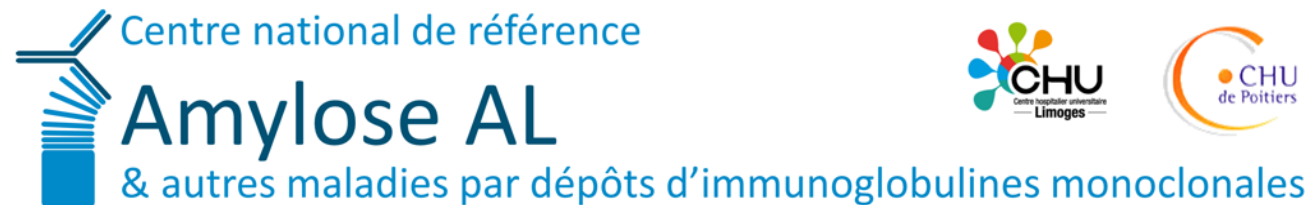


Actualités thérapeutiques dans l'amylose AL

Dr Murielle Roussel

Dr Michelle Pirotte et Pr Arnaud Jaccard

CNR-AL, Limoges

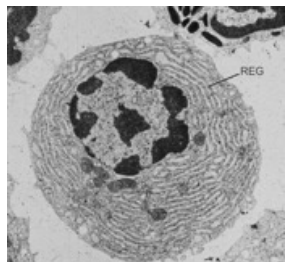


Options de traitement dans l'amylose AL

> 90 % plasmocytes
IgG, IgA ou chaînes légères

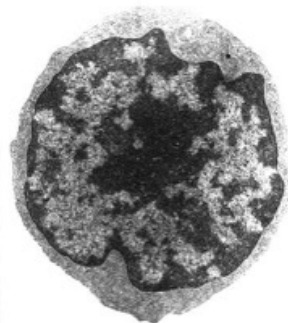
Immunomodulateurs

Thalidomide
Lenalidomide
Pomalidomide
Iberdomide (?)



Inhibiteurs du protéasome

Bortezomib
Ixazomib
Carfilzomib



Agents alkylant

Melphalan
Cyclophosphamide
Bendamustine

Anticorps monoclonaux

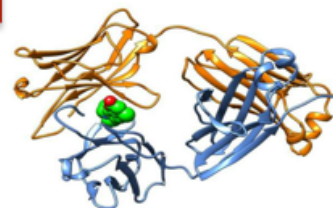
Daratumumab
Isatuximab
Belantamab mefodotin
Duostatin ou STI-6129
Rituximab

Car-T cells Anticorps bispécifiques



BH-3 mimétiques

Venetoclax
Ibrutinib



IgM AL, pas toujours lymphoplasmocytaire: (Siadana S et al. Leukemia. 2020 May ; 34(5): 1373–1382)

50 patients avec amylose AL IgM vus à la Mayo Clinic (vs 1053)

44 patients avec pathologie lymphoplasmocytaire: mutation MYD88 84% et surtout aucune t(11/14)

16 patients avec une prolifération plasmocytaire: t(11;14) dans 60% des cas, pas de MYD

<10% prolifération B
le plus souvent IgM *

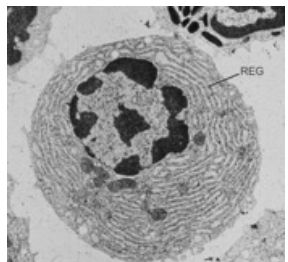
Traitement anti-plasmocytaire (ou lymphocytaire)

Options de traitement dans l'amylose AL

> 90 % plasmocytes
IgG, IgA ou chaînes légères

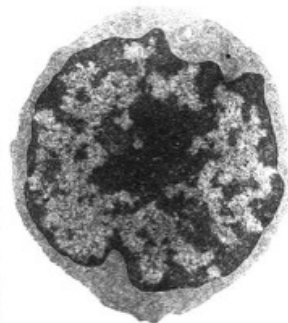
Immunomodulateurs

Thalidomide
Lenalidomide
Pomalidomide
Iberdomide (?)



Inhibiteurs du protéasome

Bortezomib
Ixazomib
Carfilzomib



Agents alkylant

Melphalan
Cyclophosphamide
Bendamustine

Anticorps monoclonaux

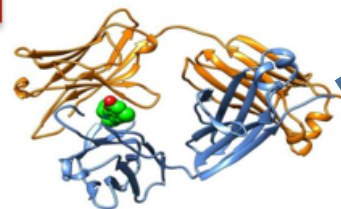
Daratumumab
Isatuximab
Belantamab mefodotin
Duostatin ou STI-6129
Rituximab

BH-3 mimétiques

Venetoclax
Ibrutinib

Car-T cells

Anticorps bispécifiques



Immunothérapie anti-dépôts amyloïdes

CAEL-101
NEOD001
AT-03 Fc based-fusion protein

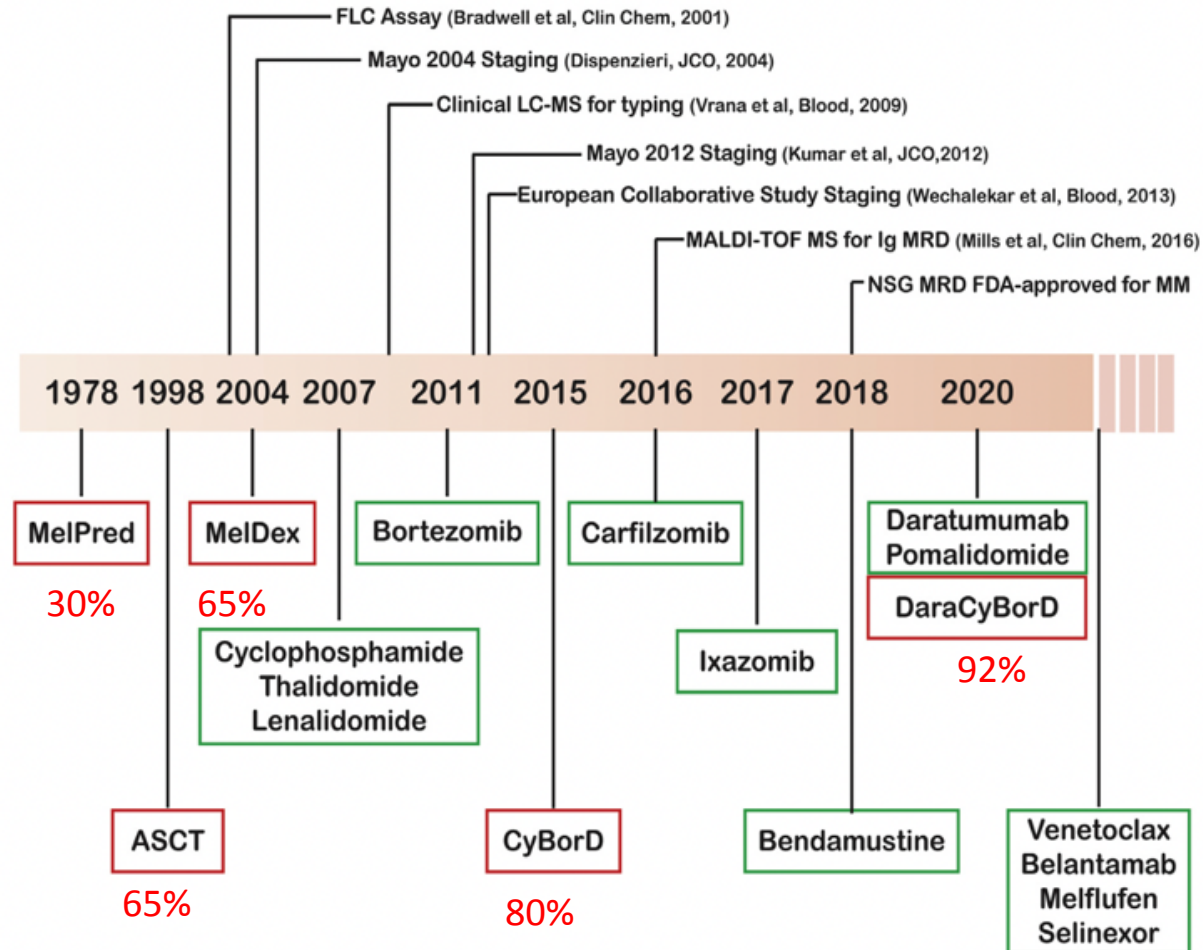
<10% prolifération B
le plus souvent IgM *

Traitement anti-plasmocytaire (ou lymphocytaire)

Traitement visant à éliminer les dépôts

Nette amélioration de la réponse hématologique globale

FIGURE 1 Evolution of Treatment in AL Amyloidosis



Evolution des traitements du myélome ++++

Meilleure évaluation clinico-biologique

Réponses liées aux anomalies cytogénétiques

Systemic Light Chain Amyloidosis across Europe: Key Outcomes from a Retrospective Study of 4500 Patients



E. Kastritis

Giovanni Palladini¹, Stefan Schönland^{2*}, Giampaolo Merlini^{1*}, Paolo Milani, MD, PhD¹, Arnaud Jaccard^{3*}, Frank Bridoux, MD^{4*}, Meletios A. Dimopoulos, MD⁵, Sriram Ravichandran, MBBS, MRCP, FRCPath^{6*}, Ute Hegenbart, MD^{2*}, Wilfried Roeloffzen^{7*}, M. Teresa Cibeira, MD, PhD^{8*}, Hermine Agis, MD⁹, Monique C. Minnema, MD¹⁰, Rui Bergantim^{11*}, Roman Hajek, MD, PhD¹², Cristina João, MD, PhD, MSc^{13*}, Alexandros Leonidakis, PhD^{14*}, Giorgos Cheliotis, MSc^{14*}, Pieter Sonneveld, MD, PhD¹⁵, Efstathios Kastritis, MD^{5*} and Ashutosh D. Wechalekar, MBBS MD⁶

EMN23 :

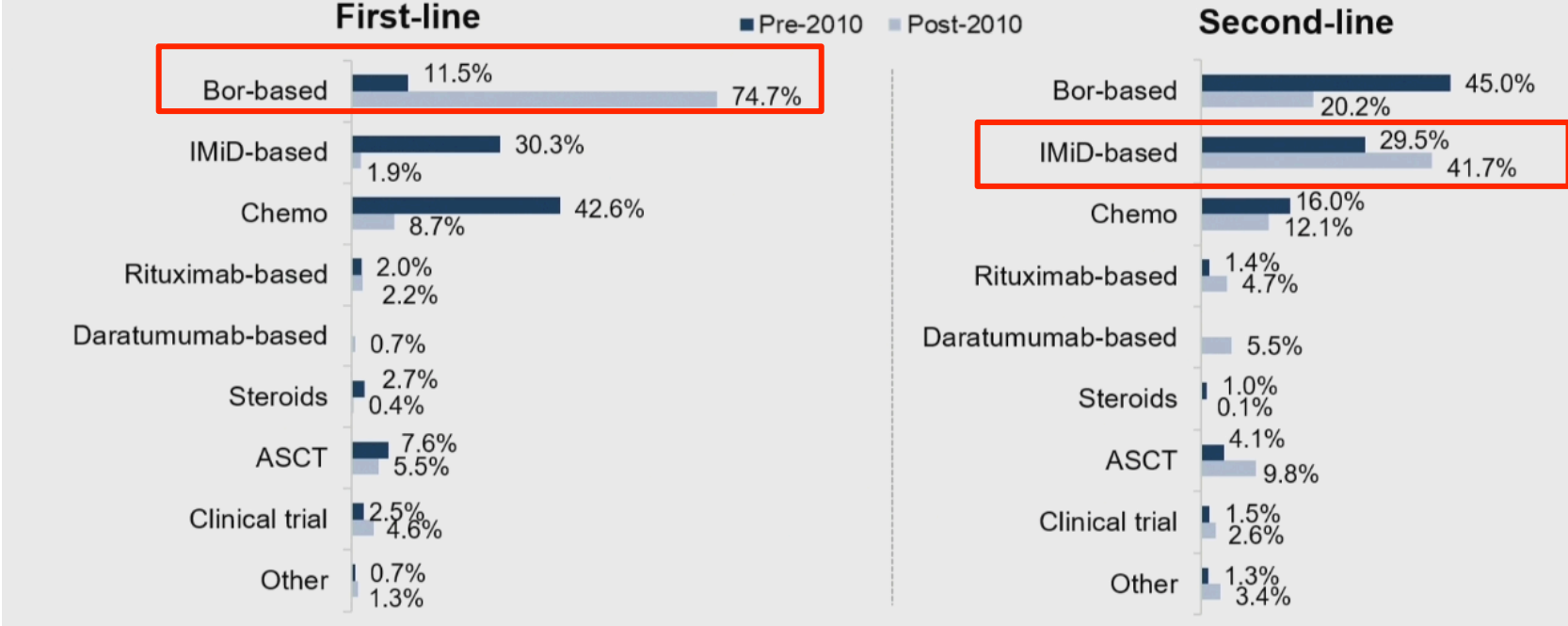
- Etude rétrospective, **4480 patients** avec amyloses AL traités entre 2004 et 2018
- 13 sites dans 10 pays d'Europe



	2004-2018 (n=4480)	Pre-2010 (n=1415)	Post-2010 (n=3065)
Mayo2004/European cardiac stage, n (%)			
I	696 (15.5)	184 (13.0)	512 (16.7)
II	1413 (31.5)	347 (24.5)	1066 (34.8)
IIIa	1003 (22.4)	150 (10.6)	853 (27.8)
IIIb	663 (14.8)	178 (12.6)	485 (15.8)
Not reported	705 (15.7)	556 (39.3)	149 (4.9)

toujours 44% de patients diagnostiqués tardivement au stade III...

Choix des traitements *avant et après 2010*



après 2020.....

Andromeda

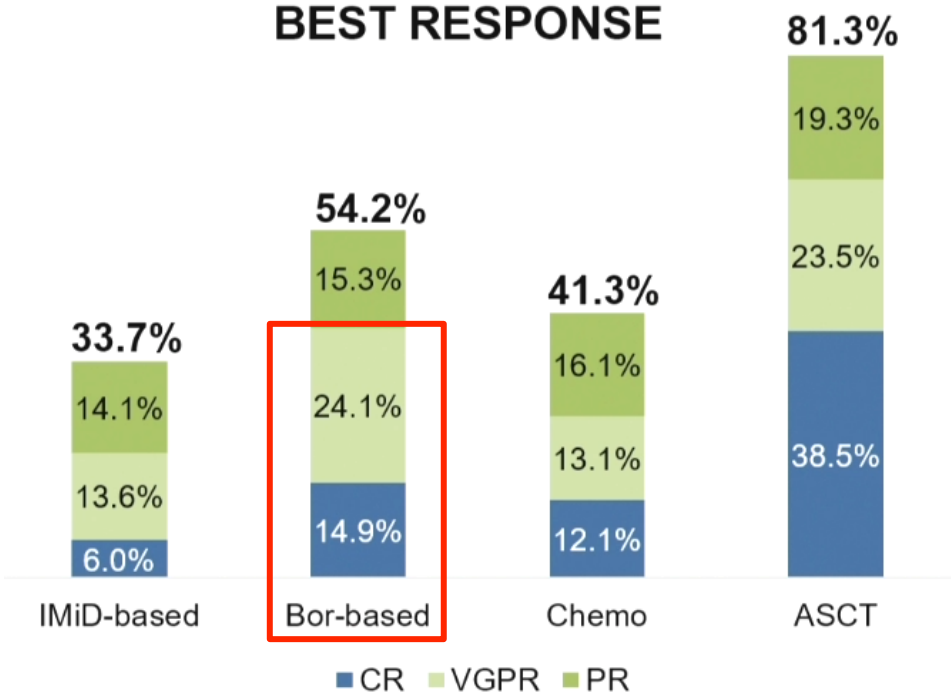


**TTT basés sur BORTEZOMIB
= 1^{er} ligne après 2010**

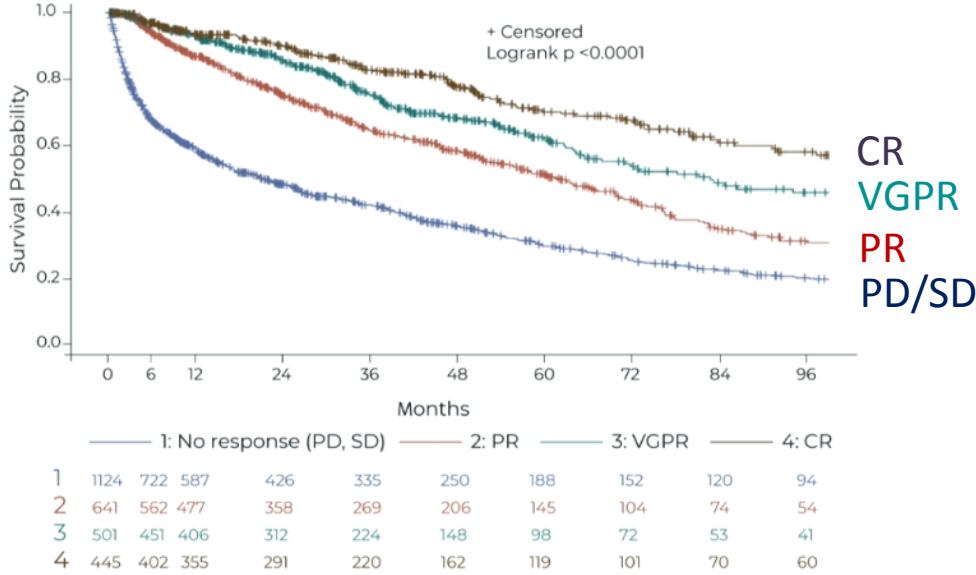


**TTT basés sur IMiD
= 2^{ème} ligne après 2010**

Efficacité des traitements



Importance d'obtenir rapidement (< 3 mois) une réponse profonde



Seulement 39 % de réponse profonde (CR et VGPR) avec les ttt basés sur BORTEZOMIB

Principale cible: les plasmocytes

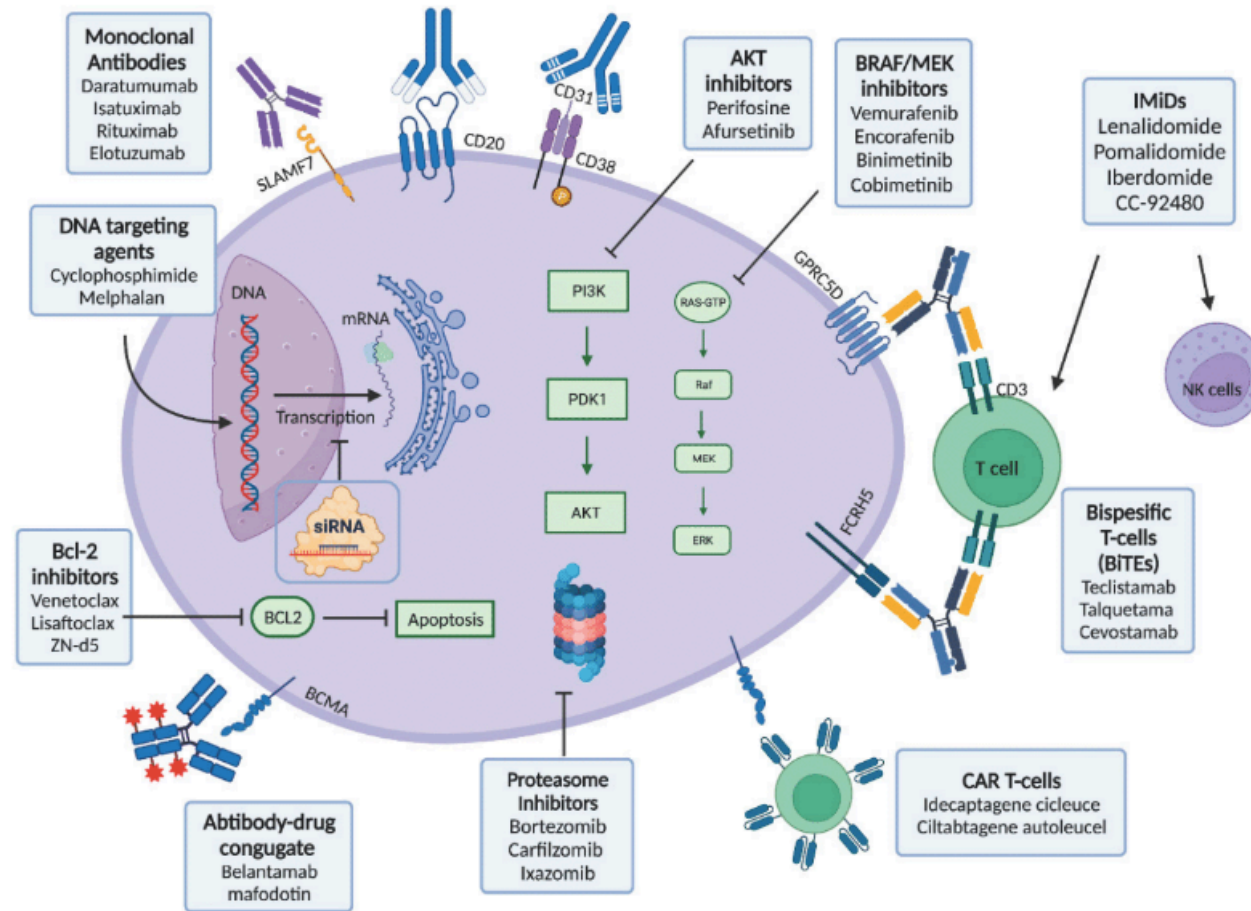


Figure 1. Actionable cellular molecules and signaling pathways to target plasma cells in AL amyloidosis. Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com) (accessed on 10 November 2021).

Immunothérapies

Anticorps monoclonaux anti CD-38

daratumumab:

IgG1kappa humaine, premier Ac monoclonal anti-CD38

isatuximab

IgG1 chimérique anti CD-38

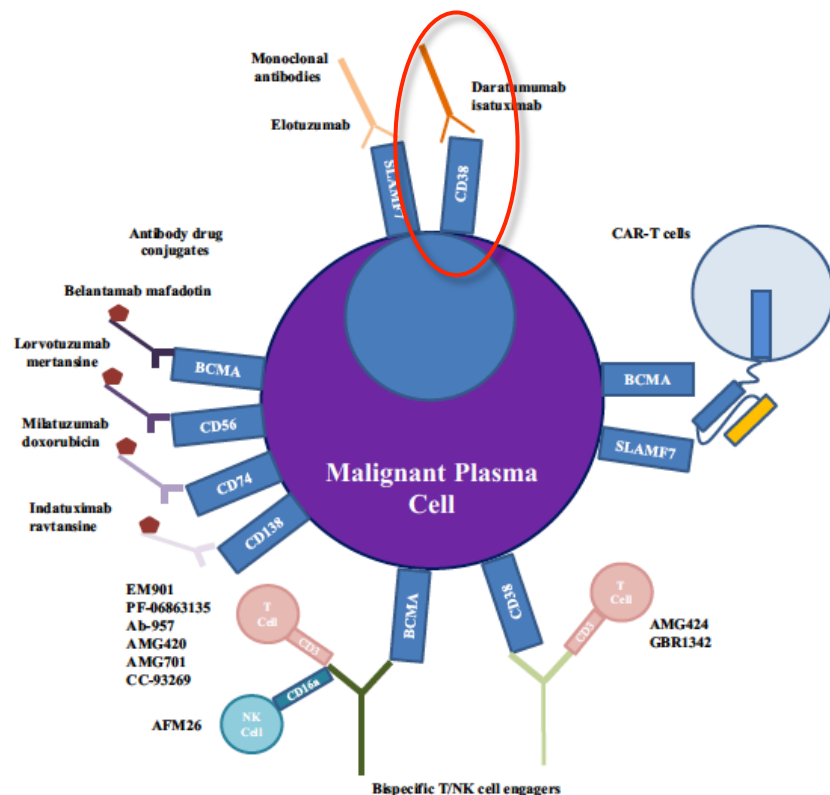
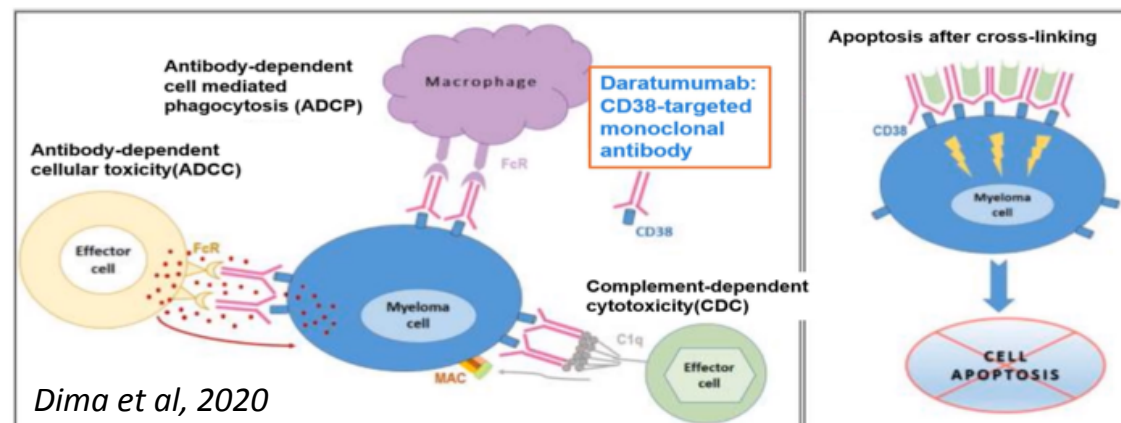


Fig 1. Current immunotherapy-based treatment modalities that target malignant plasma cells under investigation for AL amyloidosis and/or multiple myeloma.

British Journal of Haematology, 2020, 191, 673–681

Apoptose des plasmocytes et immunomodulateur

- Cytotoxicité dépendant du complément
- Cytotoxicité à médiation cellulaire
- Cytotoxicité par phagocytose-anticorps dépendant
- Cytotoxicité directe
- Diminution des NK et majoration de l'activité anti tumorale Th1



Dima et al, 2020

Immunothérapies

en rechute: études rétrospectives

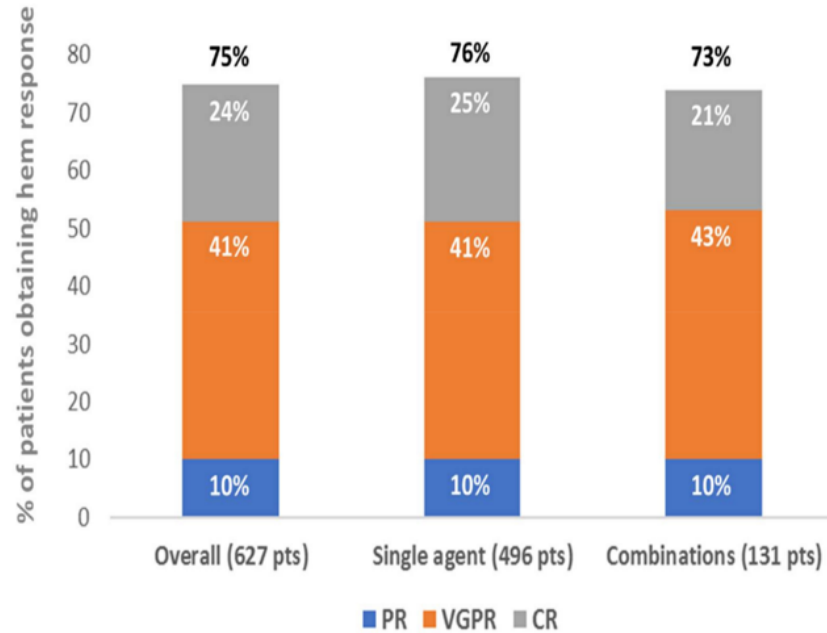


Figure 2. Overall response rate of the retrospective studies on daratumumab in light-chain (AL) amyloidosis. Legend: CR, complete response; PR, partial response; VGPR, very good partial response.

Palladini et al, cells, 2021

DARATUMUMAB

Etude rétrospective (*Kimmich et al*), n=168 patients R/R Traités par **Daratumumab seul (106)** ou **Dara-VD (62)**

64-66% de réponses hématologiques

48% de TBRP (similaire avec ou sans bortezomib)

55% RC (similaire avec ou sans bortezomib)

22-26% réponses cardiaques

t(11;14) non associée à diminution PFS

Syndrome néphrotique et protéinurie = FR diminution de la PFS

Milani et al: n=72 R/R avec >10% plasmocytes médullaires
pas de différence significative dans le taux de réponse globale et profonde entre Dara seul ou avec bortezomib

Efficacité du Daratumumab dans l'amylose AL

en rechute ou réfractaire sans différence significative entre son utilisation en monothérapie ou combiné

Immunothérapies

en rechute : études prospectives

Etude de phase II (*Roussel et al, Blood 2020*):

40 patients R/R traités par daratumumab seul pour 6 cycles
dFLC > 50 mg
NT-proBNP < 8500

65 % de réponses hématologiques globale, 48% de TBRP ou mieux
Réponses rapides +++ et prolongées chez les très bons répondeurs

25% réponses cardiaques
31% de réponses rénales

DARATUMUMAB

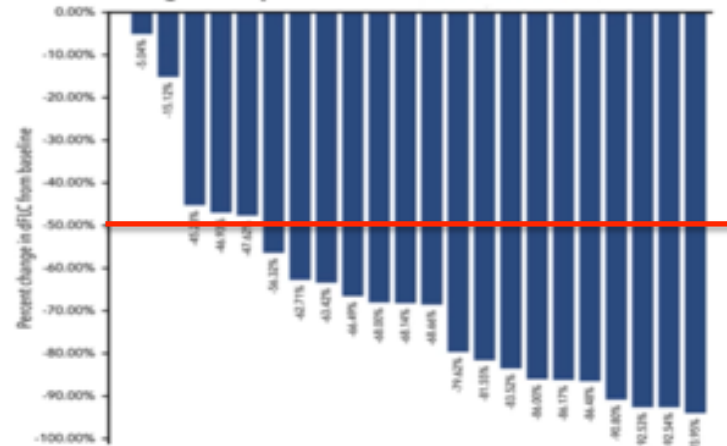
Etude de phase II (*Sanchorawala et al, Blood 2019*):

22 patients R/R traités par daratumumab seul au long cours

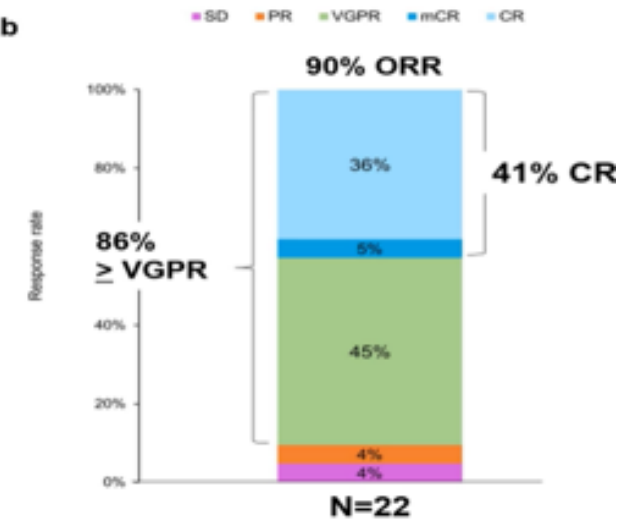
90 % de réponses hématologiques
86% de RC/TBRP dont 3 patients en MRD indétectable CMF

50% réponses cardiaques
67% de réponses rénales

Hematologic response after **one dose** of daratumumab



Enrolled patients (N=22)



N=22

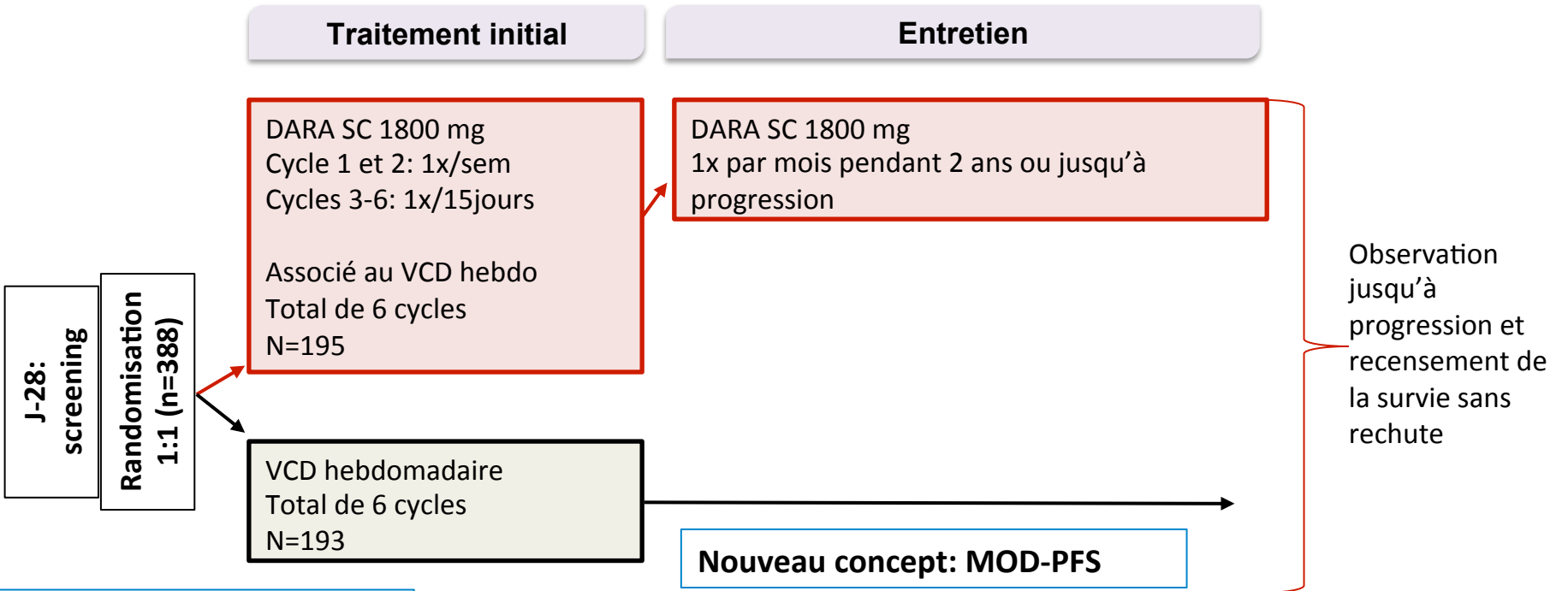
Immunothérapies

DARATUMUMAB

ANDROMEDA: en première ligne

Critères d'éligibilité:

- Amylose AL avec ≥ 1 organe atteint
- Absence de traitement antérieur
- Atteinte cardiaque de stade I à III selon Mayo 2015, **excluant les atteintes cardiaques sévères**
- Fonction rénale $GFR \geq 20$ ml/min



Critères de stratification:

- Stade cardiaque I vs II vs IIIA
- Possibilité d'intensification avec autogreffe
- Clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min vs < 60 ml/min

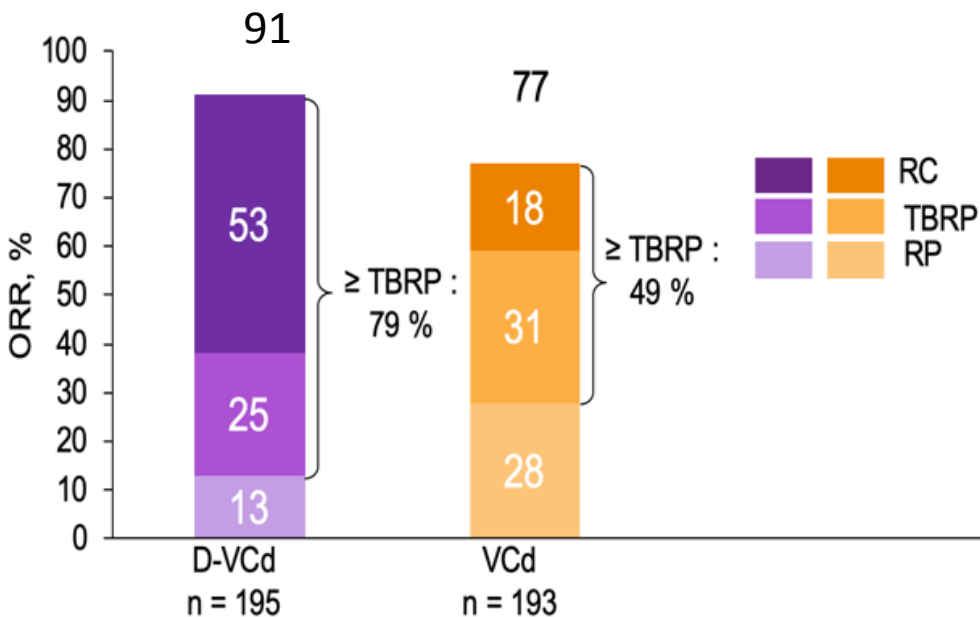
major organ deterioration progression-free survival
temps jusqu'à un évènement: mort, insuffisance cardiaque ou rénale terminale,
progression hématologique

Immunothérapies

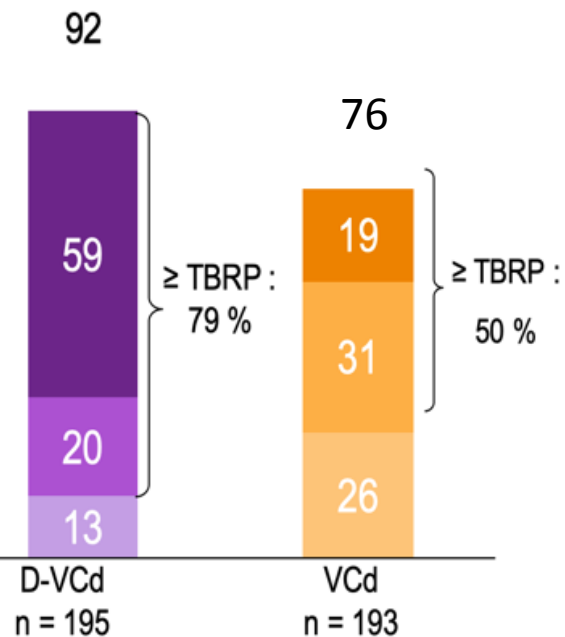
DARATUMUMAB

ANDROMEDA: en première ligne mises à jour 2021

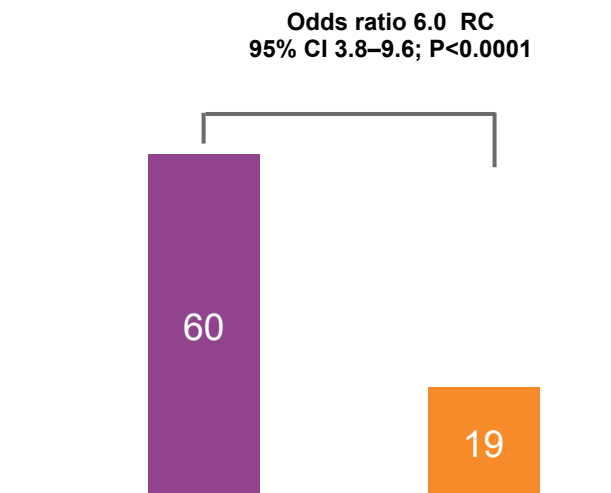
Analyse Primaire
(suivi médian de 11.4 mois)



Analyse secondaire 1
(suivi médian de 20.3 mois)



Analyse secondaire 2
(suivi médian de 25,8 mois)



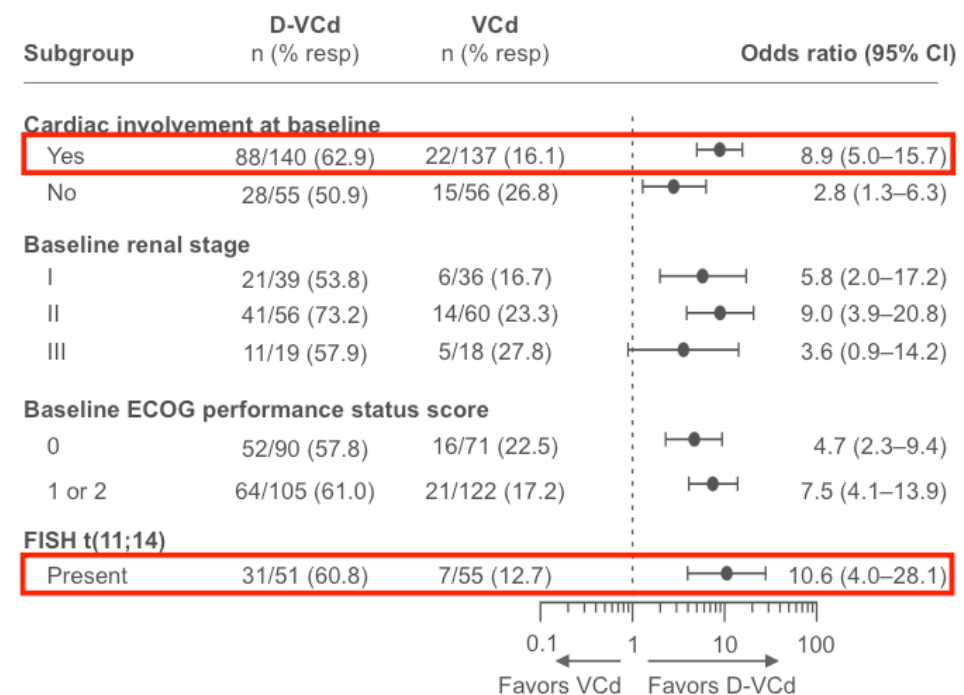
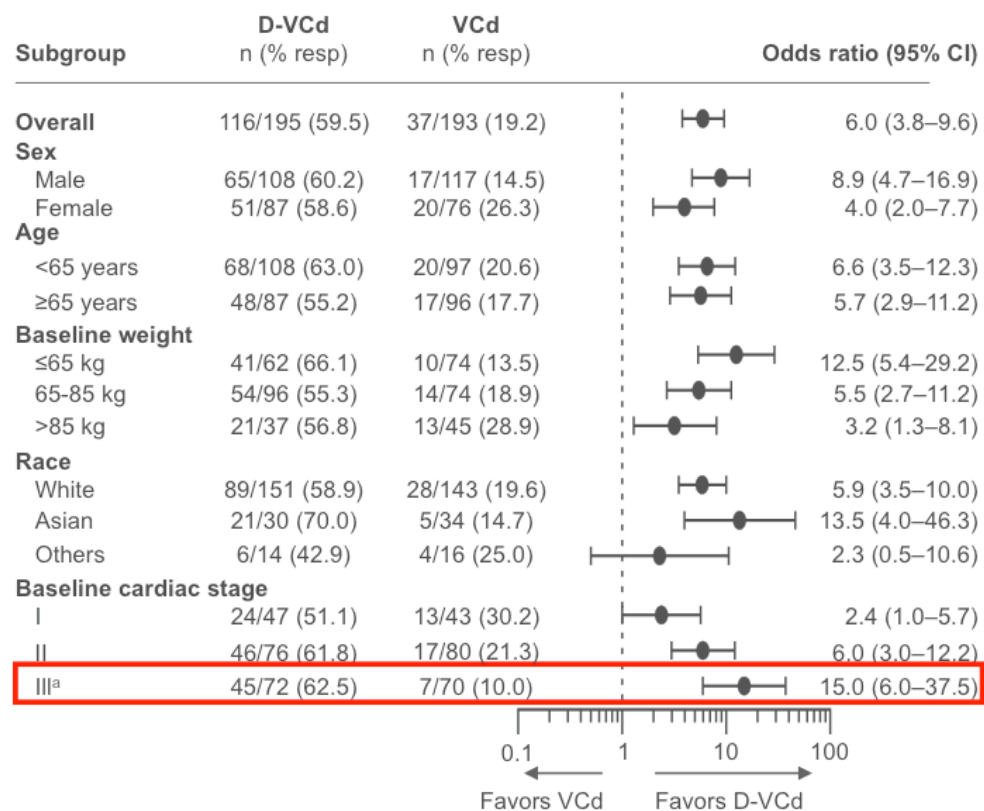
Odds ratio 5.1 RC
95% CI 3.2-8.2; P<0.0001

- ≥VGPR: odds ratio 3.7, 95% CI 2.4-5.9, P<0.0001
- Median time to ≥VGPR^a was 0.56 months for D-VCd and 0.82 months for VCd

Immunothérapies

DARATUMUMAB

ANDROMEDA: selon les sous groupes définis initialement



Immunothérapies

DARATUMUMAB

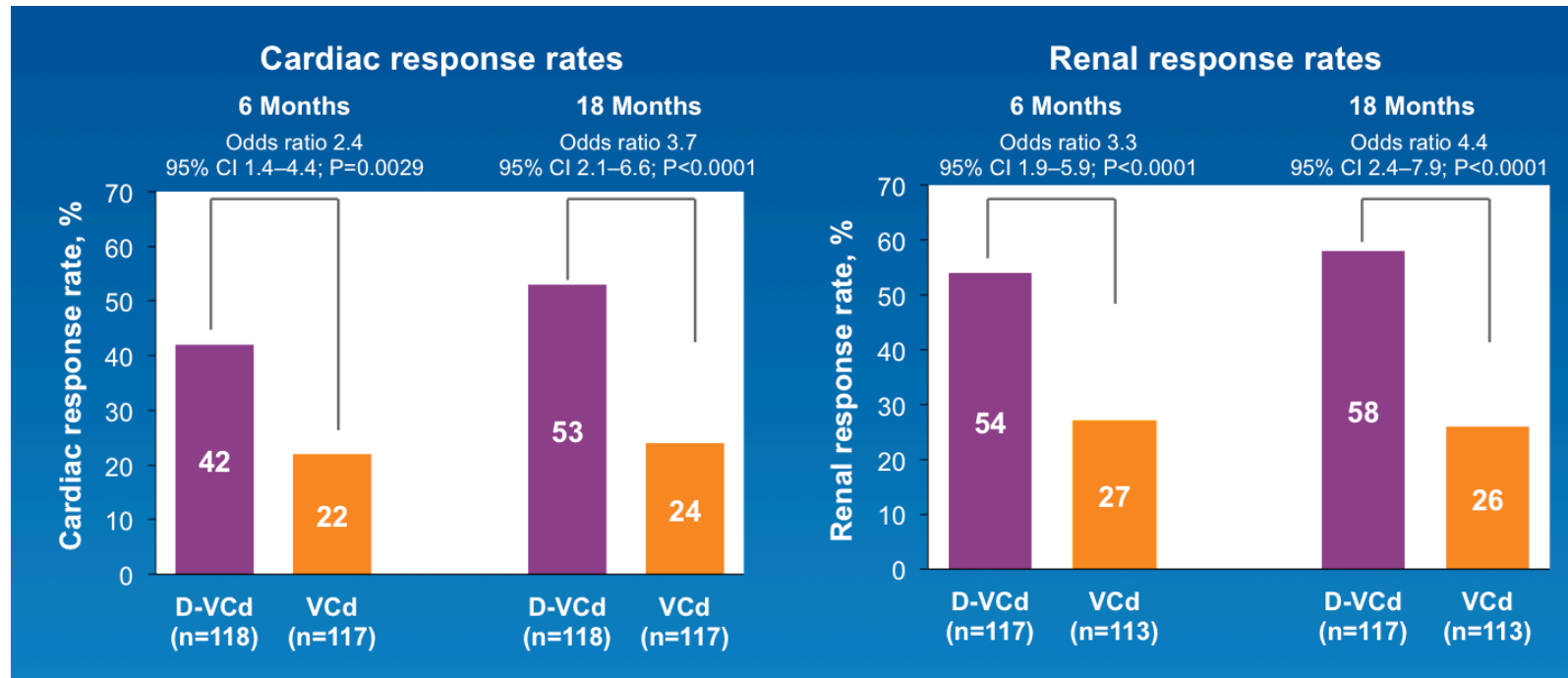
ANDROMEDA: une réponse hém rapide permet des réponses d'organe dès 6 mois

Cardiac responses :

in patients with NT-proBNP \geq 650 ng/l or NYHA III or IV (D-VCd, n = 118 ; VCd, n = 117)
 \geq 30 % drop in NT-proBNP serum level ($>$ 300 ng/l) or NYHA, (drop $>$ 2 classes in patients NYHA III or IV)

Renal responses:

\geq 30 % drop in proteinuria without $>$ 25% drop in creatinine clearance



Immunothérapies

DARATUMUMAB

ANDROMEDA: quelques toxicités supplémentaires

Décès et cause de décès		
Population (a reçu ≥1 dose du traitement de l'étude)	D-VCd (n=193)	VCd (n=188)
Nombre total de décès, n (%) ^a		
11.4 mois de suivi	27 (14)	29 (15)
20.3 mois de suivi	31 (16)	40 (21)
25.8 mois de suivi	34 (17)	45 (24)
Causes principales de décès, n(%)		
Effets secondaires	26 (14)	15 (8)
Secondaires au traitement de l'étude	6 (4)	2 (1)
Non liés au traitement de l'étude*	20 (10)	13 (7)
Progression	4 (2)	13 (7)
autre	4 (2)	17 (9)

Toxicités de grade 3/4		
	D-VCd N=193	VCd N=188
Patients, %		
≥1 ES lié au traitement de grade 3/4	62	57
Lymphopénie	13	10
Pneumopathies	8	4
Fatigue	5	3
Syncope	6	6
Diarrhée	6	4
Insuffisance cardiaque	6	3
Neutropénie	5	3
Oedèmes périphériques	3	6
Hypokaliémie	2	5

DARATUMUMAB dans L'AMYLOSE AL

- Réponses hématologiques rapides (après une seule dose): 92 % RH , 60 % RC
- De fait réponses d'organe dès 6 mois, cardiaque et rénale: 40-55 %
- Toxicités les plus fréquentes: infections pulmonaires et lymphopénies
- PFS plus courte chez les patients avec syndrome néphrotique important(fuite de daratumumab?)

Approuvé par la FDA le 15/01/2021 et
Extension AMM européenne puis française le 21/06/2021

La commission de la transparence a reconnu à Darzalex* un SMR important, une ASMR mineure et a donné un Avis favorable au remboursement

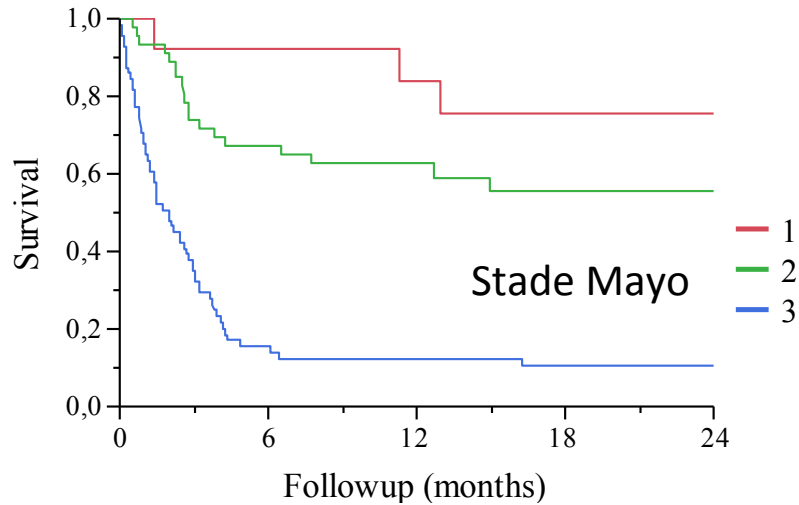
Futur pour le daratumumab:

- Etude de phase I sur l'association **daratumumab+ixazomib+dexamethasone** en cours de recrutement pour l'AL nouvellement diagnostiquée
- Etudes de phase I sur l'association **daratumumab+pomalidomide+dexa** pour les AL en rechute dont une avec des patients déjà exposés au daratumumab *ISAMYP
- Cas rapportés d'association efficace avec le venetoclax principalement des AL avec t(11;14) avec réponse profonde et rapide: études en attente.
- Association aux anticorps bispécifiques?

Dara-VCD pour tous les patients en 1ère ligne ?

Base du centre de référence:

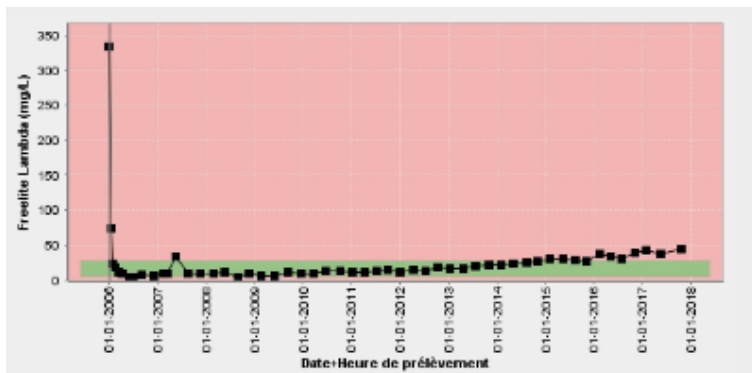
Survie des patients non répondeurs en fonction du stade Mayo: **130 patients < PR à 3 mois**



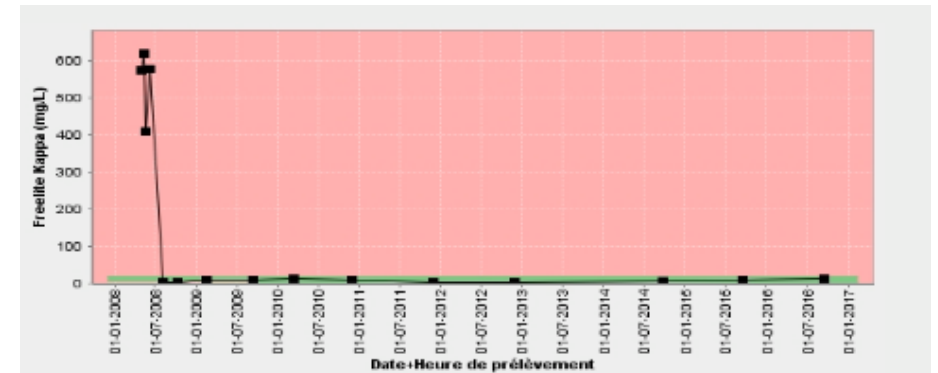
Plus la maladie est sévère plus il faut obtenir une réponse rapide et profonde

mais pour les patients les moins graves, un rattrapage est possible sans perte de chance

Sauf si t(11.14) ou > 10-20% de plasmocytes



Mdex 12 ans



Mdex avec rajout de bortezomib 9 ans

Dara-VCD pour tous les patients en 1ère ligne ?

Première ligne de traitement en association au VCD pour les formes sévères (et pour les 11;14?) pour lesquelles une réponse rapide et profonde doit être obtenue

Quelques questions persistent.....

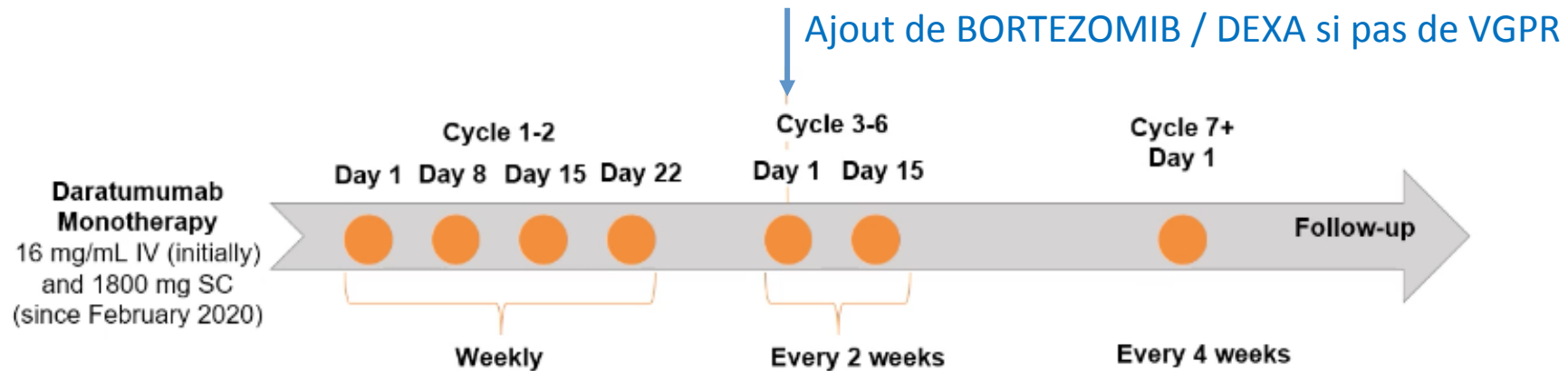
- Durée du traitement? 2 ans de daratumumab au total
Amydara 6 mois de traitement, peu de rechute chez les patients en très bonne réponse
Etude CASSIOPEIA dans le myélome, pas d'intérêt à un entretien par Dara si Dara en induction
- Rôle de l'endoxan ?
- Si t(11;14)
bien mais venetoclax peut-être mieux
Melphalan mieux qu'endoxan
- Synergie avec IMiDs ?
Protocole IsAMYp : isatuximab + pomalidomide en rechute

Efficacy and Safety of **Daratumumab Monotherapy** in Newly Diagnosed Patients with **Stage 3B** Light Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network

Efstathios Kastritis, MD^{1*}, Monique C. Minnema, MD², Meletios A. Dimopoulos, MD¹, Giampaolo Merlini, MD³, Foteini Theodorakakou, MD^{1*}, Despina Fotiou, MD^{1*}, Antoine Huart^{4*}, Karim Belhadj, MD^{5*}, Alexandros Leonidakis, PhD^{6*}, Kyriaki Manousou, MSc^{6*}, Pieter Sonneveld, MD, PhD⁷ and Giovanni Palladini³

EMN22 :

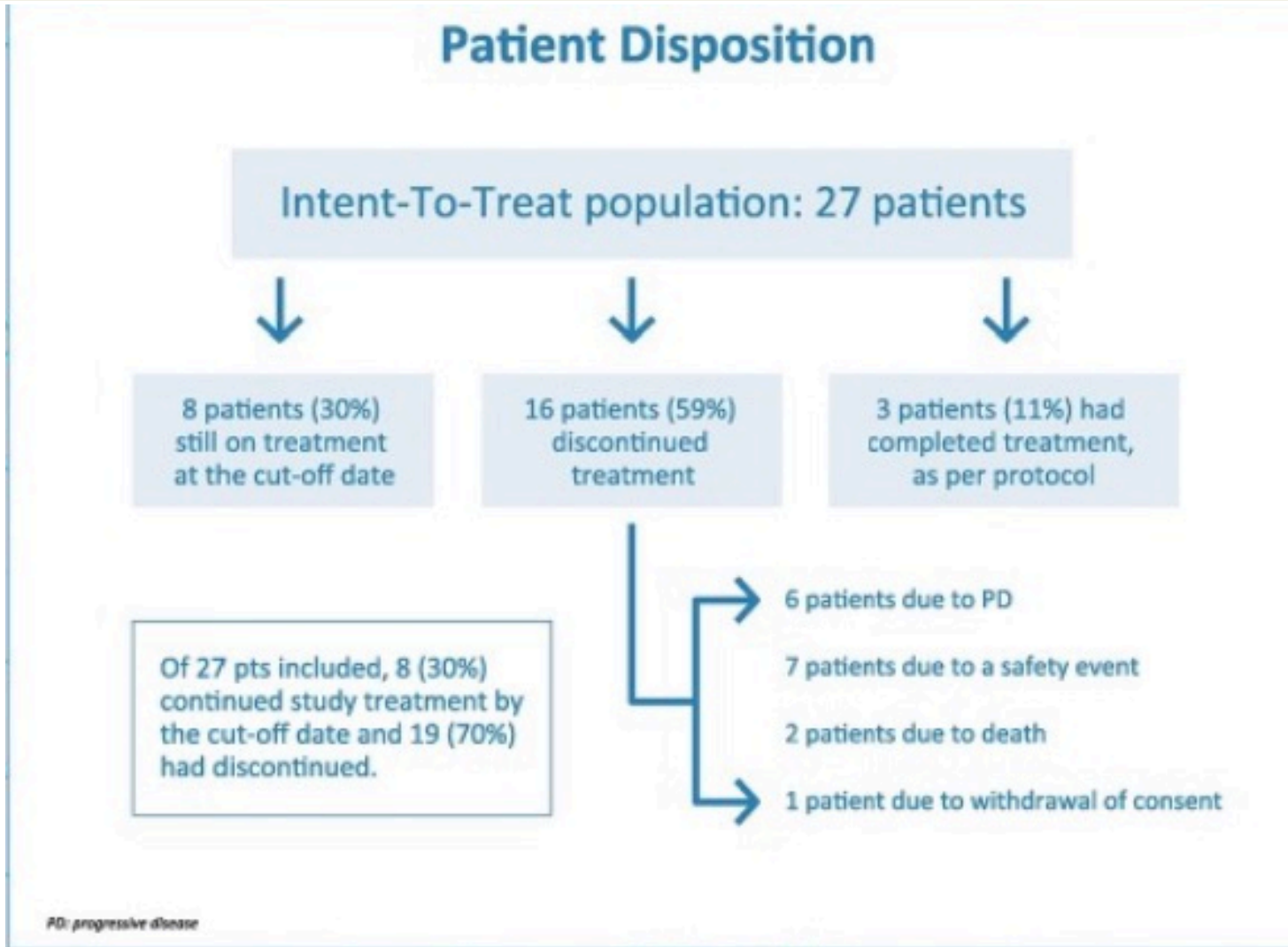
- Etude de phase 2, ouverte, multicentrique (France, Grèce, Hollande et Italie)
- Patients nouvellement diagnostiqués pour **amylose AL 3B** (Troponine > 54 pg/mL et Nt-proBNP > 8500 pg/mL)



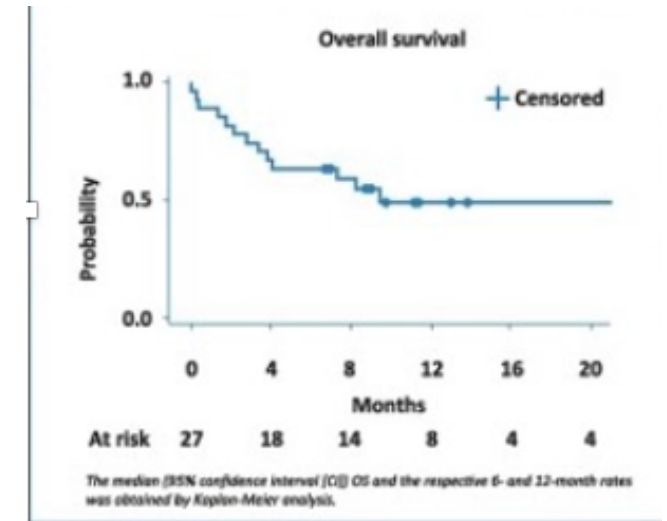
- Analyse de **27 patients**
- ✓ 63% NYHA III; médiane NT-proBNP 15512 pg/mL et Troponine 133 pg/mL;
- ✓ median dFLC 406 mg/L (range 24-3377).

Efficacy and Safety of Daratumumab Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network

Efstathios Kastiris, MD^{1*}, Monique C. Minnema, MD², Meletios A. Dimopoulos, MD¹, Giampaolo Merlini, MD³, Foteini Theodorakakou, MD^{1*}, Despina Fotiou, MD^{1*}, Antoine Huart^{4*}, Karim Belhadj, MD^{5*}, Alexandros Leonidakis, PhD^{6*}, Kyriaki Manousou, MSc^{6*}, Pieter Sonneveld, MD, PhD⁷ and Giovanni Palladini³

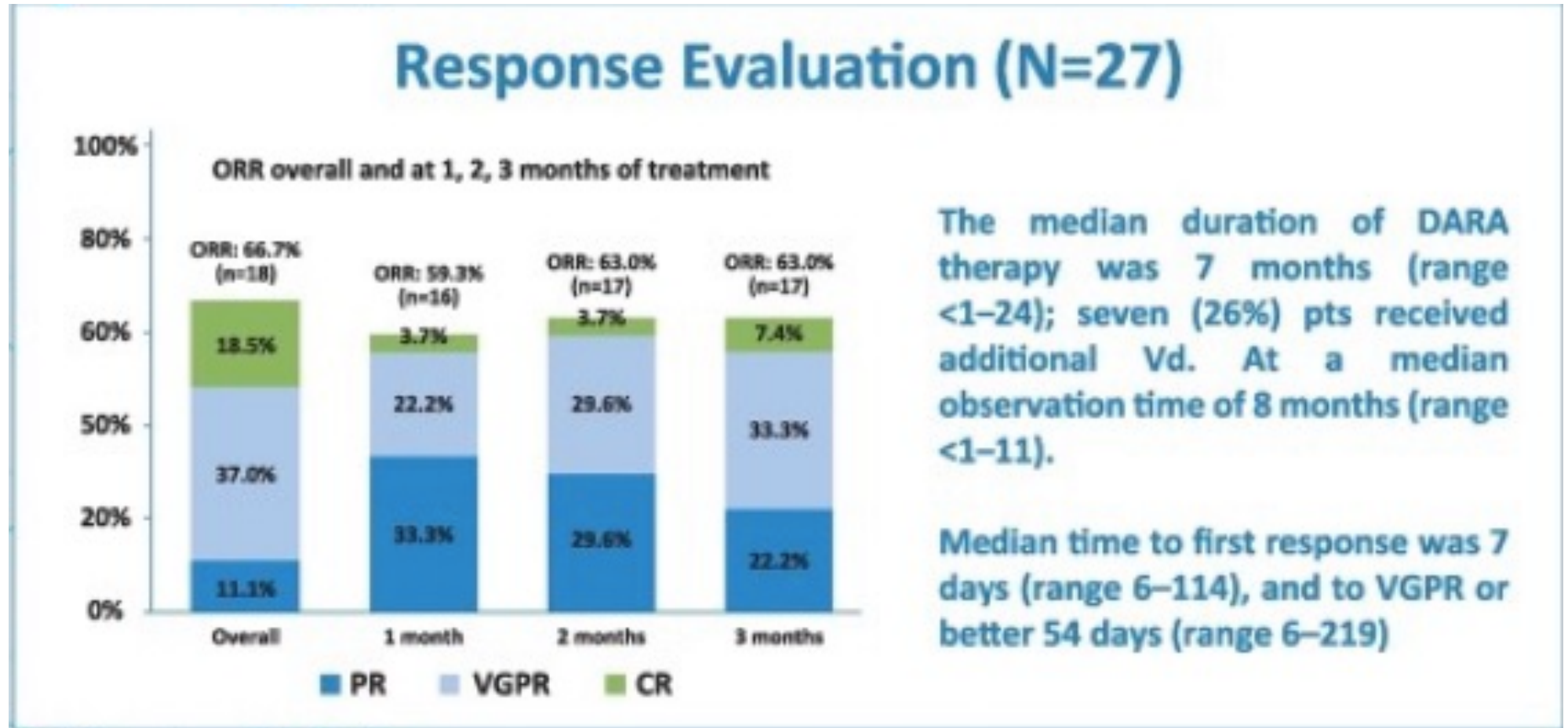


Median OS 9 mois



Source : EHA 2022

Efficacité du DARATUMUMAB en monothérapie dans les stades 3B



Immunothérapies

ISATUXIMAB

Etude de phase II pour amylose AL R/R (SWOG S1702)

Etude de phase II en cours

Patients atteints AL en rechute ou réfractaire après minimum une ligne
Minimum 1 organe atteint

Isatuximab IV 20mg/kg: J1-J8-J15-J22 (C1) et ensuite tous les 15 jours pendant 24 cycles en l'absence de progression ou de toxicité sévère

Objectif primaire: réponse hématologique

Objectifs secondaires: réponse organique, toxicité, PFS et OS

Critères inclusions:

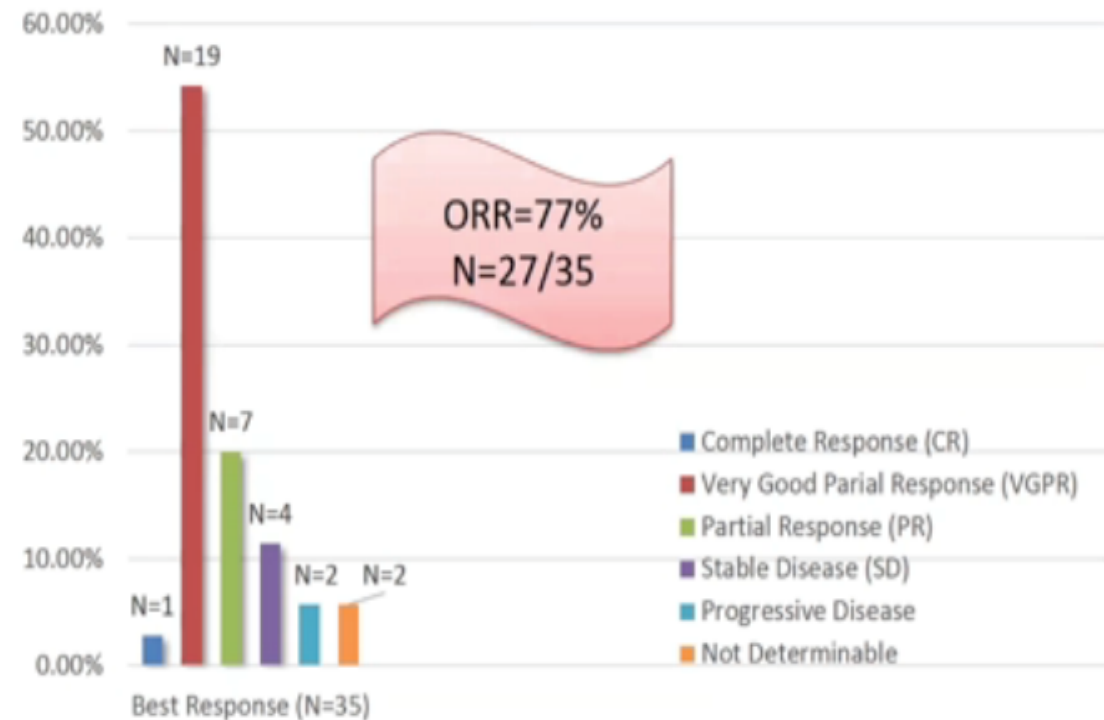
Non réfractaire au daratumumab

PS 0-2

Clairance de la créatinine ≥ 25 ml/min

NT-proBNP ≤ 8500 pg/ml

Maladie mesurable dans le sang : dFLC ≥ 45 mg/l



A Phase II Study of Isatuximab (SAR650984) (NSC-795145) for Patients with Previously Treated AL Amyloidosis (SWOG S1702; NCT#03499808)

Paper ID: 728

Indications actuelles dans le myélome:

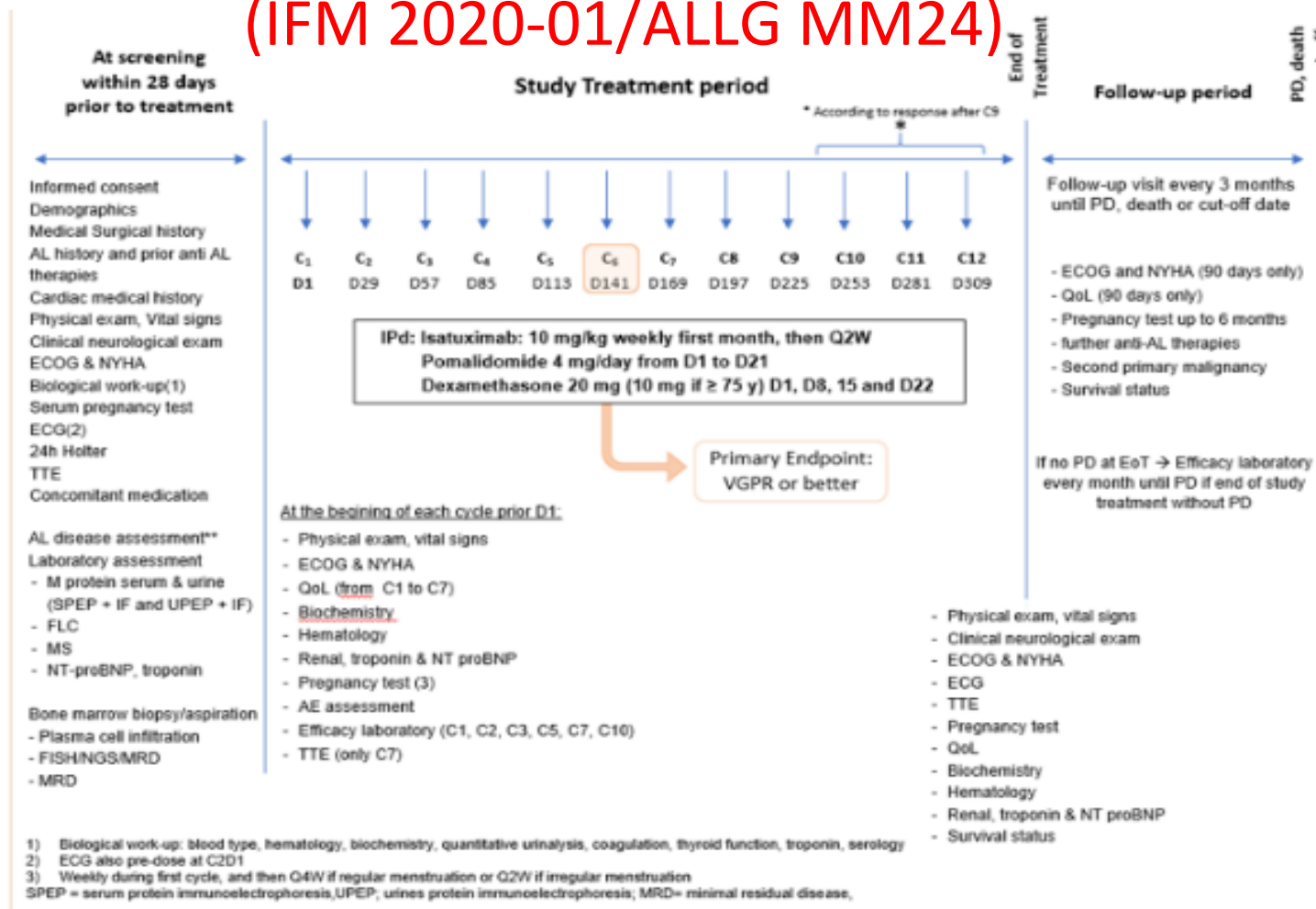
- en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lenalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
- en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

Immunothérapies

ISATUXIMAB

Isatuximab-Pomalidomide-Dex: ISAMYP (IFM 2020-01/ALLG MM24)

Nbre patients



Immunothérapies

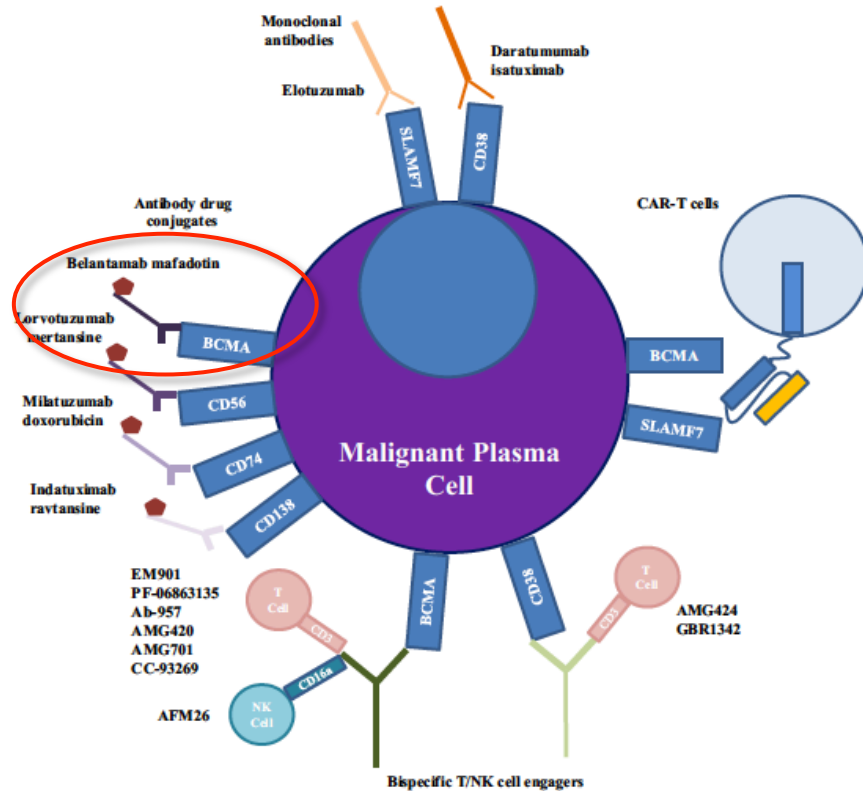
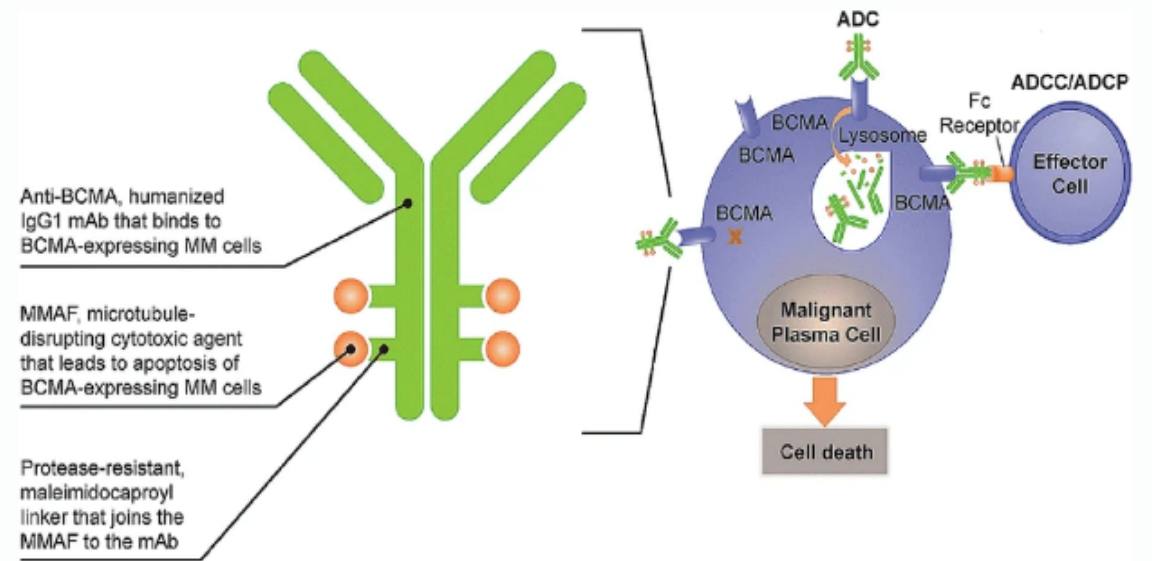


Fig 1. Current immunotherapy-based treatment modalities that target malignant plasma cells under investigation for AL amyloidosis and/or multiple myeloma.

BELANTAMAB : ANTI BCMA

- Anticorps immun conjugué
- IgG1 humaine monoclonale anti-BCMA conjugué au mafadotin, un inhibiteur des microtubules
- Arrêt du cycle cellulaire et apoptose



Immunothérapies

BELANTAMAB

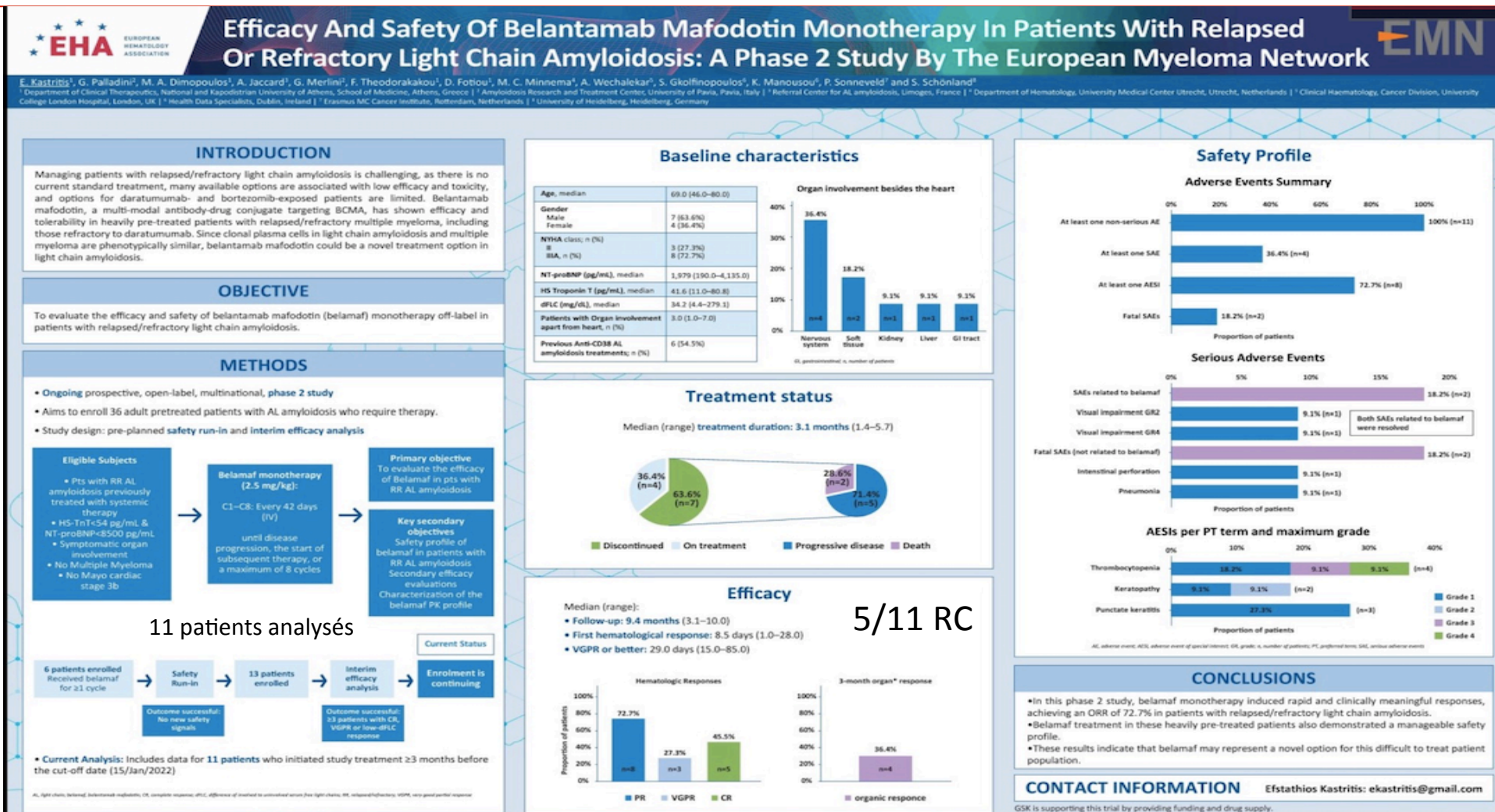
Etude de phase II en cours 36 patients prévus

Patients atteints AL en rechute ou réfractaire après minimum une ligne, minimum 1 organe atteint

Belantamab IV 2,5 mg/kg 1x/6 semaines avec évaluation de la réponse tous les 2 cycles dès la C2, max 6 cycles

Objectif primaire: réponse hématologique, **Objectifs secondaires:** toxicité

Critères inclusions: PS 0-2, clairance de la créatinine ≥ 25 ml/min, NT-proBNP ≤ 8500 pg/ml, maladie mesurable dans le sang



Durée médiane de ttt 3 mois

4 tjs sous ttt

5 PD

2 DCD

Immunothérapies

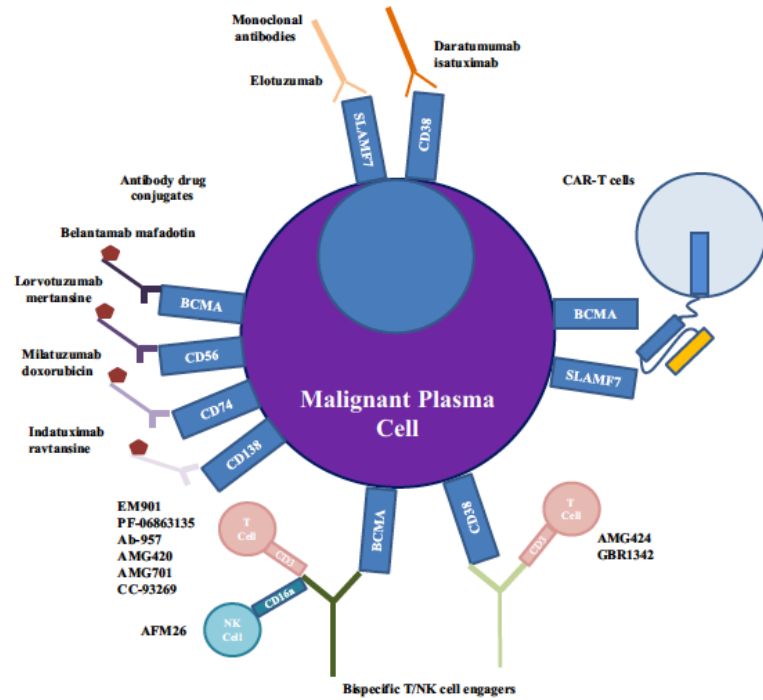
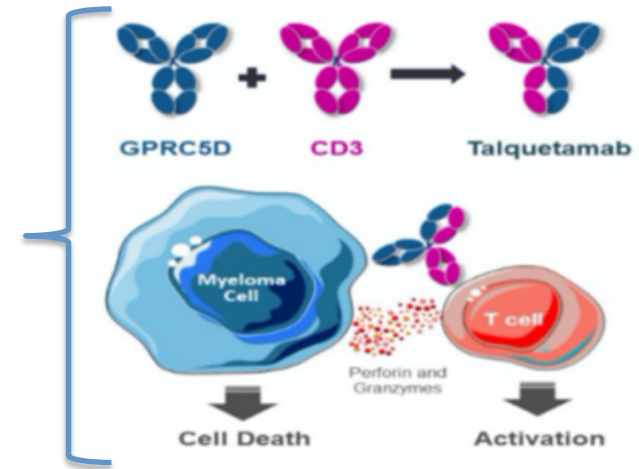


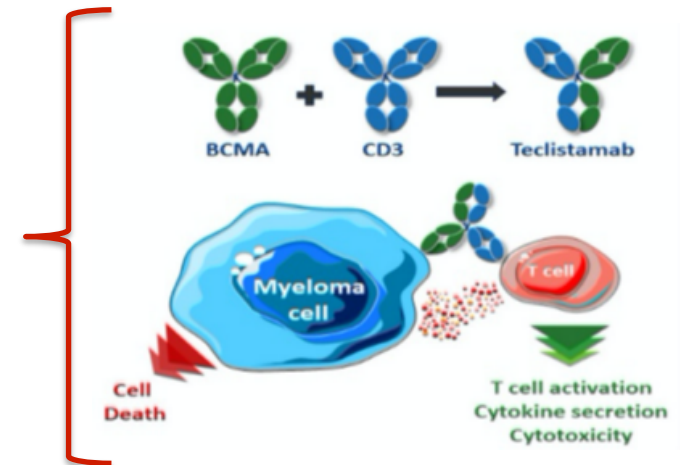
Fig 1. Current immunotherapy-based treatment modalities that target malignant plasma cells under investigation for AL amyloidosis and/or multiple myeloma.

ANTICORPS BISPÉCIFIQUES

Talquetamab



Teclistamab



Immunothérapies

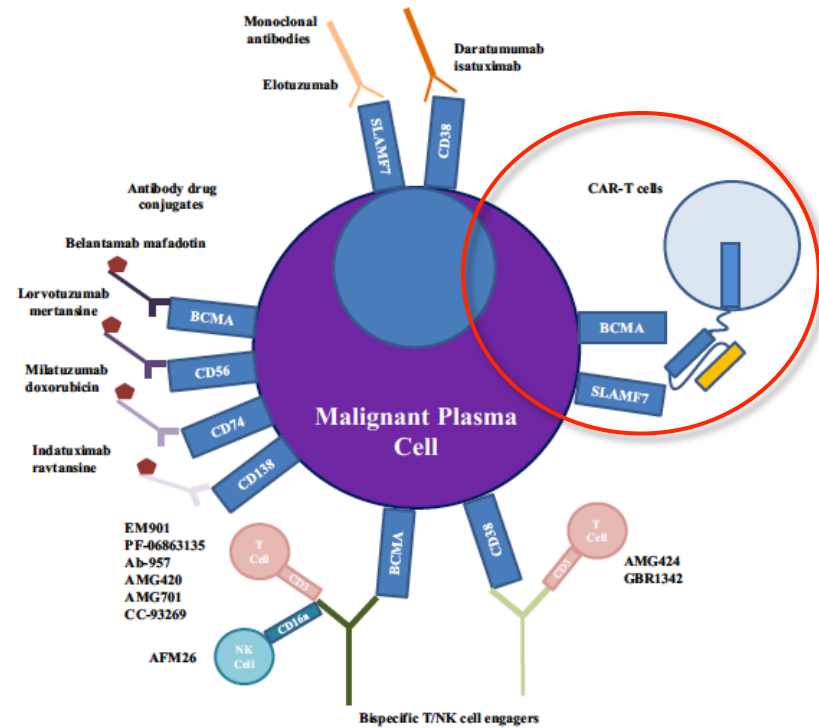
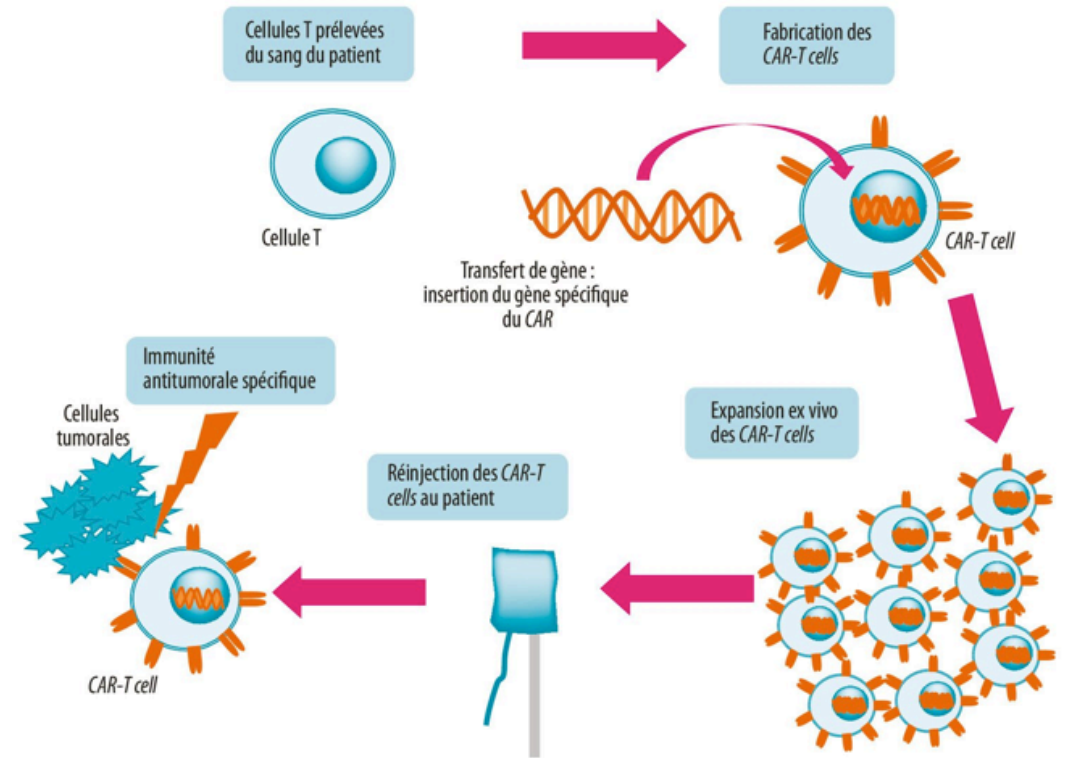


Fig 1. Current immunotherapy-based treatment modalities that target malignant plasma cells under investigation for AL amyloidosis and/or multiple myeloma.

British Journal of Haematology, 2020, 191, 673–681

CAR-T CELLS

Récepteur antigénique chimérique exprimé par une cellule T



Immunothérapies







CAR T-cells dans l'amylose AL

Open access

Case report



First report of CART treatment in AL amyloidosis and relapsed/refractory multiple myeloma

Aina Oliver-Caldes ^{1,2}, Raquel Jiménez,^{1,2,3} Marta Español-Rego,^{4,5} Maria Teresa Cibeira,^{1,2} Valentín Ortiz-Maldonado ¹, Luis F Quintana,^{2,5,6} Paola Castillo,^{2,5,7} Francesca Guijarro,⁸ Natalia Tovar,^{1,2,3} Mercedes Montoro,¹ Daniel Benitez-Ribas,^{4,5} Alex Bataller ¹, E Azucena González-Navarro,^{4,5} Joan Cid,⁹ Miquel Lozano,⁹ Lorena Perez-Amill,⁵ Beatriz Martin-Antonio ¹⁰, Mari-Pau Mena,⁵ David F Moreno,^{1,2} Luis Gerardo Rodríguez-Lobato,^{1,2} Josep Maria Campistol,^{5,6} Gonzalo Calvo,¹¹ Joan Bladé,^{1,2} Laura Rosiñol,^{1,2} Manel Juan ^{4,5}, Mariona Pascal,⁴ Alvaro Urbano-Ispizua,¹ Carlos Fernández de Larrea ^{1,2}

Xu et al. *Journal of Hematology & Oncology* (2018) 11:128
<https://doi.org/10.1186/s13045-018-0672-7>

Journal of
Hematology & Oncology

CASE REPORT

Open Access

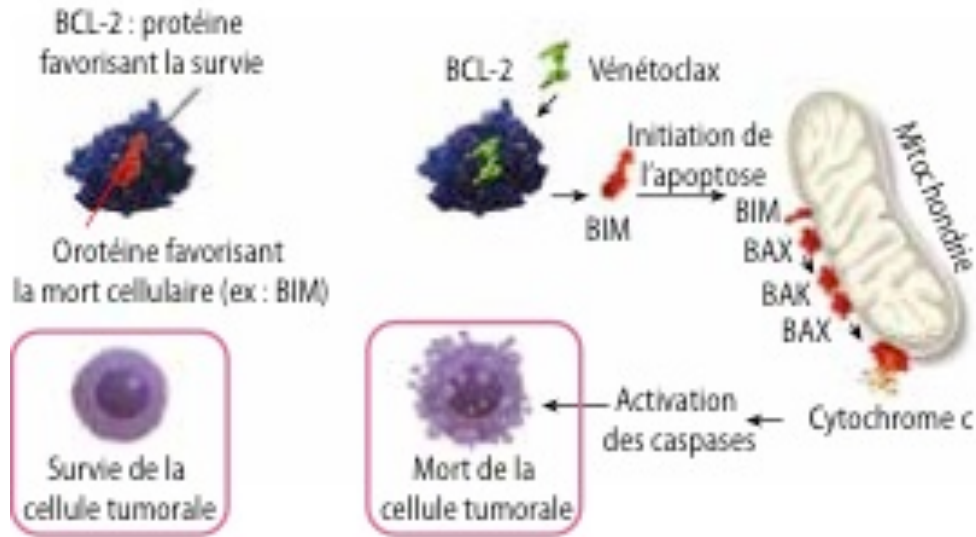


Anti-BCMA CAR-T cells for treatment of plasma cell dyscrasia: case report on POEMS syndrome and multiple myeloma

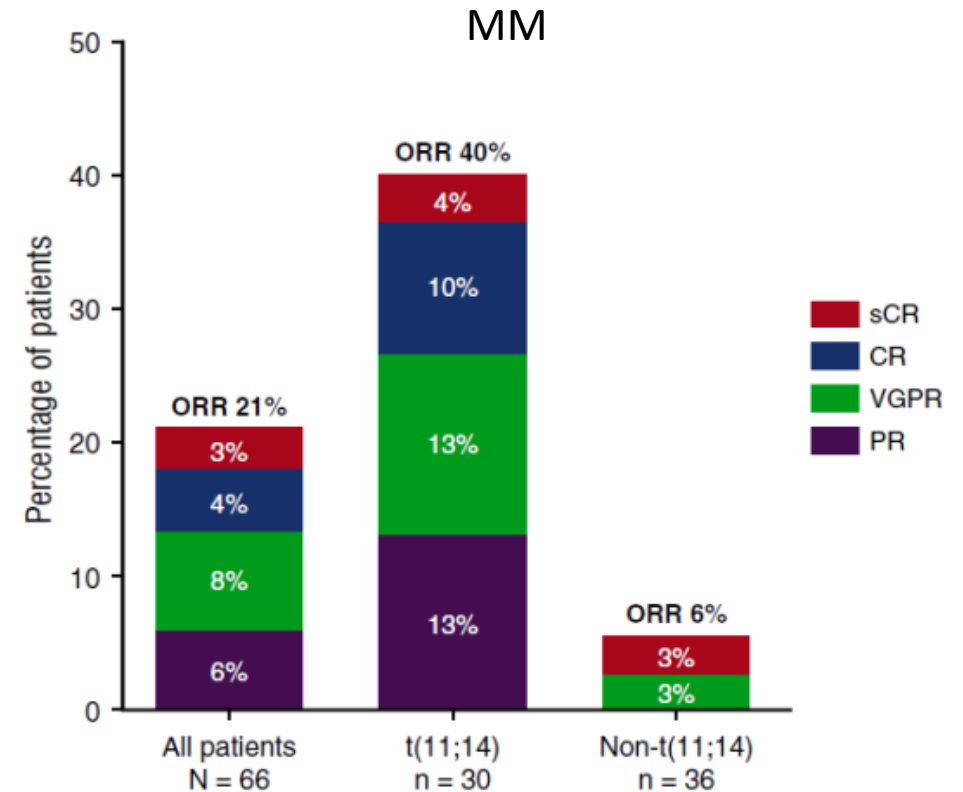
Jinhuan Xu^{1,2}, Qiuxiang Wang^{1,2}, Hao Xu^{1,2}, Chaojiang Gu³, Lijun Jiang^{1,2}, Jue Wang^{1,2}, Di Wang^{1,2}, Bin Xu^{1,2}, Xia Mao^{1,2}, Jin Wang^{1,2}, Zhiqiong Wang^{1,2}, Yi Xiao^{1,2}, Yicheng Zhang^{1,2}, Chunrui Li^{1,2†} and Jianfeng Zhou^{1,2†}

Published on december 7th 2021

Le VENETOCLAX: inhibiteur de BCL2



Pas de toxicité cardiaque ou rénale



Jusqu'à 60% des patients avec amylose AL présentent une t(11;14)

VENETOCLAX, l'avenir de l'amylose AL?

Ghilardi G et al, Amyloid. 2019

Cas rapporté d'une AL avec t(11;14) réfractaire au VCD et au Mdex

TBRP après 14 jours de daratumumab en monothérapie

Progression à 6 cycles du Daratumumab

Ajout du venetoclax 400 mg/j

→ **RC hématologique avec MRD négative après 2 mois de traitement**

→ **Réponse cardiaque et rénale après 5 mois**

→ **Poursuite d'une RC après 3 mois de suivi sous venetoclax seul**

Efficacité surtout parmi les patients t(11;14)

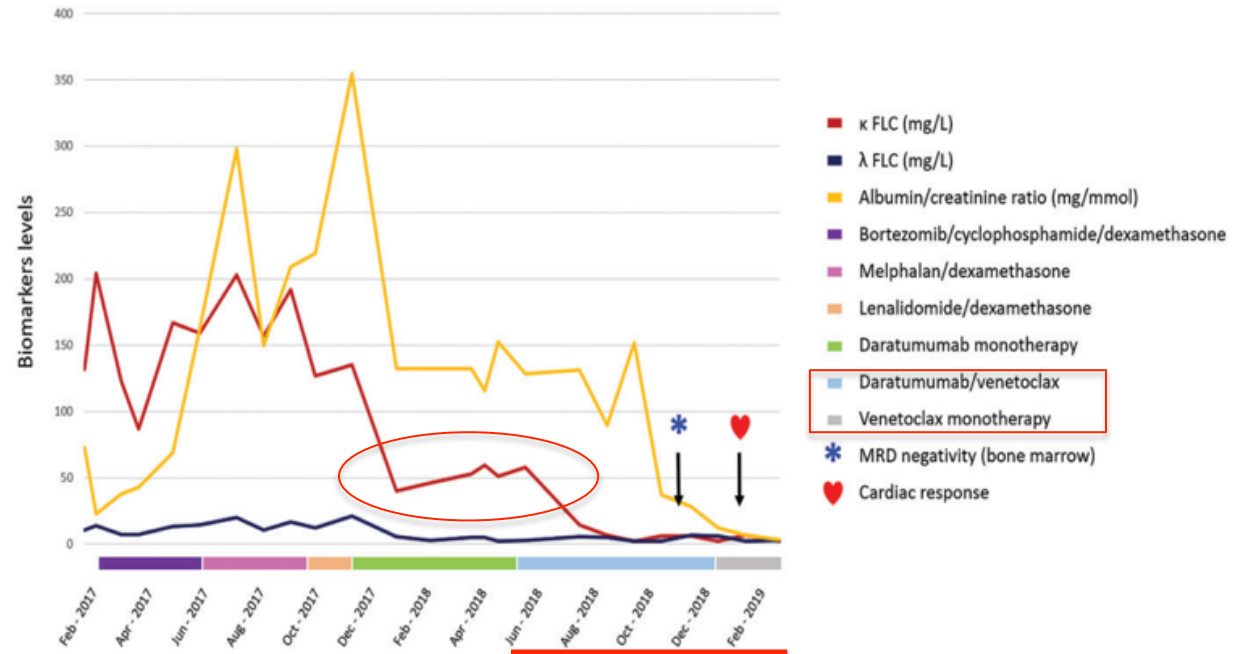
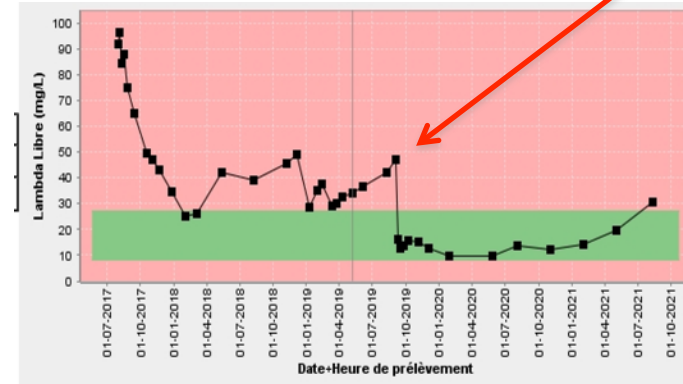
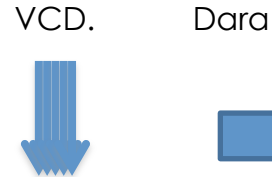
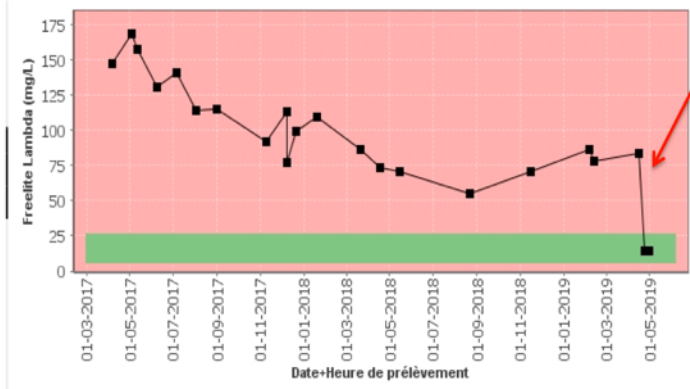
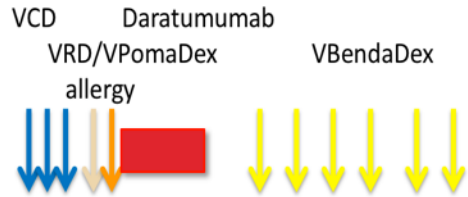


Figure 1. Response assessment. Red, blue and yellow lines show κ FLC, λ FLC and albumin/creatinine ratio levels, respectively. The difference between involved and non-involved free light chains (dFLC) allows an estimation of the haematological response to treatment.

VENETOCLAX, l'avenir de l'amylose AL?

62 year-old patient with t(11;14)

70 year-old Patient with t(11;14)



Le VENETOCLAX: inhibiteur de BCL2

Premkumar et al, Blood Cancer J. 2021

Venetoclax en monothérapie amylose AL en rechute

N=43 dont 31 avec t (11;14)

Médiane de 3 lignes de traitements antérieurs

68 % de réponses hématologiques

63 % de RC/TBRP

Plus de réponses hématologiques parmi les t(11;14) (81% vs 40 %) et de TBRP/RC (78% vs 30 %)

38 % de réponses organiques, majoritairement chez ceux avec une t(11;14)

Efficacité surtout parmi les patients t(11;14)

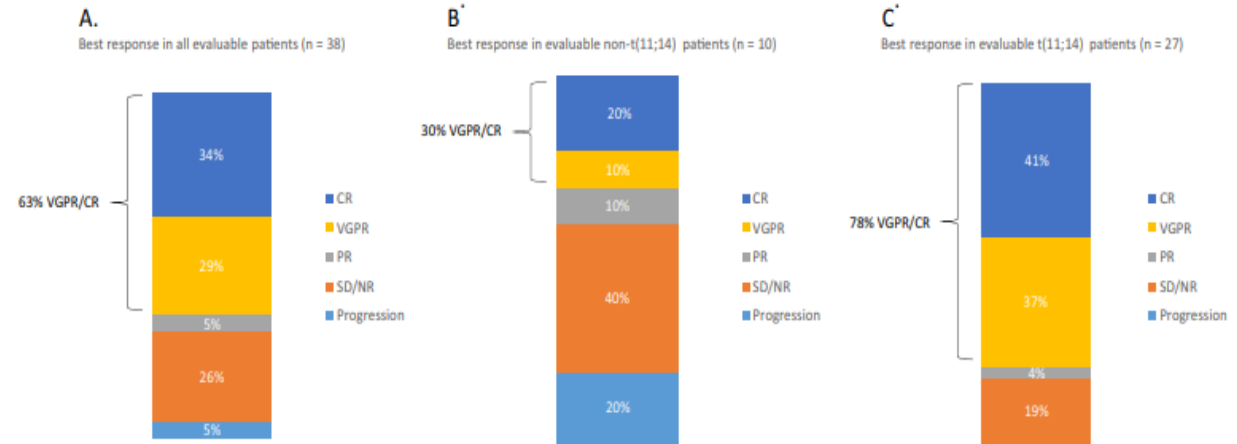
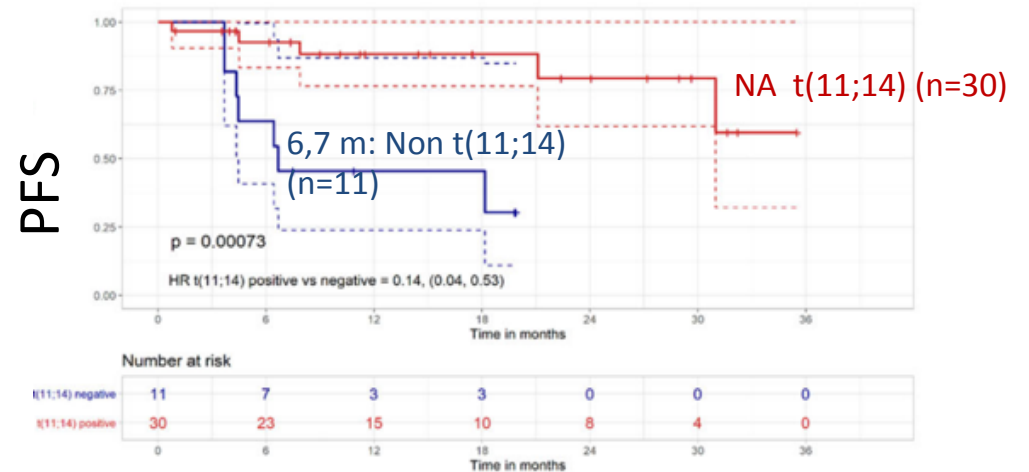


Fig. 3 Hematologic response rate. **A** All evaluable patients, **B** response in non-t(11;14) patients, **C** response in t(11;14) patients.



Le VENETOCLAX: inhibiteur de BCL2

Venetoclax induces profound and sustained responses in patients with relapsed/refractory light-chain amyloidosis

Étude rétrospective monocentrique à l'hôpital Henri Mondor entre février 2017 et novembre 2021

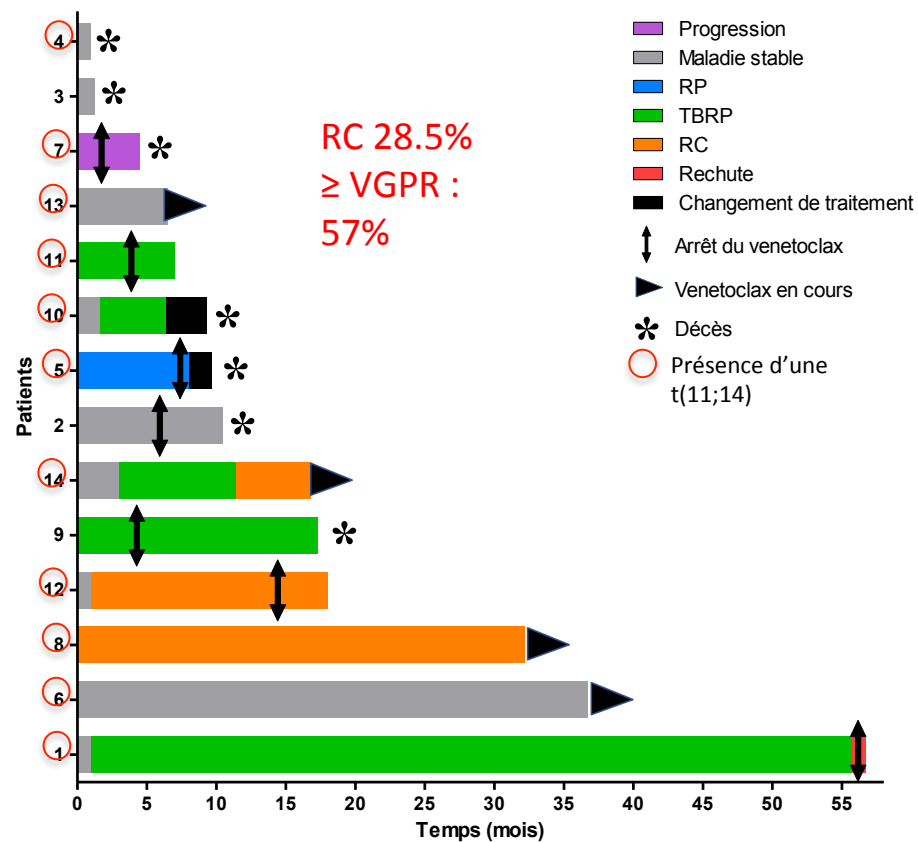
Caractéristiques	Nb (%) / médiane (valeurs extrêmes)
Stade Mayo	
I	4 (29%)
II	1 (7%)
IIIa	2 (14%)
IIIb	7 (50%)
NT-proBNP (ng/L)	4973 (29-16954)
dFLC (mg/L)	72 (21-998)
dFLC > 180 mg/L	3 (21,4%)
eDFG (selon MDRD ml/min/1,73m2)	46 (23-124)
Albumine (g/dL)	34 (10-44)

Caractéristiques	Nb (%)
Nombre de lignes de traitements antérieurs	3 (1-4)
Traitements antérieurs	
VCD	8 (57%)
IMiDs	9 (64%)
Daratumumab	13 (93%)

Schéma de traitement	Nb (%)
Vénétoclax – Inhibiteur du protéasome – Dexaméthasone	8 (57%)
Vénétoclax – Dexaméthasone	2 (14%)
Vénétoclax seul	3 (21%)
Vénétoclax - Daratumumab	1 (7%)
Posologie journalière de vénétoclax	Nb (%)
200 mg	3 (21%)
400 mg	8 (57%)

Le VENETOCLAX: inhibiteur de BCL2

14 patients atteints d'amylose AL traités par venetoclax



Réponse cardiaque, Nb (%)	n = 8
Réponse	5 (62,5%)
Stabilité	1 (12,5%)
Progression	2 (25%)

Effets Indésirables	Tous les grades Nb (%)	≥ grade 3
Gastro-intestinaux		
Diarrhées	7 (50%)	0
Nausées	3 (21,4%)	0
Douleurs abdominales	1 (7,1%)	0
Hématologiques		
Anémie	1 (7,1%)	
Thrombopénie	2 (14,3%)	1
Neutropénie	1 (7,1%)	1
Infection		
Pneumopathie	3	1
Bronchite	1 (7,1%)	
Infection urinaire	2 (14,3%)	1
Neutropénie fébrile	1 (7,1%)	1

Quel avenir pour le VENETOCLAX?

Etude de Phase I (NCT03000660) venetoclax et dexamethasone dans les AL en rechute ou réfractaire: résultats en cours

Venetoclax, MLN9708 (Ixazomib Citrate) et dexamethasone dans les AL en rechute ou réfractaire : en cours d'inclusion

Pas encore d'étude prospective en cours sur l'association daratumumab + venetoclax

Lisaftoclax (APG-2575) is a novel, potent, selective BCL-2 inhibitor

Rituximab pour l'amylose à IgM: anticorps anti-CD20
(associé à la bendamustine et/ou au bortezomib)

Ibrutinib?

Selon les traitements maladie de Waldenstrom et autres LNH

Immunothérapie dirigée contre les dépôts amyloïdes

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component

Duncan B. Richards, D.M., Louise M. Cookson, B.Sc., Alienor C. Berges, Pharm.D.,
Sharon V. Barton, M.Sc., Thirusha Lane, R.N., M.Sc., James M. Ritter, D.Phil., F.Med.Sci.,
Marianna Fontana, M.D., James C. Moon, M.D., Massimo Pinzani, M.D., Ph.D.,
Julian D. Gillmore, M.D., Ph.D., Philip N. Hawkins, Ph.D., F.Med.Sci.,
and Mark B. Pepys, Ph.D., F.R.S.

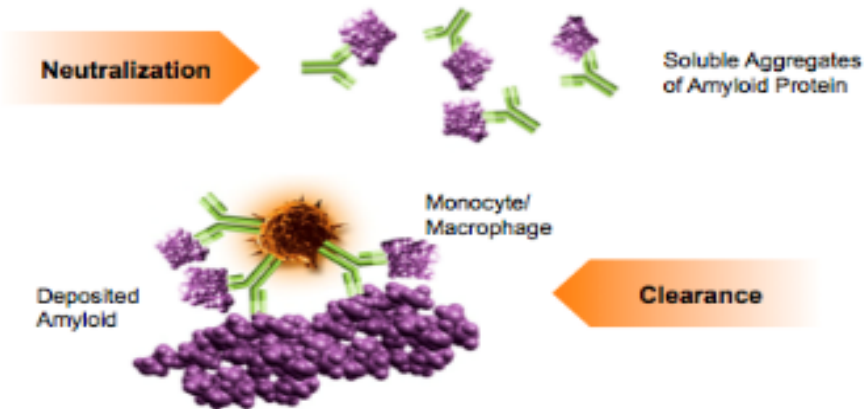
Vascularite sévère chez un patient
Pas vraiment d'évidence d'efficacité
en dehors du foie
Abandon du programme

NEOD001: birtamimab
CAEL-101: étude CARES
AT-03 ATRALUS

Immunothérapie dirigée contre les dépôts amyloïdes

Birtamimab (NEOD-001)

Potential Mechanism of Action for NEOD001
Neutralize or facilitate clearance of amyloid protein



- Etudes initiales phase 1 et 2: pourcentage élevé de réponses cardiaques et rénales
- mais étude de phase III randomisée n'a pas démontré de différence avec placebo sauf pour le sous groupe des stade IV de la Mayo clinic

Phase 2b:

THE
PRONTO
AMYLOIDOSIS
STUDY

Patients must have previously received ≥ 1 therapy (≥ 6 months before study start) with partial hematologic response or better, confirmed AL amyloidosis diagnosis, and persistent cardiac dysfunction



Phase 3:

THE
VITAL
AMYLOIDOSIS
STUDY

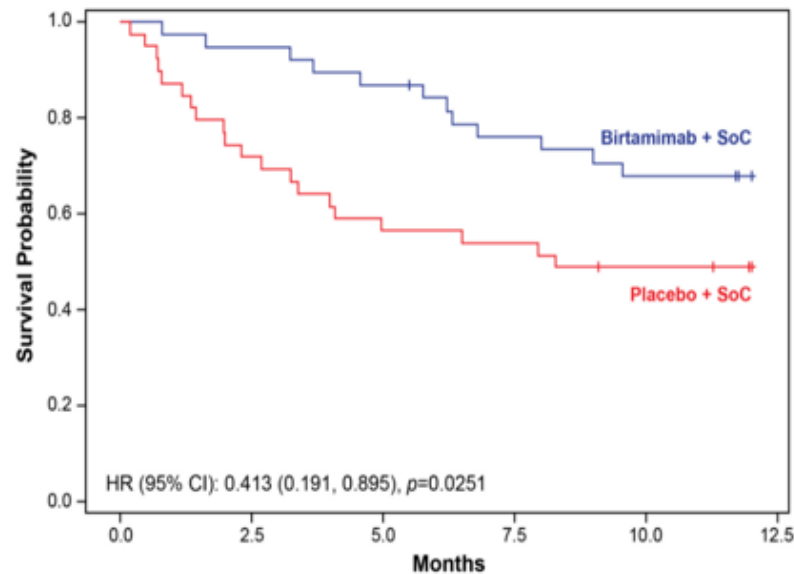
Patients must be treatment naive and have a confirmed diagnosis of AL amyloidosis with cardiac involvement



Birtamimab (NEOD-001)

➔ Analyse post-hoc: bénéfice possible dans l'amylose AL cardiaque sévère de stade IV vu la réduction de 50 % de la mortalité dans ce sous groupe ayant reçu Birtamimab

Figure: ACM in VITAL for AL Amyloidosis Mayo Stage IV Patients



Gertz et al ASH 2021, abstract 2754: birtamimab in patients with Mayo Stage IV AL amyloidosis: rationale for confirmatory affirm-AL phase 3 study design

Lancement phase 3 AFFIRM-AL

N=150 patients AL nouvellement diagnostiqués avec atteinte cardiaque sévère stade IV

Birtamimab 24mg/Kg/28jours IV + TT standard vs placebo+ Traitement standard

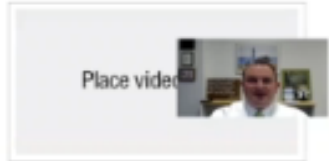
Objectif primaire: confirmer cet effet du birtamimab dans les atteintes cardiaques sévères

Immunothérapie dirigée contre les dépôts amyloïdes

CAEL-101

- **Phase 1a/b:** n=27, 63% de réponse organique
- **Phase 2:** CAEL-101 1000mg/m² en association avec VCd (+/- Dara)
- ➔ pas d'impact sur la réponse hématologique
- ➔ réponse organique en 2-7 mois (cardiaque 15/19, rénale 9/9)

Caelum CARES Phase 3 Program Initiated



**Mayo Stage IIIb
Newly Diagnosed Treatment Naive**

CAEL-101 + CyBorD 74 Patient	Placebo + CyBorD 37 Patients
4 weekly doses followed by a maintenance dose every 2 – 4 weeks	
Primary endpoint: Overall Survival Secondary endpoints: 6MWT, QoL, NT-proBNP, GLS, Cardiac MRI, Proteinuria	

**Mayo Stage IIIa
Newly Diagnosed Treatment Naive**

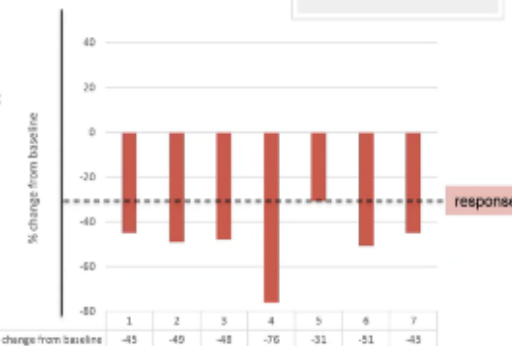
CAEL-101 + CyBorD 178 Patient	Placebo + CyBorD 89 Patients
4 weekly doses followed by a maintenance dose every 2 – 4 weeks	
Primary endpoint: Overall Survival Secondary endpoints: 6MWT, QoL, NT-proBNP, GLS, Cardiac MRI, Proteinuria	

Organ Response

7 patients with kidney involvement: All had organ responses

(Palladini G et al Blood (2014) 124 (15): 2325–2332)

- Of MOST INTEREST was 1 patient with PR subsequently progressed back to SD
 - Despite this, the patient has an ongoing deepening renal organ response currently showing a 76% reduction in 24 hour proteinuria without change in anti-plasma cell therapy
 - Median of 56 days to organ response
- One of 8 patients achieved cardiac organ response by NT pro BNP criteria
 - (Cosenza RL et al Leukemia (2012) 26, 2317-2325)



Wechalekar et al, ASH2021 abstract 1673:

American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

Safety, Tolerability and Efficacy of CAEL-101 in AL Amyloidosis Patients Treated on a Phase 2, Open-Label, Dose Selection Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients with AL Amyloidosis (Abstract 729)

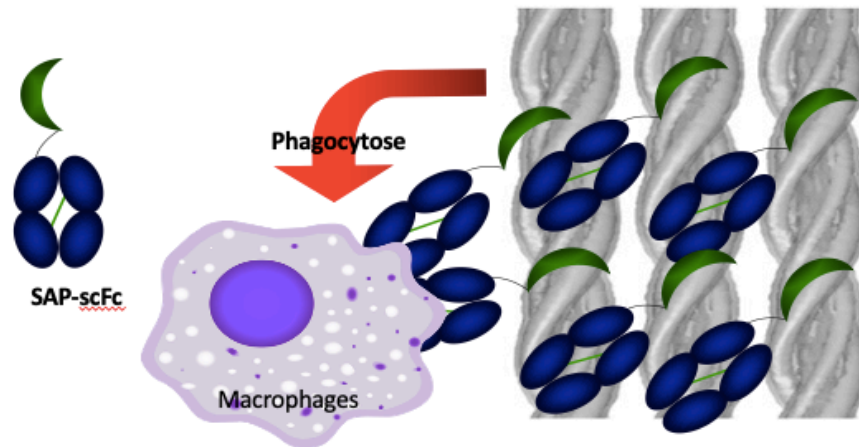
Jack Khouri, MD1, Faiz Anwer, MD2, Christy J. Samaras, DO2, Alex V. Mejia Garcia, MD1, Omer N. Koc, MD3, Beth M. Faiman, PhD, CNP2, Kimberly Hamilton, CNP2, Saveta Mathur, CNP2, Cynthia Scott, CNP2, Kathleen Stefunek, RN2, Josephine Scobbo, RN2, Sherry Fada2, Brittany Lewis2, Kelly Shepherd2, Naqib Ahmad2, Madeleine Knebusch2, Susan B. Sobolov, PhD4, Janet Jobes4, Eileen Daniels, Michael Spector, BS4 and Jason Valent, MD2

1Taussig Cancer Institute, Department of Hematology and Medical Oncology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH
 2Department of Hematology and Medical Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH
 3Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH
 4Caelum Biosciences, Bordentown, NJ

Immunothérapie dirigée contre les dépôts amyloïdes

Fc-based fusion protein

Utilisation de l'avidité naturelle de la protéine SAP pour les dépôts amyloïdes



attralus

COMPANY SCIENCE PIPELINE NEWS AMYLOIDOSIS CAREERS CONTACT

Program Underlying Technology PRE-CLINICAL IND-ENABLING PHASE 1 PHASE 2

Therapeutics

AT-03 PAR-SAP TECHNOLOGY

SAP-Fc fusion protein

* COLLAPSE DRIBBER *

AT-03 SAP-Fc Fusion Protein

AT-03 is a fusion of our PAR-SAP with an IgG1 Fc. The PAR-SAP component mediates binding to all types of amyloid and the Fc stimulates the immune system to remove amyloid.

Serum Amyloid P (SAP)

- Naturally occurring protein
- Binds to all amyloid fibril types
- Exists in pentameric form

+

Fc Portion of Antibody

- Engages Fc receptor on macrophages
- Facilitates engulfment and removal of the amyloid fibril by phagocytosis

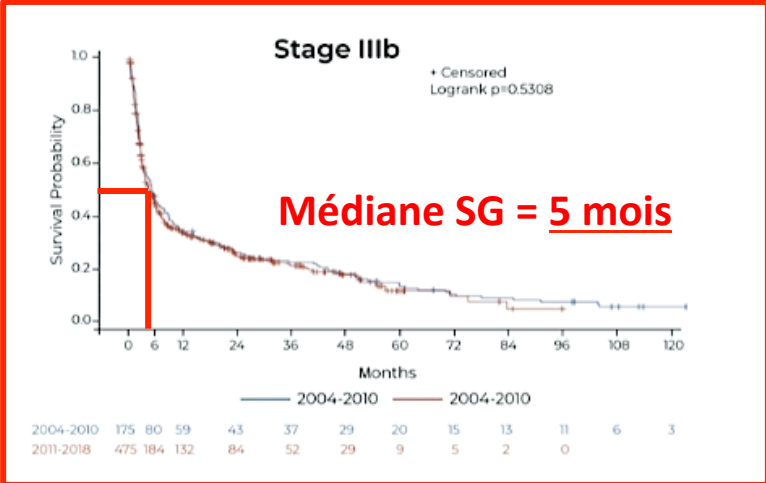
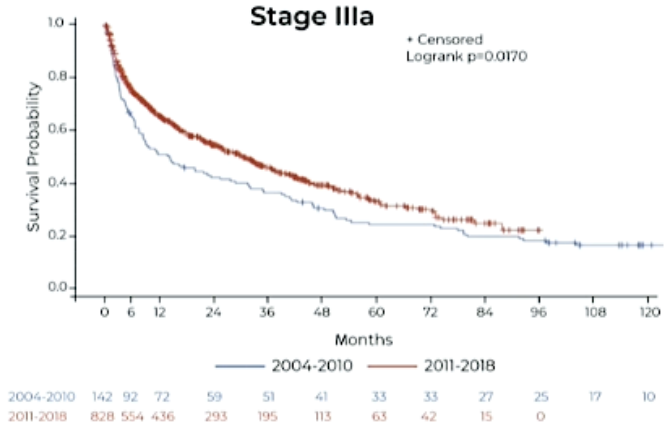
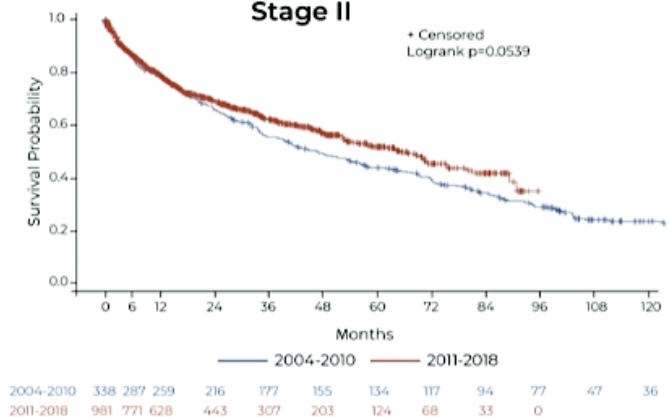
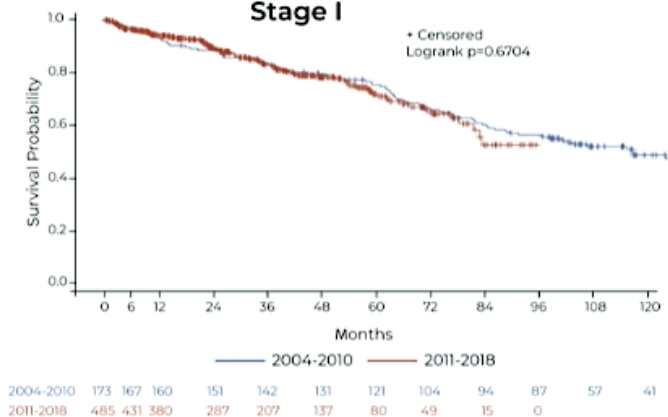


Systemic Light Chain Amyloidosis across Europe: Retrospective Study of 4500 Patients

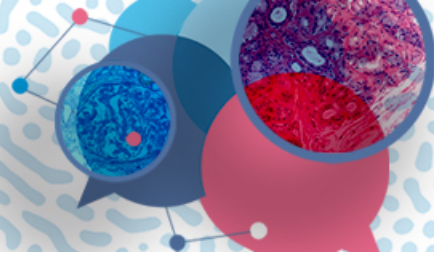
Amylose AL, de réelles avancées

— Avant 2010
— Après 2010

grâce au bortezomib....



Source : ASH Annual Meeting, 2021



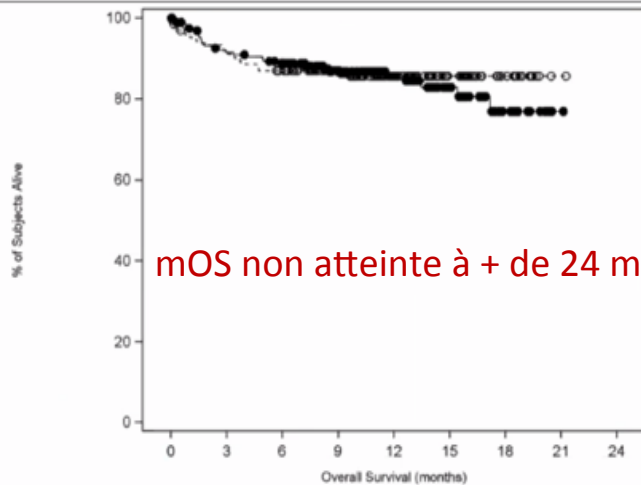
Amylose AL, de réelles avancées

.....et au daratumumab

388 pts, 2018-2021
Andromeda (sans les IIIB)

EMN 22, IIIb

Figure 10: Kaplan-Meier Plot for Overall Survival (OS); Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

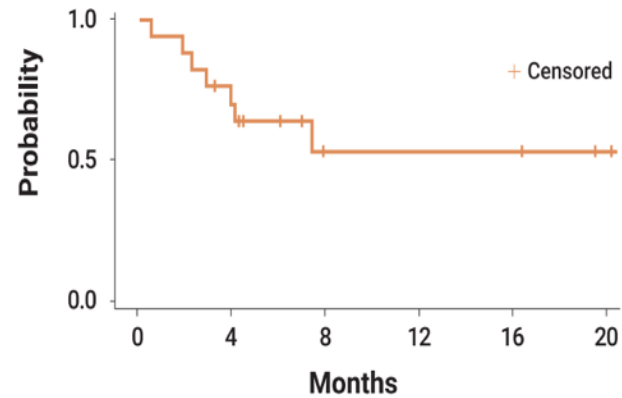


Subjects at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
CyBorD	193	170	161	120	74	38	16	1	0
Dara SC + CyBorD	195	176	164	131	81	42	17	1	0

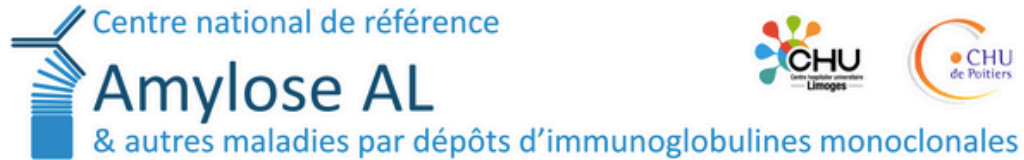
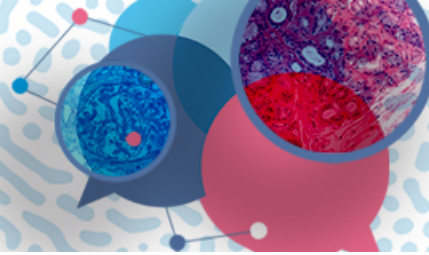
—●— CyBorD - - -○- - - Dara SC + CyBorD

Overall survival

6-month OS rate: 63.7%
12-month OS rate: 53.1%



At risk	0	4	8	12	16	20
At risk	17	11	4	4	4	2



<https://www.unilim.fr/cr-amylose-al/>

RCP nationale tous les 15 jours

Pr Frank BRIDOUX et Arnaud JACCARD

RCP Centre de référence ▾ Patients ▾ Médecins ▾ Recherche ▾ Publications ▾ Liens

Centre national de référence amylose AL

et autres maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales

Dr Estelle DESPORT, Dr Vincent JAVAUGUE et Dr Murielle ROUSSEL

information

Recommandations COVID-19

CORONAVIRUS
COVID-19

Prise en charge des patients avec une amylose AL et COVID-19, 23 [...]

Accès patients



Présentation du centre

Venir en consultation au centre Amylose

Association

Accès médecins



Bilan au diagnostic

Schéma thérapeutique

Demande d'examen(s) spécifique(s) au diagnostic d'amylose