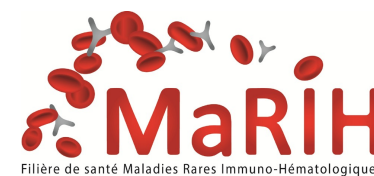


# Nouveaux traitements dans l'Amylose AL

Pr Arnaud Jaccard – CHU Limoges



# Liens d'intérêt

- Honoraires : Janssen, Celgene, Takeda, Amgen
- Financement de la recherche: Celgene, Janssen, Sanofi

# AMYLOSE AL

## PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

Ce PNDS a été coordonné par Pr Frank Bridoux et Arnaud Jaccard du Centre de référence Amylose AL du CHU Limoges et Poitiers et sous l'égide de la filière de santé maladies rares MaRIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).



## Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS «AMYLOSE AL »

### **CHU Limoges :**

Pr Arnaud Jaccard (Hématologie)  
Pr Laurent Magy (Neurologie)  
Dr Murielle Roussel (Hématologie)

### **CHU Poitiers:**

Pr Frank Bridoux  
Dr Estelle Desport  
Dr Vincent Javaugne (Néphrologie)

### **CHU Paris, St Louis:**

Pr Bertrand Arnulf  
Dr Stéphanie Harel  
Dr Bruno Royer  
Dr Camille Villesuzanne (Immuno-Hématologie).

### **CHU Créteil, Henri Mondor:**

Dr Karim Belhadj (Hématologie)  
Pr Thibaud Damy (Cardiologie)

### **CHU Caen:**

Dr Margaret Macro (Hématologie)

### **CHU Lyon:**

Dr Lionel Karlin (Hématologie)

### **CHU Rennes:**

Pr Olivier Decaux (Hématologie)

### **CHU Toulouse:**

Dr Antoine Huart (Néphrologie), Pr Olivier Lairez (Cardiologie)

### **Sont également associés:**

Dr Sébastien Bender, CRIBL, Limoges  
Dr Magalie Colombat, anatomopathologie, IUC, Toulouse ;  
Pr Jill Corre, génétique des hémopathies, IUC, Toulouse ;  
David Lavergne, CNR-AL, Limoges ;  
Dr Virginie Pascal, Immunologie, Limoges ;  
Pr Christophe Sirac, CRIBL, Limoges ;  
Dr Audrey Sibille, néphrologie, Poitiers.

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de l'HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))

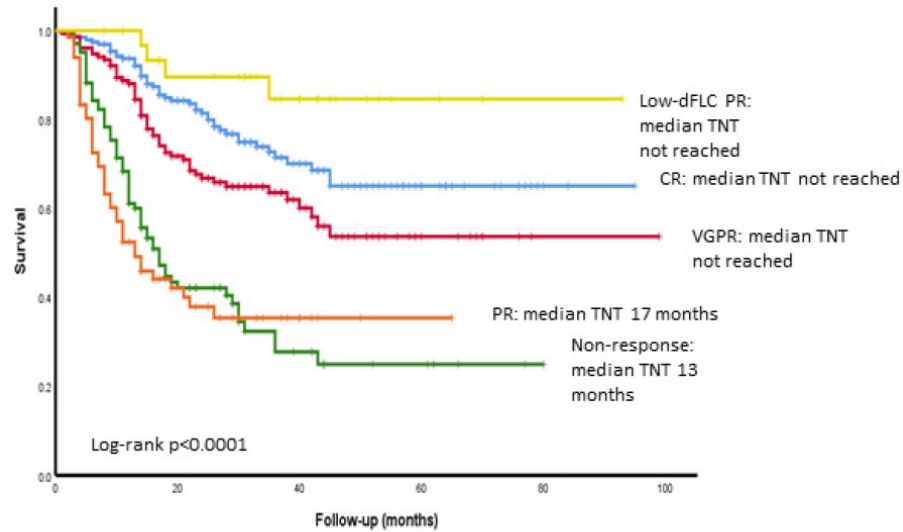


# Traitement de l'amylose AL


- **Visé à renverser l'équilibre entre**
  - la formation des dépôts d'amylose qui dépend du niveau des chaînes légères libres d'immunoglobulines monoclonales
  - et leur élimination lente par l'organisme (en attendant les traitements permettant d'éliminer rapidement les dépôts)
- ▶ Il faut faire diminuer le taux de chaînes légères en détruisant les cellules productrices (plasmocytes dans 90% des cas)
  - Chimiothérapies de myélome avec une plus grande efficacité sur
    - Les taux de réponse
    - La rapidité des réponses
    - La durée des réponses
  - » Du fait du caractère stressé des plasmocytes d'amylose
- ▶ Si le taux de la protéine baisse les atteintes cliniques vont s'améliorer, souvent très lentement et de façon différente suivant les organe
  - Foie > rein > cœur > macroglossie
- ▶ La chimiothérapie ne joue pas sur les dépôts eux-mêmes
- ▶ L'apparition de traitements efficaces et bien tolérés rend beaucoup plus exigeants sur la profondeur de la réponse

# « Stringent low dFLC response » =dFLC<10 mg/l at 6 months

Manwani et al. Blood 2019



## The utility of MASS-FIX to detect and monitor monoclonal proteins in the clinic

Paolo Milani<sup>1,2,3</sup>  | David L. Murray<sup>4</sup> | David R. Barnidge<sup>4</sup> |  
Mindy C. Kohlhagen<sup>4</sup> | John R. Mills<sup>4</sup> | Giampaolo Merlini<sup>2</sup> |  
Surendra Dasari<sup>5</sup> | Angela Dispenzieri<sup>1</sup>

*Am J Hematol.* 2017;92:772-779.

ARTICLE

Open Access

# Minimal residual disease negativity by next-generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis

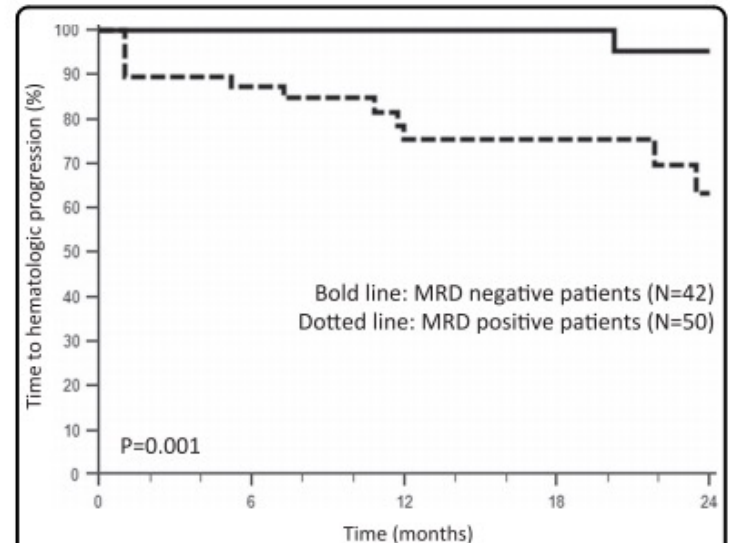
Giovanni Palladini<sup>1,2,3</sup>, Bruno Paiva<sup>4</sup>, Ashutosh Wechalekar<sup>5,6</sup>, Margherita Massa<sup>2</sup>, Paolo Milani<sup>1,2</sup>, Marta Lasa<sup>4</sup>, Sriram Ravichandran<sup>5</sup>, Isabel Krsnik<sup>7</sup>, Marco Basset<sup>1,2,3</sup>, Leire Burgos<sup>4</sup>, Mario Nuvolone<sup>1,2,3</sup>, Ramón Lecumberri<sup>4</sup>, Andrea Foli<sup>1,2</sup>, Noemi Puig<sup>8</sup>, Melania Antonietta Sesta<sup>1,2,3</sup>, Margherita Bozzola<sup>1,2,3</sup>, Pasquale Cascino<sup>1,2,3</sup>, Alice Nevone<sup>1,2,3</sup>, Jessica Ripepi<sup>1,2,3</sup>, Pierpaolo Berti<sup>9</sup>, Simona Casarini<sup>1,2</sup>, Ombretta Annibali<sup>10</sup>, Alberto Orfao<sup>8</sup>, Jesus San-Miguel<sup>4</sup> and Giampaolo Merlini<sup>1,2,3</sup>

dFLC levels were significantly lower in patients with undetectable MRD (median 1.5 vs 6.5 mg/L, P = 0.001)

PFS: 1 rechute vs 13

92 patients en RC hématologique  
(FLC ratio normal et IF sang et urine neg)

	MRD -	MRD +
Réponse rénale :	90% (28/31)	62% (18/29)
Réponse cardiaque	95% (22/23)	75% (24/32)



**Fig. 1 Maintenance of amyloid complete response after MRD assessment according to MRD status.** Bold line: MRD negative patients (N = 42). Dotted line: MRD positive patients (N = 50).

# Progrès dans le traitement de l'amylose AL Pourcentage de réponses hématologiques

ORIGINAL ARTICLE

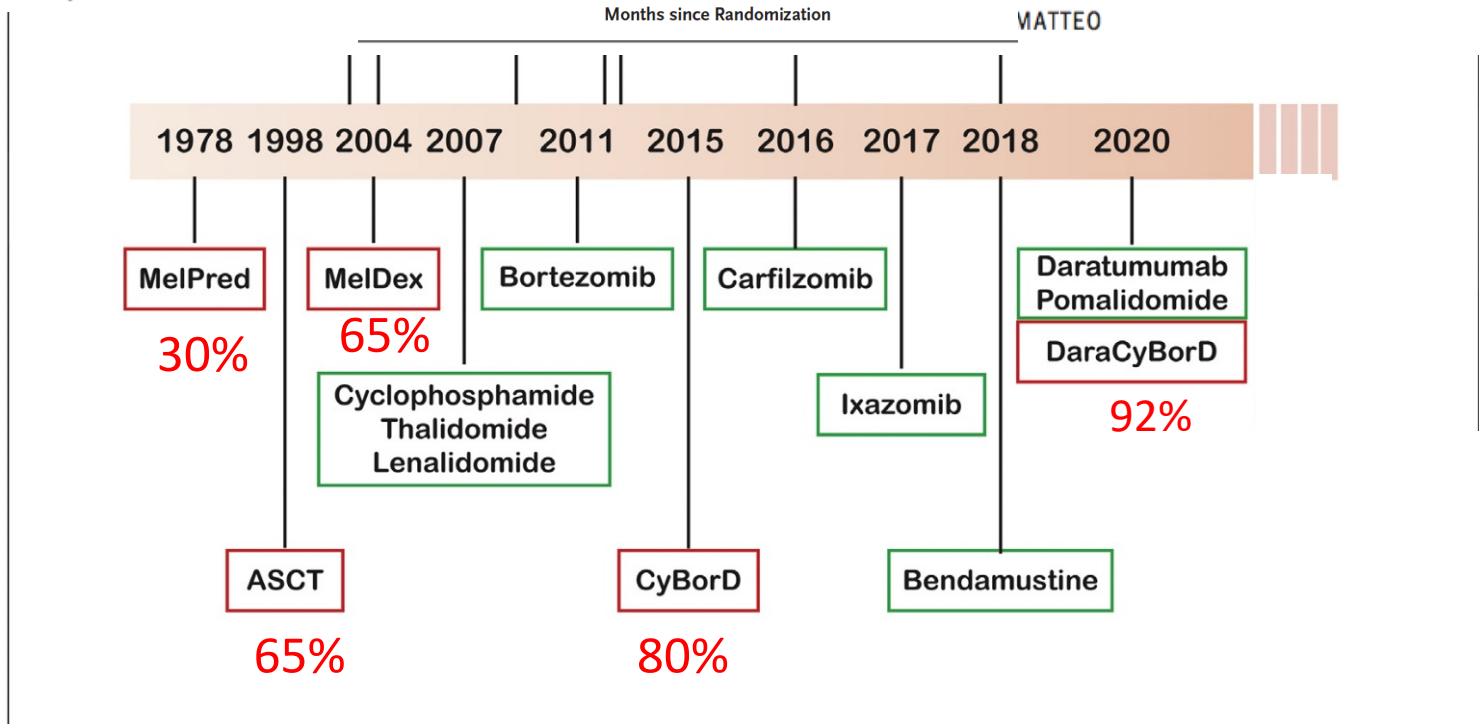
High-Dose Melphalan vers plus Dexamethasone for A

## Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis

Arnaud Jaccard, M.D., Philippe Moreau, M.D., Xavier Leleu, M.D., Lotfi Benboubker, M.D., Ph.D., Christian Recher, M.D., Bouchra Asli, M.D., Bruno Royer, M.D., Fabrice Jardin, M.D., Ph.D., F Bernard Grosbois, M.D., Jérôme Jaubert, M.D., J Pierre Ronco, M.D., Ph.D., Fabrice Quet, M.Sc., and Jean-Paul Fermand, M.D., for the Myélo and Intergroupe Francophone du Myélo

Efstathios Kastritis, MD<sup>1</sup>; Xavier Leleu, MD, PhD<sup>2</sup>; Bertrand Arnulf, MD, PhD<sup>3</sup>; Elena Zamagni, MD<sup>4</sup>; María Teresa Cibeira, MD, PhD<sup>5</sup>; Fiona Kwok, MD, MBBS<sup>6</sup>; Peter Mollé, MBBS, MMedSc<sup>7</sup>; Roman Hájek, MD<sup>8</sup>; Philippe Moreau, MD<sup>9</sup>; Arnaud Jaccard, MD, PhD<sup>10</sup>; Stefan O. Schönland, MD<sup>11</sup>; Robin Filshie, MBChB, PhD<sup>12</sup>; Emmanuelle Nicolas-Virelizier, MD<sup>13</sup>; Bradley Augustson, MD<sup>14</sup>; María-Victoria Mateos, MD, PhD<sup>15</sup>; Ashutosh Wechalekar, MD<sup>16</sup>; Eric Hachulla, MD, PhD<sup>2</sup>; Paolo Milani, MD, PhD<sup>17</sup>; Meletios A. Dimopoulos, MD<sup>1</sup>; Jean-Paul Fermand, MD<sup>3</sup>; Andrea Foli, MD<sup>17</sup>; Maria Gavriatopoulou, MD<sup>1</sup>; Catherine Klersy, MD, MScEpid<sup>18</sup>; Antonio Palumbo, MD<sup>19</sup>; Pieter Sonneveld, MD, PhD<sup>20</sup>; Hans Erik Johnsen, MD<sup>21</sup>; Giampaolo Merlini, MD<sup>17,22</sup>; and Giovanni Palladini, MD, PhD<sup>17,22</sup>

N Engl J Med 2007;35

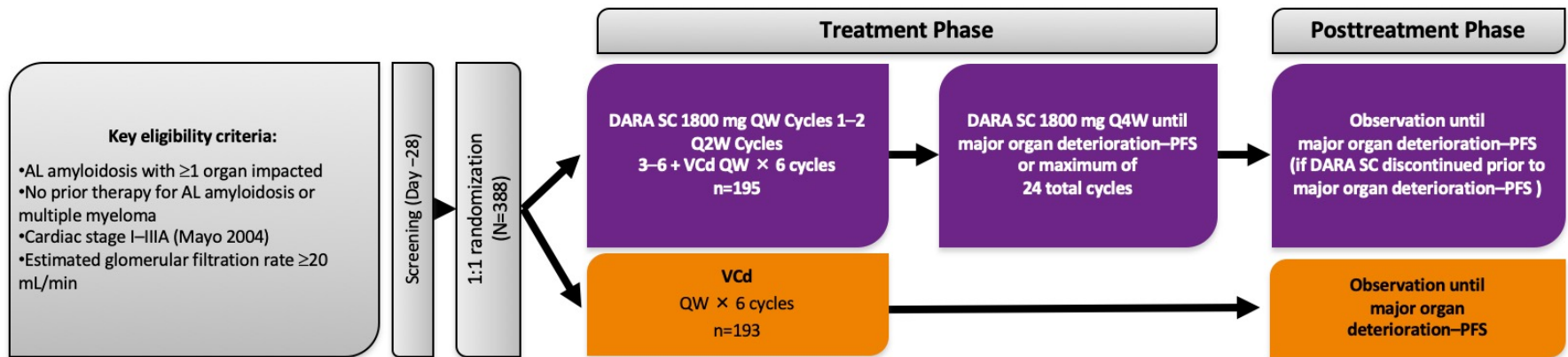


ORIGINAL ARTICLE

## Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis

E. Kastritis, G. Palladini, M.C. Minnema, A.D. Wechalekar, A. Jaccard, H.C. Lee, V. Santhorawala, S. Gibbs, P. Mollee, C.P. Venner, J. Lu, S. Schönland, M.E. Gatt, K. Suzuki, K. Kim, M.T. Cibeira, M. Beksac, E. Libby, J. Valent, V. Hungria, S.W. Wong, M. Rosenzweig, N. Bumma, A. Huart, M.A. Dimopoulos, D. Bhutani, A.J. Waxman, S.A. Goodman, J.A. Zonder, S. Lam, K. Song, T. Hansen, S. Manier, W. Roeloffzen, K. Jamroziak, F. Kwok, C. Shimazaki, J.-S. Kim, E. Crusoe, T. Ahmadi, N.P. Tran, X. Qin, S.Y. Vasey, B. Tromp, J.M. Schecter, B.M. Weiss, S.H. Zhuang, J. Vermeulen, G. Merlini, and R.L. Comenzo, for the ANDROMEDA Trial Investigators\*

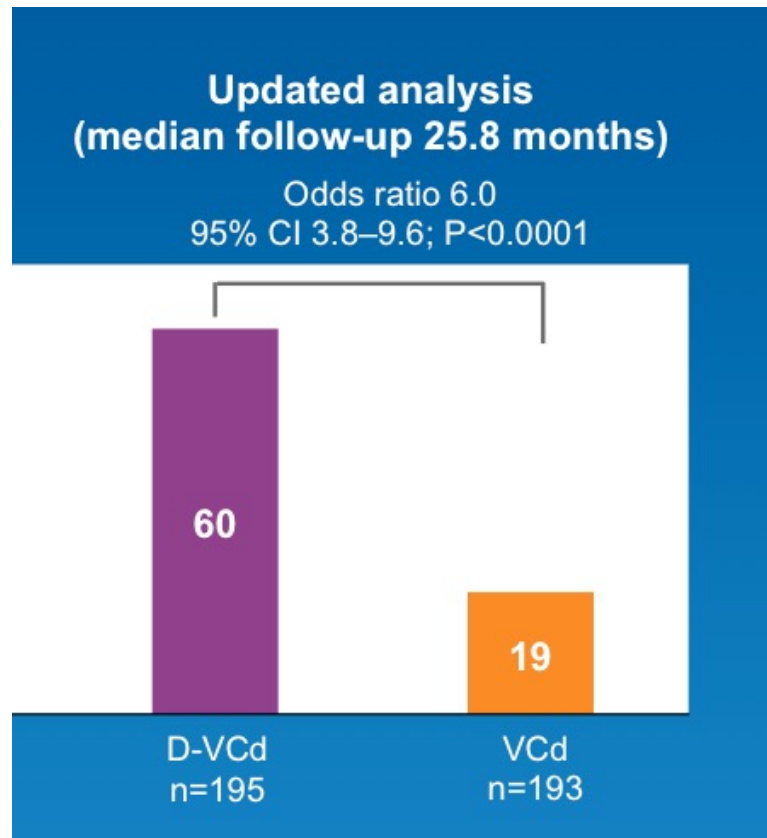
N Engl J Med 2021;385:46-58.





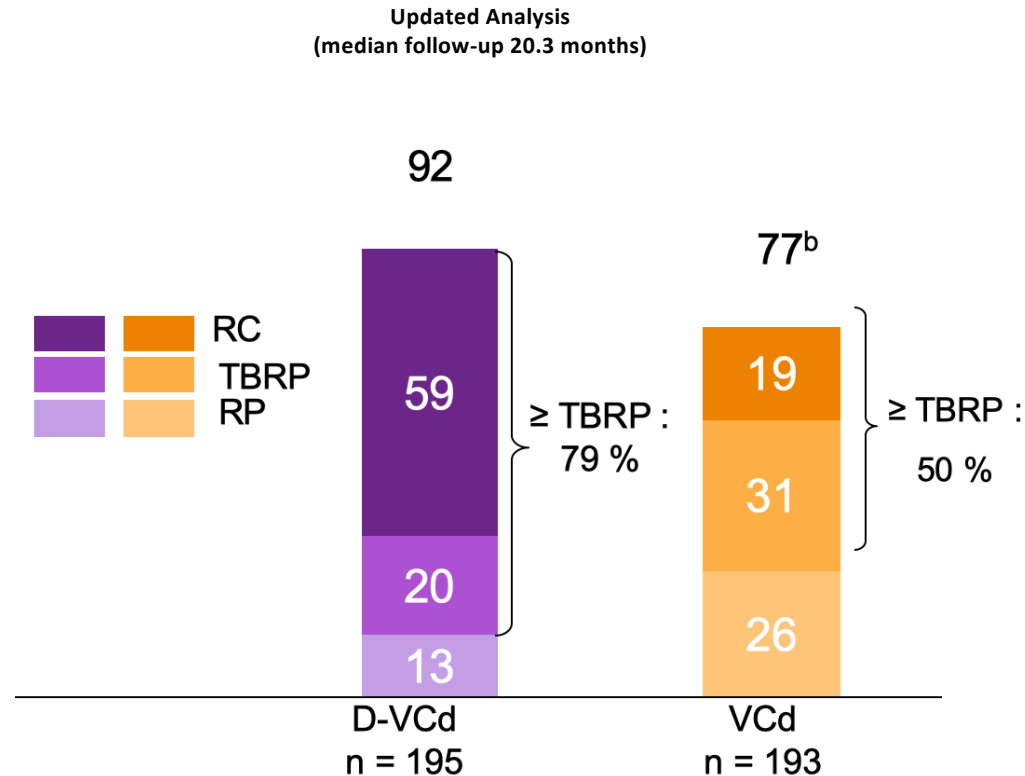
# Objectif principal: réponse complète hématologique

- Hematologic CR was defined as normalization of FLC levels and negative serum and urine immunofixation
  - If iFLC < upper limit of normal, normalization of the uninvolved FLC and FLC ratio were not required



# Réponse hématologique globale

- **Longer follow-up confirmed the significantly higher rate of hematologic overall response (92% vs 77%) and  $\geq$ VGPR (79% vs 50%) with D-VCd vs VCd**
  - $\geq$ VGPR: odds ratio 3.7, 95% CI 2.4–5.9,  $P < 0.0001$
  - Median time to  $\geq$ VGPR<sup>a</sup> was 0.56 months for D-VCd and 0.82 months for VCd



# Réponse cardiaque et rénale à 18 mois

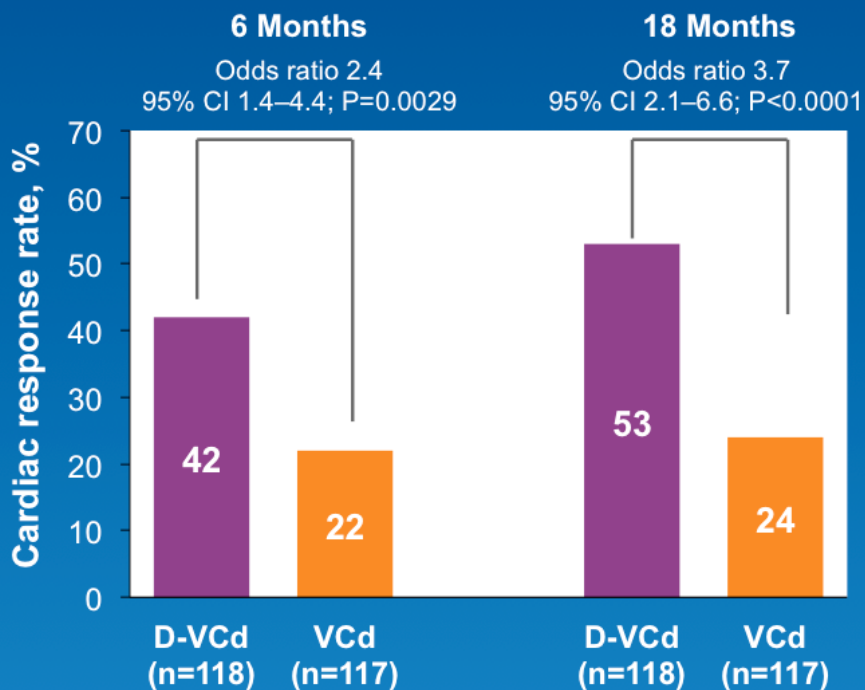
## ■ Cardiac responses :

- 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)

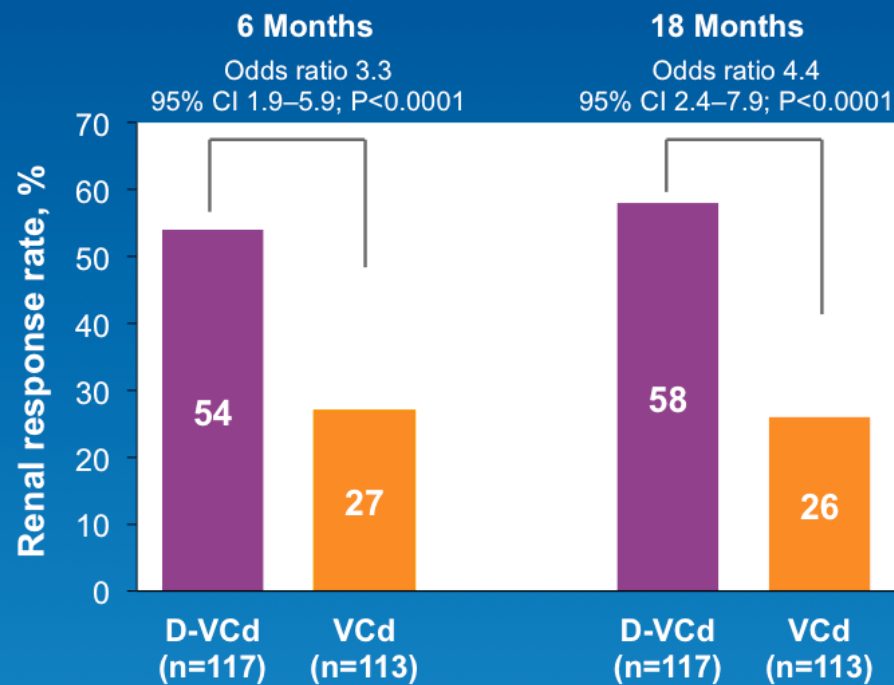
## ■ Renal responses:

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

### Cardiac response rates

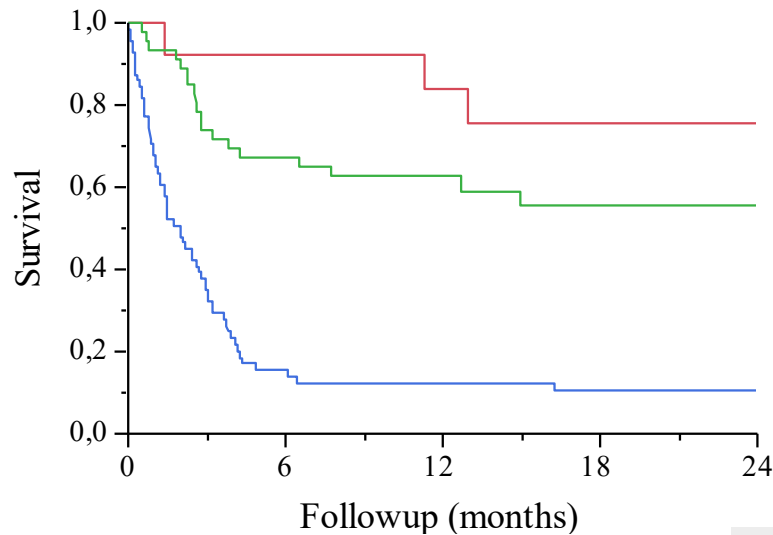


### Renal response rates



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

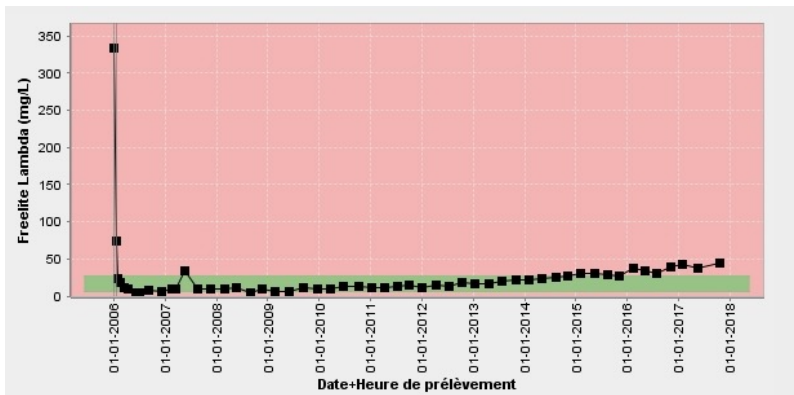
Base du centre de référence: survie des patients non répondeurs en fonction du stade Mayo: 130 patients < PR à 3 mois



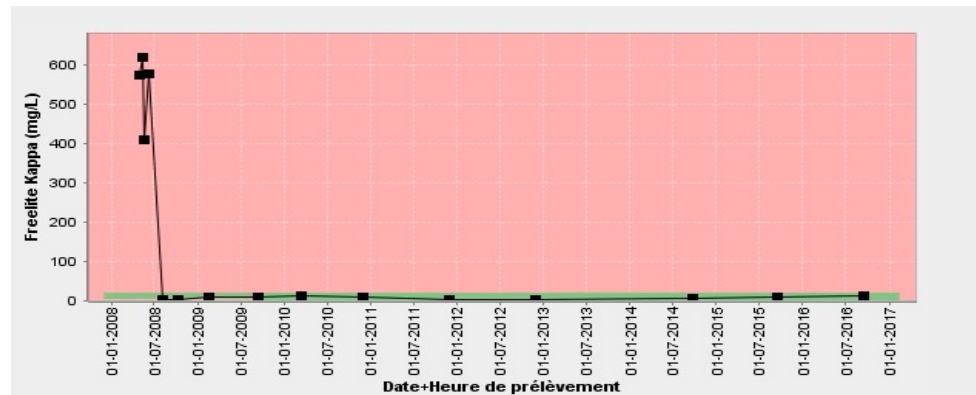
## Stade Mayo

- 1
- 2
- 3

Plus la maladie est sévère plus vite il faut obtenir une réponse mais pour les patients les moins graves rattrapage possible sans perte de chance



Mdex



Mdex avec rajout de bortezomib

## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

# A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis

Murielle Roussel,<sup>1</sup> Giampaolo Merlini,<sup>2,3</sup> Sylvie Chevret,<sup>4</sup> Bertrand Amulf,<sup>5</sup> Anne Marie Stoppa,<sup>6</sup> Aurore Perrot,<sup>7</sup> Giovanni Palladini,<sup>2,3</sup> Lionel Karlin,<sup>8</sup> Bruno Royer,<sup>5</sup> Antoine Huart,<sup>9</sup> Margaret Macro,<sup>10</sup> Pierre Morel,<sup>11</sup> Laurent Frenzel,<sup>12</sup> Cyrille Touzeau,<sup>13</sup> Eileen Boyle,<sup>14</sup> Véronique Dorvaux,<sup>15</sup> Fabien Le Bras,<sup>16</sup> David Lavergne,<sup>17,18</sup> Frank Bridoux,<sup>17,19</sup> and Arnaud Jaccard<sup>17,18</sup>

Blood 2020 Apr 30;135(18):1531-1540.

40 patients inclus  
Patients déjà traités, médiane 3 TT  
dFLC > 50 mg  
NT-proBNP < 8500

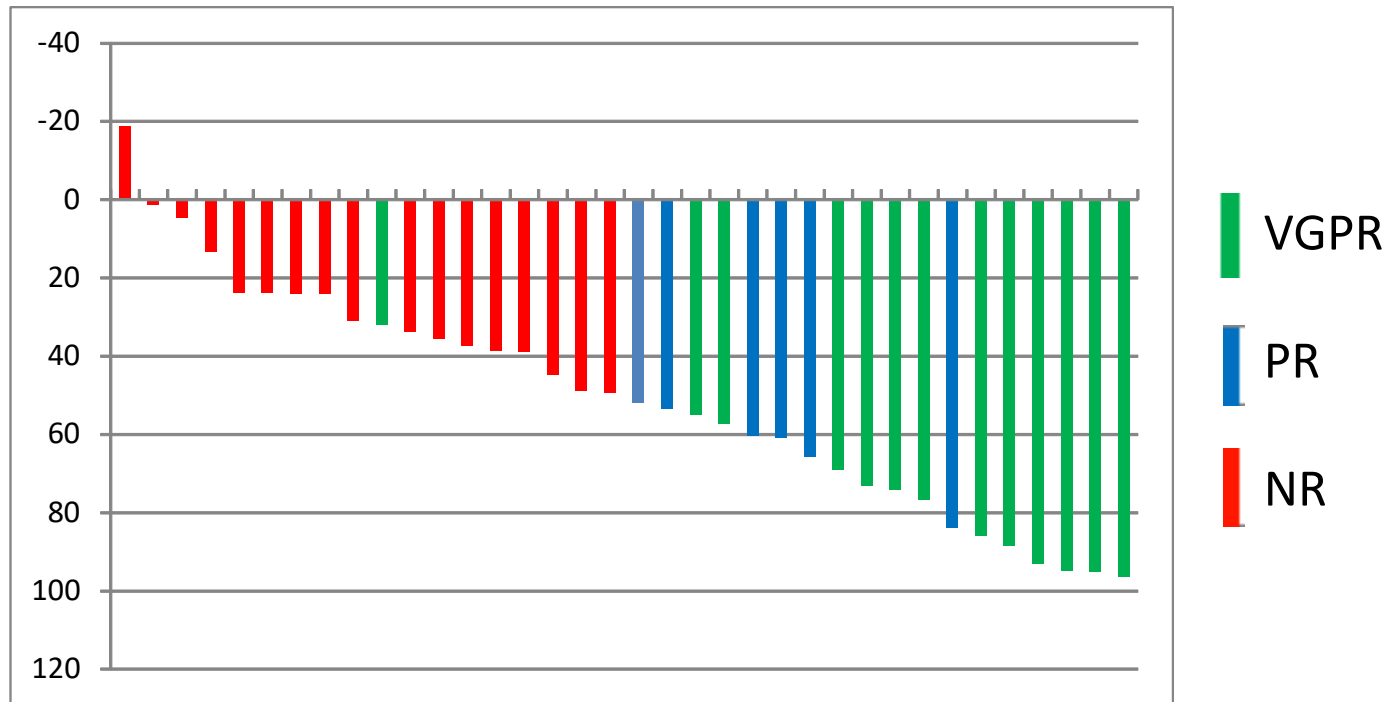
Best response	N (%)
<b>VGPR or better</b>	<b>22 (55%)</b>
PR	4 (10%)
NR	14 (35%)

**Global response rate: 65%**



# Hematological responses after 1 injection

**NR = 17 (40,6%)**   **PR = 7 (17,5%)**   **VGPR = 13 (32,5%)**



**Global response rate: 50 %**

**Table 2. Predictive factors for hematological ORR**

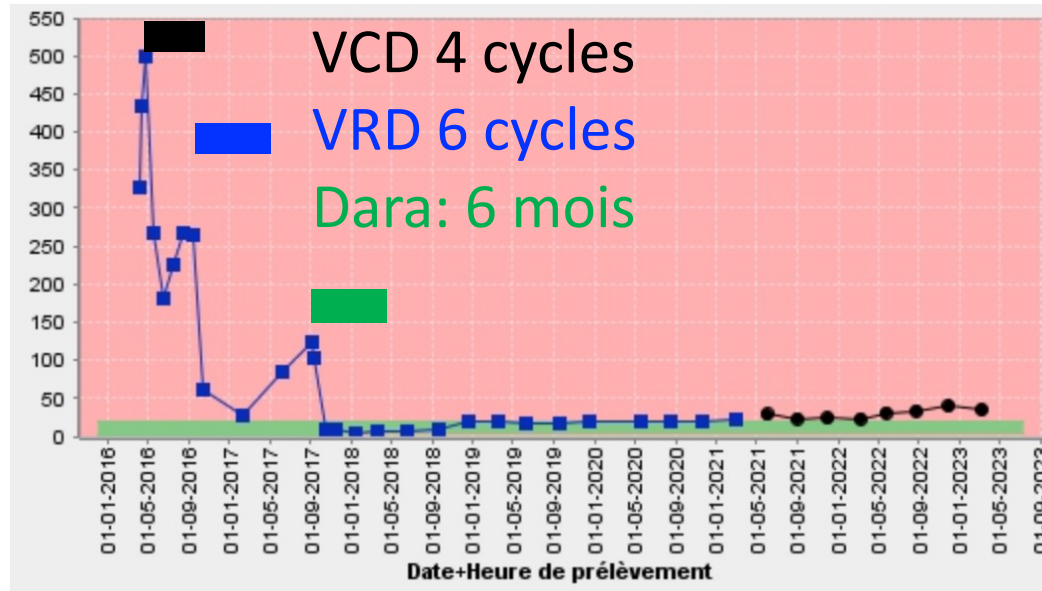
dFLC initiale: 164 mg/l (IQR, 112-334)

	Nonresponders (n = 18)	Responders (n = 22)	P
dFLC after 1 injection, median (IQR), mg/L	137 (82-238)	38 (26-69)	<.001
dFLC decrease after 1 injection, %	24	63	<.001

# Questions non résolues

- Meilleur alkylant et place de l'alkylant:
  - Le melphalan pourrait être plus efficace pour les patients ayant un taux élevé de chaînes légères libres sériques (dFLC > à 180 mg/l avec le test Freelite) ou une translocation t(11;14).
- Durée du traitement par daratumumab ?
  - 2 ans dans Andromeda
  - Amydara: Dara en monothérapie pendant 6 mois <sup>1</sup>, 9 patients avec une dFLC < 10 mg: 1 seul reprise de traitement avec 41,5 mois de recul

1) Roussel M et al.  
.Blood. 2020;135(18):1531-40.



# Patients de stade IIIB de la Mayo Clinic

## Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIB) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis

haematologica 2018; 103:e165

Richa Manwani, Darren Foard, Shameem Mahmood, Sajitha Sachchithanathan, Thirusha Lane, Cristina Quarta, Taryn Youngstein, Tamer Rezk, Helen J Lachmann, Julian D. Gillmore, Marianna Fontana, Carol Whelan, Philip N. Hawkins and Ashuosh Wechalekar

National Amyloidosis Centre, University College London (Royal Free Campus), Rowland Hill Street, London, UK

Received: 5 December 2022 | Accepted: 22 February 2023

DOI: 10.1111/bjh.18733

SHORT REPORT



## First report of outcomes in patients with stage IIIB AL amyloidosis treated with Dara-VCD front-line therapy

Rajshekhar Chakraborty<sup>1</sup> | Cara Rosenbaum<sup>2</sup> | Gurbakhash Kaur<sup>3</sup> | Divaya Bhutani<sup>1</sup> | Jai Radhakrishnan<sup>4</sup> | Markus Y. Mapara<sup>1</sup> | Mathew Maurer<sup>5</sup> | Suzanne Lentzsch<sup>1</sup>

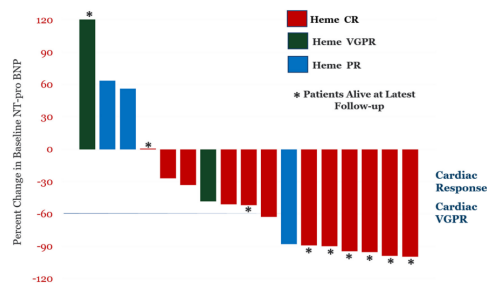
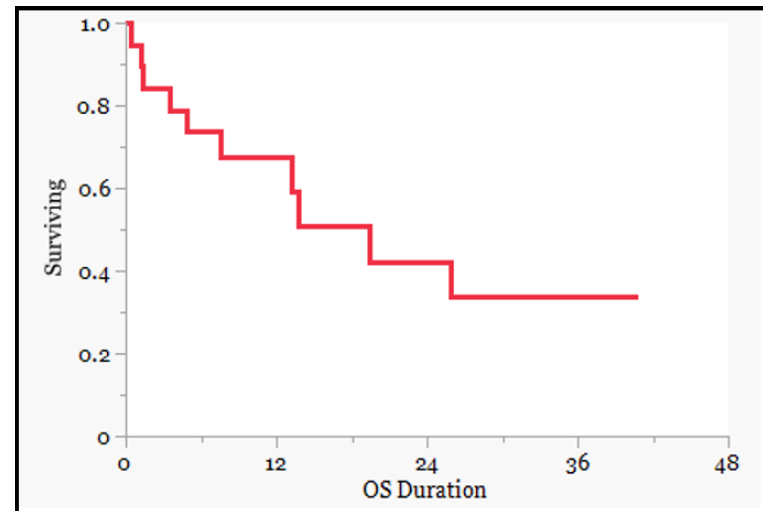
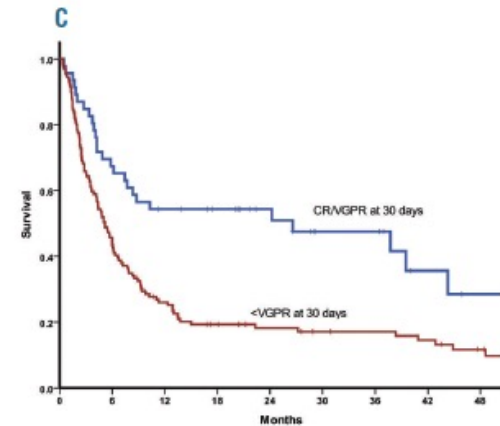


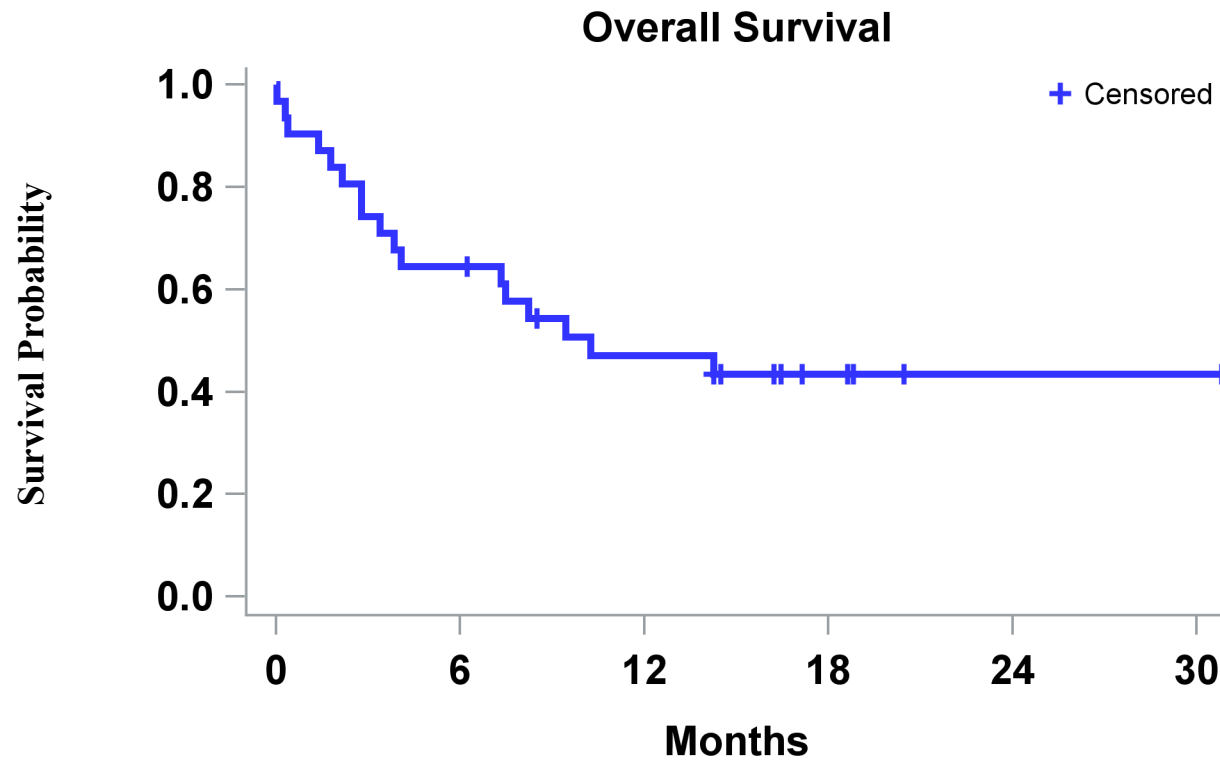
FIGURE 1 Waterfall plot showing percentage reduction in NT-proBNP level after treatment. Each bar represents one patient. VGPR, very good partial response.



A total of 10/19 patients (52.6%) died, with an estimated one-year OS of 67.5% (95% CI, 43.8–84.7).

# Stathis Kastritis (Athènes) protocole Daratumumab seul dans les IIIB

**6-month OS rate: 64.5%**  
**12-month OS rate: 47.1%**



Patients at risk 31

20

13

7

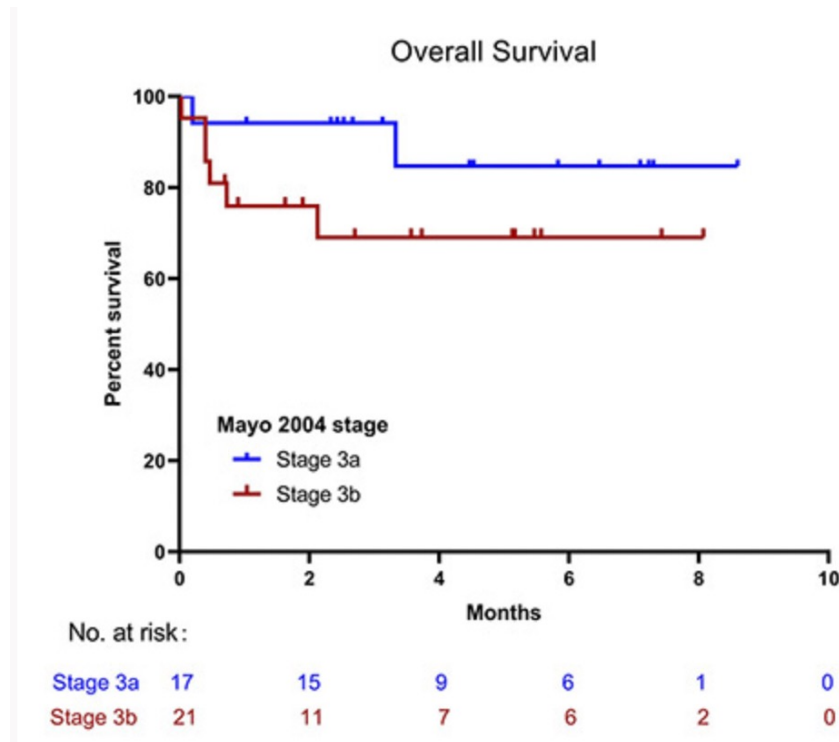
4

# DARATUMUMAB PLUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH MAYO 2004 STAGE 3 LIGHT-CHAIN AMYLOIDOSIS: A PROSPECTIVE PHASE 2 STUDY

Ya-juan Gao

Author(s): [Ya-juan Gao](#), [Kai-ni Shen](#), [Long Chang](#), [Jun Feng](#), [Lu Zhang](#), [Yue-ying Mao](#), [Xin-xin Cao](#), [Dao-bin Zhou](#), [Jian Li](#)

(Abstract release date: 05/12/22) EHA Library. Gao Y. 06/10/2022; 357763; P903



EHA 2023



# Progrès dans le traitement de l'amylose AL

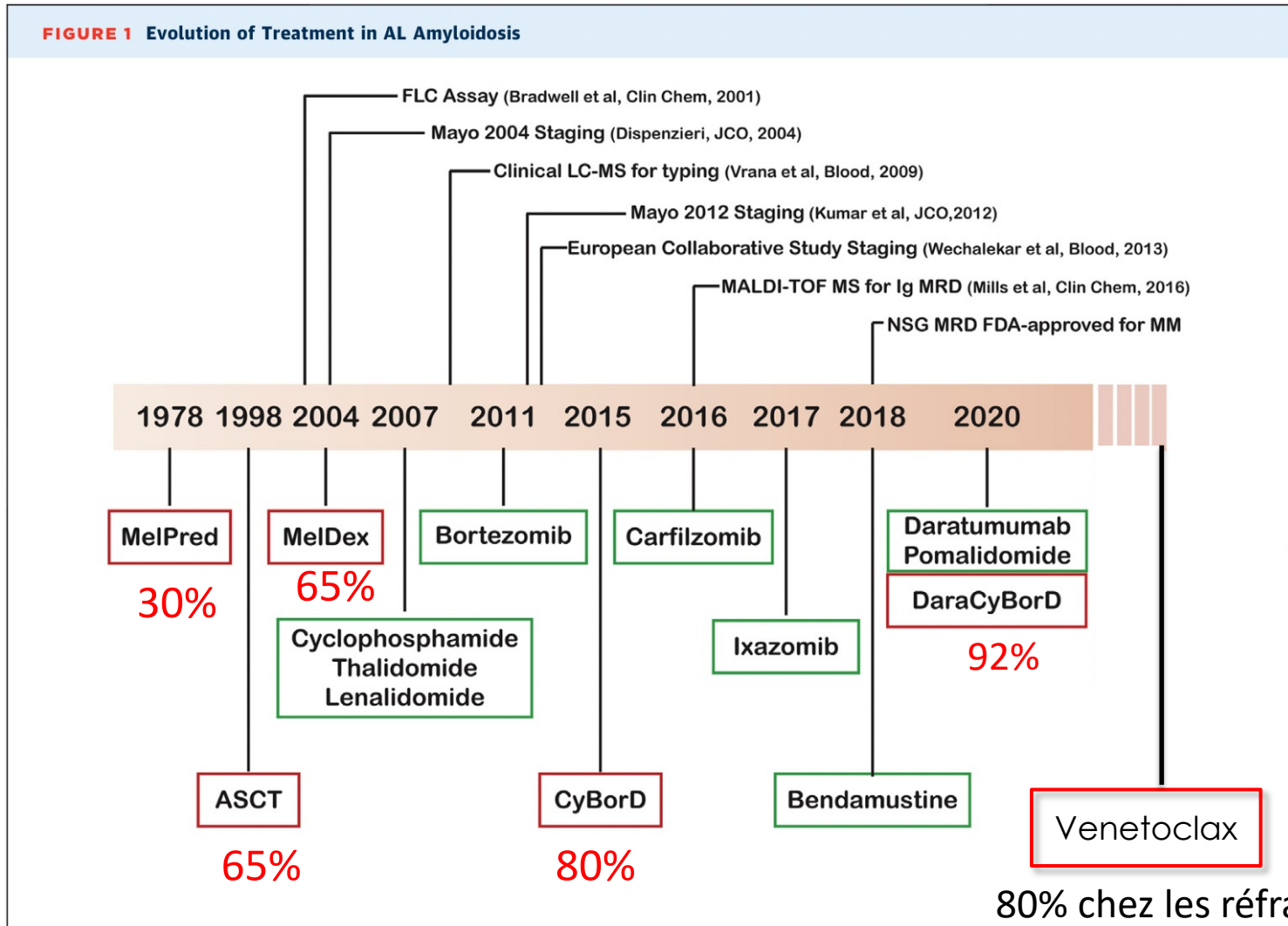
## Pourcentage de réponses hématologiques

STATE-OF-THE-ART REVIEW

AL Amyloidosis: Current Chemotherapy and Immune Therapy Treatment Strategies

JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review

Giada Bianchi, MD,\* Yifei Zhang, MD, PhD,<sup>1</sup> Raymond L. Comenzo, MD<sup>2</sup>



# t(11;14) dans les amyloses: 50% des patients

- Si Amylose AL avec chaînes légères seules (pas d'Ig entière) 70% de chances d'avoir une t(11;14)

**Table 3. Association of t(11;14) with hematologic parameters**

	Overall study population, patient groups 1-4, n = 231			AL amyloidosis series, patient groups 1-2, n = 85		
	t(11;14)	No t(11;14)	P	t(11;14)	No t(11;14)	P
Intact immunoglobulin by immunofixation, no. patients (%)	45/76 (59)	137/155 (88)	< .001	7/38 (18)	34/47 (72)	< .001
Lambda light chain restriction, no. patients (%)	43/75 (57)	78/155 (50)	1.0	26/38 (68)	38/47 (81)	1.0
Median involved FLC concentration, mg/L	ND	ND	ND	257	193	1.0
Median plasma cell content, %	10	10	1.0	10	10	1.0

Table shows the association of the CA t(11;14) with hematologic parameters [n/N(%)]. The strongest association was detected between the detection of t(11;14) and the lack of an intact immunoglobulin.

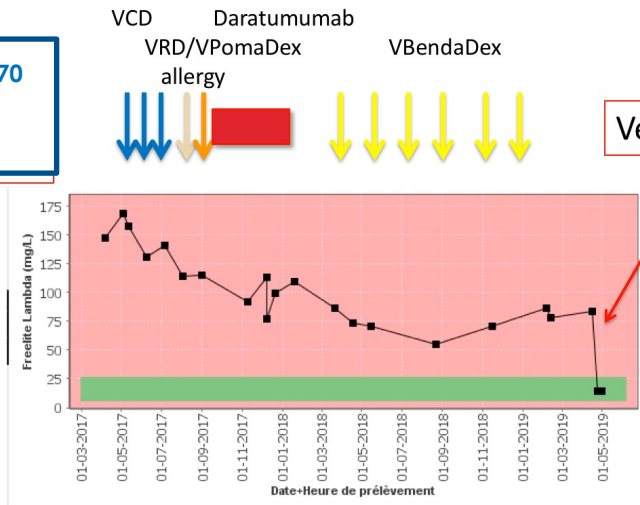
FLC indicates full light chain; ND, not determined.

## Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability

\*Tilmann Bochtler,<sup>1</sup> \*Ute Hegenbart,<sup>1</sup> Friedrich W. Cremer,<sup>2</sup> Christiane Heiss,<sup>1,3</sup> Axel Benner,<sup>3</sup> Dirk Hose,<sup>1,4</sup> Marion Moos,<sup>1</sup> Jelena Bila,<sup>2</sup> Claus R. Bartram,<sup>2</sup> Anthony D. Ho,<sup>1</sup> Hartmut Goldschmidt,<sup>1,4</sup> †Anna Jauch,<sup>2</sup> and †Stefan O. Schonland<sup>1</sup>

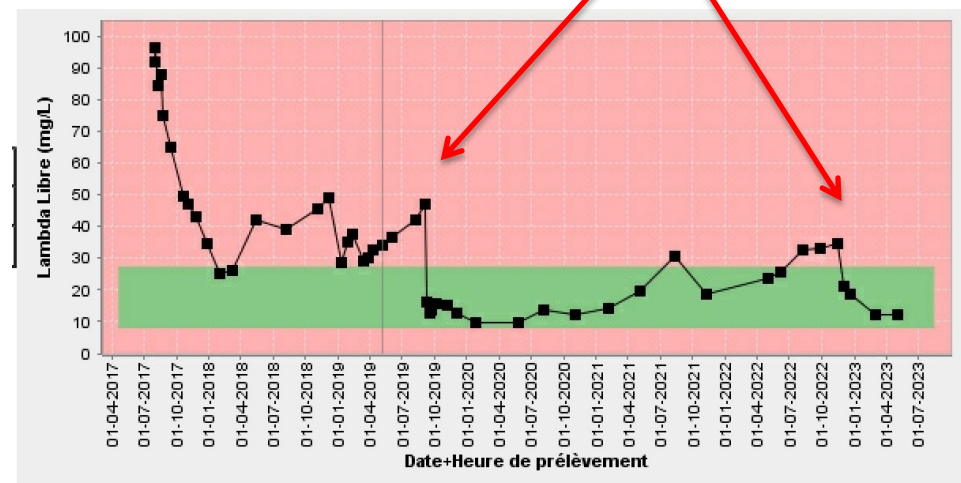
# Venetoclax et t(11;14): réponses très rapides même chez les patients réfractaires

**Patient de 70 ans, T(11;14)**



VCD Dara

Venetoclax seul



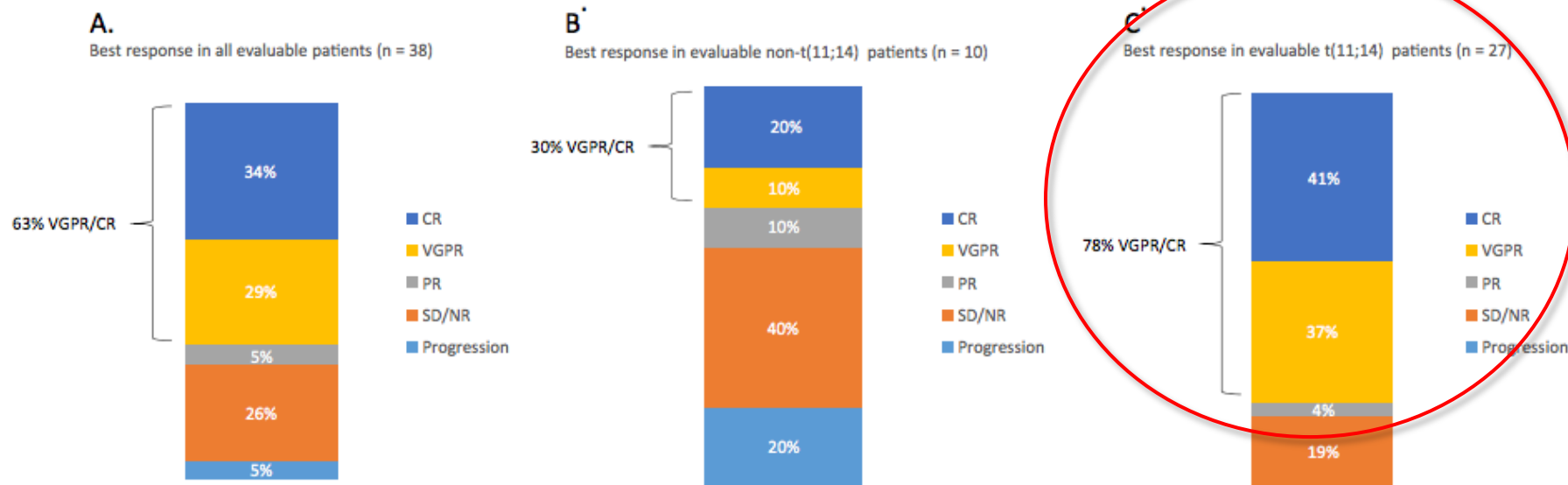
ARTICLE

Open Access

# Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis

Vikram J. Premkumar<sup>1,2</sup>, Suzanne Lentzsch<sup>1</sup>, Samuel Pan<sup>3</sup>, Divaya Bhutani<sup>1</sup>, Joshua Richter<sup>4</sup>, Sundar Jagannath<sup>4</sup>, Michaela Liedtke<sup>5</sup>, Arnaud Jaccard<sup>6</sup>, Ashutosh D. Wechalekar<sup>7</sup>, Raymond Comenzo<sup>8</sup>, Vaishali Sanchorawala<sup>9</sup>, Bruno Royer<sup>10</sup>, Michael Rosenzweig<sup>11</sup>, Jason Valent<sup>12</sup>, Stefan Schönland<sup>13</sup>, Rafael Fonseca<sup>14</sup>, Sandy Wong<sup>15</sup> and Prashant Kapoor<sup>16</sup>

38 pts, 27 avec t(11;14), 3 lignes de tt antérieur,  
58% Venetoclax +-Dex, 23% + bortezomib +-Dex



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

Premkumar et al. *Blood Cancer Journal* (2021)11:10  
<https://doi.org/10.1038/s41408-020-00397-w>

Blood Cancer Journal

ARTICLE Open Access

### Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis

Vikram J. Premkumar<sup>1,2</sup>, Suzanne Lenzsch<sup>3</sup>, Samuel Pan<sup>1</sup>, Divya Bhatnani<sup>1</sup>, Joshua Richter<sup>1</sup>, Sundar Jagannath<sup>1</sup>, Michaela Liedtke<sup>1</sup>, Arnaud Jaccard<sup>1</sup>, Ashutosh D. Wechalekar<sup>1</sup>, Raymond Comenzo<sup>2</sup>, Vashali Sancharawala<sup>1,4</sup>, Bruno Royer<sup>5</sup>, Michael Rosenzweig<sup>1</sup>, Jason Valent<sup>1</sup>, Stefan Schönland<sup>6</sup>, Rafael Fonseca<sup>7</sup>, Sandy Wong<sup>1,8</sup> and Prashant Kapoor<sup>1</sup>

ISA 2022

XVIII. INTERNATIONAL SYMPOSIUM  
 ON AMYLOIDOSIS

4TH - 8TH SEPTEMBER 2022  
 HEIDELBERG

Volume 140, Issue Supplement 1  
 November 15 2022



ORAL PRESENTATIONS  
 BEST ABSTRACT

#### Venetoclax targeted therapy in t(11;14) AL amyloidosis patients: a retrospective analysis from the French Amyloidosis Network.

ROUSSEL MURIELLE<sup>1,2</sup>, PIROTTÉ MICHELLE<sup>1,2</sup>, QUERU KENTIN<sup>1,2</sup>, RIZZO ORNELLA<sup>1,2</sup>, GOUNOT ROMAIN<sup>3</sup>, ROYER BRUNO<sup>4</sup>, HUART ANTOINE<sup>5</sup>, NIAULT MATHILDE<sup>6</sup>, KARLIN LIONEL<sup>7</sup>, DECAUX OLIVIER<sup>8</sup>, MACRO MARGARET<sup>9</sup>, VIGNON MARGUERITE<sup>10</sup>, CARPENTIER BENJAMIN<sup>11</sup>, CHALOPIN THOMAS<sup>12</sup>, STOPPA ANNE-MARIE<sup>13</sup>, CHALAYER EMILIE<sup>14</sup>, DESPORT ESTELLE<sup>15,2</sup>, BRIDOUX FRANK<sup>15,2</sup>, and JACCARD ARNAUD<sup>1,2</sup>

652. MULTIPLE MYELOMA AND PLASMA CELL DYSCRASIAS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL | NOVEMBER 15, 2022

### Venetoclax-Targeted Therapy in t(11;14) AL Amyloidosis Patients after Frontline Daratumumab and Cybord: A Retrospective Analysis from the French Amyloidosis Network

Murielle Roussel, Michelle Pirotte, Ornella Rizzo, Kentin Queru, Thomas Chalopin, Olivier Decaux, Estelle Desport, Frank Bridoux, Arnaud Jaccard

43<sup>e</sup> Congrès  
 de la  
**sfh** Palais des Congrès  
 de PARIS  
 Du 29 au 31 mars 2023  
 Société Française d'Hématologie

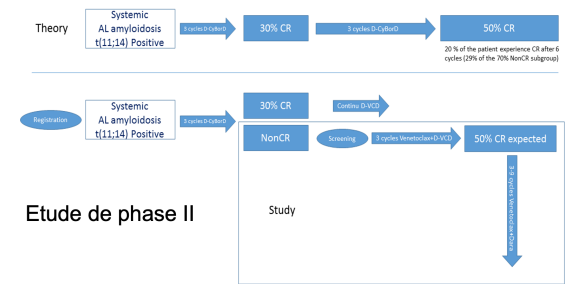
64 (14-07) - Traitement ciblé par venetoclax chez les patients atteints d'amylose AL : une analyse rétrospective du centre de référence de l'Amylose AL

Murielle Roussel (Limoges), Michelle Pirotte (Liège, Belgique), Romain Gounot (Créteil), Kentin Queru (Limoges), Ornella Rizzo (Bruxelles, Belgique), Bruno Royer (Paris), Stephanie Harel (Paris), Estelle Desport (Poitiers), Antoine Huart (Toulouse), Mathilde Niauxt (Lorient), Lionel Karlin (Lyon), Olivier Decaux (Rennes), Thomas Chalopin (Tours), Benjamin Carpentier (Lille), Margaret Macro (Caen), Marguerite Vignon (Paris), Emilie Chalayer (Saint-Etienne), Anne-Marie Stoppa (Marseille), Franck Bridoux (Poitiers), Arnaud Jaccard (Limoges)

Consolidation par vénétoclax en première ligne chez les patients atteints d'amylose AL t(11;14) qui ne sont pas en RC à M3 après DARA- CyBoRD

Venamy

### Méthodologie



Etude de phase II

De: Erin Flannery <erin.flannery@abbvie.com>  
 Date: 11 avril 2023 à 21:49:52 UTC +2  
 À: ROUSSEL Murielle <Murielle.ROUSSEL@chu-limoges.fr>  
 Objet: Concept Accepted Notification\_SA-004539



Dear Dr. Roussel,

60 patients  
 40 en France (15 centres)  
 20 à Athènes (Stathis  
 Kastritis)

Your request for AbbVie support for your concept titled, "Frontline venetoclax consolidation in t(11;14) AL amyloidosis patients not in CR at M3 post DARA- CyBoRD: the VENAMY trial" was reviewed by AbbVie's Medical and Scientific Review Committee. The committee has accepted your request for support pending timely receipt of a protocol that aligns with your submitted concept. We request that you submit the protocol no later than 90 days from the



# Progrès dans le traitement de l'amylose AL

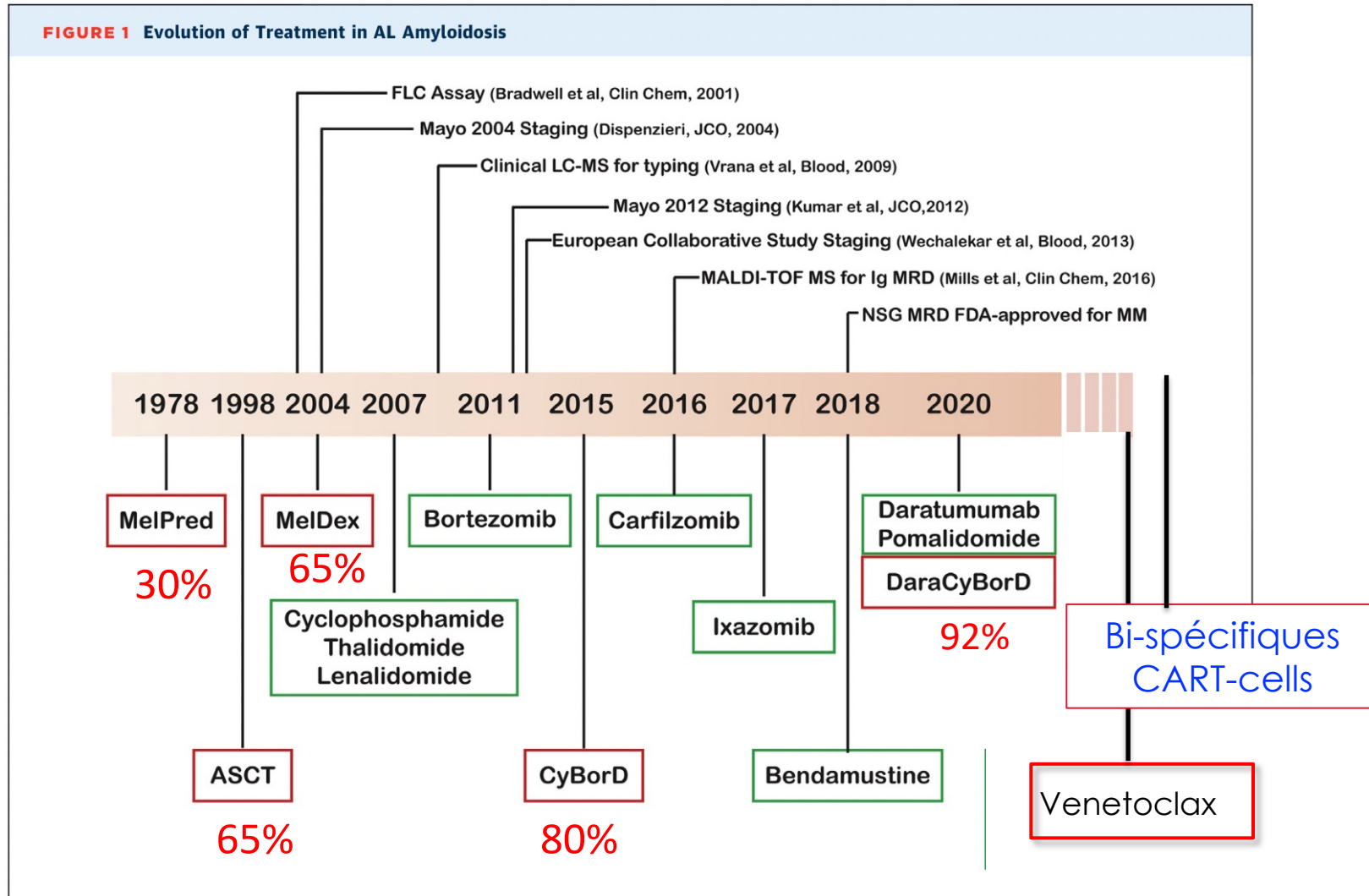
## Pourcentage de réponses hématologiques

STATE-OF-THE-ART REVIEW

### AL Amyloidosis: Current Chemotherapy and Immune Therapy Treatment Strategies

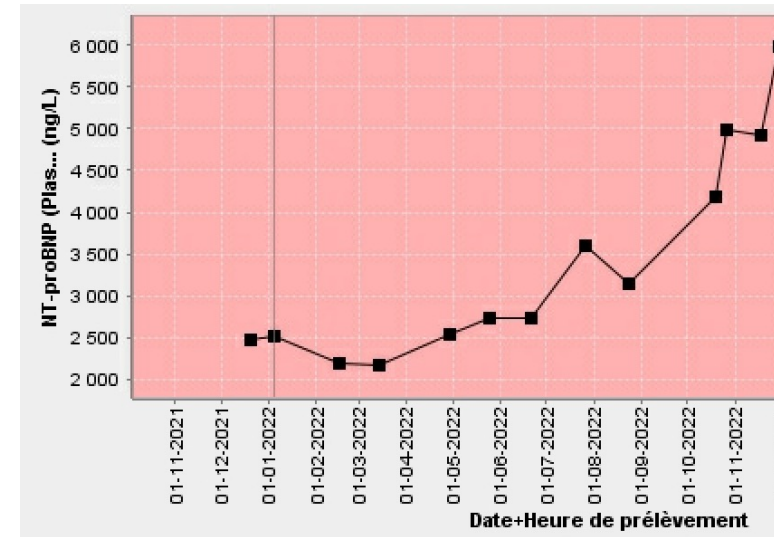
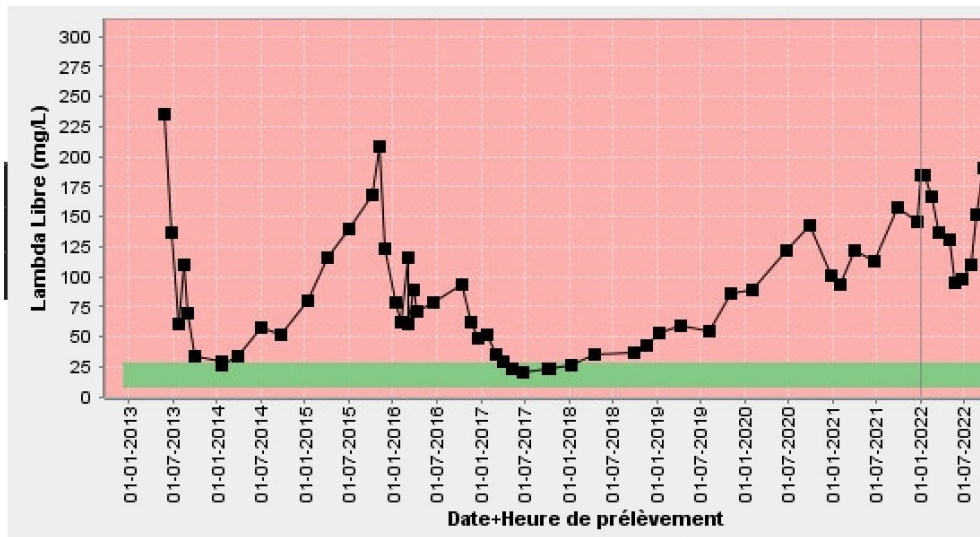
JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review

Giada Bianchi, MD,\* Yifei Zhang, MD, PhD,<sup>†</sup> Raymond L. Comenzo, MD<sup>‡</sup>

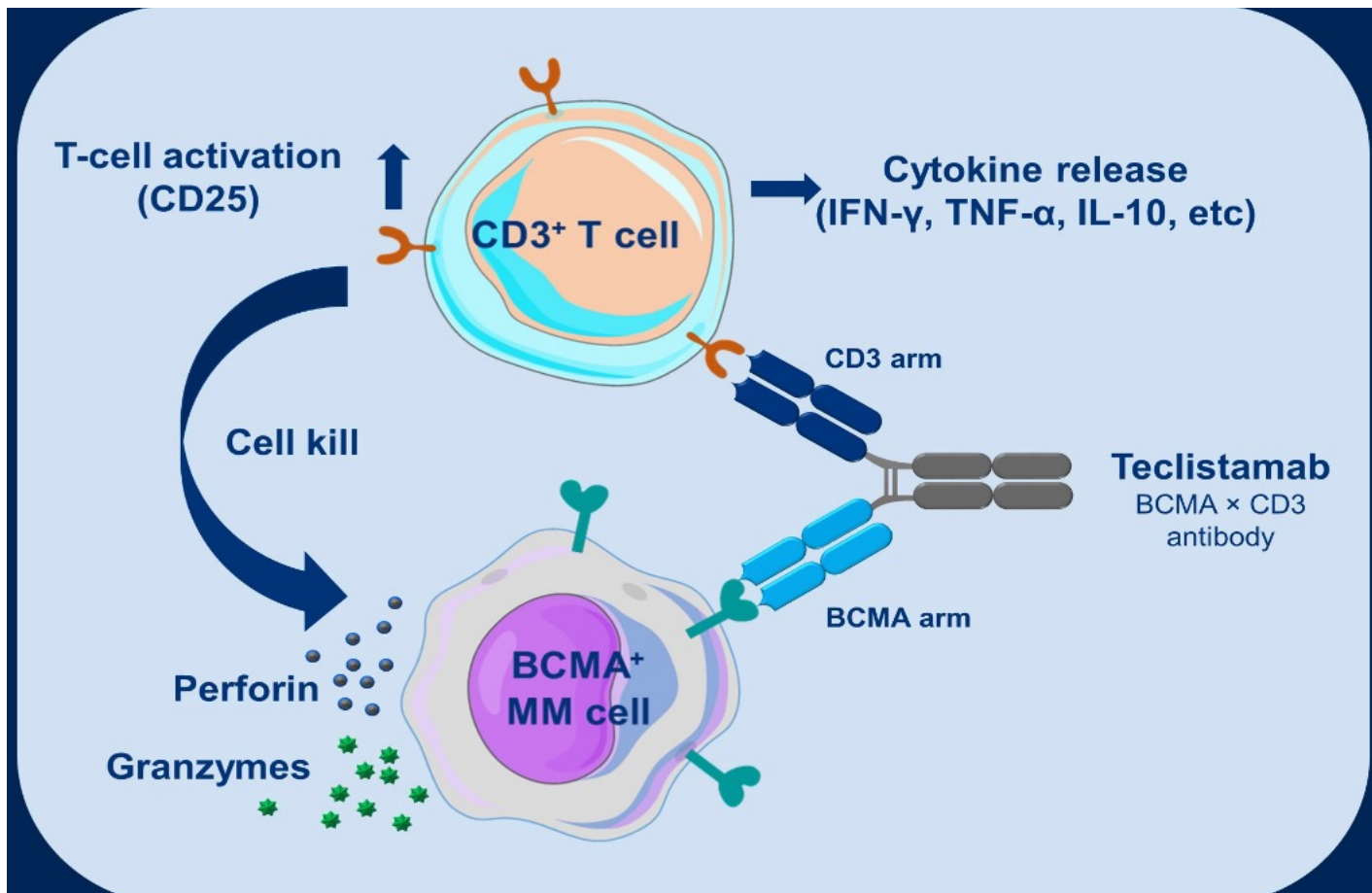


# Patient de 63 ans, myélome suivi depuis 2013,

- Trois lignes de traitement jusqu'à janvier 2022,
  - VTD (refus autogreffe)
  - Lenalidomide dexta
  - VRD puis entretien lenalidomide
- Augmentation progressive du NT-proBNP et dyspnée d'effort
  - Diagnostic d'amylose AL cardiaque (biopsie glandes salivaires et graisses SC) en janvier 2022



# Teclistamab



Amrita Krishnan

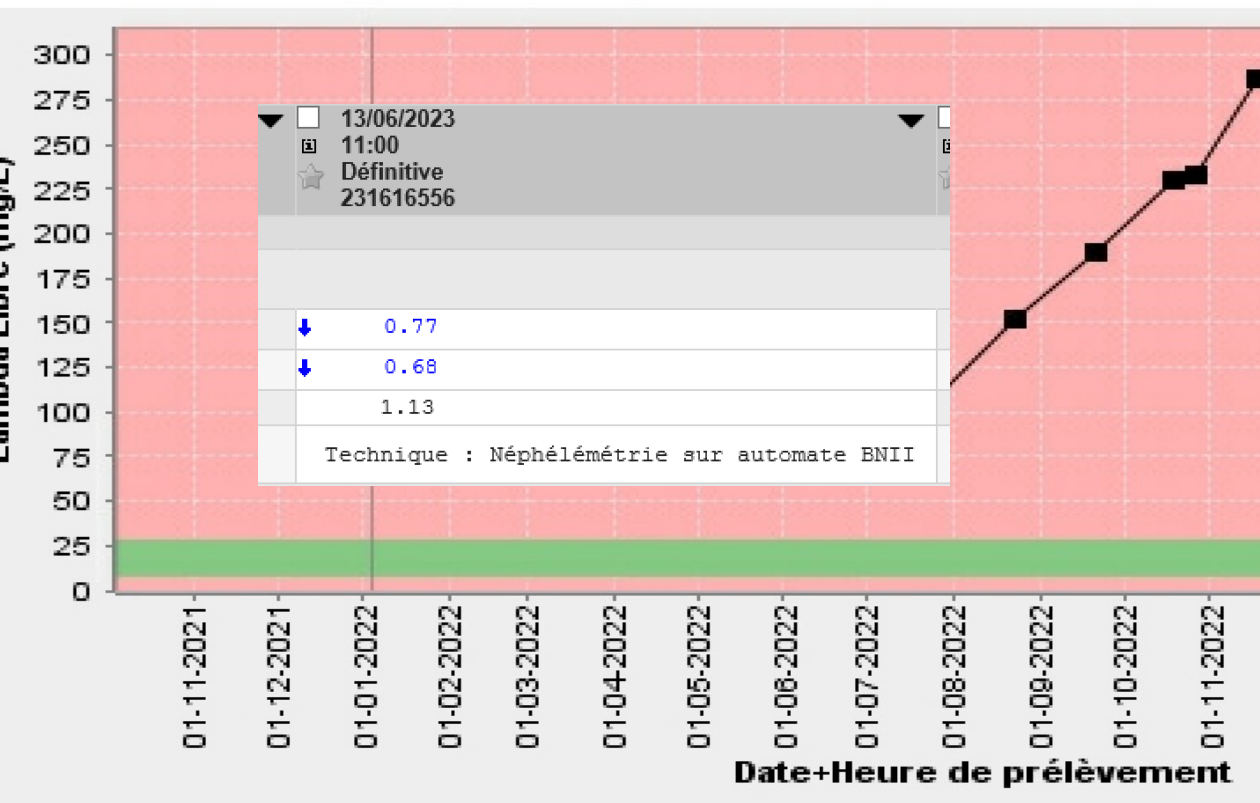
2021 ASCO<sup>®</sup>  
ANNUAL MEETING



# Traitement par Daratumumab-VCD, Pomalidomide- endoxan- dexta puis bendamustine : progression hématologique

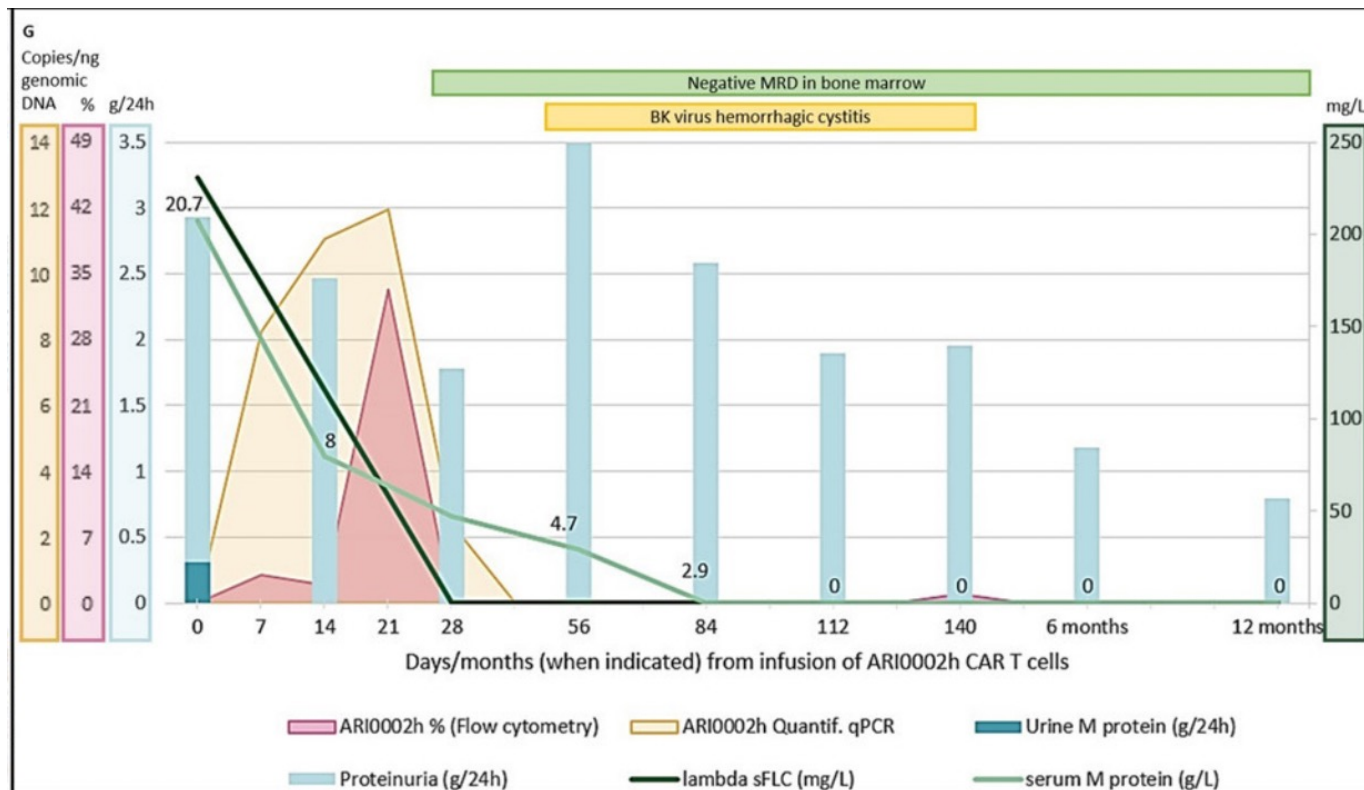
Teclistamab, première injection 25/11/2022

Dara-VCD Poma endoxan dex Benda



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

Aina Oliver-Caldes <sup>1,2</sup> Raquel Jiménez,<sup>1,2,3</sup> Marta Español-Rego,<sup>4,5</sup>

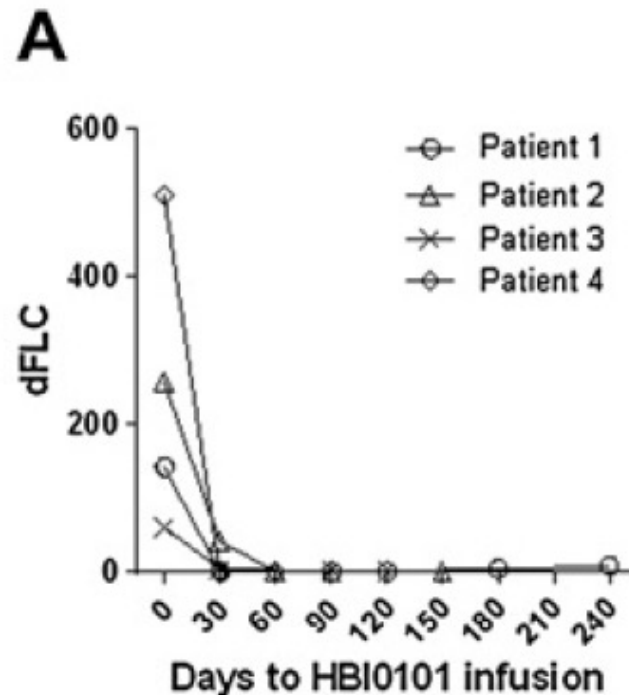


Oliver-Caldes A, Jiménez R, Español-Rego M, et al. First report of CART treatment in AL amyloidosis and relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021;9:e003783

# Feasibility of a Novel Academic BCMA-CART (HBI0101) for the Treatment of Relapsed and Refractory AL Amyloidosis



Shlomit Kfir-Erenfeld<sup>1</sup>, Nathalie Asherie<sup>1</sup>, Sigal Grisariu<sup>1</sup>, Batia Avni<sup>1</sup>, Eran Zimran<sup>1,2</sup>, Miri Assayag<sup>1</sup>, Tatyana Dubnikov Sharon<sup>1</sup>, Marjorie Pick<sup>2</sup>, Eyal Lebel<sup>2</sup>, Adir Shaulov<sup>2</sup>, Yael C. Cohen<sup>3</sup>, Irit Avivi<sup>3</sup>, Cyrille J. Cohen<sup>4</sup>, Polina Stepensky<sup>1</sup>, and Moshe E. Gatt<sup>2</sup>





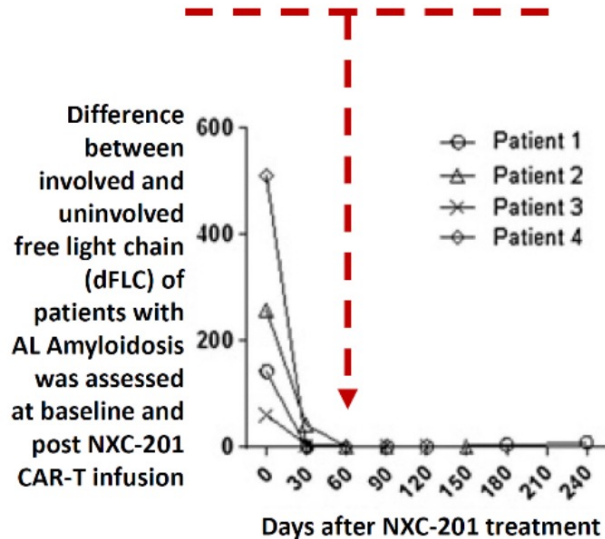
## BCMA-Targeted CART (HBI0101), a Safe and Efficacious Novel Modality of Treatment for Light Chain Amyloidosis (AL) Patients

Nathalie Asherie, PhD

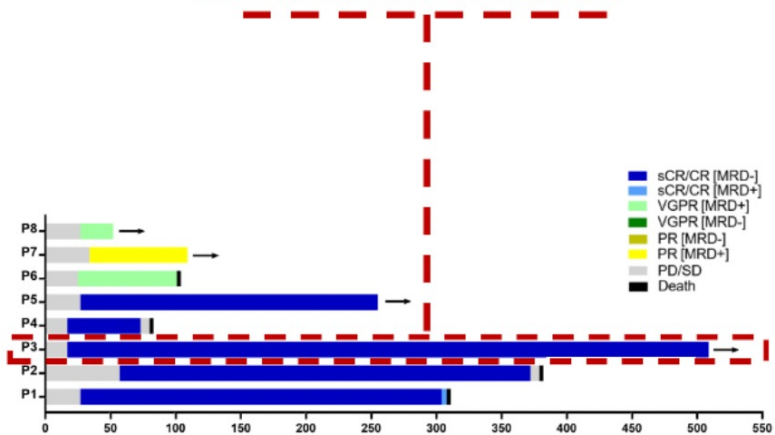
Department of Bone Marrow Transplantation and Cancer Immunotherapy  
ASGCT, Los Angeles, CA  
- May 2023-

In 8 DARZALEX-refractory AL amyloidosis patients, NXC-201 treatment has resulted in 100% overall response rate and 63% complete response

After NXC-201: Near-complete elimination of disease-causing free light chains



100% overall response rate, 63% complete response rate  
16.5 months was the duration of response with response currently ongoing for best responder



NXC-201 relapsed/refractory AL Amyloidosis patients response over time (median prior lines of therapy: 6)

Source: Asherie N, BCMA-Targeted CART (HBI0101), a Safe and Efficacious Novel Modality of Treatment for Light Chain Amyloidosis (AL) Patients. ASGCT, Los Angeles, CA, May 19 2023. Oral Presentation – Late-Breaking Abstract. Data cutoff date of May 11, 2023

Kfir-Erenfeld S, Asherie N, Grisariu S, Avni B, Zimran E, Assayag M, Sharon TD, Pick M, Lebel E, Shaulov A, Cohen YC, Avivi I, Cohen CJ, Stepensky P, Gatt ME. Feasibility of a Novel Academic BCMA-CART (HBI0101) for the Treatment of Relapsed and Refractory AL Amyloidosis. Clin Cancer Res. 2022 Dec 1;28(23):5156-5166. doi:



# Amélioration de la survie depuis 2004

242 pts, 1979-2000  
Mayo Clinic, surtout MP

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

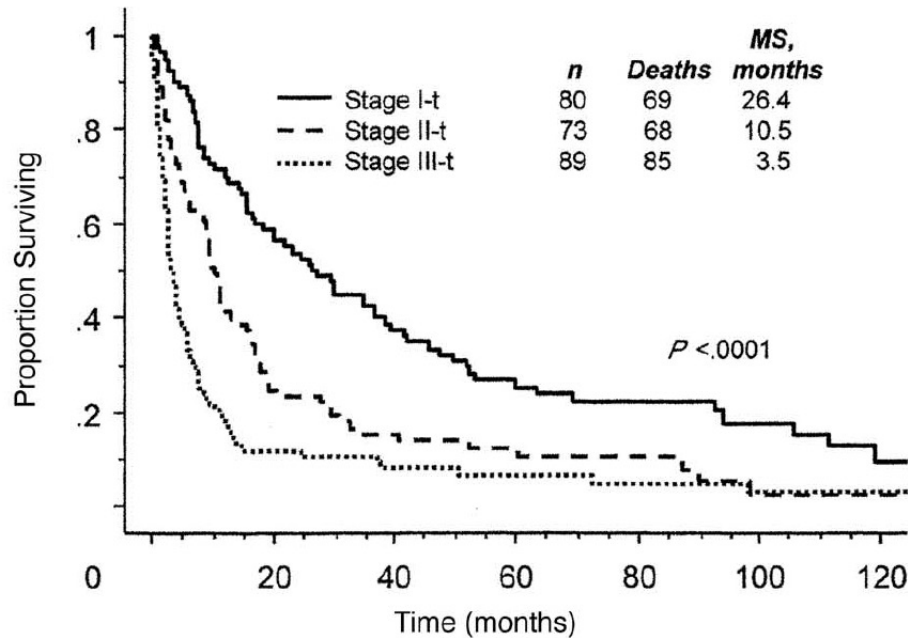
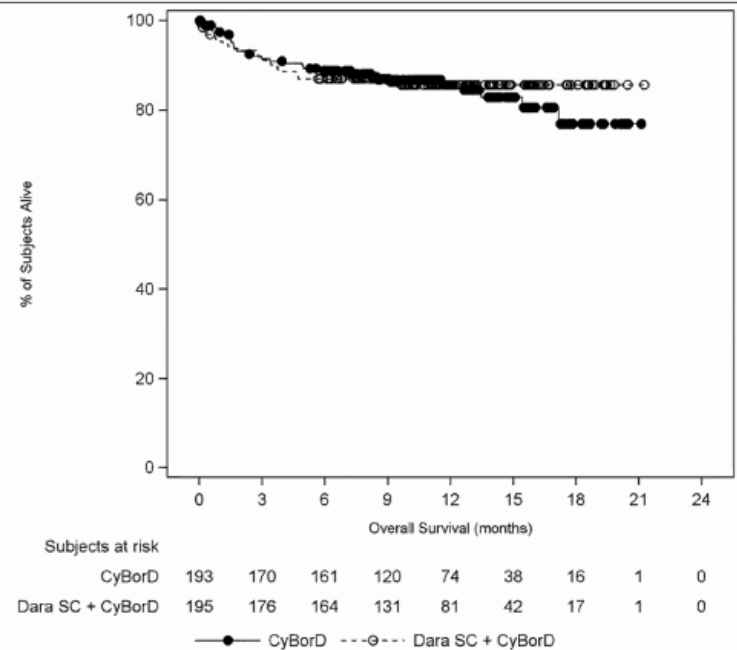


Figure 10: Kaplan-Meier Plot for Overall Survival (OS); Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

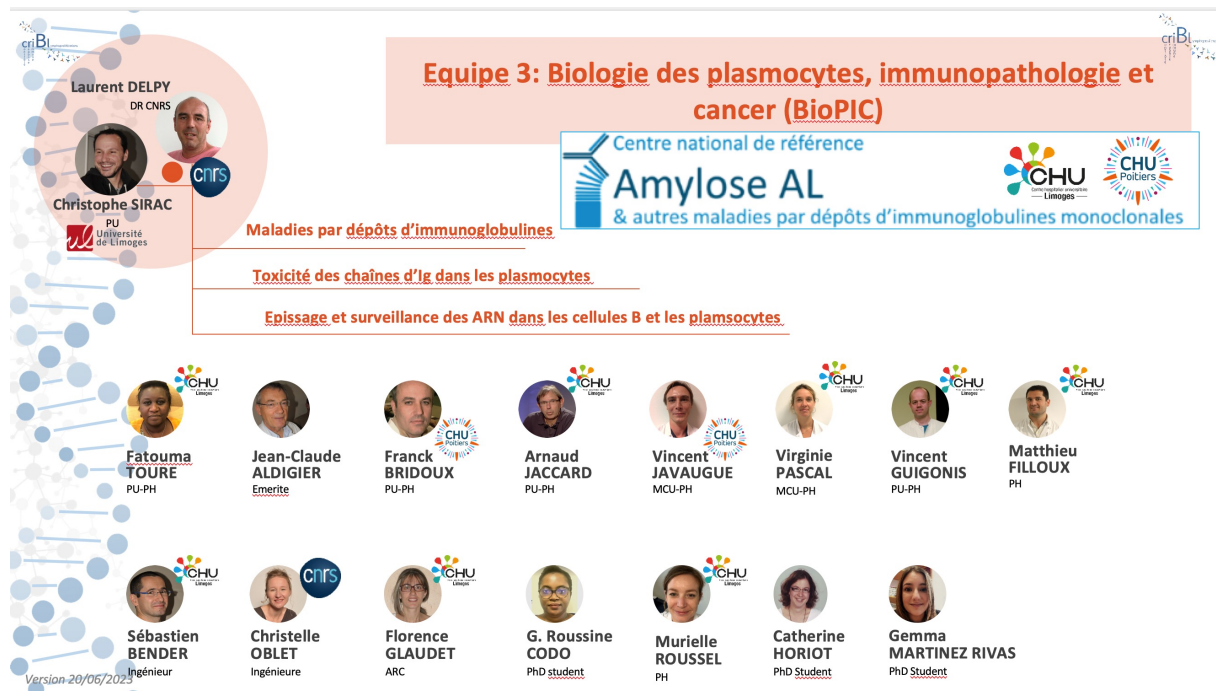


VOLUME 22 · NUMBER 18 · SEPTEMBER 15 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

## Remerciements

- Tous les centres participants au réseau du Centre de référence Amylose AL et autres maladies par dépôt d'IG monoclonales
- L'association Française contre l'amylose
- Equipes de recherche clinique à Limoges et Poitiers
- UMR CNRS 7276 INSERM 1262 CRIBL



**Equipe 3: Biologie des plasmocytes, immunopathologie et cancer (BioPIC)**

Centre national de référence  
**Amylose AL**  
& autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales

CHU Limoges  
CHU Poitiers

Maladies par dépôts d'immunoglobulines

Toxicité des chaînes d'Ig dans les plasmocytes

Epissage et surveillance des ARN dans les cellules B et les plasmocytes

Laurent DELPY  
DR CNRS

Christophe SIRAC  
PU  
Université de Limoges

Fatouma TOURE  
PU-PH

Jean-Claude ALDIGIER  
Emerite

Franck BRIDOUX  
PU-PH

Arnaud JACCARD  
PU-PH

Vincent JAVAUGUE  
MCU-PH

Virginie PASCAL  
MCU-PH

Vincent GUIGONIS  
PU-PH

Matthieu FILLLOUX  
PH

Sébastien BENDER  
Ingénieur

Christelle OBLET  
Ingénieure

Florence GLAUDET  
ARC

G. Roussine CODO  
PhD student

Murielle ROUSSEL  
PH

Catherine HORIOT  
PhD Student

Gemma MARTINEZ RIVAS  
PhD Student

Version 20/06/2023