



64th ASH Meeting 2022
New Orleans & virtuell

Lymphom Kompetenz KOMPAKT



KML KONGRESSE

Expert:innen berichten zu
Lymphomen & Leukämien



Prof. Dr. med. Katja Weisel
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Multiples Myelom (MM)

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ASH2021 wird in Kooperation mit sechs unterstützenden Firmen durchgeführt.
Meine persönlichen Disclosures betreffen:

Anstellungsverhältnis, Führungsposition	
Beratungs-/ Gutachtertätigkeit	Abbvie, Adaptive, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Janssen, GSK, Karyopharm, Novartis, Oncoceptides, Pfizer, Roche Pharma, Takeda, Sanofi
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	
Honorare	Abbvie, Adaptive, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Janssen, GSK, Karyopharm, Novartis, Oncoceptides, Pfizer, Roche Pharma, Takeda, Sanofi
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Amgen, Celgene, Janssen, Sanofi (Institution)
Andere finanzielle Beziehungen	
Immaterielle Interessenkonflikte	

Kapitel 1

Dara-Rd ist DER Standard in der Erstlinie bei nicht-tranplantierbaren Patienten. Sind Dosismodifikationen, insbesondere bei fragilen Patient:innen möglich ohne zu sehr an Effektivität zu verlieren?

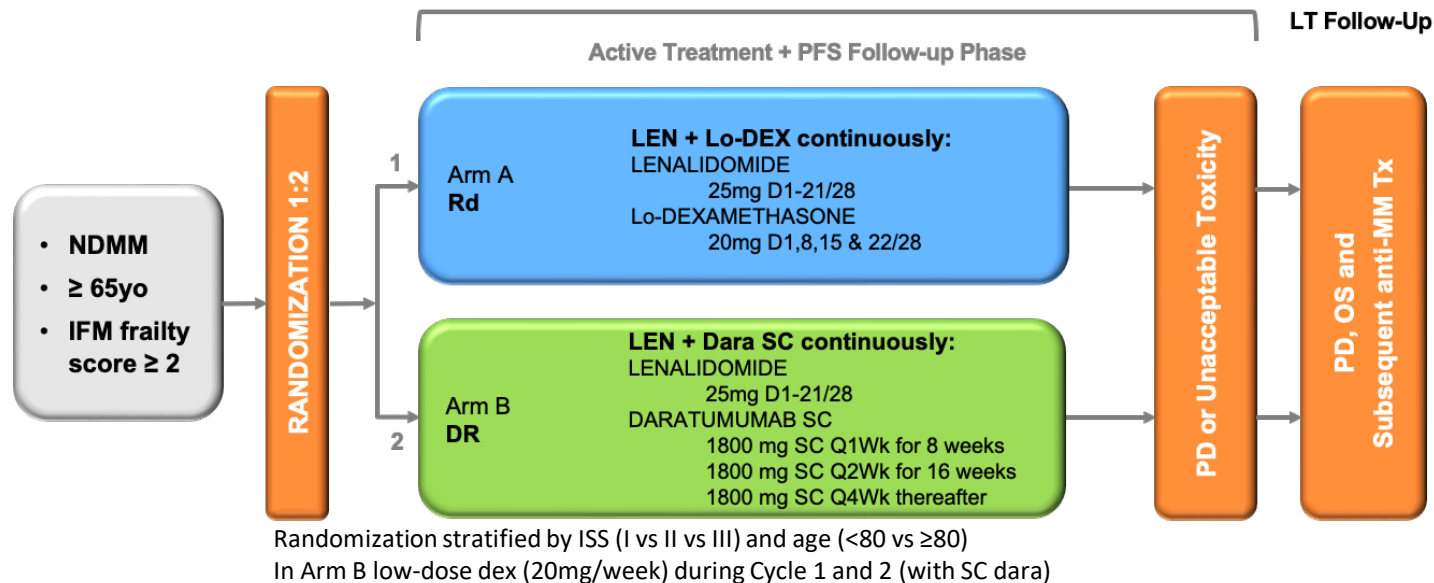
IFM2017-03 Studie: Modifiziertes Dara-Rd für fragile Patient:innen

569: A Dexamethasone Sparing-Regimen with Daratumumab and Lenalidomide in Frail Patients with NDMM: Efficacy and Safety Analysis of the Phase 3 IFM2017-03 Trial

Manier, J. Corre, C. Hulin, K. Laribi, C. Araujo, G.M. Pica, C. Touzeau, P. Godmer, B. Slama, L. Karlin, F. Orsini Piocelle, M. Dib, M. Macro, L. Sanhes, A. Perrot, J.Y. Mary, J. Lambert, H. Avet-Loiseau, P. Moreau, X. Leleu, T. Facon

569: A Dexamethasone Sparing-Regimen with Daratumumab and Lenalidomide in Frail Patients with NDMM: Efficacy and Safety Analysis of the Phase 3 IFM2017-03 Trial

Here we made the hypothesis that dexamethasone-sparing regimens will be effective and will limit toxicity in a frail population of patients



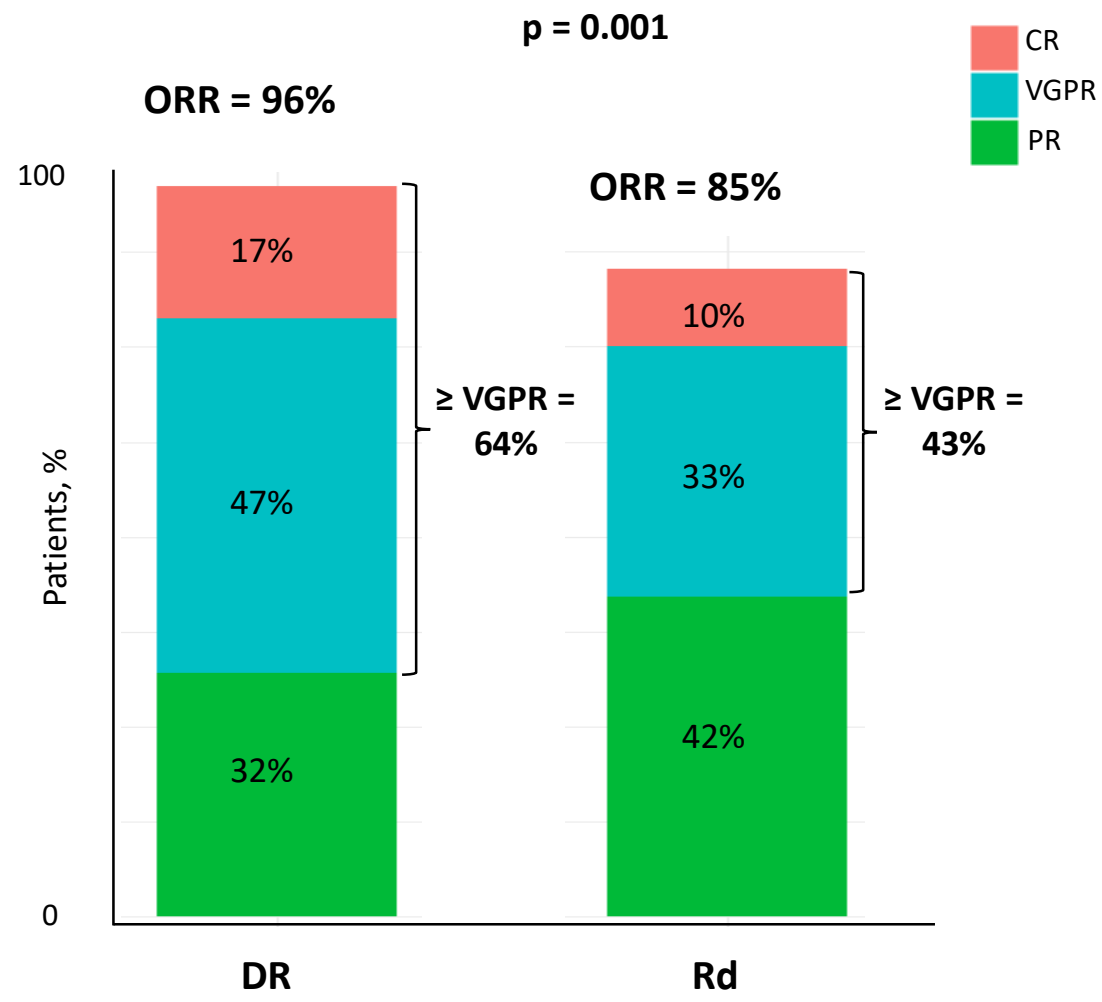
IFM 2017-03 – Patients characteristics

Characteristics	DR group (N=199)	Rd group (N=94)
Median age (range) - yr	81 (68-92)	81 (68-90)
Age category – no. (%)		
65 to < 70 yr	2 (1%)	2 (2%)
70 to < 75 yr	30 (15%)	13 (14%)
75 to < 80 yr	49 (25%)	19 (20%)
≥ 80 yr	118 (59%)	61(65%)
Sex - no. (%)		
Female	101 (51%)	48 (51%)
Male	98 (49%)	46 (49%)
ECOG – no. (%)		
0	21 (10%)	9 (10%)
1	93 (46%)	47 (50%)
2	86 (44%)	38 (40%)
Charlson – no. (%)		
≤ 1	113 (58%)	57 (61%)
> 1	87 (42%)	37 (39%)
IFM frailty score – no. (%)		
≤ 1	0	0
2	57 (29%)	35 (37%)
3	81 (41%)	26 (28%)
4	44 (22%)	24 (26%)
5	17 (9%)	9 (10%)

Characteristics	DR group (N=199)	Rd group (N=94)
ISS disease stage – no. (%)		
I	33 (17%)	18 (19%)
II	102 (51%)	49 (53%)
III	64 (32%)	26 (28%)
NA	0	1
Type of measurable disease – no (%)		
IgG	113 (57%)	49 (52%)
IgA	38 (19%)	20 (21%)
PBJ only	21 (11%)	10 (11%)
SFLC only	27 (14%)	15 (16%)
Cytogenetics profile* – no (%)		
Standard risk	148 (83%)	60 (78%)
High risk	31 (17%)	17 (22%)
NA	20	17
del17p	16 (9%)	11 (14%)
t(4;14)	9 (5%)	5 (6%)
t(14;16)	6 (3%)	3 (3%)
Creatinine clearance – no. (%)		
< 30mL/min	1 (1%)	3 (3%)
30 to < 60mL/min	119 (60%)	50 (53%)
≥ 60 mL/min	79 (40%)	41 (44%)

* del17p, t(4;14), t(14;16)

IFM 2017-03 – Best response rate



Best overall response rate was significantly higher with DR

IFM 2017-03 – Most common grade ≥ 3 AEs

	DR group (n=199) Grade ≥ 3	Rd group (n=94) Grade ≥ 3	P value
All grade ≥ 3 AEs, % (n)	82% (164)	68% (64)	0.010
SAE, % (n)	55% (109)	63% (59)	0.21
Hematologic, % (n)	55% (109)	26% (24)	<0.0001
anemia	11% (21)	2% (2)	0.010
neutropenia	46% (91)	18% (17)	<0.0001
thrombocytopenia	9% (18)	3% (3)	0.089
Infection, % (n)	13% (26)	18% (17)	0.29
non-COVID infections	9% (17)	14% (13)	0.21
pneumonia	3% (5)	7% (7)	0.060
COVID	5% (9)	4% (4)	1

	DR group (n=199)	Rd group (n=94)	P value
Treatment discontinuation for AE, % (n)	14% (27)	16% (15)	0.65

569: A Dexamethasone Sparing-Regimen with Daratumumab and Lenalidomide in Frail Patients with NDMM: Efficacy and Safety Analysis of the Phase 3 IFM2017-03 Trial

- IFM2017-03 is the first randomized phase 3 trial dedicated to frail patients
- Daratumumab-lenalidomide was superior to lenalidomide-dexamethasone for ORR, rates of VGPR or better and rates of MRD negativity, and rapid responses were obtained
- Safety profile was favorable without increased infection or pneumonia rates with DR vs. Rd and with similar rates of treatment discontinuation
- This preliminary data on a dexamethasone-sparing strategy for frail patients is encouraging
- The PFS analysis is ongoing

Kapitel 2

Kann die Erstlinientherapie bei Hochrisikopatient:innen weiter optimiert werden?

CONCEPT-Studie: Optimierte Behandlung des Hochrisikomyeloms

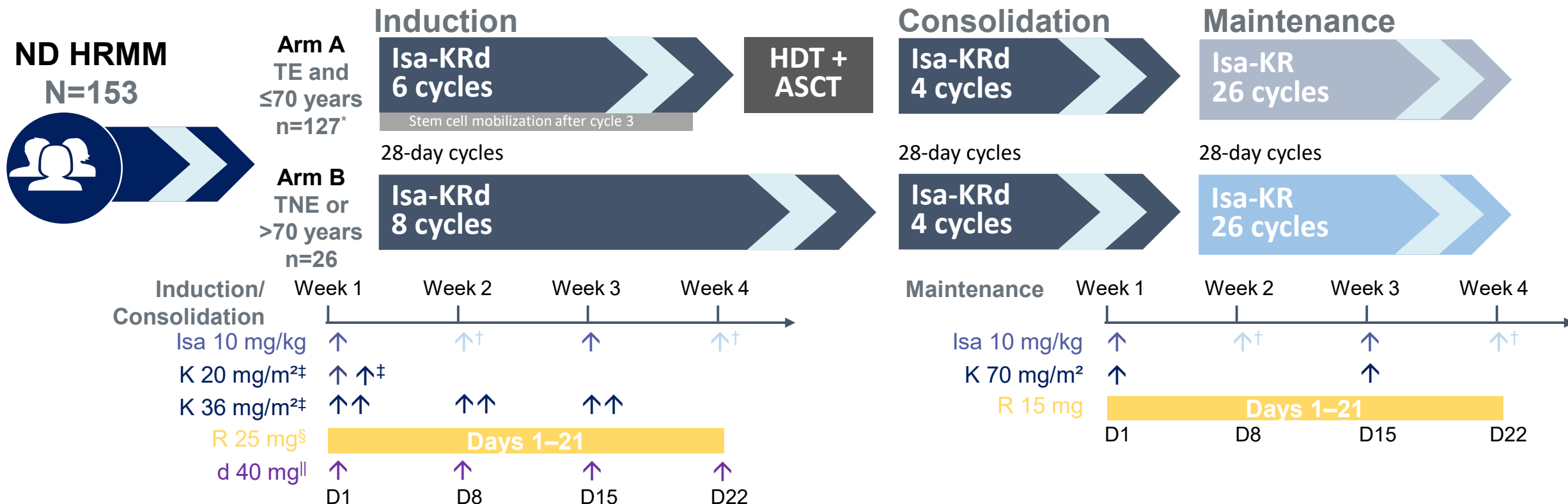
759: Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (Isa-KRd) in Patients With High-Risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Planned Interim Analysis of the GMMG-CONCEPT Trial

Katja C. Weisel¹, Britta Besemer², Mathias Hänel³, Raphael Lutz⁴, Christoph Mann⁵, Markus Munder⁶, Hans Christian Reinhardt⁷, Axel Nogai⁸, Martin Görner⁹, Yon-Dschun Ko¹⁰, Maïke de Wit¹¹, Hans Salwender¹², Christof Scheid¹³, Ullrich Graeven¹⁴, Rudolf Peceny¹⁵, Peter Staib¹⁶, Annette Dieing¹⁷, Anna Jauch¹⁸, Manola Zago¹⁹, Axel Benner²⁰, Diana Tichy²⁰, Carsten Bokemeyer¹, Hartmut Goldschmidt⁴, Lisa B. Leypoldt¹

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ²University Hospital of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ³Klinikum Chemnitz, Chemnitz, Germany; ⁴University Hospital Heidelberg and National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany; ⁵University Hospital of Gießen and Marburg, Marburg, Germany; ⁶University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; ⁷University Hospital Essen, Essen, Germany; ⁸Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany; ⁹Klinikum Bielefeld Mitte, Bielefeld, Germany; ¹⁰Johanniter Krankenhaus Bonn, Bonn, Germany; ¹¹Vivantes Klinikum Neukölln, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Berlin, Germany; ¹²Asklepios Tumorzentrum Hamburg, AK Altona and AK St. Georg, Hamburg, Germany; ¹³University Hospital Cologne, Cologne, Germany; ¹⁴Maria Hilf Kliniken, Mönchengladbach, Germany; ¹⁵Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Germany; ¹⁶St. Antonius Hospital Eschweiler, Eschweiler, Germany; ¹⁷Vivantes Klinikum am Urban, Berlin, Germany; ¹⁸University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ¹⁹University Hospital of Tuebingen, Tuebingen, Germany, Center for Clinical Trials; ²⁰German Cancer Research Center (DKFZ) Heidelberg, Heidelberg, Germany, Division of Biostatistics.

Study design

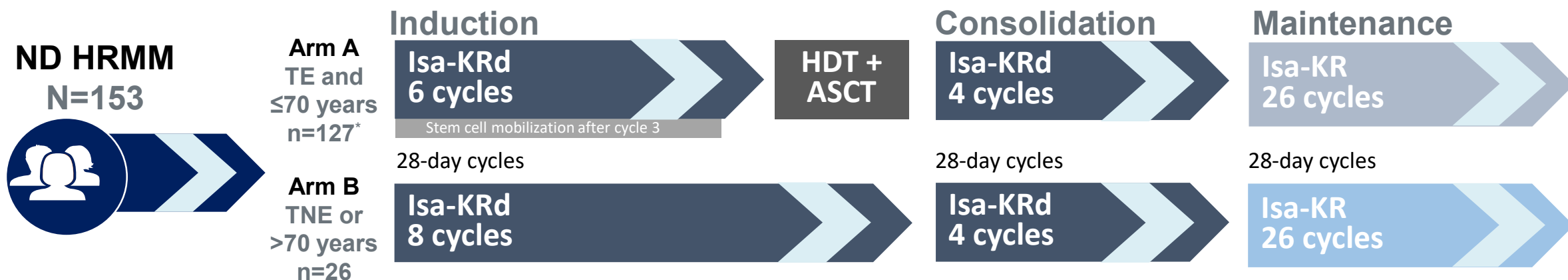
Phase II, open-label, multicenter, investigator-initiated clinical trial in 20 German centers



*Inclusion of another n=93 in cohort 2 from 2021-2022; † Only during 1st cycle; ‡ Only in 1st induction cycle, 27 mg/m² on D1, 2 in 1st cycle of consolidation; following a protocol amendment, dosing was switched to 56 mg/m² on D1, 8, 15; §15 mg during 1st consolidation cycle; ||20 mg for patients >75 years old.

ASCT, autologous stem-cell transplant; d, dexamethasone; D, day; HDT, high-dose therapy; HRMM, high-risk multiple myeloma; Isa, isatuximab; K, carfilzomib; ND, newly-diagnosed; R, lenalidomide; TE, transplant-eligible; TNE, transplant-ineligible.

Study design



Key eligibility criteria:

- ✓ Age ≥18 years with NDMM
- ✓ HRMM

HRMM criteria:

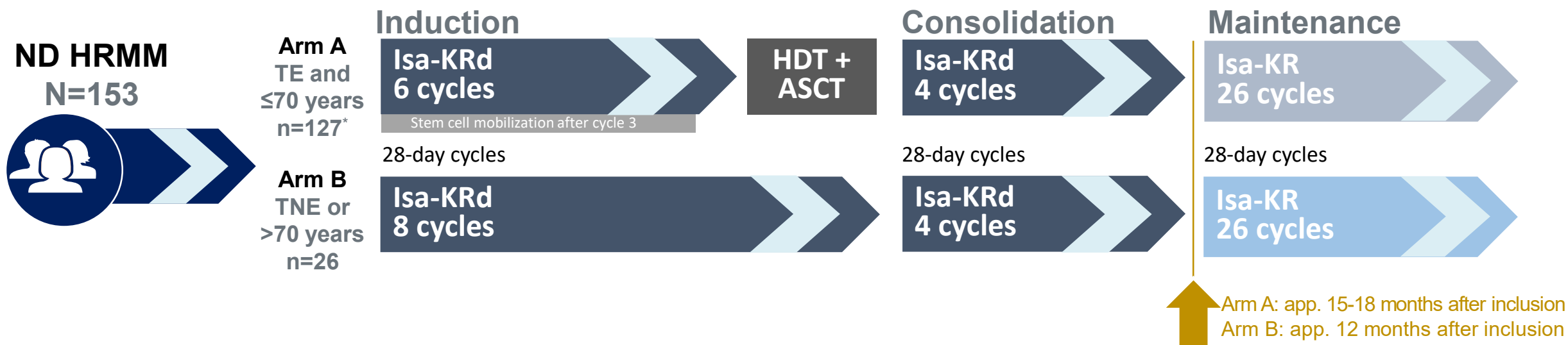
- ISS stage II or III **PLUS**
- ≥1 of: del(17p), t(4;14), t(14;16) and/or >3 copies 1q21[†]

Patients can receive up to 1 cycle of anti-myeloma therapy before inclusion

*Inclusion of another n=93 in cohort 2 from 2021-2022; [†] Following a protocol amendment, patients in the second cohort with ≥3 copies of 1q21 were eligible.

ASCT, autologous stem-cell transplant; d, dexamethasone; HDT, high-dose therapy; HRMM, high-risk multiple myeloma; Isa, isatuximab; ISS, International Staging System; K, carfilzomib; ND, newly-diagnosed; ND, newly diagnosed multiple myeloma; R, lenalidomide; TE, transplant-eligible; TNE, transplant-ineligible.

Study design



Primary objective: MRD negativity after consolidation (NGF, 10^{-5})

Secondary objective: PFS; Key tertiary objectives: ORR, OS, safety

*Inclusion of another n=93 in cohort 2 from 2021-2022.

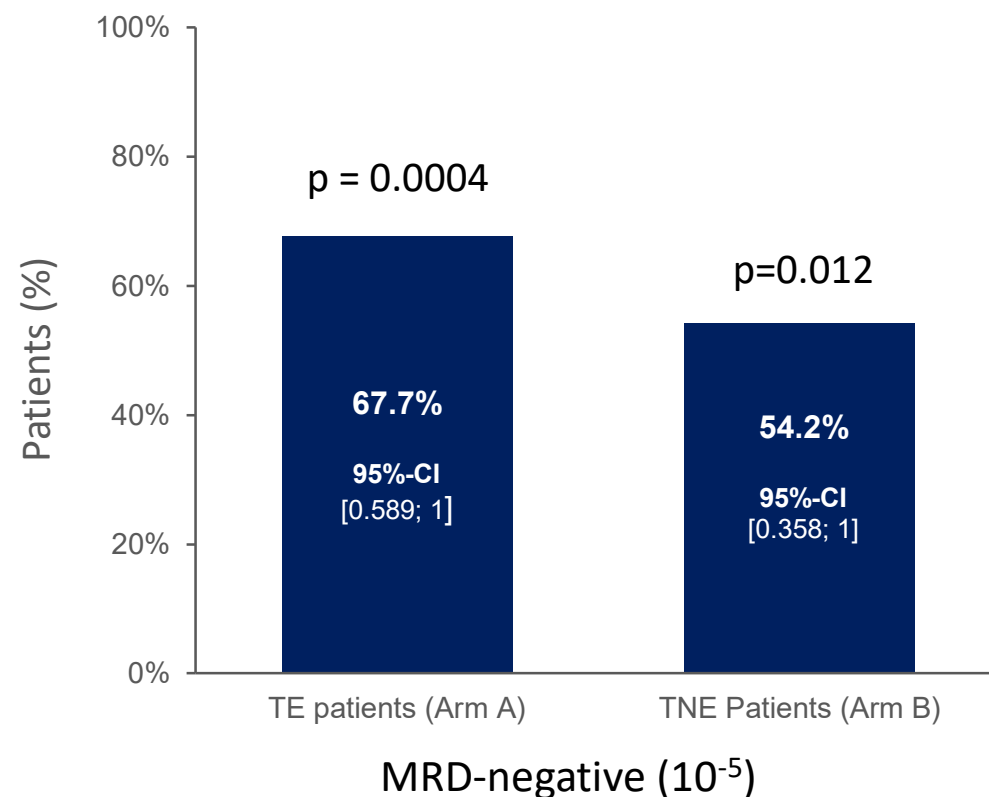
ASCT, autologous stem-cell transplant; d, dexamethasone; HDT, high-dose therapy; HRMM, high-risk multiple myeloma; Isa, isatuximab; K, carfilzomib; MRD, minimal residual disease; ND, newly-diagnosed; NGF, next-generation flow; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R, lenalidomide; TE, transplant-eligible; TNE, transplant-ineligible.

Demographic and clinical characteristics

Characteristic, n (%) unless otherwise noted	Arm A (n=99)	Arm B (n=26)	Overall (n=125)
Median age, years (range)	58 (35–73)	74 (64–87)	62 (35–87)
Male sex	47 (47.5)	12 (46.2)	59 (47.2)
ECOG PS 0-I	85 (85.9)	18 (69.2)	103 (82.4)
ECOG PS II-III	14 (14.1)	7 (26.9)	21 (16.8)
IgG	43 (43.4)	10 (38.5)	53 (42.4)
IgA	38 (38.4)	12 (46.2)	50 (40.0)
IgM	0 (0)	1 (3.8)	1 (0.8)
Light chain	18 (18.2)	3 (11.5)	21 (16.8)
Oligosecretory/ascretory	8 (8.1)	2 (7.7)	10 (8.0)
Extramedullary soft tissue plasmacytoma	9 (9.1)	1 (3.8)	10 (8.0)
ISS stage II	53 (53.5)	13 (50.0)	66 (52.8)
ISS stage III	45 (45.5)	13 (50.0)	58 (46.4)
del(17p)	44 (44.4)	11 (42.3)	55 (44.0)
t(4;14)	42 (42.4)	6 (23.1)	48 (38.4)
t(14;16)	17 (17.2)	2 (7.7)	19 (15.2)
>3 copies of 1q21	31 (31.3)	14 (53.8)	45 (36.0)
≥2 HR cytogenetic aberrations	31 (31.3)	7 (26.9)	38 (30.4)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, high-risk; Ig, immunoglobulin; PS, performance status.

Central response results: MRD



MRD status, n (%)	TE patients (Arm A) (n=93*)	TNE patients (Arm B) (n=24†)
Negative	63 (67.7)	13 (54.2)
Positive	3 (3.2)	0 (0)
Not done / missing	2 (2.2)	0 (0)
Timepoint not reached	25 (27.0)	11 (45.8)

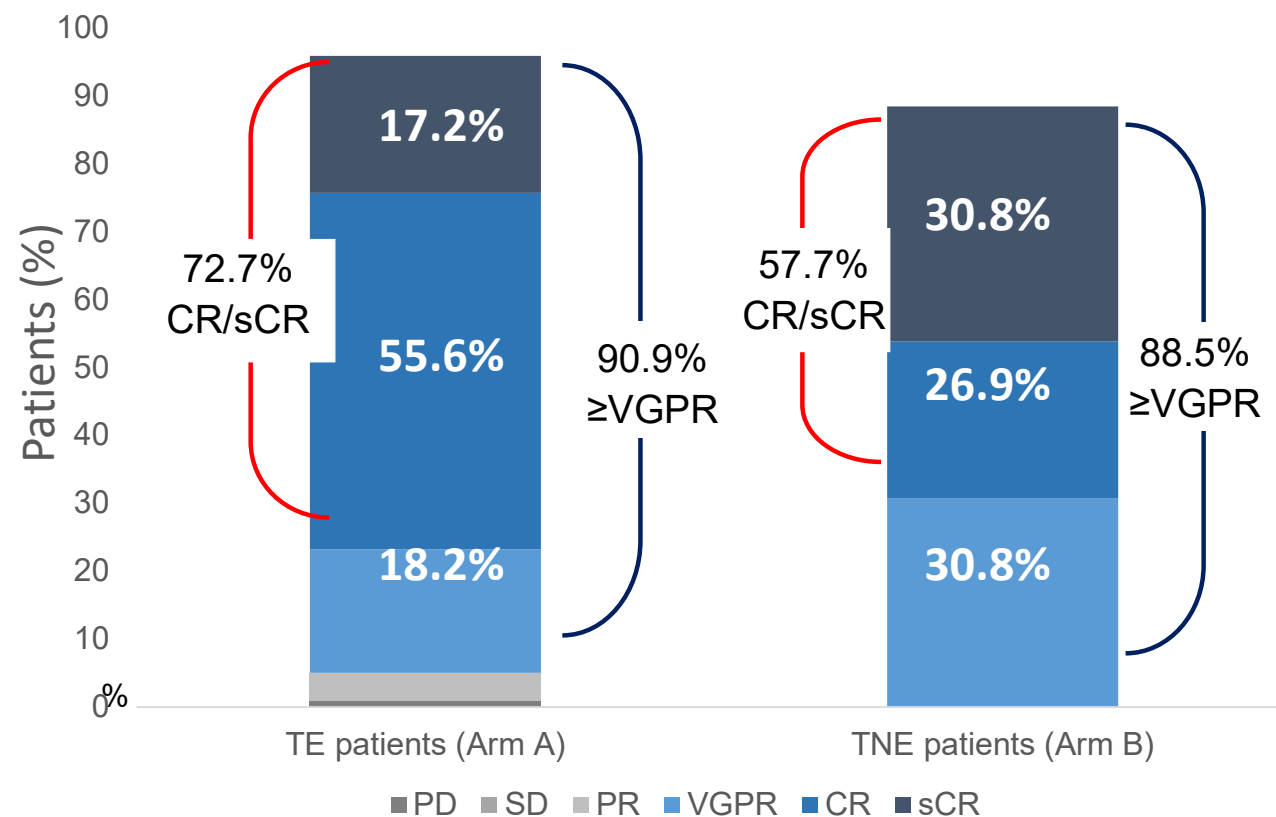
6 TE and 2 TNE patients were not assessable

Of 72 TE patients reaching end of consolidation, 66 had an evaluable MRD-result and of those, 63 were MRD-negative

*MRD-IA population according to SAP; †MRD population according to SAP. IA, interim-analysis; MRD, minimal residual disease; SAP, statistical analysis plan; TE, transplant-eligible; TNE, transplant ineligible.

Best response through consolidation

Response, n (%)	TE patients (Arm A) (n=99)	TNE patients (Arm B) (n=26)
sCR/CR	72 (72.7)	15 (57.7)
VGPR	18 (18.2)	8 (30.8)
PR	4 (4.0)	0 (0)
SD	0 (0)	0 (0)
PD	1 (1.0)	
Unknown/missing	4 (4.0)	3 (11.5)



ORR: 94.9% in TE and 88.5% in TNE patients

CR, complete response; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; sCR, stringent complete response; SD, stable disease; TE, transplant-eligible; TNE, transplant ineligible; VGPR, very good partial response.

759: CONCEPT Studie

Quadruplet in der Erstlinie für Hochrisikopatienten

Die CONCEPT Studie zeigt tiefe und MRD negative Remissionen in einem signifikanten Anteil von Patienten

Ausschliesslich neu diagnostizierte Hochrisikopatienten wurden eingeschlossen

Die Daten untermauern die Wichtigkeit der Quadruplettherapie in der Erstlinie

Insgesamt verdichten sich die Daten, dass Carfilzomib im KRd-Backbone bei Hochrisikopatienten der anzustrebende Backbone ist

Kapitel 3

Was gibt es Neues bei den bispezifischen Antikörpern?

MonumenTAL-1: Bispezifischer Antikörper gegen GPRC5D

157: Talquetamab, a GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with RRMM: Phase 1/2 Results from MonumenTAL-1

Ajai Chari et al.

157: Talquetamab, a GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with RRMM: Phase 1/2 Results from MonumenTAL-1

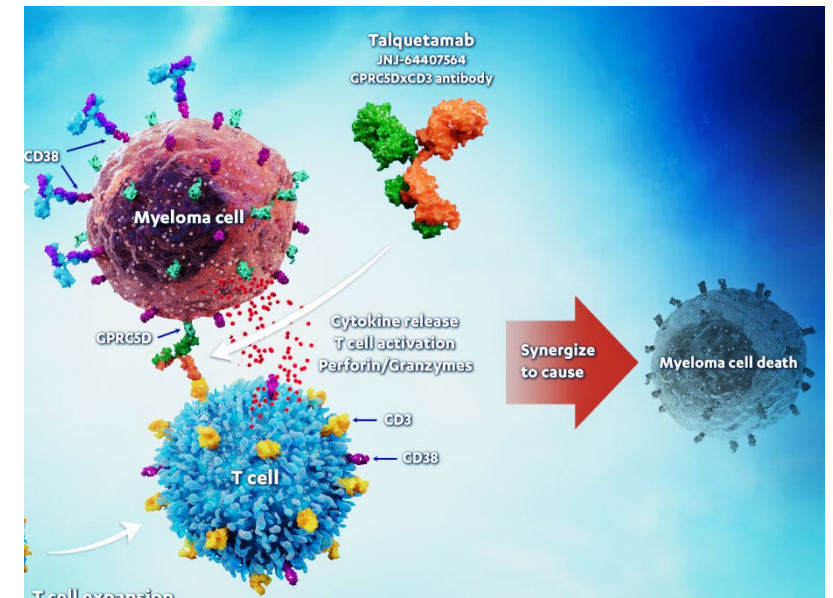
G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D ist hoch exprimiert auf malignen Plasmazellen

Talquetamab ist ein bispezifischer Antikörper gegen GPCR5D und CD3 gerichtet

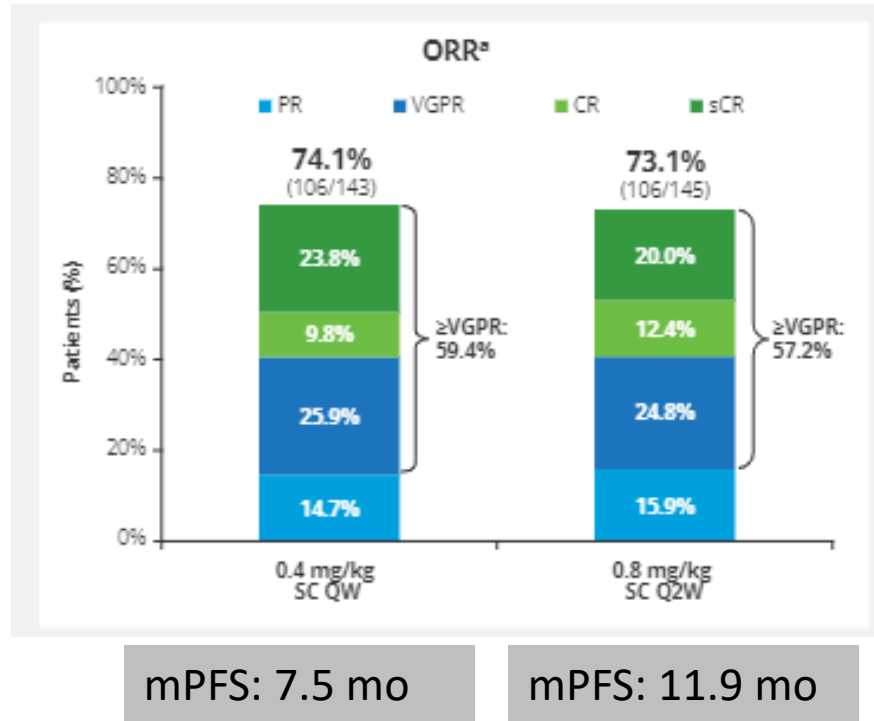
MonumenTAL-1: Phase I/II Studie zur Evaluation von Effektivität und Sicherheit von Talquetamab in 2 verschiedenen Dosen bei Patienten mit RRMM

Studie erlaubte Einschluss von Patienten nach T-Zell gerichteter Therapie

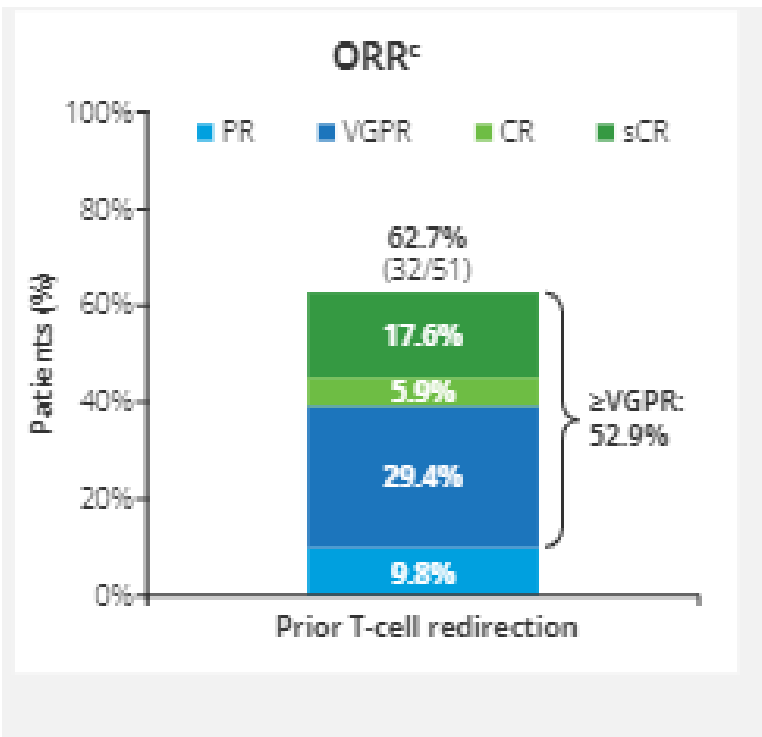
Patientenpopulation: Mediane Anzahl an Vortherapien 5, > 90% refraktär auf Dara, ca. 70% tripelrefraktär



157: Talquetamab, a GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with RRMM: Phase 1/2 Results from MonumenTAL-1



Ansprechen bei Patienten nach T-Zell gerichteter Therapie (n = 36 post CAR-T; n =18 nach bispezifischem Ak)



AEs:
 Infektionen G3/4: 16.8 und 11.7%
 2 COVID Todesfälle
 Hauttoxizitäten und Geschmacksstörungen in der Regel Grad 1/2
 6.2% haben wegen AEs die Behandlung abgebrochen

157: Talquetamab, a GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with RRMM: Phase 1/2 Results from MonumenTAL-1

Talquetamab ist eine attraktive Behandlungsoption im Rezidiv und reiht sich in die Viehlzahl bispezifischer Antikörper ein mit einem neuen Zielantigen

Nahezu alle bispezifischen Antikörper zeigen eine Ansprechrate von 60-70% = neue Landmarke bei tripelrefraktären Patienten

GPRC5D-gerichtete Therapien scheinen niedrigere Infektionskomplikationen aufzuweisen als gegen BCMA gerichtete Therapien

Ansprechen nach Vorbehandlung mit CAR-T Zellen oder anderen bispezifischen Anikörpern etwa 10% geringer, auch das konsistente Daten in mehreren Studien gezeigt

Kapitel 4

Wie kann CAR-T Zell Therapie noch effektiver und besser verfügbar gemacht werden?

Neue CAR-T Zell Plattform: NEX-T

566 Results from the First Phase 1 Clinical Study of the B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Nex T Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy CC-98633/BMS-986354 in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)

Luciano J. Megala Costa, MD, PhD¹, Shaji K Kumar, MD², Shebli Atrash, MD^{3}, Michaela Liedtke, MD⁴, Gurbakhash Kaur, MD⁵, Benjamin A. Derman, MD⁶, P. Leif Bergsagel, MD⁷, Sham Mailankody, MBBS⁸, Philip L. McCarthy, MD⁹, Josiana Limones^{10*}, Yanping Chen, PhD^{10*}, Sharmila Das^{10*}, Jerill Thorpe, BS^{10*}, Jonathan Cacciatore^{10*}, Garnet Navarro^{10*}, Ashley K Koegel^{10*}, Michael R. Burgess, MD, PhD^{10*}, Kristen Hege, MD¹⁰ and Shambavi Richard, MD¹¹*

Nex T Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy CC-98633/BMS-986354 in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)

CC-98633/BMS-986354 ist ein CAR T- Zell Produkt der neuen Generation, das mit dem NEX-T Prozess hergestellt wird.

Es basiert auf dem gegen BCMA gerichteten orvacabtagene autoleucel (orva-cel; Harrington K et al. *Blood*. 2017)

Der NEX-T process Prozess erlaubt eine rasche Herstellung und die Anreicherung bestimmter T-Zell Subpopulationen, die die Remissionsdauer positive beeinflussen sollen

Nex T Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy CC-98633/BMS-986354 in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)

Patienten wurden in der zugelassenen Indikation von Idecaptagen vicleucel eingeschlossen (> 3 Vorbehandlungen, die IMiD, PI und anti-CD38 Ak Therapie enthalten)

Die Lymphozytenapharese und Lymphodepletion erfolgte nach Standard, die Herstellungszeit betrug 5-6 Tage

Nex T Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy CC-98633/BMS-986354 in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)

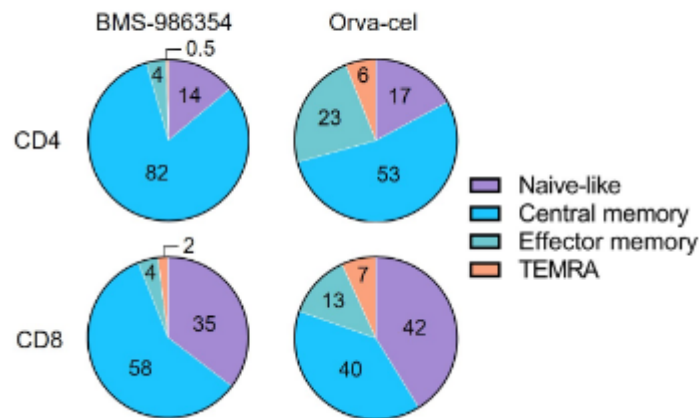
55 Patienten wurden in 3 Dosisstufen behandelt

Das Gesamtansprechen betrug > 90%

CRS Raten waren mit Ide-Cel vergleichbar

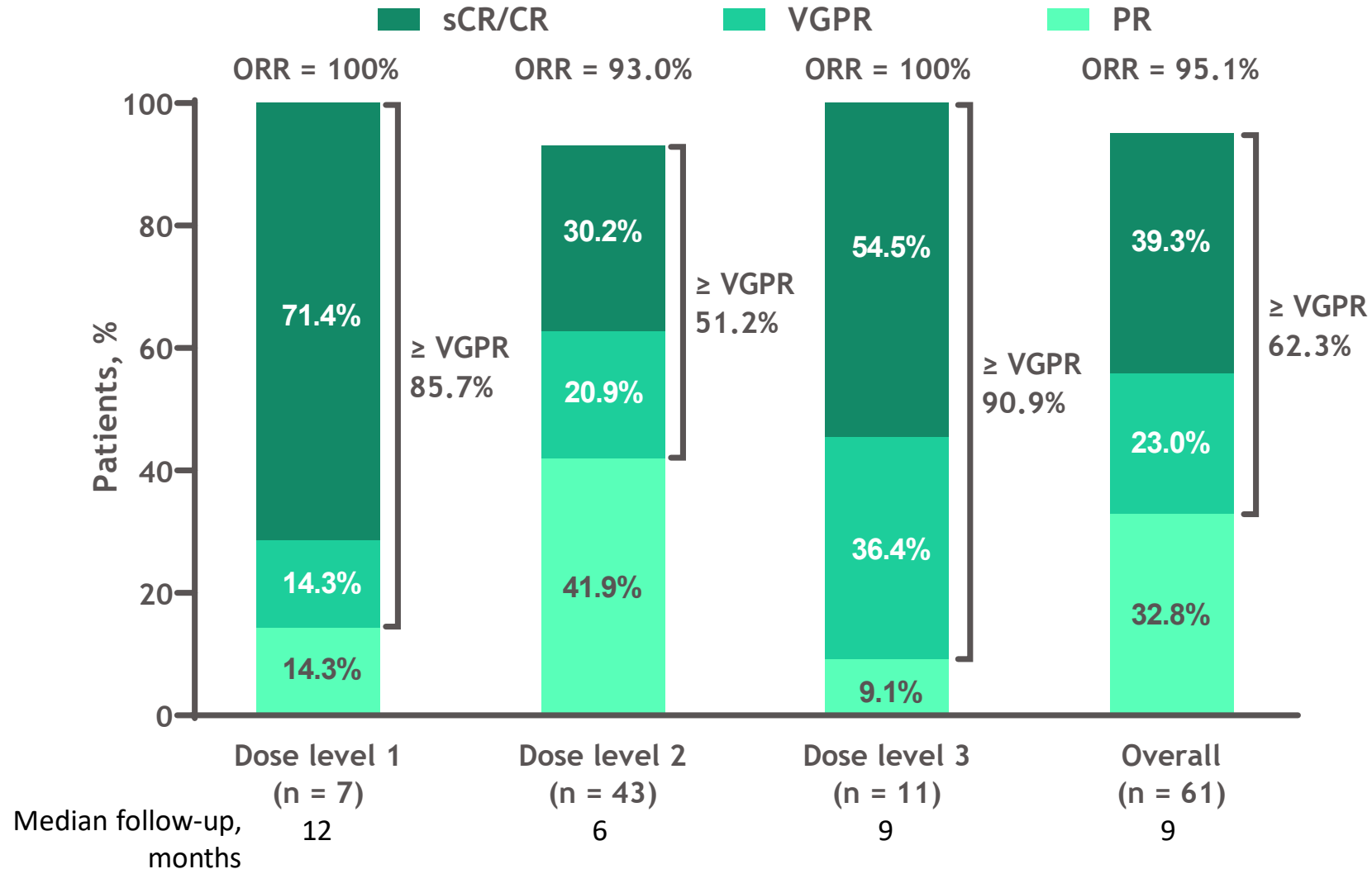
Das Produkt war angereichert mit weniger differenzierten, naive-like und central memory CAR T Zellen mit weniger ausdifferenzierten T-Zellen im Vergleich zu orva-cel

A) Drug product memory phenotype



NEX-T eröffnet eine CAR-T Herstellungsplattform der neuen Generation, die auch Patienten mit aggressiven Rezidiven eine CAR-T Option bieten und die Verfügbarkeit nachhaltig erweitern würde. Weitere Daten, insbesondere zur Dauer des Ansprechens, müssen abgewartet werden

Efficacy outcomes: best overall response and MRD



MRD at 3 months post-infusion

	Overall (n = 61)
MRD evaluable, n	38
MRD negative ^a , n	25
Not evaluable, n	23
No trackable clone	15
Missing sample	8

^aMRD < 1 in 10⁻⁵ cells

Data cut-off: August 19, 2022. MRD was assessed in bone marrow using a next-generation sequencing assay from Adaptive Biotechnologies in treated patients regardless of response. CR, complete response; MRD, minimal residual disease; ORR, overall response rate; PR, partial response; sCR, stringent complete response; VGPR, very good partial response.

Zusammenfassung | Take-Home-Messages

- Quadruplet-Induktion in der Erstlinie ist Goldstandard
- Die Rolle von Dexamethason gerade bei älteren und alten Patient:innen darf hinterfragt werden. Dara-R ist auch ohne Dexamethason hochwirksam bei komorbiden Patient:innen
- Immuntherapie der neuen Generation ist im Jahr 2022 klinischer Alltag geworden. Die Innovation bei den bispezifischen Antikörpern reisst nicht ab. Ansprechraten liegen hier bei 60-70% bei stark vorbehandelten Patient:innen. BCMA-gerichtete Vorbehandlungen resultieren bei Immuntherapien in der Regel um Reduktion der Ansprechraten um ca. 10%
- Die zugelassenen CAR-T Zelltherapien Ide-Cel und Cilta-Cel überzeugen weiter mit herausragenden Daten in der Rezidivtherapie. Ansätze zur rascheren Verfügbarkeit optimierter CAR-T Zellprodukte sind auf dem Weg

Die Kurzpräsentationen sind online unter

www.lymphome.de/ash2022

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Katja Weisel

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca

BeiGene

Bristol Myers Squibb™

gsk

HEXAL

A Sandoz Brand

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF JOHNSON-JOHNSON

Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.