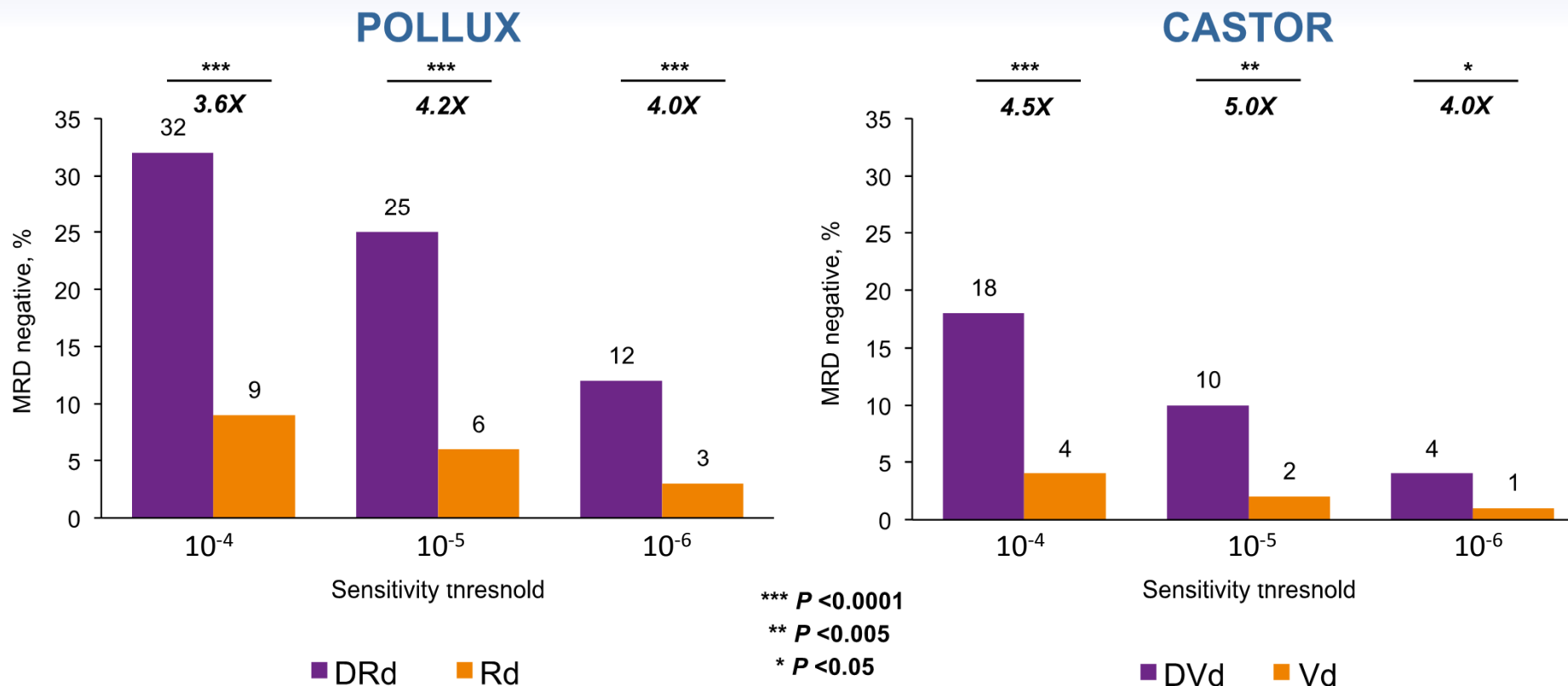
UPDATED EFFICACY



Responses continue to deepen in the DRd group with longer follow-up

Essais CASTOR et POLLUX

Impact du daratumumab sur la maladie résiduelle

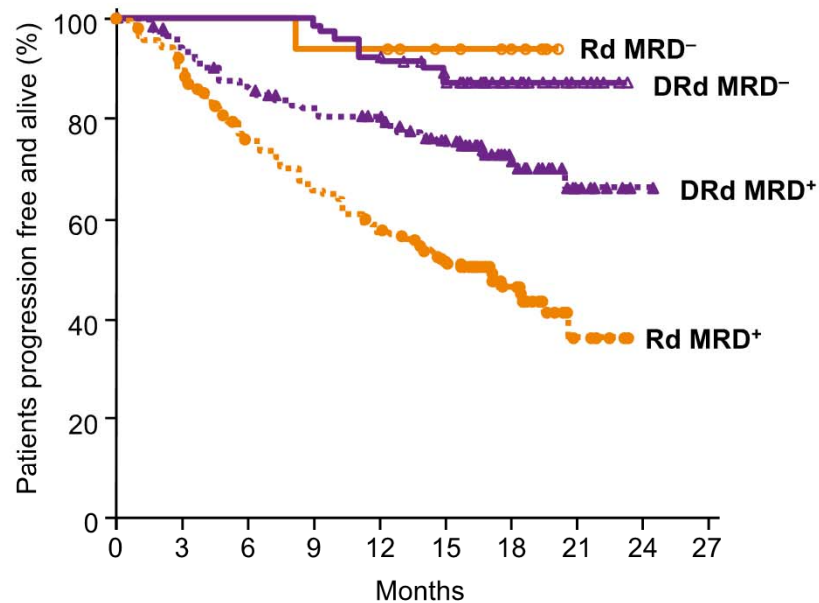


The proportion of patients with MRD negative was found to be 4 times higher in the daratumumab arm in CASTOR and POLLUX trials

Essais CASTOR et POLLUX

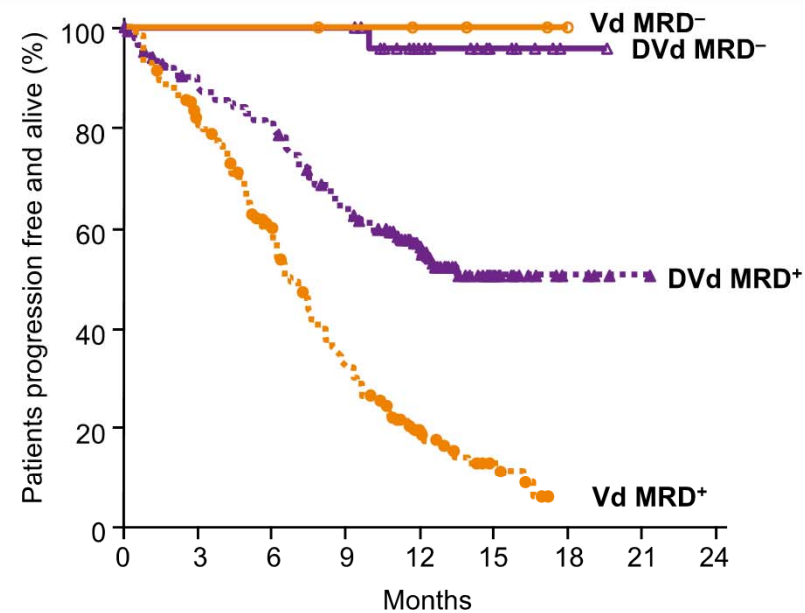
Impact du daratumumab sur la maladie résiduelle

POLLUX



Patients at risk										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Rd MRD negative	16	16	16	15	15	12	10	0	0	0
DRd MRD negative	71	71	71	70	66	57	28	6	0	0
Rd MRD positive	267	233	190	166	144	120	38	5	0	0
DRd MRD positive	215	195	178	167	161	137	54	9	1	0

CASTOR



Patients at risk										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	
Vd MRD negative	6	6	6	5	3	2	0	0	0	
DVd MRD negative	26	26	26	26	15	7	1	0	0	
Vd MRD positive	241	176	123	68	20	7	0	0	0	
DVd MRD positive	225	189	172	134	76	26	4	1	0	

- Impressive PFS in MRD-negative patients (18 months PFS > 80%)
- PFS benefit in MRD-positive patients who received dara versus control arm

Essais CASTOR et POLLUX

Impact du daratumumab sur la maladie résiduelle

2017: Daratumumab approuvé par la FDA et l'EMA

“in combination with lenalidomide – dexamethasone or bortezomib – dexamethasone for myeloma patients who have received at least one prior therapy”

Développement clinique du DARATUMUMAB dans le myélome multiple

Myélome très avancé

- **GEN 501** : Phase 1 escalade de dose (Lokhorst, NEJM 2015)
- **SIRIUS** : Phase 2 (Lonial, Lancet 2016)

Myélome en rechute (1 à 3 lignes antérieures)

- **CASTOR** : Phase 3 Vd versus DVd (Palumbo, NEJM 2016)
- **POLLUX** : Phase 3 Rd versus DRd (Dimopoulos, NEJM 2016)

Première ligne

- **CASSIOPEA, MAIA, ALCYONE, CENTAURUS ...** (en cours)

DARATUMUMAB IN PREVIOUSLY UNTREATED MYELOMA

Clinical Trial	Phase	Context	Design
CASSIOPEIA (IFM/HOVON) (NCT02541383)	3	Transplant eligible patients	Randomization 1: VTD +/- daratumumab induction, ASCT, VTD +/- daratumumab consolidation Randomization 2: daratumumab maintenance versus no maintenance
MAIA (NCT02252172)	3	Transplant ineligible patients	Len – Dex versus Len – Dex plus daratumumab
ALCYONE (NCT02195479)	3		VMP versus VMP plus daratumumab
CENTAURUS (NCT02316106)	2	High-risk SMM patients	Evaluation of 3 dose schedules of daratumumab single agent

DARATUMUMAB: TOLERANCE et CONSIDERATIONS PRATIQUES

REACTIONS LIEES A LA PERFUSION

- Environ **45% des patients** (% médian des études Sirius, Castor, Pollux)
- Symptômes: rhinite, pharyngite, toux , frissons, nausées, bronchospasme, HTA
- **Essentiellement grade 1-2**
- Au cours de la **première injection** dans la majorité des cas (>90%)
- **Prémédication** : corticostéroïdes, anti-histaminiques et paracétamol.
antagoniste récepteur leucotriène pour patients avec atcd de BPCO

DARATUMUMAB: TOLERANCE et CONSIDERATIONS PRATIQUES

INTERFERENCE AVEC TESTS PRE TRANSFUSIONNELS

- CD38 exprimé par les erythrocytes
- Patients traités avec anticorps anti CD38 :
 - > **RAI "faussement" positives**
 - > Difficulté pour la détection d'un anticorps irrégulier
- RAI peuvent rester positives jusqu'à 6 mois après la dernière injection de daratumumab
- > **Groupe et phénotype complet avant l'initiation du traitement**

INTERFERENCE AVEC L'EVALUATION DE LA REPONSE +++

Pour améliorer la tolérance ...

VERS LA VOIE SC : ETUDE PAVO

- Phase 1b
- Dara + hyaluronidase humaine recombinante (rHyPH20)

Group 1 (n = 8)
DARA: 1,200 mg
rHuPH20: 30,000 U



Group 2^a (n = 45)
DARA: 1,800 mg
rHuPH20: 45,000 U

Infusion time

- 1,200 mg: 20-min infusion (60 mL)
- 1,800 mg: 30-min infusion (90 mL)

-> Taux plus faible de réactions à la perfusion (24% dans le groupe 1800)

-> PK pour le groupe 1800 mg SC idem dose 16mg/kg IV

-> ORR = 38% dans le groupe 1800 mg SC

DARATUMUMAB POUR LE TRAITEMENT DU MYELOME

- **Cible (CD38) fortement exprimée**
- **Bénéfice en PFS et en OS**
- **Bonne tolérance / Faisable chez les patients âgés/fragile**
- **Rechute / Première ligne / maintenance**
- **Retraitement possible**
- **Pas de toxicité à long terme**
- **Administration SC**

MERCI POUR VOTRE ATTENTION