

# A ERA DA IMUNO-ONCOLOGIA NO MIELOMA MÚLTIPLO

Breno Moreno de Gusmão  
bgusmao@hotmail.com

# Conflitos de Interesses

- Janssen
- Amgen
- United medical
- MSD
- Tecnofarma

Qual indicação ?



Como funciona?



Pra que serve ?



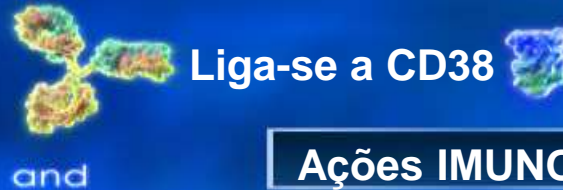
É seguro?



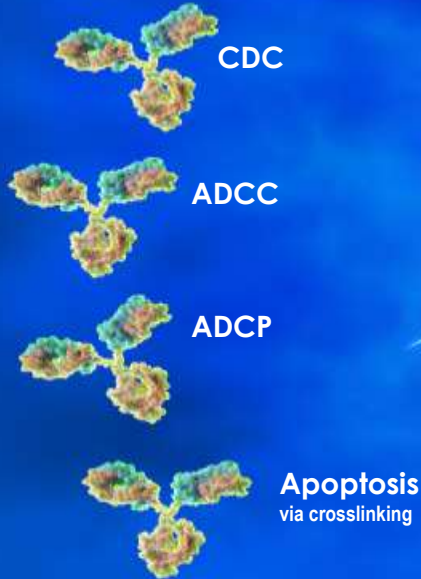
Quais foram os resultados?



# daratumumabe



## Ações no TUMOR



## Ações IMUNOMODULADORIAS

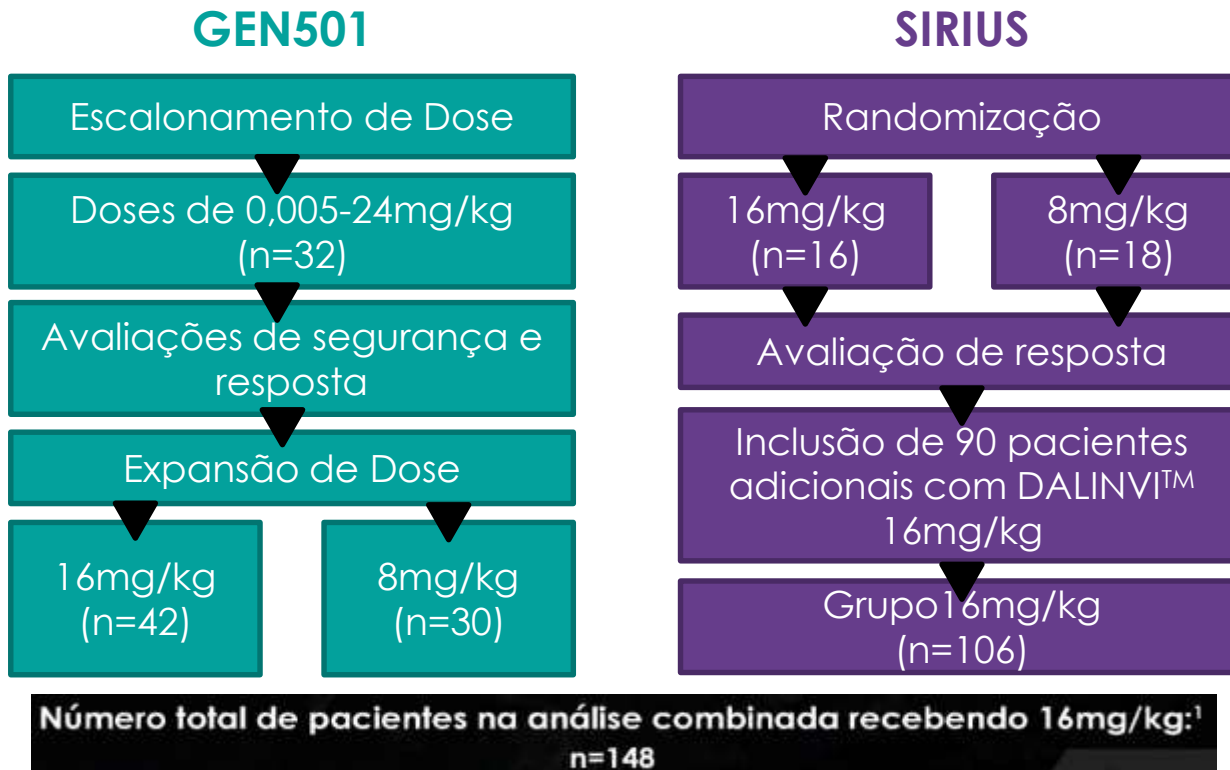




# GEN501 e MMY2002 (SIRIUS): Análise Combinada de Daratumumabe em Monoterapia<sup>1</sup>

1. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, Lokhorst HM, Voorhees PM, Richardson PG, Chari A, Sasser AK, Axel A, Feng H, Uhlar CM, Wang J, Khan I, Ahmadi T, Nahi H. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul 7;128(1):37-44. No. INFOC: 27216216.

# Desenho dos Estudos



# Características Básais (continua)

Características basais e Status de Refratariedade em pacientes que receberam Daratumumabe 16mg/kg			
Característica	GEN501, Parte 2 n = 42	SIRIUS n = 106	Combinado n = 148
Mediana (intervalo) idade, anos	64,0 (44-76)	63,5 (31-84)	<b>64 (31-84)</b>
65 até <75 anos, n (%)	16 (38)	36 (34)	<b>52 (35)</b>
≥75 anos, n (%)	4 (10)	12(11)	<b>16(11)</b>
Sexo			
Feminino	15 (36)	54 (51)	<b>69 (47)</b>
Masculino	27 (64)	52 (49)	<b>79 (53)</b>
Escore de performance (ECOG), n (%)			
0	12 (29)	29 (27)	<b>41 (28)</b>
1	28 (67)	69 (65)	<b>97 (66)</b>
2	2 (5)	8 (8)	<b>10 (7)</b>
Número de plasmocitomas extramedulares			
0	38 (90)	92 (87)	<b>130 (88)</b>
≥1	4 (10)	14 (13)	<b>18 (12)</b>
Perfil Citogenético (não avaliado no GEN501)			
t(4;14)		9 (10)	
del17p		16 (17)	
del13q		30 (32)	
amp1q21		23 (24)	
Outros		43 (45)	
Mediana de tempo desde diagnóstico, anos (intervalo)	5,8 (0,8-23,7)	4,8 (1,1-23,8)	<b>5,1 (0,8-23,8)</b>

# Características Basais (continua)

Características basais e Status de Refratariedade em pacientes que receberam Daratumumabe 16mg/kg			
Característica	GEN501, Parte 2 n = 42	SIRIUS n = 106	Combinado n = 148
Função renal basal (clearance de creatinina), mL/min, n (%)			
≥60	29 (69)	60 (57)	<b>89 (60)</b>
≥30 até >60	12 (29)	42 (40)	<b>54 (37)</b>
<30	1 (2)	4 (4)	<b>5 (3)</b>
Plasmócitos na medula óssea (basal), n (%)			
≥60	37 (88)	48 (46)	<b>85 (58)</b>
≥30 até >60	5 (12)	21 (20)	<b>26 (18)</b>
<30	0 (0)	35 (34)	<b>35 (24)</b>
Número de linhas prévias de tratamento			
Mediana (intervalo)	4 (2-12)	5 (2-14)	<b>5 (2-14)</b>
>3 linhas prévias de tratamento, n (%)	26 (62)	87 (82)	<b>113 (76)</b>
TACT prévio, n (%)	31 (74)	85 (80)	<b>116 (78)</b>
IP prévio, n (%)	42 (100)	106 (100)	<b>148 (100)</b>
Bortezomibe	42 (100)	105 (99)	<b>147 (99)</b>
Carfilzomibe	8 (19)	53 (50)	<b>61 (41)</b>
IMiD prévio, n (%)	40 (95)	106 (100)	<b>146 (99)</b>
Lenalidomida	40 (95)	105 (99)	<b>145 (98)</b>
Pomalidomida	15 (36)	67 (63)	<b>82 (55)</b>
Talidomida	19 (45)	47 (44)	<b>66 (45)</b>

TACT = Transplante Autólogo de Células Tronco; IP = Inibidor de Proteassoma; IMiD = Agente Imunomodulador



# Características Basais

Características basais e Status de Refratariedade em pacientes que receberam Daratumumabe 16mg/kg			
Característica	GEN501, Parte 2 n = 42	SIRIUS n = 106	Combinado n = 148
Refratário a, n (%)			
Última linha de tratamento	32 (76)	103 (97)	<b>135 (91)</b>
Ambos: IP e IMiD	27 (64)	101 (95)	<b>128 (86)</b>
Apenas IP	3 (7)	3 (3)	<b>6 (4)</b>
Apenas IMiD	4 (10)	1 (1)	<b>5 (3)</b>
IP + IMiD + agente alquilante	21 (50)	79 (75)	<b>100 (68)</b>
Bortezomibe	30 (71)	95 (90)	<b>125 (84)</b>
Carfilzomibe	7 (17)	51 (48)	<b>58 (39)</b>
Lenalidomida	31 (74)	93 (88)	<b>124 (84)</b>
Pomalidomida	15 (36)	67 (63)	<b>82 (55)</b>
Talidomida	12 (29)	29 (27)	<b>41 (28)</b>
Apenas agente alquilante	25 (60)	82 (77)	<b>107 (72)</b>

IP = Inibidor de Proteassoma;  
IMiD = Agente Imunomodulador

# Disposição dos Pacientes

	<b>Combinado N = 148</b>
Descontinuação do tratamento, n (%)	<b>136 (91,9)</b>
Doença progressiva	<b>123 (83,1)</b>
<b>Eventos Adversos</b>	<b>6 (4,1)</b>
Decisão do médico	<b>4 (2,7)</b>
Retirada do consentimento	<b>3 (2,0)</b>

- Na análise combinada:
  - Mediana (intervalo) de duração do tratamento = 3,4 (0.03-26.0) meses
  - Mediana (intervalo) de número de infusões = 12 (1-40)
- A maioria dos pacientes descontinuou o tratamento por progressão de doença (83,1%);
- Apenas 6 pacientes descontinuaram o tratamento por eventos adversos (4,1%);

# Eficácia em Monoterapia

Resumo das respostas na análise combinada em pacientes que receberam Daratumumabe 16 mg/kg	Pacientes que receberam Daratumumabe 16 mg/kg (n = 148)	
	n (%)	IC 95%
Taxa de Resposta Global (TRG)	46 (31)	23,7-39,2
Benefício Clínico (TRG + RM)	55 (37,2)	29,4-45,5
RPMB ou melhor (RCs+RC+RPMB)	20 (13,5)	8,5-20,1
RC ou melhor (RCs+RC)	7 (4,7)	1,9-9,5
Resposta Completa stringent (RCs)	3 (2,0)	0,4-5,8
Resposta Completa (RC)	4 (2,7)	0,7-6,8
Resposta Parcial Muito Boa (RPMB)	13 (8,8)	4,8-14,6
Resposta Parcial (RP)	26 (17,6)	11,8-24,7
Resposta Mínima (RM)	9 (6,1)	2,8-11,2
Doença Estável (DE)	68 (45,9)	37,7-54,3
Doença Progressiva (DP)	18 (12,2)	7,4-18,5
Não Estimado (NE)	7 (4,7)	1,9-9,5

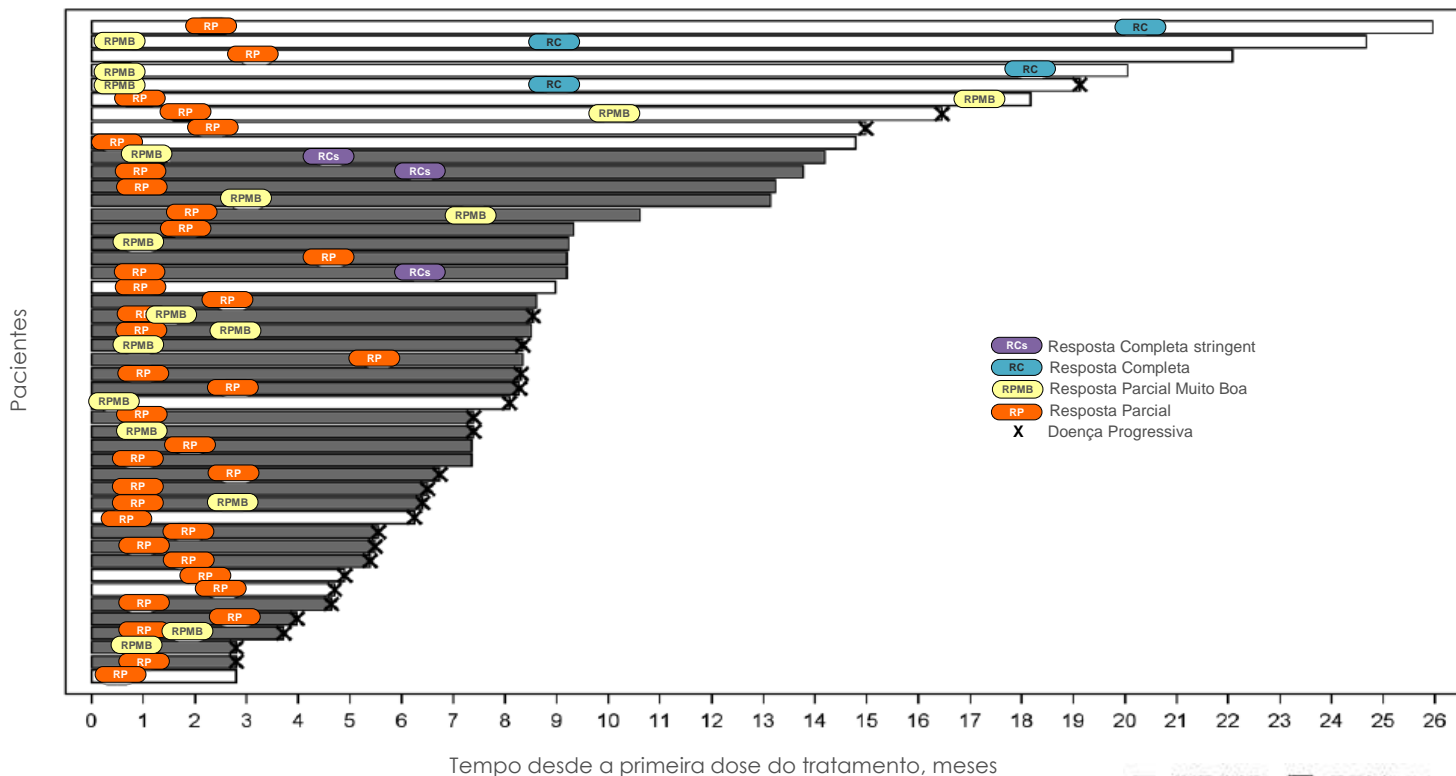
## Taxa de Resposta Global = 31%

■ RP ■ RPMB ■ RC ■ RCs



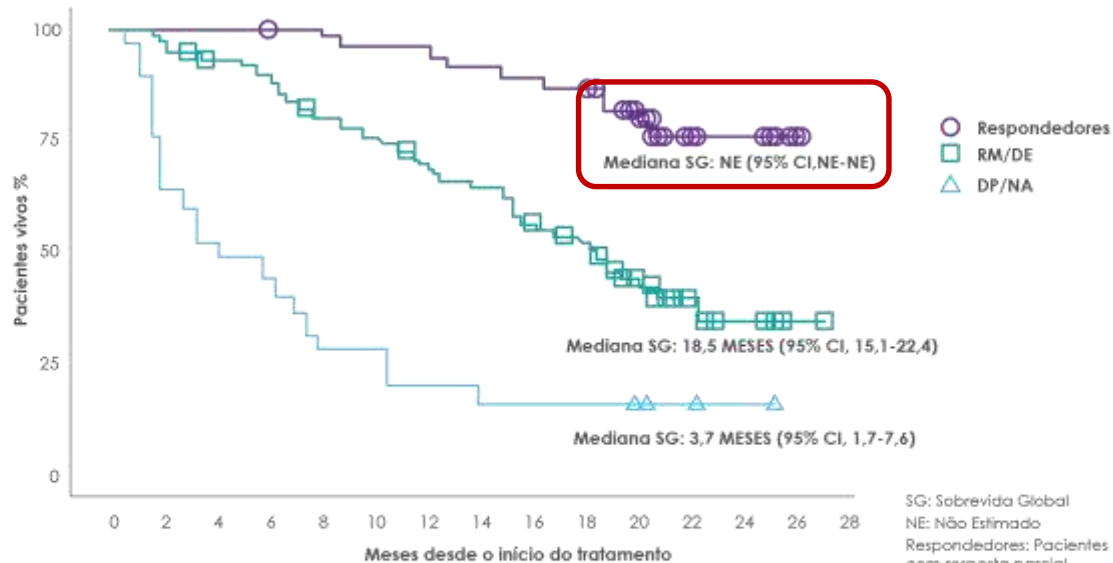
- **83,1%** dos pacientes atingiram Doença Estável ou superior;

# Profundidade e Duração da Resposta



- A duração mediana da resposta foi de 7,6 meses;
- Tempo mediano para resposta foi de 1 mês;
- O tratamento contínuo aprofundou o perfil de resposta ao tratamento;
- As respostas foram rápidas, profundas e duradouras;

# SG em respondedores e não respondedores no grupo de tratamento com Daratumumabe 16mg/kg



Número em risco	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Respondedores	46	46	46	45	44	43	43	41	40	39	28	12	11	2	0
RM/DE	77	74	67	63	57	53	48	45	38	34	20	8	4	1	0
DP/NA	25	16	12	11	7	7	5	4	4	4	3	2	1	0	0

SG: Sobrevida Global  
 NE: Não Estimado  
 Respondedores: Pacientes com resposta parcial ou melhor  
 RM: Resposta Mínima  
 DE: Doença Estável  
 DP: Doença Progressiva  
 NA: Não Avaliado

Adaptado de Usmani et al, Blood 2016.

Mediana de acompanhamento: 20,7 meses<sup>1</sup>

# Segurança

Incidência e severidade dos Eventos Adversos Emergentes do Tratamento mais comuns ( $\geq 20\%$ ), n (%)	Qualquer grau n = 148	Grau 3	Grau 4
Fadiga	62 (41,9)	3 (2,0)	0
Náuseas	44 (29,7)	0	0
Anemia	42 (28,4)	26 (17,6)	0
Dor lombar	40 (27,0)	4 (2,7)	0
Tosse	38 (25,7)	0	0
Trombocitopenia	32 (21,6)	13 (8,8)	8 (5,4)
Infecção do trato respiratório superior	32 (21,6)	1 (0,7)	0
Neutropenia	31 (20,9)	11 (7,4)	4 (2,7)

- 48% dos pacientes apresentaram reações relacionadas às infusões de Daratumumabe:
  - 95.8% das reações ocorreram durante a primeira infusão;
  - A incidência de reações foi reduzida na segunda infusão (7.0%) e nas infusões subsequentes (7.0%);
  - Nenhuma descontinuação por Reações Relacionadas à Infusão;

# Conclusões

- Daratumumabe demonstrou resultados impressionantes como monoterapia em pacientes altamente refratários;
- As respostas ao tratamento foram rápidas, profundas e duradouras;
- O benefício clínico foi estendido aos pacientes com doença estável ou melhor;
- Para o grupo de respondedores, a mediana de Sobrevida Global ainda não foi atingida, vs. 18,5 meses para o grupo DE/RM e 3,7 meses para o grupo com DP/NE;
- Daratumumabe é bem tolerado e tem perfil de segurança manejável;



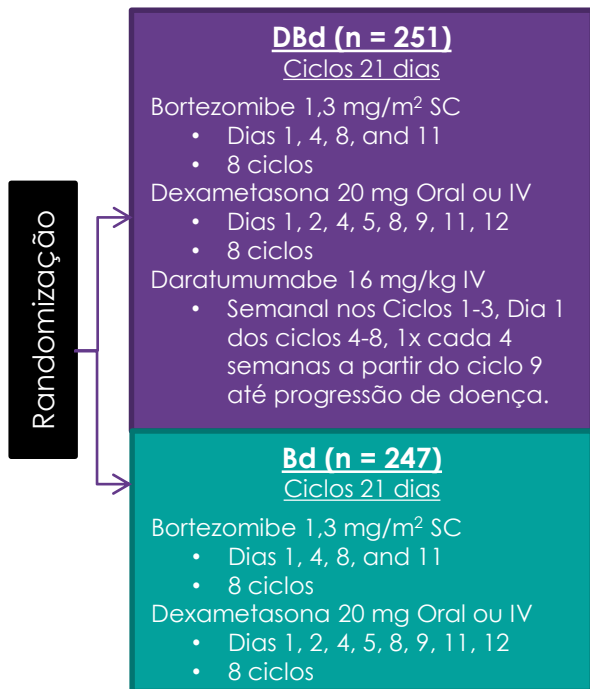
# ESTUDO CASTOR<sup>1</sup>

## Daratumumabe em combinação com Bortezomibe e Dexametasona

1: Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators.. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. No. INFOC: 27557302.



# Desenho do Estudo, População e Objetivos



## Desenho do Estudo

- Fase III, multicêntrico, randomizado (1:1), aberto, controlado por ativo;

## População do estudo

- Pacientes com Mieloma Múltiplo Recidivado e/ou Refratário com  $\geq 1$  terapia prévia;
- Os pacientes que eram refratários\* ou intolerantes a bortezomibe ou outro Inibidor de Proteassoma foram excluídos;

## Endpoint Primário

- Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

DBd = daratumumabe/bortezomibe/dexametasona; Bd = bortezomibe/dexametasona; SC = subcutâneo; IV = intravenoso.

\*Refratário: Progressão de doença em vigência de tratamento ou em até 60 dias da última dose.

## Características Basais (continua)

Características	DBd n = 251	Bd n = 247
<b>Idade</b>		
Mediana (intervalo) - anos	64 (30-88)	64 (33-85)
Distribuição - n° (%)		
<65 anos	132 (52,6)	125 (50,6)
65-74 anos	96 (38,2)	87 (35,2)
≥75 anos	23 (9,2)	35 (14,2)
<b>Tipos de doença mensurável, n (%)</b>		
IgG	125 (49,8)	138 (55,9)
IgA	56 (22,3)	54 (21,9)
Outra	5 (2,0)	4 (1,6)
Detectada apenas na urina	40 (15,9)	36 (14,6)
Detectada apenas através de FLC	25 (10,0)	14 (5,7)
NA	0	1 (0,4)

## Características Basais (continua)

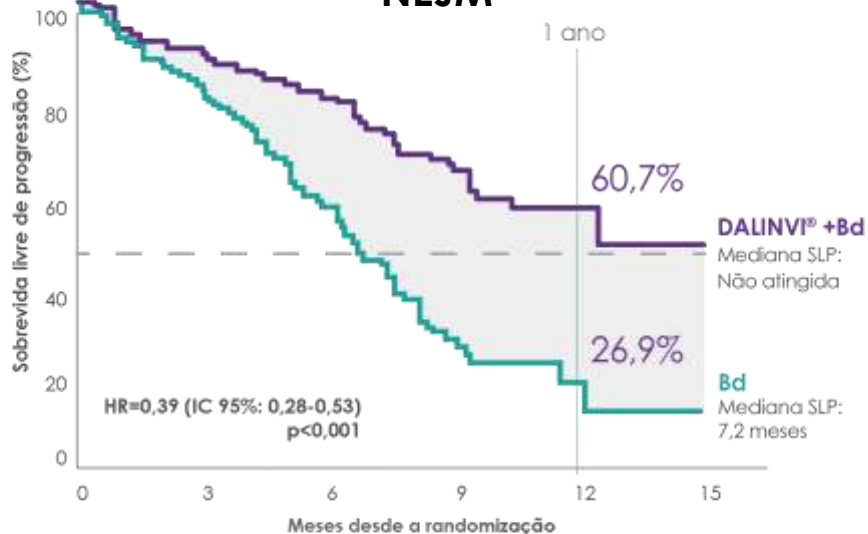
Características	DBd n = 251	Bd n = 247
<b>Estadiamento ISS, n (%)</b>		
I	98 (39,0)	96 (38,9)
II	94 (37,5)	100 (40,5)
III	59 (23,5)	51 (20,6)
<b>Perfil citogenético, n (%)</b>		
Anormalidades citogenéticas: risco padrão	140/181 (77,3)	137/174 (78,7)
Anormalidades citogenéticas: alto risco	41/181 (22,7)	37/174 (21,3)
Del17p	28/181 (15,5)	21/174 (12,1)
t(4;14)	14/181 (7,7)	15/174 (8,6)
t(14;16)	4/181 (2,2)	5/174 (2,9)
<b>Mediana de tempo desde diagnóstico inicial de Mieloma Múltiplo (intervalo) - anos</b>	3,87 (0,7 - 20,7)	3,72 (0,6 - 18,6)

## Características Basais (continua)

<b>Características</b>	<b>DBd n = 251</b>	<b>Bd n = 247</b>
<b>Número de terapias prévias, n° (%)</b>		
1	122 (48,6)	113 (45,7)
2	70 (27,9)	74 (30,0)
3	37 (14,7)	32 (13,0)
>3	22 (8,8)	28 (11,3)
<b>Mediana de terapias prévias, n° (intervalo)</b>	2 (1-9)	2 (1-10)
<b>TACT prévio, n° (%)</b>	156 (62,2)	149 (60,3)
<b>Uso prévio de agentes alquilantes, n° (%)</b>	240 (95,6)	224 (90,7)
<b>Uso prévio de IPs, n° (%)</b>	169 (67,3)	172 (69,6)
<b>Uso prévio de IMIDs, n° (%)</b>	179 (71,3)	198 (80,2)
<b>Uso prévio de IP e IMID, n° (%)</b>	112 (44,6)	129 (52,2)
<b>Refratariedade à última linha de terapia, n (%)</b>	76 (30,3)	85 (34,4)

# OBJETIVO PRIMÁRIO: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

## Publicação NEJM

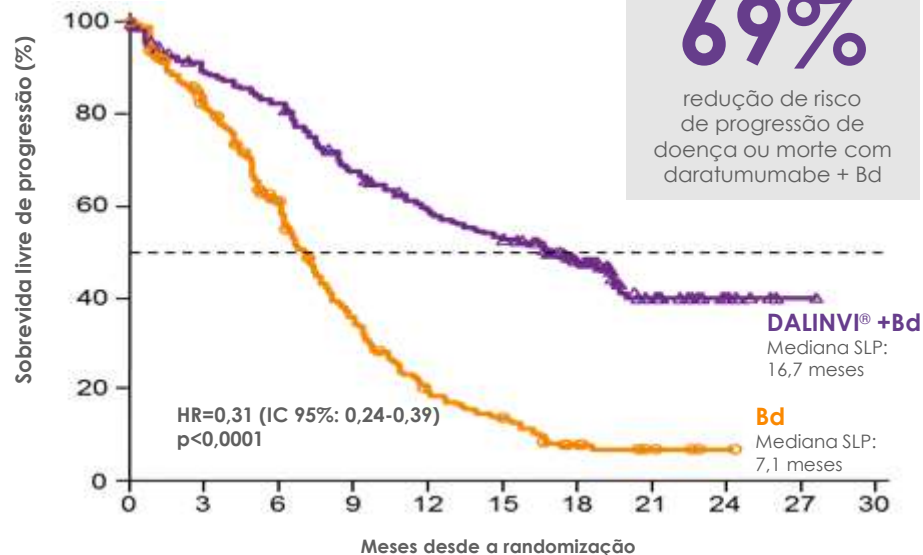


### Número em risco

DALINVI®+Bd	251	215	146	56	11	0
Bd	247	182	106	25	5	0

Mediana de acompanhamento = 7,4 meses

## ASCO 2017



### Número em risco

DALINVI®+Bd	113	91	69	43	22	17	8	5	1	0	0
Bd	122	109	104	99	89	85	55	21	4	1	0

Mediana de acompanhamento = 19,4 meses

DBd = daratumumabe/bortezomibe/dexametasona; Bd = bortezomibe/dexametasona.

Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2016;375(8):754-66.

Lentzsch S et al. ASCO 2017.

# SLP

Subgrupos	Bd	DALINVI™ + Bd	Bd	DALINVI™ + Bd	Hazard ratio (IC 95%)
	Nº de progressão ou óbitos/Nº total		Sobrevida livre de progressão mediana (meses)		
<b>Idade</b>					
<65 anos	59/125	39/132	7,3	10,3	0,44 (0,28-0,68)
>65	63/122	28/119	6,7	NE	0,35 (0,22-0,57)
<b>Sexo</b>					
Masculino	80/147	38/137	6,3	NE	0,41 (0,27-0,61)
Feminino	42/100	29/114	7,6	NE	0,38 (0,22-0,64)
<b>Estadiamento ISS</b>					
I	36/96	15/98	8,4	NE	0,25 (0,13-0,48)
II	55/100	26/94	6,2	NE	0,37 (0,23-0,61)
III	31/51	26/59	5,3	8,6	0,55 (0,31-0,98)
<b>Numero de linhas prévias de terapia</b>					
1	51/113	20/122	7,5	NE	0,31 (0,18-0,52)
2	37/74	22/70	6,5	10,3	0,50 (0,28-0,89)
3	17/32	16/37	6,6	8,8	0,66 (0,31-1,41)
>3	17/28	09/22	5,4	8,4	0,48 (0,20-1,16)
<b>Transplante autólogo de medula óssea</b>					
Sim	74/149	42/156	6,7	NE	0,38 (0,26-0,57)
Não	48/98	25/95	7,2	NE	0,34 (0,19-0,59)



A favor de DBd

A favor de Bd

# SLP

Subgrupos	Bd	DALINVI™ + Bd	Bd	DALINVI™ + Bd	Hazard ratio (IC 95%)	
	Nº de progressão ou óbitos/Nº total		Sobrevida livre de progressão mediana (meses)			
<b>Terapia prévia com bortezomibe</b>						
Sim	81/164	52/162	6,7	12,3		0,46 (0,32-0,66)
Não	41/83	15/89	7,5	NE		0,25 (0,13-0,47)
<b>Terapia prévia com agente imunomodulador</b>						
Sim	101/198	51/179	6,6	12,3		0,38 (0,27-0,55)
Não	21/49	16/72	9,1	NE		0,50 (0,24-1,04)
<b>Doença refratária à terapia prévia com agente imunomodulador</b>						
Sim	58/97	34/83	5,4	9,2		0,50 (0,31-0,80)
Não	43/101	17/96	7,4	12,3		0,32 (0,18-0,59)
<b>Doença refratária à última terapia prévia</b>						
Sim	51/85	30/76	5,0	9,3		0,42 (0,25-0,70)
Não	71/162	37/175	7,9	12,3		0,38 (0,25-0,58)
<b>Tipo de Mieloma</b>						
IgG	70/138	39/125	6,6	12,3		0,38 (0,25-0,59)
Não-IgG	28/58	12/61	7,3	NE		0,33 (0,16-0,70)
<b>Clearance de Creatinina basal</b>						
>60 ml/min	82/163	45/186	7,2	NE		0,30 (0,20-0,44)
≤60 ml/min	40/70	19/57	6,5	NE		0,55 (0,30-1,02)

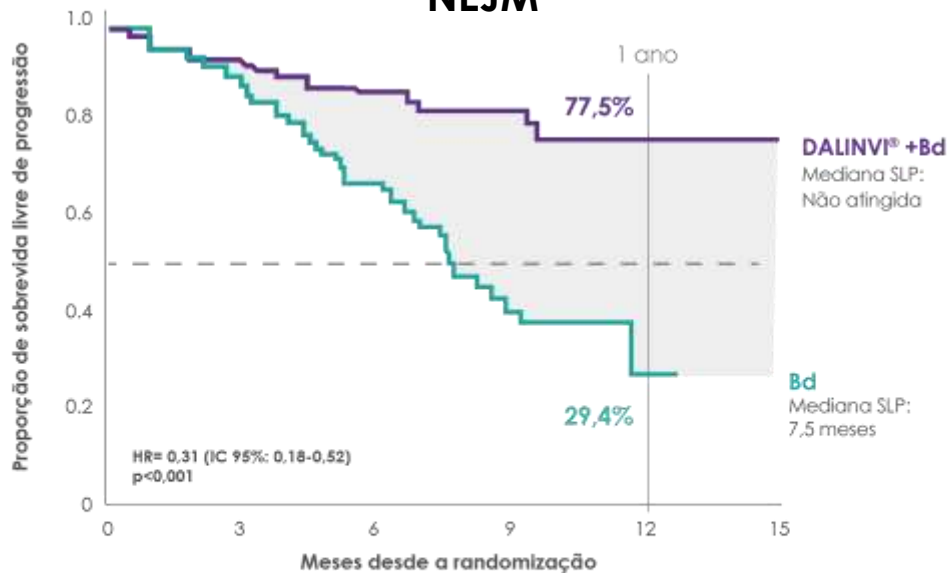
A favor de DBd



A favor de Bd

# SLP EM PACIENTES COM 1 TERAPIA PRÉVIA

## Publicação NEJM



Número em risco

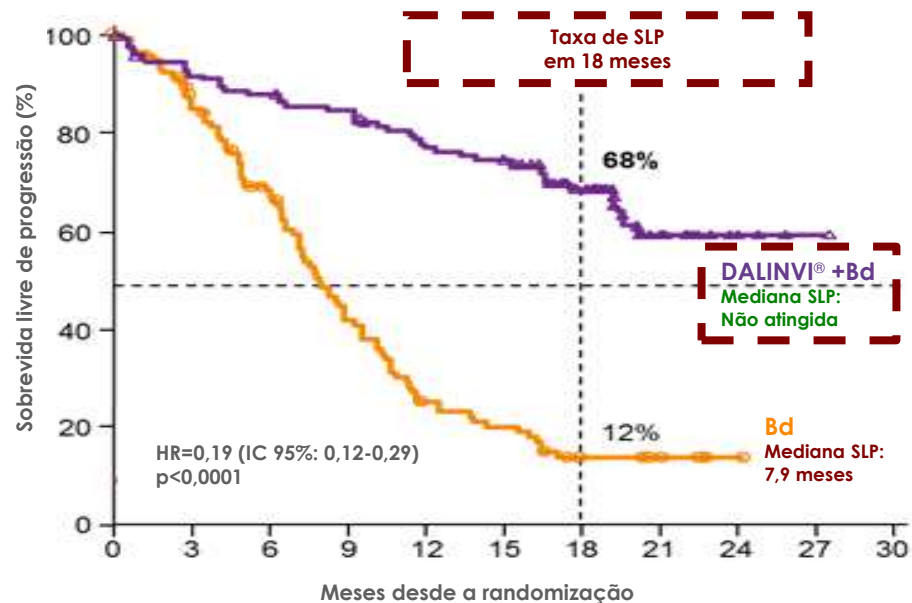
Bd	113	91	56	15	2	0
DALINVI®+ Bd	122	109	78	32	4	0

Mediana de acompanhamento = 7,4 meses

**Bd** = daratumumabe/bortezomibe/dexametasona; **Bd** = bortezomibe/dexametasona.

Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2016;375(8):754-66. Supp. Appendix.

## ASCO 2017



Número em risco

Bd	113	91	69	43	22	17	8	5	1	0	0
DALINVI®+ Bd	122	109	104	99	89	85	55	21	4	1	0

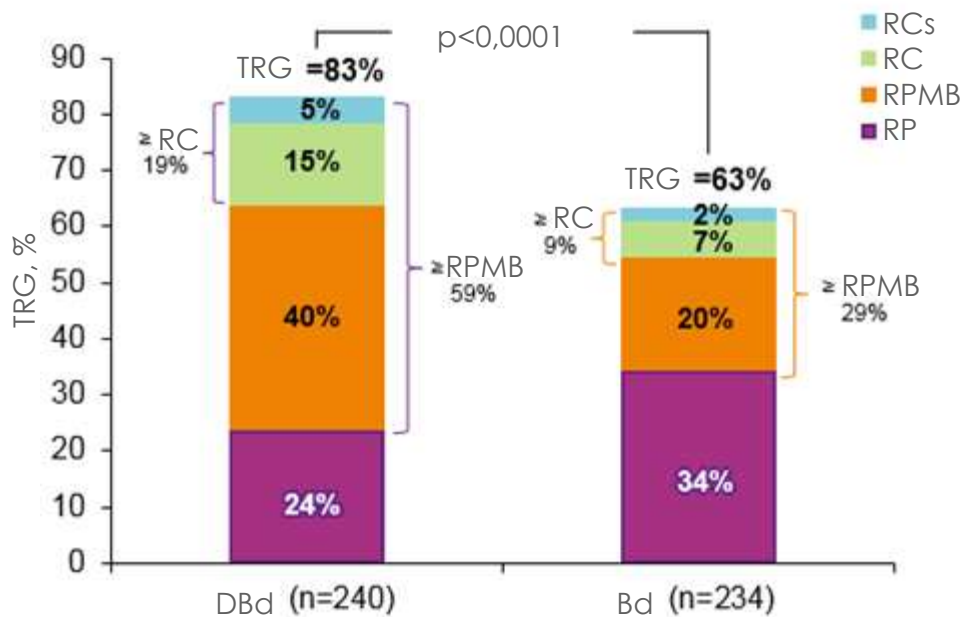
Mediana de acompanhamento = 19,4 meses

Lentzsch S et al. ASCO 2017.



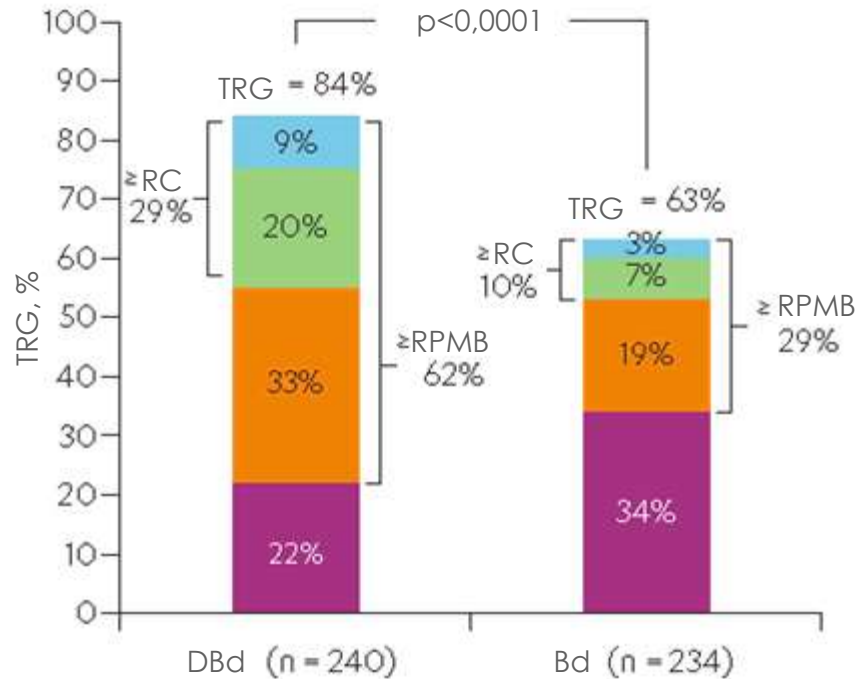
# TAXA DE RESPOSTA GLOBAL

## Publicação NEJM



Mediana de acompanhamento = 7,4 meses

## ASCO 2017



Mediana de acompanhamento = 19,4 meses

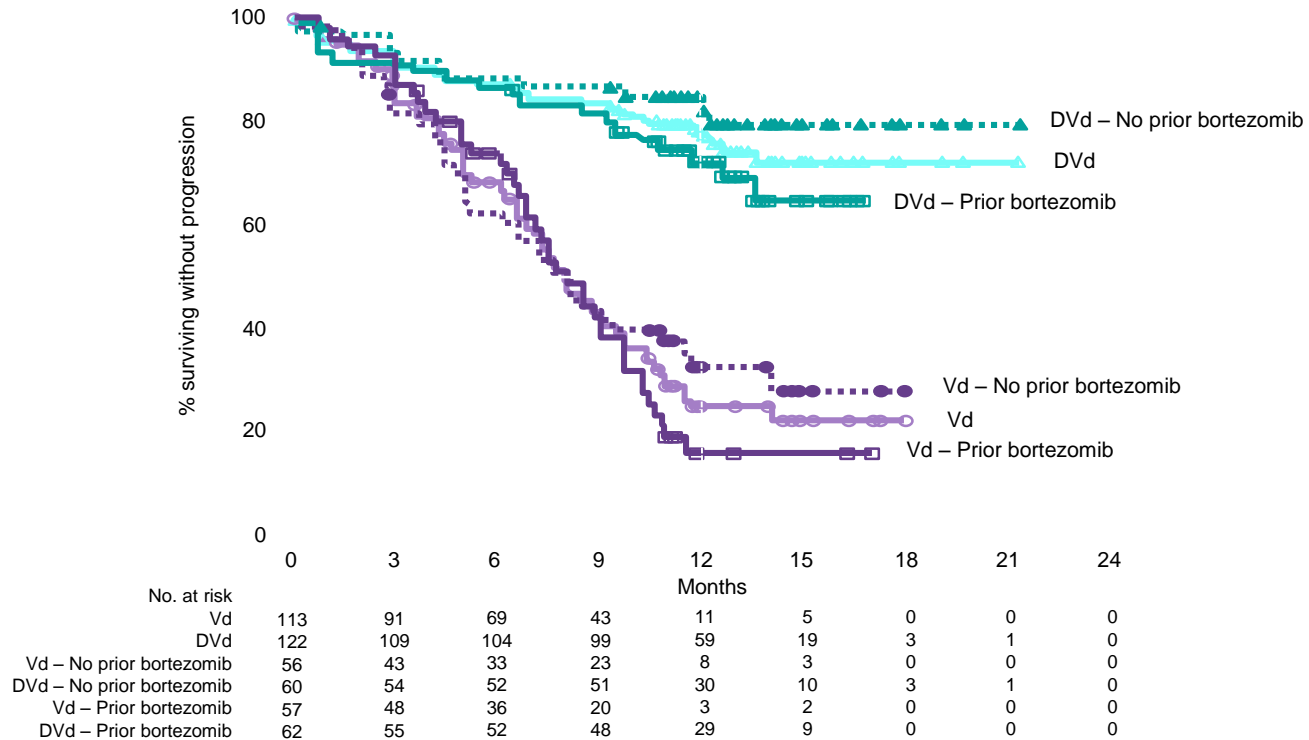
TRG = Taxa de Resposta Global; RCs = Resposta Completa stringente; RC = Resposta Completa; RPMB = Resposta Parcial Muito Boa; RP = Resposta Parcial;

DBd = daratumumabe/bortezomibe/dexametasona; Bd = bortezomibe/dexametasona.

Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2016;375(8):754-66.

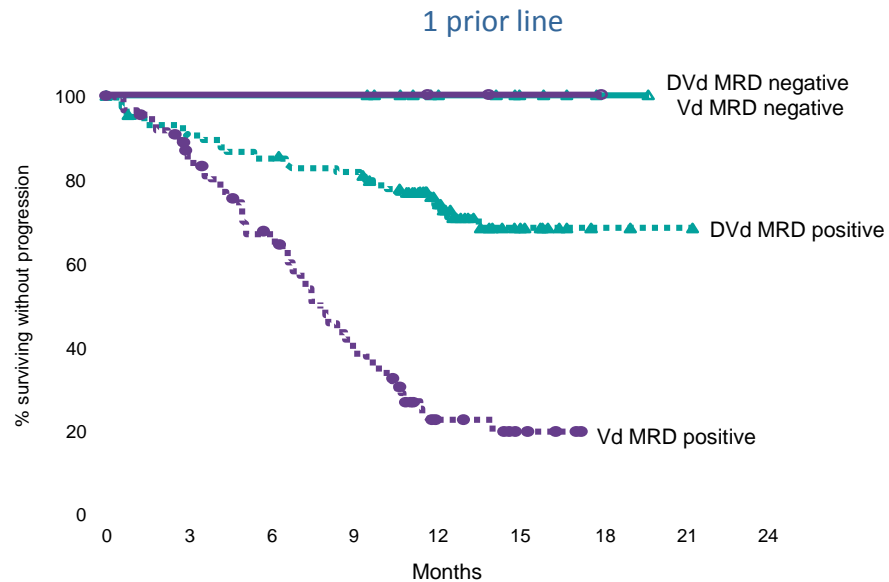
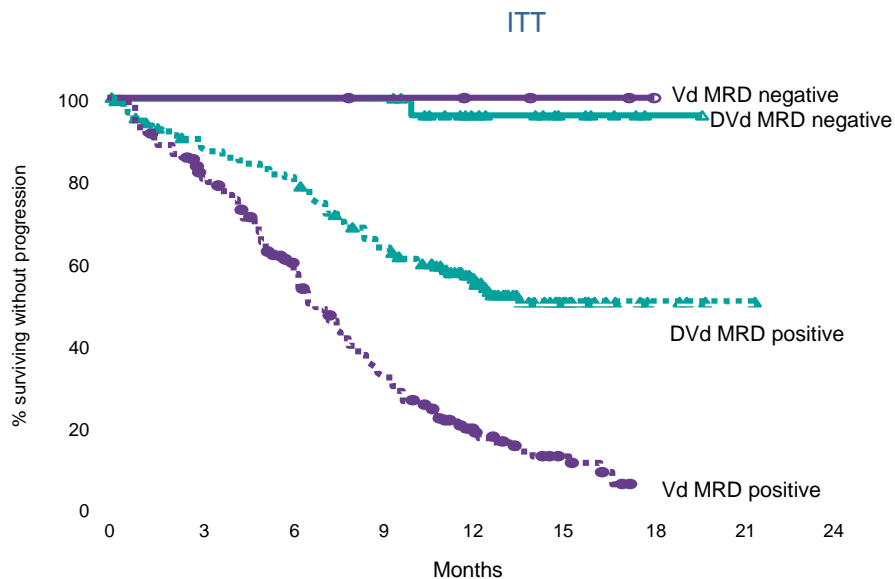
Lentzsch S et al. ASCO 2017.

# PFS by Prior Bortezomib Exposure: 1 Prior Line Population



**DVd provides treatment benefit regardless of prior bortezomib exposure**

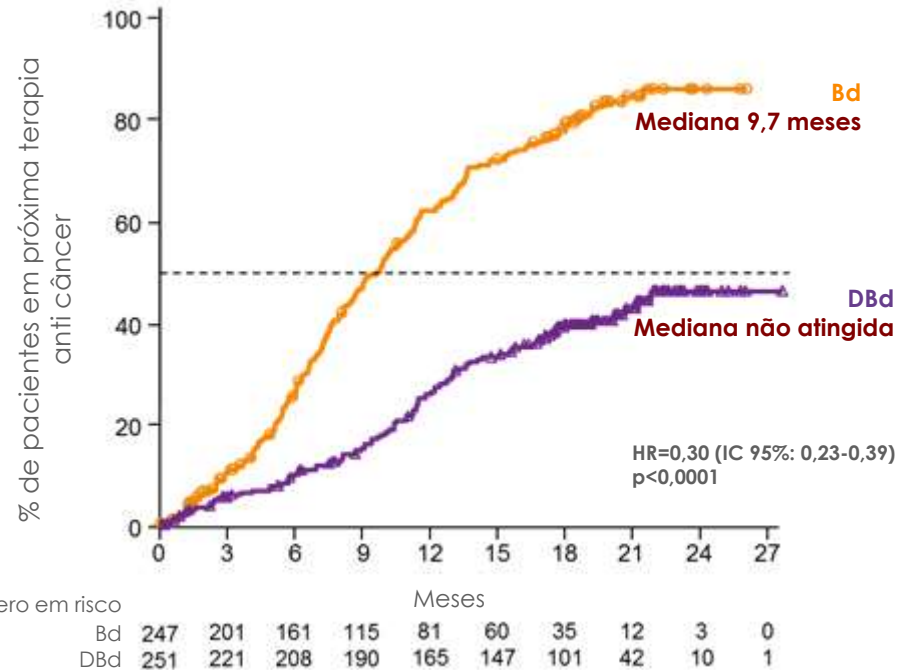
# PFS: MRD Status ( $10^{-5}$ )



MRD negativity is associated with better outcomes

A duração mediana de tratamento foi de **13,4 meses para DBd** vs. 5,2 meses com Bd.

## Tempo até próximo tratamento

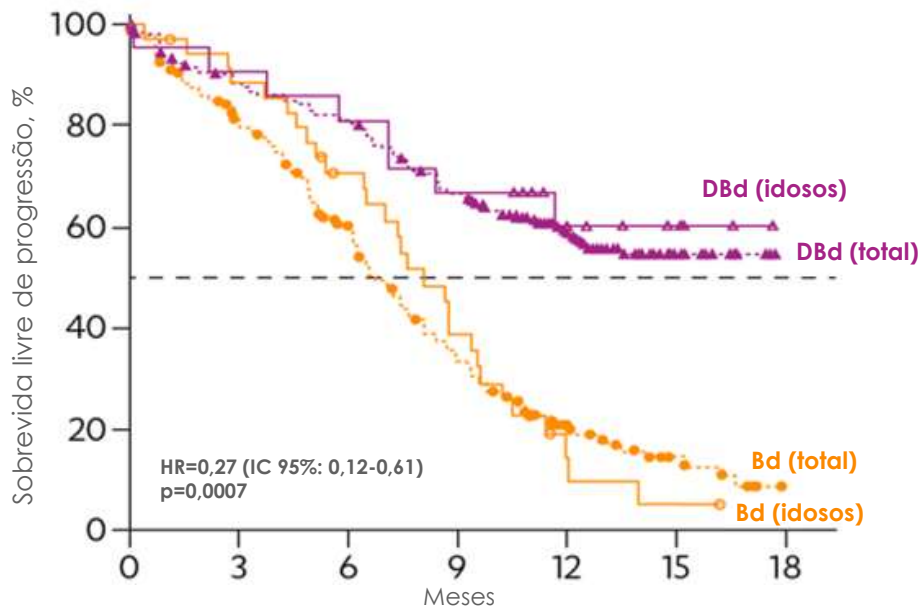


# SEGURANÇA – EVENTOS ADVERSOS

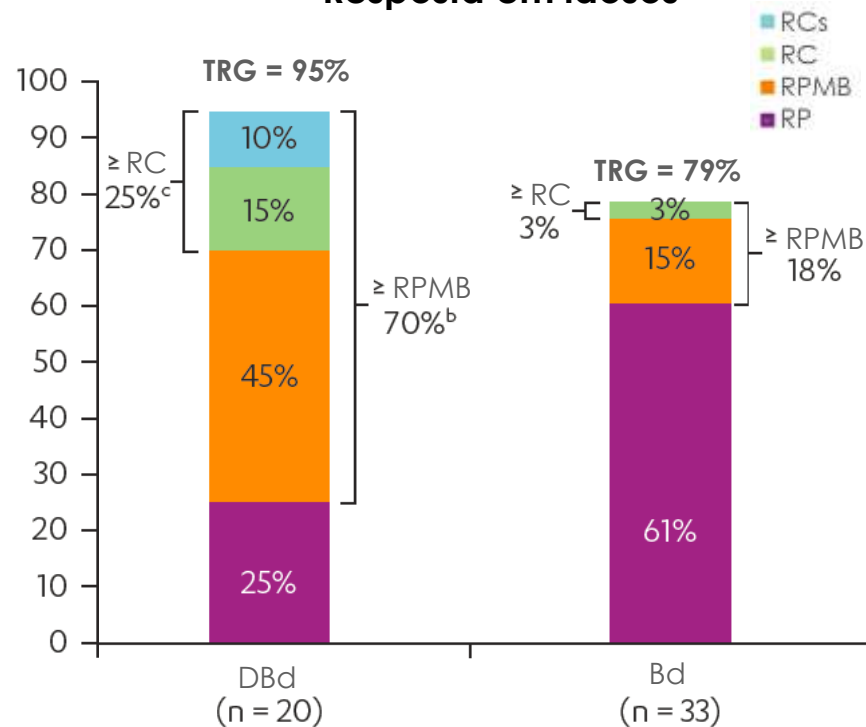
Eventos Adversos Hematológicos (%)	DBd		Bd	
	Todos os graus ≥ 25%	Grau 3 ou 4 ≥ 5%	Todos os graus ≥ 25%	Grau 3 ou 4 ≥ 5%
Trombocitopenia	59,7	45,7	44,3	32,9
Anemia	28,4	15,2	31,6	16,0
Neutropenia	18,9	13,6	9,7	4,6
Linfopenia	13,2	9,9	3,8	2,5
Eventos Adversos Não Hematológicos (%)	Todos os graus ≥ 25%	Grau 3 ou 4 ≥ 5%	Todos os graus ≥ 25%	Grau 3 ou 4 ≥ 5%
Neuropatia Sensorial Periférica	49,8	4,5	38,0	6,8
Diarréia	35,0	3,7	22,4	1,3
Infecção do trato respiratório superior	31,3	2,5	18,1	0,4
Tosse	28,0	0	12,7	0
Pneumonia	14,8	9,9	13,1	10,1
Hipertensão	9,5	6,6	3,4	0,8

# USO EM IDOSOS (ACIMA DE 75 ANOS)

## SLP em idosos



## Resposta em idosos



Nº em risco

Bd	35	30	22	12	4	1	0
DBd	23	19	17	14	9	4	0

SLP = Sobrevida Livre de Progressão; DBd = daratumumabe/bortezomibe/dexametasona; Bd = bortezomibe/dexametasona.

TRG = Taxa de Resposta Global; RCs = Resposta Completa stringent; RC = Resposta Completa; RPMB = Resposta Parcial Muito Boa; RP = Resposta Parcial;

Mateos, M et al. ASCO 2017.

# EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DO TRATAMENTO (EAs) ( $\geq 10\%$ )

	65-74 anos		Acima de 75 anos	
	DBd (n=94)	Bd (n=86)	DBd (n=20)	Bd (n=35)
Idosos com EAs grau 3 ou 4, n(%)	76 (81)	60 (70)	18 (90)	26 (74)
<b>Eventos Adversos Hematológicos (%)</b>				
Trombocitopenia	49 (52)	28 (33)	9 (45)	13 (37)
Anemia	14 (15)	15 (17)	2 (10)	4 (11)
Neutropenia	12 (13)	5 (6)	1 (5)	0
Linfopenia	14 (15)	3 (4)	0	1 (3)
<b>Eventos Adversos Não Hematológicos (%)</b>				
Pneumonia	11 (12)	5 (6)	3 (15)	6 (17)
Fadiga	6 (6)	1 (1)	3 (15)	4 (11)
Neuropatia Sensorial Periférica	3 (3)	9 (11)	2 (10)	2 (6)
Bronquite	3 (3)	3 (4)	2 (10)	0
Diarréia	2 (2)	1 (1)	2 (10)	0

# CONSIDERAÇÕES E CONCLUSÕES

- Na população com 1-3 linhas prévias de tratamento, a mediana de SLP foi de 18,9 meses com DBd vs. 7,3 meses com Bd (HR: 0,31; IC 95% 0,24-0,40;  $p < 0,0001$ );
- O uso de DBd foi associado com 81% de redução do risco de morte ou progressão de doença vs. Bd para pacientes que fizeram o uso do esquema como 2ª linha de tratamento, considerado o maior benefício para pacientes na 1ª recaída;
- As respostas são duradouras com daratumumabe e se traduziram em maior tempo até próximo tratamento;
- Para pacientes tratados com DBd, as taxas de negatificação da Doença Residual Mínima se acumulam ao longo do tempo;
- O perfil de segurança de daratumumabe foi consistente com outros estudos já publicados e nenhum novo sinal de segurança foi reportado com acompanhamento mais longo;



# CONSIDERAÇÕES E CONCLUSÕES

- DBd melhora os desfechos dos pacientes independentemente da exposição prévia ao bortezomibe<sup>1</sup>;
- Dalinvi é bem tolerado em pacientes entre 65-75 anos e acima de 75 anos<sup>2</sup>;
- As taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os subgrupos acima de 65 anos e a população total<sup>2</sup>;
- A eficácia em idosos foi consistente com os achados na população total<sup>2</sup>;

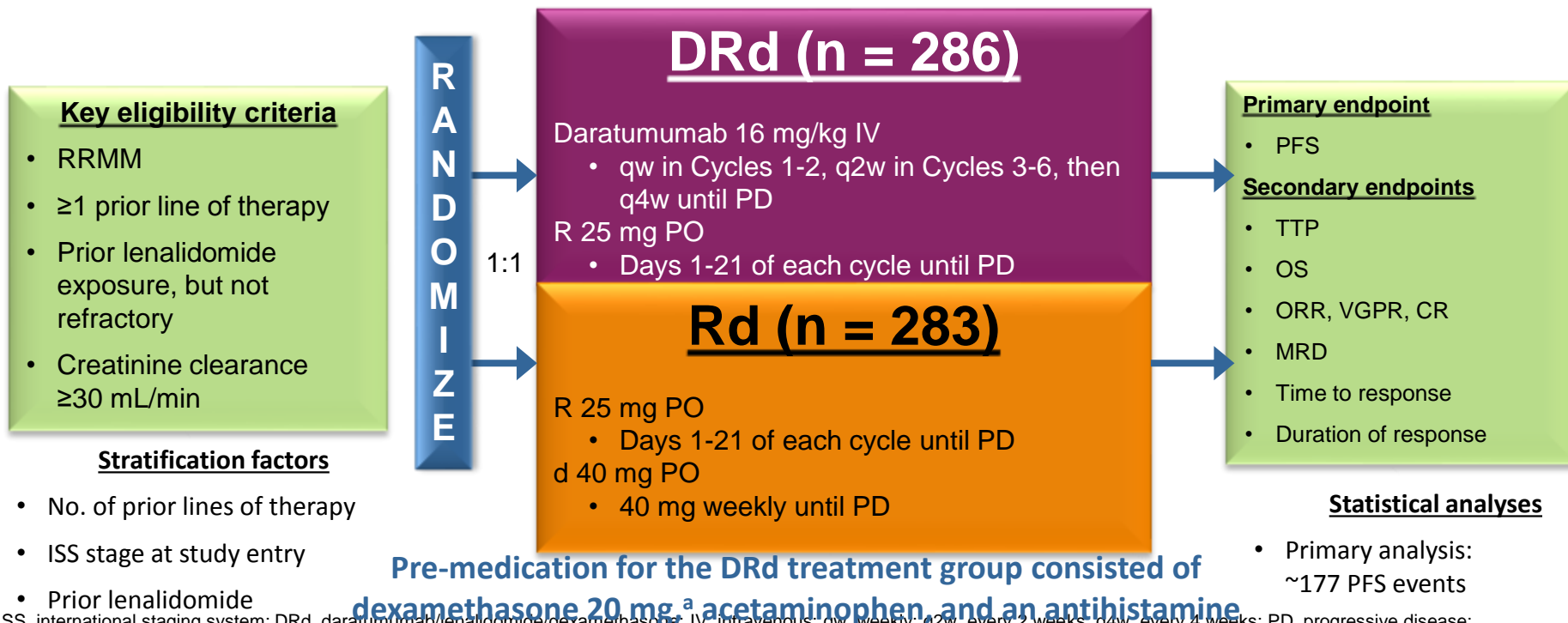
## Abstract: 489

---

- Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients With 1 to 3 Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of POLLUX
- Saad Z. Usmani,<sup>1</sup> Meletios A. Dimopoulos,<sup>2</sup> Andrew Belch,<sup>3</sup> Darrell White,<sup>4</sup> Lotfi Benboubker,<sup>5</sup> Gordon Cook,<sup>6</sup> Merav Leiba,<sup>7</sup> James Morton,<sup>8</sup> P. Joy Ho,<sup>9</sup> Kihyun Kim,<sup>10</sup> Naoki Takezako,<sup>11</sup> Nushmia Z. Khokhar,<sup>12</sup> Mary Guckert,<sup>12</sup> Kaida Wu,<sup>12</sup> Xiang Qin,<sup>12</sup> Tineke Casneuf,<sup>13</sup> Christopher Chiu,<sup>12</sup> A. Kate Sasser,<sup>12</sup> Jesus San-Miguel<sup>14</sup>
- <sup>1</sup>Levine Cancer Institute/Carolinas HealthCare System, Charlotte, NC, USA; <sup>2</sup>National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; <sup>3</sup>Department of Oncology, University of Alberta Cross Cancer Institute, Edmonton, Alberta, Canada; <sup>4</sup>QEII Health Sciences Center, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada; <sup>5</sup>Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Bretonneau, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Tours, France; <sup>6</sup>St James's Institute of Oncology, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and University of Leeds, Leeds, UK; <sup>7</sup>Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Ramat Gan, Israel; <sup>8</sup>Icon Cancer Care, South Brisbane, QLD, Australia; <sup>9</sup>Institute of Haematology, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, NSW, Australia; <sup>10</sup>Department of Medicine, Samsung Medical Center,

# Study Design

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



ISS, international staging system; DRd, daratumumab/lenalidomide/dexamethasone; IV, intravenous; qw, weekly; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks; PD, progressive disease; R, lenalidomide; PO, oral; d, dexamethasone; Rd, lenalidomide/dexamethasone; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; OS, overall survival; ORR, overall response rate; VGPR, very good partial response; CR, complete response; MRD, minimal residual disease.

<sup>a</sup>On daratumumab dosing days, dexamethasone

# Baseline Demographic and Clinical Characteristics

Characteristic	DRd (n = 286)	Rd (n = 283)
Age, y		
Median (range)	65 (34-89)	65 (42-87)
≥75, %	10	12
ISS stage, % <sup>a</sup>		
I	48	50
II	33	30
III	20	20
Median (range) time from diagnosis, y	3.48 (0.4-27.0)	3.95 (0.4-21.7)
Creatinine clearance (mL/min), %		
N		
>30-60	279	281
>60	28	23
	71	77
Cytogenetic profile, % <sup>b</sup>		
N	161	150
Standard risk	83	75
High risk	17	25

Characteristic	DRd (n = 286)	Rd (n = 283)
Prior lines of therapy, %		
Median (range)	1 (1-11)	1 (1-8)
1	52	52
2	30	28
3	13	13
>3	5	7
1-3 <sup>c</sup>	95	93
Prior ASCT, %	63	64
Prior PI, %	86	86
Prior bortezomib, %	84	84
Prior IMiD, %	55	55
Prior lenalidomide, %	18	18
Prior PI + IMiD, %	44	44
Refractory to bortezomib, %	21	21
Refractory to last line of therapy, %	28	27

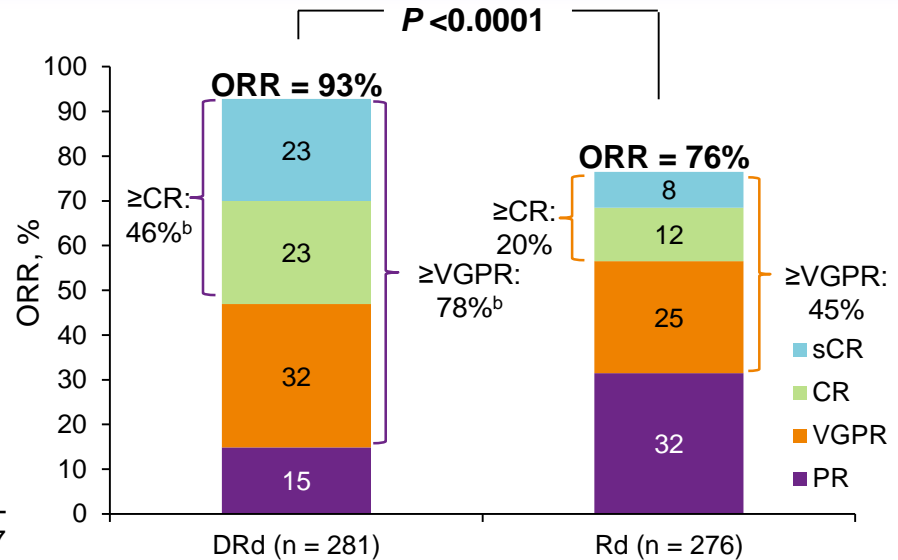
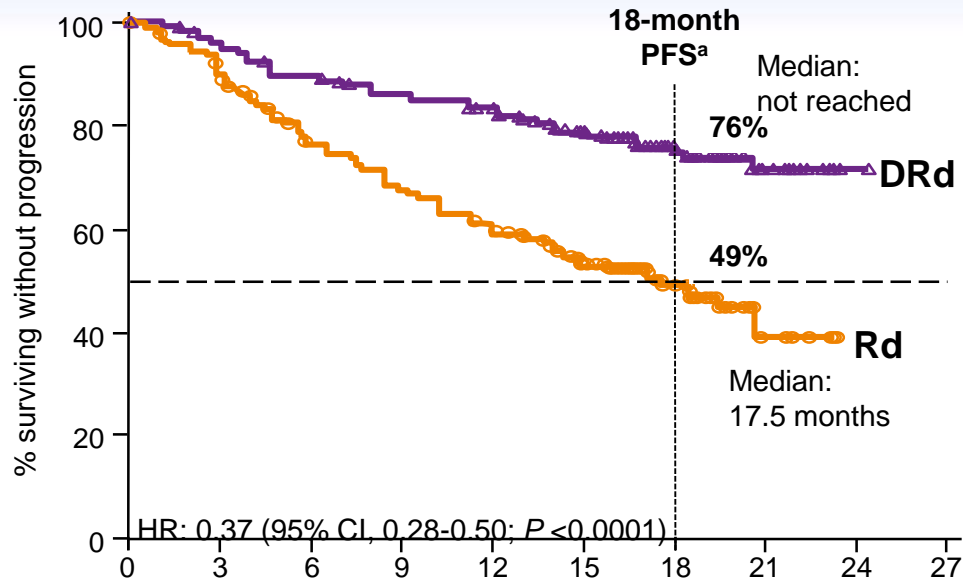
ASCT, autologous stem cell transplantation; PI, proteasome inhibitor; IMiD, immunomodulatory drug.

<sup>a</sup>ISS staging is derived based on the combination of serum  $\beta$ 2-microglobulin and albumin.

<sup>b</sup>Central next-generation sequencing. High-risk patients had any of t(4;14), t(14;16), or del17p. Standard-risk patients had an absence of high-risk abnormalities.

<sup>c</sup>Exploratory.

# Updated Efficacy



■ Median (range) follow-up: 17.3 (0-24.5) months

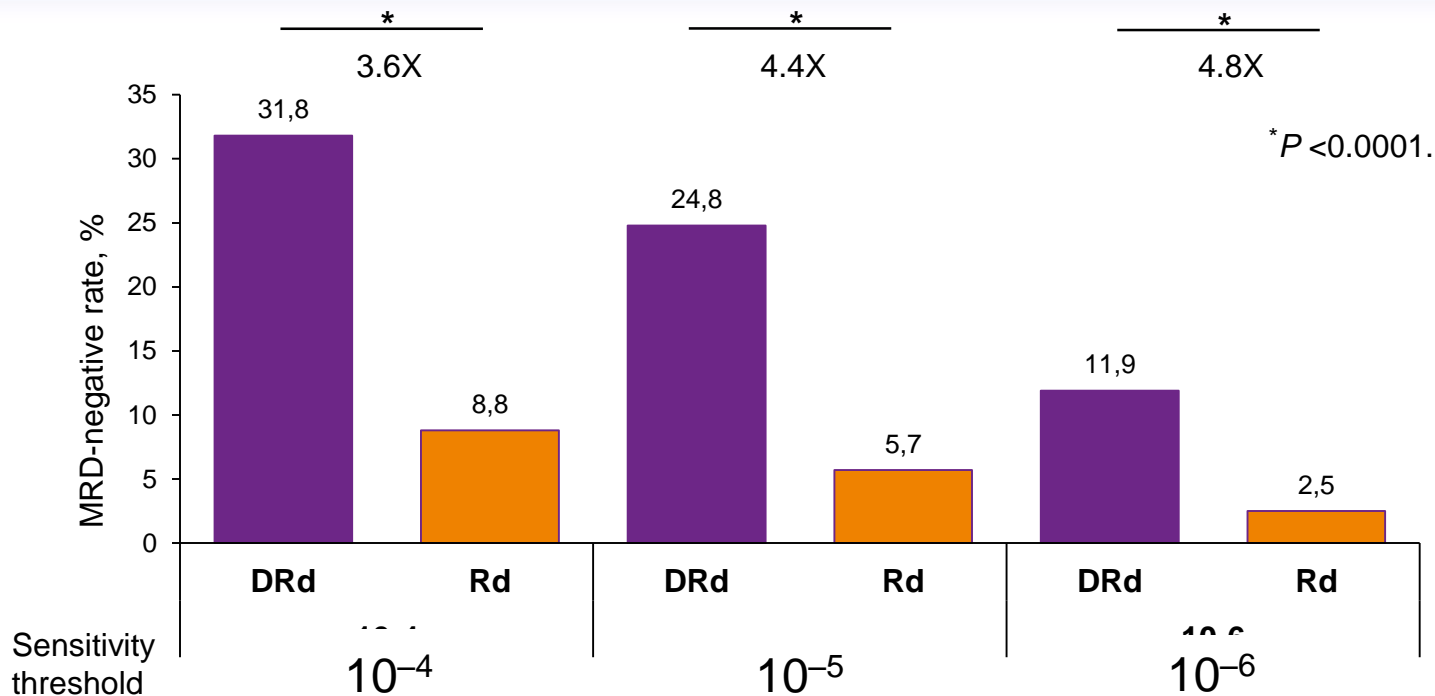
**Responses continue to deepen in the DRd group with longer follow-up**

HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; ORR, overall response rate.  
Note: PFS = ITT population; ORR = response-evaluable population.

<sup>a</sup>Kaplan-Meier estimate.

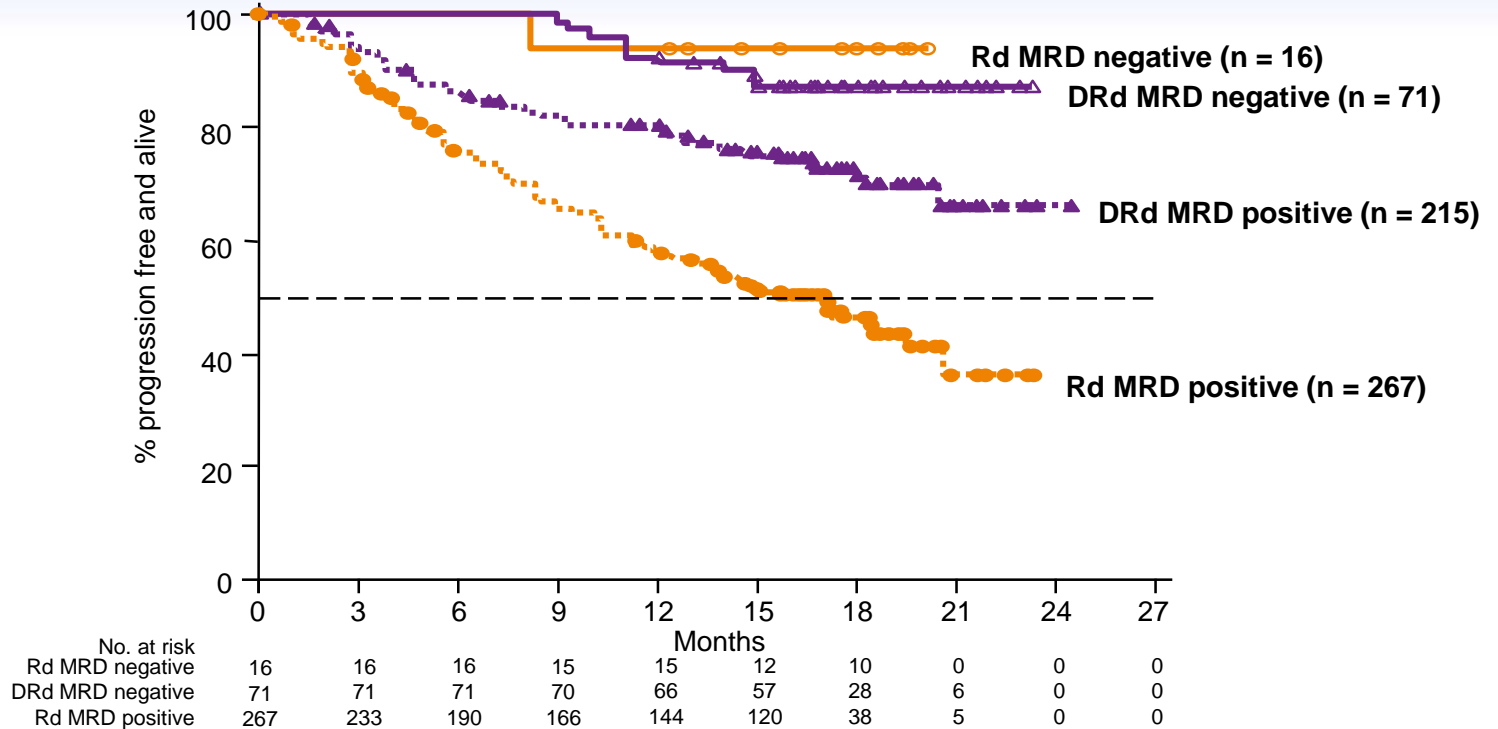
<sup>b</sup>DRd = 200/266; Rd = 55/124.

# MRD-negative Rate



**MRD-negative rates were >3-fold higher at all thresholds**

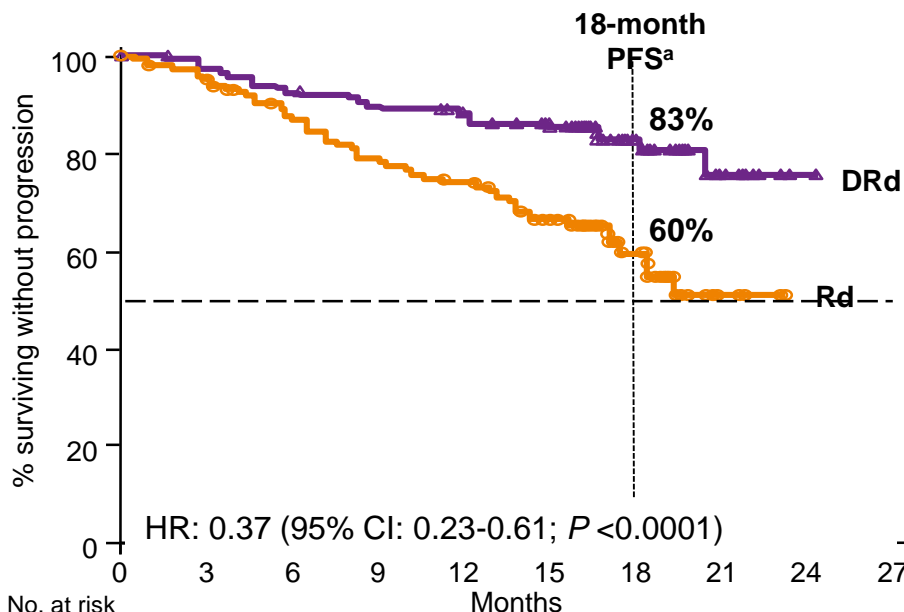
# PFS: MRD Status ( $10^{-5}$ )



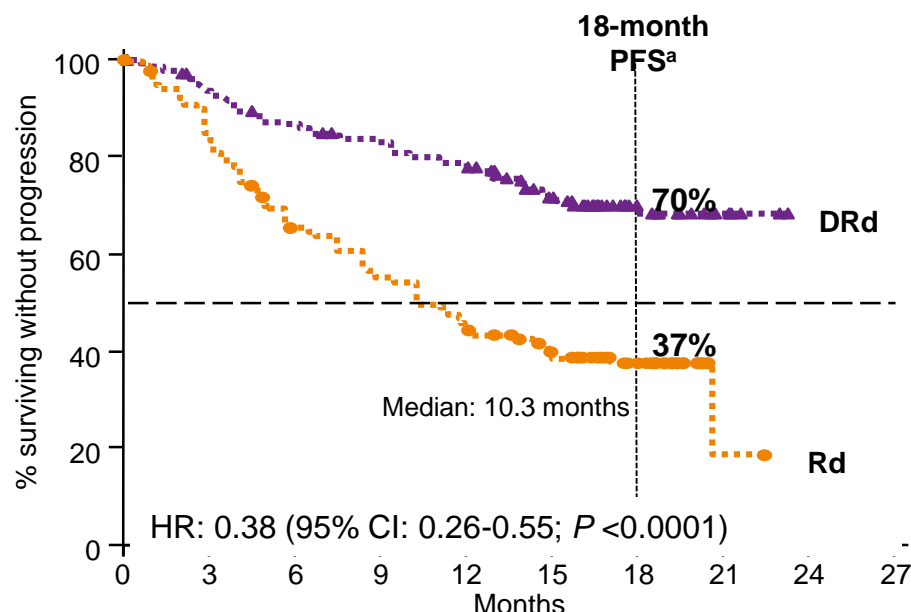
**MRD negativity is associated with better outcomes**

# Time From Last Line of Therapy to Study Treatment of > or ≤12 Months

>12 Months



≤12 Months

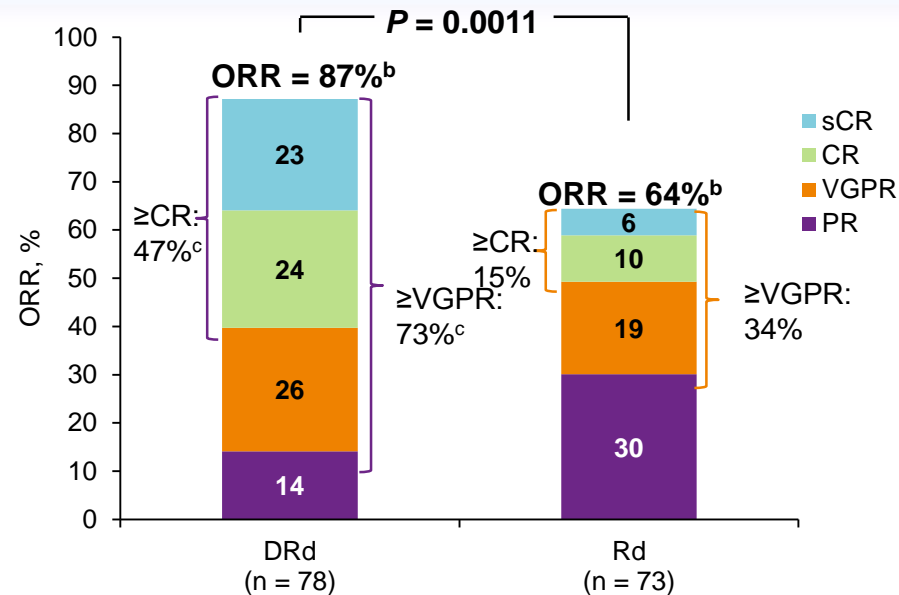
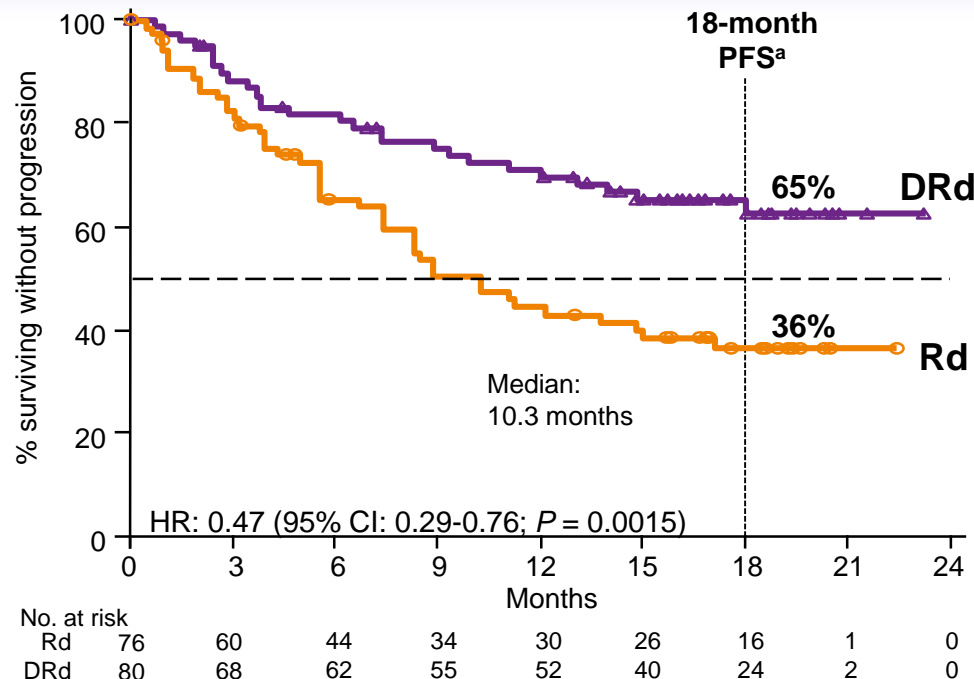


**DRd is superior to Rd regardless of time since last therapy**

<sup>a</sup>Kaplan-Meier estimate.



# Refractory to Last Line of Therapy



**DRd benefits patients refractory to last line of therapy**

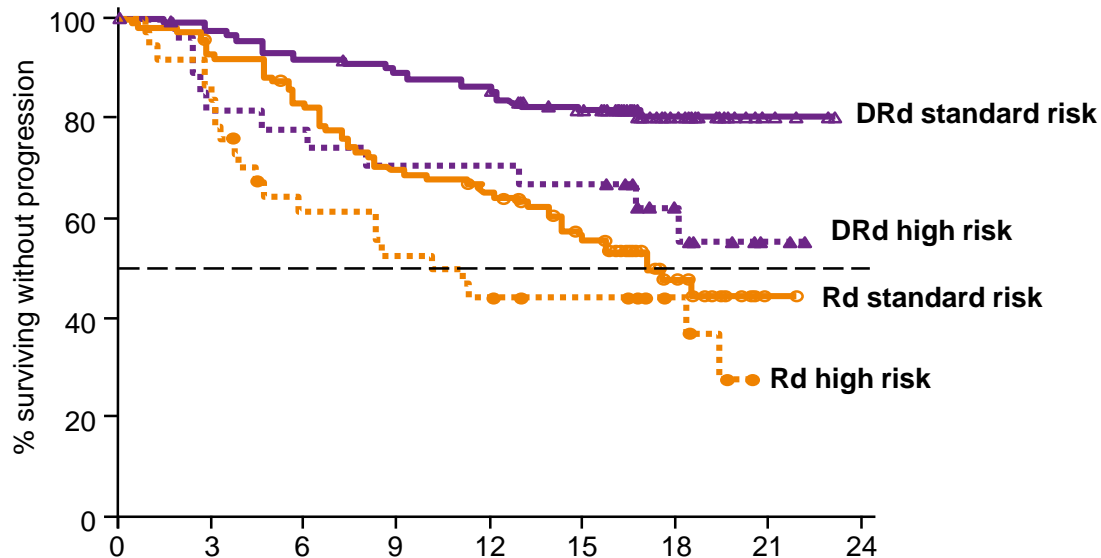
<sup>a</sup>Kaplan-Meier estimate.

<sup>b</sup>Response-evaluable population.

<sup>c</sup> $P < 0.001$  for DRd vs Rd.

# PFS: Cytogenetic Risk in All Evaluable Patients<sup>a</sup>

## ■ Comparable results in 1 to 3 prior lines population



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Rd std risk	113	104	92	77	71	57	20	1	0
DRd std risk	133	128	120	116	111	98	41	4	0
Rd high risk	37	32	21	18	15	13	6	0	0
DRd high risk	37	32	21	18	15	13	6	0	0

High risk	DRd	Rd
	n = 28	n = 37
Median PFS, mo	NR	10.2
HR (95% CI)	0.44 (0.19-1.03)	
P value	0.0475	
ORR, %	n = 27	n = 36
	85	67
P value	NS	

Standard risk	DRd	Rd
	n = 133	n = 113
Median PFS, mo	NR	17.1
HR (95% CI)	0.30 (0.18-0.49)	
P value	<0.0001	
ORR, %	n = 132	n = 111
	95	82
P value	0.0020	

**DRd improves outcomes regardless of cytogenetic risk**

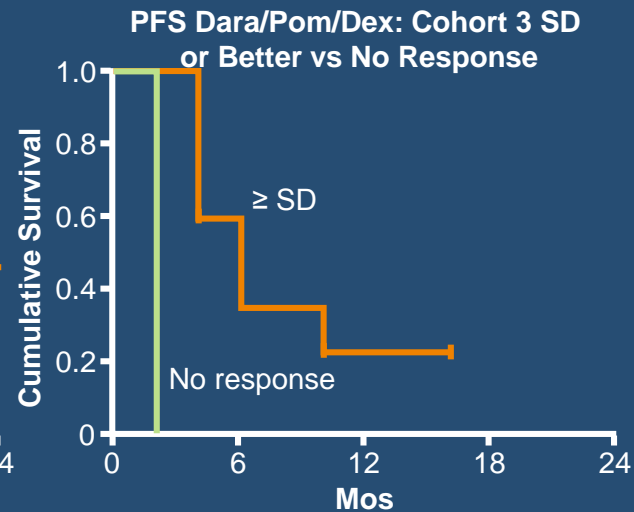
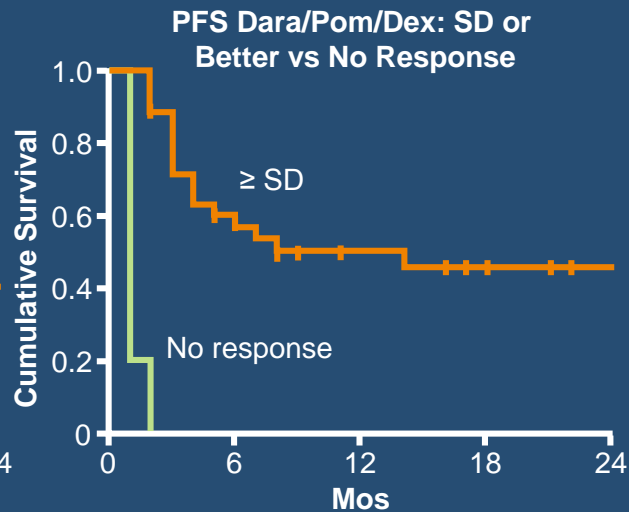
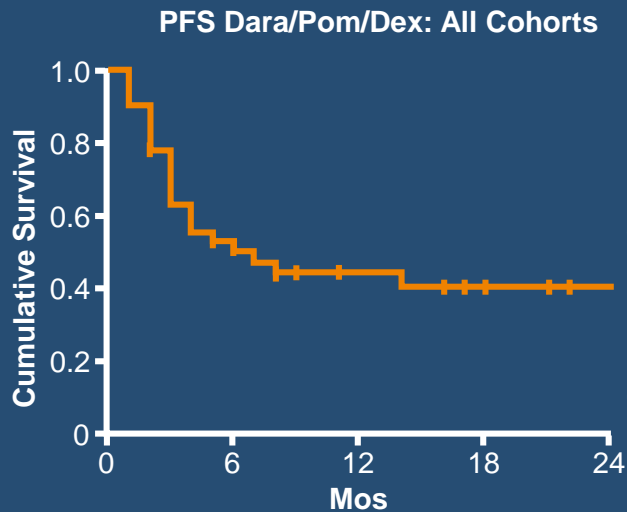
NR, not reached; NS, not significant.

<sup>a</sup>ITT/Biomarker risk - evaluable analysis set. High-risk patients had any of t(4;14), t(14;16), or del17q. Standard-risk patients had an absence of high-risk abnormalities.

# Dara/Pom/Dex in R/R MM: Responses

Best Response	Dara and Pom Naive (n = 19)	Dara and/or Pom Refractory (n = 22)	Dara and Pom Refractory (n = 12)
ORR, n %	17 (89.0)	9 (40.9)	4 (33.3)
sCR, n %	7 (36.8)	0	0
CR, n %	1 (5.3)	0	0
VGPR, n %	3 (15.8)	1 (4.5)	1 (8.3)
PR, n %	8 (42.1)	8 (36.4)	3 (25.0)
MR/SD, n %	1 (5.3)	9 (40.9)	6 (50.0)
PD, n %	1 (5.3)	4 (18.2)	2 (16.7)
Median cycles of tx, n (range)	15 (1-23)	3 (1-8)	3 (1-8)

# Analysis of Dara/Pom/Dex in R/R MM: PFS



**Efficacy, Mos**

Median PFS

Median follow-up

**All Cohorts  
(N = 41)**

7

16

**Dara and Pom Naive  
(n = 19)**

NR

17

**Dara and Pom Refractory  
(n = 12)**

3

8

# Considerações finais...

# A ERA DA IMUNO-ONCOLOGIA NO MIELOMA MÚLTIPLO

Breno Moreno de Gusmão  
bgusmao@hotmail.com