

MULTIPLES MYELOM

Highlights vom ASH 2019



Irene Strassl

Abteilung Interne I: Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und Medizinische Onkologie

EIN UNTERNEHMEN DER VINZENZ GRUPPE
UND DER ELISABETHINEN

Neuigkeiten zu etablierten Substanzen

ALCYONE: Dara-VMP versus VMP

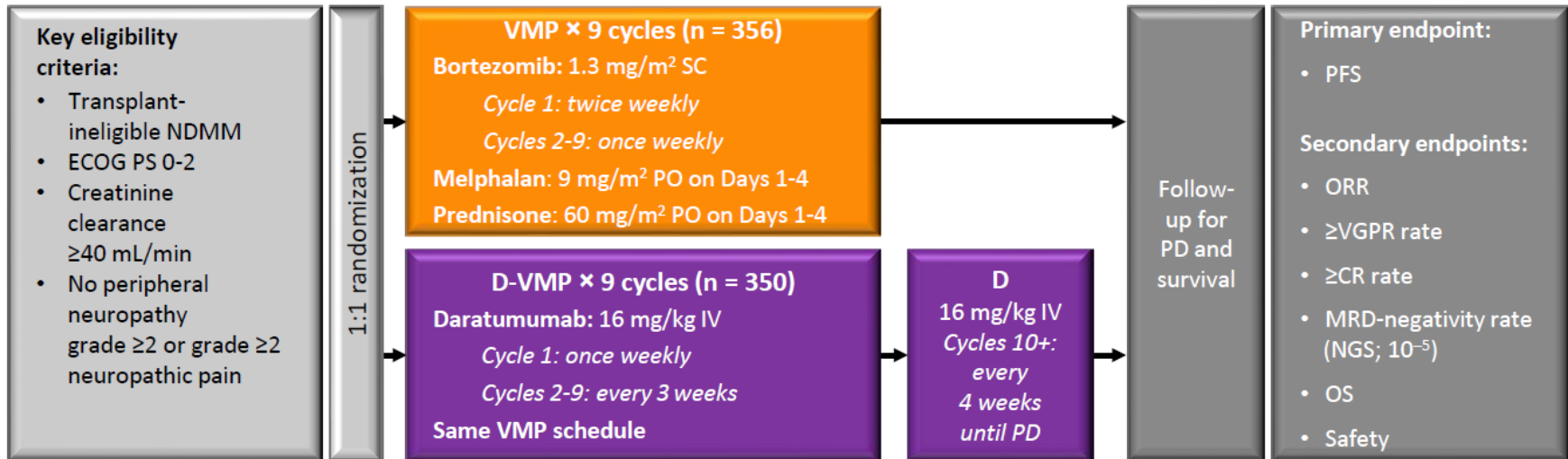
Abstract 0859

Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Patients With Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Overall Survival in ALCYONE

- Substanzen:
 - Daratumumab (Darzalex)
 - Bortezomib (Velcade)
 - Melphalan
 - Prednisolon
- Erstlinientherapie, nicht transplantable Patienten
- Phase III (N = 706 Patienten)

Studiendesign

- Phase 3 study of daratumumab plus VMP versus VMP alone in transplant-ineligible NDMM; N = 706



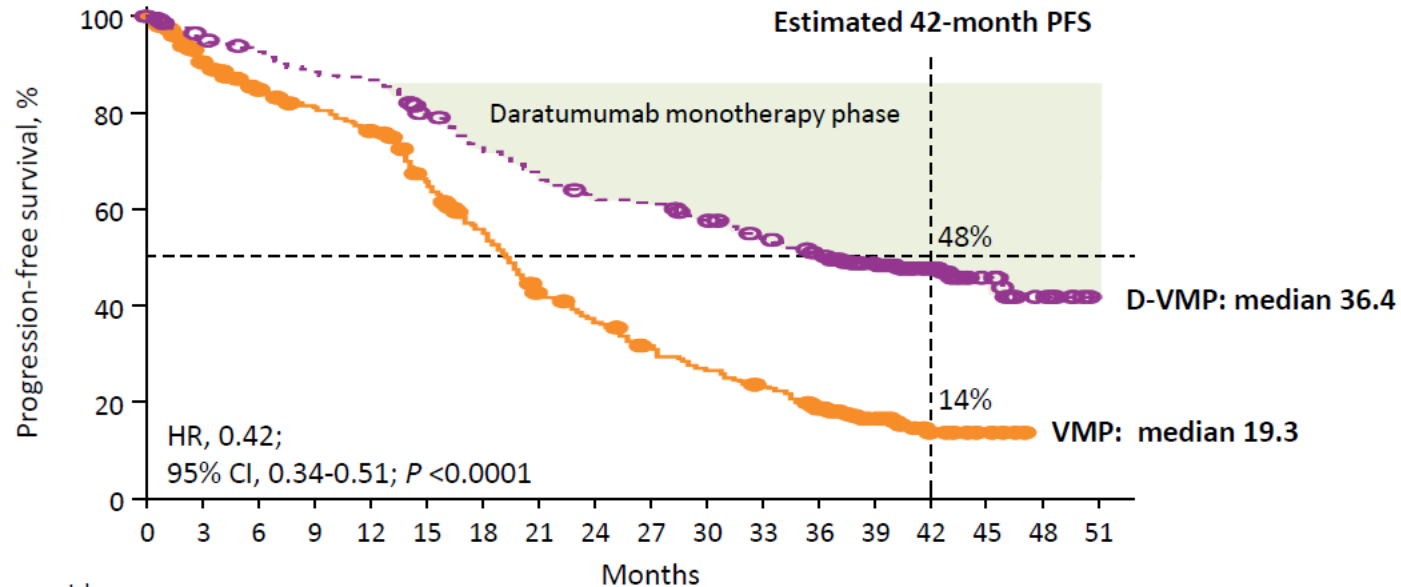
Stratification factors

- ISS disease stage (I vs II vs III)
- Region (EU vs other)
- Age (<75 vs ≥ 75 y)
- Cycles 1-9: 6-week cycles
- Cycles 10+: 4-week cycles

Statistical analyses

- Prespecified interim analysis for OS (209 events; 63% of planned events)

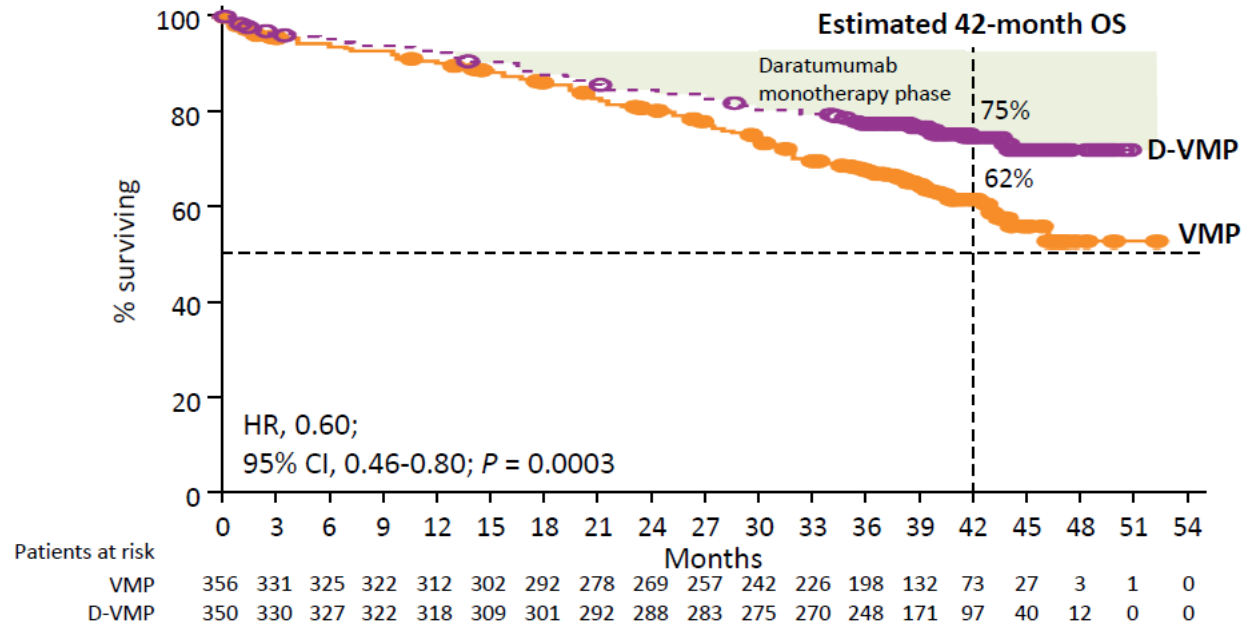
PFS



Patients at risk

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

OS



Grade 3 or 4 TEAEs

TEAEs occurring in $\geq 3\%$ of patients	D-VMP (n = 346)	VMP (n = 354)
Hematologic, n (%)		
Neutropenia	139 (40.2)	138 (39.0)
Thrombocytopenia	120 (34.7)	134 (37.9)
Anemia	60 (17.3)	70 (19.8)
Leukopenia	28 (8.1)	30 (8.5)
Lymphopenia	27 (7.8)	22 (6.2)
Nonhematologic, n (%)		
Pneumonia	45 (13.0)	15 (4.2)
Hypertension	19 (5.5)	6 (1.7)
Fatigue	12 (3.5)	9 (2.5)
Hyperglycemia	11 (3.2)	8 (2.3)
Diarrhea	9 (2.6)	11 (3.1)

Zusammenfassung

- Weiterhin deutliche Verlängerung des Progressions-freien Überlebens durch die Kombination Daratumumab-VMP im Studien-Update
- Höhere Rate MRD-negativer Remissionen und weitere Vertiefung der Remissionen über die Zeit mit Dara-VMP
- Nebenwirkungen: moderate Auswirkungen auf das Blutbild; mit Daratumumab etwas mehr Infekte (vor allem Atemwegsinfekte) und Hypertonie
- **Erstmals konnte ein Überlebensvorteil durch die Therapie mit Daratumumab gezeigt werden!**

MASTER trial

Abstract 0860

Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (Dara-KRd) Induction, Autologous Transplantation and Post-Transplant, Measurable Residual Disease (MRD)-Based, Response-Adapted Dara-KRd Consolidation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)

- Substanzen:
 - Daratumumab (Darzalex)
 - Carfilzomib (Kyprolis)
 - Lenalidomid (Revlimid)
 - Dexamethason
- Erstlinientherapie, transplantable Patienten
- Phase II (N = 123 Patienten geplant, 81 bereits laufend)
- MRD-basierte Konsolidierung nach autologer Stammzelltransplantation

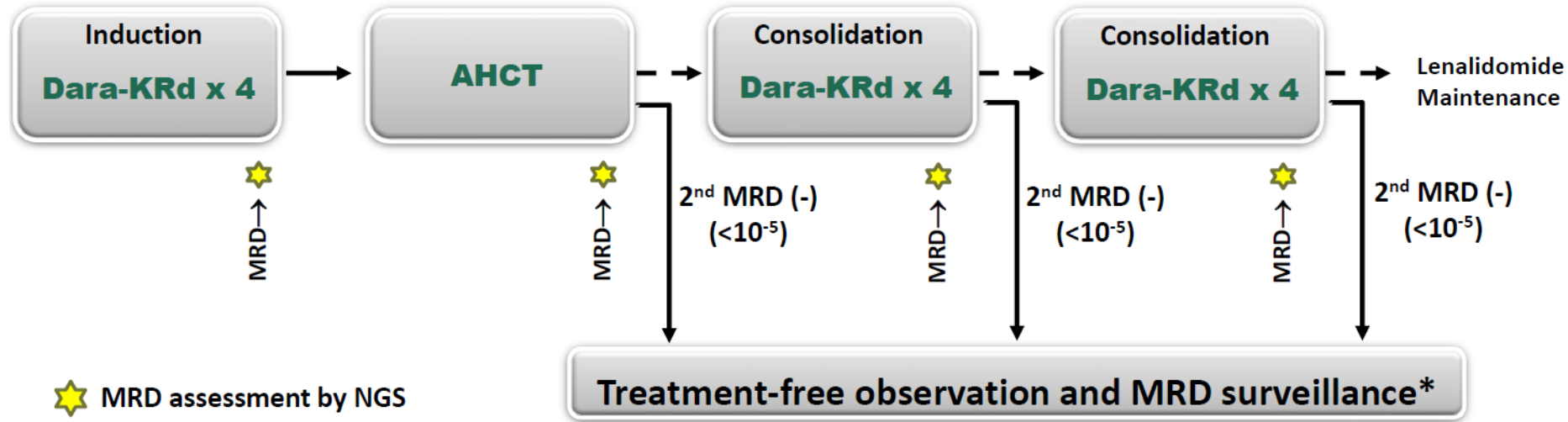
Background

- Die meisten Therapiekombinationen basieren auf einem fixen Plan mit einer bestimmten Anzahl von Zyklen ohne Rücksichtnahme auf das individuelle Therapieansprechen
- MRD Positivität nach Erstlinientherapie ist assoziiert mit erhöhtem Progressionsrisiko
- Bislang gibt es keine Studien, die eine Therapie, die an das Therapieansprechen angepasst ist, getestet haben

Hypothese:

- Mit einer Quadruplet-Therapie mit Dara-KRd, autologer Transplantation und MRD-basierter, an das Therapieansprechen angepasster Dara-KRd Konsolidierung kann eine MRD (-) Remission bei $\geq 75\%$ der Patienten erreicht werden.

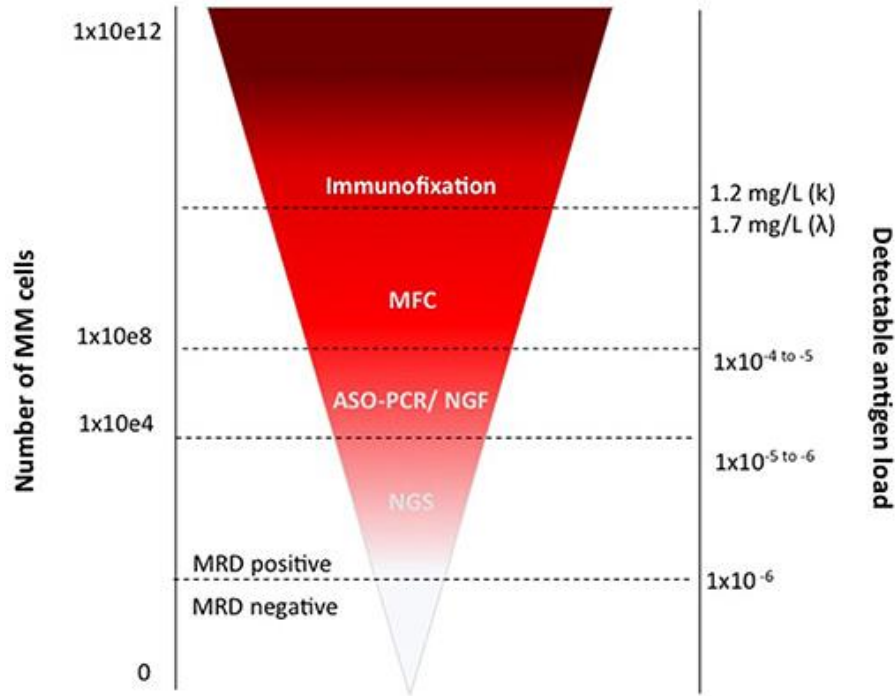
Studiendesign



*24 and 72 weeks after completion of therapy

MRD: Minimal Residual Disease

= Minimale Resterkrankung



10^{-6}

= 0.000001

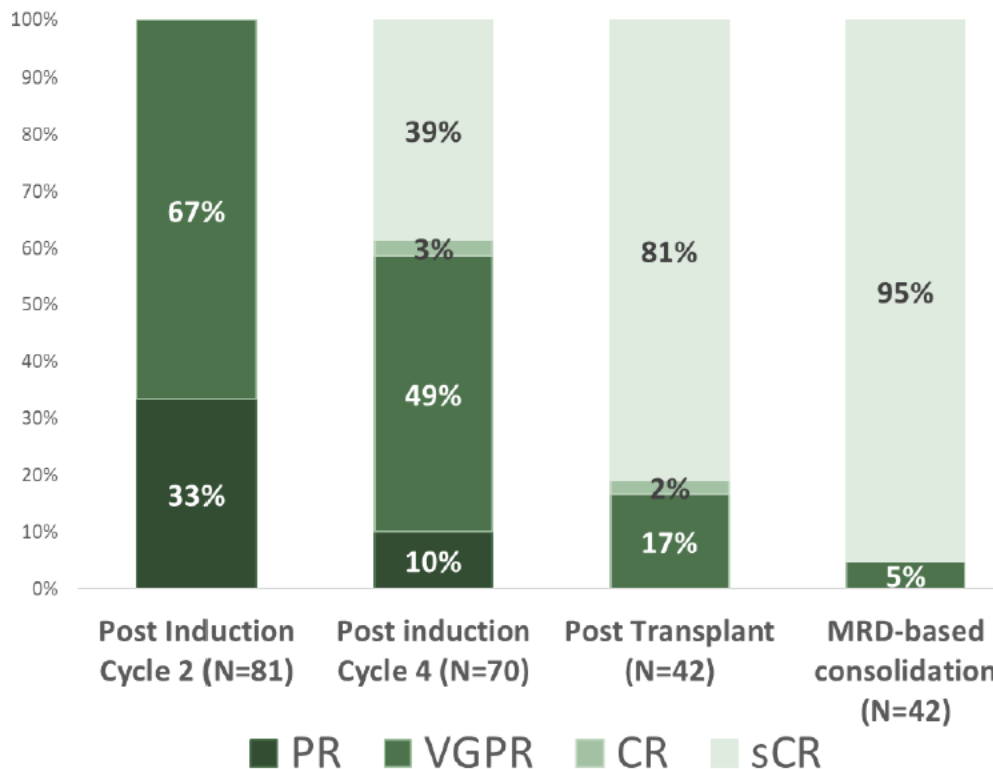
= 1 patholog. Zelle in 1Mio Zellen

- **NGF:** Next Generation Flow
→ Oberflächenmerkmale pathologischer Plasmazellen werden erkannt
- **NGS:** Next Generation Sequencing
→ DNA der pathologischen Plasmazellen wird erkannt mittels genetischer Untersuchung

IMWG MRD Kriterien

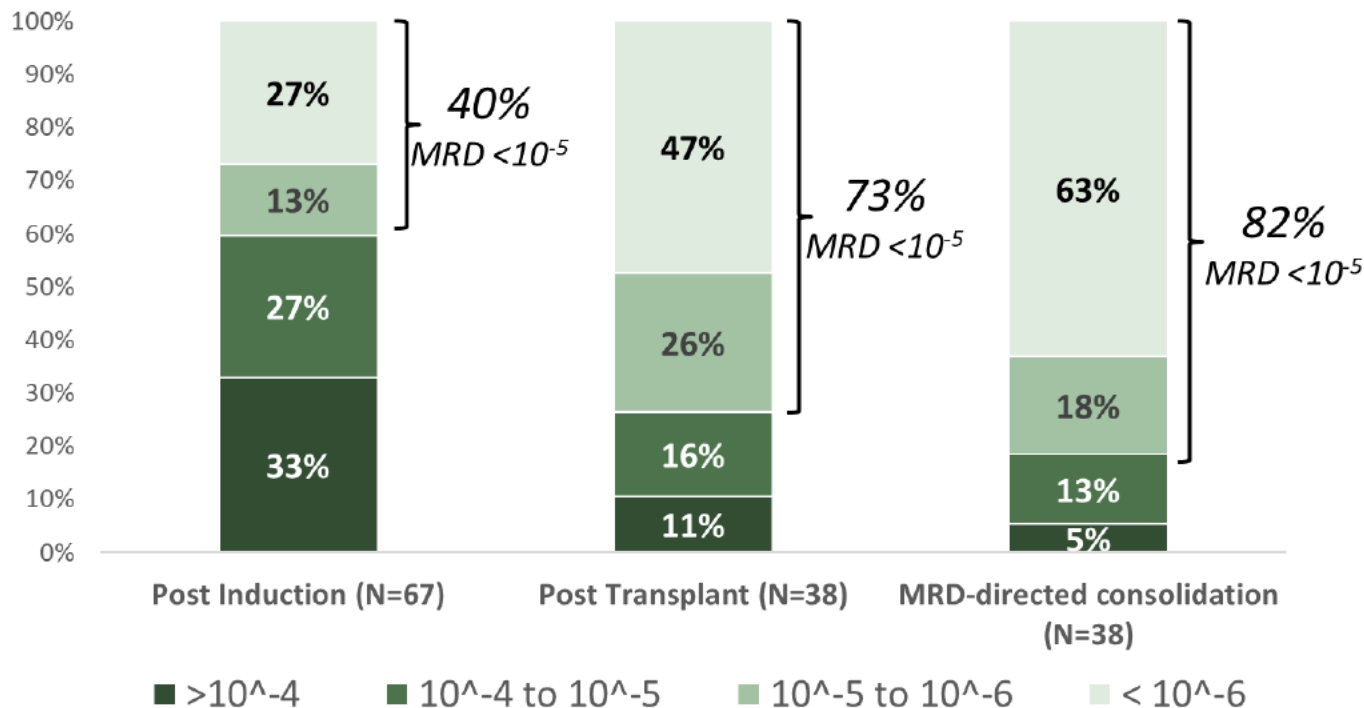
Response Kriterium	Definition
Anhaltend MRD negativ	MRD Negativität im KM und negative Bildgebung über mind. 1 Jahr
Flow MRD negativ	Keine phänotypisch aberranten Plasmazellen im NGF aus KM (EuroFlow, minimale Sensitivität 1 von 10^5 kernhaltigen Zellen)
Sequencing MRD negativ	Keine Klonalen Plasmazellen im NGS aus KM (< 2 identische sequencing reads bei der DNA-Sequenzierung; minimale Sensitivität 1 von 10^5 kernhaltigen Zellen)
Bildgebung und MRD negativ	MRD Negativität im NGF oder NGS und Rückbildung einer erhöhten Tracer-Anreicherung im PET-CT

Bester Therapie-Response nach Therapiephase



Je länger die Therapie, desto mehr Patienten erreichen eine komplette Remission!

Bester MRD-Response nach Therapiephase



Most Common Treatment-Emergent AEs*

	All grades	Grade ≥ 3
Hematologic		
Lymphopenia	31 (38%)	19 (23%)
Neutropenia	28 (35%)	20 (25%)
Thrombocytopenia	16 (20%)	4 (5%)
Anemia	15 (19%)	9 (11%)
Non Hematologic		
Musculoskeletal pain	50 (62%)	0 (0%)
Infections	47 (58%)	10 (12%)
Fatigue	45 (56%)	1 (1%)
Rash/ cutaneous AE	45 (56%)	3 (4%)
Nausea/vomiting	41 (51%)	0 (0%)
Infusion-related reaction	31 (38%)	2 (2%)
Constipation	26 (32%)	0 (0%)
Peripheral Neuropathy	23 (28%)	2 (2%)
Dyspnea	19 (23%)	1 (1%)
Hypertension	16 (20%)	3 (4%)
Venous thromboembolism	7 (9%)	1 (1%)

*Includes uncommon AEs with special interest

Costa, L.J., et al. Abstract 0860, ASH 2019.

Häufige schwerwiegende Nebenwirkungen:

- Blutbildveränderungen
- Infektionen

Zusammenfassung

- Kombination hochwirksamer Substanzen in der Erstlinientherapie
- Dara-KRd ist eine sichere Therapiekombination und erzielt hohe Raten MRD negativer Remissionen.
- **Durch intensive Quadruplet-Therapie** in der Erstlinie kann möglicherweise eine **anhaltende MRD Negativität** erreicht werden, die in weiterer Folge eine **Observanz ohne Therapie** ermöglicht.

Quadruplets in der Erstlinientherapie

- **CASSIOPEIA:** Daratumumab-VTD
 - Phase III (N = 1085 Patienten)→ FDA-Zulassung bereits erfolgt
- **GRIFFIN:** Daratumumab-VRD
 - Phase II (N = 200 Patienten)→ Vielversprechende Resultate, noch keine Zulassung
- **PERSEUS:** Daratumumab-VRD
 - Phase III (N = 690 Patienten geplant)
 - Daratumumab subkutan→ noch keine Ergebnisse

Kombination von

- Antikörper (Daratumumab)
- Proteasominhibitor (Velcade)
- IMiD (Revlimid/Thalidomid...)
- Dexamethason

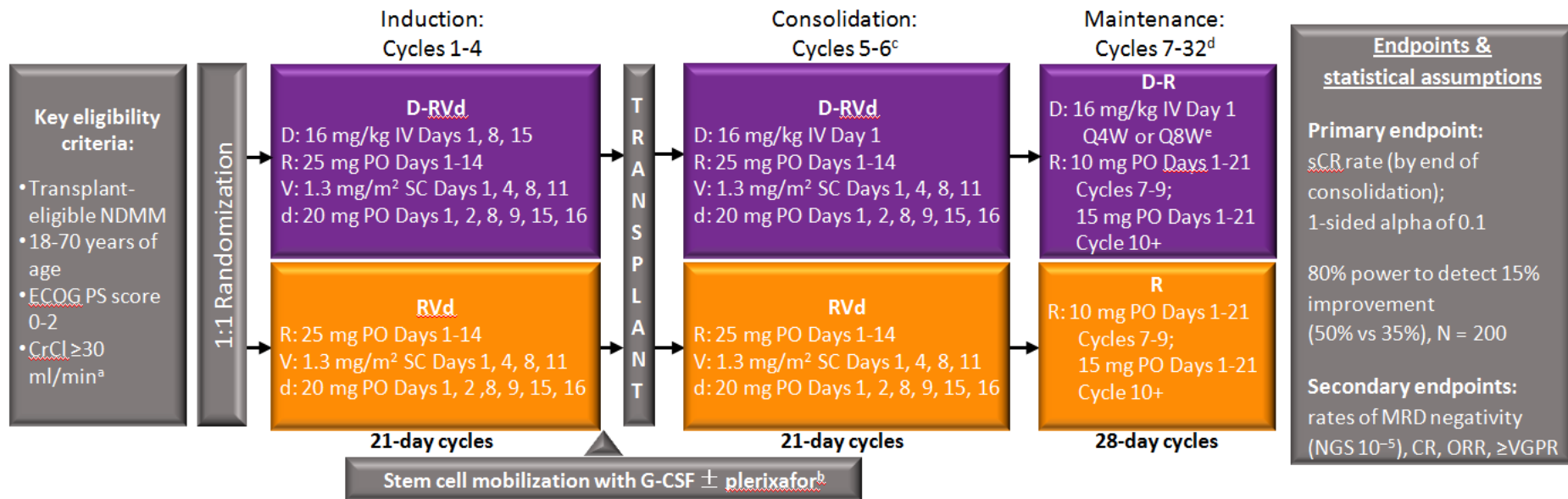
GRIFFIN: Dara-VRD vs. VRD

Abstract 0691

Depth of Response to Daratumumab (DARA), Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) Improves Over Time in Patients (pts) With Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): GRIFFIN Study Update

- Substanzen:
 - Daratumumab (Darzalex)
 - Bortezomib (Velcade)
 - Lenalidomid (Revlimid)
 - Dexamethason
- Erstlinientherapie, transplantable Patienten
- Phase II (N = 200 Patienten)
- Hinzugabe von Daratumumab zur „Standard“-Erstlinientherapie

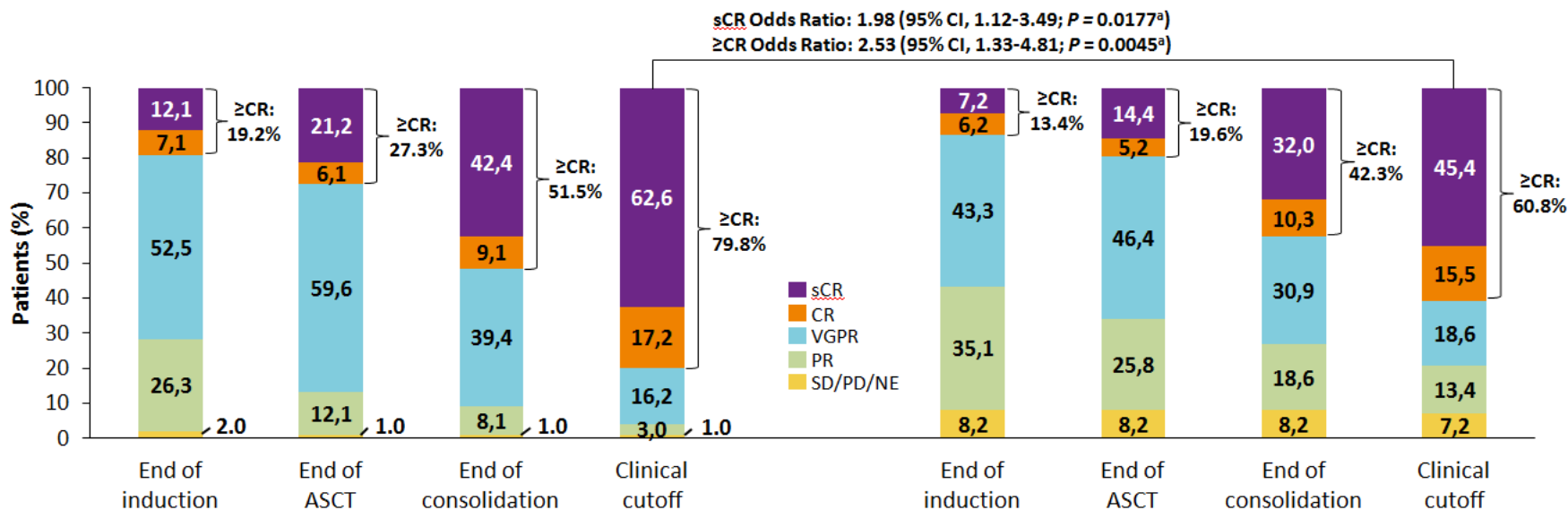
Studiendesign



Therapieansprechen

D-RVd

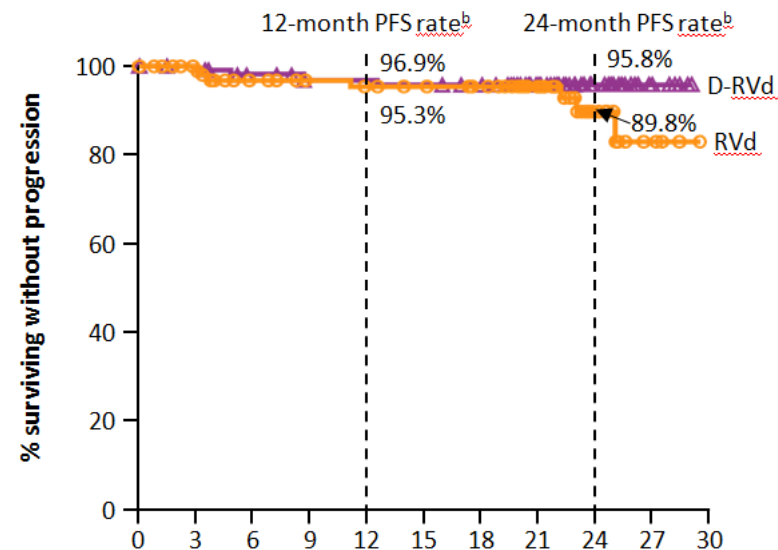
RVd



- Median follow up at primary analysis (end of consolidation) was 13.5 months; median follow up at clinical cutoff was 22.1 months

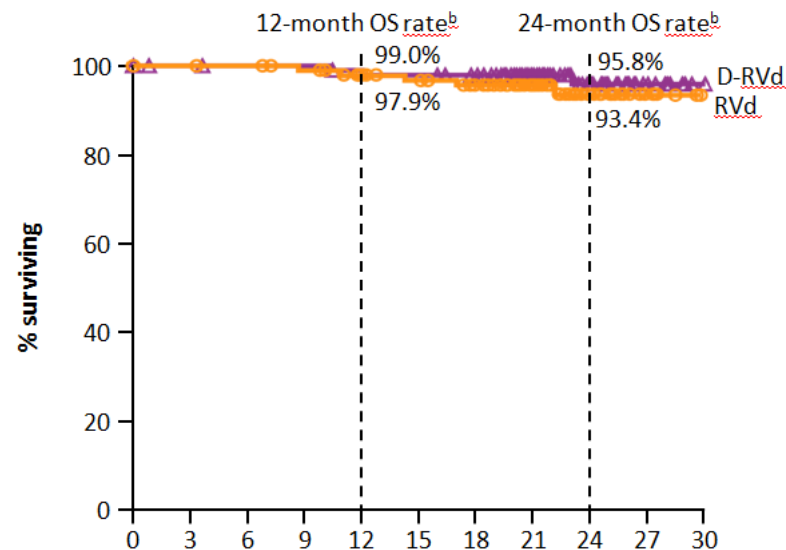
PFS und OS

- Median follow-up = 22.1 months



No. at risk

RVd	103	93	77	71	69	67	64	46	20	6	0
D-RVd	104	98	93	89	89	88	86	59	27	5	0



No. at risk

RVd	103	101	99	96	88	84	78	55	29	7	0
D-RVd	104	100	99	99	97	96	93	70	36	9	0

Most common TEAEs

	D-RVd (n = 99)		RVd (n = 102)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Hematologic, n (%)				
Neutropenia	57 (58)	41 (41)	36 (35)	22 (22)
Thrombocytopenia	43 (43)	16 (16)	36 (35)	9 (9)
Leukopenia	36 (36)	16 (16)	29 (28)	7 (7)
Anemia	35 (35)	9 (9)	33 (32)	6 (6)
Lymphopenia	30 (30)	23 (23)	28 (28)	22 (22)
Non-hematologic, n (%)				
Fatigue	68 (69)	6 (6)	62 (61)	6 (6)
Upper respiratory tract infection	62 (63)	1 (1)	45 (44)	2 (2)
Peripheral neuropathy ^b	59 (60)	7 (7)	74 (73)	8 (8)
Diarrhea	59 (60)	7 (7)	51 (50)	4 (4)
Constipation	51 (52)	2 (2)	40 (39)	1 (1)
Cough	50 (51)	0	27 (26)	0
Nausea	49 (49)	2 (2)	50 (49)	1 (1)
Pyrexia	45 (45)	2 (2)	28 (27)	3 (3)
Insomnia	42 (42)	2 (2)	31 (30)	1 (1)
Back pain	36 (36)	1 (1)	34 (33)	4 (4)
Peripheral edema	34 (34)	2 (2)	35 (34)	3 (3)
Arthralgia	33 (33)	0	33 (32)	2 (2)
Infusion-related reaction, n (%)	42 (42)	6 (6) ^c	–	–

Zusammenfassung

- Quadruplet-Kombinationen in der Erstlinientherapie unter Hinzugabe von Daratumumab führen zu höheren Raten kompletter Remissionen und zu tieferem Therapieansprechen
- Ein längeres Follow-up bleibt abzuwarten
- Bei anhaltend hohen Remissionsraten wird die **Quadruplet-Kombination zukünftig neuer Therapiestandard in der Erstlinientherapie transplantabler Patienten** werden

CANDOR: Dara-KD versus KD

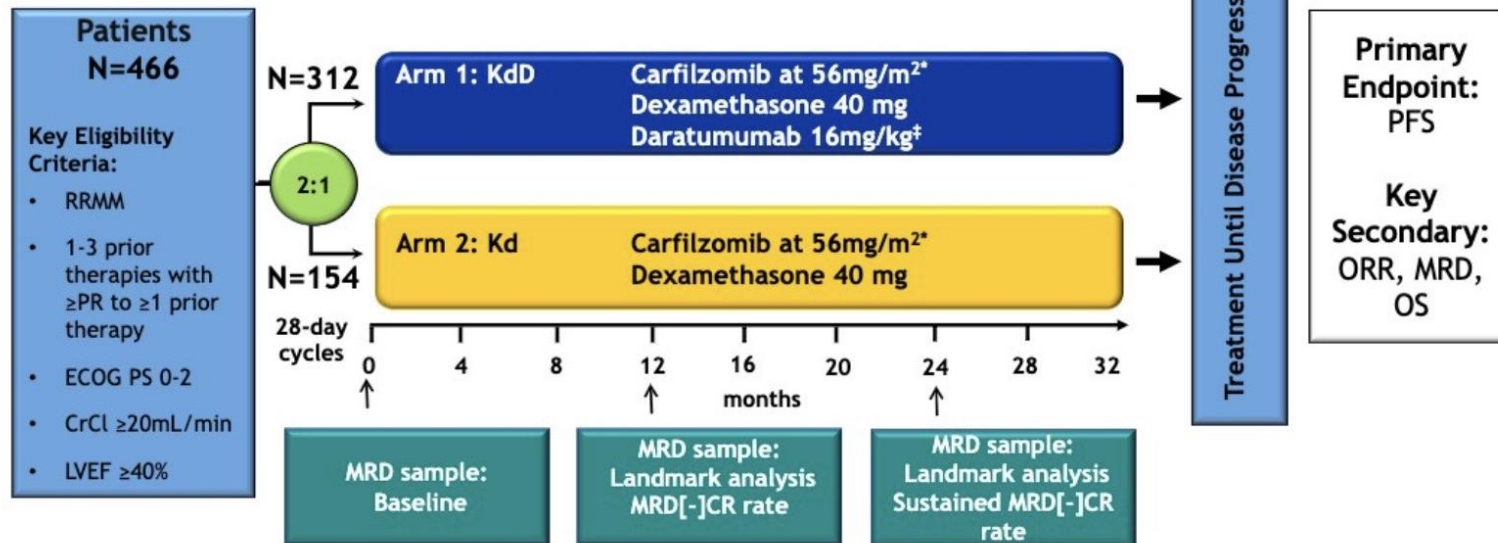
Late Breaking Abstract 6

Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab Versus Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Primary Analysis Results from the Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Candor

- Substanzen:
 - Daratumumab (Darzalex)
 - Carfilzomib (Kyprolis)
 - Dexamethason
- Relapsierte/Refraktäre Patienten, ab zweiter Therapielinie
- Phase III (N = 466 Patienten)

Studiendesign

CANDOR Study Design



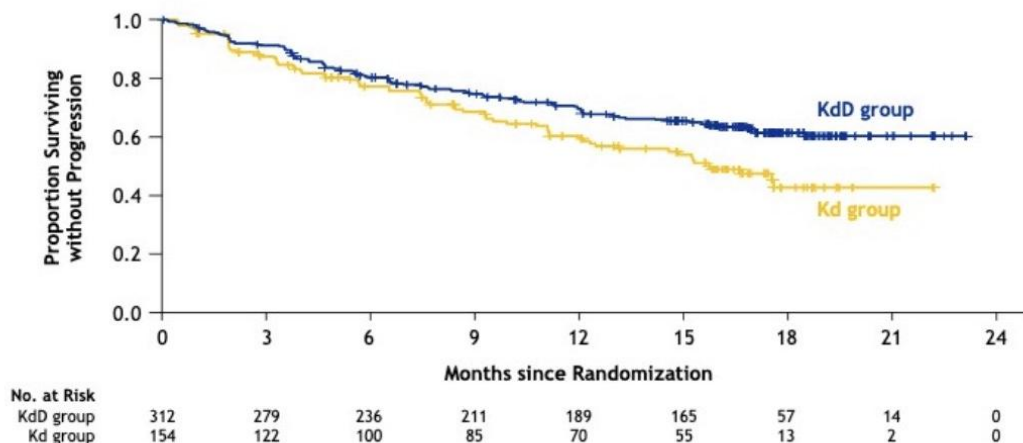
*Carfilzomib at 56 mg/m² administered twice weekly; 20 mg/m² administered on days 1 and 2 of cycle 1 only

‡The first dose of daratumumab is split over two days (8 mg/kg each).

CrCl, creatinine clearance; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LVEF, left ventricular ejection fraction; PD, progressive disease; RRMM, relapsed or refractory multiple myeloma

PFS

Primary Endpoint Met: KdD Significantly Prolonged PFS Compared With Kd



	KdD (n=312)	Kd (n=154)
Median follow-up time, months	16.9	16.3
Progression/Death, n (%)	110 (35%)	68 (44%)
Median PFS, months	NE	15.8
HR (KdD/Kd) (95% CI)	0.63 (0.46-0.85)	
p-value (1-sided)	0.0014	

Common Adverse Events

Hematologic TEAE, n (%), preferred term*	KdD (n=308)		Kd (n=153)	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
Thrombocytopenia	115 (37.3)	75 (24.4)	45 (29.4)	25 (16.3)
Anemia	101 (32.8)	51 (16.6)	48 (31.4)	22 (14.4)
Neutropenia	43 (14.0)	26 (8.4)	15 (9.8)	9 (5.9)
Lymphopenia	27 (8.8)	21 (6.8)	12 (7.8)	11 (7.2)
Nonhematologic TEAE, n (%), preferred term*				
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
Diarrhea	97 (31.5)	12 (3.9)	22 (14.4)	1 (0.7)
Hypertension	94 (30.5)	54 (17.5)	42 (27.5)	20 (13.1)
Upper respiratory tract infection	90 (29.2)	8 (2.6)	35 (22.9)	2 (1.3)
Fatigue	75 (24.4)	24 (7.8)	28 (18.3)	7 (4.6)
Dyspnea	61 (19.8)	12 (3.9)	34 (22.2)	4 (2.6)
Pneumonia	55 (17.9)	41 (13.3)	19 (12.4)	13 (8.5)

*Hematologic and nonhematologic AEs of all grades are those that occurred in $\geq 20\%$ of patients in either arm. Hematologic and nonhematologic adverse events of grade ≥ 3 or are those that occurred in $>5\%$ in either arm.

Zusammenfassung

- Längeres Progressions-freies Überleben unter Dara-Kd im Vergleich zu Kd
 - Tieferes Ansprechen mit Dara-Kd (deutl. Höhere Rate MRD-negativer Remissionen)
 - Bekanntes Nebenwirkungs-Profil, insbes. Infekte problematisch
- **Bestätigung der Wirksamkeit der Kombination Dara-Kd im Rahmen einer Phase III Studie**

Ausblick: Immuntherapien beim multiplen Myelom

Unterschiedliche Methoden mit vielversprechenden Resultaten

ADC

Antibody Drug
Conjugates

- Belantamab
Mafodotin

BiTE

Bispecific T-cell
Engager

- AMG420
- AMG701

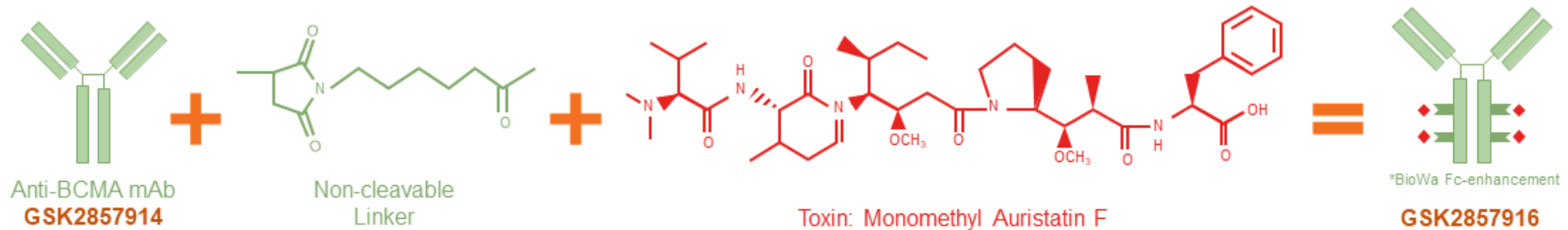
CART

CAR-T-Cells

- CARTITUDE-1
- LEGEND-2

ADC: Belantamab Mafodotin

- Anti-BCMA Antikörper
→ BCMA befindet sich an der Oberfläche pathologischer Plasmazellen
- Toxin: Monomethyl auristatin F (MMAF)
- Der Antikörper wird mit dem Toxin verbunden → so kann das Toxin zielgerichtet direkt an der Myelomzelle wirken



DREAMM-2

DREAMM-2 Study (205678):

Phase 2 study of belantamab mafodotin in MM

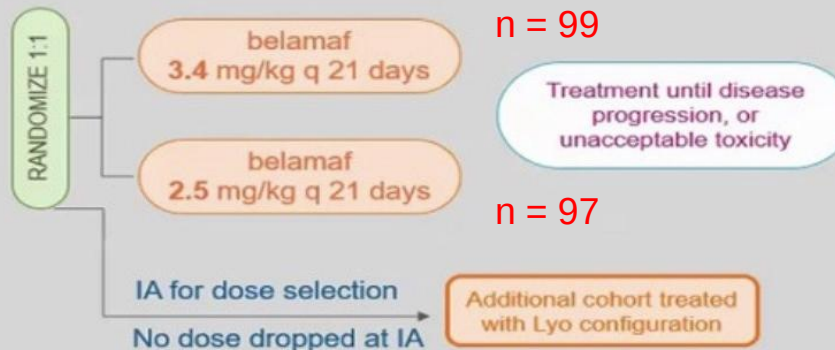
dreaMM2
Driving Excellence in Approaches to Multiple Myeloma



A two arm, open label, multi-centre study of two doses of belantamab mafodotin in the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma.

KEY INCLUSION CRITERIA:

- Confirmed diagnosis of MM
- ECOG PS 0-2
- 3 or more prior lines of anti-myeloma therapy including an IMiD, PI, and daratumumab (or another anti CD38 antibody) alone or in combination
- Failed anti CD38 antibody AND refractory to PI and IMiD
- Measurable disease



PRIMARY ENDPOINT:

IRC assessed Overall Response Rate

KEY SECONDARY ENDPOINTS:

- Efficacy: CBR, DoR, PFS, OS
- Safety
- PK, ADA
- PRO

EXPLORATORY ENDPOINT:

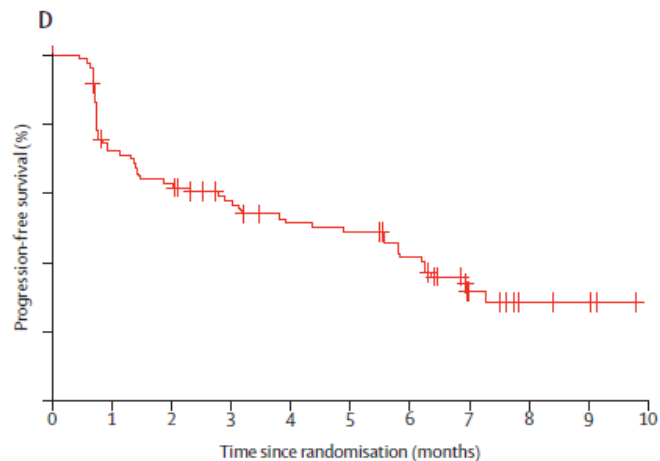
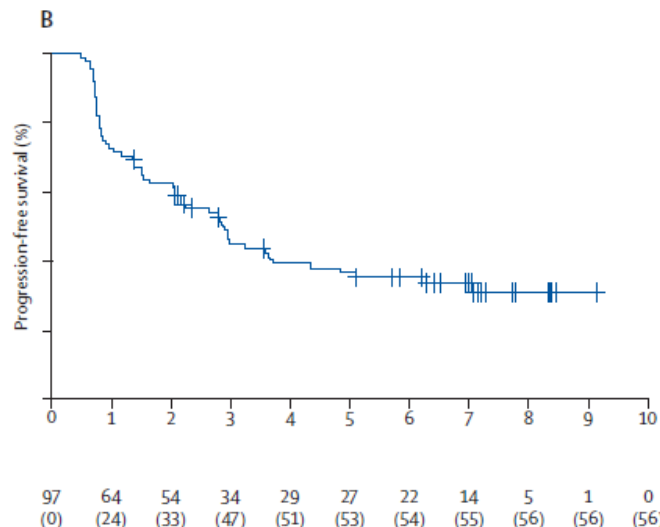
- MRD
- BCMA expression

Response

	2,5mg/kg	3,4mg/kg
ORR (%)	31	34
≥ VGPR (%)	19	20

Häufige AEs:

- Keratopathien (Augen-NW!)
- Zytopenien
- Wenig Infekte
- 2 potenziell therapieassoz. Todesfälle → Sepsis, HLH

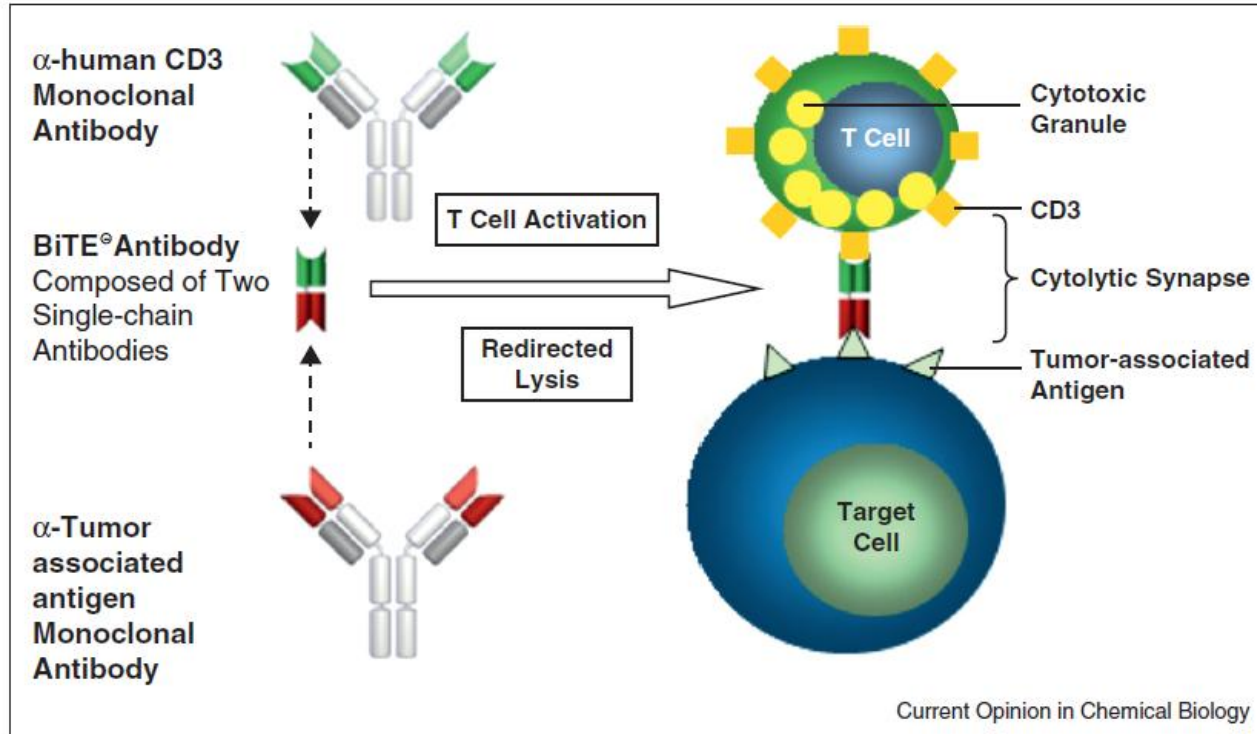


Belantamab Mafodotin: Phase III Ausblick

→ Diverse Studien geplant mit unterschiedlichen Kombination

- BelMaf vs Pom/Dex, PI/IMiD refractory
- BelMaf/Pom/Dex vs Vel/Pom/Dex, RRMM, ≥ 1 prior line
- BelMaf/Vel/Dex vs Dara/Vel/Dex, RRMM, ≥ 1 prior line
- BelMaf/VRd vs VRd, NDMM, TIE

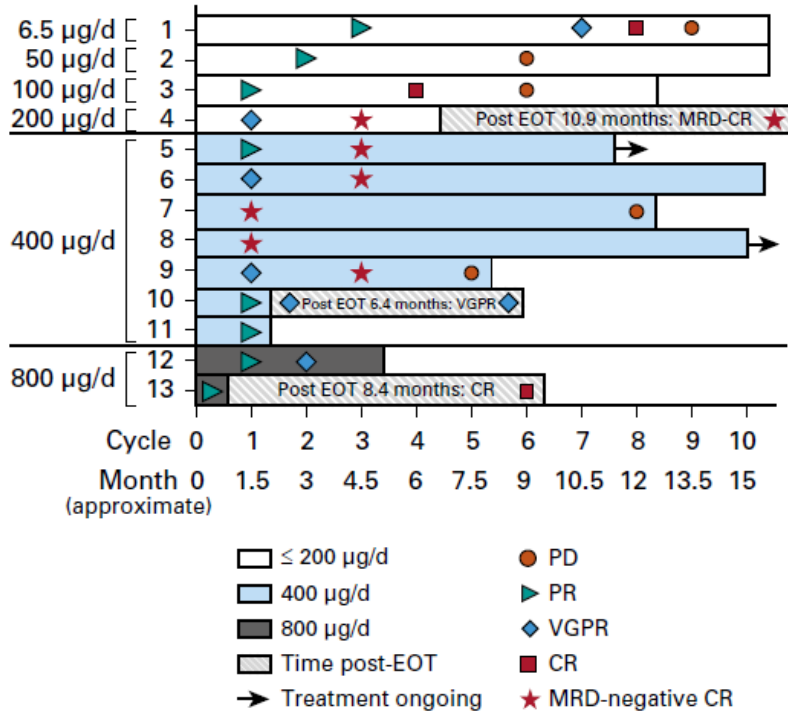
BiTE® = Bispecific T-cell engager Wirkmechanismus



Aktivierung der T-Zelle
→ Angriff der
Tumorzelle durch das
Immunsystem

Durch die zwei Teile
des BiTE® werden T-
Zelle und Tumorzelle
verbunden

AMG 420



- Vielversprechende Ergebnisse in Phase I Studie
- Schnelles Ansprechen und schnelles Erreichen der MRD-Negativität
- Kontinuierliche intravenöse Verabreichung über Pumpe notwendig → daher weitere Forschung eingestellt!

- Weiterentwickelte Substanz
- Verlängerte Halbwertszeit → keine kontinuierliche Infusion nötig
- Phase I/II laufend, noch keine Ergebnisse vorliegend

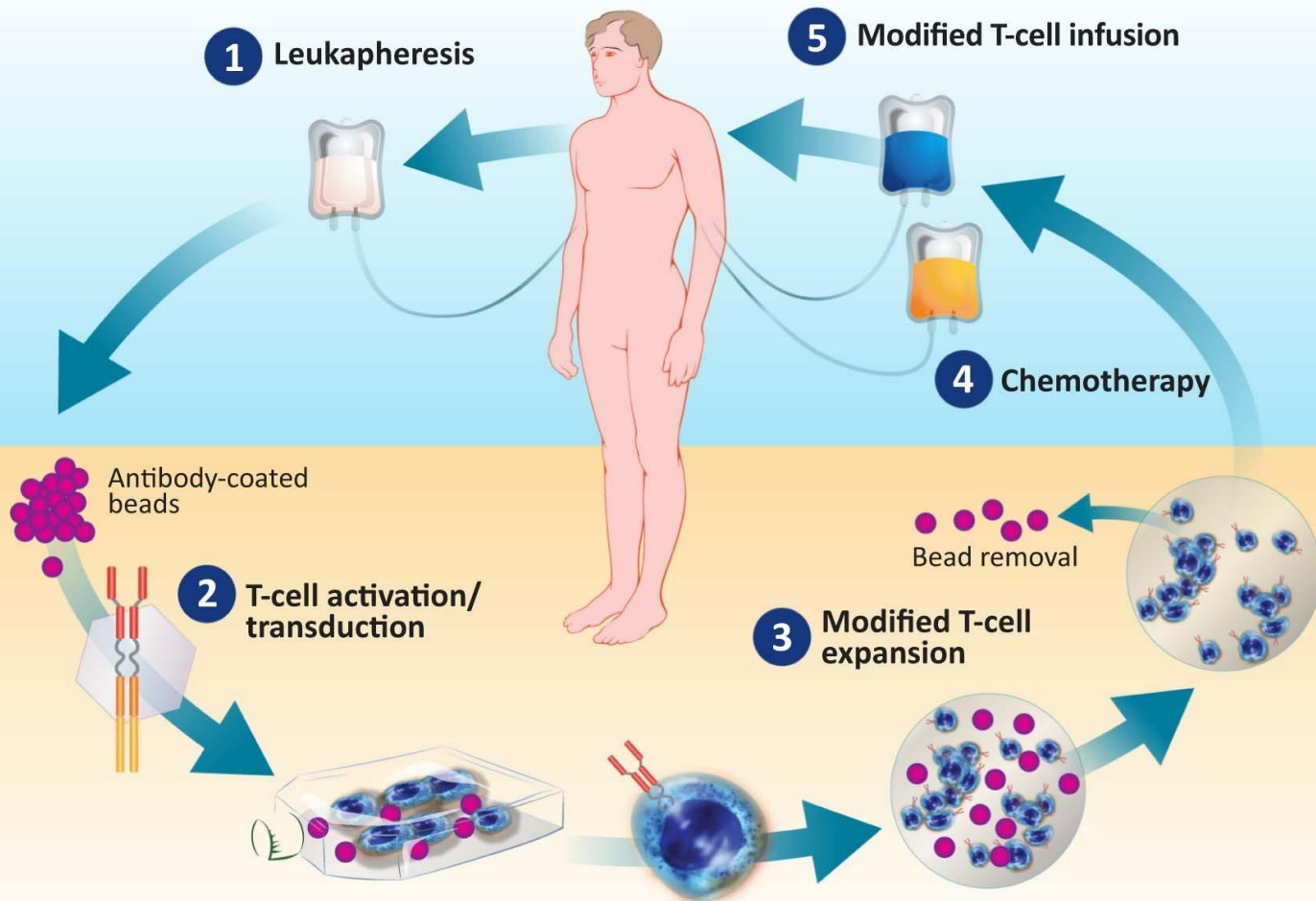
CAR-T-cells: Definition & Wirkmechanismus

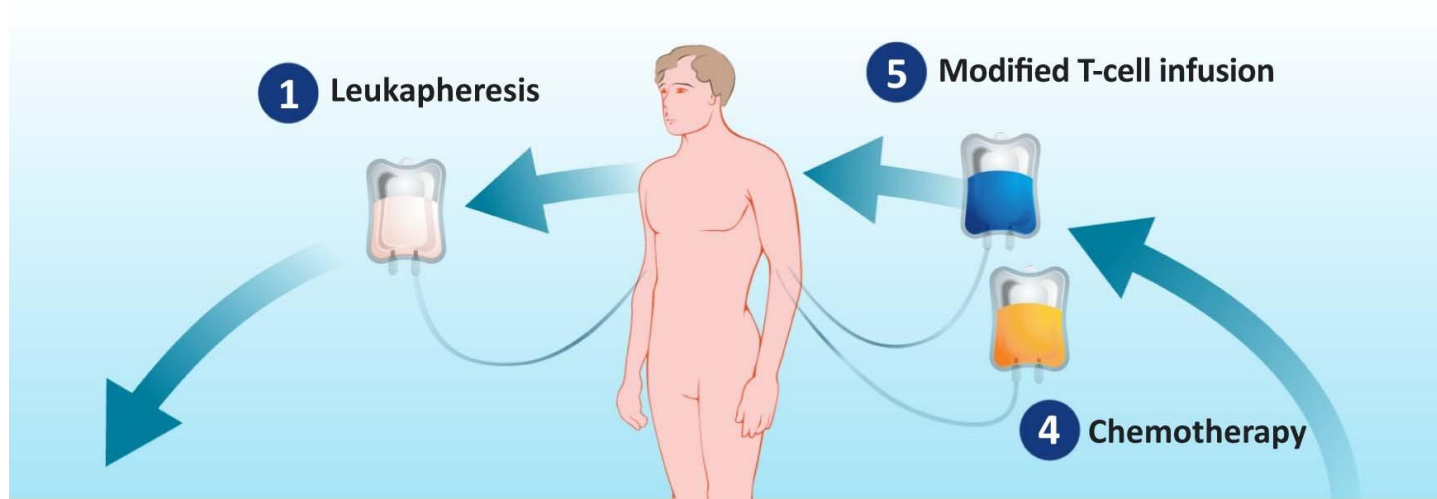
- **Chimeric Antigen Receptor T Cells**
- Gentechnologisch veränderte T-Zellen mit antigenspezifischen Rezeptoren
- Immuntherapie
- Rezeptor bindet an Oberflächenprotein der Krebszelle (z.B. BCMA) → T-Zell-Aktivierung → Vernichtung der Krebszelle



Anwendungsgebiete

- **Idealer Angriffspunkt = Oberflächenmarker, der auf Krebszellen vorhanden ist, nicht aber auf gesunden Zellen**
- Hämatologische Neoplasien (Beispiele)
 - B-Zell-Neoplasien → CD19
 - T-Zell-Neoplasien, Mb. Hodgkin → CD30
 - Multiples Myelom → BCMA
- Solide Tumore





- 1. Leukapherese (Zellentnahme):** Tagesklinisch/kurzer stationärer Aufenthalt
- 2. Chemotherapie:** lymphodepletierende Chemotherapie (Fludarabin, Cyclophosphamid)
- 3. CAR-T-Zell-Infusion:** stationäre Therapie (5A), Infusion über Beutel (Prämedikation mit Antihistaminikum, Infusion bei Raumtemperatur, innerhalb von 30 Minuten nach dem Auftauen), Monitoring

CAR-T-Zell-Infusion



Nebenwirkungen

- **CRS:** Cytokine Release Syndrome
- **Neurotoxizität**

Cytokine Release Syndrome

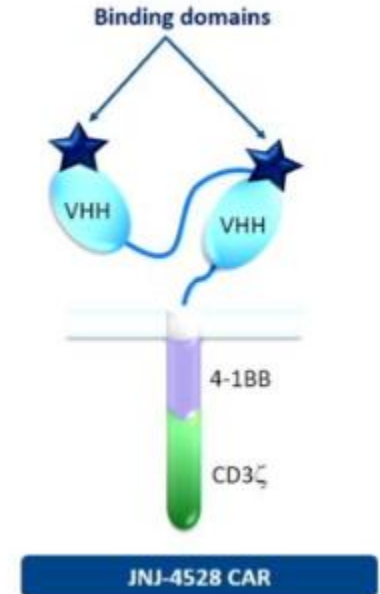
- Bild ähnlich einer schweren Infektion mit Fieber, Hypotonie, Tachykardie, Sauerstoffbedarf und verschiedenen Allgemeinsymptomen
- Häufig Aufenthalt auf der Intensivstation notwendig
- Klingt bei nahezu allen Patienten nach wenigen Tagen ab!
- Therapie: Stufentherapie mit IL6-Antikörper und Kortison

Neurotoxizität

- Verschiedenste neurologische Symptome von leichter Verwirrtheit bis hin zu Krampfanfällen und Hirnödem (selten)
- Wichtig ist vor allem das regelmäßige, mehrmals tägliche Screening auf Veränderungen, um frühzeitig reagieren zu können
- Therapie: Kortison, Krampfprophylaxe

BCMA CART

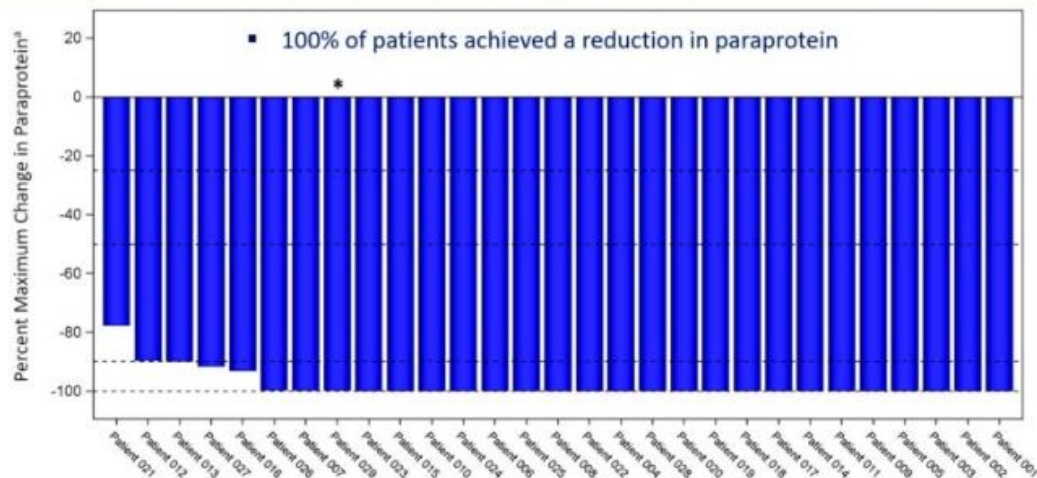
- JNJ-4528: CARTITUDE-1
 - LCAR-B38M: LEGEND-2
- Identisches CART-Konstrukt
- Vielversprechende Ergebnisse in den ersten Studien
- Folgestudien laufend (Phase II + III in China und USA)



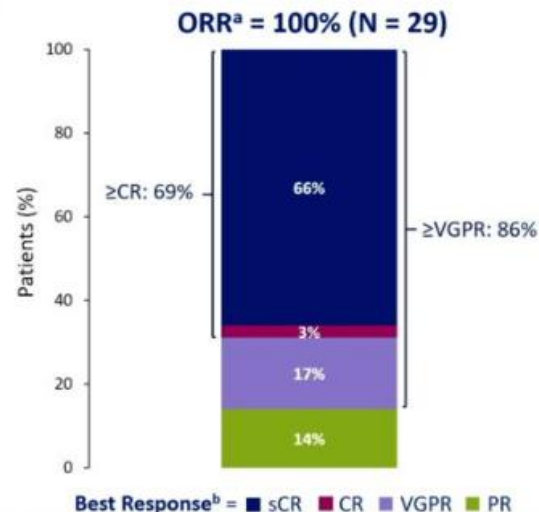
JNJ-4528: CARTITUDE-1

→ 100% Ansprechrates

CARTITUDE-1 Efficacy: Tumor Burden Reduction



*Serum M-protein, urine M-protein, or difference between involved and uninvolved free light chain (dFLC). *Bence-Jones proteinuria at baseline, with a transient response during bridging therapy; output represents dFLC value



LCAR-B38M: LEGEND-2

Efficacy



Mittlere Dauer des Ansprechens
bei Patienten, die eine komplette
Remission erreichen:
29,1 Monate

- mDOR = 27.0 mo (95% CI, 14.3–NE)
- mDOR in CR patients = 29.1 mo (95% CI, 19.9–NE)
- Median time to initial response = 1.1 mo (95% CI, 0.4–3.6)
- ORR and CR rates were similar between subgroups based on patient baseline characteristics (age, time since diagnosis, ISS, number of prior therapies, prior PI/IMiD exposure)

^aORR=PR or better; ^bMRD=MRD-negative; ^cCI=confidence interval; CR=complete response; mDOR=median duration of response; mo=months; MRD=minimal residual disease; NE=not evaluable; ORR=overall response rate;

NE=patient died of PE/ACS prior to first evaluation.

ACS=acute coronary syndrome; CI=confidence interval; CR=complete response; mDOR=median duration of response; mo=months; MRD=minimal residual disease; NE=not evaluable; ORR=overall response rate; PD=progressive disease; PE=pulmonary embolism; PR=partial response; SD=stable disease; VGPR=very good partial response.

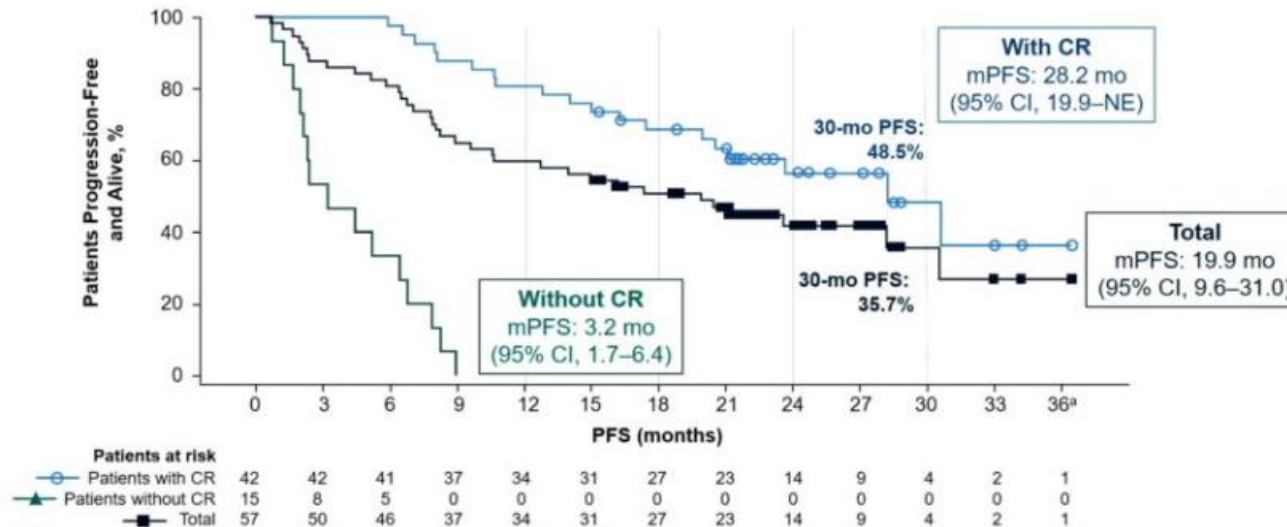
61st ASH Annual Meeting 2019, Wang, et al. Abstract #579



LCAR-B38M: LEGEND-2

Progression-Free Survival

- PFS prolonged over 2 years for patients achieving CR (median follow-up, 25 mo)

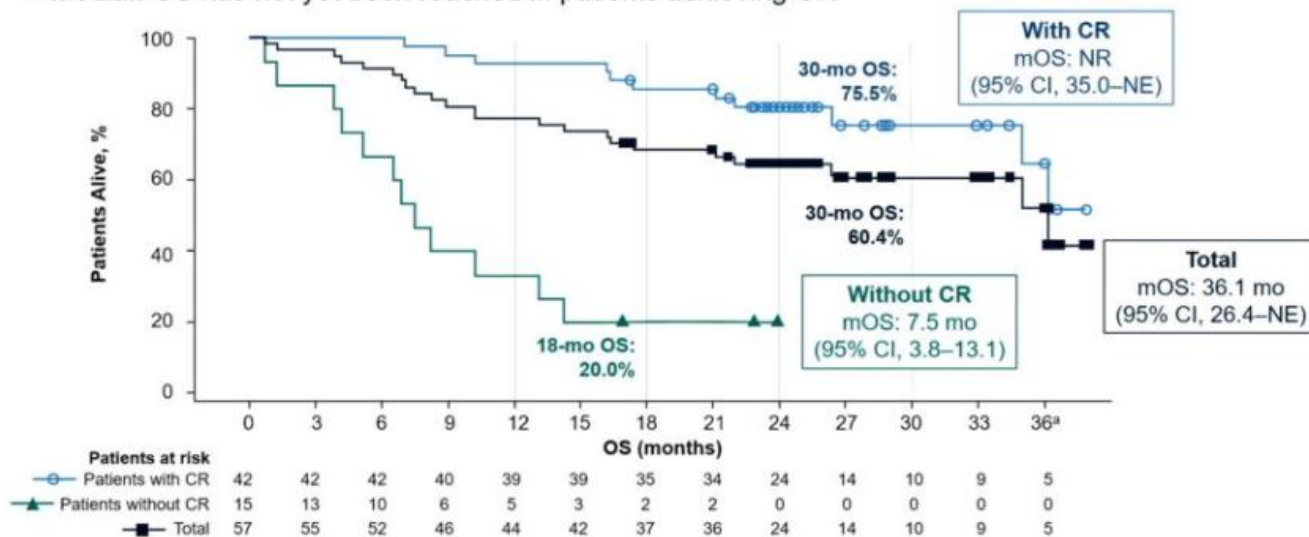


^aLongest PFS (censored) at July 31, 2019 data cut-off is 36.4 months.
mPFS=median progression-free survival; PFS=progression-free survival.

LCAR-B38M: LEGEND-2

Overall Survival

- Median OS has not yet been reached in patients achieving CR



^a censored OS (censored) at July 31, 2019; data cut-off is 37.9 months.
 mOS=median overall survival; NR=not reached; OS=overall survival.

