



Rezidivtherapieoptionen und Therapiesequenz im 1.-3. Rezidiv



Prof. Dr. Christof Scheid
Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln



Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

Uniklinik Köln

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

Amgen, BMS, GSK, Janssen, Roche

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

5. Honorare

Amgen, BMS, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

Novartis, Takeda, Janssen

7. Andere finanzielle Beziehungen

8. Immaterielle Interessenkonflikte

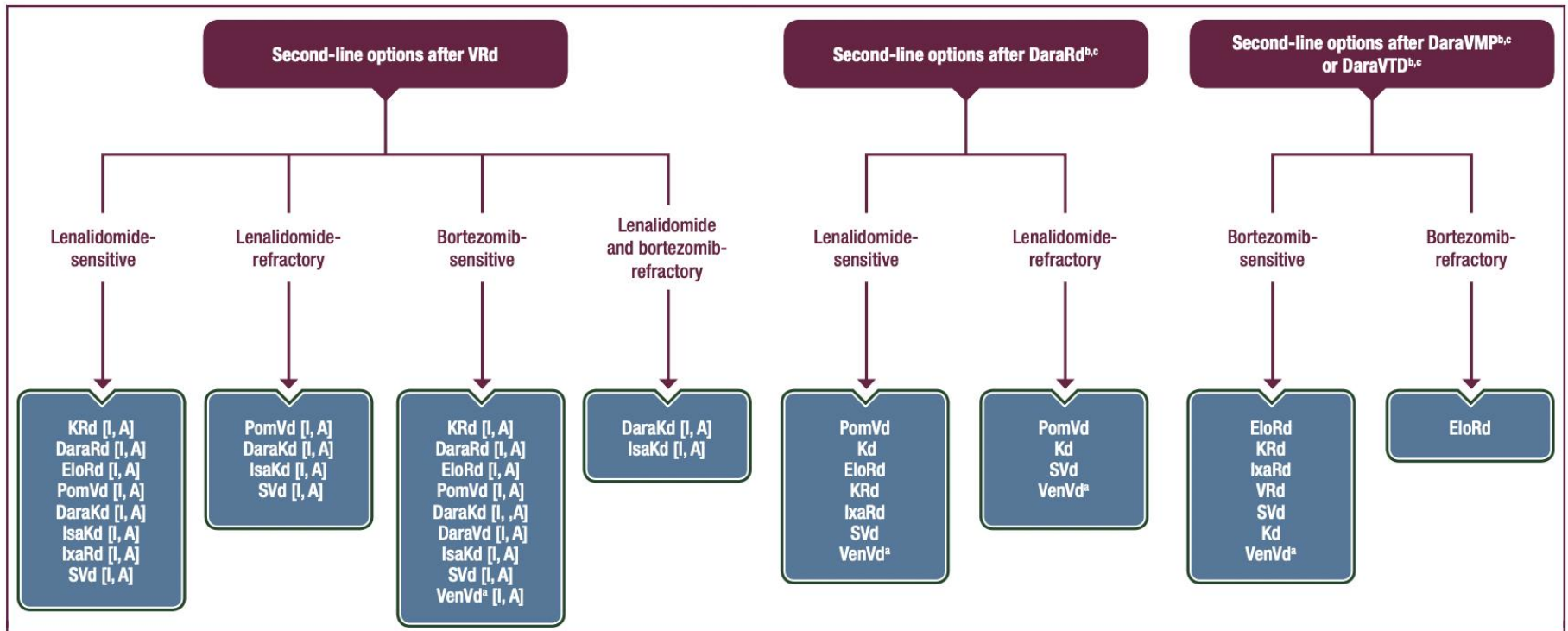


JAHRESTAGUNG

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen
und Schweizerischen Gesellschaften für
Hämatologie und Medizinische Onkologie

www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com

Rezidivtherapieoptionen: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines





Rezidivtherapieoptionen: Wie auswählen?

Vortherapie:

Substanzexposition und Verträglichkeit

Ansprechen und/oder Refraktärität

Organfunktion und Fitness

Frühere oder persistierende Toxizität

Lebensumstände, Mobilität

Therapieziele

uvm.



1. Szenario: Lenalidomid-refraktär

z.B. nach Dara-VTD, HD-Mel, Dara-VTD, Len-Erhaltung

Exponiert: Daratumumab, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan,
Lenalidomid

Refraktär: Lenalidomid

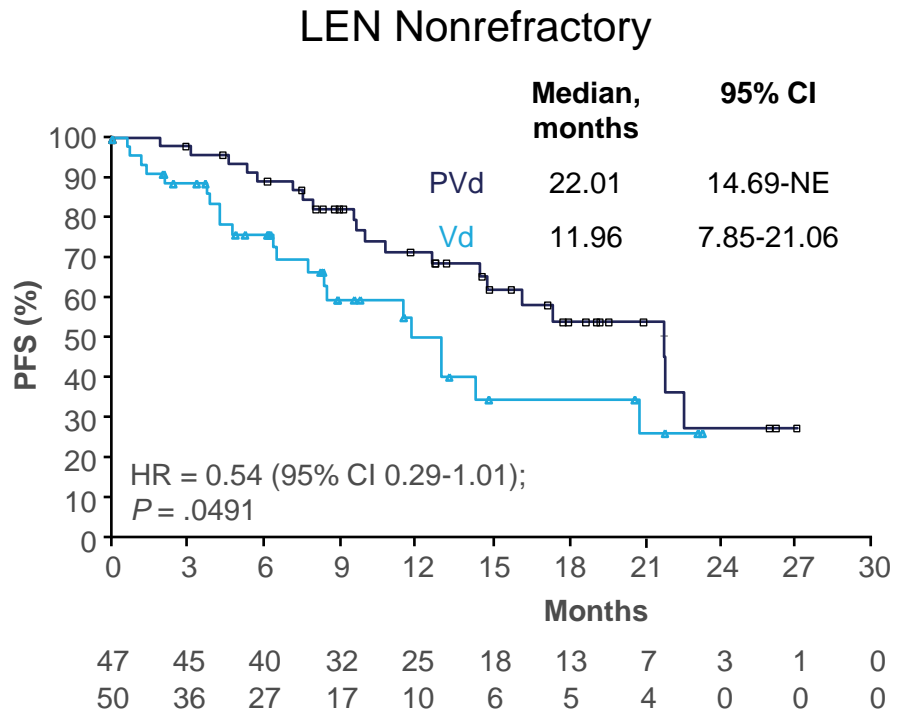
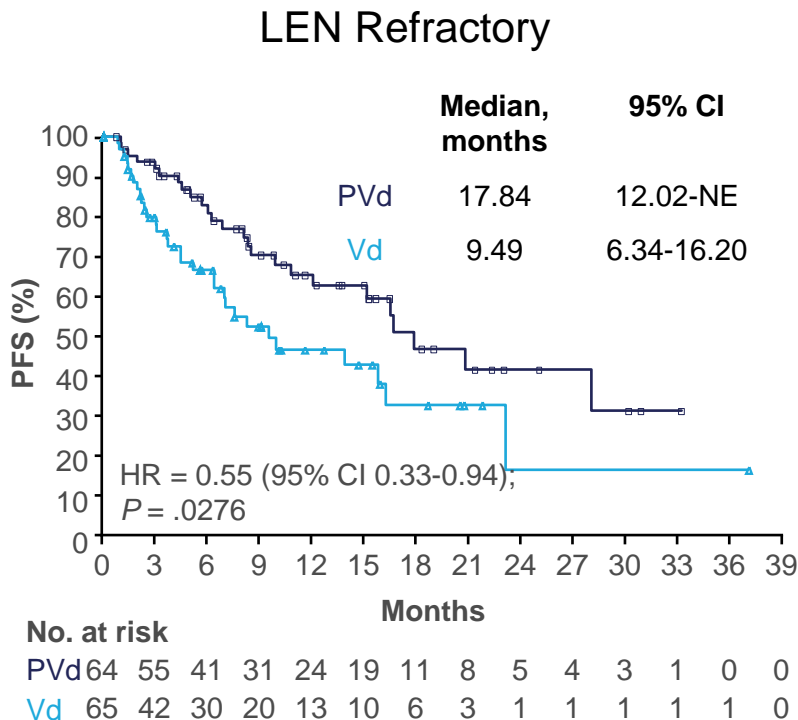
Optionen:

Dara-Kd, Isa-Kd, Dara-Pd, Dara-Vd, PVd, SVd



OPTIMISM: PVd versus Vd in second-line treatment

Median follow-up was 16.4 months



APOLLO: Dara-Pd vs Pd

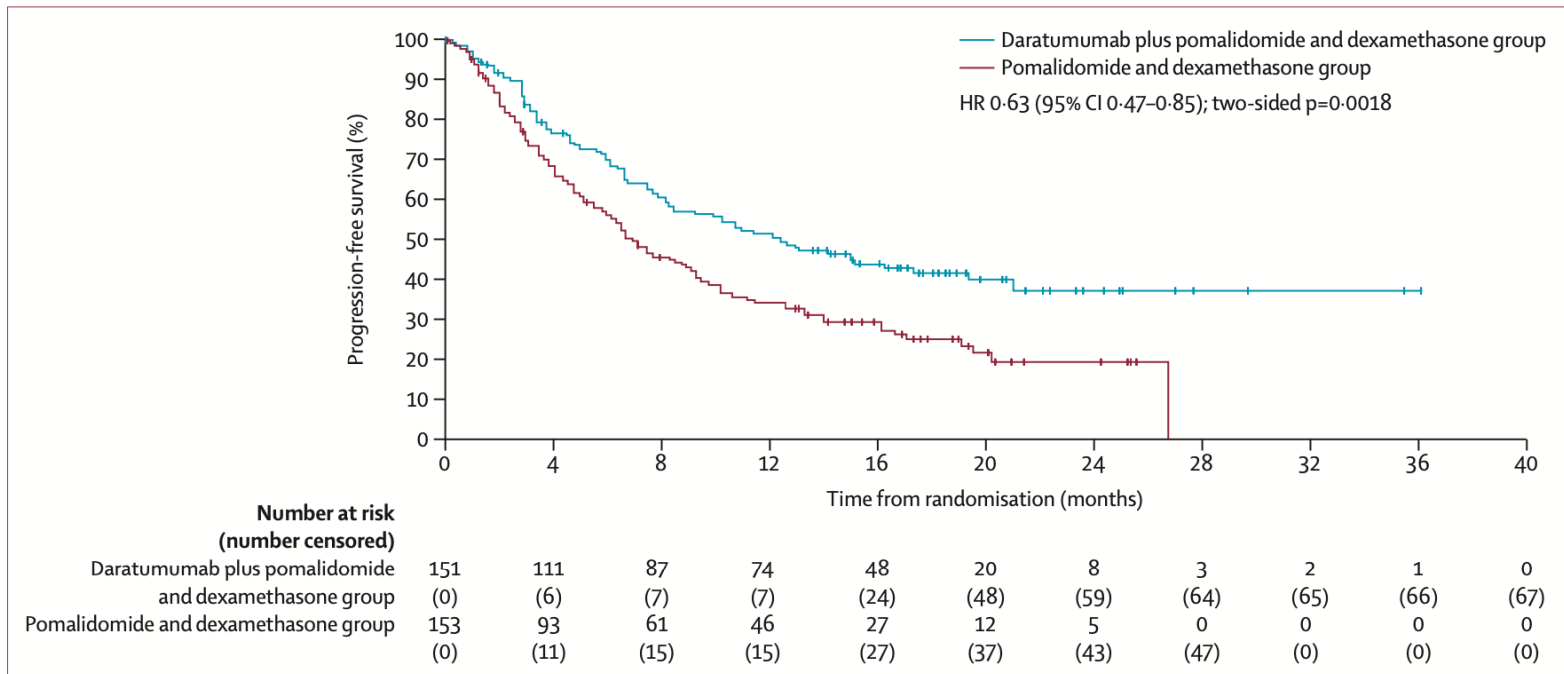


Figure 2: Progression-free survival in the intention-to-treat population
 HR=hazard ratio.

Medianes PFS: 12.4 vs 6.9 Monate
 Len-refraktär: 9.9 vs 6.5 Monate

APOLLO: Dara-Pd vs Pd

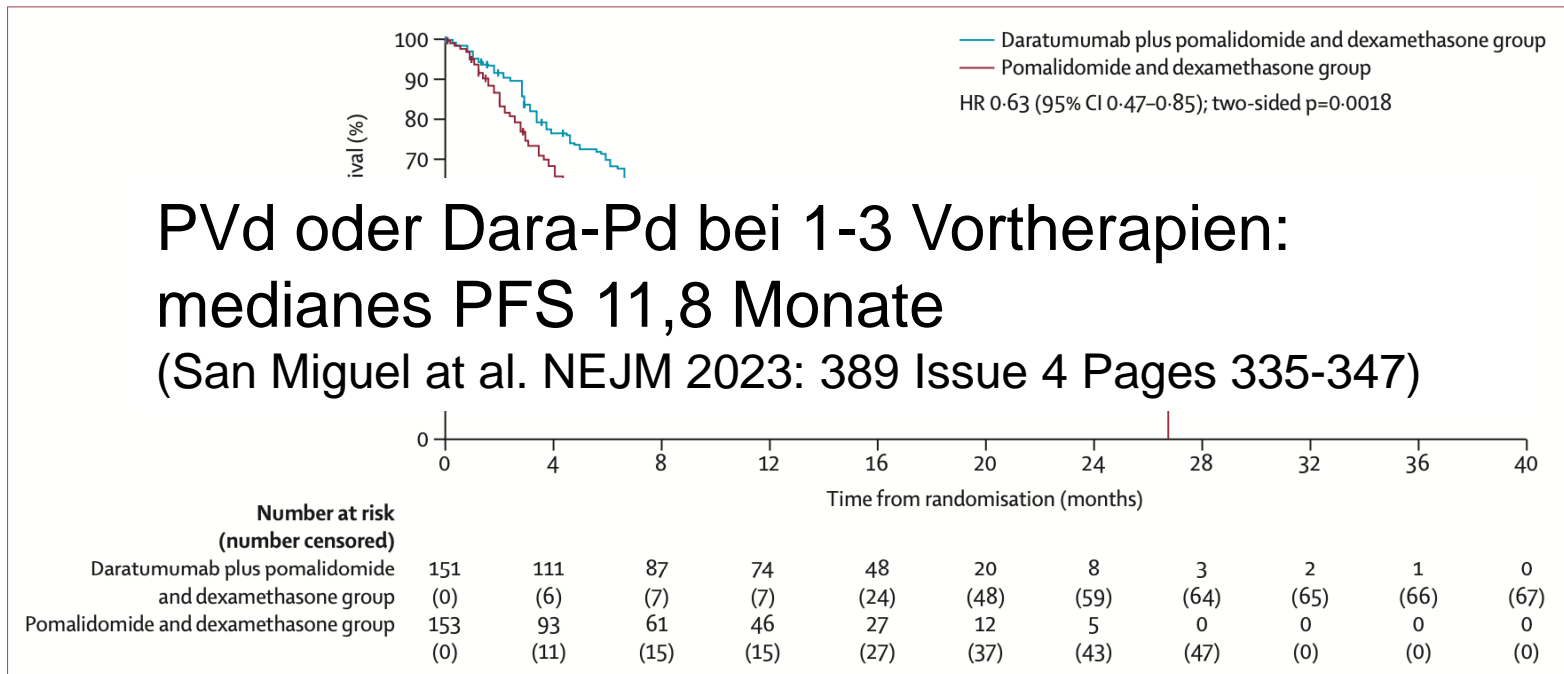


Figure 2: Progression-free survival in the intention-to-treat population
HR=hazard ratio.

Medianes PFS: 12.4 vs 6.9 Monate
Len-refraktär: 9.9 vs 6.5 Monate



2. Szenario: Lenalidomid-refraktär + PNP

z.B. nach Dara-VTD, HD-Mel, Dara-VTD, Len-Erhaltung

Exponiert: Daratumumab, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan,
Lenalidomid

Refraktär: Lenalidomid

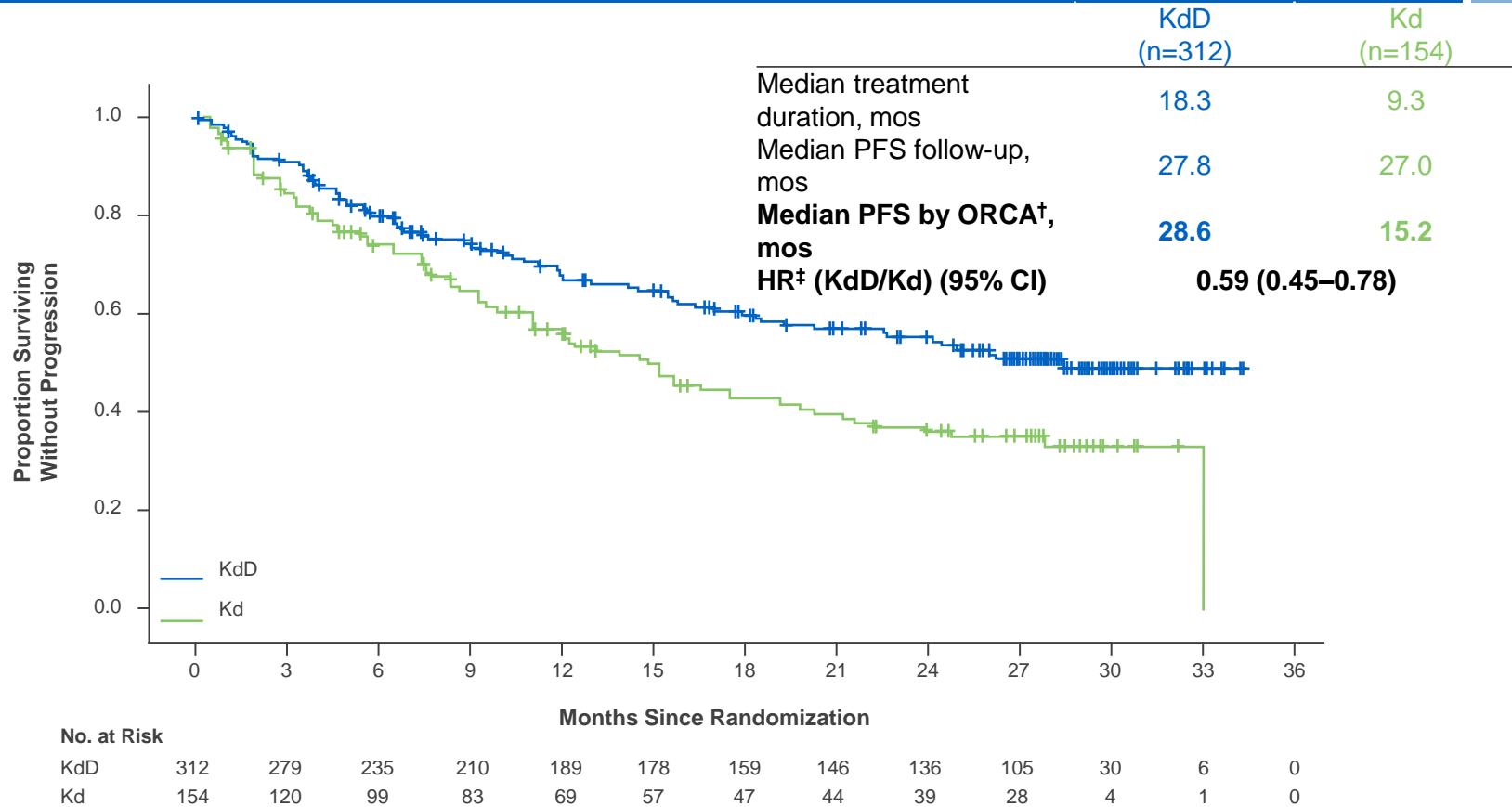
Optionen bei persistierender PNP:

Dara-Kd, Isa-Kd, Dara-Pd



Phase 3 KdD vs Kd in RRMM (CANDOR)

Primary Endpoint: PFS (Prespecified Follow-up Analysis)^{1,2,*}



CANDOR: PFS in Lenalidomide-Exposed and Lenalidomide-Refractory Patients*



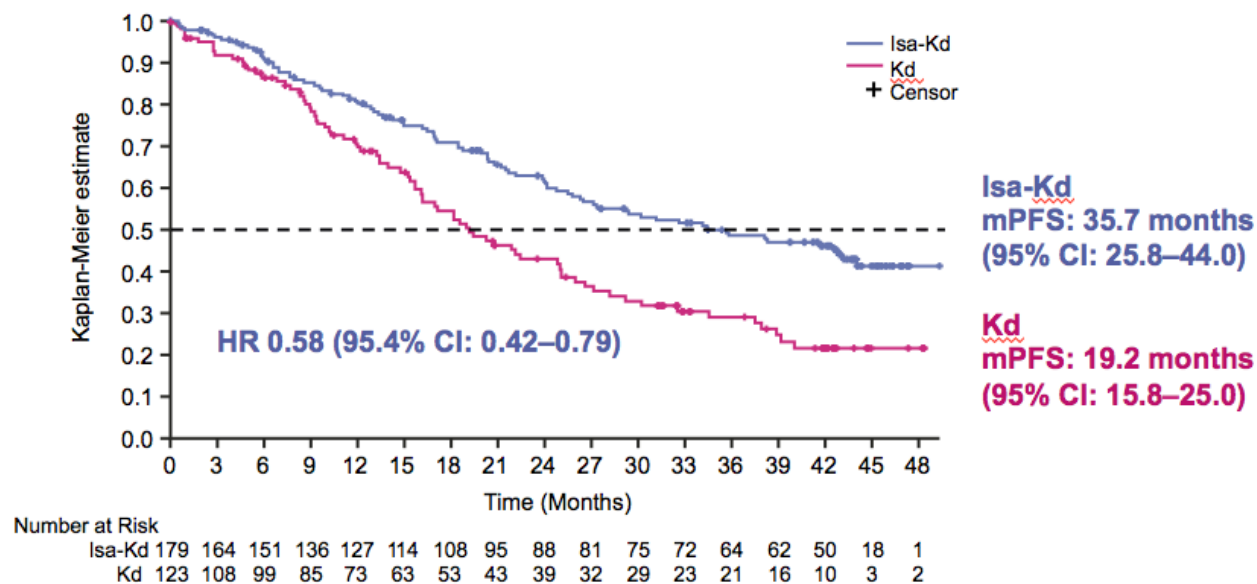
PFS by Subgroup	KdD (n = 312)		Kd (n = 154)	
	n	Median PFS, months	n	Median PFS, months
Lenalidomide naïve	189	NE	80	21.3
HR (KdD/Kd) (95% CI)	0.64 (0.43–0.95)			
Lenalidomide exposed	123	25.9	74	11.1
HR (KdD/Kd) (95% CI)	0.49 (0.33–0.74)			
Not lenalidomide-refractory	213	28.6	99	19.9
HR (KdD/Kd) (95% CI)	0.63 (0.44–0.90)			
Lenalidomide-refractory	99	28.1	55	11.1
HR (KdD/Kd) (95% CI)	0.46 (0.28–0.73)			

The PFS benefit with KdD was consistent across lenalidomide refractoriness

Usmani SZ, et al. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):65-76.

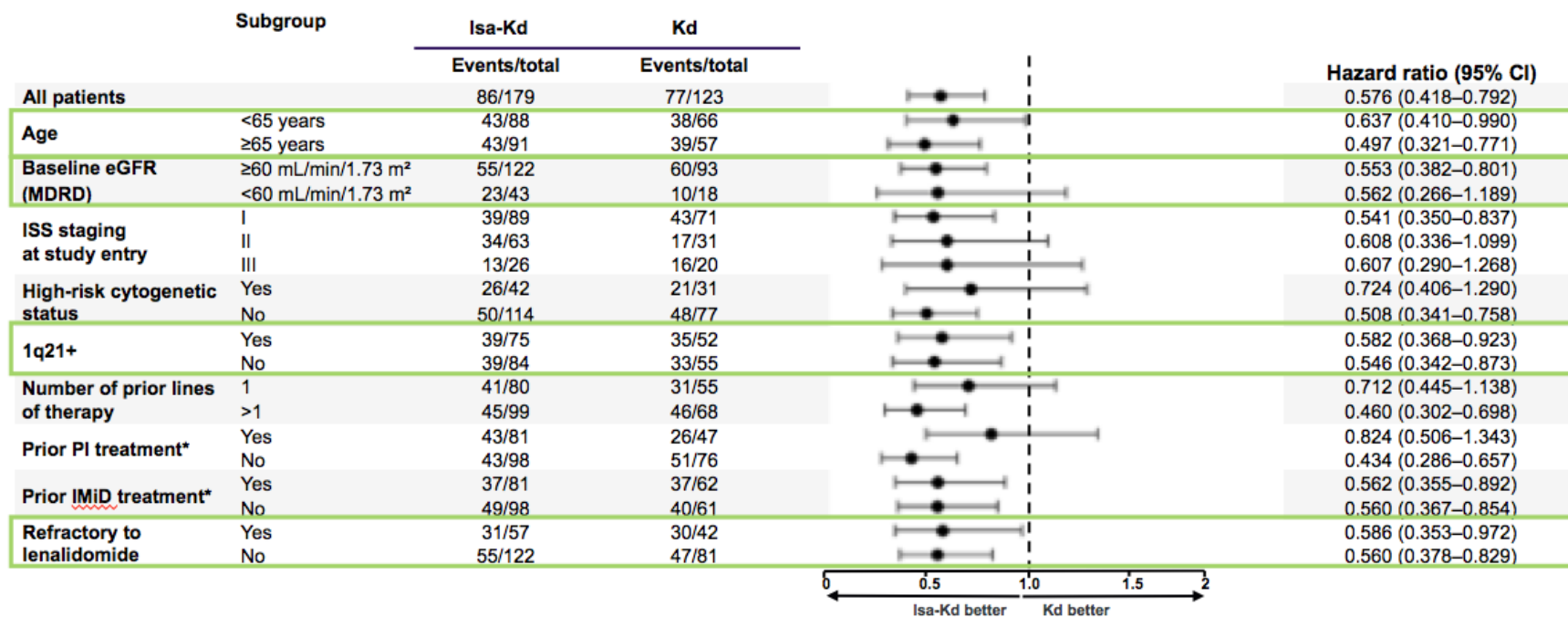
IKEMA: Isatuximab-Kd vs Kd

Updated PFS (primary endpoint) – IRC assessment (ITT)



IKEMA: Isatuximab-Kd vs Kd

PFS subgroup analyses





3. Szenario: Triple-refraktär

z.B. nach Dara-Rd > Kd oder VRD > Isa-Kd

Exponiert: CD38-AK, Proteasom-Inhibitor, Lenalidomid

Refraktär: CD38-AK, Proteasom-Inhibitor, Lenalidomid

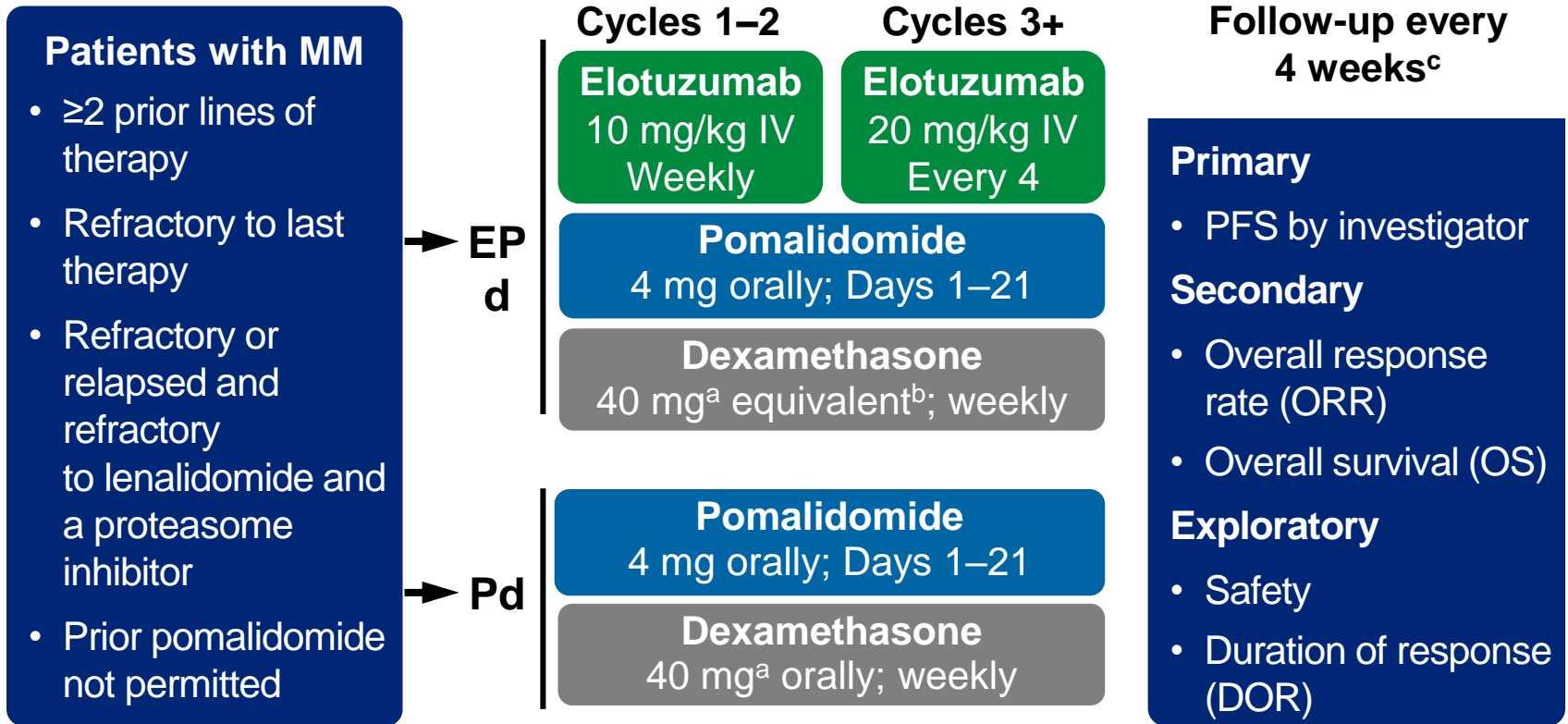
Optionen:

Elo-Pd



ELOQUENT-3 Study Design

An international, open-label, randomized, phase 2 trial (NCT02654132), with a 2-sided $\alpha=0.2$ and 85% power to detect a true HR of 0.57

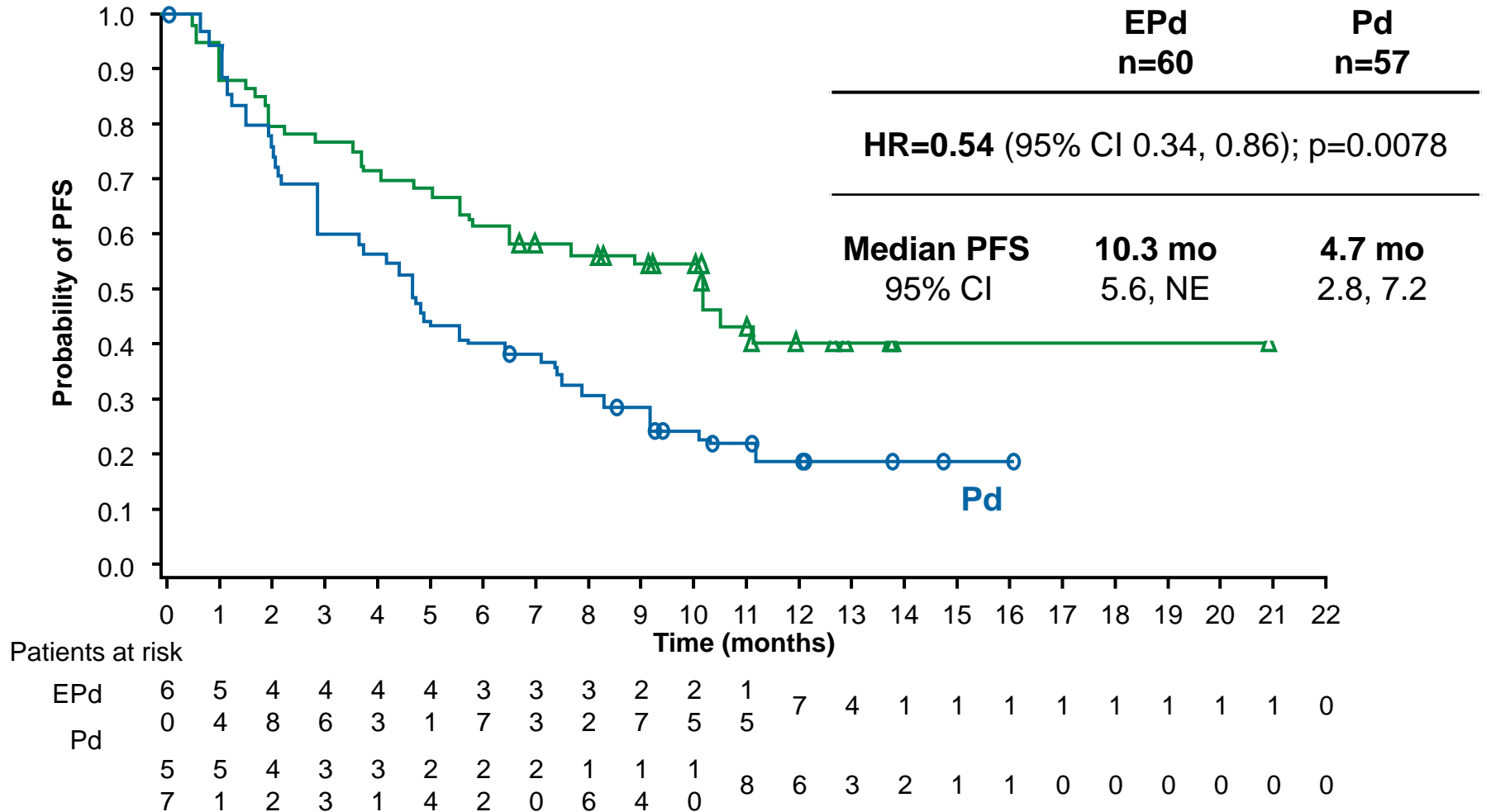


Cycles are 28 days

^a20 mg in patients aged >75 years
^bDexamethasone was split between oral (28 or 8 mg in patients aged ≤ 75 or >75 years) and IV (8 mg) doses on days with elotuzumab
^cFollow-up continued until disease progression; follow-up for survival occurred at least every 12 weeks
 HR, hazard ratio



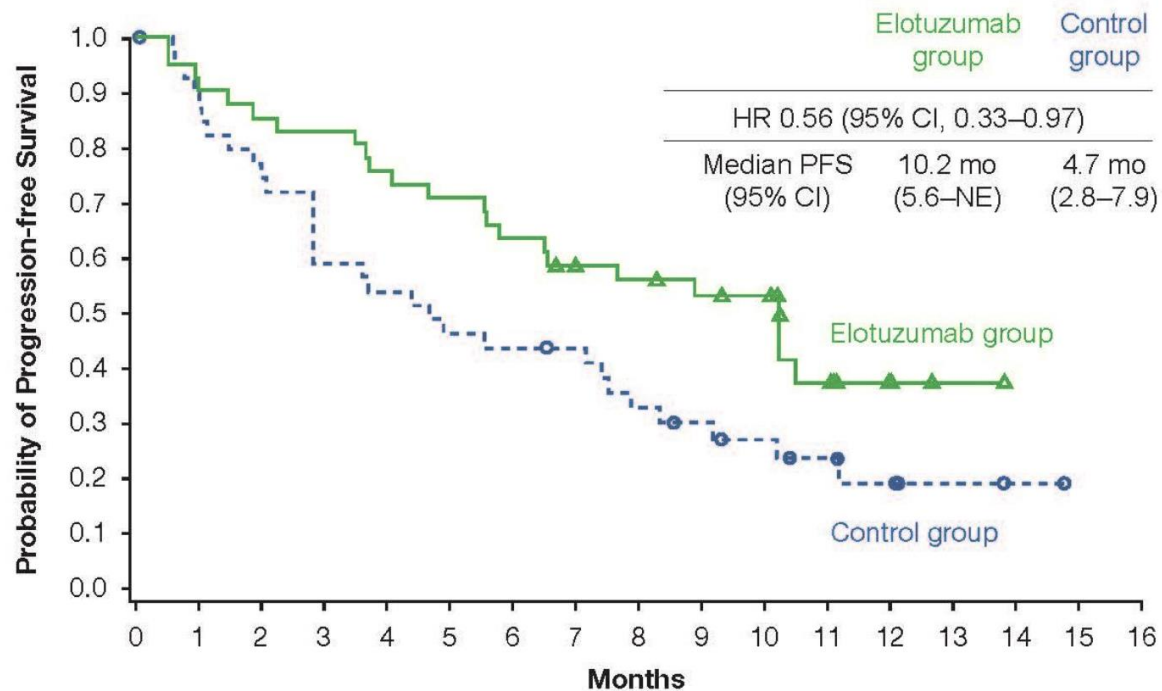
Progression-Free Survival (ITT Definition)



ITT, intent-to-treat; NE, not estimable

ELOQUENT-3: PFS subgroup analysis

A PFS in patients who were double-refractory to lenalidomide and a proteasome inhibitor



No. at Risk

Elotuzumab group

41 38 35 34 31 29 26 22 21 19 18 9 3 1 0 0 0

Control group

41 35 30 23 21 18 17 16 12 10 8 6 4 2 1 0 0



Triple-refraktär: Wie ist der Stand?

Vergleichsarm der KarMMa3-Studie¹ (2-4 Vortherapien):

Investigator's choice: Kd, DPd, EPd, DVD, IRD

Medianes PFS (n=132): 4,4 Monate

Triple-refraktär (n=89): 3,5 Monate

2 Vortherapien (n=39): 4,8 Monate

3 Vortherapien (n=49): 3,2 Monate

4 Vortherapien (n=44): 4,9 Monate

LocoMMotion-Studie² (> 1 Vortherapie):

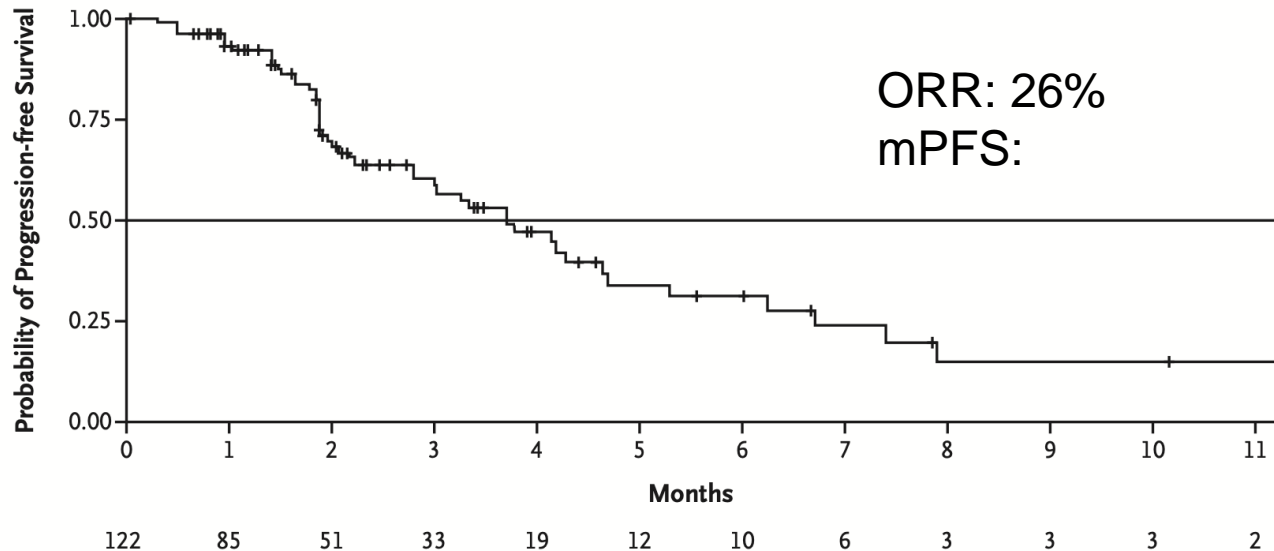
Medianes PFS (n=248): 4,6 Monate

Triple-refraktär (n=183): 3,9 Monate



Selinexor + Dexamethason in triple-refractory myeloma: STORM study

A Progression-free Survival





Celmods in triple-refractory myeloma

Cereblon E3 Ligase Modulatoren:

Iberdomide + Dexamethasone¹:

90 patients in dose escalation cohort: ORR 32%

107 patients in expansion cohort: ORR 26%

Mezigdomide + Dexamethasone:

101 patients in phase 2: ORR 42%

Median DOR: 7.6 months

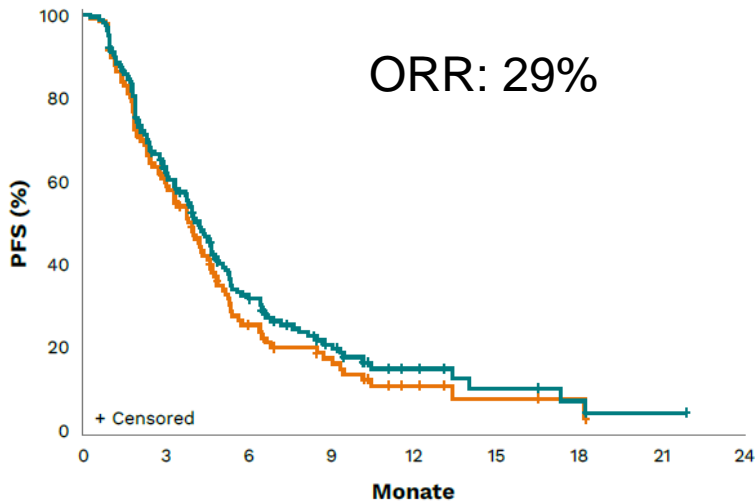
Median PFS: 4.4 months

¹Lancet Haematol 2022 Vol. 9 Issue 11 Pages e822-e832

²N Engl J Med 2023; 389:1009-1022

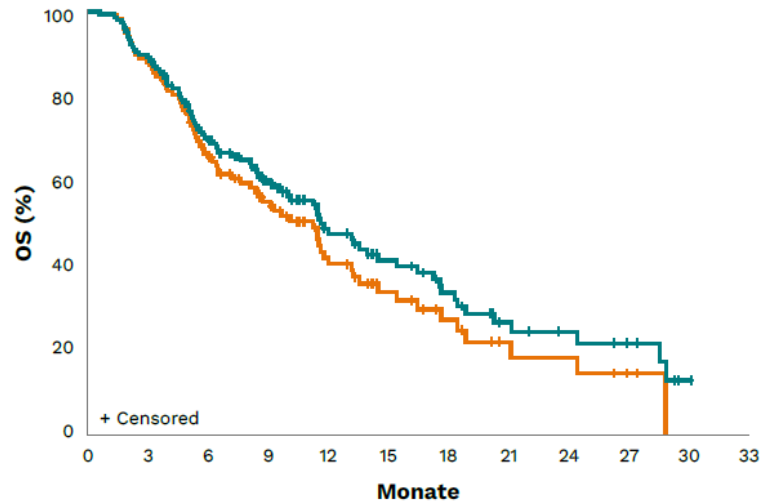
Melflufen + Dexamethason: HORIZON Studie

PFS nach Median 5 Vortherapien
4,2 Mon. (3,9 Mon. TCR)¹



Population	Ereignisse, n (%)	mPFS Mon., (95 % CI)
Gesamtpopulation (N = 157)	121 (77,1)	4,2 (3,4 – 4,9)
Triple-class refraktär (n = 119)	94 (79,0)	3,9 (3,0 – 4,6)

OS nach Median 5 Vortherapien
11,6 Mon. (11,2 Mon. TCR)¹



Population	Ereignisse, n (%)	mOS Mon., (95 % CI)
Gesamtpopulation (N = 157)	88 (56,1)	11,6 (9,3 – 15,4)
Triple-class refraktär (n = 119)	72 (60,5)	11,2 (7,7 – 13,2)



Zusammenfassung

- Immer mehr Triplet- und Quadruplet-Therapien in der 1. Linie
- In der Regel Behandlung bis zum Progress
- Hoher Bedarf an wirksamen Therapieoptionen ab 1. Rezidiv
- Oft Triple-Refraktärität nach 2 Linien (1 Linie z.B. CONCEPT Studie)
- Bei Triple-Refraktärität medianes PFS 3-4 Monate (auch mit neuen Substanzen)
- Früher Einsatz von immuntherapeutischen Optionen



Vielen Dank!



Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf



deutsche studien-gruppe
multiples myelom

dsmm

doing studies on multiple myeloma