

ASH 2023 Highlights Hämatologie

AMGEN

Diese Präsentation ist urheberrechtlich geschützt durch Amgen GmbH.
Amgen GmbH stellt dieses Präsentationsmaterial für Angehörige des medizinischen Fachkreises mit Zugang zur Oncology Horizons Webseite zur Verfügung. Es dient ausschließlich zur eigenen Verwendung und darf nicht an Dritte weitergeleitet werden. Es dürfen keine inhaltlichen Änderungen vorgenommen werden.

Carfilzomib



Inhalt

ASH 2023: ausgewählte Abstracts

Population	Titel	Autor (Abstract-Nr.)
SMM	<u>Fixed Duration Combination Therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Followed By Lenalidomide Maintenance Leads to High Rates of Sustained MRD Negativity in Patients with High-Risk Smoldering Multiple Myeloma: Long Term Follow up of an Investigator Initiated Phase 2 Trial</u>	Hill E. et al. (OA-337)
NDMM	<u>Results of the Phase III Randomized Iskia Trial: Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone Vs Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone As Pre-Transplant Induction and Post-Transplant Consolidation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients</u>	Gay F. et al. (OA-4)
	<u>Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) Vs. Lenalidomide-Dexamethasone (Rd) in Newly Diagnosed Fit or Intermediate-Fit Multiple Myeloma Patients Not Eligible for Autologous Stem-Cell Transplantation (Phase III EMN20 Trial): Analysis of Sustained Undetectable Minimal Residual Disease (MRD)</u>	Bringhen S. et al. (OA-205)
	<u>Final Analysis of a Phase 2 Trial of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) without Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT)</u>	Derman BA. et al. (OA-4747)
	<u>A Phase II Study of Isatuximab, Once Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, in Newly Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma (The SKylaRk Trial)</u>	O'Donnell EK. et al. (OA-4671)

Inhalt

ASH 2023: ausgewählte Abstracts

Population	Titel	Autor (Abstract-Nr.)
	<u>Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd) As Induction Therapy in High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma</u>	Tan C et al. (OA-1996)
NDMM	<u>Longitudinal Assessment of Minimal Residual Disease (MRD) in the ATLAS Randomized Phase 3 Trial of Post-Transplant Treatment with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Versus Lenalidomide (R) Alone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)</u>	Kubicki T. et al. (OA-4715)
	<u>Primary Endpoint Analysis from a Response Adaptive Phase II Clinical Trial of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone Plus Daratumumab (KRd-Dara) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)</u>	Bhutani M. et al. (OA-3380)
RRMM	<u>Carfilzomib, Daratumumab, and Dexamethasone (KdD) Vs Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the Phase 3 Candor Study: Subgroup Analysis According to Renal Functioning</u>	Dimopoulos MA. et al. (OA-2021)

Blinatumomab



Inhalt

ASH 2023: ausgewählte Abstracts		
Population	Titel	Autor (Abstract-Nr.)
ALL	<u>Dose Reduced Chemotherapy in Sequence with Blinatumomab for Newly Diagnosed Older Patients with Ph/BCR::ABL Negative B-Precursor Adult Lymphoblastic Leukemia (ALL): Preliminary Results of the GMALL Bold Trial</u>	Gökbuğet N, et al. (OA-964)
	<u>Venetoclax and Blinatumomab for Adult Patients with Relapsed/Refractory or MRD Positive Ph-Negative B-Precursor ALL: First Results of the GMALL-Bliven Trial</u>	Fransecky L, et al. (P-1502)
	<u>Pediatric Patients with High-Risk B-Cell ALL in First Complete Remission May Benefit from Less Toxic Immunotherapy with Blinatumomab – Results from Randomized Controlled Phase 3 Trial AIEOP-BFM ALL 2017</u>	Schrapppe M, et al. (OA-825)
	<u>Assessment of Outcomes of Consolidation Therapy By Number of Cycles of Blinatumomab Received in Newly Diagnosed MRD Negative Patients with B-Lineage ALL: the ECOG-ACRIN E1910 Randomized Phase III Trial</u>	Luger SM, et al. (P-2877)
	<u>Chemotherapy-Free Combination of Blinatumomab and Ponatinib in Adults with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Updates from a Phase II Trial</u>	Short N, et al. (P-2827)
	<u>LONG-TERM Results of the Frontline Dasatinib/Blinatumomab protocol (D-ALBA, GIMEMA LAL2116) for Adult Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia</u>	Foa R, et al. (P-4250)
	<u>Updated Results from a Phase II Study of Hyper-CVAD, with or without Inotuzumab Ozogamicin, and Sequential Blinatumomab in Patients with Newly Diagnosed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia</u>	Nguyen D, et al. (P-4245)

Smoldering Myelom



KRd gefolgt von R bei HR-SMM

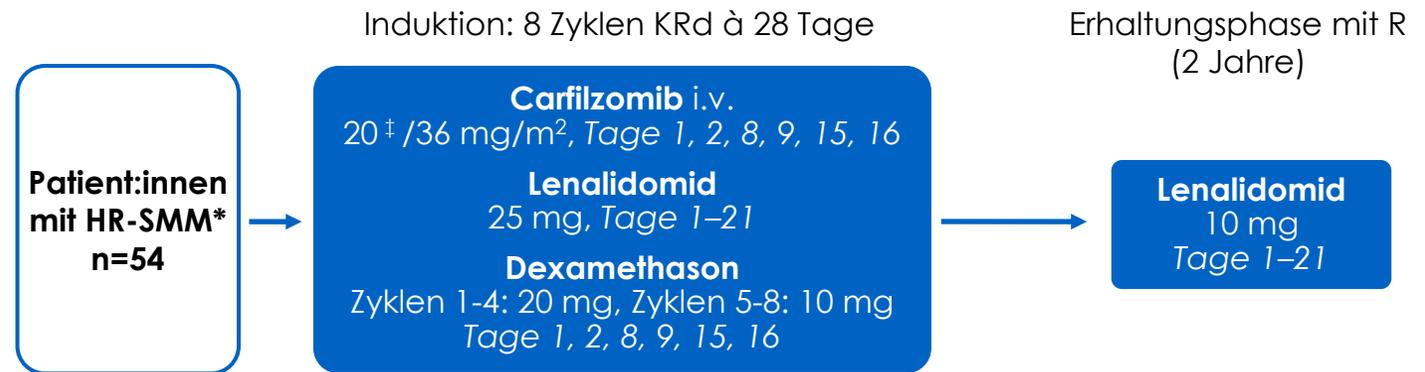
Langzeit-Follow-up Phase 2-Studie: Anhaltende MRD-Negativität

Studiendesign

- Monozentrische, Phase 2-Studie
- Einschluss und Behandlungsbeginn 29. Mai 2012 – 23. Juli 2020
- Follow-up Daten nach Erhaltung
- Ziel: Bewertung der Dauer des Ansprechens nach Absetzen der Therapie

Primärer Endpunkt

- MRD-negative[†] CR zum Ende der Induktion



Cut-off-Datum 17. Juli 2023

Sekundäre Endpunkte

- Progression zu klinischem MM (Schädigung eines Endorgans oder Myelom-definierendes Ereignis)
- Tod (klinisches PFS)
- Biochemische Progression (PD) nach IMWG-Kriterien (biochemisches PFS)

* HR-SMM basierend auf den Kriterien der Mayo Clinic, PETHEMA und/oder von Rajkumar, Mateos und Landgren. [†]MRD bestimmt per Multicolor-Durchflusszytometrie (MRD-Sensitivität 10⁻⁵) ‡ 20 mg an den Tagen 1 und 2 des ersten Zyklus.

CR: komplette Remission; d: Dexamethason; HR-SMM: Hochrisiko Smoldering Myelom; IMWG: International Myeloma Working Group; i.v.: intravenös; K: Carfilzomib; MRD: minimale Resterkrankung; PD: Krankheitsprogression; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid.

Hill E. ASH 2023; Abstract 337. Korde N, et al. JAMA Oncol 2015;1:746-754.

KRd gefolgt von R bei HR-SMM

Langzeit-Follow-up Phase 2-Studie: Anhaltende MRD-Negativität

Ergebnisse

- Dauer der MRD-negativen CR bis zu 120,6 Monate; 21 Patient:innen (39 %) blieben > 2 Jahre MRD negativ (95 % KI: 25,9 – 53,1%)
- Die Wahrscheinlichkeit, nach 100 Monaten klinisch progressionsfrei zu sein, lag bei 78,9 % (95 % KI: 51,9–91,8 %).
- KRd-R war gut verträglich, ohne nicht-hämatologische Nebenwirkungen von Grad 4 und mit überschaubaren geringgradigen Toxizitäten.

Parameter	n=54
Medianes Follow-up, Monate [Bereich]	60,2 [33,7–127,8]
MRD-negative CR nach Induktion, n (%)	38 (70,4%)
Mediane Dauer MRD-negativer CR, Monate [95 % KI]	57,4 [44,6–97,2]
Patient:innen mit ≥ PR, n (%)	54 (100%)
Mediane Ansprechdauer, Monate	NE
Medianes klinisches PFS, Monate	NE
Medianes biochemisches PFS, Monate	NE
Andauerndes Ansprechen nach 60 Monaten, % [95 % KI]	75,1% [59,9–85,2%]
Progression zu klinischem MM, n (%) [95 % KI]	5 (9,3%) [3,1–20,3%]
Patient:innen ohne klinische PD nach 60 Monaten, % [95 % KI]	92,7% [78,1–97,9%]

CR: komplette Remission; d: Dexamethason; HR-SMM: Hochrisiko Smoldering Myelom; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; MM: multiples Myelom; MRD: minimale Resterkrankung; NE: nicht erreicht; PD: Krankheitsprogression; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; R: Lenalidomid.

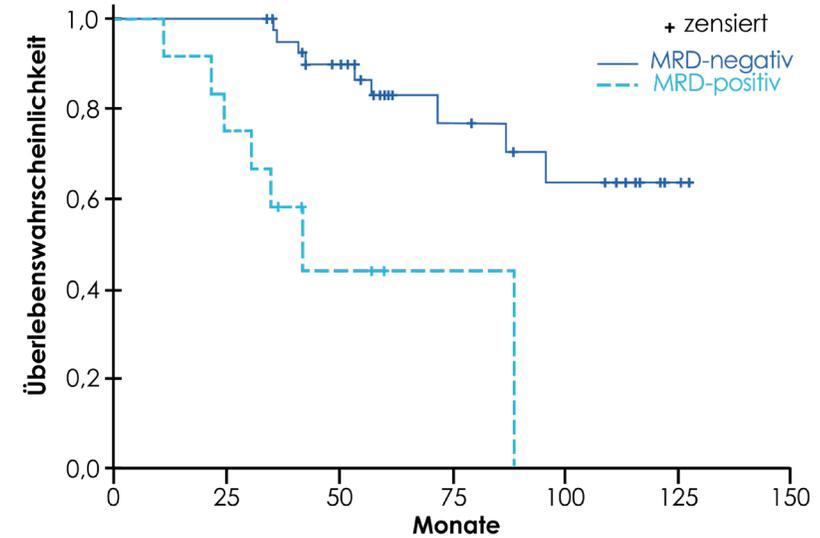
[Hill E. ASH 2023; Abstract 337.](#)

KRd gefolgt von R bei HR-SMM

Langzeit-Follow-up Phase 2-Studie: Anhaltende MRD-Negativität

Ergebnisse

- Das mediane biochemische PFS war länger für Patient:innen, die nach der Induktion MRD-negativ waren, gegenüber MRD-positiven Patient:innen: NE vs. 41,8 Monate (HR 0,168; 95 % KI: 0,060–0,474; p-Wert < 0,0001).



Unter Beobachtung

MRD-negativ 42
MRD-positiv 12

42

9

30

3

13

1

9

0

2

0

0

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren wurde noch kein medianes klinisches PFS erreicht. Patient:innen, die zum Ende der Induktion MRD-negativ waren, hatten ein signifikant geringeres Risiko einer biochemischen Progression im Vergleich zu Patient:innen, die zum Ende der Induktion weiterhin eine messbare Erkrankung hatten.

d: Dexamethason; HR-SMM: Hochrisiko Smoldering Myelom; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; NE: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid.

Hill E. ASH 2023; Abstract 33Z.

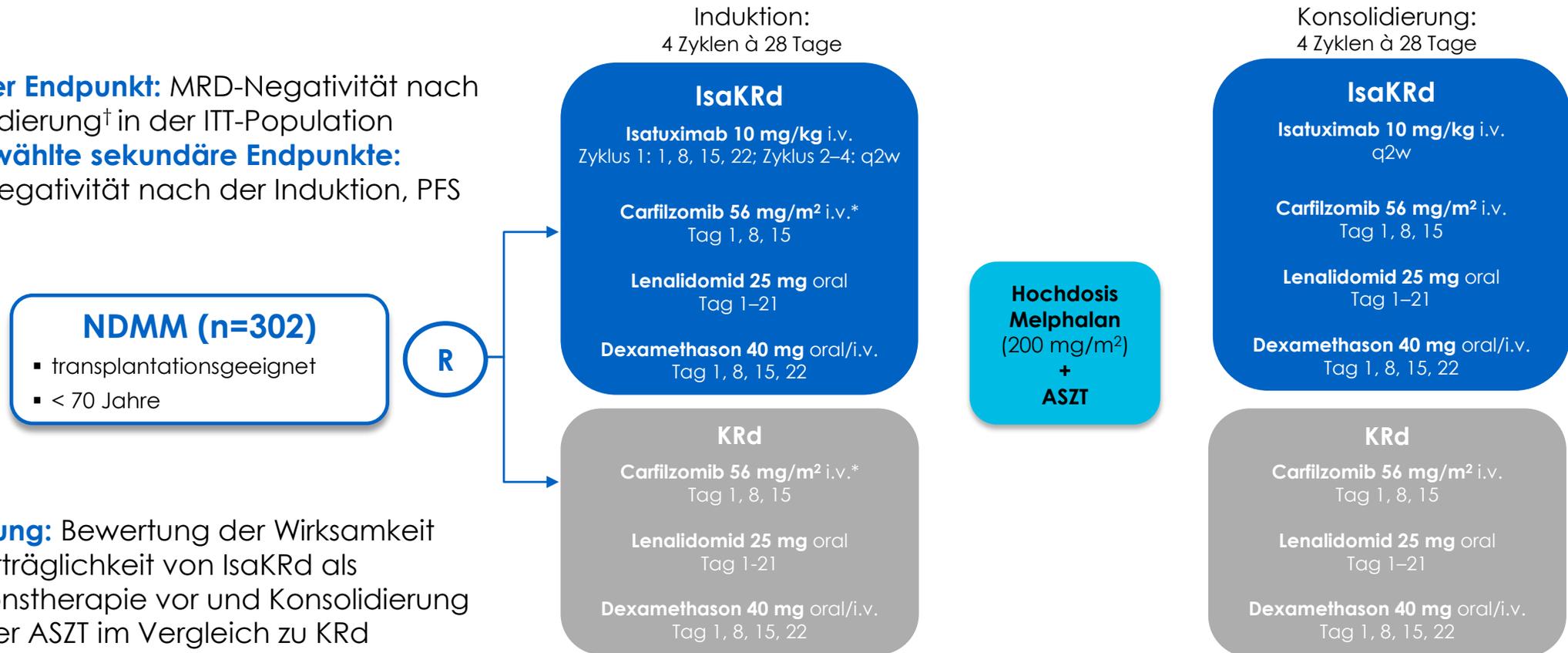


NDMM – Carfilzomib

EMN24/IsKia: IsaKRd vs. KRd

Phase 3-Studie bei transplantablem NDMM

- **Primärer Endpunkt:** MRD-Negativität nach Konsolidierung[†] in der ITT-Population
- **Ausgewählte sekundäre Endpunkte:** MRD-Negativität nach der Induktion, PFS



*K 20 mg/m² i.v. Tag 1 Zyklus 1. [†]Bestimmt via Next-Generation Sequencing 10⁻⁵; MRD wurde bei allen Patient:innen mit ≥ VGPR bestimmt; Patient:innen ohne MRD-Daten oder mit ≤PR wurden als MRD-positive gezählt. Daten Cut-off für diese Analyse: 22. Mai 2023

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; d: Dexamethason; DOR: Dauer des Ansprechens; Isa: Isatuximab; K: Carfilzomib; i.v.: intravenös; ITT: Intent-to-treat; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes Multiples Myelom; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PO: oral; PR: partielle Remission; R: Lenalidomid; VGPR: sehr gute partielle Remission.

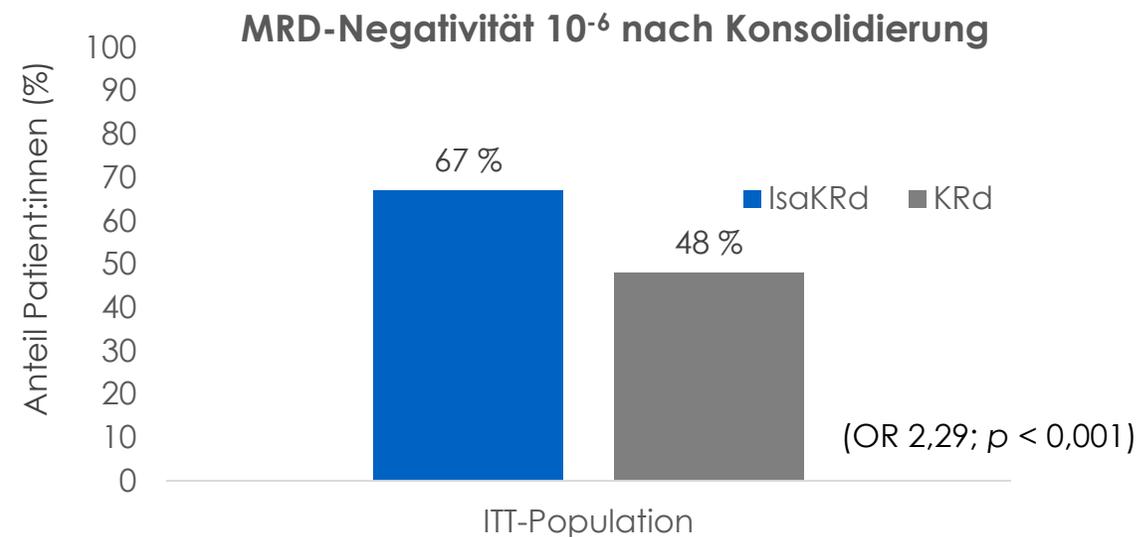
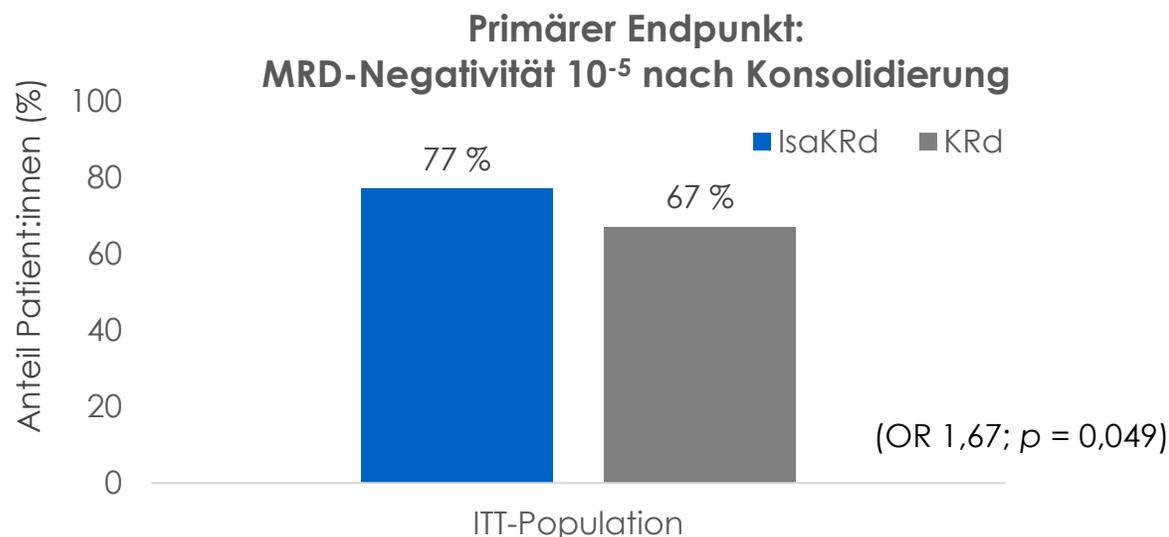
[Gay F. ASH 2023; Abstract 4. European Myeloma Network – EMN24.](#)

EMN24/IsKia: IsaKRd vs. KRd

Phase 3-Studie bei transplantablem NDMM

Ausgewählte Patientencharakteristika	IsaKRd (n=151)	KRd (n=151)
Medianes Alter, Jahre	61	60
Hochrisiko Zytogenetik (HiR) [del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)], %	18	19
Hochrisiko Zytogenetik ≥ 2 [double hit; einschließlich [del(17p), t(4;14), t(14;16) und gain/amp(1q)], %	9	8

Ansprechen, %	IsaKRd (n=151)	KRd (n=151)
≥ VGPR nach Konsolidierung	94	94
≥ CR nach Konsolidierung	74	72
sCR nach Konsolidierung	64	67



Hochrisiko-Zytogenetik: del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16); Hochrisiko Zytogenetik ≥ 2: double hit; einschließlich [del(17p), t(4;14), t(14;16) und gain/amp(1q)]; MRD-Ergebnisse ermittelt via Next-Generation-Flow

CR: komplette Remission; d: Dexamethason; Isa: Isatuximab; ITT: Intent-to-treat; K: Carfilzomib; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes Multiples Myelom; OR:

Odds Ratio; R: Lenalidomid; VGPR: sehr gute partielle Remission.

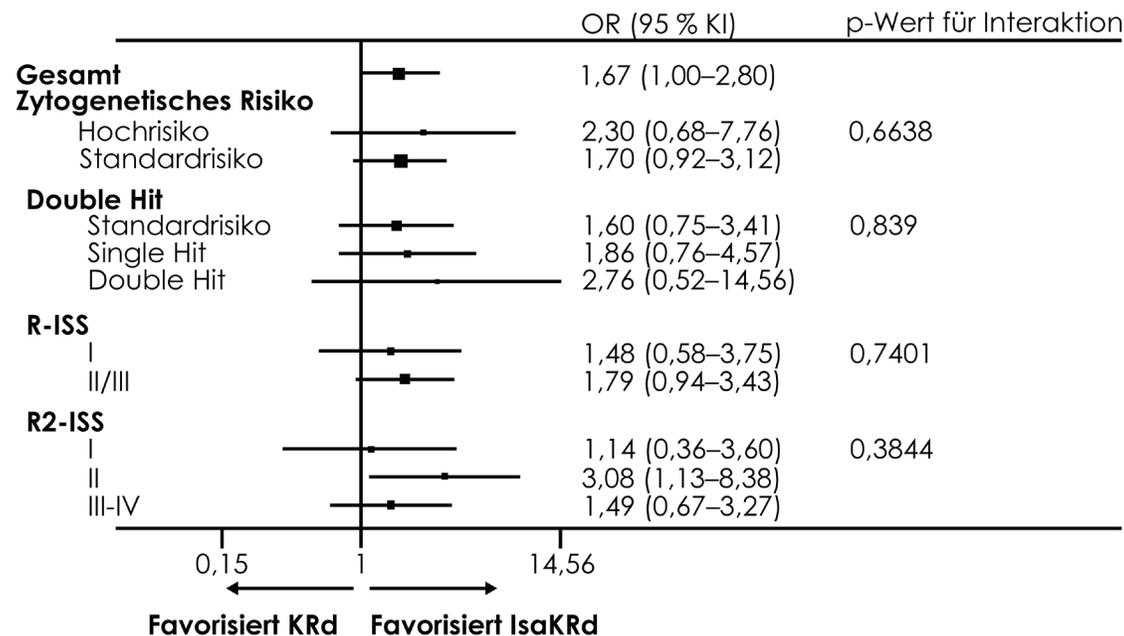
[Gay F. ASH 2023; Abstract 4.](#)

EMN24/IsKia: IsaKRd vs. KRd

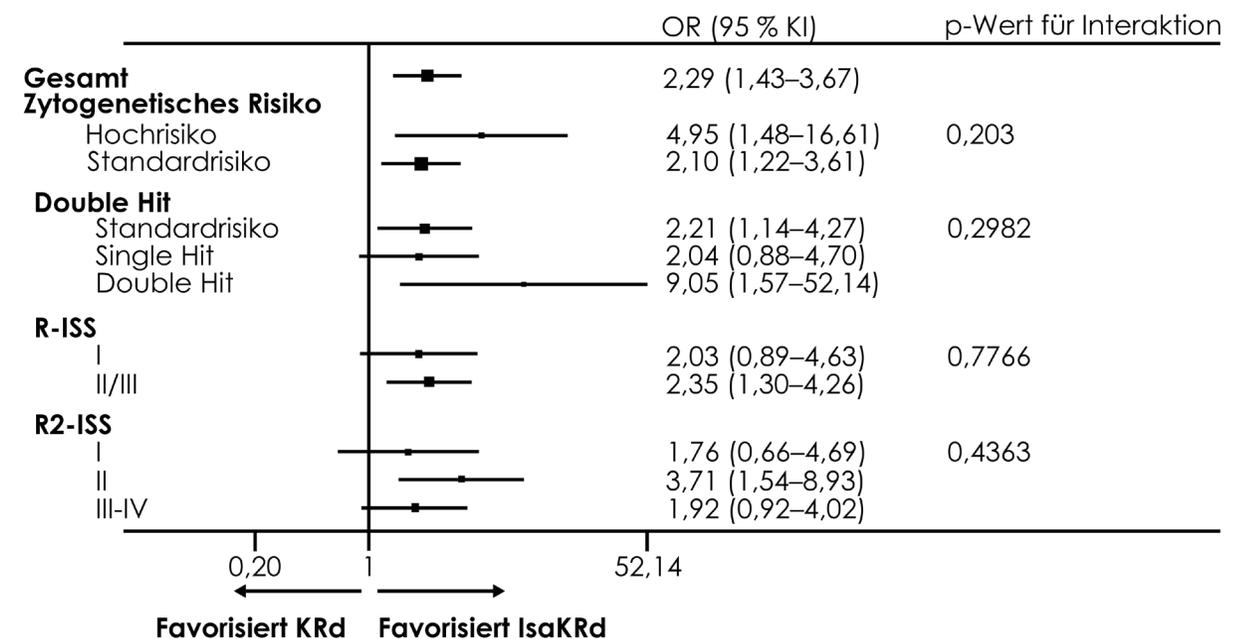
Phase 3-Studie bei transplantablem NDMM

- Der Trend zum Vorteil für IsaKRd hinsichtlich MRD-Negativität (10^{-5} und 10^{-6}) wurde in allen analysierten Subgruppen beobachtet:

Subgruppenanalyse MRD-Negativität von 10^{-5} nach Konsolidierung



Subgruppenanalyse MRD-Negativität von 10^{-6} nach Konsolidierung

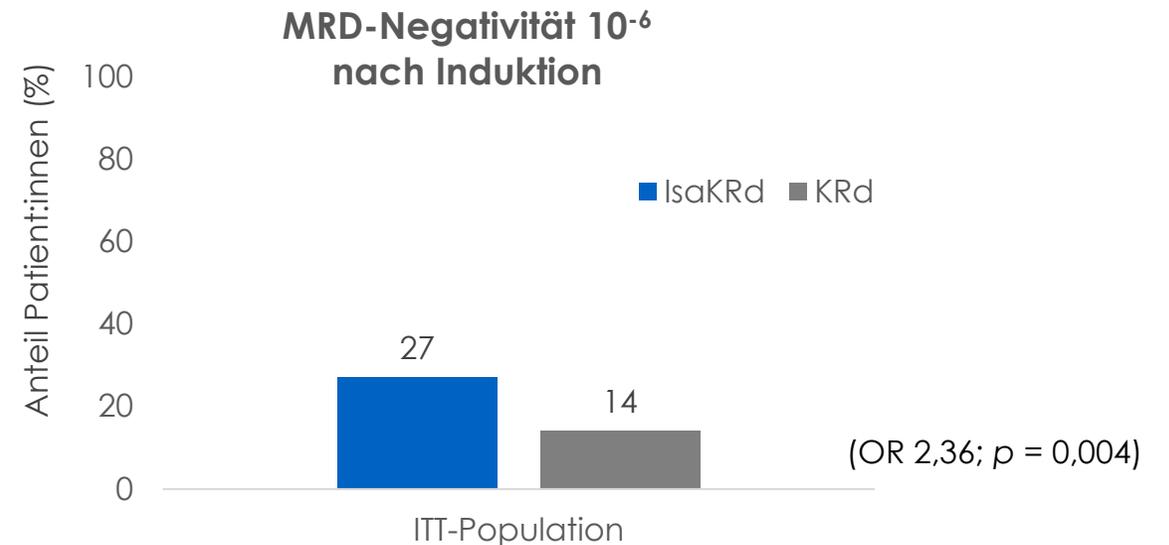
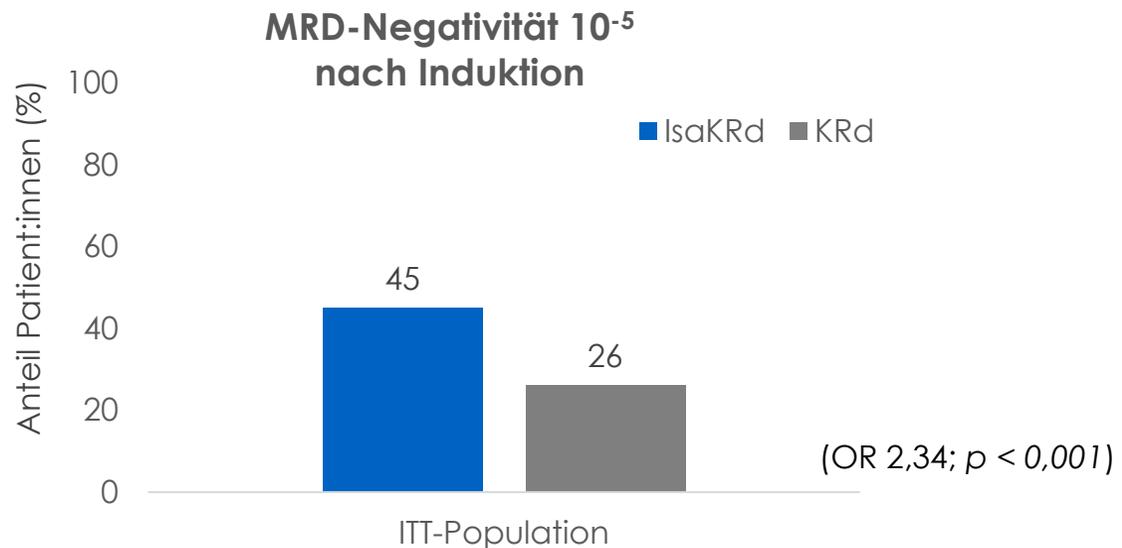


d: Dexamethason; Isa: Isatuximab; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes Multiples Myelom; OR: Odds Ratio; R: Lenalidomid; R-ISS: Revised International Staging System.
[Gay F. ASH 2023; Abstract 4.](#)

EMN24/IsKia: IsaKRd vs. KRd

Phase 3-Studie bei transplantablem NDMM

Erster sekundärer Endpunkt



ASZT: autologe Stammzelltransplantation; d: Dexamethason; Isa: Isatuximab; ITT: Intent-to-Treat-Population; K: Carfilzomib; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes Multiples Myelom; OR: Odds Ratio; R: Lenalidomid.

[Gay F. ASH 2023; Abstract 4.](#)

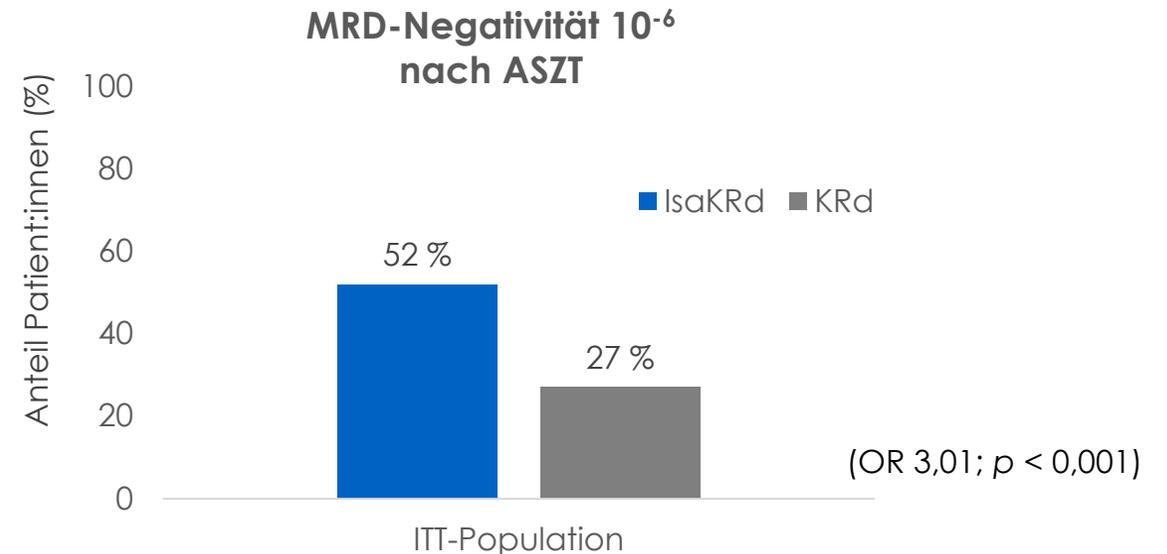
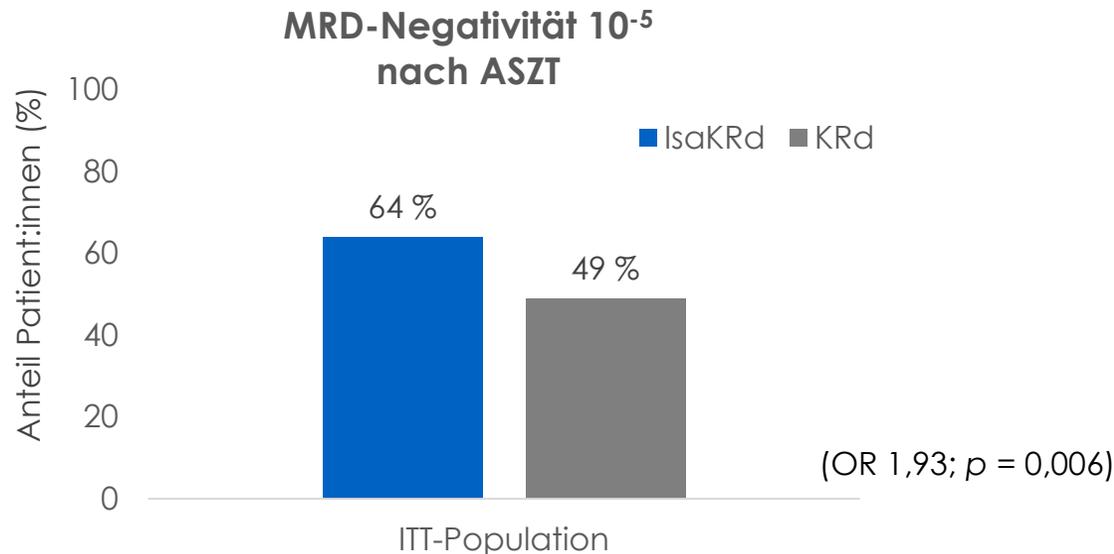
EMN24/IsKia: IsaKRd vs. KRd

Phase 3-Studie bei transplantablem NDMM

MRD-Negativitätsraten

- Patient:innen mit Hochrisiko-Zytogenetik profitierten von der Behandlung mit IsaKRd.
- Auch nach ASZT ergab sich ein signifikanter Vorteil für IsaKRd.

	IsaKRd			KRd		
	Single Hit	Double Hit	SR	Single Hit	Double Hit	SR
MRD-Negativität 10 ⁻⁵ , %	76	77	79	58	53	70
MRD-Negativität 10 ⁻⁶ , %	72	77	67	-	-	-



ASZT: autologe Stammzelltransplantation; d: Dexamethason; Isa: Isatuximab; ITT: Intent-to-Treat-Population; K: Carfilzomib; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes Multiples Myelom; OR: Odds Ratio; R: Lenalidomid; SR: Standardrisiko.

[Gay F. ASH 2023; Abstract 4.](#)

EMN24/IsKia: IsaKRd vs. KRd

Phase 3-Studie bei transplantablem NDMM

Progressionsfreies Überleben

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten wurde kein Unterschied im PFS zwischen den Studienarmen beobachtet (95 % zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Studienbeginn in beiden Armen).

Verträglichkeit

- 55 % der Patient:innen hatten ≥ 1 hämatologische unerwünschte Ereignisse (UEs) mit IsaKRd vs. 43 % mit KRd.
- Die häufigsten hämatologischen UEs Grad 3–4 im IsaKRd-Arm vs. KRd-Arm waren Neutropenie (37 % vs. 22 %) und Thrombozytopenie (15 % vs. 17 %).
- Bei 41 % der Patient:innen mit IsaKRd und 37 % mit KRd wurden ≥ 1 nicht-hämatologische UEs beobachtet, darunter Infektionen (16 % vs. 12 %), gastrointestinale UEs (7 % vs. 5 %), vaskuläre UEs (2 % vs. 7 %) und kardiale Ereignisse (1 % vs. 4 %).
- Studienabbrüche aufgrund von Unverträglichkeit traten bei 6 % im IsaKRd- vs. 5 % im KRd-Arm auf.
- Es traten behandlungsbedingte Todesfälle auf: 4 unter IsaKRd (2 aufgrund COVID-19, 1 Pneumonie, 1 Lungenembolie) und 1 unter KRd (septischer Schock).

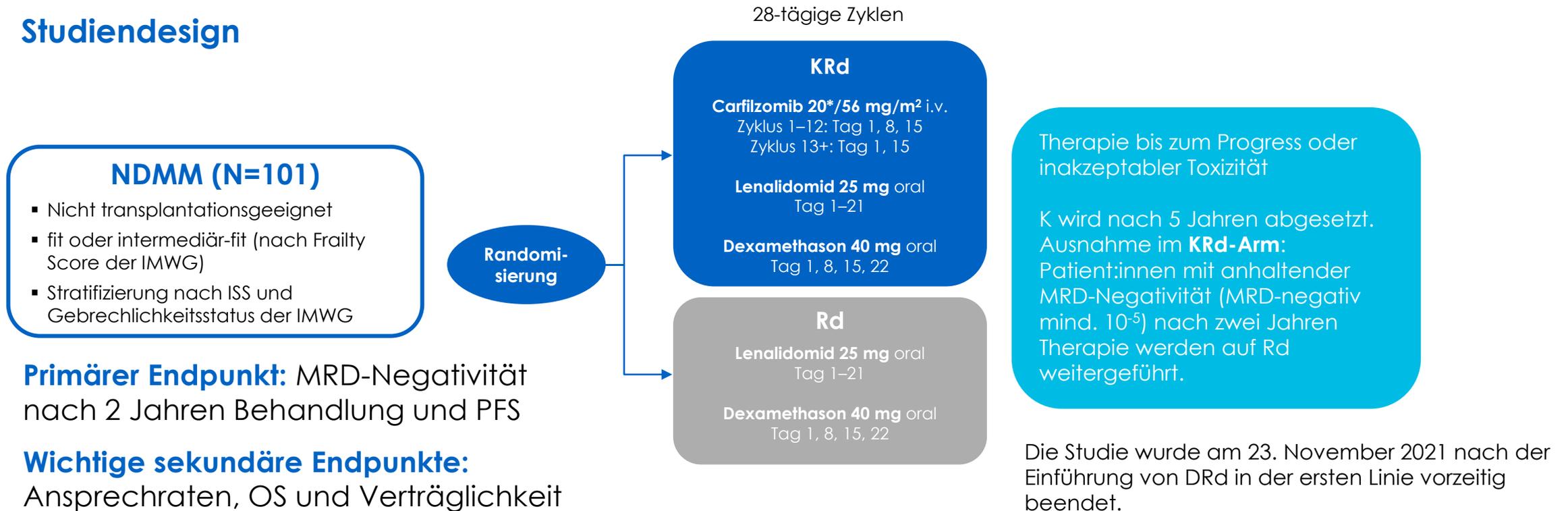
Bei transplantationsgeeigneten Patient:innen mit NDMM erhöhte die Zugabe von Isatuximab zur KRd-Induktion und -Konsolidierung die MRD-Negativitätsraten in jeder Behandlungsphase signifikant im Vergleich zu KRd. Dieser Vorteil blieb auch in der Subgruppe mit Hochrisiko-Zytogenetik erhalten. Es wurden keine neuen Verträglichkeitssignale beobachtet.

d: Dexamethason; ; Isa: Isatuximab; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; R: Lenalidomid; MRD, minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes Multiples Myelom; OR: Odds-ratio; PFS: progressionsfreies Überleben.
[Gay F. ASH 2023; Abstract 4.](#)

EMN20: KRd vs. Rd

Phase 3-Studie bei fitten oder intermediär-fitten NTE-NDMM-Patient:innen

Studiendesign



- **Primärer Endpunkt:** MRD-Negativität nach 2 Jahren Behandlung und PFS
- **Wichtige sekundäre Endpunkte:** Ansprechraten, OS und Verträglichkeit

*20 mg/m² Tag 1 in Zyklus 1. Der MRD-Wert wurde mittels clonoSEQ™-Assay mit einer Sensitivität von $\geq 10^{-5}$ bestimmt.

K: Carfilzomib; d: Dexamethason; IMWG: International Myeloma Working Group; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NTE: nicht transplantationsgeeignet; OS: Gesamtüberleben; R: Lenalidomid.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04096066>, Zugriff Dezember 2023

[Brinchen S. ASH. 2023; Abstract 205.](#)

EMN20: KRd vs. Rd

Phase 3-Studie bei fitten oder intermediär-fitten NTE-NDMM-Patient:innen

Ausgewählte Patientencharakteristika	KRd (n=42)	Rd (n=40)
Medianes Alter, Jahre [Bereich]	73 [70–76]	74 [72–76]
Fitte Patient:innen (nach IMWG Frailty Score), %	60	58
ISS-III	33	30
Hochrisiko-Zytogenetik	22	22

Ergebnisse

- 79 % der KRd-Patient:innen und 50 % der Rd-Patient:innen waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten (20–29 Monate) am Leben und progressionsfrei.

Parameter	KRd (n=42)	Rd (n=40)
Weiter in Behandlung, n (%)	33 (78,6)	18 (45,0)
Gründe für Behandlungsabbruch, n		
Ärztliche Entscheidung	1	4
Tod	2	5
Unerwünschte Ereignisse	2	1
Krankheitsprogression	3	10
Kein Follow-up	1	0
Rücknahme der Einverständniserklärung	0	2

K: Carfilzomib; d: Dexamethason; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging System; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NTE: nicht transplantationsgeeignet; R: Lenalidomid.

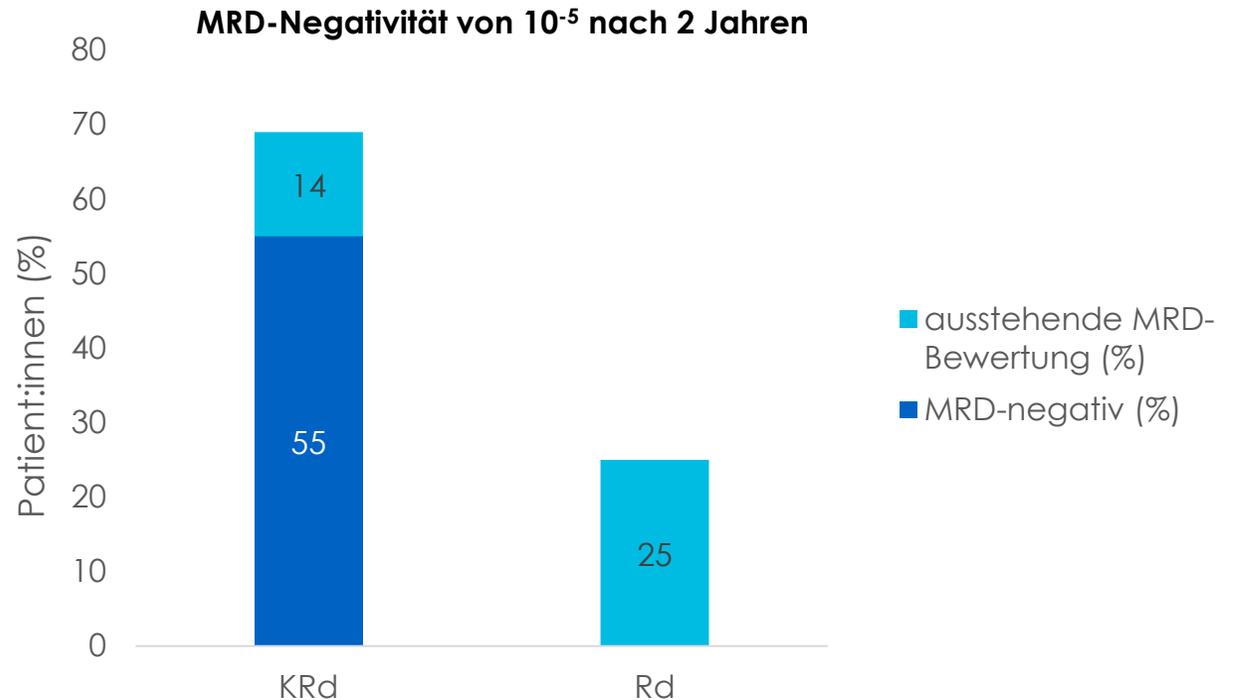
[Brinchen S. ASH. 2023; Abstract 205.](#)

EMN20: KRd vs. Rd

Phase 3-Studie bei fitten oder intermediär-fitten NTE-NDMM-Patient:innen

MRD-Negativitätsrate*

- Nach einem Jahr Behandlung lagen die MRD-Negativitätsraten in der KRd-Gruppe bei 21/42 (50 %) und bei 0/40 in der Rd-Gruppe ($p < 0,0001$).
- Nach zwei Jahren waren 23/42 (55 %) der KRd-Patient:innen und kein Rd-Patient (0 %) MRD-negativ ($p < 0,0001$, siehe Abbildung).
 - 16/42 (38 %) KRd-Patient:innen und kein Rd-Patient hatten eine anhaltende MRD-Negativität nach 2 Jahren ($p < 0,0001$)



* Grenzwert für MRD-Negativität definiert als 10^{-5} .

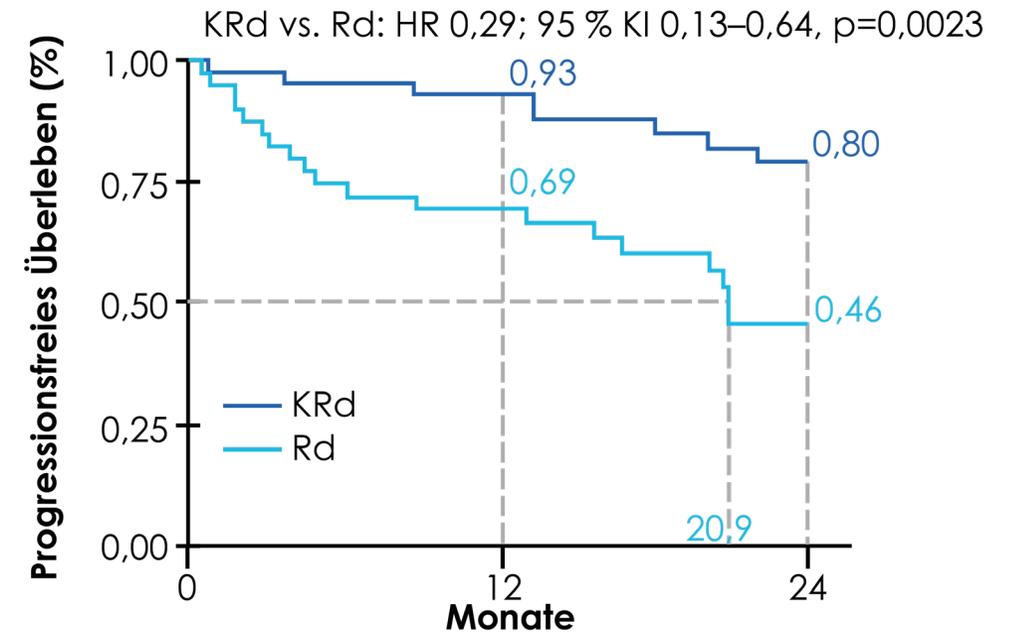
K: Carfilzomib; d: Dexamethason; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NTE: nicht transplantationsgeeignet; R: Lenalidomid.
[Brinchen S. ASH. 2023; Abstract 205.](#)

EMN20: KRd vs. Rd

Phase 3-Studie bei fitten oder intermediär-fitten NTE-NDMM-Patient:innen

Überleben

- In der KRd-Gruppe wurde das mPFS nicht erreicht vs. 20,9 Monate in der Rd-Gruppe (HR 0,29; 95 % KI 0,13–0,64; $p=0,002$, siehe Abbildung).
- Hinsichtlich des ISS oder des Gebrechlichkeitsstatus wurde in der multivariablen Analyse keine signifikante Veränderung des Effekts beobachtet.
- Das 2-Jahres-OS lag in der KRd-Gruppe bei 89 % und in der Rd-Gruppe bei 74 % (HR 0,36; 95 % KI 0,11–1,17; $p=0,09$).



Patient:innen unter Beobachtung (zensiert)

KRd	42 (0)	38 (1)	23 (11)
Rd	40 (0)	24 (4)	9 (12)

K: Carfilzomib; d: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mPFS: medianes progressionsfreies Überleben; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NTE: nicht transplantationsgeeignet; OS: Gesamtüberleben; R: Lenalidomid; ISS: Internationales Staging System

[Bringhen S. ASH. 2023; Abstract 205.](#)

EMN20: KRd vs. Rd

Phase 3-Studie bei fitten oder intermediär-fitten NTE-NDMM-Patient:innen

Verträglichkeit

- Die häufigsten UEs vom Grad 3–4 unter KRd-Behandlung waren Neutropenie (22 %), Thrombozytopenie (10 %), kardiologische UEs (7 %), Infektionen (7 %) und Hypertonie (5 %).
- Die häufigsten UEs vom Grad 3–4 unter Rd-Behandlung waren Neutropenie (12 %) und dermatologische UEs (10 %).
- Im Rd-Arm wurde ein zweites primäres Malignom beobachtet (3 %).
- Zu ≥ 1 Dosisreduzierungen kam es bei 85 % der KRd-Patient:innen und 70 % der Rd-Patient:innen.

Die Ergebnisse zeigten eine hohe MRD-Negativitätsrate (NGS, 10^{-5}) bei NTE-NDMM-Patient:innen, die mit KRd behandelt wurden. Der Anteil stieg von 50 % nach einem Jahr auf 55 % nach zwei Jahren. 38 % der KRd-Patient:innen blieben im zweiten Jahr noch MRD-negativ. Die höhere MRD-Negativitätsrate korrelierte mit einem verlängerten PFS. Die auftretenden Unverträglichkeiten waren vorhersehbar und handhabbar.

K: Carfilzomib; d: Dexamethason; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NTE: nicht transplantationsgeeignet; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid; UE: unerwünschtes Ereignis.

[Brinchen S. ASH. 2023; Abstract 205.](#)

DaraKRd bei NDMM ohne ASZT

Phase 2-Studie

Studiendesign

NDMM (N=42)

- mit oder ohne Eignung für Transplantation
- ≤ 1 Zyklus Vortherapie

Transplantations-geeignete Patient:innen hatten die Möglichkeit, Stammzellen für eine spätere ASCT zu sammeln.

DaraKRd (24 Zyklen)

Daratumumab (16 mg/kg i.v.)

Zyklus 1–2: q1w; Zyklus 3–8: q2w; Zyklus 9–24 q4w

Carfilzomib

Zyklus 1–8: 20*/36 mg/m² i.v. an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16
Zyklus 9–24: 36 mg/m² i.v. an Tag 1, 2, 15, 16

Lenalidomid (25 mg)

täglich an Tag 1–21 eines Zyklus mit 28 Tagen

Dexamethason

Zyklus 1–9: 40 mg oral wöchentlich
(20 mg bei Alter > 75 Jahre)
Zyklus 9–24: 20 mg oral wöchentlich

Primärer Endpunkt:

- stringentes komplettes Ansprechen (sCR) und/oder MRD-Negativität (<10⁻⁵) am Ende des 8. Zyklus.**

Hypothese:

- „≥ 50 % der Patient:innen werden den primären Endpunkt erreichen.***“

* 20 mg/m² Tag 1,2 in Zyklus 1 ** MRD-Tests wurden mittels NGS mit einer Empfindlichkeit <10⁻⁶ am Ende der Zyklen 8, 12 und 24 durchgeführt. *** im Vergleich zu 30 % der historischen Kontrolle KRd (85 % Power, one-sided alpha = 0,10)

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; Dara: Daratumumab; K: Carfilzomib; d: Dexamethason; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NGS: Next Generation Sequencing; q1w: einmal wöchentlich; q2w: einmal alle zwei Wochen; q4w: einmal alle vier Wochen; R: Lenalidomid; sCR: stringente CR; VGPR: sehr gute partielle Remission.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04096066>, Zugriff Dezember 2023

[Derman BA. ASH. 2023; Abstract 4747.](#)

DaraKRd bei NDMM ohne ASZT

Phase 2-Studie

Patientencharakteristika	n=42
Medianes Alter, Jahre (Bereich)	58 (39–79)
Hochrisikozytogenetik, n (%)	
t(4;14), t(14;16), t(14;20), +1q oder del17p	24 (57)
≥ 2 HRCA	10 (24)
Stammzellgewinnung, n (%)	34 (81)

Ergebnisse, n (%)	n=42
Abschluss aller 24 Zyklen	21 (50)
Weiterhin im Behandlungsprotokoll	11 (26)
Krankheitsprogression	7 (17)
PD nach Erreichen des primären Endpunkts	4
Frühzeitiger Therapieabbruch*	4 (10)
ASZT nach Abbruch (während Ansprechen)	1

- Von den 7 Patient:innen mit PD hatten 6 mindestens eines der folgenden Merkmale: extramedulläre Erkrankung (4), ≥ 2 HRCA (4), zirkulierende Plasmazellen (1).

Einschluss von Patient:innen: März 2019 – Januar 2022

* 2 weitere Patient:innen brachen die Therapie aufgrund von Nicht-Adhärenz frühzeitig ab.

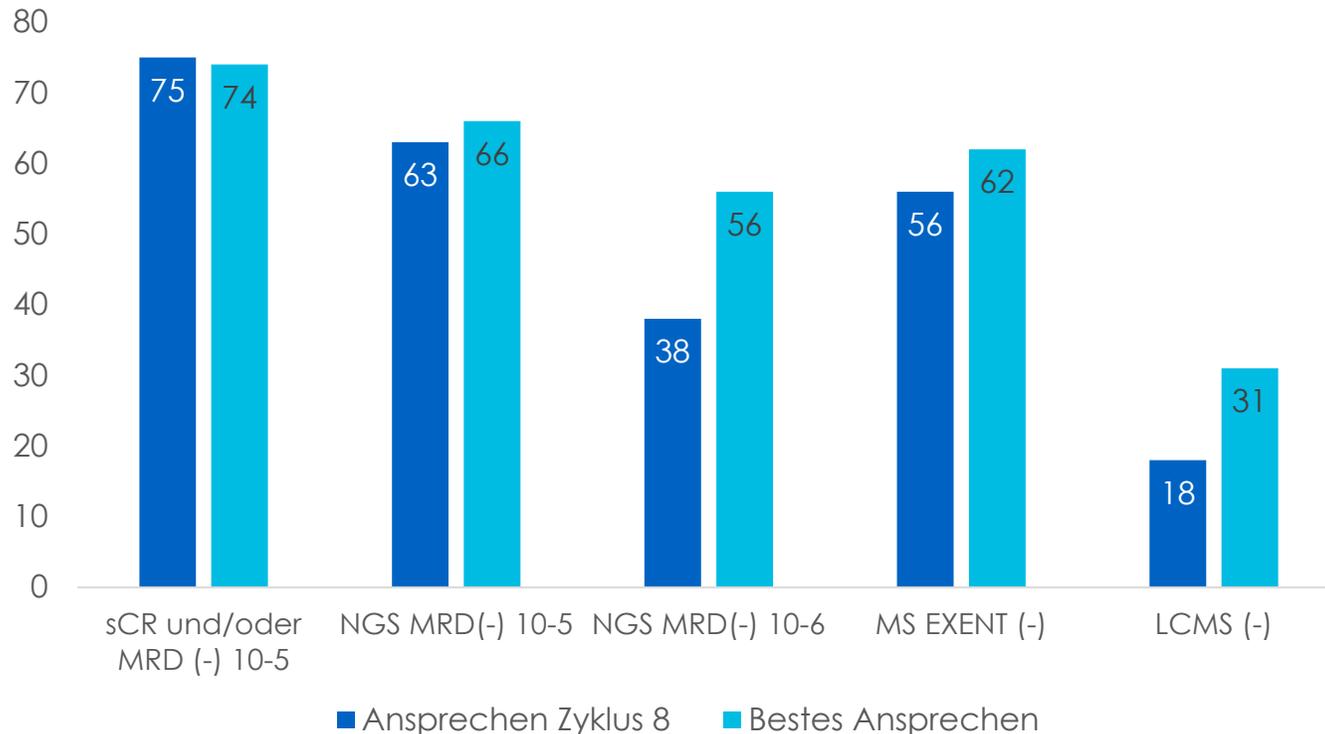
ASZT: autologe Stammzelltransplantation; Dara: Daratumumab; K: Carfilzomib; d: Dexamethason; HRCA: Hochrisiko zytogenetische Abnormalitäten; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; PD: Krankheitsprogression; R: Lenalidomid.

[Derman BA. ASH. 2023; Abstract 4747.](#)

DaraKRd bei NDMM ohne ASZT

Phase 2-Studie

Ansprechraten



Wirksamkeit

- Das mediane Follow-up lag bei 27 Monaten.
- 11 Patient:innen (26 %) erreichten eine ≥ 12 Monate anhaltende MRD-Negativität (10^{-5}).
- ORR nach Zyklus 8: 38/40 (95 %), mit 27 (68 %) Patient:innen, die eine sCR erreichten, 38 (95 %) mit \geq VGPR und 2 mit PD.
- Von den 39 Patient:innen mit verfügbaren Massenspektren im peripheren Blut betrug die MALDI(-)-Rate 22/39 (56 %) nach Zyklus 8 und 24/39 (62 %) als beste Ansprechrate.
- 7/39 Patient:innen waren LCMS-negativ und 12/39 (31 %) als bestes Ansprechen.

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; Dara: Daratumumab; K: Carfilzomib; d: Dexamethason; LCMS: Liquid-Chromatografie-Massenspektrometrie; MRD: minimale Resterkrankung; MS EXENT: Massenspektrometrie EXENT®, The Binding Site; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NGS: Next Generation Sequencing; ORR: Gesamtansprechen; PD: Krankheitsprogression; R: Lenalidomid; sCR: stringente CR; VGPR: sehr gute partielle Remission.

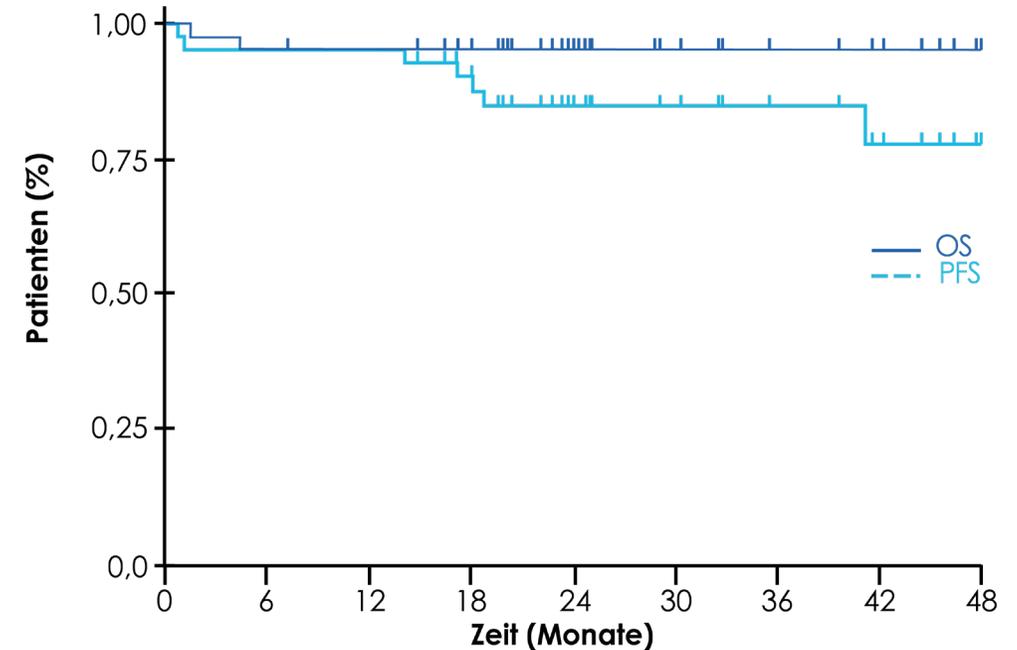
[Derman BA. ASH. 2023; Abstract 4747.](#)

DaraKRd bei NDMM ohne ASZT

Phase 2-Studie

Überleben

- Das 3-Jahres-PFS lag bei 85 %: 100 % für Patient:innen mit Standard-Risiko, 92 % für Patient:innen mit einer zytogenetischen Abnormalität und 60 % für Patient:innen mit ≥ 2 HRCA.
- Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen PFS-Unterschied und NGS- oder Massenspektrometrie-Status nach Zyklus 8.
- Das 3-Jahres-OS lag bei 95 %.



Patienten unter Beobachtung (zensiert)

OS	42	(2)	39	(0)	25	(0)	13	(0)	5
PFS	42	(2)	39	(4)	22	(0)	13	(1)	4

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; d: Dexamethason; Dara: Daratumumab; K: Carfilzomib; HRCA: Hochrisiko zytogenetische Abnormalitäten; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NGS: Next Generation Sequencing; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid.

[Derman BA. ASH. 2023; Abstract 4747.](#)

DaraKRd bei NDMM ohne ASZT

Phase 2-Studie

Verträglichkeit

- In einem Fall kam es zu einer thrombotischen Mikroangiopathie, die zum Absetzen von Carfilzomib führte. Grad 3 Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz traten jeweils bei 1 Patient:in auf.

Die verlängerte DaraKRd-Frontline-Behandlung von NDMM ohne ASZT führte zu hohen Raten von sCR und MRD-Negativität innerhalb von 8 Zyklen und erreichte damit den primären Endpunkt. Die MRD-Rate und -Tiefe verbesserte sich in nachfolgenden Zyklen. Patient:innen mit ≥ 2 HRCA erreichten ein niedrigeres PFS, aber das PFS war lang bei Patient:innen mit zytogenetischem Standard-Risiko und 1 HRCA.

Unerwünschte Ereignisse	Alle	\geq Grad 3
Neutropenie	26	21
Thrombozytopenie	64	26
Anämie	59	2
Nicht-hämatologische UE		
Hyperglykämie	76	7
Diarrhö	71	5
Hypertonie	57	17
Neuropathie	40	0
COVID-Infektionen	38	2
Infektionen der oberen Atemwege	45	0

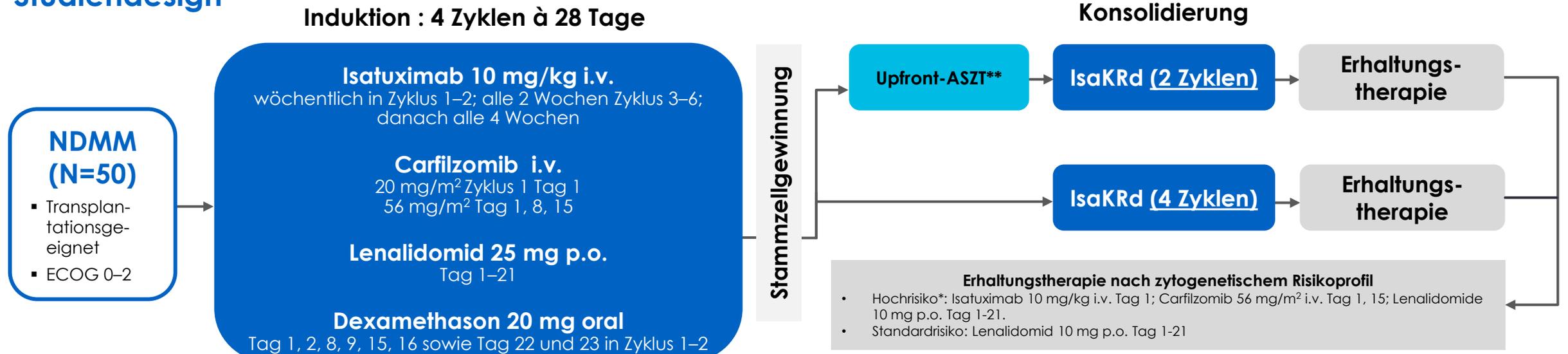
ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; Dara: Daratumumab; K: Carfilzomib; d: Dexamethason; HRCA: Hochrisiko zytogenetische Abnormalitäten; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NGS: Next Generation Sequencing; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid; UE: unerwünschtes Ereignis.

[Derman BA. ASH. 2023; Abstract 4747.](#)

SKylaRk: IsaKRd bei TE-NDMM

Phase 2-Studie

Studiendesign



Die mediane Nachbeobachtung betrug 26 Monate.

- **Primärer Endpunkt:** CR-Rate (CR+sCR) nach Induktion gemäß IMWG-Kriterien
- **Wichtige sekundäre Endpunkte:** Verträglichkeit, MRD-Rate, PFS, OS, QoL und T-Zell-Repertoire

*Zytogenetisches Hochrisiko beinhaltet del 17p, gain 1q, t(4;14), t(14;16), t(14;20).

**Die Entscheidung über eine Upfront-ASZT vs. einer nachgezogenen ASZT unterlag dem Studienarzt.

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMWG: International Myeloma Working Group; IsaKRd: Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; i.v.: intravenös; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; p.o.: oral, QoL: Lebensqualität; sCR: stringente CR.

[O'Donnell EK. ASH. 2023; Abstract 4671.](#)

SKylaRk: IsaKRd bei TE-NDMM

Phase 2-Studie

Charakteristika	Gesamtkohorte (n = 50)
Alter median (Bereich), Jahre	59 (39–70)
Männliches Geschlecht, n (%)	27 (54)
HR-Zytogenetik, n (%)	23 (46)

MRD-Negativität 10 ⁻⁵ , n (%)	Evaluierte Patient:innen (n/N)
Nach 4 Zyklen*	12/28 (43)
Nach 6/8 Zyklen	27/41 (66)

- Medianes Follow-up: 26 Monate
- Das PFS nach 24 Monaten betrug 91,3 % (95 % KI 83,4–99,8 %) und das OS lag bei 95,8 % (95 % KI 90,2–100 %).

Ansprechen, n (%)	Evaluierbare Patient:innen** (n = 45)
Nach Zyklus 4:	
ORR	45 (100)
≥ VGPR	39 (89)
CR	16 (36)
Nach Zyklus 6/8:	
ORR	45 (100)
≥ VGPR	43 (96)
CR, n (%)	29 (64)
Nachfolgende ASZT	40 (89)

Patient:inneneinschluss: August 2020 – Februar 2022

*MRD-Ergebnisse waren nach 4 Therapiezyklen für 28 Patient:innen mit ≥ VGPR verfügbar. **evaluierbar nach 4 Therapiezyklen;

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; d: Dexamethason; HR: Hochrisiko; Isa: Isatuximab; K: Carfilzomib; MRD: minimale Restekrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid; VGPR: sehr gute partielle Remission.

[O'Donnell EK. ASH. 2023; Abstract 4671.](#)

SKylaRk: IsaKRd bei TE-NDMM

Phase 2-Studie

Verträglichkeit

- 20 % der Patient:innen zeigten infusionsbedingte Reaktionen von Grad 1–2, keine von Grad 3.
- Ein Patient verstarb aus nicht mit der Therapie in Zusammenhang stehenden Gründen.
- Zwei Patient:innen konnten in Zyklus 4 und 6/8 nicht bewertet werden, da die messbare Erkrankung nur per PET-CT beurteilt werden konnte.

UE	Patient:innen (n = 45)
Hypertonie Grad 1–2, n Grad 3, n	22 1
Myokardinfarkt Grad 3, n	1
Studienabbruch (akutes Nierenversagen), n	2

UE Grad 3–4 (≥ 2 Patient:innen), %	Patient:innen (n = 45)
Neutropenie	24
Erhöhte ALT	10
Akute Nierenschädigung	6
Thrombozytopenie	6

ALT: Alanin-Aminotransferase; d: Dexamethason;; Isa: Isatuximab; K: Carfilzomib; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; PET-CT: Positronen-Emissions-Computer-Tomografie; R: Lenalidomid; UE: unerwünschtes Ereignis.
[O'Donnell EK. ASH. 2023; Abstract 4671.](#)

SKylaRk: IsaKRd bei TE-NDMM

Phase 2-Studie

Wirksamkeit

- Unter IsaKRd-Behandlung zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen ($p < 0,01$) bei mehreren sekundären Endpunkten, darunter globaler Gesundheitsstatus, soziale Aktivität, Körperbild, Zukunftsperspektive, Müdigkeit, Schmerzen, Appetitlosigkeit und Symptome.
- Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das T-Zell-Repertoire zwischen den Patient:innen, die eine MRD-Negativität erreichten, und denen, die keine MRD-Negativität erreichten.

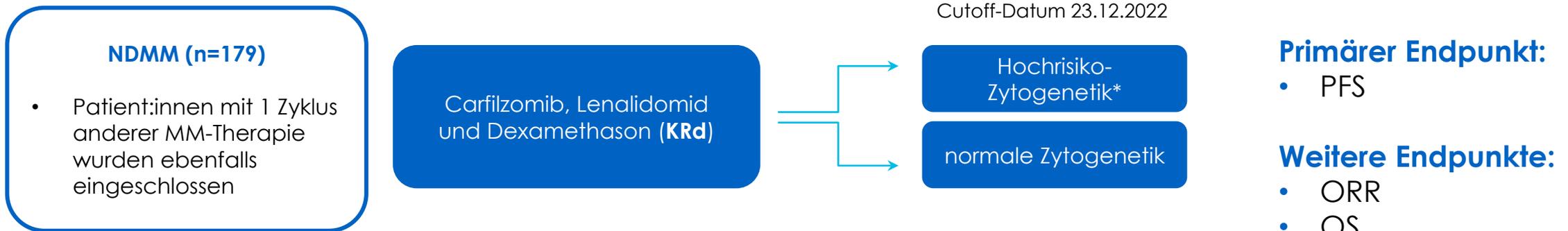
Isa-KRd induzierte ein tiefes und langes Ansprechen mit einer ORR von 100 % (inkl. 96 % \geq VGPR, 66 % MRD-negativ) sowie eine Verbesserung der QoL bei transplantationsgeeigneten Patient:innen mit NDMM, mit oder ohne SZT. Das allgemeine Verträglichkeitsprofil entsprach dem vergleichbarer Therapien, wobei die Toxizitäten im Allgemeinen handhabbar waren.

d: Dexamethason; Isa: Isatuximab; K: Carfilzomib; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrate; ORR: Gesamtansprechen; QoL: Lebensqualität; R: Lenalidomid; SZT: Stammzelltransplantation; VGPR: sehr gute partielle Remission.
[O'Donnell EK. ASH. 2023; Abstract 4671.](#)

KRd als Induktionstherapie für Hochrisiko-NDMM

Real-World-Ergebnisse

Studiendesign (retrospektiv, Daten aus zwei Zentren)



Zielsetzung

- Ermittlung der Wirksamkeit von KRd bei Patient:innen hohem und normalem zytogenetischem Risiko in einem Real-World-Szenario.

* Patient:innen mit Hochrisiko: Zytogenetik mit +1q, del(1p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) und/oder del(17p), zirkulierende Plasmazellen (cPC) ≥5 %, extramedulläre Erkrankung (EMD) und/oder komplexe Zytogenetik.

d: Dexamethason; K: Carfilzomib; mPFS: medianes progressionsfreies Überleben; MM: multiples Myelom; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; R: Lenalidomid; V: Bortezomib.

[Tan C. ASH, 2023; Abstract 1996](#). 1. Tan CR, et al. Blood Cancer J. 2023; 13(1): 112 (incl. Supplement).

KRd als Induktionstherapie für Hochrisiko-NDMM

Real-World-Ergebnisse

- Retrospektive Real-World-Studie am Memorial Sloan Kettering Cancer Center und Winship Cancer Institute über einen Zeitraum von 7 Jahren (1.1.2015 – 30.9.2022)
- Eine vorangegangene Studie am MSK zeigte eine signifikant höhere 5-Jahres-PFS-Rate unter KRd vs. VRd bei Patient:innen mit Hochrisiko-Zytogenetik* (58 % vs. 35 %, p = 0,016)¹

Ausgewählte Patientencharakteristika zu Studienbeginn²

Charakteristika	KRd (n = 179)
Medianes Alter – Jahre [IQR]	62 [55-68]
Geschlecht: Weiblich/Männlich, %	54/46
Ethnie – n (%)	
Kaukasisch	107 (60)
Afro-Amerikanisch	51 (28)
Asiatisch	7 (4)
Sonstige/unbekannt	14 (8)

Klinische Charakteristika	KRd (n = 179)
Kardiale Vorerkrankung**, n (%)	44 (25)
Stadium (R-ISS), n/gesamt (%)	
I	29/160 (18)
II	105/160 (66)
III	26/160 (16)

*Patient:innen mit Hochrisiko: Zytogenetik mit +1q, del(1p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) und/oder del(17p), zirkulierende Plasmazellen (cPC) ≥5 %, extramedulläre Erkrankung (EMD) und/oder komplexe Zytogenetik.

**Einschl. Vorhofflimmern, Vorhofflattern, koronare Herzkrankheit, Rechtsschenkelblock, Herzklappenfehler, Aortenaneurysma, Sick-Sinus-Syndrom, systolische Herzinsuffizienz, nicht-ischämische Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), Erregungsleitungsstörung.

d: Dexamethason; IQR: Interquartilsabstand; K: Carfilzomib; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid; R-ISS: Revised International Staging System; V: Bortezomib.

1. Tan CR, et al. Blood Cancer J. 2023; 13(1): 112 (incl. Supplement). 2. Tan C. ASH. 2023; Abstract 1996.

KRd als Induktionstherapie für Hochrisiko-NDMM

Real-World-Ergebnisse

Zytogenetisches Risiko und Ansprechen

Zytogenetische Risikofaktoren	KRd (n = 179)
HRCA* vorhanden, n (%)	134 (75)
del(17p) oder Monosomie 17	59 (33)
t(4;14)	27 (15)
t(14;16)	12 (7)
t(14;20)	3 (2)
Gain/amp 1q	85 (47)
del(1p)	19 (11)
Anzahl HRCA*, n (%)	
0	45 (25)
1	76 (42)
2	47 (26)
≥ 3	11 (6)
Komplexe Zytogenetik, n (%)	102 (57)

Weitere Patientencharakteristika	KRd (n = 179)
Extramedulläre Erkrankung, n (%)	66 (37)
Zirkulierende Plasmazellen ≥ 5 %, n (%)	12 (7)
Upfront-ASZT, n (%)	125 (70)

Therapie und Ansprechen	KRd (n = 179)
Mediane Anzahl Zyklen [Bereich]	5 [4–6]
Beste ORR auf Induktion, n/gesamt (%)	94
sCR/CR	69/178 (39)
≥VGPR	138/178 (78)
VGPR	69/178 (39)
PR	31/178 (17)
MR	2/178 (1)
PD	7/178 (4)

* Patient:innen mit Hochrisiko: Zytogenetik mit +1q, del(1p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) und/oder del(17p), zirkulierende Plasmazellen (cPC) ≥5 %, extramedulläre Erkrankung (EMD) und/oder komplexe Zytogenetik.

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; d: Dexamethason; HRCA: Hochrisiko zytogenetische Abnormalität; K: Carfilzomib; MR: geringfügiges (minor) Ansprechen; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; PD: Krankheitsprogression; PR: partielle Remission; R: Lenalidomid; sCR: stringente CR; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen.

Tan C. ASH. 2023; Abstract 1996.

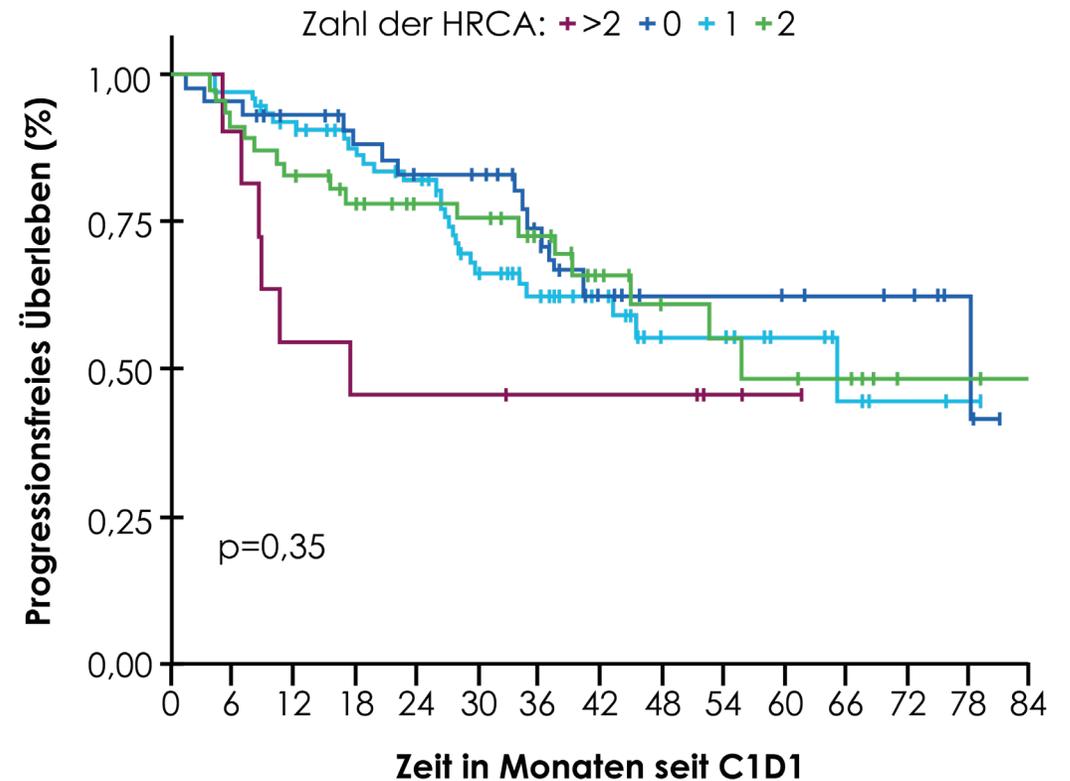
KRd als Induktionstherapie für Hochrisiko-NDMM

Real-World-Ergebnisse

Wirksamkeit

- Medianes Follow-up 41,9 Monate (95 % KI 39–45,6)

Ergebnisse	KRd (n = 179)	0 HRCA* (n = 45)	1 HRCA* (n = 76)	2 HRCA* (n = 47)	≥3 HRCA* (n = 11)	p-Wert
mPFS, Monate (95 % KI)	78,2 (52,5–NE)	78,2 (40,1–NE)	65,2 (43,4–NE)	55,9 (44,9–NE)	17,5 (8,78–NE)	
2-Jahres-PFS, % (95 % KI)	79 (73–85)	83 (73–95)	82 (74–92)	78 (67–91)	46 (24–87)	0,35
mOS, Monate (95 % KI)	NE	NE	NE	NE	58,2 (38,8–NE)	
2-Jahres-OS, % (95 % KI)	92 (89–97)	93 (86–100)	96 (91–100)	89 (81–99)	81 (60–100)	0,13



* Patient:innen mit Hochrisiko: Zytogenetik mit 1q+, del(1p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) und/oder del(17p), zirkulierende Plasmazellen (cPC) ≥5 %, extramedulläre Erkrankung (EMD) und/oder komplexe Zytogenetik.

C1D1: Tag 1 von Zyklus 1; CR: komplette Remission; d: Dexamethason; HRCA: Hochrisiko zytogenetische Abnormalitäten; KI: Konfidenzintervall; K: Carfilzomib; MR: geringfügiges (minor) Ansprechen; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PR: partielle Remission; R: Lenalidomid; sCR: stringente CR; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen.

[Tan C. ASH, 2023; Abstract 1996.](#)

KRd als Induktionstherapie für Hochrisiko-NDMM

Real-World-Ergebnisse

Überleben

- Die univariable Analyse zeigte eine Korrelation zwischen längerem OS und dem Fehlen von t(14;16) (HR 0,32; 95 % KI 0,11-0,95; p=0,03), kaukasischer Herkunft (HR 0,38; 95 % KI 0,17–0,84; p=0,02) und ≤ 2 HRCA* (HR 0,31; 95 % KI 0,11–0,92; p=0,04)
- Die multivariable Analyse der klinischen Variablen zeigte, dass keine einzelne Variable ein signifikanter Indikator für Progression oder Tod war.

* Patient:innen mit Hochrisiko: Zytogenetik mit 1q+, del(1p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) und/oder del(17p), zirkulierende Plasmazellen (cPC) ≥ 5 %, extramedulläre Erkrankung (EMD) und/oder komplexe Zytogenetik.

d: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; HRCA: Hochrisiko zytogenetische Abnormalitäten; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; mOS: medianes OS; mPFS: medianes PFS;

NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NE: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid.

[Tan C. ASH, 2023; Abstract 1996.](#)

KRd als Induktionstherapie für Hochrisiko-NDMM

Real-World-Ergebnisse

Bei dieser Real World-Patientenpopulation war die KRd-Induktion mit hohen Ansprechraten und vielversprechenden Outcome-Daten verbunden. Das beste Gesamtansprechen lag bei 94 % und das mPFS bei 6,5 Jahren für Patient:innen mit Hochrisiko-NDMM, was mit den Daten der FORTE-Studie übereinstimmt. Das PFS unterschied sich nicht signifikant zwischen Patient:innen mit 0, 1, 2, ≥ 3 HRCA, obwohl das mPFS für Patient:innen mit ≥ 3 HRCA nur 17,5 Monate betrug.

d: Dexamethason; HRCA: Hochrisiko zytogenetische Abnormalitäten; K: Carfilzomib; mPFS: medianes PFS; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid.
[Tan C. ASH, 2023; Abstract 1996.](#)

ATLAS: KRd vs. R nach ASZT bei NDMM

Phase 3-Studie

Studiendesign

Daten-Cut-off: 31. Dezember 2021

NDMM (N = 180)

- NDMM-Patient:innen mit Induktionstherapie (außer Dexamethason alleine) im Zeitraum 12 Monate vor Studie und abgeschlossener ASZT.
- Mindestens stabile Erkrankung nach Stammzelltransplantation und ≤ 100 Tage nach ASZT bis Studieneinschluss.
- Alter ≥ 18 Jahre
- ECOG-PS 0–1

Induktions-
therapie
gefolgt von
ASZT

Randomi-
sierung

n = 93

n = 87

Zyklus 1

Carfilzomib
20mg/m² Tag 1,2;
36 mg/m² Tag
8,9,15,16

Lenalidomid
25 mg Tag 1–21

Dexamethason
20 mg p.o. oder i.v.
Tag 1,8,15,22

Zyklus 2–4

Carfilzomib
36 mg/m²
Tag 1,2,8,9,15,16[†]

Lenalidomid
25 mg Tag 1–21[†]

Dexamethason
20 mg p.o. oder i.v.
Tag 1,8,15,22

Zyklus 5–36

Carfilzomib
36 mg/m²
Tag 1,2,15,16[†]

Lenalidomid
25 mg Tag 1–21[†]

Dexamethason
20 mg p.o. oder
i.v. Tag 1,8,15,22

Lenalidomid
bis Progress

MRD-Negativität nach Zyklus 6 entscheidend für
Deeskalation und Wechsel zu R nach Zyklus 8

Zyklus 1–3

Lenalidomid 10 mg p.o. Tag 1–28

Nach 3 Monaten: Erhöhung der Dosis auf
15 mg bei guter Verträglichkeit

Zyklus 4+

Lenalidomid 15 mg[†]
p.o. Tag 1–28

Lenalidomid
bis Progress

[†]Falls gut verträglich, sonst Dosisreduktion. [‡]Definiert nach IMWG-Kriterien zur Messung der minimalen Resterkrankung.

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; d: Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMWG: International Myeloma Working Group;

i.v.: intravenös; K: Carfilzomib; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; p.o.: oral; R: Lenalidomid.

[Kubicki T. ASH. 2023; Abstract 4715.](#) und [Dytfeld D, et al. EHA. 2022; Abstract S175](#)

ATLAS: KRd vs. R nach ASZT bei NDMM

Phase 3-Studie

MRD-Analyse

- Die Zwischenergebnisse der ATLAS-Studie zeigten einen PFS-Vorteil für KRd gegenüber R in der MRD-gerichteten und risikoangepassten Erhaltungstherapie bei NDMM-Patient:innen nach ASZT.¹
- Diese Analyse fokussiert sich auf die Unterschiede in der Dynamik und Tiefe des Ansprechens unter den beiden Therapien. MRD-Werte wurden mittels MFC (10^{-5}) und NGS (10^{-6}) in Zyklen 6, 12, 18, 24 und 36 ermittelt.²
- Patient:innen mit $MRD > 10^{-5}$ wurden als MRD-positiv eingestuft. Lagen MFC- und NGS-Ergebnisse vor, wurde ein Patient bei mindestens einem positiven Ergebnis als MRD-positiv eingestuft.²

Analyse-Zeitpunkt	MRD auswertbar, N (n = 180)
Screening	180
Zyklus 6	180
Zyklus 12	180
Zyklus 18	179
Zyklus 24	175
Zyklus 36	160

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; d: Dexamethason; K: Carfilzomib; MFC: Multicolor-Durchflusszytometrie; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NGS: Next-Generation-Sequencing; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid.

1. Dytfeld, *Lancet Oncology* 2023. 2. [Kubicki T. ASH. 2023; Abstract 4715.](#)

ATLAS: KRd vs. R nach ASZT bei NDMM

Phase 3-Studie

Wirksamkeit

- Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren 46/87 Patient:innen (53 %) des R-Arms MRD-negativ vs. 36/93 (39 %) des KRd-Arms ($p = 0,06$).
- Signifikant mehr Patient:innen unter KRd-Erhaltungstherapie erreichten im Rahmen der Landmark-Analyse MRD-Negativität: 33/50 (66 %) vs. 14/32 (44 %); $p=0,047$.
- 2 der Patient:innen unter KRd erreichten MRD-Negativität erst zum Ende von Zyklus 24.
- Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen MRD-Negativität nach Zyklus 6 und besserem PFS bei allen Patient:innen (HR 0,49; 95 % KI 0,27–0,90; $p=0,01$).

Analyse-Zeitpunkt	MRD-Negativitätsrate, n/N (%)		
	KRd	R	p-Wert
Zyklus 6	61/93 (66)	41/87 (47)	0,01
Zyklus 12	49/93 (53)	41/87 (47)	0,46
Zyklus 18	48/93 (52)	35/86 (41)	0,14
Zyklus 24	43/90 (48)	26/85 (31)	0,02
Zyklus 36	34/82 (41)	16/78 (21)	0,004

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; d: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid.

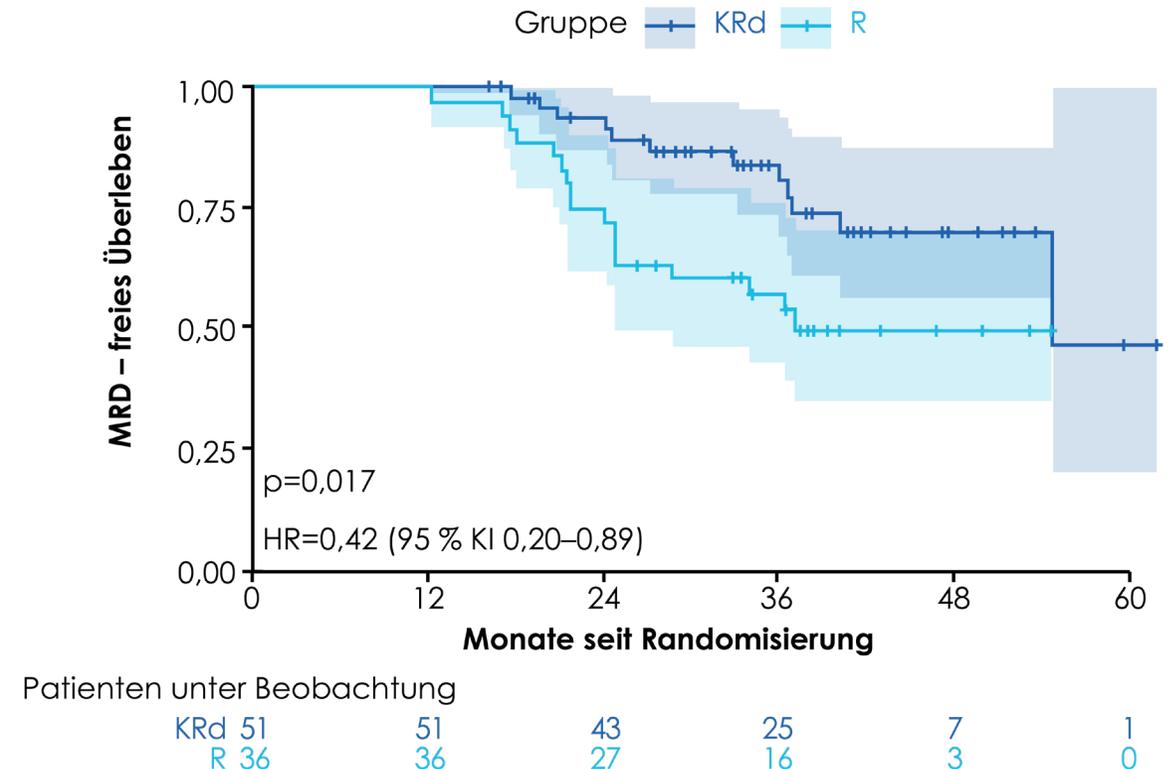
[Kubicki T. ASH. 2023; Abstract 4715.](#)

ATLAS: KRd vs. R nach ASZT bei NDMM

Phase 3-Studie

Wirksamkeit

- 51/93 (55 %) der Patient:innen im KRd-Arm und 36/87 (41 %) der Patient:innen im R-Arm erreichten eine anhaltende MRD-Negativität (≥ 12 Monate).
- Anhaltende MRD-Negativität war mit einem signifikant längeren PFS assoziiert (HR=0,35; 95 % KI 0,20–0,59; $p < 0,0001$).
- Patient:innen unter KRd-Behandlung mit anhaltender MRD-Negativität zeigten bessere Ergebnisse bezüglich PFS (HR=0,30 (0,12–0,79); $p=0,01$) und MRD-freiem Überleben (siehe Abb.).
- Unter Patient:innen, die von KRd zu R wechselten, konnte eine anhaltende MRD-Negativität bei 32/41 (78 %) bestätigt werden. Bei 8 dieser Patient:innen (25 %) kam es zu PD oder MRD-Wiederauftreten; dies ist ein besseres Ergebnis als im R-Arm mit 17/36 (47 %; $p=0,057$).



ASZT: autologe Stammzelltransplantation; d: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; PD: Krankheitsprogression; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid.

[Kubicki T. ASH. 2023; Abstract 4715.](#)

ATLAS: KRd vs. R nach ASZT bei NDMM

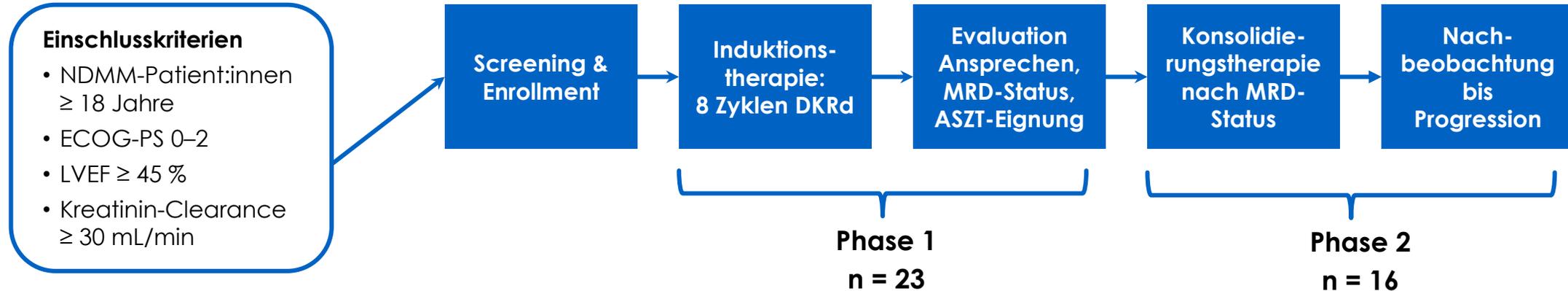
Phase 3-Studie

Das verbesserte PFS bei NDMM-Patient:innen mit KRd-Erhaltungstherapie nach ASZT könnte eine Folge der höheren MRD-Konversionsrate und der längeren Dauer der MRD-Negativität sein. Bei Patient:innen mit einer Deeskalation (von KRd zu R nach MRD-Negativität) blieb der PFS-Vorteil im Vergleich zu alleiniger R-Erhaltung bestehen.

*ASZT: autologe Stammzelltransplantation; d: Dexamethason; K: Carfilzomib; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid.
[Kubicki T. ASH. 2023; Abstract 4715.](#)*

DKRd bei Patient:innen mit NDMM

Zweistufige Phase 2-Studie



Ausgewählte Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Merkmal	n=39
Alter in Jahren, Median [Bereich]	62 [34–78]
R-ISS III, n (%)	4 (10)
Hochrisiko-Zytogenetik, n (%)	15 (39)

Primärer Endpunkt

- ≥ CR nach Induktion

Sekundäre Endpunkte

- Verträglichkeit, MRD-Status, Versagen Stammzellmobilisierung, Überlebensraten

Daten-Cut-off: 7. Juni 2023



DKRd als Induktionstherapie, gefolgt von MRD-angepasster KRd-Konsolidierung +/- ASZT und Erhaltungstherapie

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplettes Ansprechen; d: Dexamethason; D: Daratumumab; ECOG-PS: Performance Status gemäß Eastern Cooperative Oncology Group; K: Carfilzomib; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; R: Lenalidomid; R-ISS: Revised International Staging System.
[Bhutani M et al, ASH 2023, Abstract 3380.](#)

DKRd bei Patient:innen mit NDMM

Zweistufige Phase 2-Studie

Wirksamkeit

- Zwei Patient:innen schlossen die Induktion nicht ab.
 - Einer verstarb während Zyklus 2.
 - Einer trat nach einem schweren unerwünschten Ereignis in Zyklus 1 aus der Studie aus.

	10 ⁻⁵		10 ⁻⁶	
	NGS	NGF	NGS	NGF
MRD-Negativitätsraten Post-Induktion, %	62	74	41	31
NGS/NGF, n/N Übereinstimmung, %	26/34 74 (Cohens Kappa: 0,436)		17/25 68 (Cohens Kappa: 0,351)	

Aufteilung Post-Induktion

- MRD-negativ, transplantationsgeeignet und -ungeeignet, optional R-Erhaltungstherapie: Gruppe A (n=24)
- MRD-positiv, transplantationsgeeignet, ASZT: Gruppe B (n=8)
- MRD-positiv, transplantationsungeeignet, KRd-Konsolidierung für bis zu 12 Zyklen: Gruppe C (n=5)

Ansprechraten Post-Induktion, n (%)	n = 39
≥ CR	22 (56)
sCR	17 (44)
VGPR	14 (36)
PR	1 (3)

ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; d: Dexamethason; D: Daratumumab; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; NGF: Next Generation Durchflussszytometrie; NGS: Next Generation Sequencing; PR: partielle Remission; R: Lenalidomid; sCR: stringente CR; VGPR: sehr gute partielle Remission.
[Bhutani M et al, ASH 2023, Abstract 3380.](#)

DKRd bei Patient:innen mit NDMM

Zweistufige Phase 2-Studie

Ergebnisse

- Das mediane Follow-up betrug 26 Monate (95 % KI: 17–27).
- 28 Patient:innen verblieben unter Studienmedikation, 9 befanden sich in der Nachbeobachtung und 2 verließen die Studie.
- Das 2-Jahres-PFS betrug 85,3 % (95 % KI: 71,6–99,1 %); das mediane PFS wurde nicht erreicht.
- 7/23 Patient:innen (30 %), denen nach der Induktion (7–8 Zyklen DKRd) Stammzellen entnommen wurden, erreichten beim ersten Versuch keine optimale Zielmenge.* Zum Vergleich: Bei 0/11 Patient:innen scheiterte die Stammzellentnahme nach 3–5 Zyklen (Exakter Fisher-Test: p=0,07).

Verträglichkeit

- Die häufigsten unerwünschten, behandlungsbedingten Ereignisse (≥ 25 %) aller Grade waren Diarrhö, Fatigue, Neutropenie und Konstipation.

*Optimale Zielmenge: 3 Millionen CD34+-Zellen/kg

d: Dexamethason; D: Daratumumab; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; PFS: progressionsfreies Überleben; R: Lenalidomid; UE: unerwünschtes Ereignis.

[Bhutani M et al, ASH 2023, Abstract 3380.](#)

Unerwünschte Ereignisse	n=39
Alle UEs, n (%)	39 (100)
\geq Grad 3 UEs, n (%)	31 (80)
Häufigste UEs (≥ 25 %)	
Diarrhö, %	39
Fatigue, %	36
Neutropenie, %	28
Konstipation, %	26
Behandlungsbedingte UE Grad 3–4 (≥ 10 %)	
Neutropenie, %	21
Hypophosphatämie, %	13
COVID-19-Infektion, n (%)	10 (26)
Hospitalisierung, n	1
Andere Infektionen, n (%)	20 (51)
Patient:innen mit schweren UEs, n (%)	14 (36)
Behandlungsbedingte schwere UE, n	8
Todesfälle, n	1
Thromboembolische Ereignisse	3 (8)

DKRd bei Patient:innen mit NDMM

Zweistufige Phase 2-Studie

Diese Daten bestätigen hohe Raten an sCR und MRD-Negativität unter der Quadruplett-Behandlung mit DKRd bei NDMM. Eine frühere Stammzellentnahme reduzierte die Rate gescheiterter Stammzellmobilisierungen von 30 % auf 0 %. Die Verträglichkeit entsprach dem bekannten Profil der Einzelpräparate. Die Studienautoren empfehlen weitere randomisierte Studien mit dieser MRD-basierten Strategie und einer Stammzellentnahme nach 3–4 Zyklen DKRd durchzuführen.

CR: komplette Remission; d: Dexamethason; D: Daratumumab; K: Carfilzomib; MRD: minimale Resterkrankung; NDMM: neu diagnostiziertes multiples Myelom; R: Lenalidomid; sCR: stringente CR.
[Bhutani M et al, ASH 2023, Abstract 3380.](#)

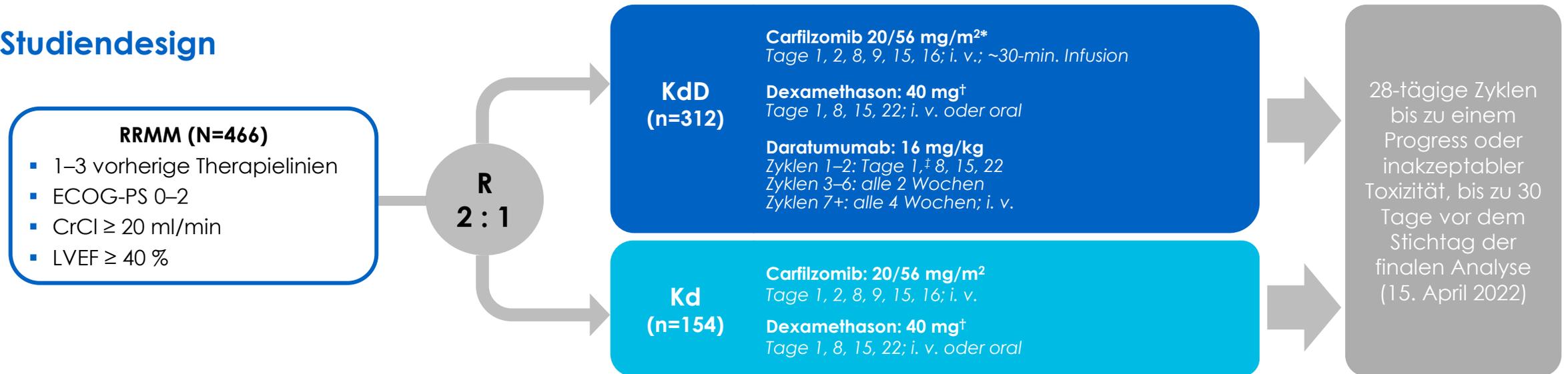
RRMM



CANDOR: KdD vs. Kd bei RRMM

Phase 3-Studie, präspezifizierte Subgruppenauswertung nach Nierenfunktion

Studiendesign



Primärer Endpunkt: PFS

Wichtige sekundäre Endpunkte: ORR, TTNT[§], TTP, gesundheitsbezogene QoL, Verträglichkeit, OS

* Carfilzomib 20 mg/m² nur an den Tagen 1 und 2 des ersten Zyklus, danach 56 mg/m². † Dexamethason wurde bei Patient:innen > 75 Jahre in einer Dosis von 20 mg/Woche angewendet. Eine gesplittete Dosis Dexamethason von 20 mg pro Tag wurde bei Einnahme an aufeinanderfolgenden Tagen angewendet. ‡ Die erste Daratumumab-Dosis wurde auf Tag 1 und 2 des ersten Zyklus aufgeteilt (je 8 mg/kg). § Zeit ab der Randomisierung bis zum Beginn nachfolgender Behandlungen.

CR: vollständige Remission; CrCl: Kreatinin-Clearance; d: Dexamethason; D: Daratumumab; ECOG-PS: Performance Status gemäß Eastern Cooperative Oncology Group; i. v.: intravenös; K: Carfilzomib; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; QoL: Lebensqualität; R: Randomisierung; RRMM: rezidiertes und/oder refraktäres multiples Myelom; TTP: Zeit bis Progression.

Usmani S et al. Lancet Oncology. 2022; 23 (1): 65–76. Usmani S et al. Blood Advances. 2023; 7 (14): 3739–3748.

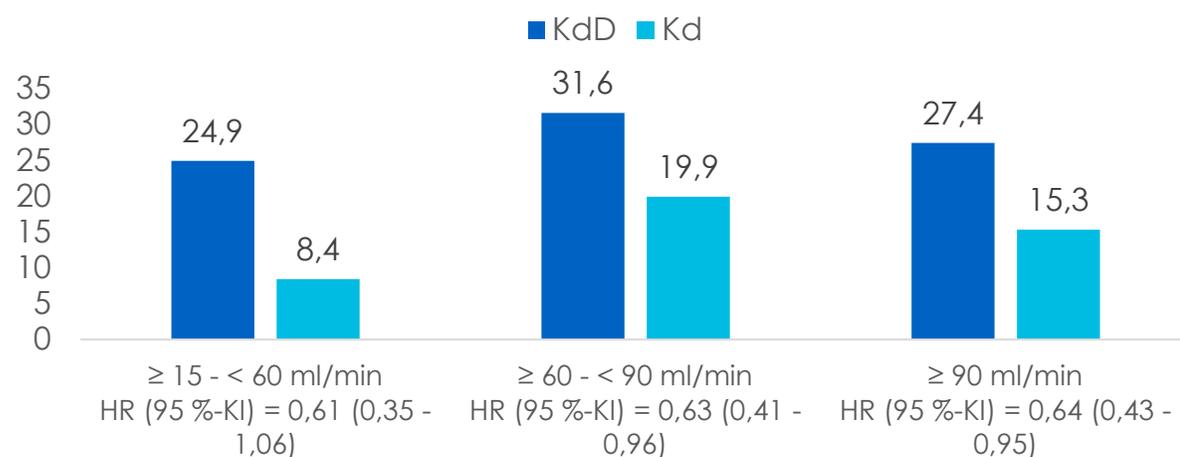
CANDOR: KdD vs. Kd bei RRMM

Phase 3-Studie, präspezifizierte Subgruppenauswertung nach Nierenfunktion

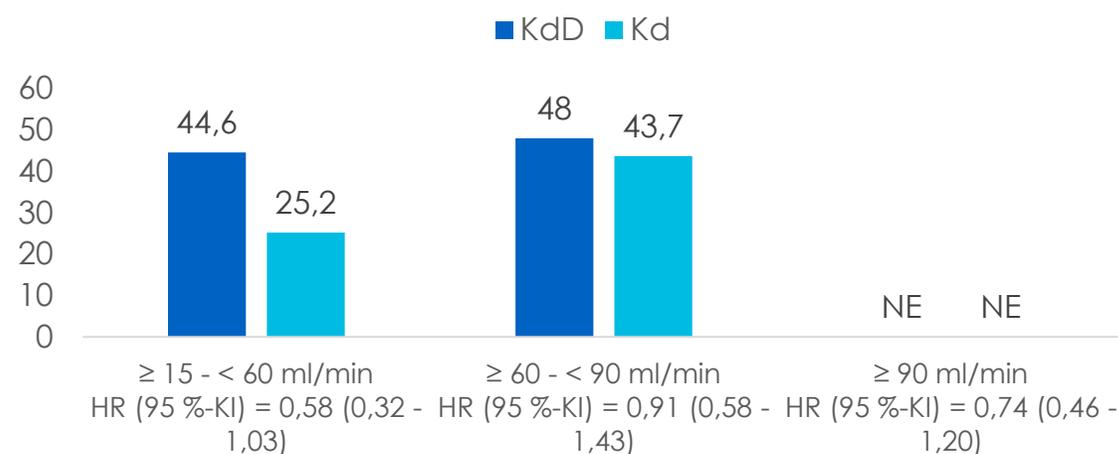
Wirksamkeit

- Medianes Follow-up: 50 Monate
- Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen und den Subgruppen nach Nierenfunktion ausgeglichen.

Medianes PFS nach Nierenfunktion



Medianes OS nach Nierenfunktion



CR: komplette Remission; d: Dexamethason; D: Daratumumab; HR: Hazard Ratio; IMWG-URC: International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria; ITT: Intent-to-treat; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; sCR: stringente CR; VGPR: sehr gute partielle Remission.
[Dimopoulos AM et al, ASH 2023, Abstract 2021.](#)

CANDOR: KdD vs. Kd bei RRMM

Phase 3-Studie, präspezifizierte Subgruppenauswertung nach Nierenfunktion

Ansprechrate

	≥ 15 - < 60 ml/min		≥ 60 - < 90 ml/min		≥ 90 ml/min	
	KdD n = 67	Kd n = 36	KdD n = 112	Kd n = 57	KdD n = 132	Kd n = 61
ORR*, n (%)	58 (87)	18 (50)	95 (85)	47 (82)	113 (86)	49 (80)
OR (95 % KI)	8,02 (2,84–22,65)		1,26 (0,49–3,27)		1,59 (0,69–3,68)	
CR-Rate**, n (%)	24 (36)	3 (8)	49 (44)	12 (21)	50 (38)	13 (21)
OR (95 % KI)	7,43 (1,85–29,74)		3,17 (1,47–6,87)		2,20 (1,08–4,49)	
Behandlungsdauer in Wochen, Median (Bereich)	67 (0–227)	21 (0–222)	90 (1–236)	56 (1–222)	76 (0–236)	47 (1,3–236)

*ORR ist definiert als der Anteil der ITT-Population, die ein sCR, CR, VGPR oder PR nach IMWG-URC als ihr bestes Ansprechen erreicht haben. ** Die CR-Rate ist definiert als der Anteil der ITT-Population, die ein sCR oder CR nach IMWG-URC als ihr bestes Ansprechen erreicht haben.

CR: komplette Remission; d: Dexamethason; D: Daratumumab; HR: Hazard Ratio; IMWG-URC: International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria; ITT: Intent-to-treat; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; sCR: stringente CR; VGPR: sehr gute partielle Remission.

[Dimopoulos AM et al, ASH 2023, Abstract 2021.](#)

CANDOR: KdD vs. Kd bei RRMM

Phase 3-Studie, präspezifizierte Subgruppenauswertung nach Nierenfunktion

Verträglichkeit

Häufigste TEAE*	CrCl ≥ 15 - < 60 ml/min		CrCl ≥ 60 - < 90 ml/min		CrCl ≥ 90 ml/min	
	KdD (n = 66)	Kd (n = 35)	KdD (n = 110)	Kd (n = 57)	KdD (n = 131)	Kd (n = 61)
Grad ≥ 3, n (%)						
Thrombozytopenie	59 (89)	32 (91)	96 (87)	45 (79)	117 (89)	43 (70)
Bluthochdruck	25 (38)	8 (23)	23 (21)	10 (18)	28 (21)	7 (11)
Anämie	16 (24)	7 (20)	24 (22)	13 (23)	32 (24)	7 (11)
Pneumonie	16 (24)	10 (29)	20 (18)	7 (12)	18 (14)	8 (13)
	15 (23)	3 (9)	20 (18)	6 (11)	22 (17)	5 (8)
TEAE von Interesse, n (%)						
Infektionen der Atemwege	21 (32)	5 (14)	46 (42)	11 (19)	49 (37)	11 (18)
Bluthochdruck	17 (26)	7 (20)	25 (23)	14 (25)	32 (24)	7 (11)
Infusionsreaktion (am gleichen Tag der Carfilzomib-Gabe)	9 (14)	4 (11)	16 (15)	5 (9)	22 (17)	3 (5)
Herzversagen	3 (5)	4 (11)	5 (5)	6 (11)	4 (3)	3 (5)
Virale Infektion	3 (5)	0	10 (9)	0	9 (7)	3 (5)
Akutes Nierenversagen	4 (6)	4 (11)	4 (4)	4 (7)	3 (2)	2 (3)
Dyspnoe	6 (9)	1 (3)	4 (4)	2 (4)	6 (5)	1 (2)

* TEAE Grad ≥ 3 berichtet bei ≥ 15 % der Patient:innen; TEAE von Interesse berichtet bei ≥ 5 % der Patient:innen.

CrCl: Kreatinin-Clearance; d: Dexamethason; D: Daratumumab; K: Carfilzomib; TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis.

[Dimopoulos AM et al, ASH 2023, Abstract 2021.](#)

CANDOR: KdD vs. Kd bei RRMM

Phase 3-Studie, präspezifizierte Subgruppenauswertung nach Nierenfunktion

Renales Ansprechen

- Das Nierenansprechen wurde als eine Verbesserung der CrCl-Werte auf ≥ 60 ml/min an zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen bei Patient:innen mit einer Ausgangs-CrCl von < 50 ml/min definiert.
- Bei 38 KdD-Patient:innen und 27 Kd-Patient:innen, die zu Studienbeginn eine Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min hatten, lag die renale Ansprechrate bei 21 % vs. 11 % (OR 2,65; 95 % KI 0,63–11,11).

KdD zeigte im Vergleich zu Kd einen konsistenten klinischen Vorteil im medianen PFS, ORR und OS, unabhängig von der Nierenfunktion zu Studienbeginn. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit waren mit der gesamten Studienpopulation konsistent.

d: Dexamethason; D: Daratumumab; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben.

[Dimopoulos AM et al, ASH 2023, Abstract 2021.](#)