

11. Symposium Multiples Myelom

Neue Therapien beim Multiplen Myelom im Quervergleich

Dominik Heim

Therapiewahl

welche Therapien gibt es?

Wie können sich Myelom Betroffene sich dazu selber einen Überblick verschaffen?



Myelom.Online

MPS Myelom Patienten
Schweiz

AMM online

Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom
Online-Netzwerk für Patienten/-innen und Angehörige

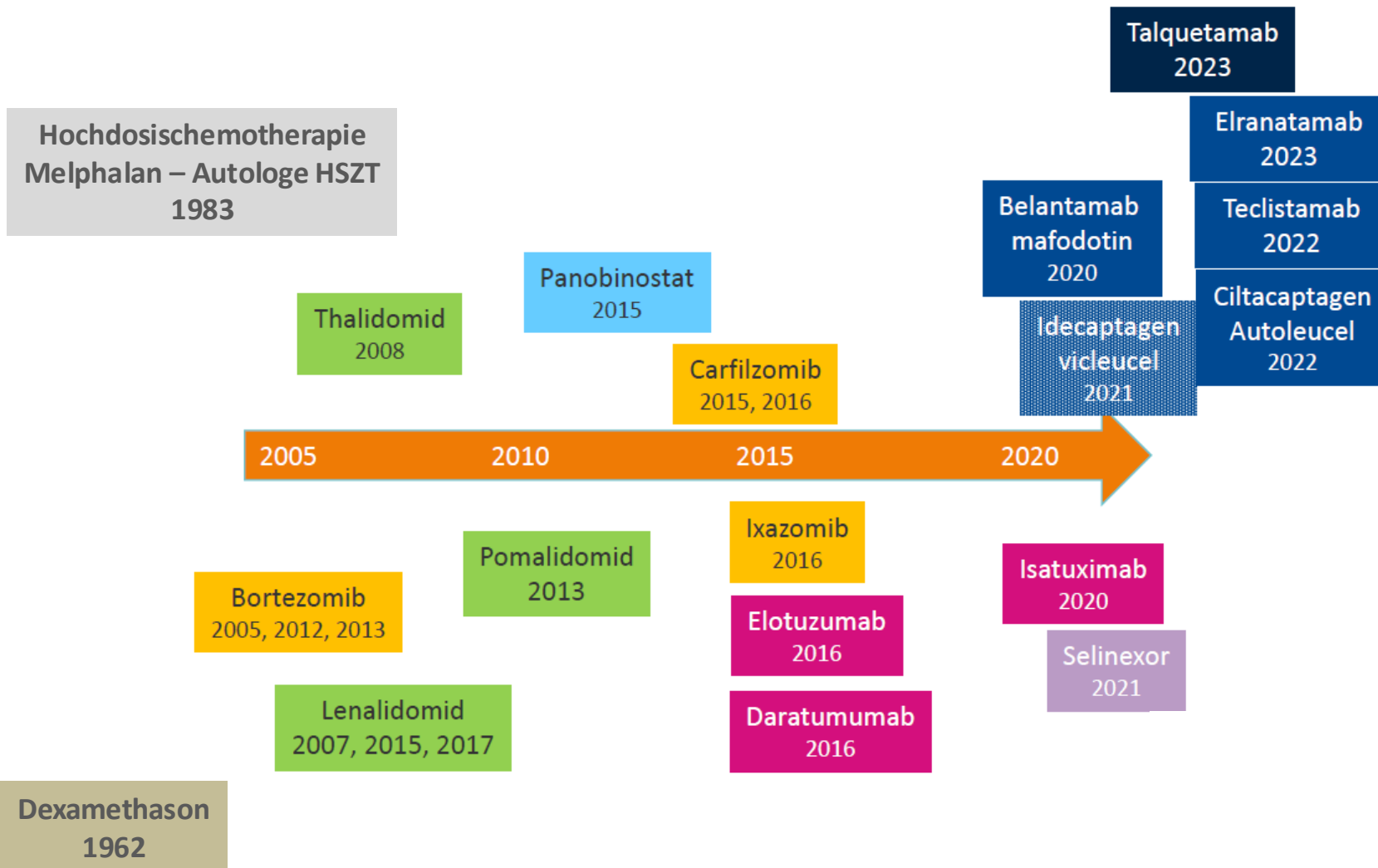


INTERNATIONAL
MYELOMA
FOUNDATION



Therapiewahl

welche Therapien gibt es?



Therapiewahl

was beeinflusst die Wahl die Therapie?

Welche Kriterien sind bei der Wahl der „richtigen“ Therapie zu beachten?

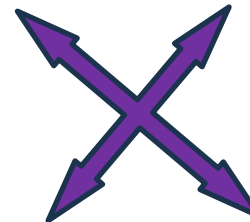
Kann der **Patient** zur Therapiewahl einen Beitrag leisten oder sogar **selbst entscheiden**?

Wirksamkeit

- Daten von internationalen, randomisierten Studien

Verträglichkeit

- Studien, Erfahrungen
- Individuell: Neuropathie, Herz, Niere



Patient

Zulassung – Verfügbarkeit

- Swissmedic Zulassung, Spezialitätenliste
- Artikel 71 KVV (Vergütung von Arzneimitteln im Einzelfall)

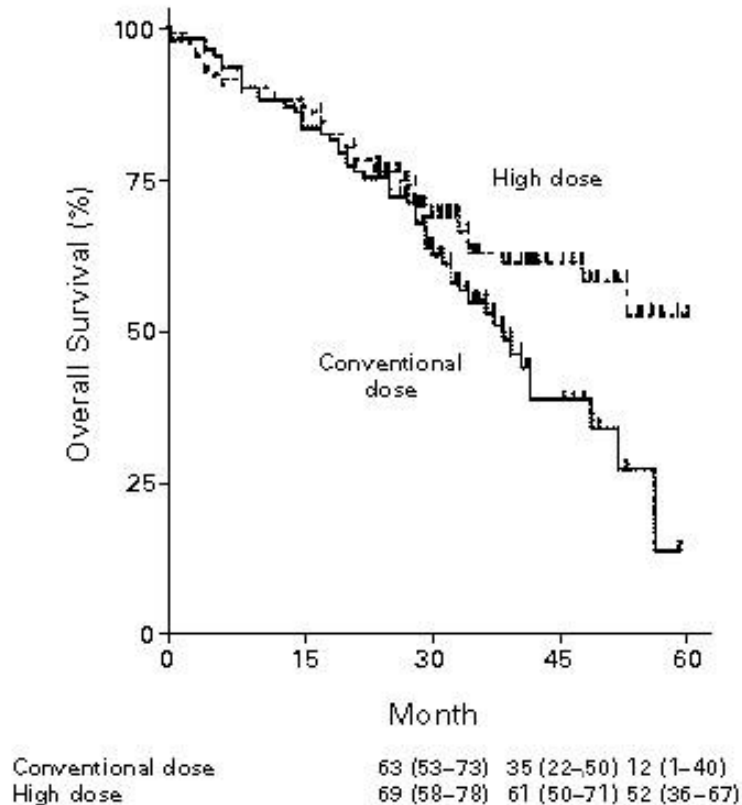
Therapiewahl

Braucht es die Hochdosistherapie mit Stammzellentransplantation noch?

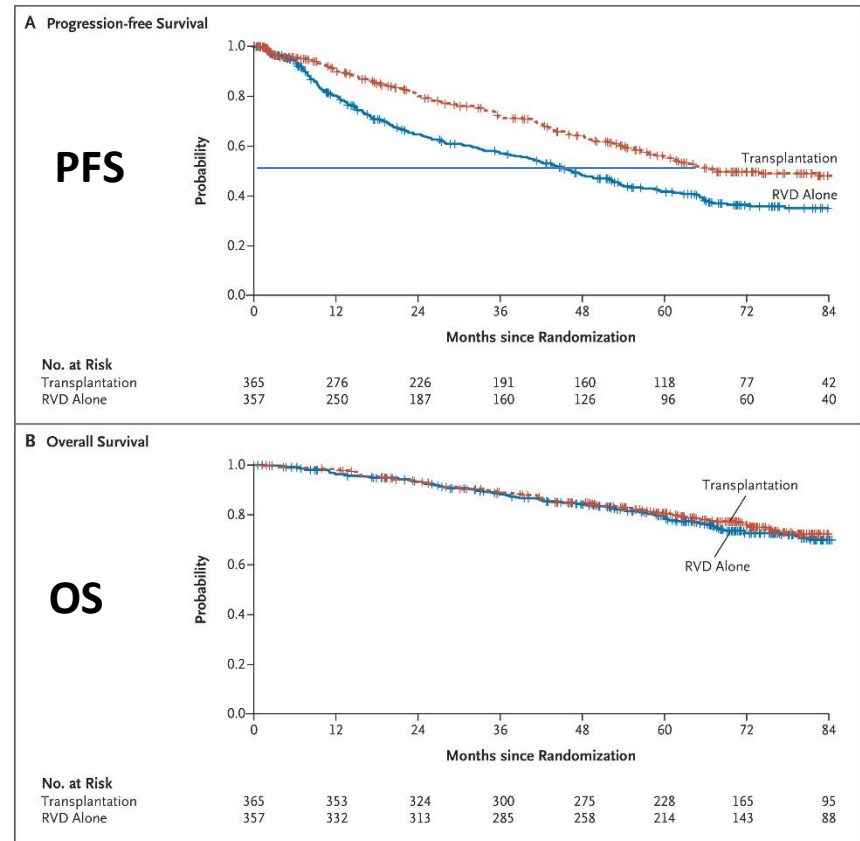
Die Hochdosis-Melphalanbehandlung mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) führt auch in der Ära neuer Arzneimittel in der Erstlinientherapie zu

- einer Erhöhung der Rate kompletter Remissionen,
- einer Erhöhung der Rate der Rate anhaltender MRD-negativer Remissionen,
- zu einer Verbesserung der Ansprechtiefe,
- und zu einem längeren Progressionsfreien Überleben

Transplantieren oder nicht?



IFM90 Studie; NEJM 1996

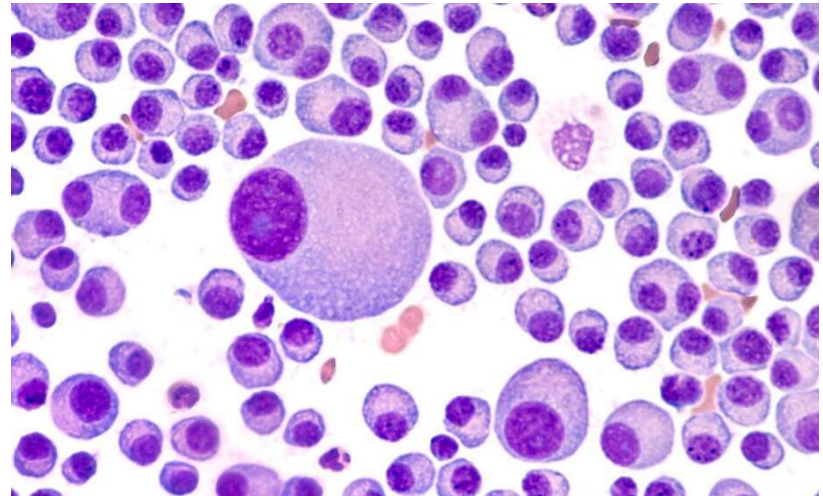


Determination Studie; NEJM 2022

VRDx3 – HDM+ASCT – VRDx2 – Len Erhaltung
VRDx6 – Len Erhaltung

Wie kann ein Rezidiv erkannt werden?

- Rezidiv klinisch
 - CRAB-Symptomatik
 - Plasmozytom
- Rezidiv Biochemisch/Bildgebung
 - M-Protein Serum oder Urin
 - Plasmazellen im KM
 - Osteolysen, «focal lesions»
 - Hypercalcämie
 - Plasmozytom



IMWG Response-Kriterien

Kriterien	Merkmale
sCR (alle)	M-Protein in Serum und Urin nicht nachweisbar, freie LK Quotient normalisiert, Plasmazellen im KM < 5%, keine klonalen Plasmazellen nachweisbar (Immunhistochemie), keine Weichteilmanifestationen
Komplette remission (CR)	M-Protein in Serum und Urin nicht nachweisbar, Plasmazellen im KM < 5%
VGPR (alle)	Im Serum >90% Reduktion M-Protein, und < 100mg/24h im Urin
Partielle Remission (PR)	≥ 50% Reduktion im Serum und ≥ 90% Reduktion im Urin oder < 200 mg/24h im Urin, > 50 % Reduktion der Differenz FLK, > 50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie > 30% und falls M-Protein und FLC Quotient nicht bestimmbar, > 50 % Reduktion falls Weichteilmanifestation
SD	weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt
Rezidiv	Nachweis von M-Protein im Serum oder Urin Nachweis von >5% Plasmazellen im KM Nachweis Plasmozytom, Osteolysen, Hypercalcemie etc.
PD (mind. 1)	≥ 25% Anstieg im Serum und absolut ≥ 0,5 g/dl und/oder ≥ 25% Anstieg im Urin oder absolut ≥ 200 mg/24h, ≥ 25% Anstieg der Differenz der freien Leichtketten (dFLC) im Serum, absolut um mindestens 100mg, > 25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad und absolut ≥ 10%
Refraktarität	Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende

Was passiert nun konkret, wenn ein Rezidiv festgestellt wird

Rezidiv: Zeitpunkt des Therapiebeginns

Patienten mit einem klinischen Relapse sollten sofort behandelt werden

Clinical relapse:

direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (MDE)

- hypercalcemia
- renal dysfunction
- anemia
- lytic bone lesions (CRAB)
- other manifestations attributable to myeloma
 - extramedullary disease
 - central nervous system myeloma

Biochemisches Rezidiv: wann behandeln

defined by IMWG criteria as a rise in serum or urine paraprotein
in the absence of clinical signs or symptoms of myeloma

Patienten mit Hoch-Risiko Myelom

- Hoch Risiko Zytogenetik
- Früher Rückfall
- Extramedulläre Krankheit
- Rascher Anstieg der Myelom Marker

sollten sofort behandelt werden

Patienten mit Standard-Risiko Myelom

Ev. erneute KM-Punktion und Zytogenetik.

**Engmaschige Überwachung bei Patienten mit
langsamer, asymptomatischer Progression**

Wie entscheiden wir: Faktoren welche die Therapiewahl beeinflussen

Krankheitsbezogene Faktoren

- **Art des Rückfalls**
Indolent vs. aggressiv
- **Genetische Risikostratifizierung**
Genetik bei Diagnose/Relapse
- **Tumor»load«**
hoch vs. tief
- **ISS Staging**

Patientenbezogene Faktoren

- **Niereninsuffizienz:**
 - Myelombedingt/Komorbidität
- **Zytopenien**
 - Häufig bei RRMM
- **Komorbidität/Gebrechlichkeit**
- **Patienten Präferenz**
 - «Einfachheit», Mobilität, Soziale Faktoren, Patienten Ziele

Wie entscheiden wir:

Faktoren welche bei der Therapiewahl zu berücksichtigen sind

Vorhergegangene Behandlungen

- **Sensitivität versus Resistenz**
- **Toxizität bei früheren Behandlungen**
 - Neuropathie
 - Kardiale Toxizität
 - Zytopenien
 - COPD (Daratumumab)
 - DVT/PE: Antikoagulation bei IMiDs
- **Tiefe und Dauer des Ansprechens auf frühere Therapien**

Nooka AK et al. Blood. 2015; 125

Palumbo A et al., NEJM 2011;364

Palumbo A et al., Blood 2011; 118

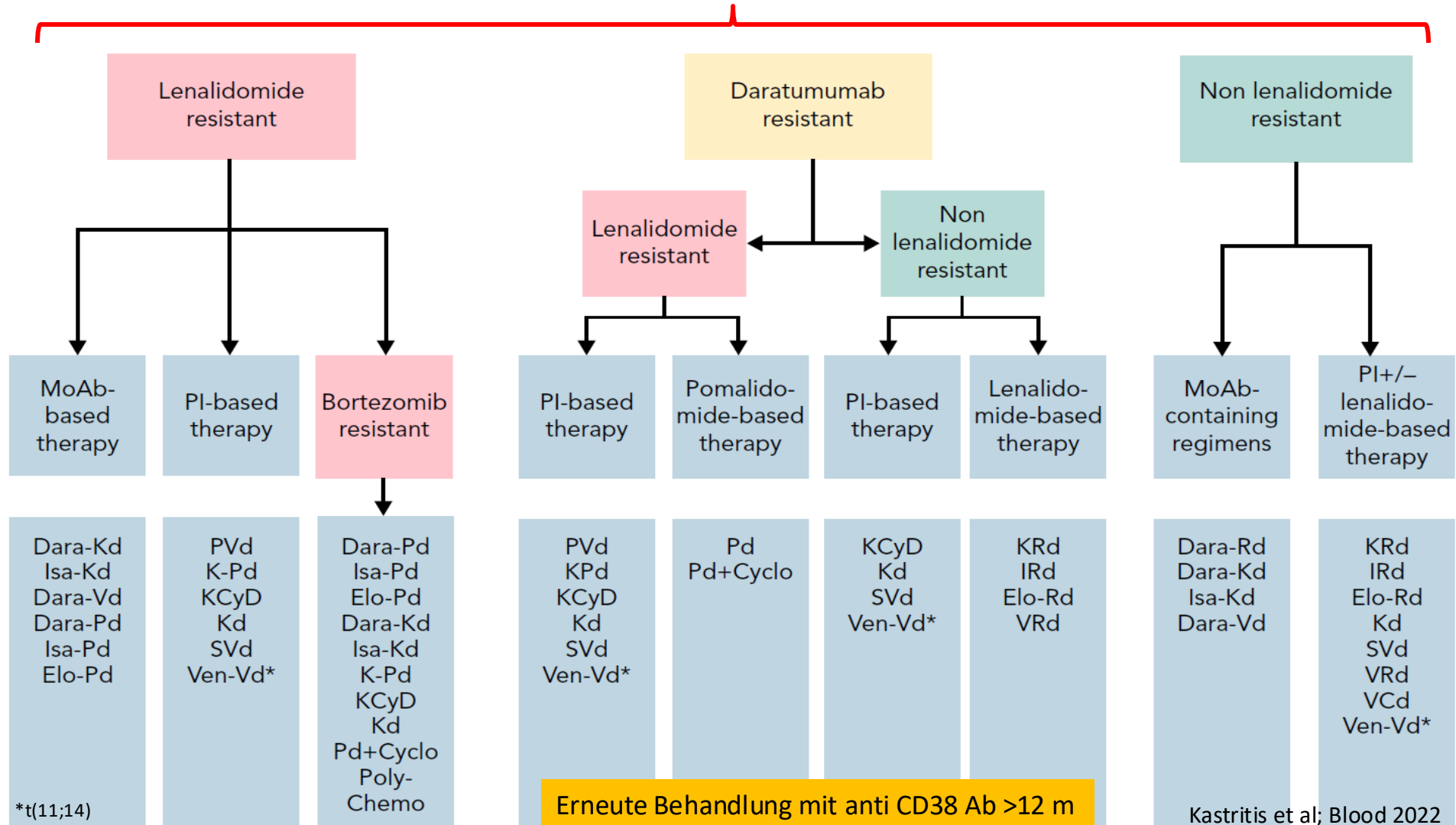
Orlowski RZ Clin Cancer Res 2016;22

**Welche Therapiemöglichkeiten kommen für eine
Folgetherapie in Betracht und welche werden am
meisten eingesetzt?**

Welche sind allenfalls noch nicht zugelassen?

2. Therapielinie

Elranatamab



allo transplant in young fit with high risk mm

(2nd auto transplant if > 48 m remission)

3. ff Therapielinie

CILTA-CEL IDE-CEL

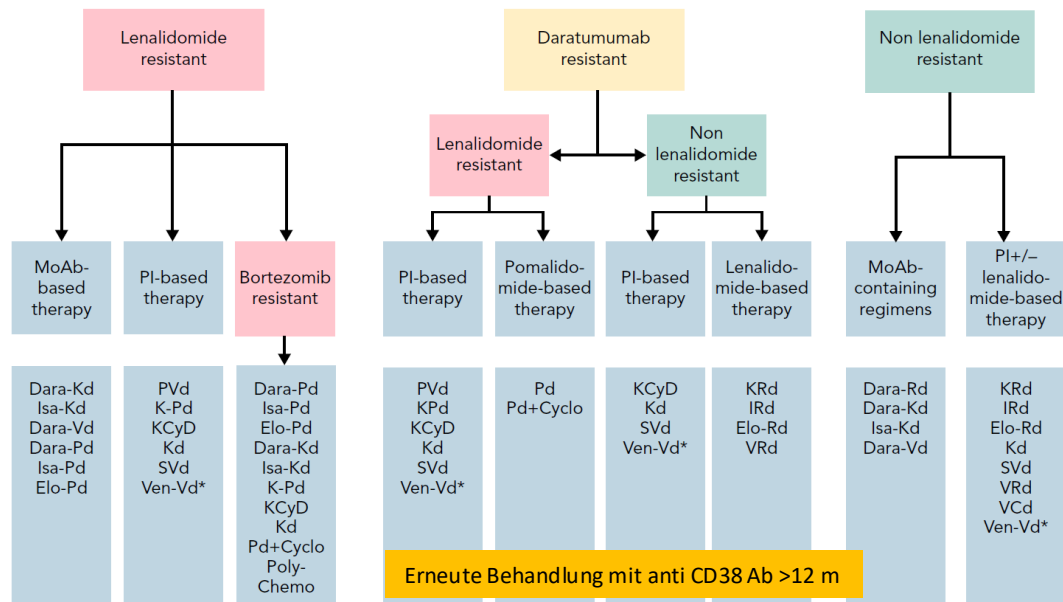
Generell: Wähle die wirksamste Therapie

Wenn möglich: CAR-T Zelltherapie
Vor bispezifischen Antikörpern

Teclistamab (ab 4. Linie)

Talquetamab (ab 4. Linie)

Elranatamab



*t(11;14)

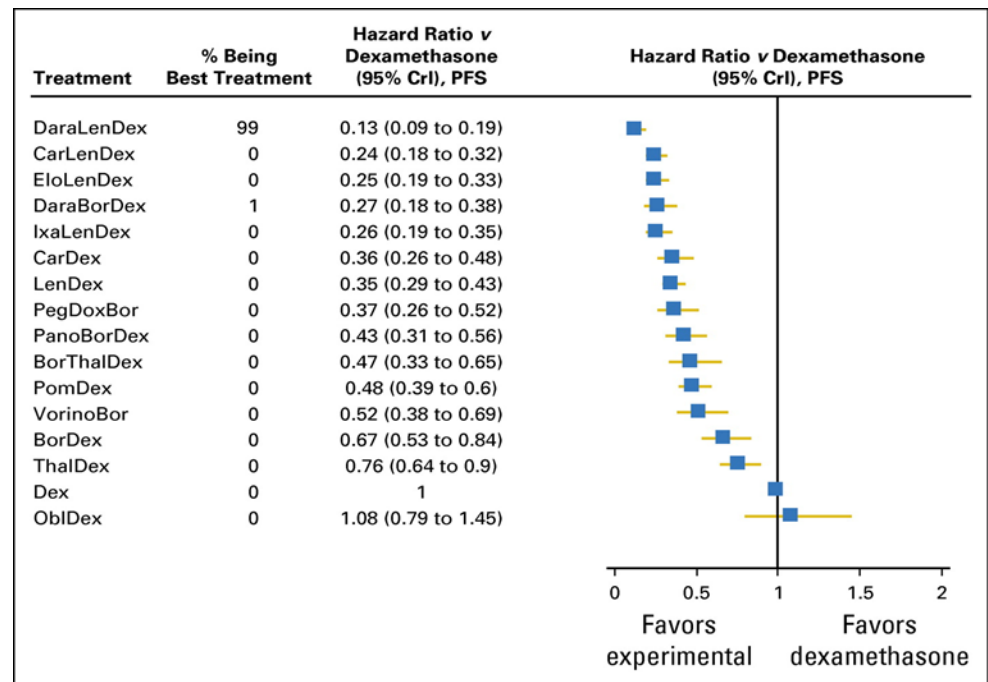
Kastritis et al; Blood 2022

**Stimmt es,
dass Kombinationen von Medikamenten (zB DVRd) einen
besseren Erfolg für eine Remission garantieren,
oder können Monotherapien ebenfalls erfolgreich sein?**

Stimmt für die «konventionellen» Myelom Medikamente

**Noch unklar für die neuen
Immuntherapien**

- **Bispezifische Antikörper**
- **CAR-T**



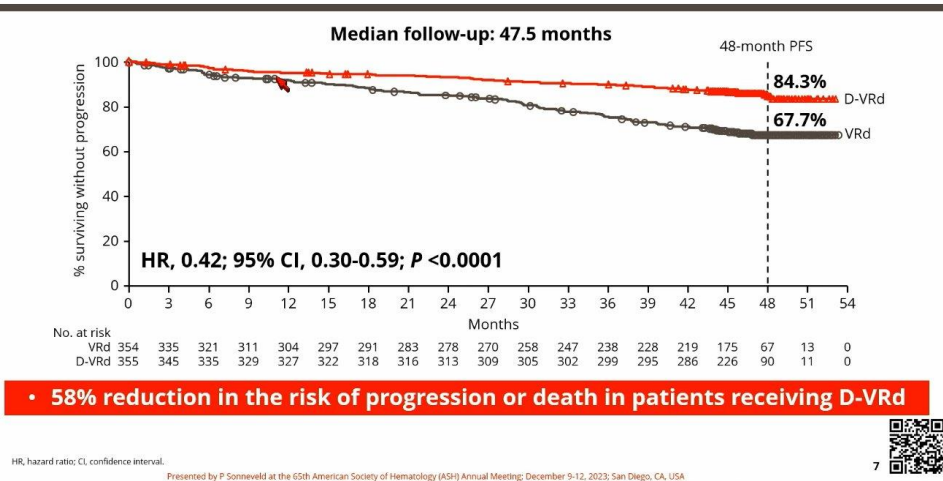
Ist Dara-VRd (Darzalex, Velcade, Revlimid, Dexamethason) besser als VRD?

Quadruplet Therapie

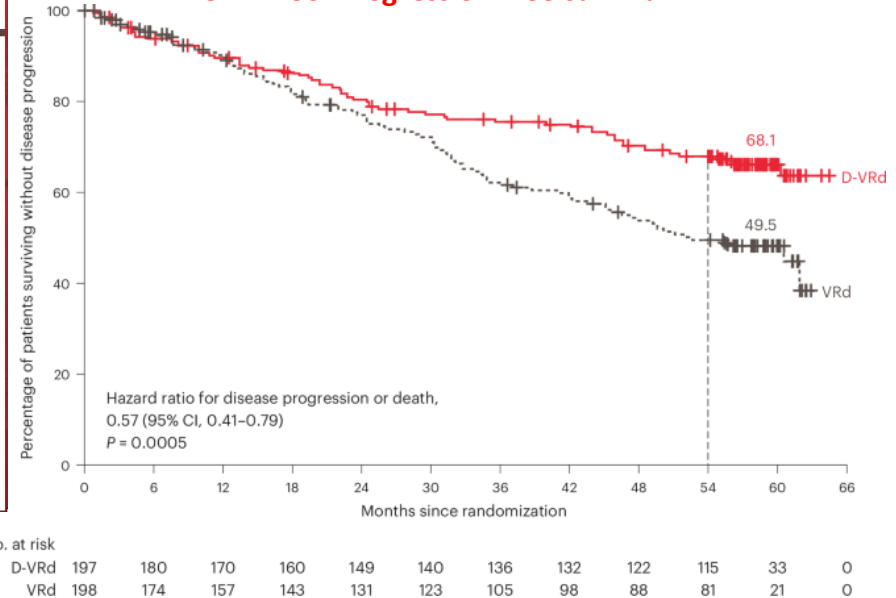
Mit Transplantation

Ohne Transplantation

PERSEUS: Progression-free Survival



CEPHEUS: Progression-free survival



18 years

Projected median PFS

> 10 years

Aktuell verursacht das neue Medikament

Belantamab Mafodotin erhebliches Aufsehen.

Können Sie kurz erklären, worum es bei dieser Therapie geht?

Anschlussfrage: Werden die diesbezüglichen DREAMM Studien 7 und 8 auch in der CH verfolgt? Wie steht es mit einer Zulassung in der CH?

Konkrete Détailfragen zu Belantamab Mafodotin:

Treten bei der Anwendung erhebliche **Sehstörungen** auf?

Ist die Therapie BVd (Belantamab, Velcade, Dexamethason) wirklich signifikant besser als DVd (Daratumumab, Velcade, Dexamethason) (DREAMM 7)?

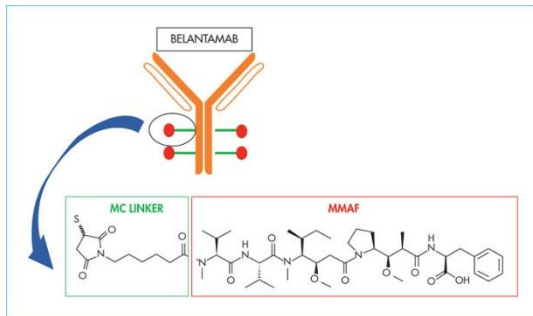
Ist die Therapie BPd (Belantamab, Pomalidomid, Dexamethason) wirklich signifikant besser als PVd (Pomalidomid, Velcade, Dexamethason) (DREAMM 8)?

Belantamab Mafodotin

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Antibody drug conjugate

Antikörper gegen BCMA

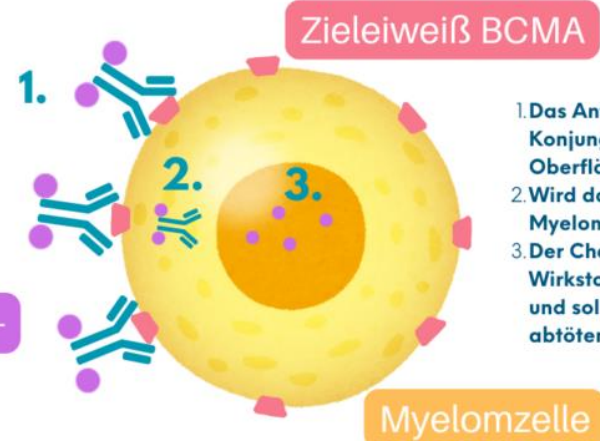


Wirkmechanismus

Belantamab Mafodotin als
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)



Chemotherapie-
Wirkstoff



1. Das Antikörper-Wirkstoff Konjugat heftet sich an die Oberfläche der Krebszelle
2. Wird dann in die Myelomzelle aufgenommen
3. Der Chemotherapie-Wirkstoff wird freigesetzt und soll die Krebszelle abtöten

DREAMM 2 Studie:
Belantamab Monotherapie
Zulassung in der CH 2022
in 5. Therapielinie

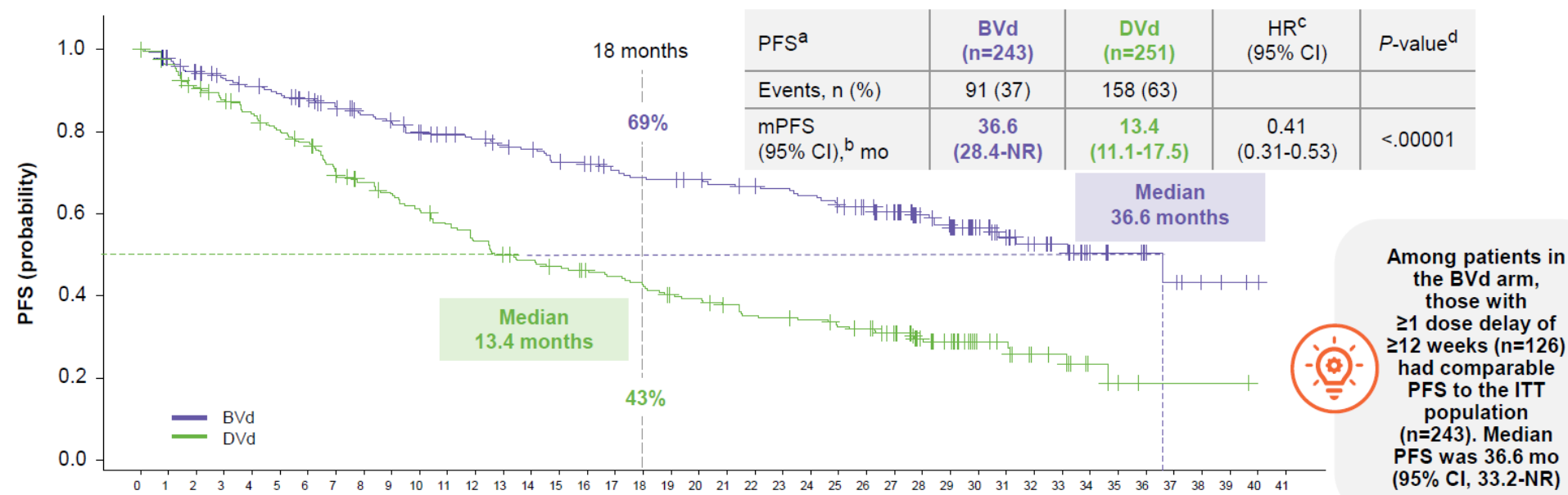
DREAMM 3 Studie:
Belantamab vs PomDex: nicht besser
Medikament vom Markt genommen 2023

DREAMM 7 Studie

Prior treatments, n (%)	ITT population	
	BVd (N=243)	DVd (N=251)
Prior LOT		
1	125 (51)	125 (50)
2 or 3	88 (36)	99 (39)
4+	30 (12)	27 (11)
Prior PI	218 (90)	216 (86)
Prior bortezomib	210 (86)	211 (84)
Prior IMiD	198 (81)	216 (86)
Prior thalidomide	121 (50)	144 (57)
Prior lenalidomide	127 (52)	130 (52)
Refractory to lenalidomide	79 (33)	87 (35)
Prior daratumumab	3 (1)	4 (2)
Prior ASCT	164 (67)	173 (69)

Arm A (BVd) ¹	Belantamab mafodotin IV 2.5 mg/kg Q3W + Bortezomib 1.3 mg/m ² SC on days 1,4,8, and 11 of cycles 1-8 (21-day cycle) + Dexamethasone 20 mg ^a on the day of, and day after bortezomib for cycles 1-8	Belantamab mafodotin monotherapy IV 2.5 mg/kg Q3W
	Daratumumab IV 16 mg/kg cycles 1-3; Q1W and cycles 4-8; Q3W + Bortezomib 1.3 mg/m ² SC on days 1,4,8, and 11 of cycles 1-8 (21-day cycle) + Dexamethasone 20 mg ^a on the day of, and day after bortezomib for cycles 1-8	Daratumumab monotherapy IV 16 mg/kg Q4W

► DREAMM-7: progression-free survival

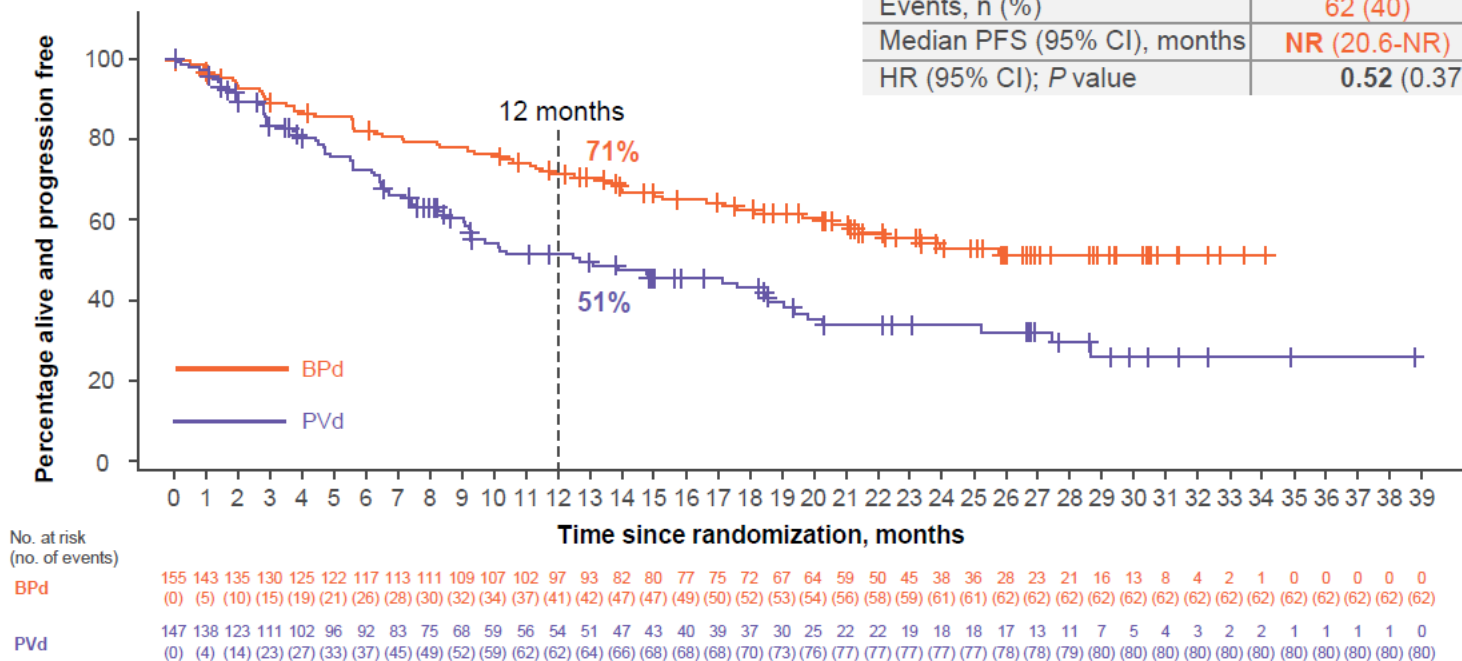


DREAMM 8 Studie

Prior treatments, n (%)	ITT population			
	BPd (N=155)		PVd (N=147)	
Prior LOT				
1	82 (53)		77 (52)	
2 or 3	54 (35)		48 (33)	
≥4	19 (12)		22 (15)	
Prior ASCT	99 (64)		82 (56)	
Prior treatment	Exposed	Refractory	Exposed	Refractory
Prior proteasome inhibitor	140 (90)	40 (26)	136 (93)	35 (24)
Bortezomib	134 (86)	16 (10)	130 (88)	8 (5)
Carfilzomib	34 (22)	18 (12)	37 (25)	23 (16)
Ixazomib	11 (7)	8 (5)	15 (10)	11 (7)
Prior immunomodulatory drug ^a	155 (100)	127 (82)	147 (100)	111 (76)
Lenalidomide	155 (100)	125 (81)	147 (100)	111 (76)
Thalidomide	49 (32)	9 (6)	48 (33)	6 (4)
Prior anti-CD38 monoclonal antibody ^b	38 (25)	35 (23)	42 (29)	36 (24)
Daratumumab	36 (23)	33 (21)	39 (27)	34 (23)
Isatuximab	2 (1)	2 (1)	3 (2)	2 (1)

BPd (Q4W)	Belantamab mafodotin
	2.5 mg/kg IV (cycle 1) then 1.9 mg/kg IV Q4W from cycle 2 onward
	+
PVd (Q3W)	Pomalidomide 4 mg orally on days 1-21 (28-day cycles)
	+
	Dexamethasone 40 mg ^a on days 1, 8, 15, and 22
BPd (Q4W)	Bortezomib
	1.3 mg/m ² SC on days 1, 4, 8, and 11 of cycles 1-8 then days 1 and 8 (21-day cycles)
	+
PVd (Q3W)	Pomalidomide 4 mg orally on days 1-14 (21-day cycles)
	+
	Dexamethasone 20 mg on the day of and day after bortezomib

Progression-free survival outcomes



PFS	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Events, n (%)	62 (40)	80 (54)
Median PFS (95% CI), months	NR (20.6-NR)	12.7 (9.1-18.5)
HR (95% CI); P value	0.52 (0.37-0.73); <.001	

Belantamab Sehstörungen

► Bilateral worsening in best corrected visual acuity

20/20



20/50



20/200



Reprinted from Shi C, et al. *bioRxiv*. 2018;doi:doi.org/10.1101/328443. Copyright © 2018 the Author.

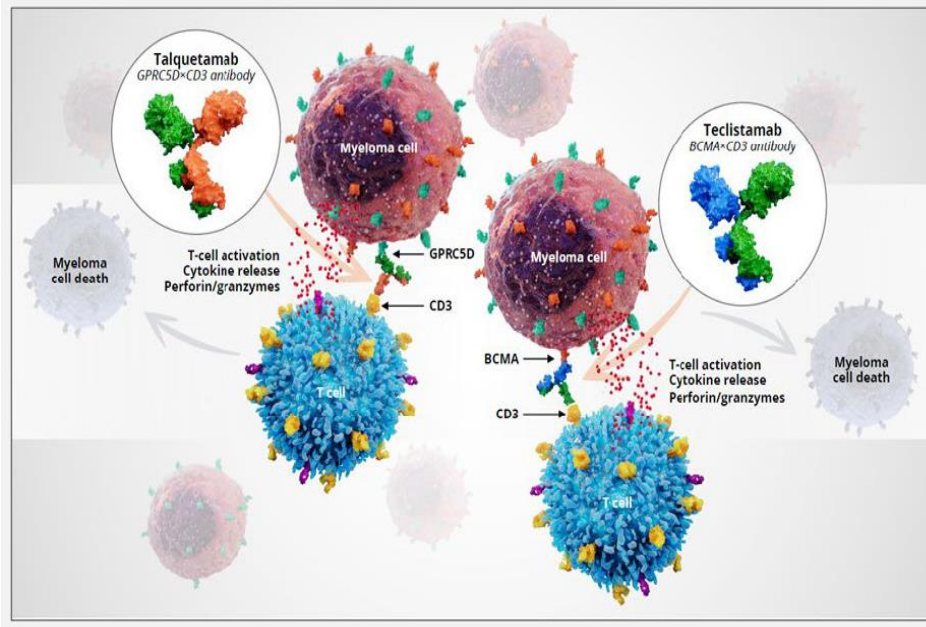
BPd	Bilateral worsening of BCVA in patients with normal baseline of (20/25 or better)	
	20/50 or worse ^a	20/200 or worse ^a
Patients, n/N (%)	51/150 (34)	2/150 (1)
Time to onset of first event, median (range), days	112 (28-761)	351 (29-673)
Time to resolution of first event to normal baseline, median (range), days ^{b,c}	57 (14-451)	NA ^d
Time to improvement of first event, median (range), days ^e	29 (7-196)	25.5 (22-29)
First event resolved to normal baseline, n/N (%) ^c	43/51 (84)	1/2 (50)
First event improved, n/N (%) ^e	47/51 (92)	2/2 (100)
Follow-up ended with event ongoing, n/N (%) ^{c,f}	4/51 (8)	1/2 (50)



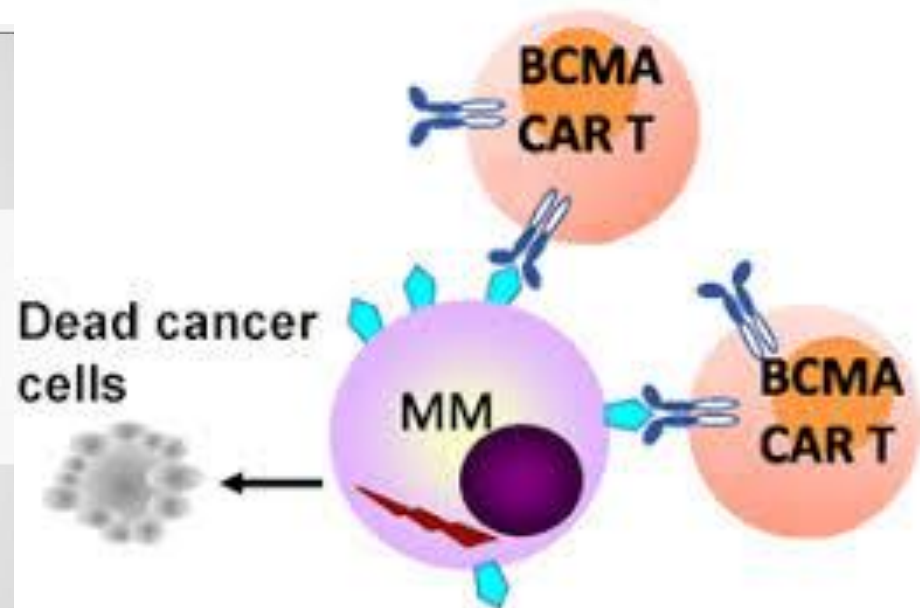
Visual acuity changes that could affect activities of daily living were reversible in most patients

Bei Folgetherapien kommen schnell mal die **Antikörper- und CAR-T Zelltherapien** aufs Tapet. Was sind die Unterschiede dieser beiden Therapiearten?

Bispezifische Antikörper



CAR-T Zellen



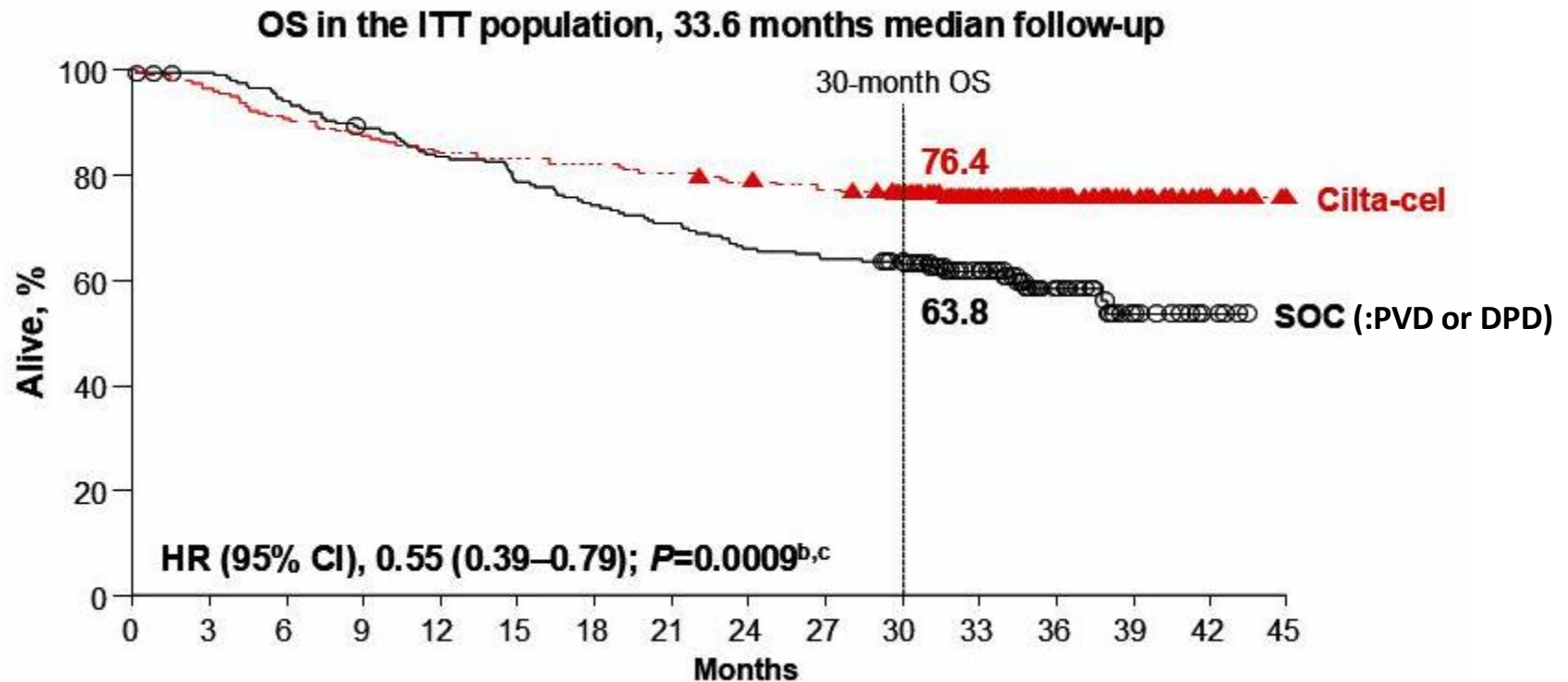
Gehen wir zur CAR – T Zelltherapie:
Wie ist der **aktuelle Stand betreffend deren Zulassung**
(swissmedic**) und der Anwendung bei Myelom Patienten**
in der CH?

	CARVYKTI	ABECMA
3. Linie	IMiD, PI, Anti-CD38 + Lenalidomid Refraktär	IMiD, PI, Anti-CD38 + Progredienz unter Therapie oder <60 Tage nach Therapie
4. Linie	IMiD, PI, Anti-CD38 + Progredienz zur letzten Therapie	IMiD, PI, Anti-CD38 + Progredienz zur letzten Therapie

Gehen wir zur CAR – T Zelltherapie: Diese Therapie hat grosse Hoffnungen bei Myelom Patienten geweckt.

Ist diese Hoffnung berechtigt bzw begründet?

CARTITUDE-4



Popat et al: Cilta-Cal vs SoC in Len-refractory MM after 1-3 lines of therapy. ASH Meeting 2024

San-Miguel et al: Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. NEJM 2023

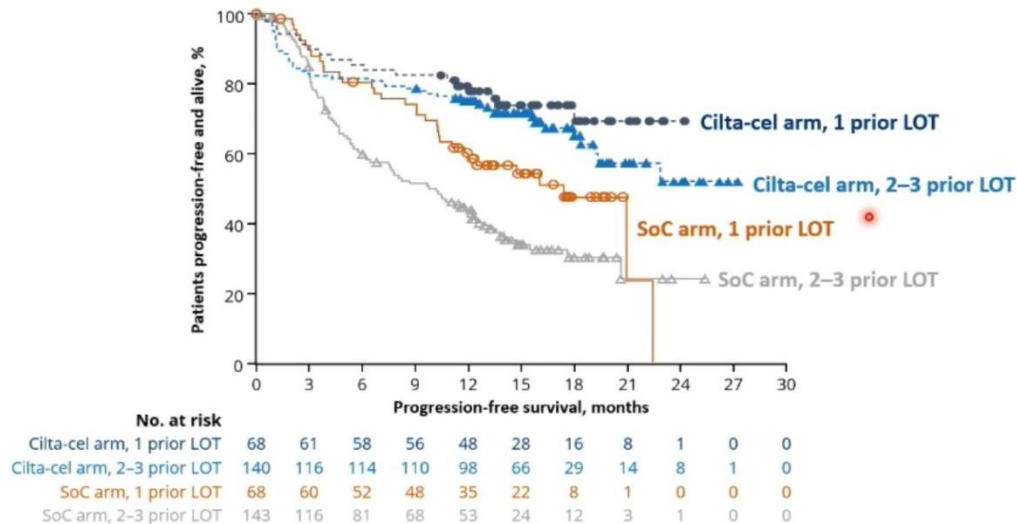
Gehen wir zur CAR – T Zelltherapie: Diese Therapie hat grosse Hoffnungen bei Myelom Patienten geweckt.

Ist diese Hoffnung berechtigt bzw begründet?

CARTITUDE-4: PFS by number of prior lines of therapy¹

- Cilta-cel improved PFS vs SoC, whether patients had 1 or 2–3 prior LOT

Progression-free survival by treatment and number of prior lines in the ITT set



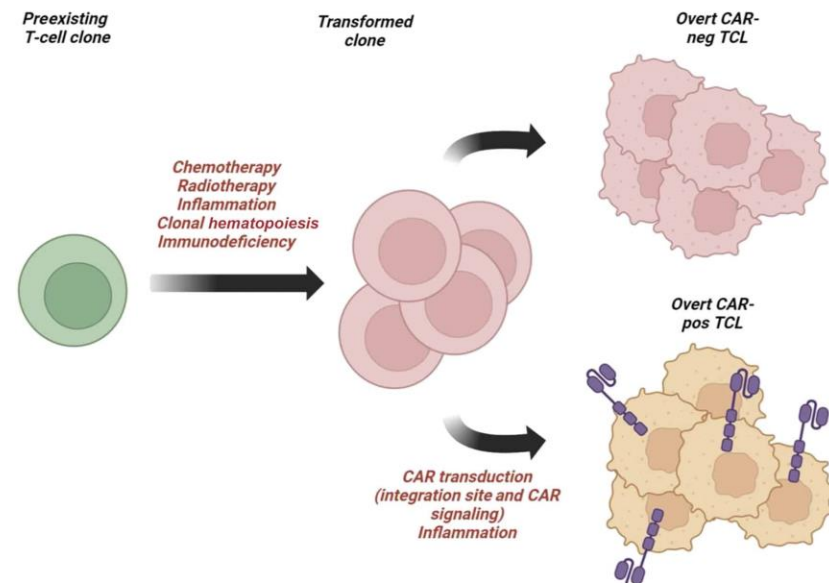
ITT, intent-to-treat; LOT, line of therapy; PFS, progression-free survival; SoC, standard of care.

1. Einsele H, et al. EHA 2023 (Abstract No. S100 – oral presentation).

Gehen wir zur CAR – T Zelltherapie: Trifft es zu, dass nach CAR – T Therapien ein erhöhtes Risiko für eine **Sekundär Tumorerkrankung** besteht?

Die Rate an sekundären Tumorerkrankungen nach CAR-T Zelltherapien scheint vergleichbar mit dem nach konventionellen Therapien

Es gibt vereinzelte Fälle wo die Entstehung von T-Zelllymphomen nach einer CAR-T Zelltherapie ursächlich mit der CAR-Therapie in Verbindung zu stehen scheint



Gehen wir zur CAR – T Zelltherapie: Was kann **nach einer** **nachlassenden Wirkung der CAR – T** **Therapie noch gemacht werden?**

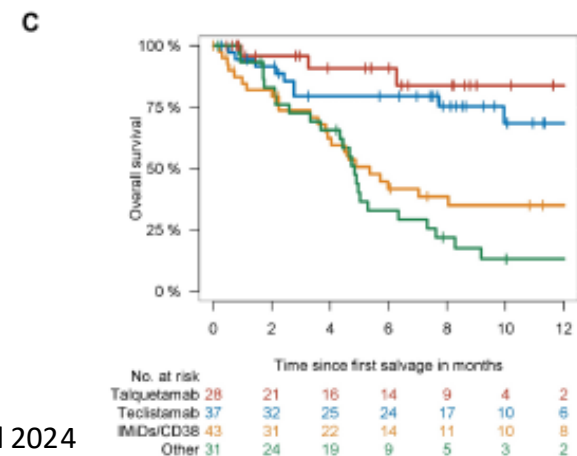
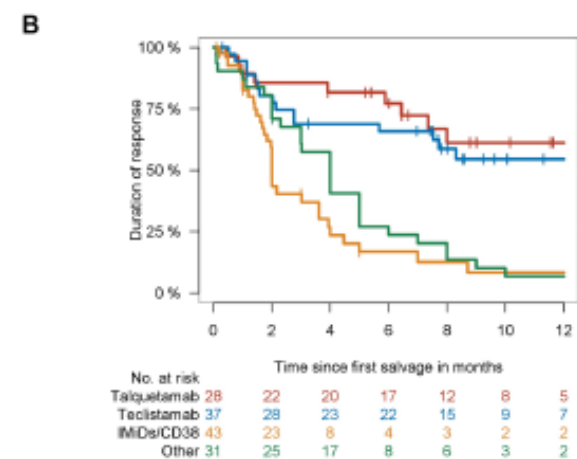
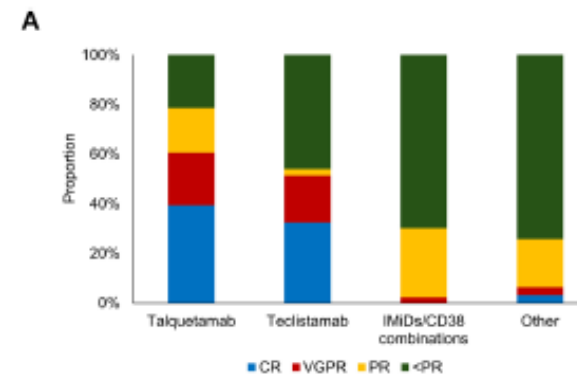
Bispezifische Antikörper

Konventionelle Myelomtherapie

Selinexor, Melflufen

Mezigdomide

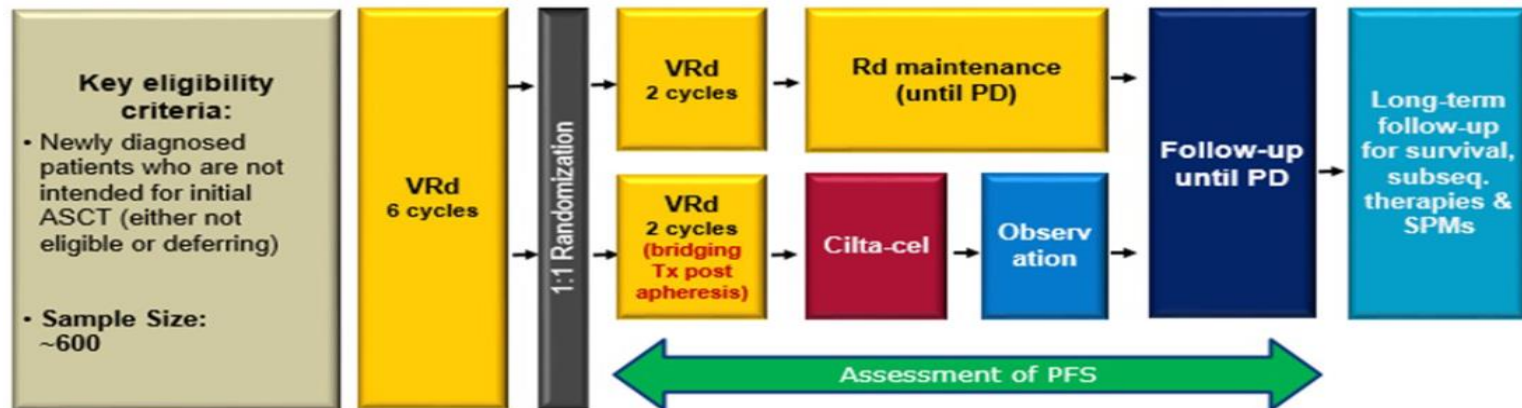
2. CAR-T Zelltherapie



Konkrete Détailfragen zu CAR – T:

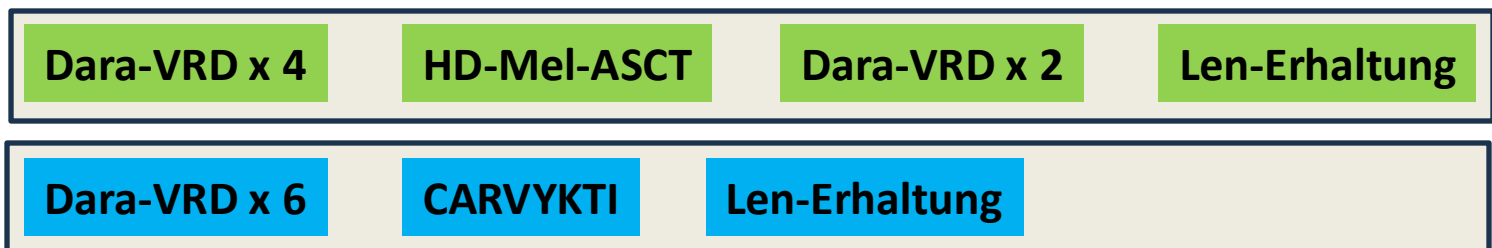
Kommt CAR – T auch als Erstlinientherapie in Betracht?

CARTITUDE-5



CARTITUDE-6

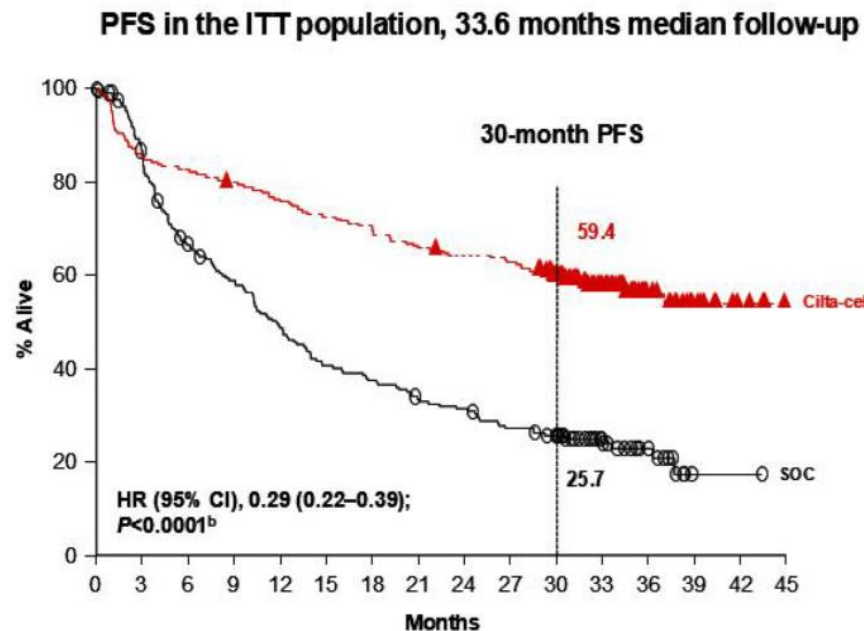
Transplant eligible patients



Konkrete Détailfragen zu CAR – T:

Gibt es schon Langzeitprognosen nach einer CAR – T Therapie?

CARTITUDE-4



Popat et al: Cilta-Cal vs SoC in Len-refractory MM after 1-3 lines of therapy. ASH Meeting 2024

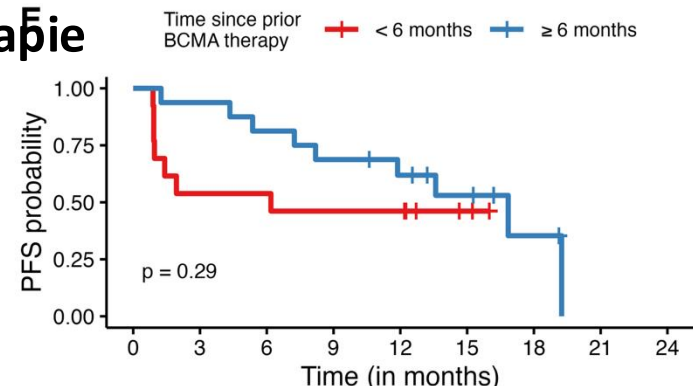
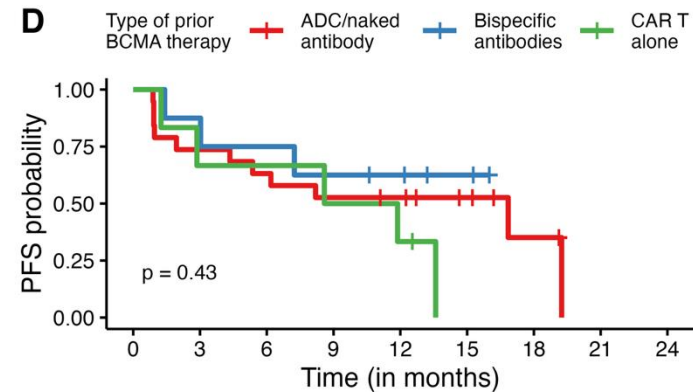
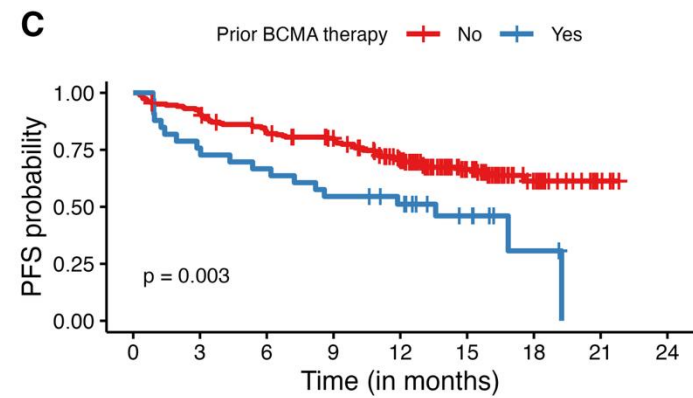
San-Miguel et al: Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. NEJM 2023

Konkrete Détailfragen zu CAR – T: Kann eine CAR – T Zelltherapie auch zweimal eingesetzt werden?

Ja, aber

- Keine klinischen Studien, die das geprüft haben
- Wenig Erfahrung
 - Toxizität einer 2. CAR-T Therapie
 - Wirksamkeit einer 2. CAR-T Therapie
 - Refraktärität auf 1. CAR-T Therapie
 - Dauer der Remission nach 1. CAR-T Therapie
 - Abstand zur letzten CAR-T Therapie
 - BCMA-Expression

Sidana et al: Safety and Efficacy of Standard of Care Ciltacabtagene Autoleucel for rrMM. Blood 2024



Sind in naher Zukunft weitere neue Therapien für das
Multiple Myelom zu erwarten?
Laufen diesbezüglich schon Studien?

- **CELMoDs (Cereblon E3 Ligase Modulatory Drugs):**
 - Ixerdomide and Mezigdomide
 - Ähnlich wie IMiDs, aber gezielter gegen Myelomzellen, wirksamer
- **Allogene CAR T-Zell Produkte, “off the shelf”**
- **CAR T-Zell Produkte gegen GPRC5D & BCMA, alternative Antigene**