

# Le Myélome en 2013

JP Fermand,

Service d'Immuno-Hématologie

Hôpital Saint Louis, Paris

# Survie des cellules tumorales

↗ Prolifération



Apoptose

(IL6, IGFs, ...

VEGF, FGFs, HGFs)

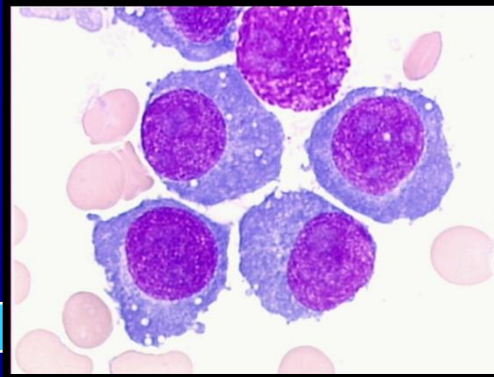
néo -vaisseaux

Fibronectine ...

TGFβ, VEGF, MIP

Anémie

Déficit immunitaire

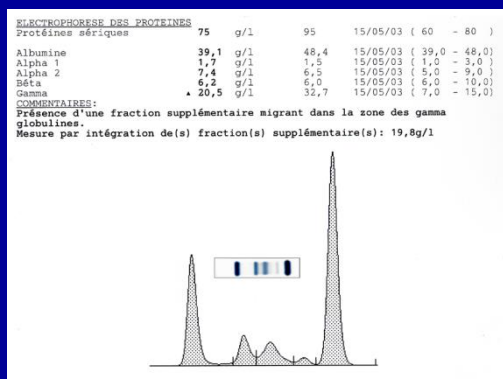


stroma

↗ Ostéoclaste (RANKL, MIP)

↘ Ostéoblaste (DKK)

Lyse osseuse



# Au terme des examens initiaux

Myélome non symptomatique  
(stade I)

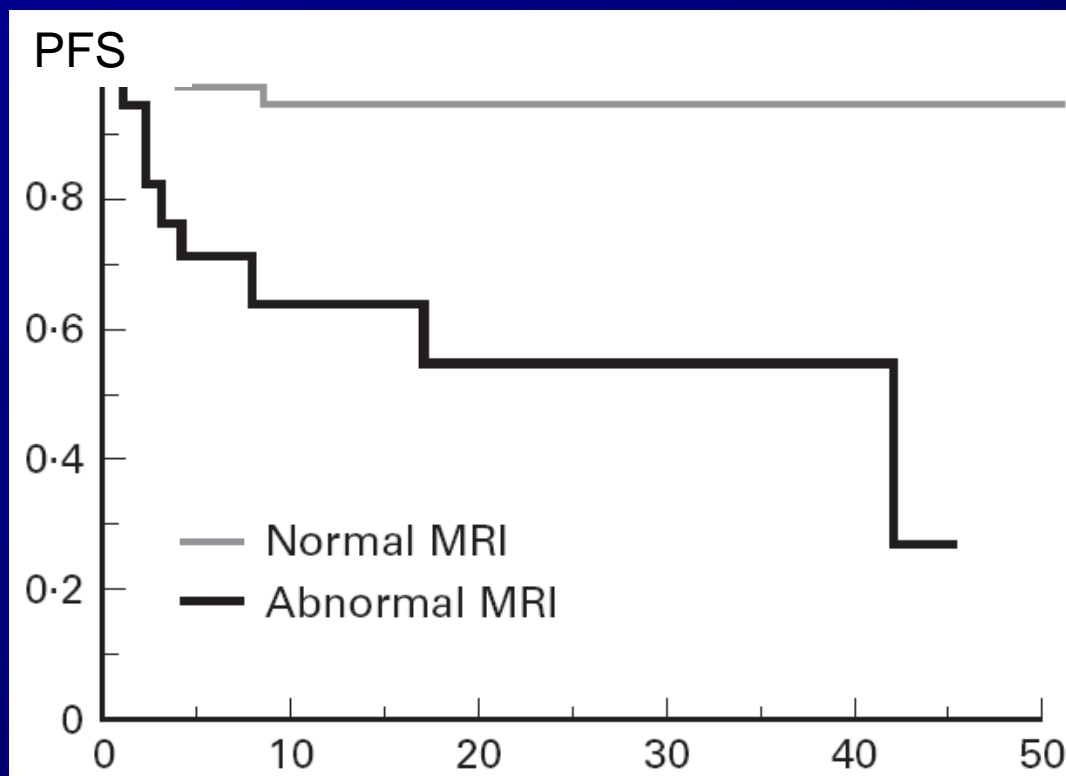


surveillance

Faut-il traiter  
les MM de stade I?

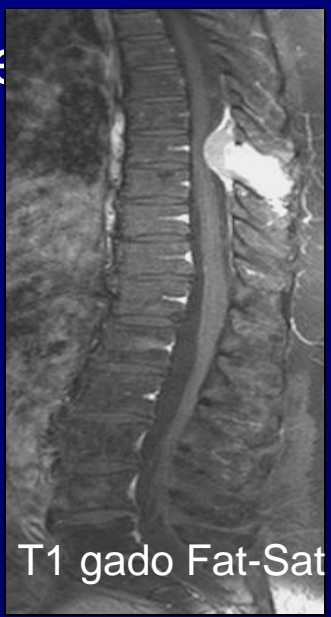
# Should we treat Smoldering MM? If yes, which patients?

- \* Negative X-ray skeletal survey
- \* Prognostic value of MRI (vertebra ± pelvis)



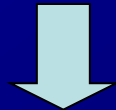
# Should we treat Smoldering MM? If yes, which patients?

- \* Negative skeletal survey
- \* Prognostic value of MRI (vertebra ± pelvis)



\* If MRI lesions

≥ 3 hyperintense lesions



Indication to treat

MRI = **mandatory**  
in the initial staging of SMM

Spinal (+ pelvis)  
or whole body MRI

PET-TDM?

≥ 1 threatening lesion

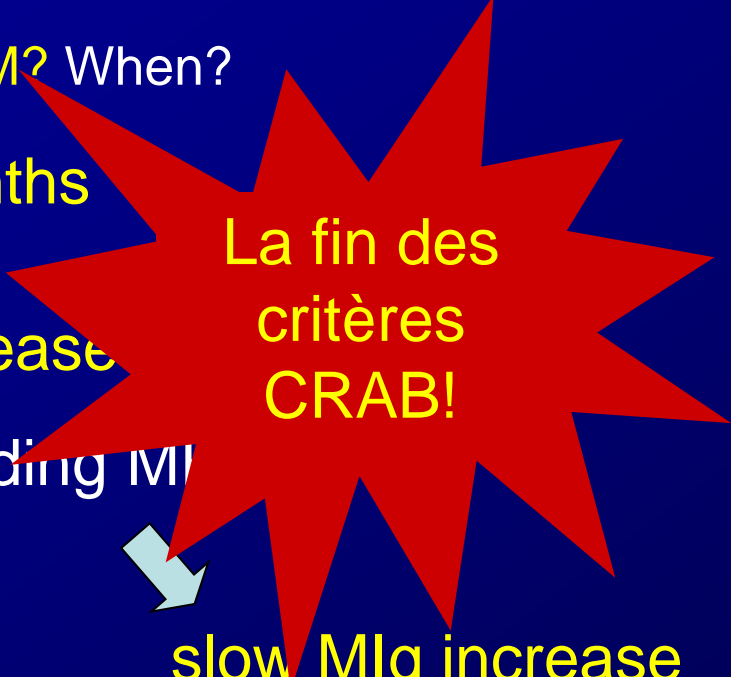
local radiotherapy

Should we treat Smoldering MM? When?

follow-up/3-4 months

Significant Mlg increase

Repeat monitoring including Mlg



rapid Mlg increase  
(doubling in less than 3 mths)  
and/or other changes  
( $\searrow$  Hb, abnormal MRI ...)

slow Mlg increase  
+ no other  
progression indicator

questionable  
( $\pm$  repeat bone marrow  
examination)

Further follow-up  
(bone densitometry)

MM treatment

Further follow-up  
+ IV bisphosphonates

# QuiRedex: Len-dex vs no treatment

PCs BM  $\geq 10\%$  plus M-protein  $\geq 30$  g/L

or

PCs BM  $\geq 10\%$   
but BM aPC/r

Time elapsed from dia

No CRAB (hypercalcemia, anem

Pas d'IRM!

## Schedule of therapy (n:126 pts)

Treatment arm  
(n = 60)

**Induction**  
Nine 4-week cycles

**Lenalidomide**  
25 mg/daily during 21d every 28 d  
**Dexamethasone**  
20 mg D1-D4 and D12-D15 every 28 d

**Maintenance**

**Lenalidomide**  
10 mg/daily during 21 d  
every month\*

Control arm  
(n = 66)

**Therapeutic abstention**

**Therapeutic abstention**

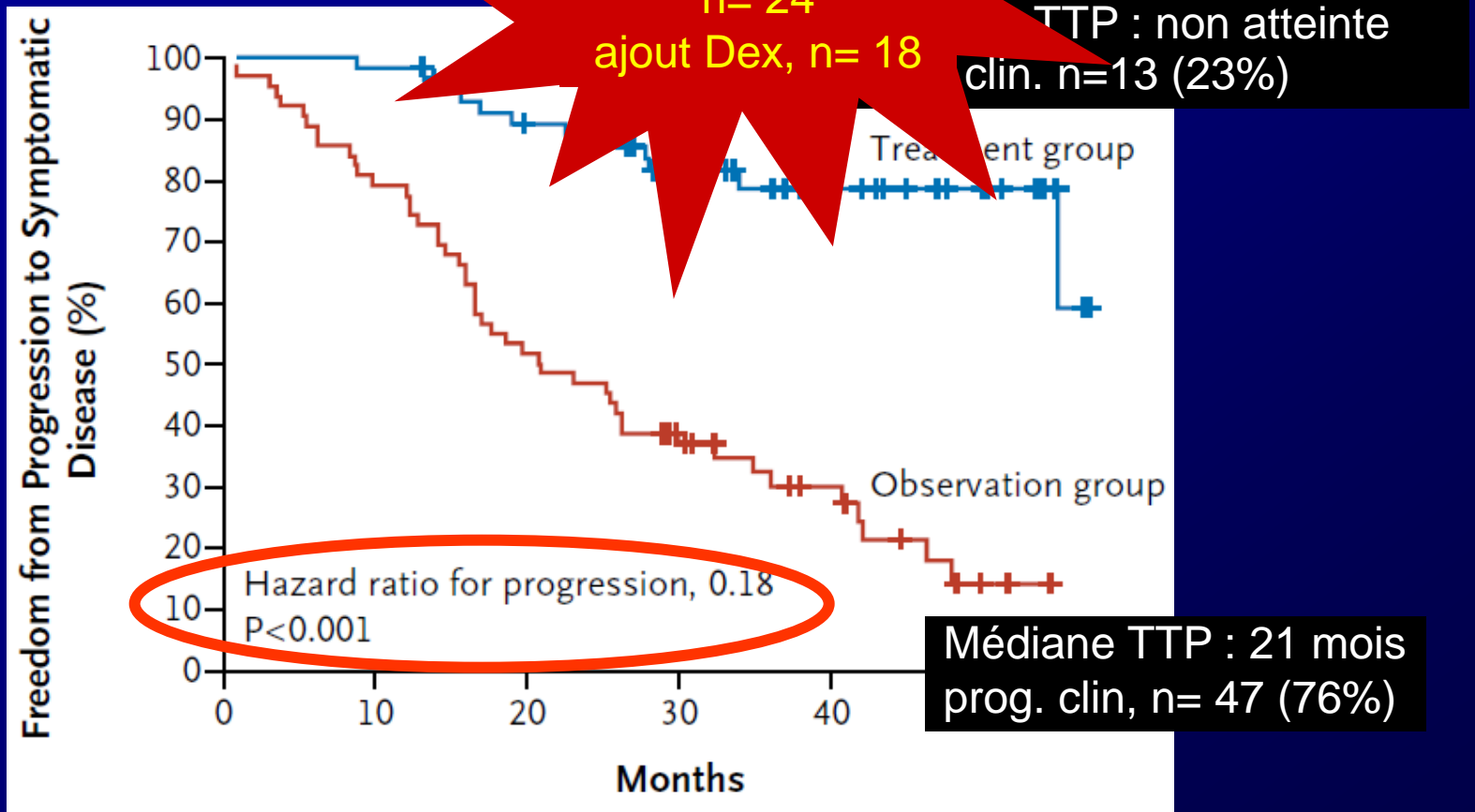
Amendment on August 2011: Stop treatment at 2 years of treatment

\* Low-dose Dex will be added at the moment of biological progression

# Len-dex vs surveillance: TTP post inclusion

n = 119, suivi médian 40 mois (27–57)

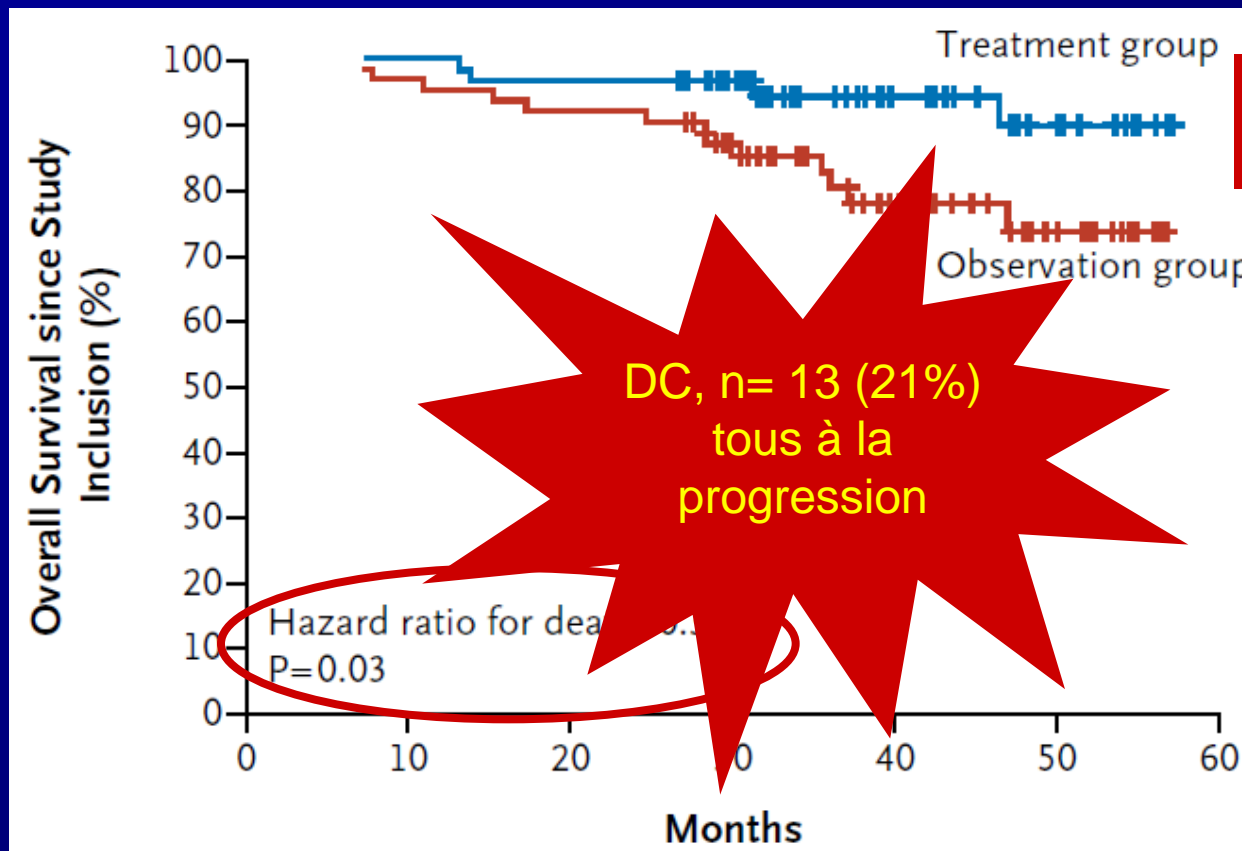
prog. biol.  
sous rev seul,  
n= 24  
ajout Dex, n= 18





# Len-dex vs surveillance: OS post inclusion

n = 119, suivi médian 40 mois (27–57)



DC, n= 4 (7%)  
lié au ttt, n=1

# Au terme des examens initiaux

Myélome non symptomatique  
(stade I)



surveillance

Myélome symptomatique  
(stade II&III)



âge



≥ 65 ans



chimiothérapie  
« classique »

< 65 ans



traitement intensif  
et autogreffe

Myélome symptomatique (stade II&III)

plus de 65 ans

Traitement de référence 2013 (en France) =

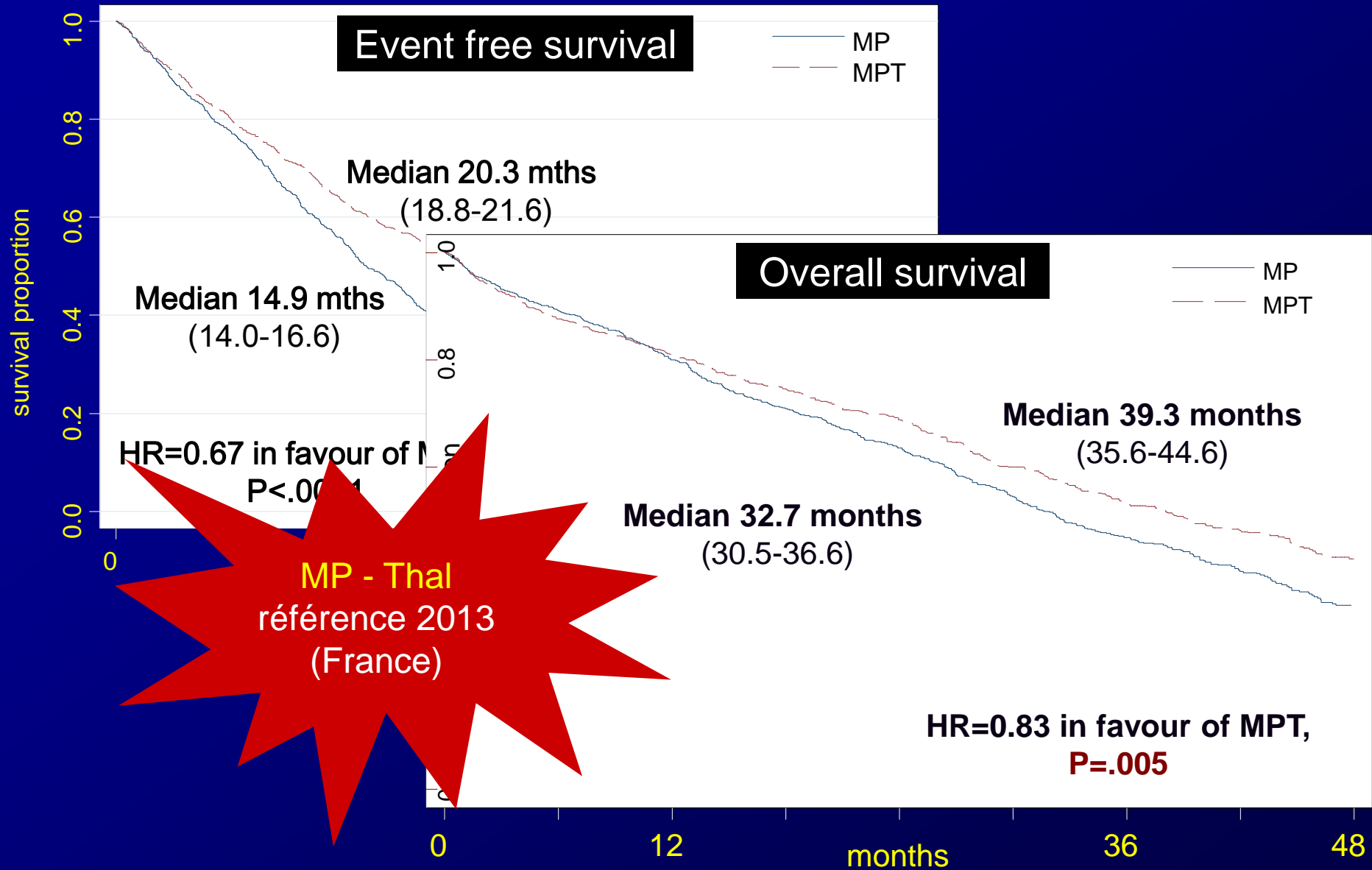
Melphalan-Prednisone (MP)

+

Thalidomide (Thal)

6 études randomisées MP+Thal vs MP

# MP vs MPT for previously untreated elderly patients with MM: A meta analysis of 1685 individual-patient data from 6 randomized trials



# MP + nouvelles "drogues"

MP+  
Thali (n=129)

Toxicité (grade 3/4, %)

Infections 10

Neutropénie 22

Thrombose 12

Neuropathie 8

Interruption 33

reduction de dose 29

Oral  
thal continu

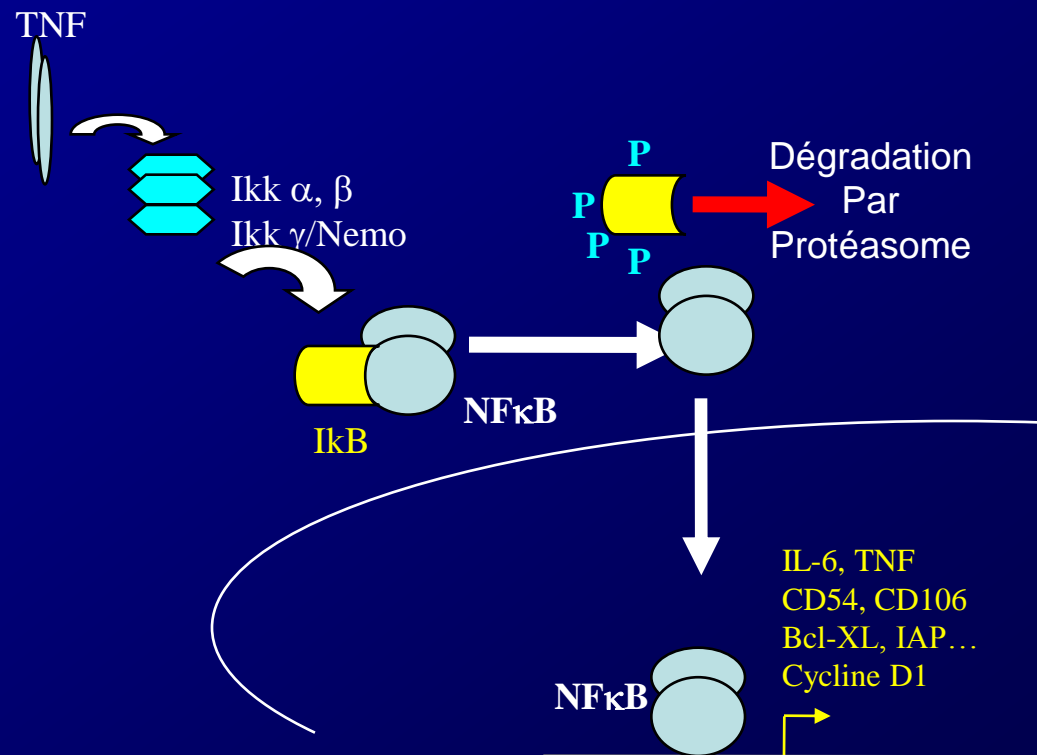
Administration

# Myélome symptomatique (stade II&III) plus de 65 ans

juin 2007: **nouvelle indication du Thalidomide**

« *Le myélome non traité, en association avec le melphalan et la prednisone, chez les patients de plus de 65 ans ou présentant une contre indication à la chimiothérapie à haute dose* »

2008: **MP + Bortezomib (Velcade<sup>o</sup>) (= inhibiteur du protéasome)**



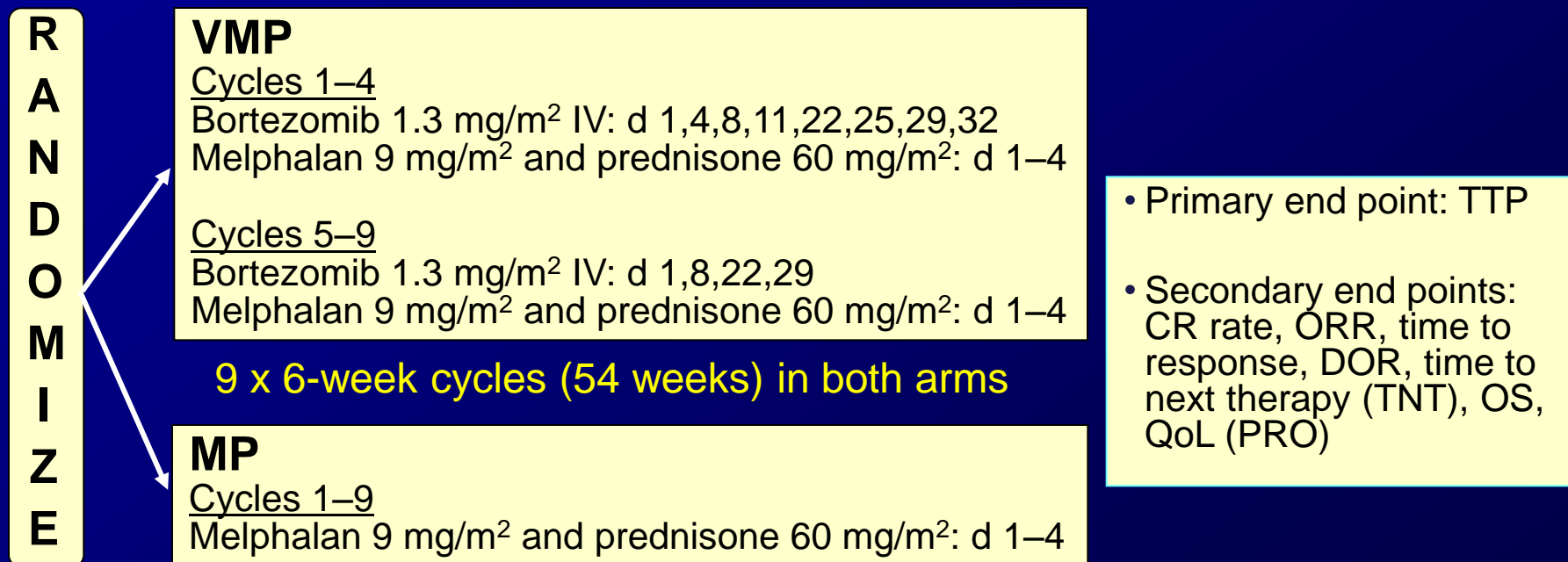
# Myélome symptomatique (stade II&III) plus de 65 ans

juin 2007: **nouvelle indication du Thalidomide**

« *Le myélome non traité, en association avec le melphalan et la prednisone, chez les patients de plus de 65 ans ou présentant une contre indication à la chimiothérapie à haute dose* »

2008: **MP + Bortezomib (Velcade<sup>o</sup>) (= inhibiteur du protéasome)**

## Etude randomisée VISTA: MP+ Velcade<sup>o</sup> vs MP



# VISTA TRIAL

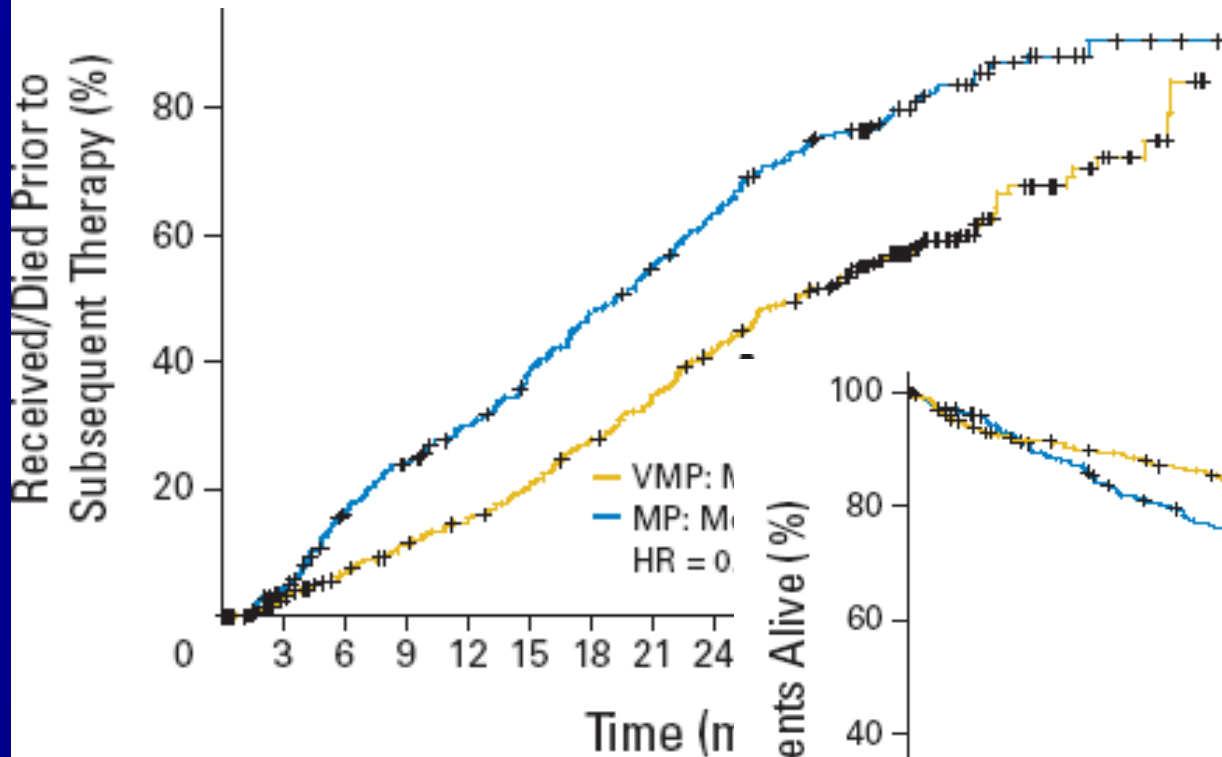
MP (melphalan + prednisone) vs MP+ Velcade (MPV)

	MP (n = 331) (median age # 70 yrs)	MPV (n= 337)
CR	4%	30%
≥PR	35%	71%
non responders		<5%
Median PFS	16.6 m	24.4 m
3-year OS	54%	68.5%
Median OS (med follow-up 36.7 m)	43.1 m	Not reached



# VISTA: Efficacy data

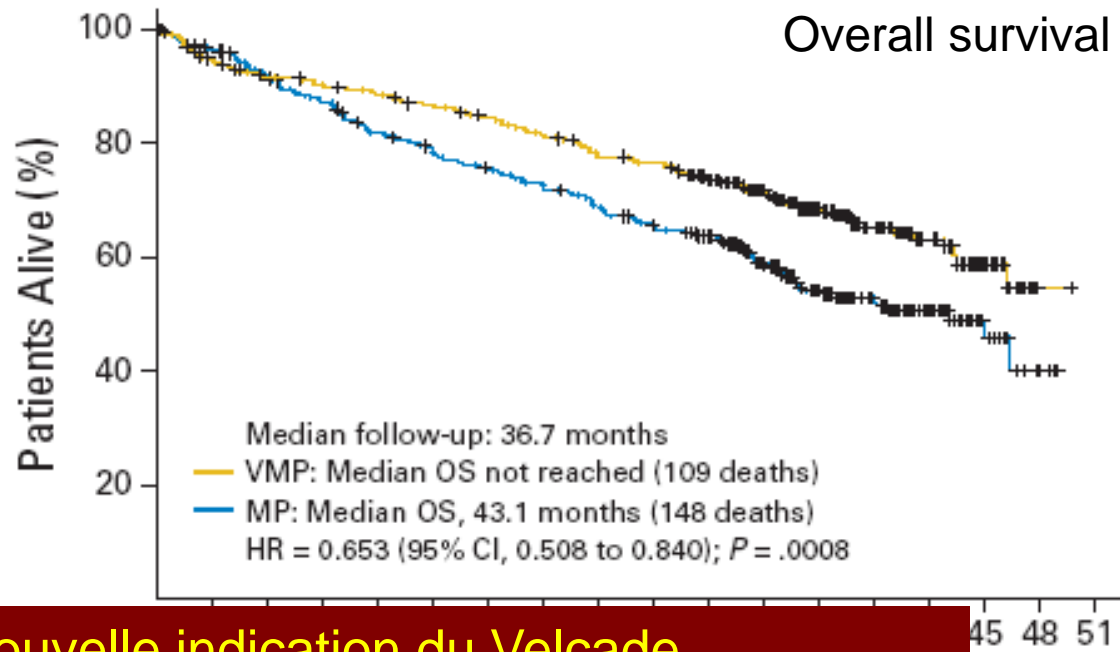
Time to next therapy



No. of patients at risk

MP	338	307	259	229	204	177	149	126	101
VMP	344	310	283	267	252	235	211	189	165

Overall survival



juin 2009: nouvelle indication du Velcade

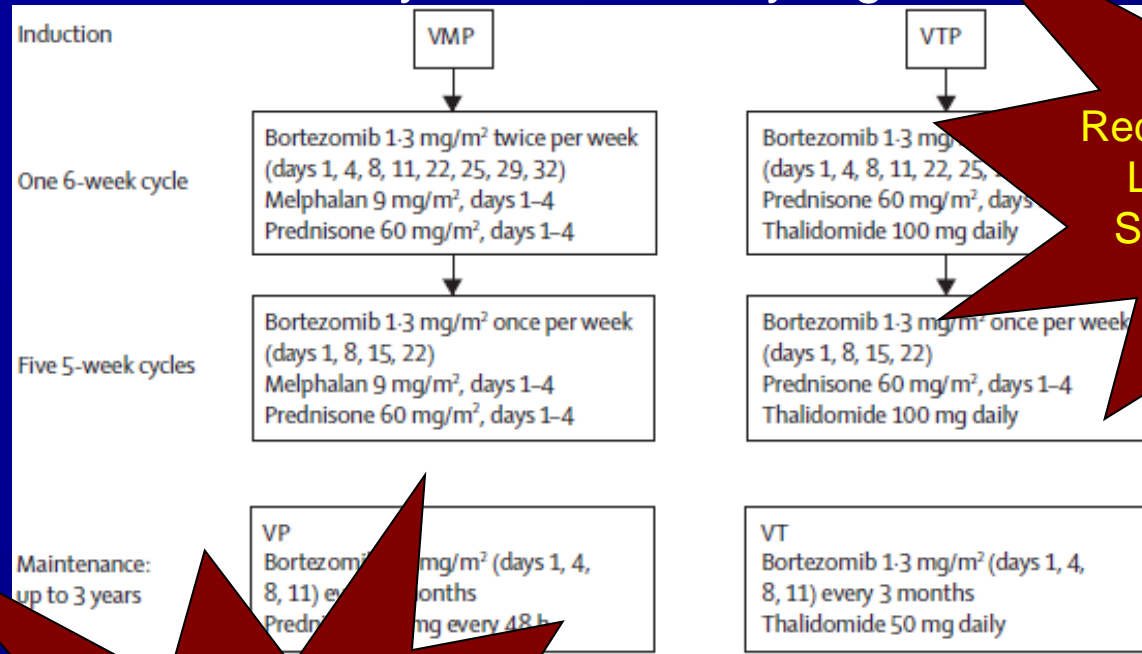
« en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse »

# MP + nouvelles "drogues"

	MP+ Thali (n=129)	MP + Velcade (n=340)
Toxicité (grade 3/4, %)		
Infections	10	10
Neutropénie	22	40
Thrombose	12	1
Neuropathie	8	14
Interruption	33	16
reduction de dose	29	26
Administration	Oral thal continu	IV (9 cycles)

# Toward less intensive bortezomib-based regimens

\* From twice weekly to once weekly regimens



Reduced incidence of PN  
Less discontinuation  
Similar response rates

non-inferiority for ORR (42% in both arms)  
Reduced rates of any-grade PN (≥2: 24% vs.41%)

(Mateos et al. Lancet Oncology 2010)

... 4, 8, and 11, by SC injection or IV infusion  
... added from cycle 5 onwards when suboptimal response)

... patients with relapsed MM following 1-3 prior lines of therapy  
... SC (n=148) or IV (n=74)

(Moreau et al. Lancet Oncology 2012)

# Myélome symptomatique (stade II&III) plus de 65 ans

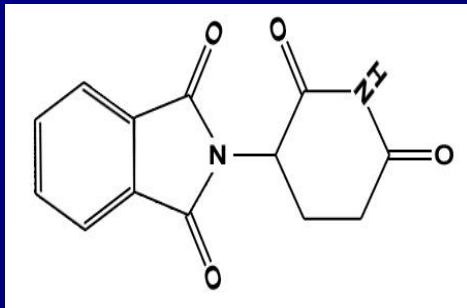
juin 2007: **nouvelle indication du Thalidomide**

« *Le myélome non traité, en association avec le melphalan et la prednisone, chez les patients de plus de 65 ans ou présentant une contre indication à la chimiothérapie à haute dose* »

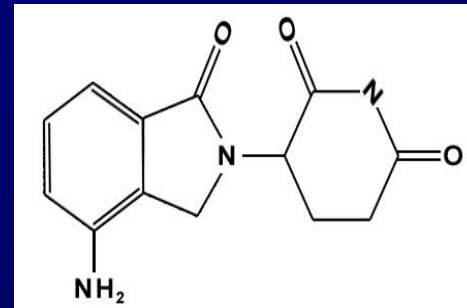
2008: **MP + Bortezomib (Velcade<sup>o</sup>)** (= inhibiteur du protéasome)

**MP+ Revlimid**

**Dexamethasone + Revlimid**




**Thalidomide**



**Lénalidomide (Revlimid<sup>o</sup>)**

# Lenalidomide (Revlimid<sup>o</sup>) + high-dose Dex vs Len + low-dose Dex in newly diagnosed patients with myeloma

Newly diagnosed  
MM patients  
(n = 445)



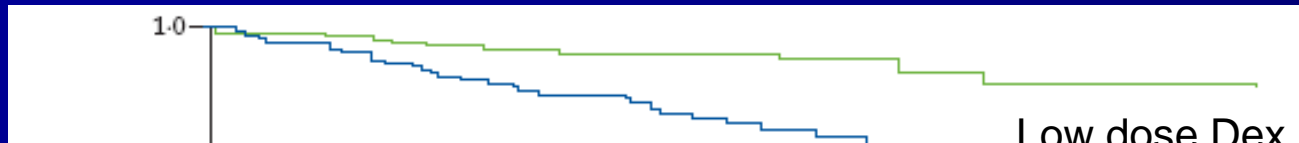
Len. + high-dose Dex  
**x 4 cycles** (cycle length : 28 d)  
Rev. 25 mg/d, days 1-21  
Dex. 40 mg/d, days 1-4, 9-12, 17-20

Primary objective:  
response rate and toxicity

Len. + low-dose Dex  
**x 4 cycles**  
Rev. 25 mg/d, days 1-21  
Dex. 40 mg/d, days 1, 8, 15, 22

# Revlimid-Dexaméthasone en 1ère ligne

## Rev-dex (40 mg/sem.) > Rev-Dex



	High dose (n=223)	Low dose (n=220)*	p value
<b>Haematological</b>			
Haemoglobin	18 (8)	15 (7)	0.72
Platelets	13 (6)	11 (5)	0.83
Neutrophils	26 (12)	44 (20)	0.02
<b>Non-haematological</b>			
Deep-vein thrombosis or pulmonary embolism	57 (26)	27 (12)	0.0003
Infection or pneumonia	35 (16)	20 (9)	0.04
Hyperglycaemia	25 (11)	14 (6)	0.09
Cardiac ischaemia	7 (3)	1	0.07
Atrial fibrillation or flutter	6 (3)	1	0.12
Fatigue	33 (15)	20 (9)	0.08
Neuropathy	5 (2)	4 (2)	0.1
Non-neuropathic weakness	25 (11)	9 (4)	0.01

## Thalidomide/revlimid°: effets secondaires

Dose dépendant

fatigue, somnolence,

constipation

xérostomie, oedèmes, rash

Neuro-psychiques

bradycardie, hypotension

Neuropathie périphérique

accid. thrombo-emboliques

convulsions

Rares cytopénies

Dose dépendant

fatigue

rash

pas de tox. neuro.

accid. thrombo-emboliques

Thrombopénie

neutropénie (10-20%

grade III-IV)

# Myélome symptomatique plus de 65 ans: quel traitement?

Melphalan-Prednisone + Thalidomide ou Revlimid + Velcade

Résultats de la « First » MP-Thal vs Rev/Dex: bientôt ...

Pour quel malade?

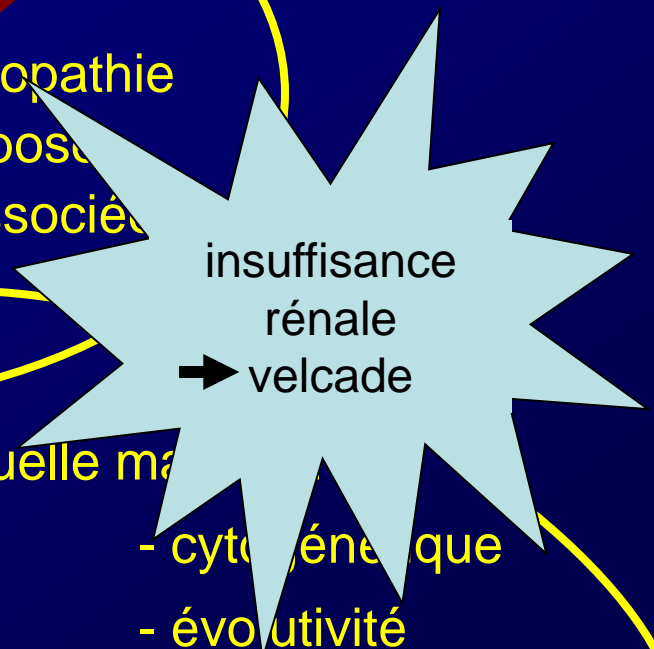
- âge
- risque de neuropathie
- risque de thrombose
- pathologies associées

quel coût?

- efficacité
- durée de l'hospitalisation
- observance

Quelle maladie?

- cytométrie
- évolution





# Au terme des examens initiaux

Myélome non symptomatique  
(stade I)



surveillance

Myélome symptomatique  
(stade II&III)



âge



≥ 65 ans



chimiothérapie  
« classique »



< 65 ans



traitement intensif  
et autogreffe



Myélome symptomatique (stade II&III)

moins de 65 ans

Traitement de référence 2013 =

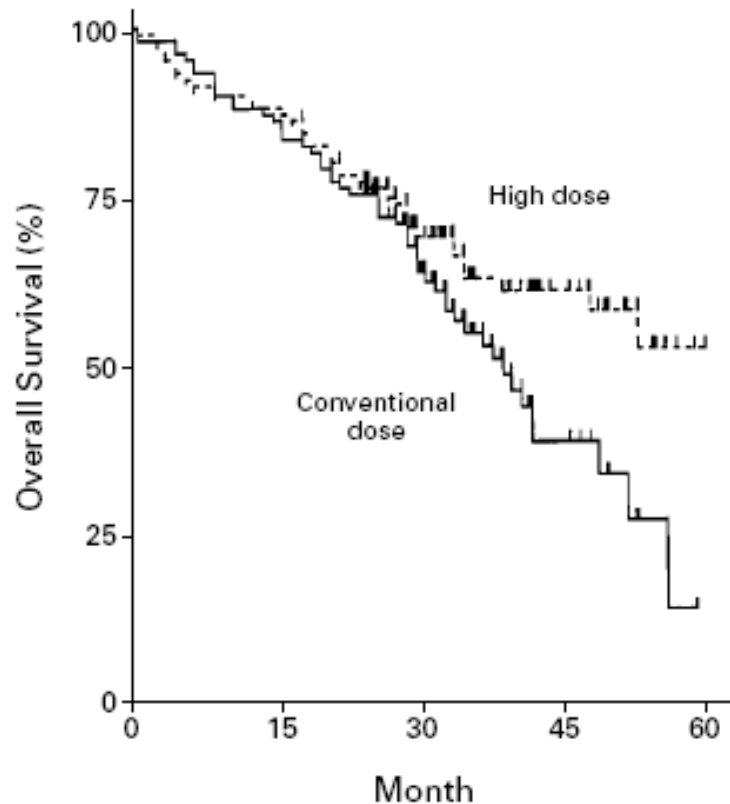
**Forte chimiothérapie + autogreffe de cellules  
souches périphériques (CSP)**

# Traitement intensif (HDT) vs chimiothérapie "classique" (CCT): études randomisées "positives"

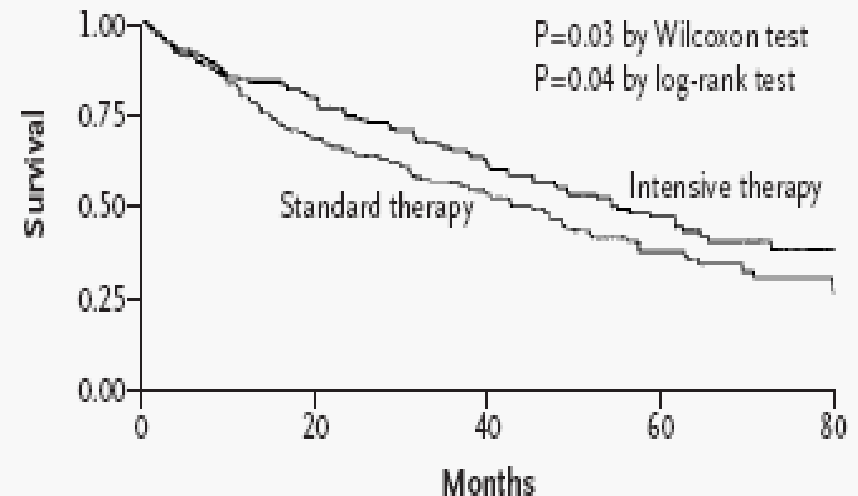
IFM 90 (F.)  $n = 200$  VMCP/VBAP vs. MLP 140/TBI 8 Gy

MRC VII (G.B.)  $n = 407$  ABCM vs Mel 200

Mel 100 mg/m<sup>2</sup> x2



Conventional dose	63 (53-73)	35 (22-50)	12 (1-40)
High dose	69 (58-78)	61 (50-71)	52 (36-67)



No. at Risk	0	20	40	60	80
Intensive therapy	201	148	79	38	8
Standard therapy	200	129	70	30	8

# Données contradictoires ...

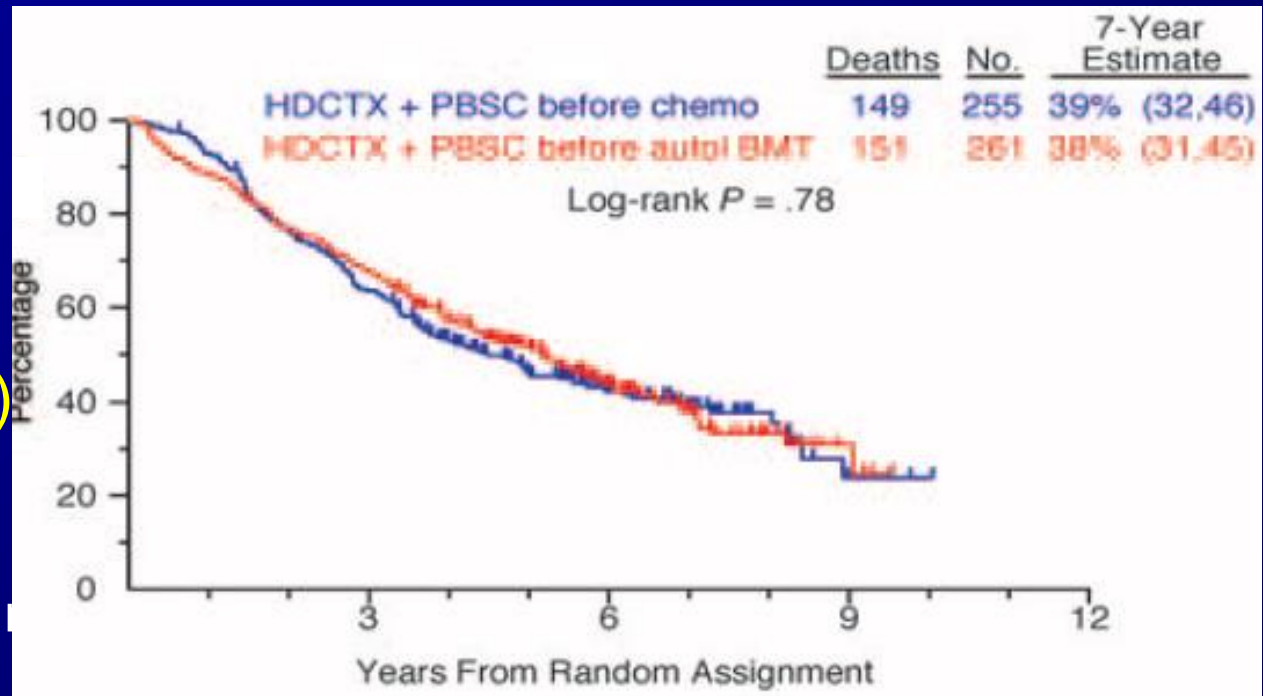
## Etudes randomisées HDT vs SDT “négatives”

MAG 91 (F.)

US Intergroup

Pethema (Esp.)

IFM 99-06 (F.)



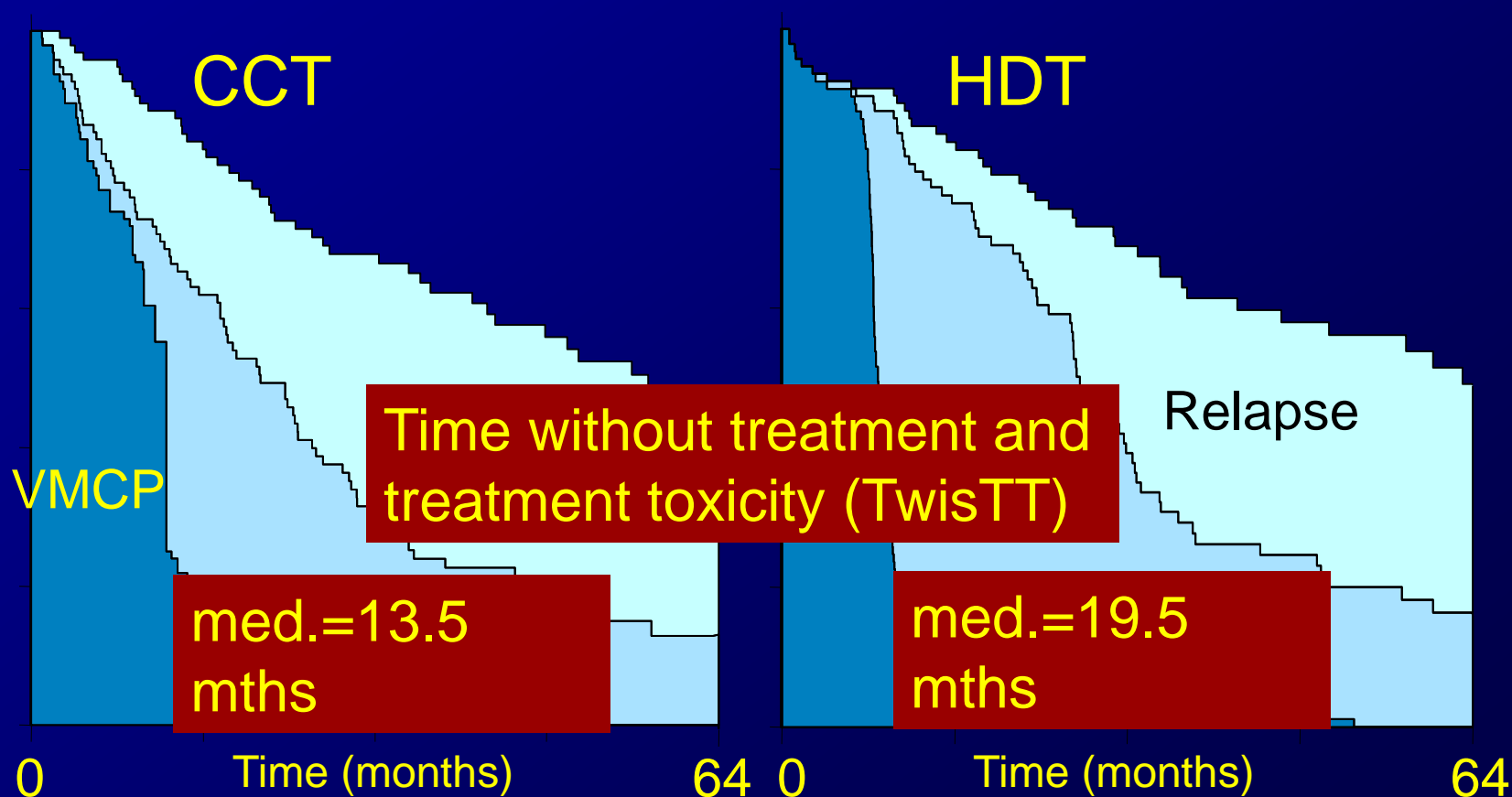
Pas de différence en survie globale (OS)

# Cependant, ...

Dans pratiquement toutes les études, positives ou négatives

mortalité liée au traitement < 5%, # idem HDT et SDT

bénéfice de l'HDT % SDT en EFS = meilleure qualité de vie ?



*HDT et autogreffe = traitement de référence des MM*

**Comment faire mieux?**

*Encore plus d'effet dose?*

*Introduire les nouveaux médicaments?*

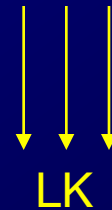
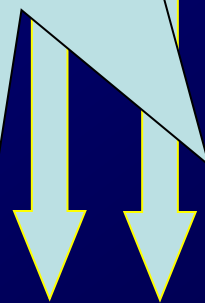
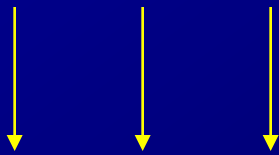
*HDT et autogreffe = traitement de référence des MM*

*Transplantation standard??*

*(Cytoxan°) +*

*Bénéfice suffisant  
%  
risques et contraintes??*

*Induction chemotherapy*



*SC reinfusion*

*HDT et autogreffe = traitement de référence des MM*

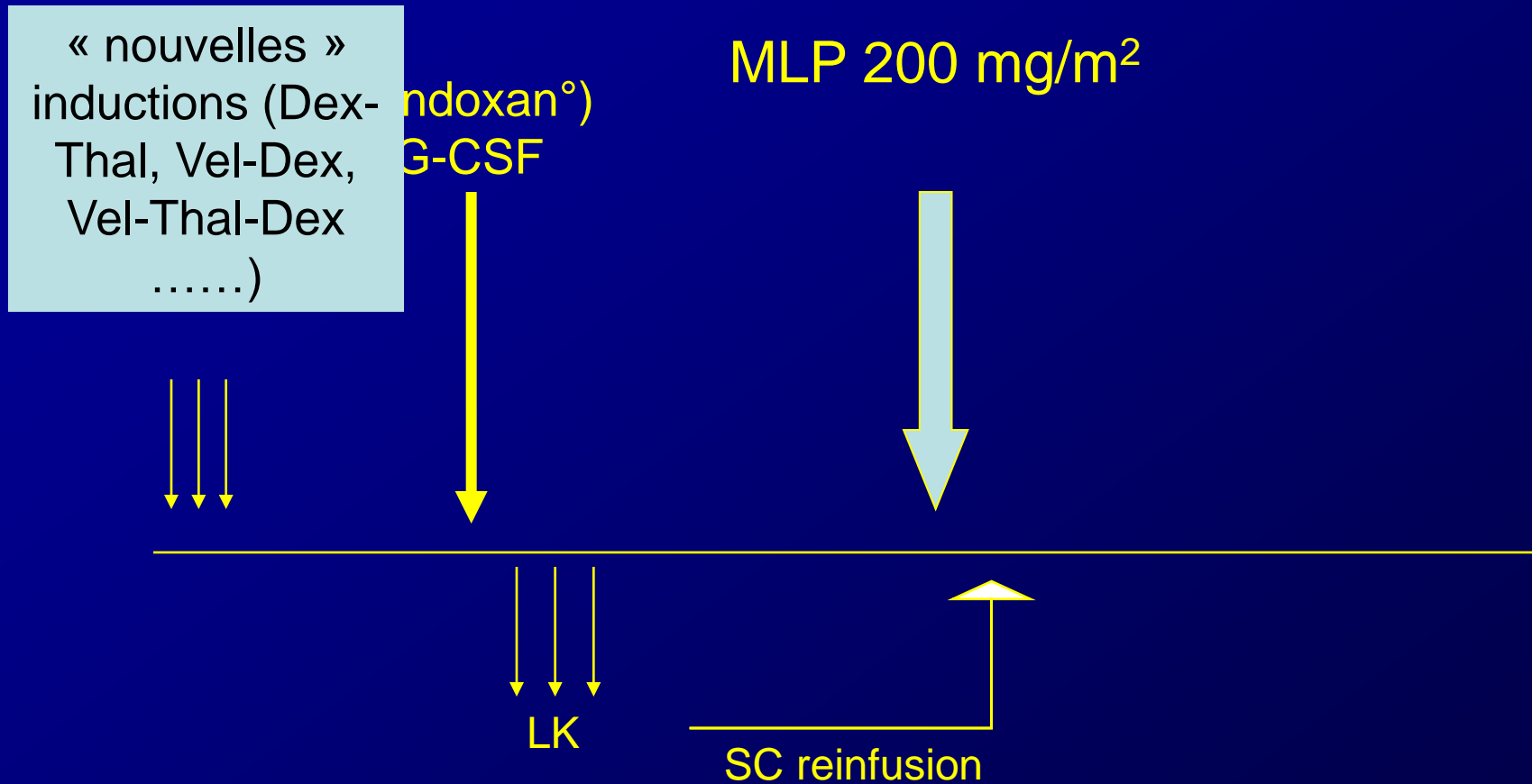
**Comment faire mieux?**

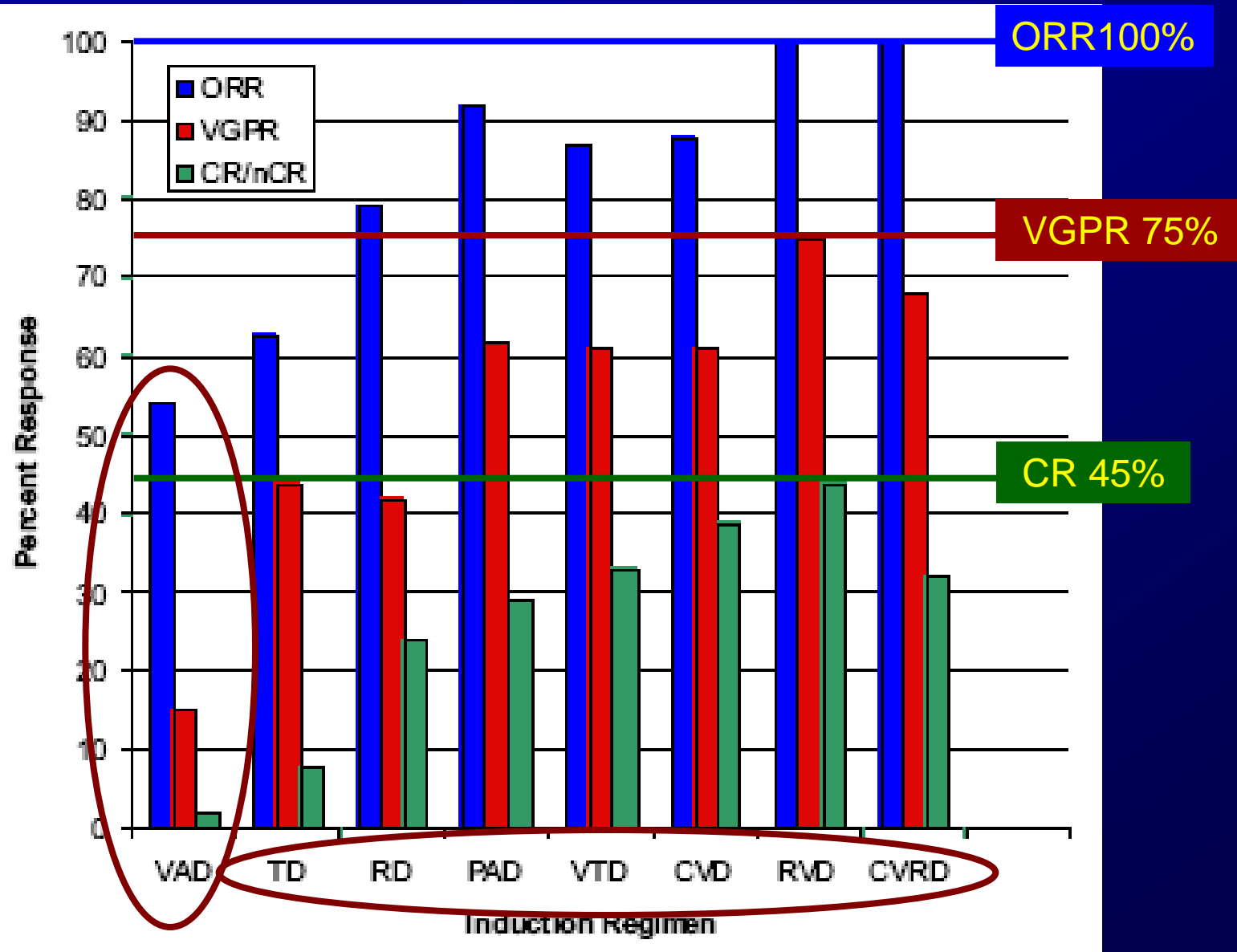
*Encore plus d'effet dose?*

*Introduire les nouveaux médicaments?*



MM symptomatique du sujet jeune:  
Traitement « de référence » 2013 =



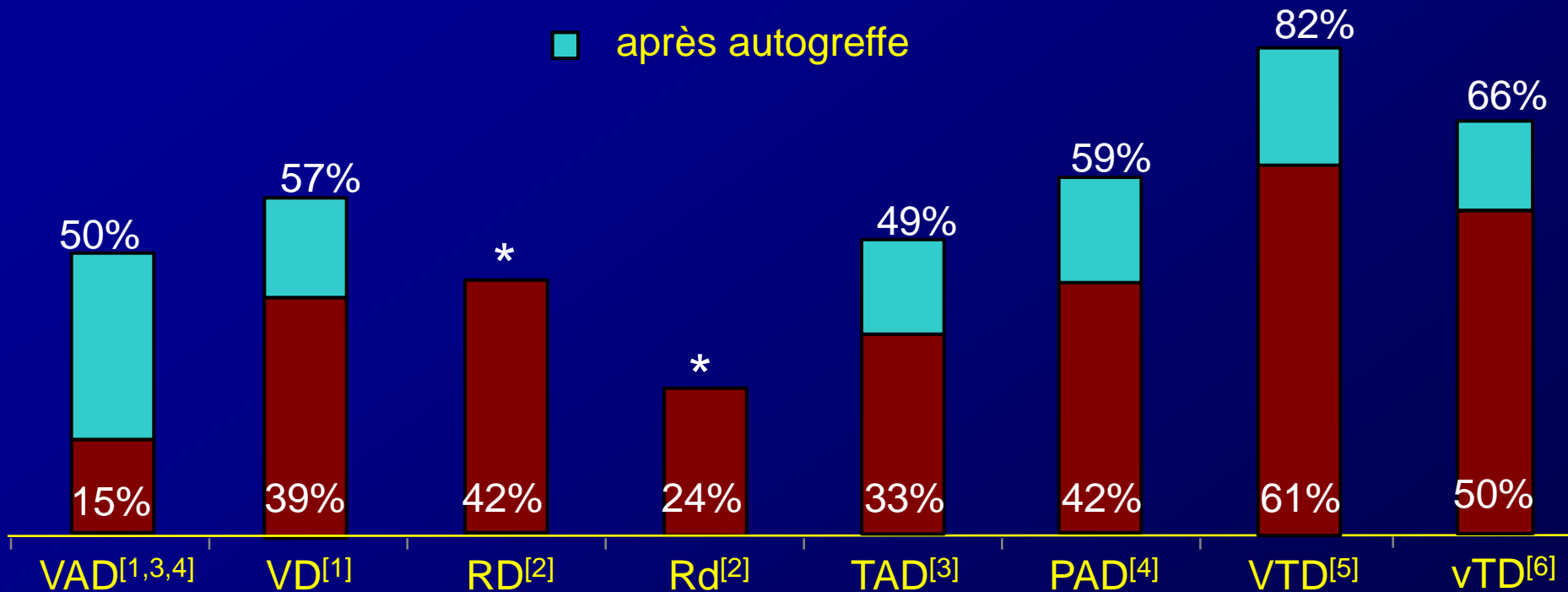


# Nouvelles associations + traitement intensif et autogreffe

Taux d'excellente réponse ( $\geq$ TBRP)

■ après traitement initial (induction)

■ après autogreffe

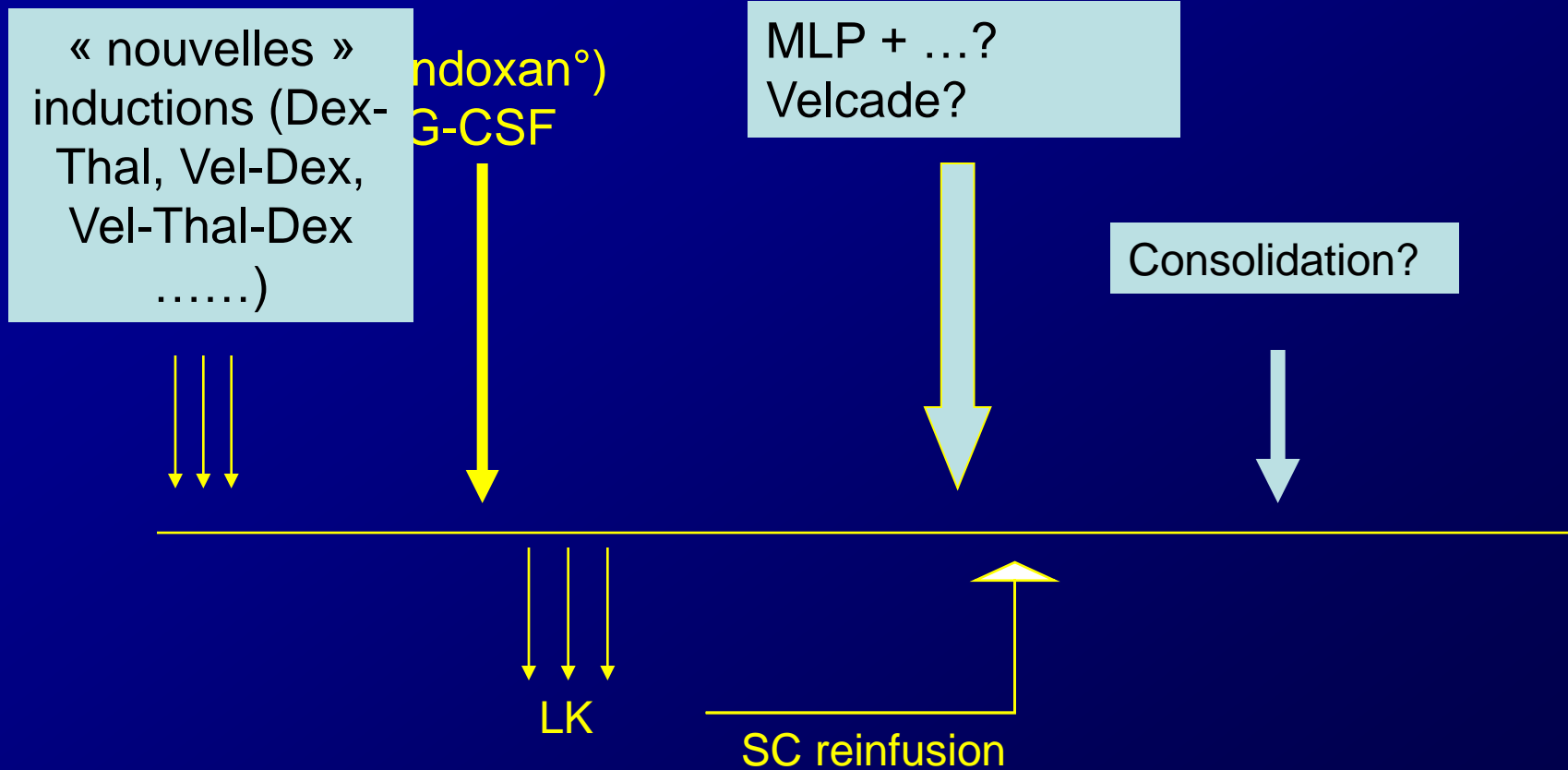


\* Données post-autogreffe non disponibles

1. JL Harousseau , ASH 2009; Abstract 353
2. SV Rajkumar, Lancet Oncol. 2009HM
3. Lokhorst, Haematologica. 2008;93:124
4. P Sonneveld, IMW 2009; Abstract 152
5. M Cavo, ASH 2009; Abstract 351
6. JL Harousseau, ASH 2009; Abstract 354

# MM symptomatique du sujet jeune:

Traitement « de référence » 2012 =



# rémission moléculaire après consolidation par VTD ou VD

	VTD (n = 35)	VD (N = 32)
MRD non détectable à J0	39%	31%
MRD non détectable à J70	64%	48%
PCR quantitative	- 5 log	- 1 log
RC moléculaire	45,5%	37,5%

CR ou nCR avant la consolidation

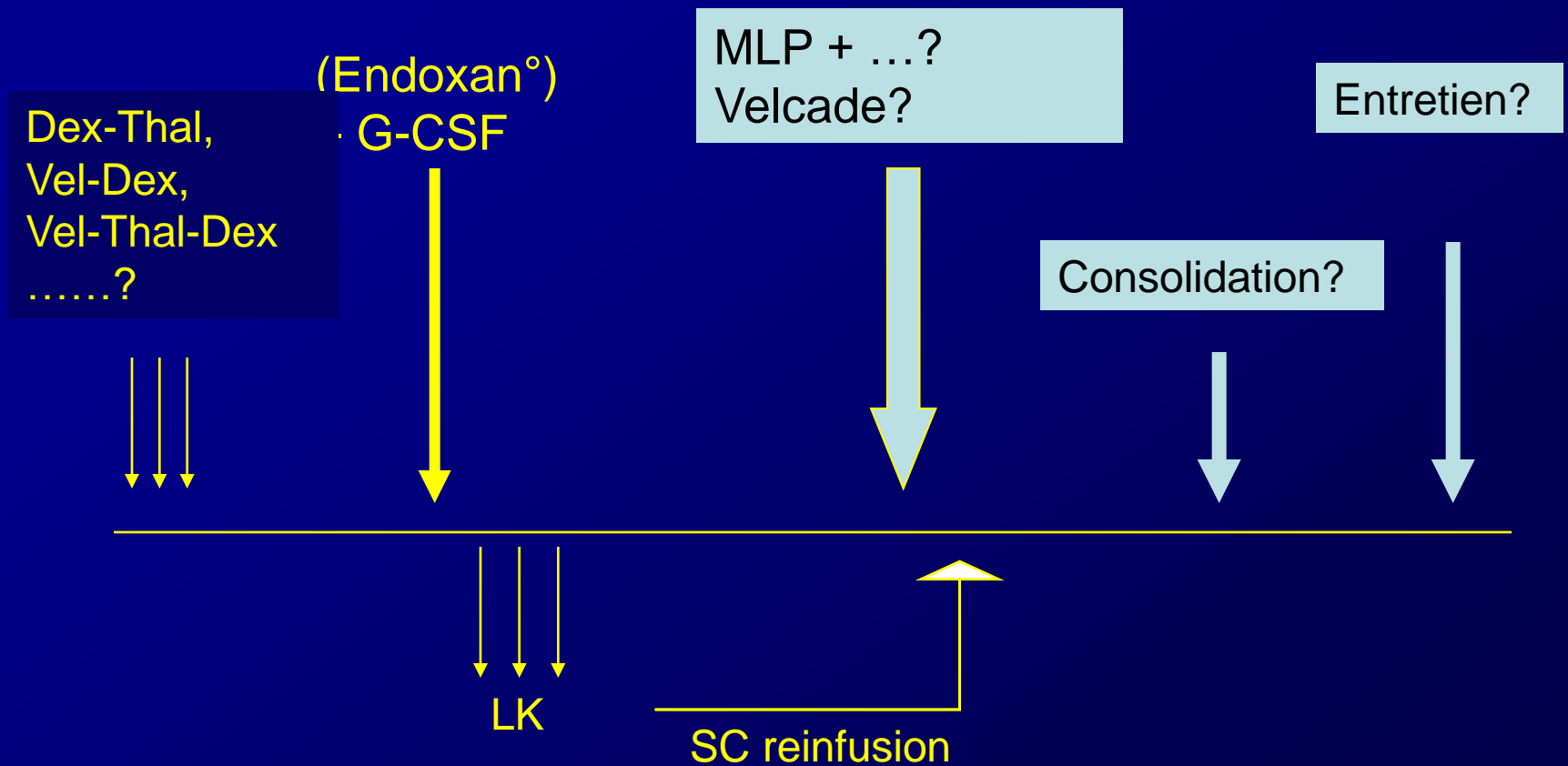
+ réarrangement analysable des chaînes lourdes des plasmocytes



Évaluation de la maladie résiduelle (MRD: molecular residual disease) par PCR quantitative à J0 et J70 de la consolidation

# MM symptomatique du sujet jeune:

Traitement « de référence » 2013 =



# Myélome: Traitement d'entretien

## Chimiothérapie:

SWOG, Arch Intern Med 75

Alexanian, Blood 78

Belch, Br J Cancer 88

## Interféron:

Mandelli, N Engl J Med 1996

Meta-analysis du Myeloma trialist's (MTR) (Blood 2001):  
augmentation modérée de la PFS, bénéfice en survie minimal

## Corticoïdes:

Berenson, Blood 2002: efficacité en durée de réponse et survie

Shustik, JCO 2004: pas d'efficacité (survie)

Alexanian, Am J hematomol 2000: IFN=Corticoïdes

rechute différée  
mais  
+ difficile à traiter  
pas de gain en survie  
moins bonne qualité de vie

« nouvelles » drogues?

# IFM 2005-02: Lenalidomide as maintenance therapy after HDT & ASCT for MM

phase III randomized, placebo-controlled trial

Patients < 65 years, with non-progressive disease,  
≤ 6 months after ASCT in first line



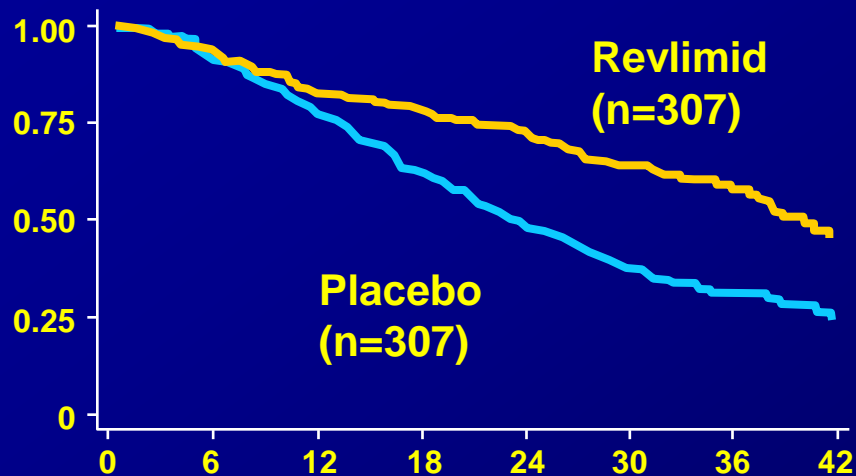
**Primary end-point: PFS**

**Secondary end-points: CR rate, OS, feasibility of long-term lenalidomide**



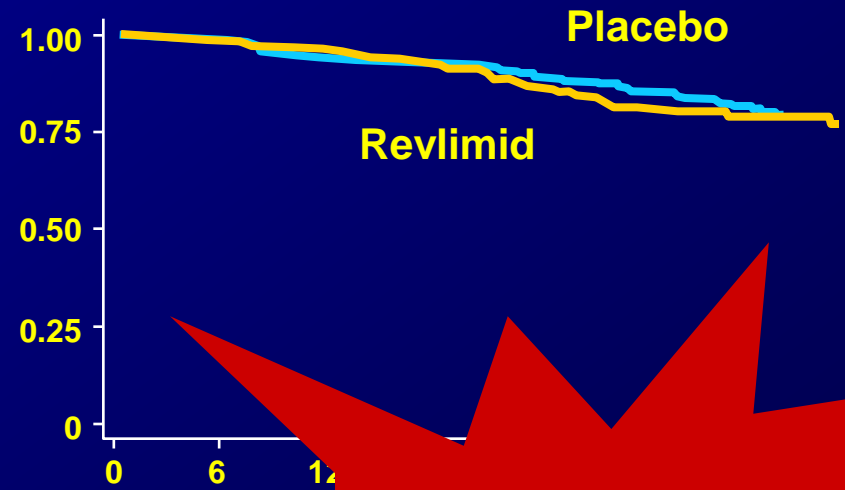
# IFM 2005-02: Lenalidomide as maintenance therapy after HDT & ASCT for MM

PFS from randomization



$P < 10^{-8}$

OS post rando



Actualisation  
récente: tjrs pas  
de  $\neq$  d'OS

(Median follow up: 34m post randomization, 44 m for OS)

# Lenalidomide as maintenance therapy after HDT

IFM 2005-02: arrêt du traitement (hors progression)

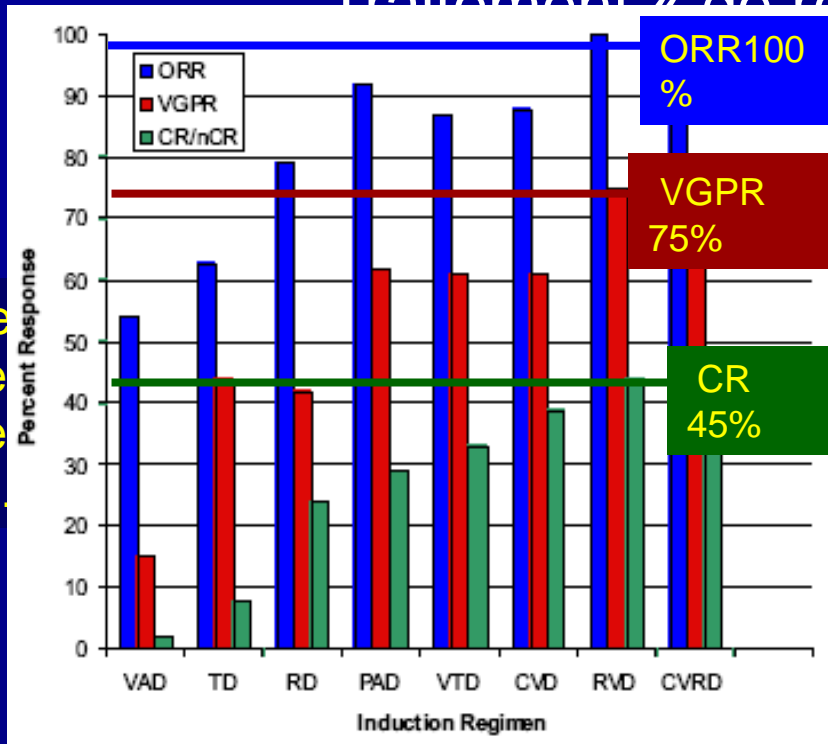
dû aux évènements indésirables: 12% bras LEN vs 1% bras PLAC  
pour d'autres raisons : 20% bras LEN vs 7% bras PLAC

Excès de seconds cancers??

IFM 2005-02		
	Placebo	Lénalidomide
AML/MDS	2	11
ALL/Hodgkin	0	6
K solide	1	9
	Placebo	Lénalidomide
n patient	670	835
n malignancy	10	48
IFM	10	40
CALGB	5	17
MM-015	2	11
Incidence	1.5%	5.7%

# MM symptomatique du sujet jeune:

Traitement « de référence » 2013 =



ORR 100 %

VGPR 75%

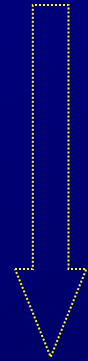
CR 45%

De  
Ve  
Ve  
....

+ ...?  
de?

Entretien?

Consolidation?



Traitement intensif = reste-t-il indispensable ?

LK

SC reinfusion

# IFM 2009/DFCI Trial



Résultats IFM (n=700) à venir

Can early SCT prolong EFS of at least 9 months?  
(1000 pts)

# Traitement du myélome en 2013: conclusions

## Actuellement

> 65 ans: MP + Thalidomide ou MP + Velcade

< 65 ans: VTD /(EdX +G) /MLP 200 + CSP/ consolidation (VTD)

importance des traitements associés (bisphosphonates)

pas de guérison ...

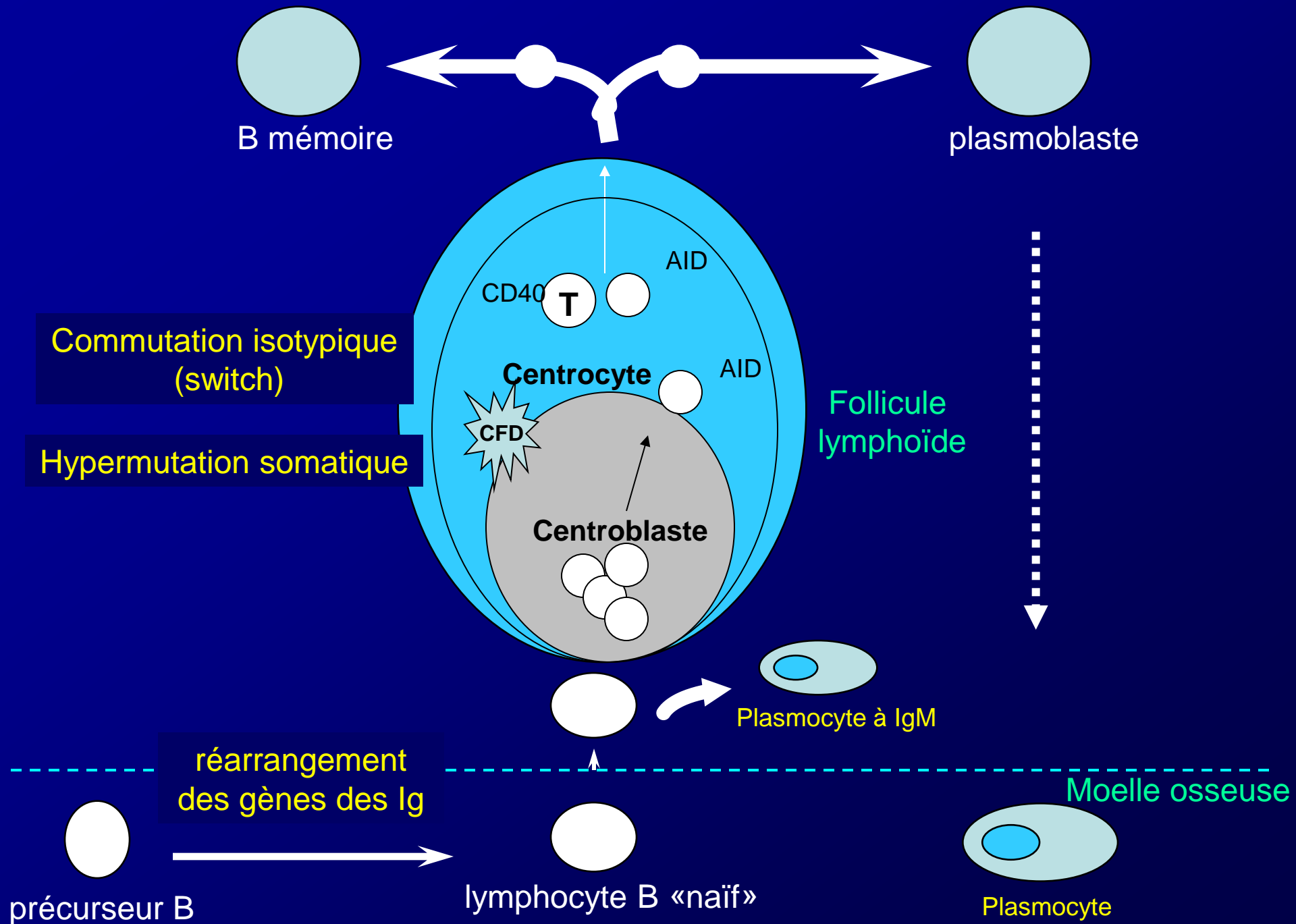


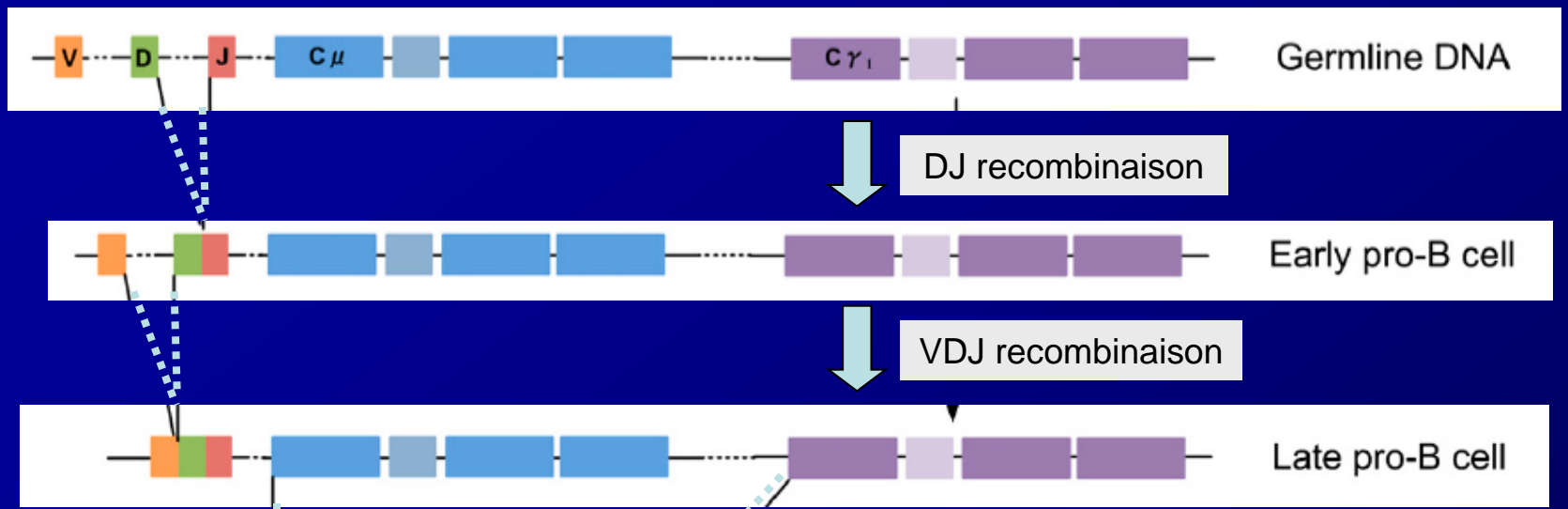
Nouvelles stratégies

adapter le traitement au risque prévisible  
et aux caractéristiques de la maladie

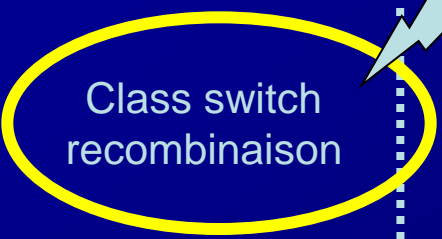
# Le Myélome en 2013

origine ganglionnaire  
ou médullaire?





Moelle osseuse

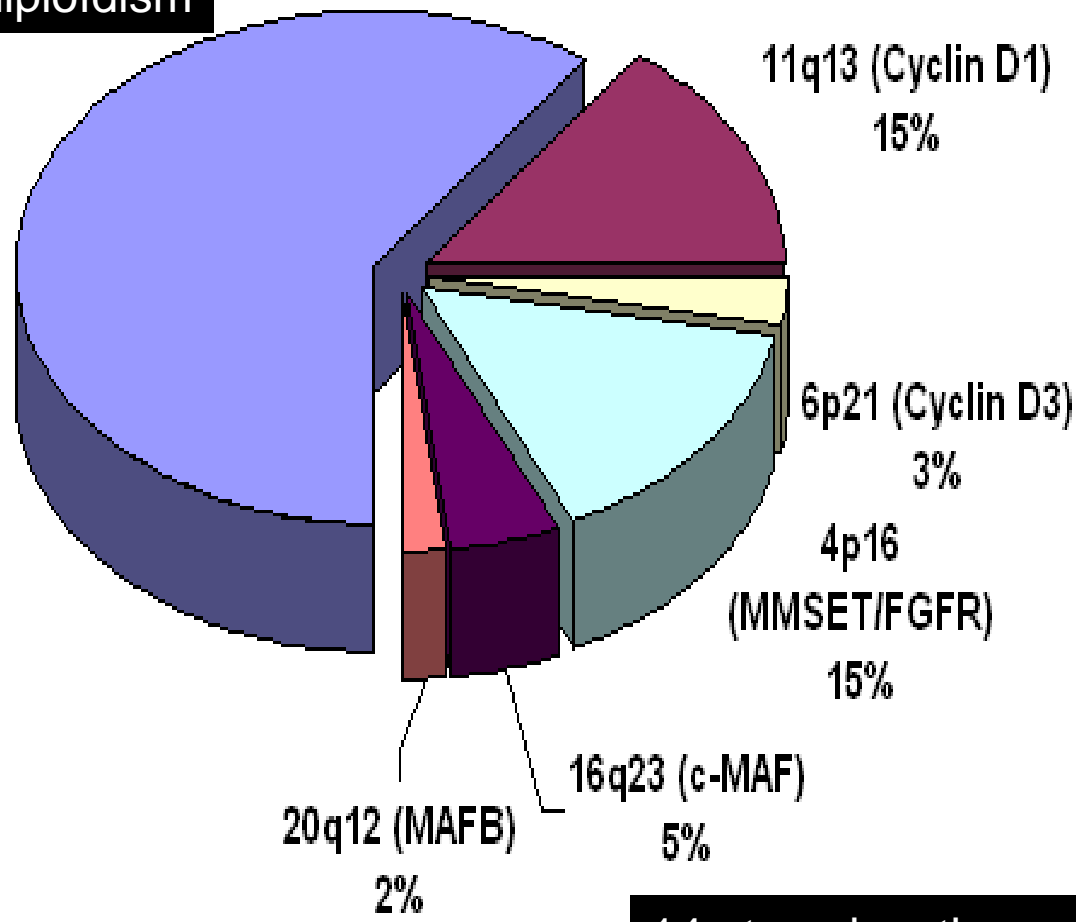


Somatic hypermutation

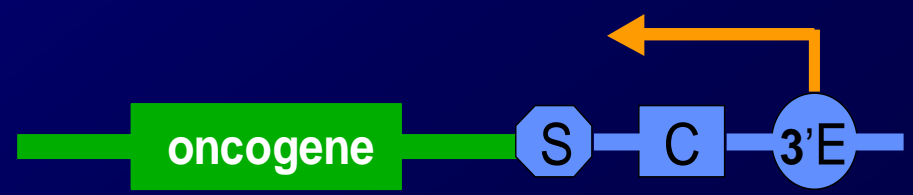
Follicule lymphoïde ganglionnaire

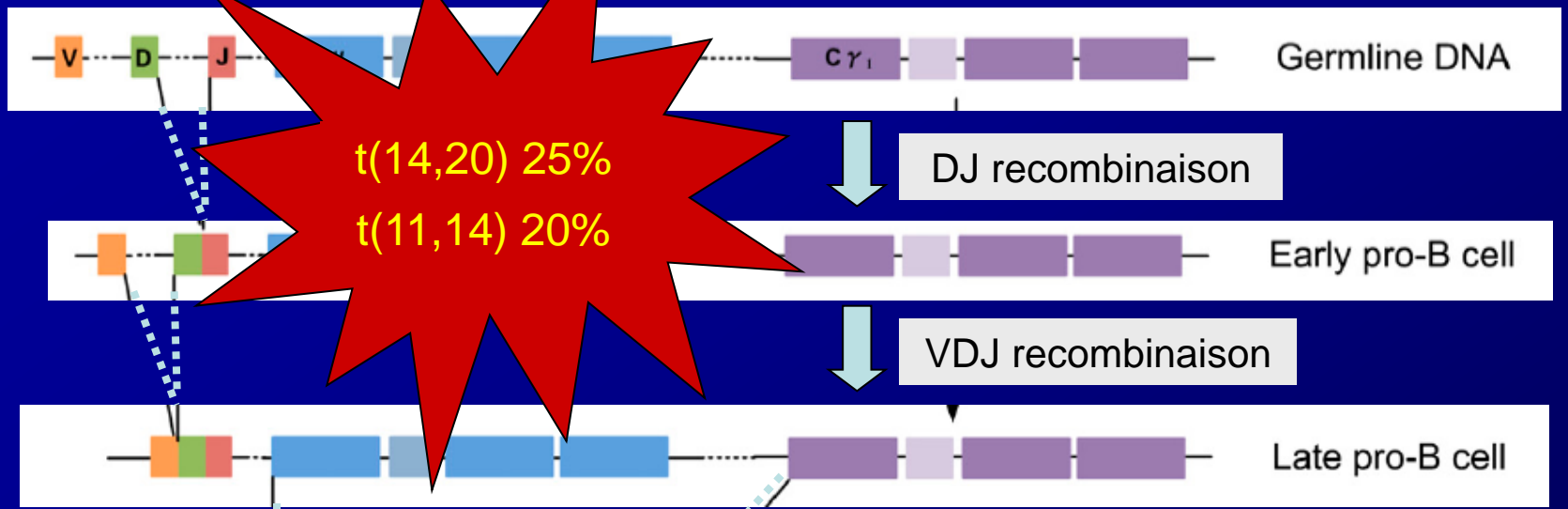


hyperdiploidism

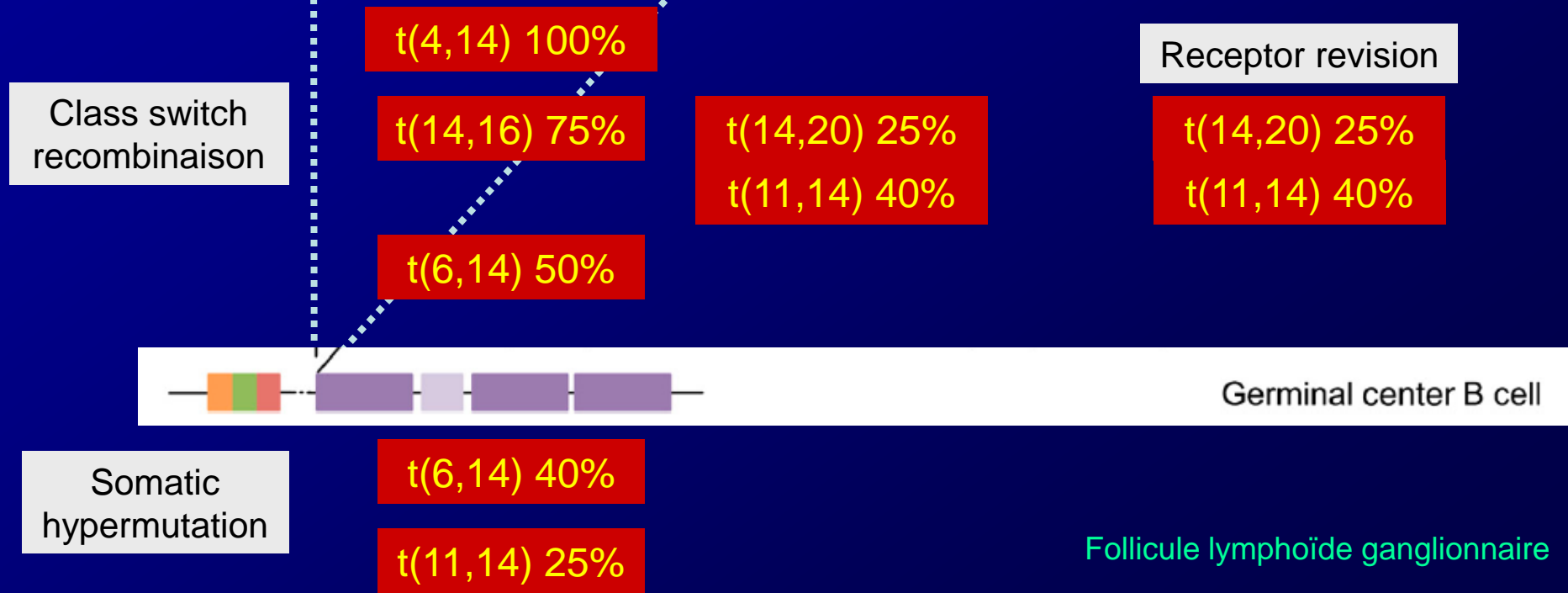


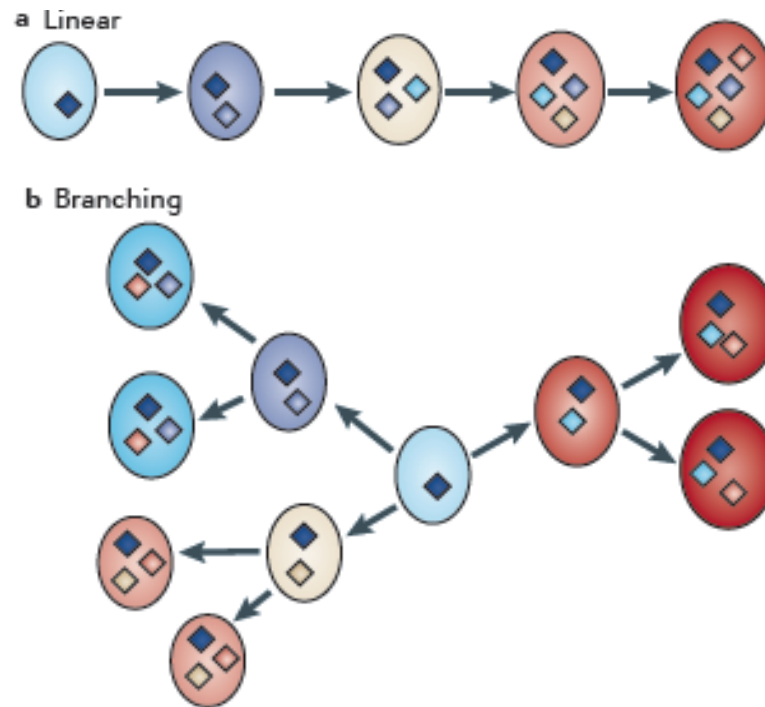
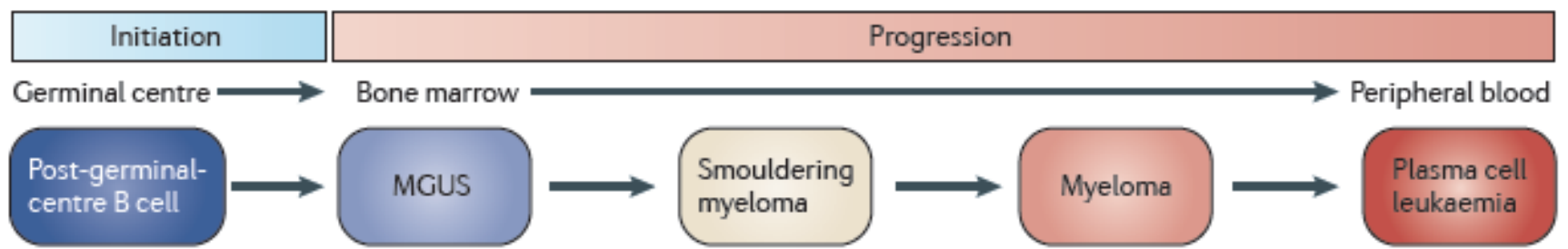
14q translocation





Moelle osseuse





# Traitement du myélome en 2013: conclusions

## Actuellement

> 65 ans: MP + Thalidomide ou MP + Velcade

< 65 ans: VTD /(EdX +G) /MLP 200 + CSP/ consolidation (VTD)

importance des traitements associés (bisphosphonates)

pas de guérison ...



nouvelles molécules

# Traitement du myélome: les “nouveaux” médicaments

- “Nouveaux” alkylants: Bendamustine
- IMiDs de 3<sup>ème</sup> génération



Thalidomide



Lenalidomide



Pomalidomide

# Pomalidomide & Myélome

Étude	Phase	Protocole	N	Schéma	Doses	PR et Mieux	PFS / DOR / OS, mois (m)
Schey et al. JCO 2004	1	Poma	24	28/28	MTD 2 mg	54%	9.7 / - / 22.5
Stewart et al. BJH 2005	1	Poma	20	28/28	MTD 5 mg QOD	50%	10.5 / - / 33
Richardson et al. ASH 2009	1	Poma	32	21/28	2 to 5 mg	28%	- / - / -
Lacy et al. JCO 2009	2	Poma + Dex	30	28/28	2 mg	63%	11.6 / 97% at 6m / 94% at 6m
Lacy et al. Leuk 2010 *	2	Poma + Dex	34	28/28	2 mg 4mg (N=8)	32%	9.1 / 4.8 / 13.9
Lacy et al. ASCO 2010 \$	2	Poma + Dex	35	28/28	2 mg 4mg (N=9)	31%	TTP 8 m / - / 86% at 6m
Lacy et al. ASH 2010 \$	2	Poma + Dex	70	28/28	2 mg vs 4mg	49% vs 40%	- / 12 / 78% at 6m vs - / NA / 68% at 6m

Pas d'adaptation de dose si insuffisance rénale?

\* Lenalidomide refractory patients

\$ Refractory to both lenalidomide and bortezomib

# Traitement du myélome: les “nouveaux” médicaments

- “Nouveaux” alkylants: Bendamustine
- IMiDs de 3<sup>ème</sup> génération



Thalidomide



Lenalidomide



Pomalidomide

- Nouveaux Inhibiteurs du protéasome

# Protéasome: nouveaux inhibiteurs

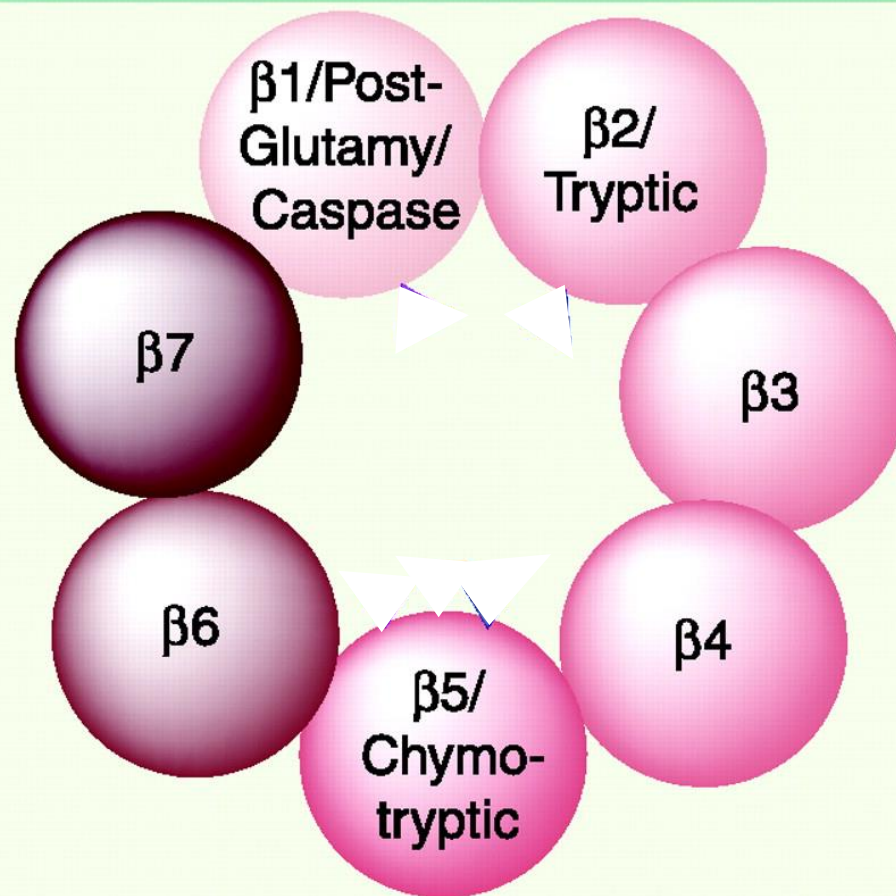
**Compétitifs**  
**(réversibles, anti- $\beta$ 5)**

Bortezomib

MLN 9078 (oral)

MLN 9078 + LENalidomide + DEXA  
vs LEN-DEX

In newly diagnosed (>65) MM pts





# Protéasome: nouveaux inhibiteurs

**Compétitifs**  
(réversibles, anti- $\beta 5$ )

Bortezomib

MLN 9078 (oral)

**irréversibles**

**Peptidiques**  
Carfilzomib

ONX0912 = oral

**Non peptidiques**  
NPI-0052 (marizomib)

Carfilzomib:

Inhibition irréversible

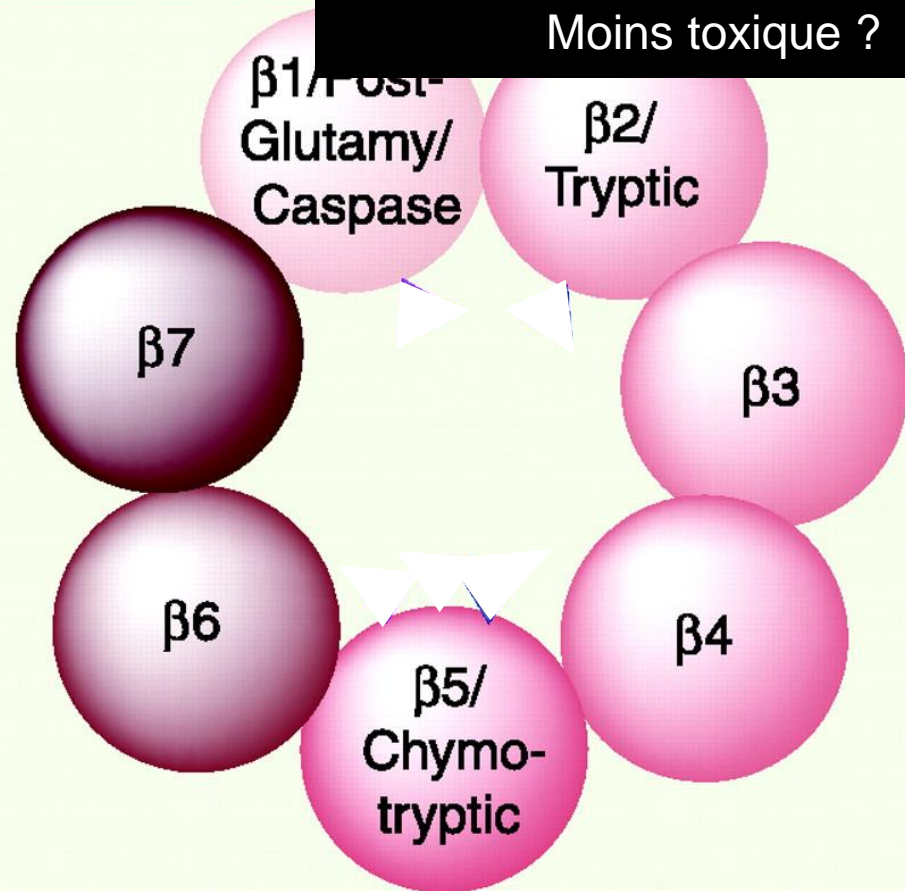
Sélectif sous-unité  $\beta 5$

Immunoprotéasome > 26S

Plus efficace que Bortezomib?

Sans résistance croisée?

Moins toxique ?



# Carfilzomib

## CFZ + LEN + DEX (CRD)

CFZ IV, D1-2,8-9,15-16; 15-27 mg/m<sup>2</sup>, LEN (10-25 mg),  
DEX (40 mg)  
84 pts (1-3 prior treatments)

(N=84) (13)

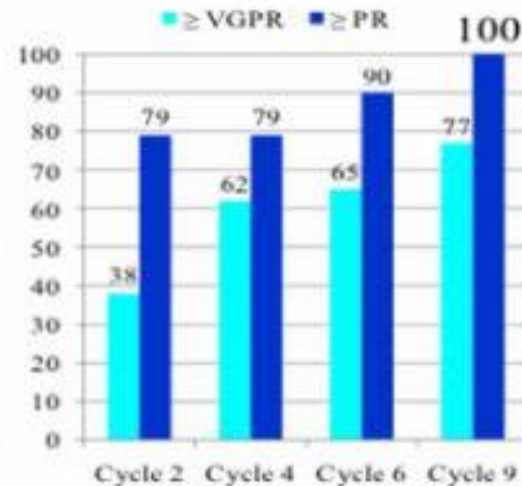
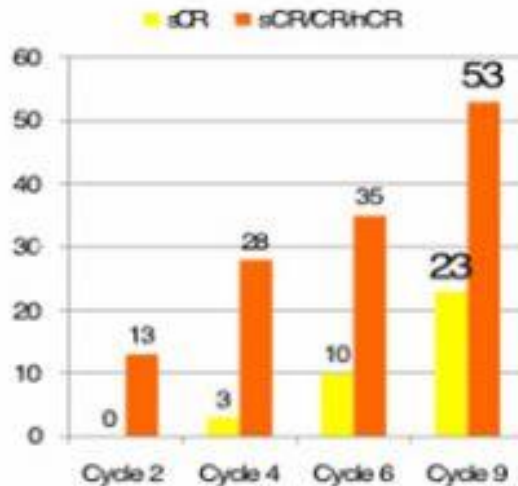
Grade 3/4 PN: 1%

## CFZ + CTX + DEX (CCD)

CFZ IV, 36 mg  
CTX (100 mg)  
DEX (40 mg)  
58 newly diag

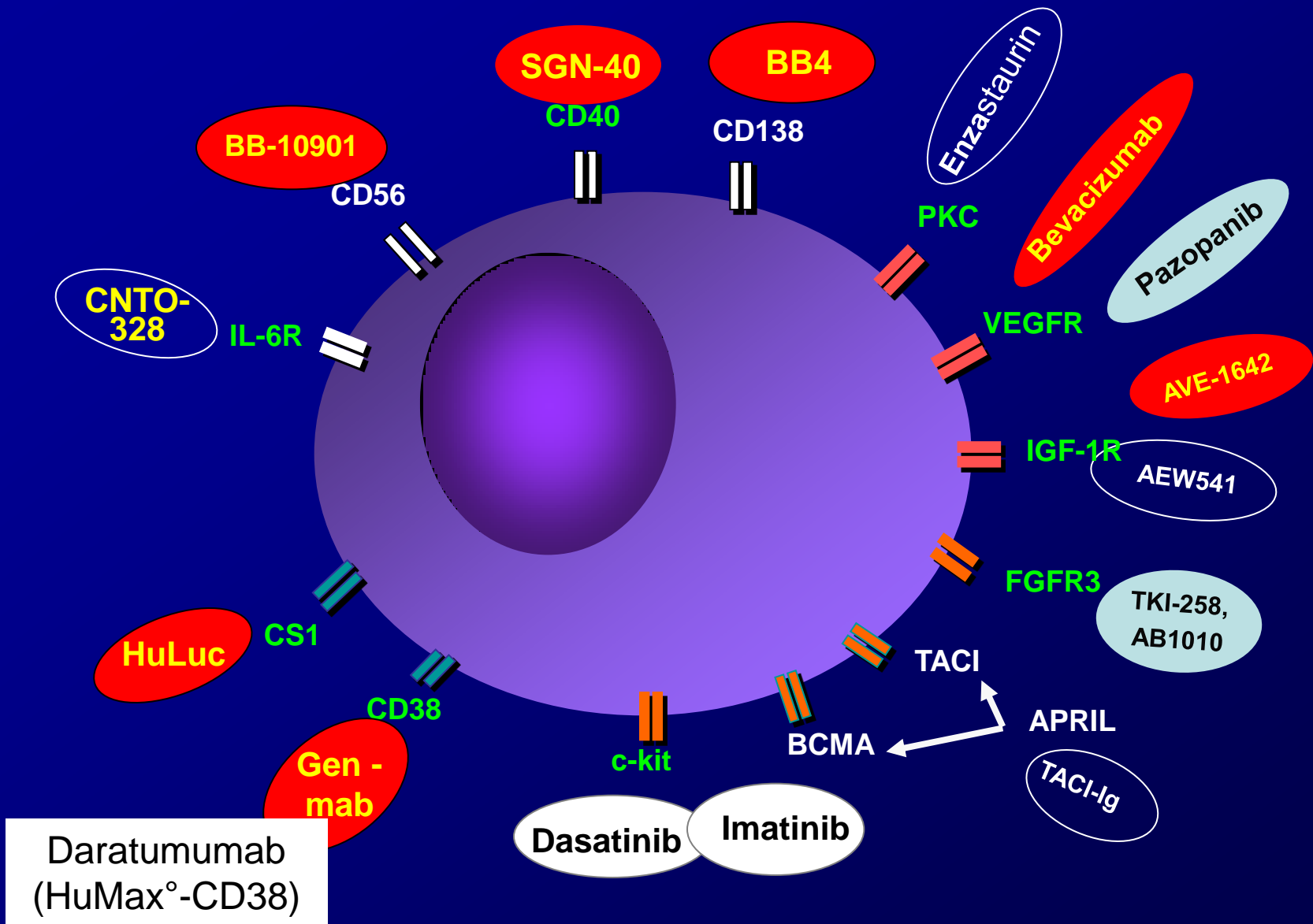
(Brinchen et al, EHA 2013)

D1,8,15),



# Le Myélome en 2013

Un “ritux” du Myélome?



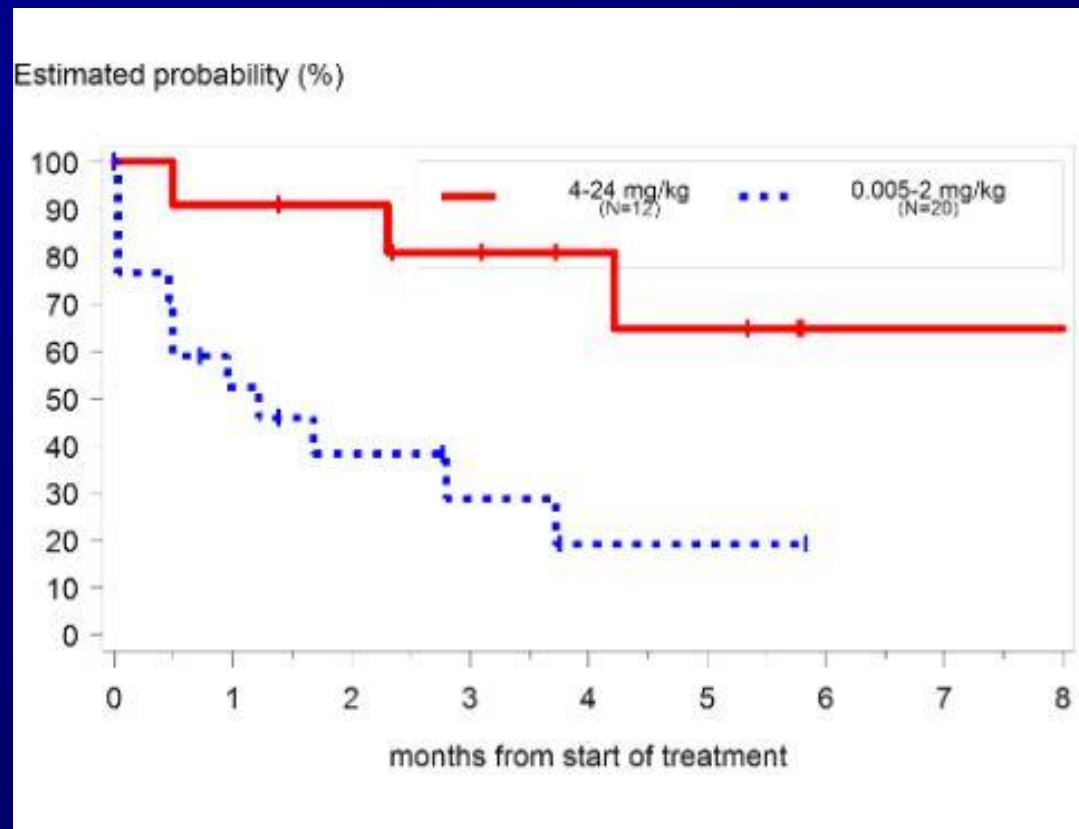
# DARATUMUMAB, A CD38 MONOCLONAL ANTIBODY STUDY IN ADVANCED MULTIPLE MYELOMA - AN OPEN-LABEL DOSE-ESCALATION + EXTENSION in a SINGLE-ARM PHASE I/II STUDY

Relapse or Refractory MM,  $\geq 2$  prior lines  
Daratumumab IV/wk, 2 pre-doses, 7 full-doses

>4 mg/kg, n=12

5 PRs, 3MRs

50-100% concomitant reduction in % of bone marrow PC: 7/12



# Le Myélome en 2013

L'événement oncogène fondateur = parfois au stade pré-B

Faut-il traiter les Myélomes indolents?

Bientôt les résultats des études VRD/auto et FIRST

Chimiothérapie: les nouveaux

Le daratumumab

Merci pour votre attention