

### Multiples Myelom Treffen

Allgemeine und spezifische Informationen zu Wirkungen und Nebenwirkungen von neuen Arzneimitteln beim Multiplen Myelom

Dr. Otmar Pfaff 25.07.2024

#### Disclaimer



- Alle Informationen in diesem Vortrag sind nach bestem Wissen und Gewissen zusammengestellt.
- Ich weise jedoch daraufhin, dass ich keine Haftung für die Richtigkeit, Aktualität und Vollständigkeit übernehme.
- Bilder sind in der Regel urheberrechtlich geschützt.

### Agenda



- Einleitung
- Therapiemöglichkeiten
- Nebenwirkungen Allgemein
- Bispezische Antikörper
- CAR-T-Zell-Therapie

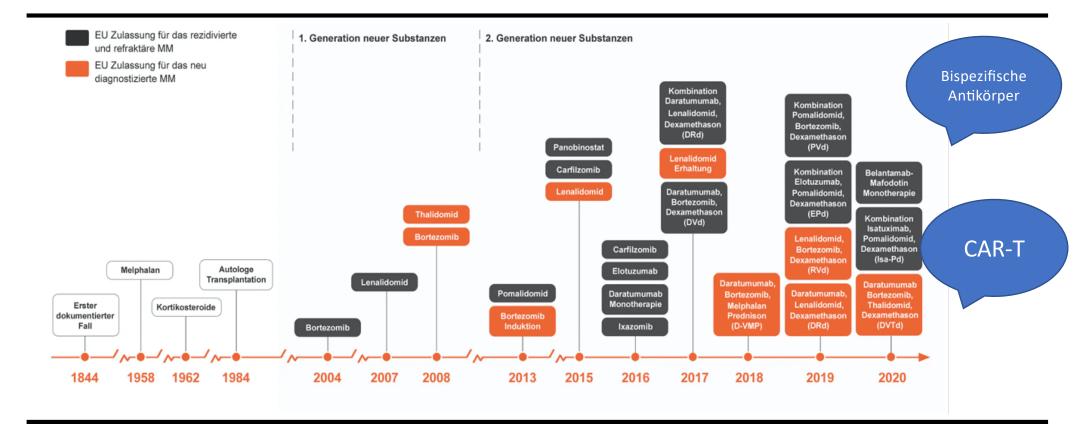




- Chemotherapie, d.h. Behandlungen mit Medikamenten, die Krebszellen abtöten oder deren Vermehrung hemmen
- Hochdosis-Chemotherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation
- Bestrahlung
- Supportive Therapien zur Knochenstärkung, Schmerzbehandlung, Infektvermeidung etc.
- Andere (zB Immuncheckpoint-Inhibitoren, Bisphosphonate, Chemotherapie (melphalan, bendamustin, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin), Steroide
- Zielgerichtete Therapie (exemplarisch ausgewählte Wirkstoffe)
  - a) Proteasom-Inhibitoren: carfilzomib (Kyprolis), bortezomib, ixazomib
  - b) Immunmodulatoren: lenalidomid (Revlimid), thalidomid, pomalidomid
  - c) Histon-Deacetylase-Inhibitoren: panobinostat (Farydak)
  - d) Monoklonale Antikörper: elotuzumab (Empliciti), daratumumab, isatuximab
  - e) Bispezische Antikörper: elrantanmab (Elrexfio), talquetamab (Talvey), teclistamab (Tecvyli)
  - f) CAR-T-Cell Therapie: ciltacabtagene (CARVIKTY), idecabtagen (ABECMA)

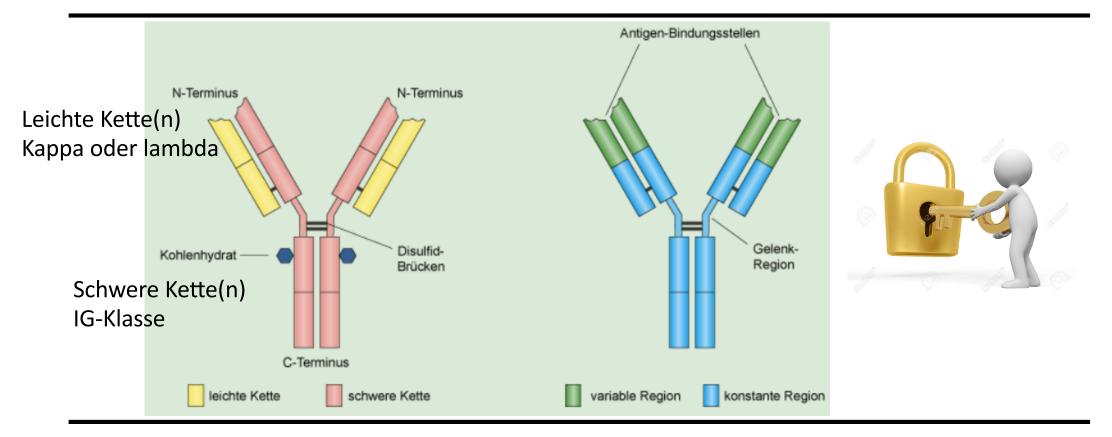
# Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Myeloms





### Antikörper, Immunglobuline





# a) Proteasom-Inhibitoren: carfilzomib (Kyprolis), bortezomib, ixazomib



www.LHRM.de

#### • Indikation:

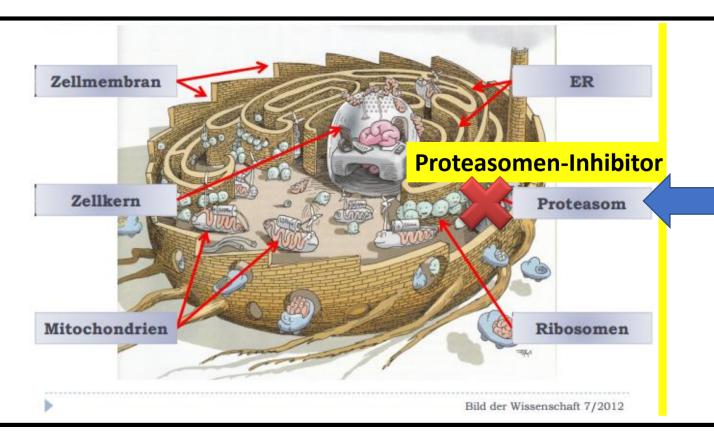
Kyprolis ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

 Carfilzomib wirkt, indem es das Proteasom blockiert. Das Proteasom ist ein System innerhalb von Zellen, das Proteine abbaut, wenn diese beschädigt sind oder nicht länger benötigt werden. Durch Verhinderung des Proteinabbaus in Krebszellen, bei denen eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie mehr abnorme Proteine enthalten, führt Kyprolis zum Absterben von Krebszellen

# Wirkmechanismus von Proteasominhibitoren



www.LHRM.de



Eine Art Müllabfuhr der Zellen

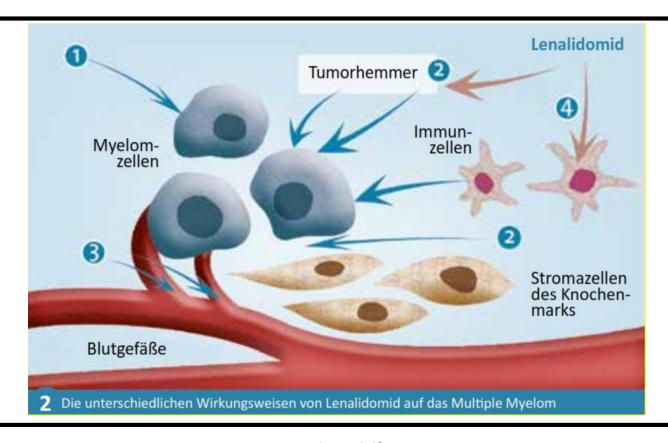
# b) Immunmodulatoren: lenalidomid (Revlimid), thalidomid, pomalidomid



- Indikationen beim Myelom:
  - Lenalidomid ist bei <u>multiplem Myelom</u> für die Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation indiziert.
  - Ist eine Stammzelltransplantation nicht möglich, kann Lenalidomid in Kombination mit <a href="Dexamethason">Dexamethason</a> oder mit einem <a href="Glucocorticoid">Glucocorticoid</a> und weiteren antiproliferativen Wirkstoffen (Dexamathason/<a href="Bortezomib">Bortezomib</a>, <a href="Prednison/Melphalan">Prednison/Melphalan</a>) eingesetzt werden.
  - Die Applikation von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ist darüber hinaus indiziert für Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
- Der Wirkungsmechanismus von Lenalidomid beinhaltet antineoplastische, antiangiogene, erythropoesestimulierende und immunmodulierende Eigenschaften.

#### Wirkmechanismus Revlemid





# c) Histon-Deacetylase-Inhibitoren: panobinostat (Farydak)



www.LHRM.de

#### • Indikation:

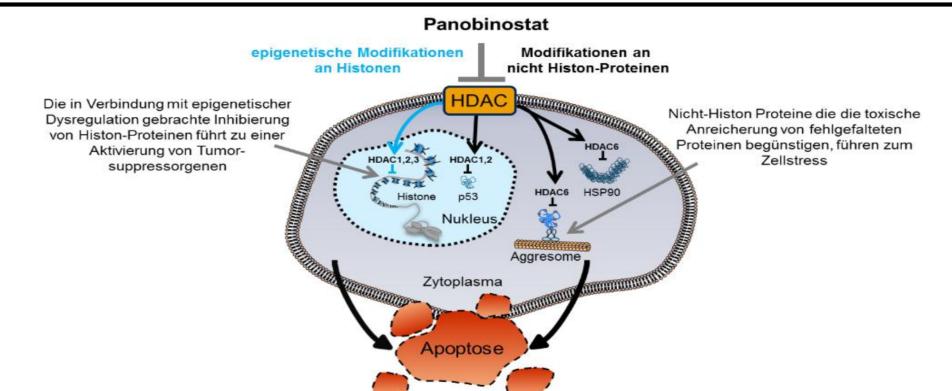
 Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

#### Wirkungsmechanismus

- Panobinostat ist ein Histon-Deacetylase-Inhibitor. Durch die Hemmung von Histon-Deacetylasen kommt es zu einer Akkumulation von acetylierten Histonen und somit zum Zelltod (Apoptose), wodurch antiproliferative und zytotoxische Effekte ausgelöst werden.
- Panobinostat zeigt gegenüber Tumorzellen eine stärkere Zytotoxizität als gegenüber gesunden Zellen.

### Wirkmechanismus Farydak





# d) Monoklonale Antikörper: elotuzumab, daratumumab (Darzalex), isatuximab



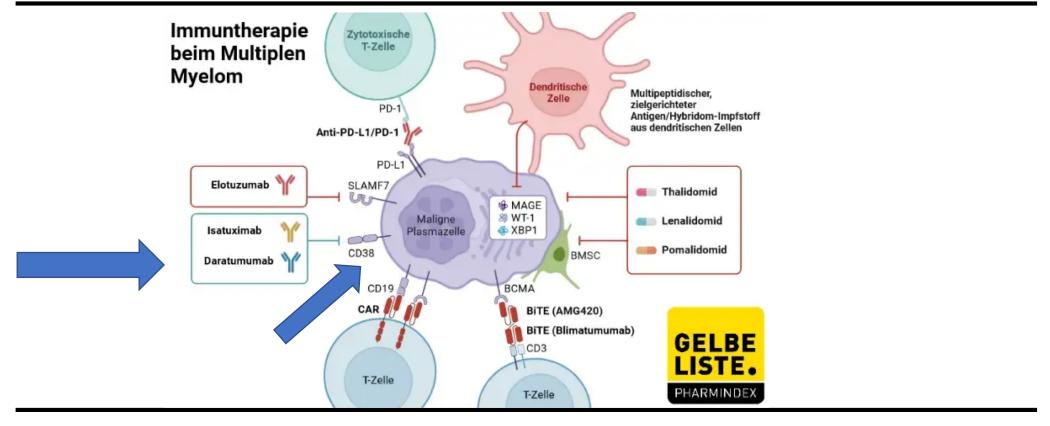
www.LHRM.de

#### • Indikationen:

- In Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, d
- Daratumumab ist ein humaner <u>monoklonaler IgG1k-Antikörper</u> (mAb). Der Wirkstoff bindet an das Glykoprotein CD38, das auf den Tumorzellen des multiplen Myeloms überexprimiert wird. Das CD38-Protein spielt eine Rolle bei der rezeptorvermittelten Zelladhäsion, Signalübertragung und der enzymatischen Aktivität. Eine Bindung von Daratumumab führt schließlich über mehrere Mechanismen zum Tod der Tumorzellen.ie bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.







### Nebenwirkungen







Soweit wir das seben können, scheint dieses Medikament keine Nebenwirkungen zu haben!!





- Bezeichnung des Arzneimittels, Qualitative und quantitative Zusammensetzung, Darreichungsform
- 4. Klinische Angaben
  - 4.1. Anwendungsgebiete
  - 4.2. Dosierung und Art der Anwendung
  - 4.3. Gegenanzeigen
  - 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
  - 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
  - 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
  - 4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
  - 4.8. Nebenwirkungen
  - 4.9. Uberdosierung
- Pharmakologische Eigenschaften, Pharmazeutische Angaben, Inhaber der Zulassung, Zulassungsnummer(n), Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung, Stand der Information, Verkaufsabgrenzung



### Häufigkeiten von Nebenwirkungen

Bezeichnung	in Prozent	Beschreibung
Sehr häufig	> 10 %	mehr als 1 Behandelter von 10
Häufig	1 – 10 %	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich	0,1 – 1 %	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten	0,01 - 0,1 %	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten	< 0,01 %	weniger als 1 Behandelter von 10.000
Nicht bekannt		Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar





- Geringe/leichte Nebenwirkungen (Grad 1):
  - Sie klingen spontan und ohne spezielle therapeutische Gegenmaßnahmen ab;
  - die vorgesehene onkologische Therapie kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.
- Mäßige/deutliche Nebenwirkungen (Grad 2):
  - Sie sind in der Regel ambulant und mit einfachen Medikamenten zu behandeln (zum Beispiel mittels peripher wirkender Analgetika, Steroiden, oralen Antibiotika)
  - verursachen keine wesentliche Verzögerung, Dosismodifikation (< 10 Prozent) oder Unterbrechung der Therapie.
- Starke/ausgeprägte Nebenwirkungen (Grad 3):
  - Sie erfordern oft die Hospitalisierung zur Einleitung von intensiven medikamentösen und supportiven Maßnahmen (zum Beispiel zentral wirkende Analgetika, intravenöse Gabe von Antibiotika, u.a.
  - führen zu Unterbrechung oder deutlicher Verzögerung (> 7 Tage) und/oder Dosismodifikation (> 10 Prozent) der Therapie.
- Lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Grad 4):
  - Sie erfordern die sofortige notfallmäßige Hospitalisierung, umgehende intensive medizinische Maßnahmen
  - erzwingen den sofortigen, eventuell aber auch nur vorübergehenden Abbruch der Therapie

## e) Bispezische Antikörper: elrantanmab (Elrexfio), talquetamab (Talvey), teclistamab (Tecvayli)



www.LHRM.de

#### Indikation

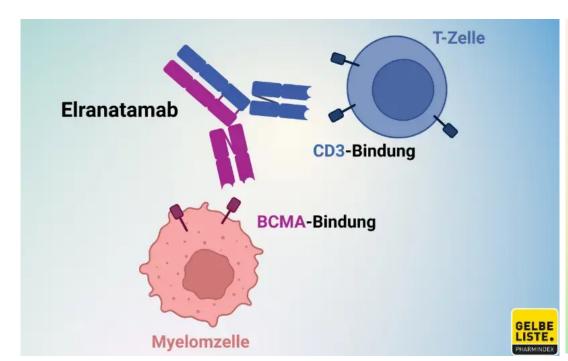
• Elrefixio wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

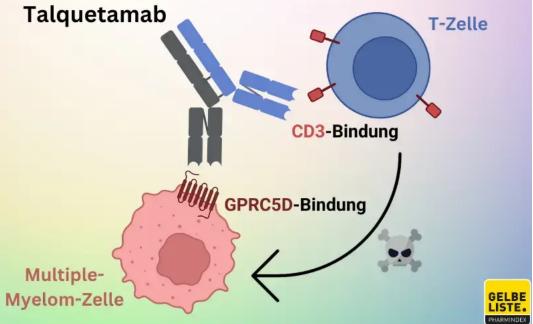
#### Wirkmechanismus

- Elranatamab ist ein bispezifischer T-Zell Antikörper, der CD3 auf T-Zellen und B-Zell Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) auf Plasmazellen, Plasmablasten und multiplen Myelomzellen bindet.
- Durch Elranatamab aktivierte T-Zellen führten zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und bewirkten die Lyse von Zellen des multiplen Myeloms
- Talquetamab fördert die verstärkte T-Zell-Vermittelte Zytotoxizität durch Rekrutierung von CD3-exprimierenden T-Zellen zu GPRC5D-exprimierenden Zellen (hpts auf Myelom Zellen).

### Wirkmechansimen "Bispecifics"











 Niedrigere Affinität zu CD3 und höhere Affinität zum Zielantigen > geringeres Cytokin-Release-Syndrom (CRS)

 Anti-Albumin-Domänen > CRS und Infusions-toxizitäten niedriger

Adaptieren der Dosierungsschemata

# f) CAR-T-Cell Therapie: ciltacabtagene (Carvikty), idecabtagen (Abecma)



www.LHRM.de

#### Indikation

 Carvikty ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

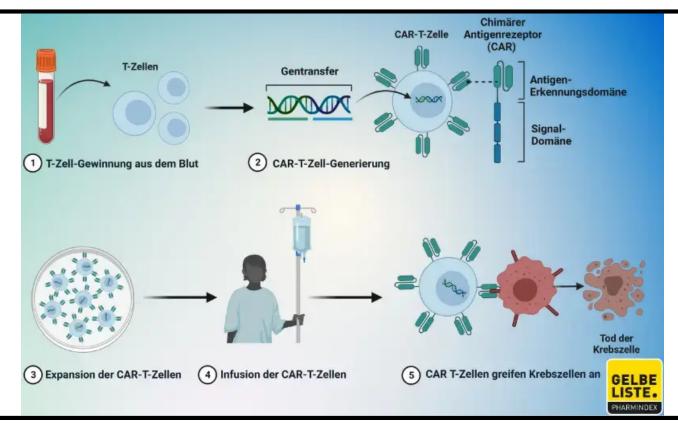
#### Wirkmechanismus

- Carvicty ist eine gegen BCMA gerichtete Immuntherapie aus genetisch modifizierten autologen T-Zellen, bei der patienteneigene T-Zellen mit einem Transgen umprogrammiert werden, welches für einen chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) kodiert.
- Dieser CAR identifiziert und eliminiert Zellen, die BCMA exprimieren. BCMA wird hauptsächlich auf der Oberfläche von Zellen der B-Linie des malignen multiplen Myeloms sowie von B-Zellen und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert.
- Nach Bindung an BCMA-exprimierende Zellen f\u00f6rdert der CAR die T-Zell-Aktivierung, Expansion und Eliminierung der Zielzellen.

#### Wirkmechanismus



- 1. T-Zell Gewinnung
- 2. Car-T-Zell Generierung
- 3. Expansion
- 4. Infusion der CAR-T-Zellen
- 5. Wirkung







- Die Sicherheit von Cilta-cel wurde an 179 erwachsenen Patienten in zwei offenen <u>klinischen Studien</u> untersucht (<u>MMY2001</u> und <u>MMY2003</u>). Die häufigsten Nebenwirkungen (≥20%) waren:
- Neutropenie (91%), Zytokinfreisetzungssyndrom (88%), Pyrexie (88%), Thrombozytopenie (73%), Anämie (72%), Leukopenie (54%), Lymphopenie (45%), Muskel-Skelett-Schmerzen (43%), Hypotonie (41%), Müdigkeit (40%), Transaminasenerhöhung (37%), Infektion der oberen Atemwege (32%), Durchfall (28%), Hypokalzämie (27%), Hypophosphatämie (26%), Übelkeit (26%), Kopfschmerzen (25%), Husten (25%), Tachykardie (23%), Schüttelfrost (23%), Enzephalopathie (22%), Appetitlosigkeit (22%), Ödeme (22%), Hypokaliämie (20%)

•



# Rote Hand Brief zu CD-19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien



- In Abstimmung mit der EMA und dem PEI möchten die pharmazeutischen Unternehmen Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Janssen-Cilag International NV, Kite Pharma EU B.V. und Novartis Europharm Limited über Folgendes informieren:
  - Das Auftreten sekundärer Malignome mit T-Zell-Ursprung, einschließlich chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver Malignome, wurde berichtet.
  - Diese traten innerhalb eines Zeitraums von Wochen bis zu mehreren Jahren nach der Behandlung hämatologischer Malignome mit einer BCMA- oder CD19-gerichteten CAR-T- Zelltherapie auf.
  - Patienten sollten daher lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden.
  - Bis April 2024 wurden weltweit etwa 42.500 Patienten mit diesen Arzneimitteln behandelt.
  - Die EMA hat 38 Fälle von T-Zell-Malignomen bewertet, die nach der Behandlung mit CAR-T-Zell-Therapien bis April 2024 gemeldet wurden.
- Unter den Fällen wurde bei weniger als der Hälfte der gemeldeten T-Zell-Malignome eine Untersuchung bezüglich des Vorhandenseins des CAR-Konstrukts durchgeführt.
- In sieben Fällen konnte das CAR-Konstrukt nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass die CAR-T-Zelltherapie an der Krankheitsentwicklung beteiligt war.
- Da auch andere Mechanismen eine Rolle spielen könnten, sind weitere Untersuchungen wünschenswert, um die zugrunde liegenden Mechanismen und beitragenden Faktoren aufzuklären bzw. zu identifizieren.
- Deshalb ist die Untersuchung von Gewebeproben der T-Zell-Malignome dieser Patienten ein wichtiger Schritt, um den Mechanismus in Gänze zu verstehen.



# Vielen Dank für Eure Fragen und Eure Aufmerksamkeit und Euch Allen nur das alles erdenklich Beste

### Bleibt Positiv, Euer Otmar

### Quellen



- NCCN:
  - <a href="https://www.nccn.org">https://www.nccn.org</a>
- EMA:
  - <a href="https://www.ema.europa.eu/en/homepage">https://www.ema.europa.eu/en/homepage</a>
- FDA:
  - https://www.fda.gov
- Myelom Gruppe Rhein Main:
  - http://www.myelom.net
- Leitlinie
  - <a href="https://www.leitlinienprogramm-">https://www.leitlinienprogramm-</a>
    onkologie.de/fileadmin/user upload/Downloads/Leitlinien/Multiples Myelom/LL Multiples Myelom Kurzversion 1.0.pdf
- Patientenhandbuch Multiples Myelom 2023
  - https://www.myelomtage.de/patientenhandbuch.html
- Gelbe Liste