

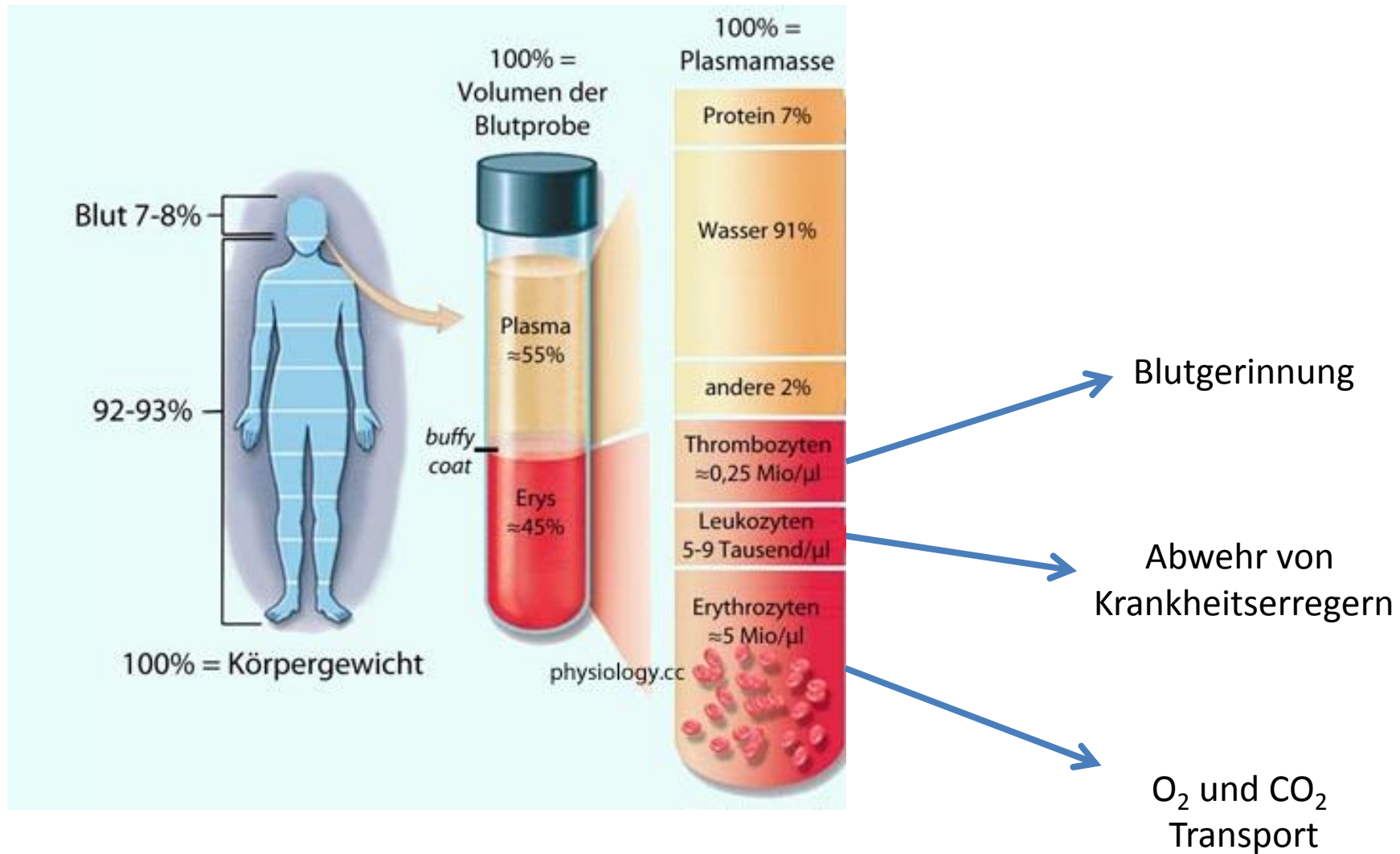
Wirkungsweise von ausgewählten Medikamenten beim Multiplen Myelom

Otmar Pfaff, 31.01.2019

Disclaimer

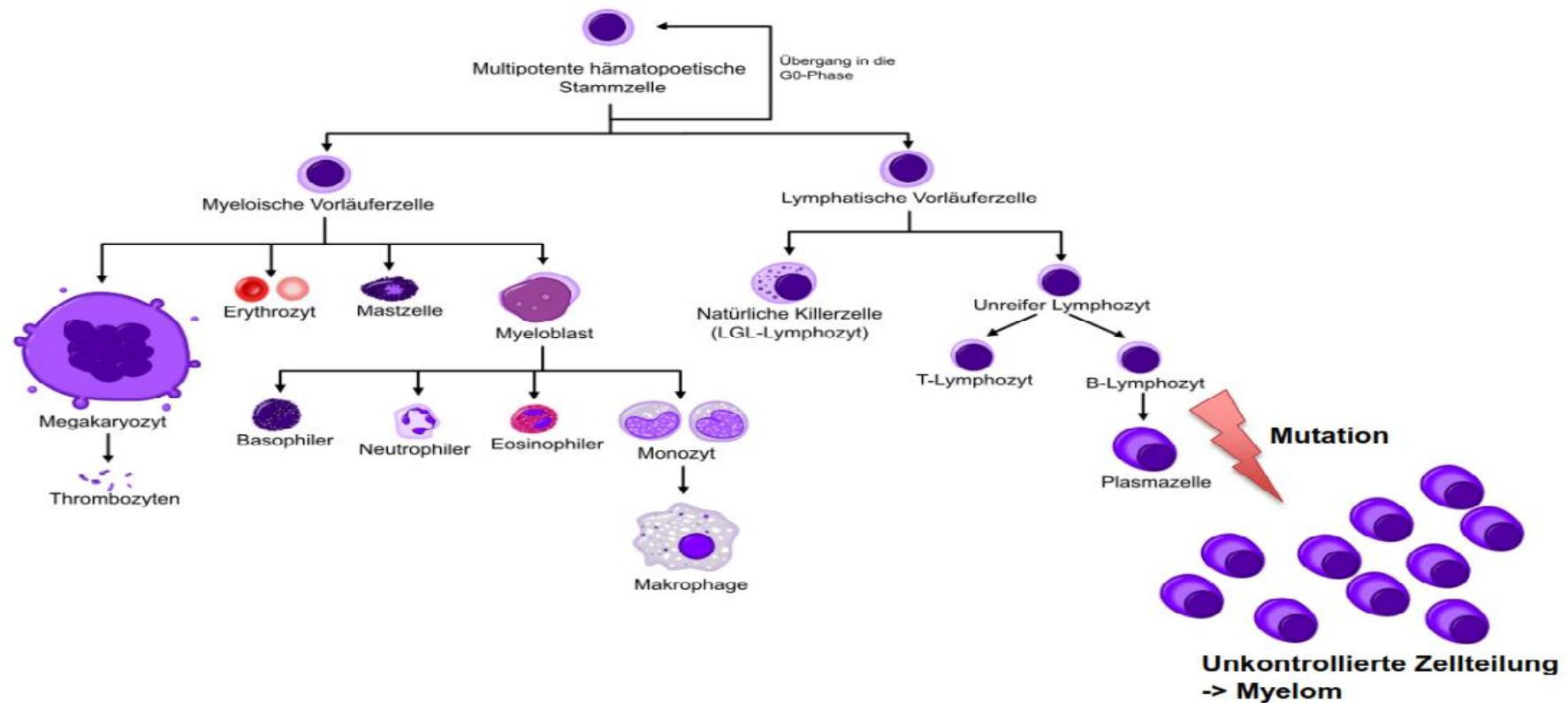
- Alle Informationen in diesem Vortrag sind nach bestem Wissen und Gewissen zusammengestellt.
- Ich weise jedoch daraufhin, dass ich keine Haftung für die Richtigkeit, Aktualität und Vollständigkeit übernehme.
- Bilder sind in der Regel urheberrechtlich geschützt.

Blutkomponenten



Immunsystem und Entstehung Multiples Myelom

Multiples Myelom - Entstehung



Therapie - Generelle Information

- Therapie abhängig vom
 - Stadium und Ausbreitungsmuster des Tumors
 - allgemeinen Faktoren wie dem Alter, Gesundheitszustand und der psychischen Verfassung
- Für symptomatische Myelompatienten stehen eine Vielzahl von Therapieoptionen zur Verfügung, die man im Wesentlichen in zwei Gruppen unterteilen kann:
 - Hochdosis-Chemotherapie-Schemata mit nachfolgender Blutstammzelltransplantation, meist in Kombination mit neuen Substanzen
 - andere Therapien.

Übersicht Therapien

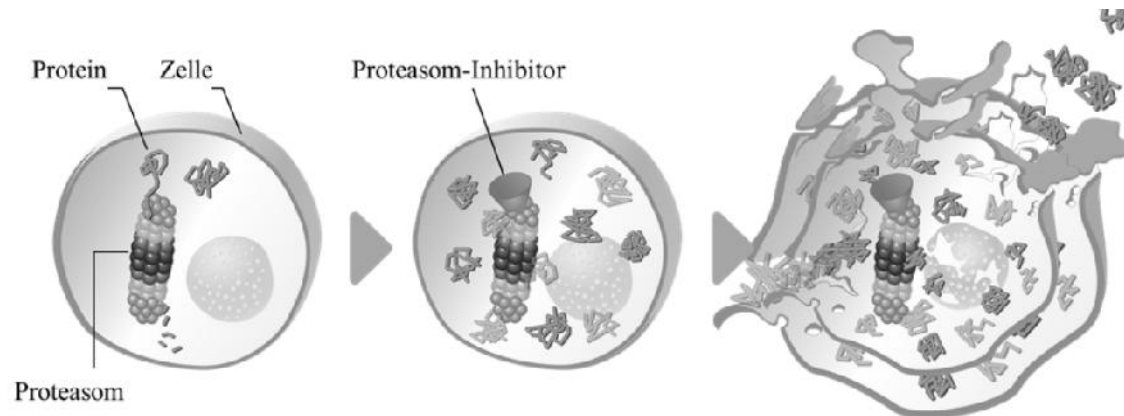
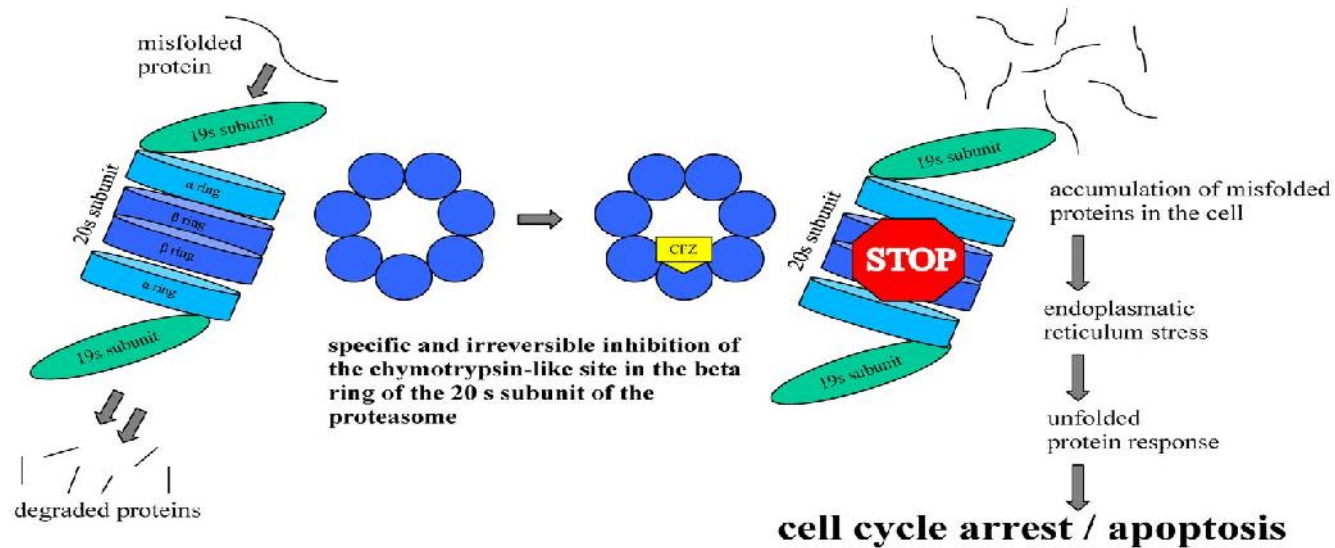
1. Bestrahlung
2. Operation
3. Zielgerichtete Therapie (exemplarisch ausgewählte Wirkstoffe)
 - a. Proteasom-Inhibitoren: carfilzomib (Kyprolis), bortezomib, ixazomib
 - b. Immunmodulatoren: lenalidomid (Revlimid), thalidomid, pomalidomid
 - c. Histon-Deacetylase-Inhibitoren: panobinostat (Farydak)
 - d. Monoklonale Antikörper: elotuzumab (Empliciti), daratumumab, isatuximab
 - e. BCL-2 Inhibitor: venetoclax (Venclyxto)
 - f. CAR-T-Cell Therapie: ciloleucel (Yescarta), tisagenlecleucel (Kymriah)
4. Chemotherapie
 - melphalan, bendamustin, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin
5. Steroide
 - prednison, dexamethason
6. Stammzelltherapie
 - autologe, allogene
7. Andere (zB Immuncheckpoint-Inhibitoren, Bisphosphonate)

3.a. - Carfilzomib - Kyprolis

- Proteasom-Inhibitor
- Indikation:
 - Kyprolis ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen 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.

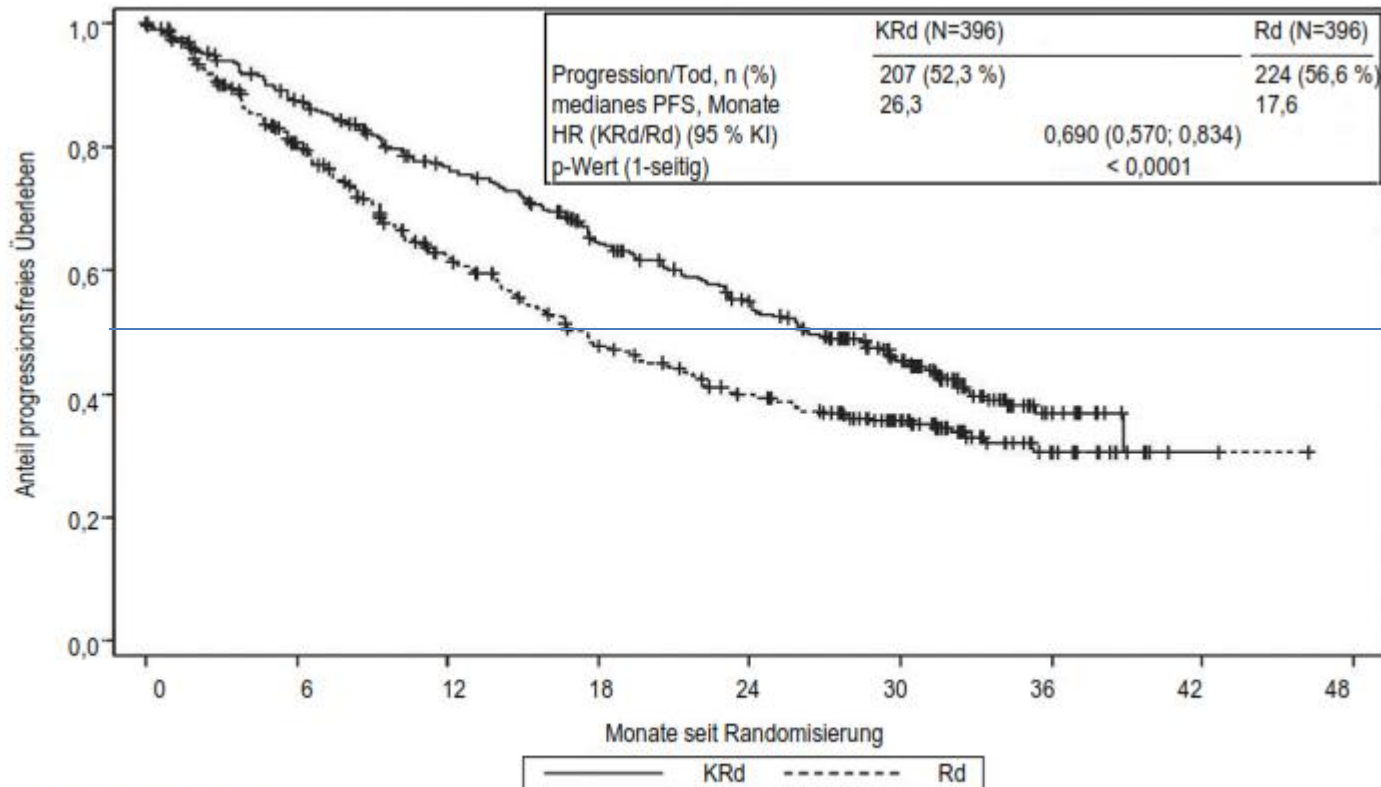
Carfilzomib – Kyprolis

Wirkungsmechanismus von Proteasom-Inhibitoren



Carfilzomib – Kyprolis

Kaplan-Maier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei rezidiertem multiplen Myelom



Anzahl Patienten "at risk":

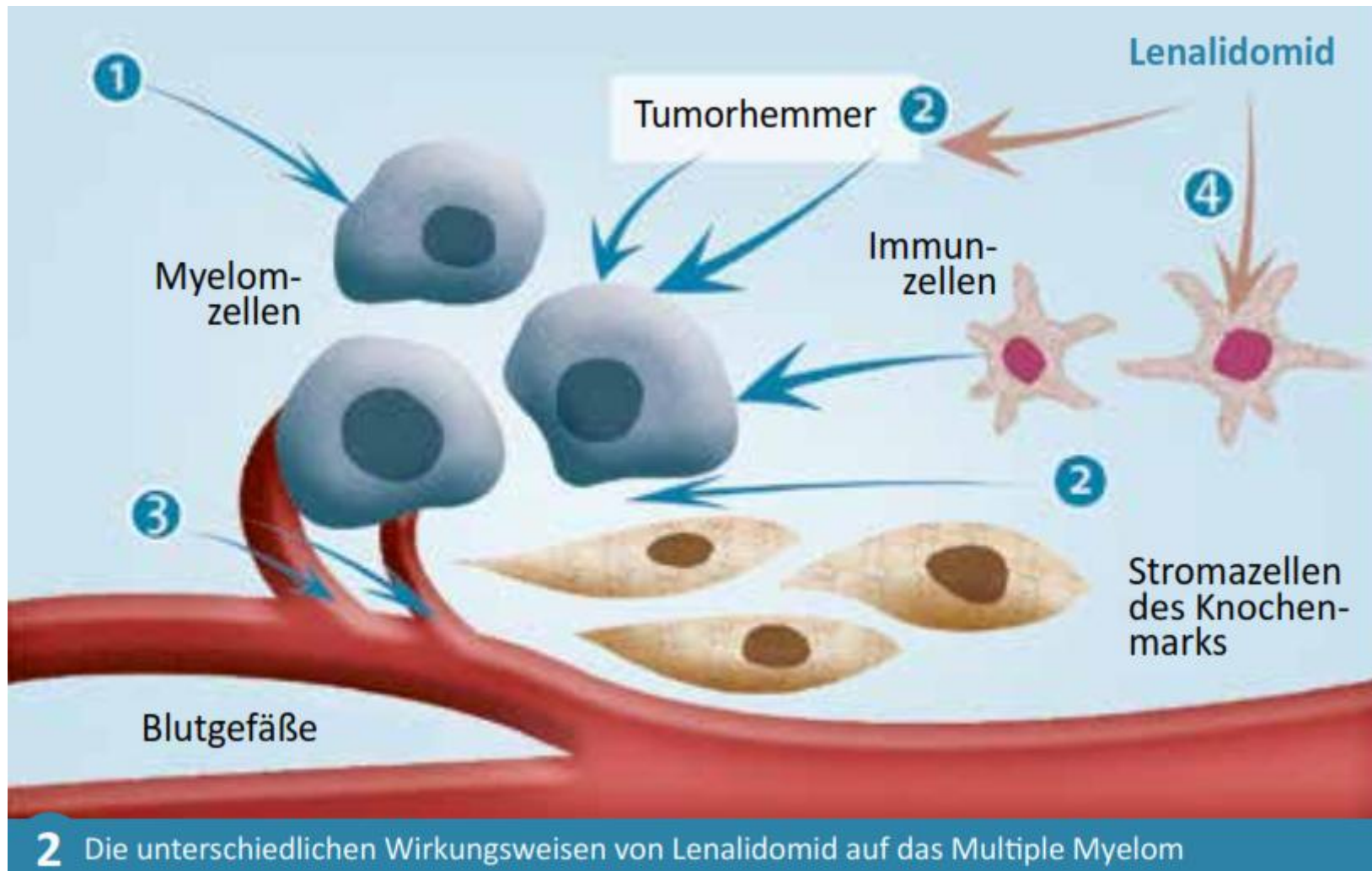
KRd	396	332	279	222	179	112	24	1
Rd	396	287	206	151	117	72	18	1

KRd = Kyprolis, Lenalidomid und Dexamethason; Rd = Lenalidomid, Dexamethason; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; IMWG = Internationale Myelom-Studiengruppe (*International Myeloma Working Group*); EBMT = „European blood and marrow transplantation“

3.b. - Lenalidomid - Revlimid

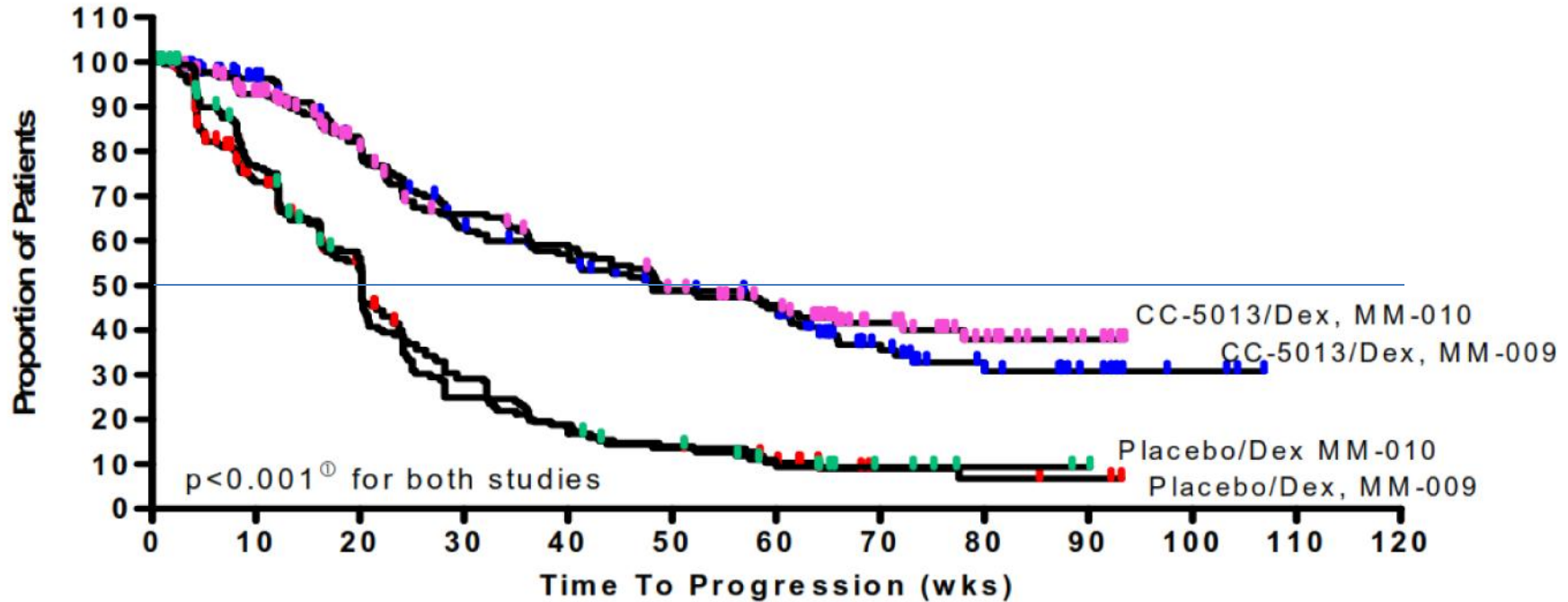
- Immunmodulator
- Indikationen:
 - Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation.
 - Revlimid als Kombinationstherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.
 - Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
- Der Wirkmechanismus von Lenalidomid beinhaltet antineoplastische, antiangiogene, erythropoesestimulierende und immunmodulierende Eigenschaften.
 - hemmt die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen
 - fördert die T-Zell-vermittelte und NK-(*Natural Killer*)-Zell-vermittelte Immunität und erhöht die Anzahl von NKT-Zellen
 - hemmt die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen sowie die Bildung von Mikrogefäßen
 - steigert die fetale Hämoglobinproduktion durch CD34+ hämatopoetische Stammzellen
 - hemmt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. TNF- α und IL-6) durch Monozyten.

Lenalidomid - Revlimid



Lenalidomid – Revlimid

Time to Progression, MM-009 / MM-010, REVLIM ID/Dex vs Placebo/Dex



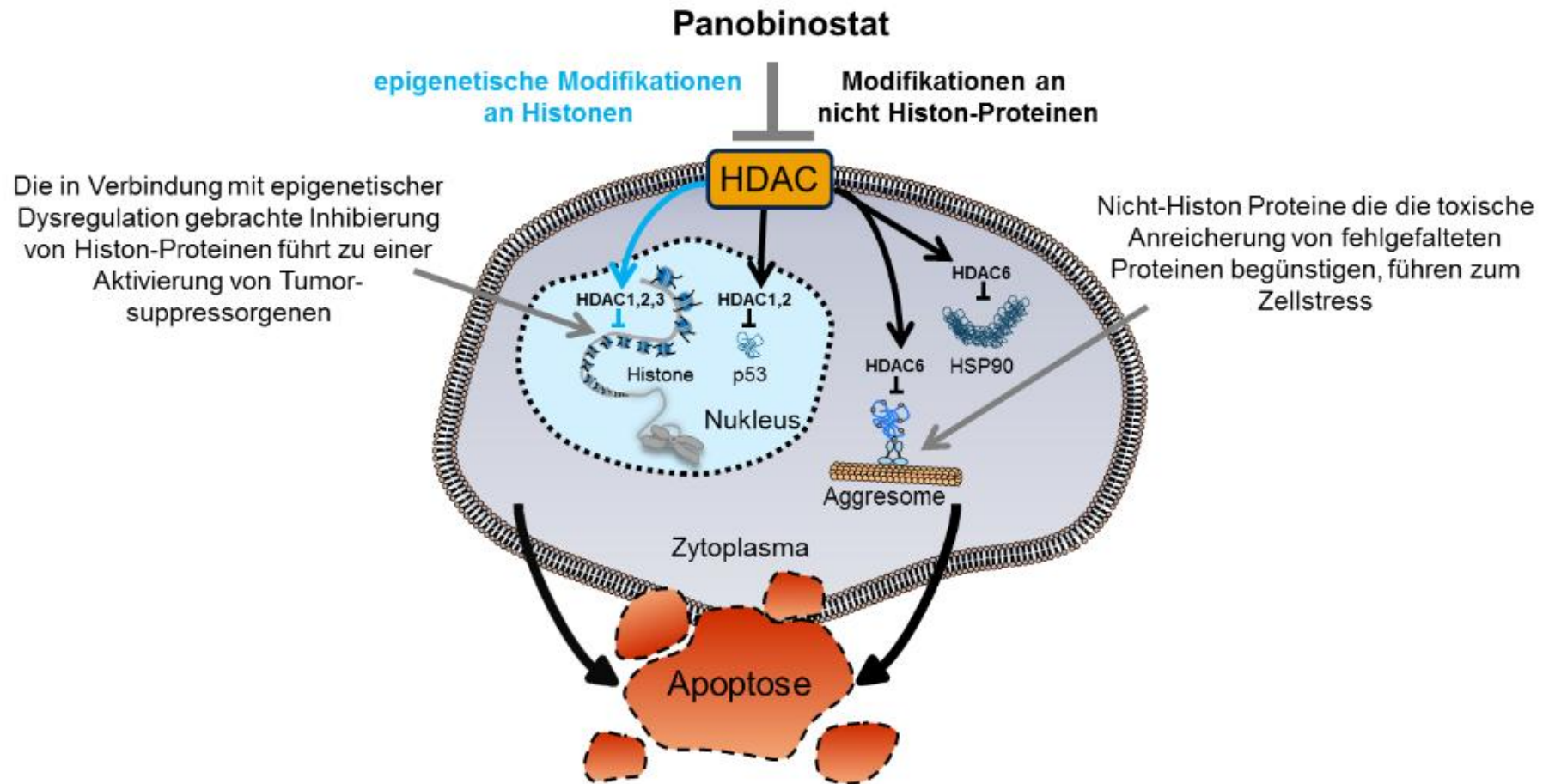
		Study MM-009		Study MM-010		
		Len/Dex	Pbo/Dex	Len/Dex	Pbo/Dex	
TTP	N	177	176	176	175	
	Progressed	n (%)	92 (52.0)	132 (75.0)	82 (46.6)	142 (81.1)
	Censored	n (%)	85 (48.0)	44 (25.0)	94 (53.4)	33 (18.9)
Overall TTP (weeks)	Median	48.1	20.1	48.7	20.1	
	[95% CI]	[36.9, 1.4]	[16.7, 23.1]	[40.9, 72.1]	[18.1, 20.7]	
	Hazard Ratio [95% CI]	2.822 [2.146, 3.701]		2.850 [2.159, 3.762]		
	Log-rank Test p-Value	< 0.001		< 0.001		

3.c. - Panobinostat - Farydak

- Histon-Deacetylase Inhibitor
- Indikation:
 - Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
- Histon-Deacetylasen katalysieren die Entfernung von Acetylgruppen von den Lysinresten von Histonen und einigen Nicht-Histon-Proteinen.
 - Die Hemmung der HDAC-Aktivität führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen, eine epigenetische Modulation, die zu einer Relaxierung des Chromatins und dadurch zu einer transkriptionellen Aktivierung führt.
 - *In-vitro* verursachte Panobinostat eine Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen, einschließlich des Stillstands des Zellzyklus und/oder der Apoptose einiger transformierter Zellen.
 - In Xenograft-Maus-Modellen zeigte sich bei Behandlung mit Panobinostat ein erhöhter Spiegel acetylierter Histone.
 - Panobinostat zeigt eine stärkere Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen als gegenüber gesunden Zellen.

Panobinostat – Farydak

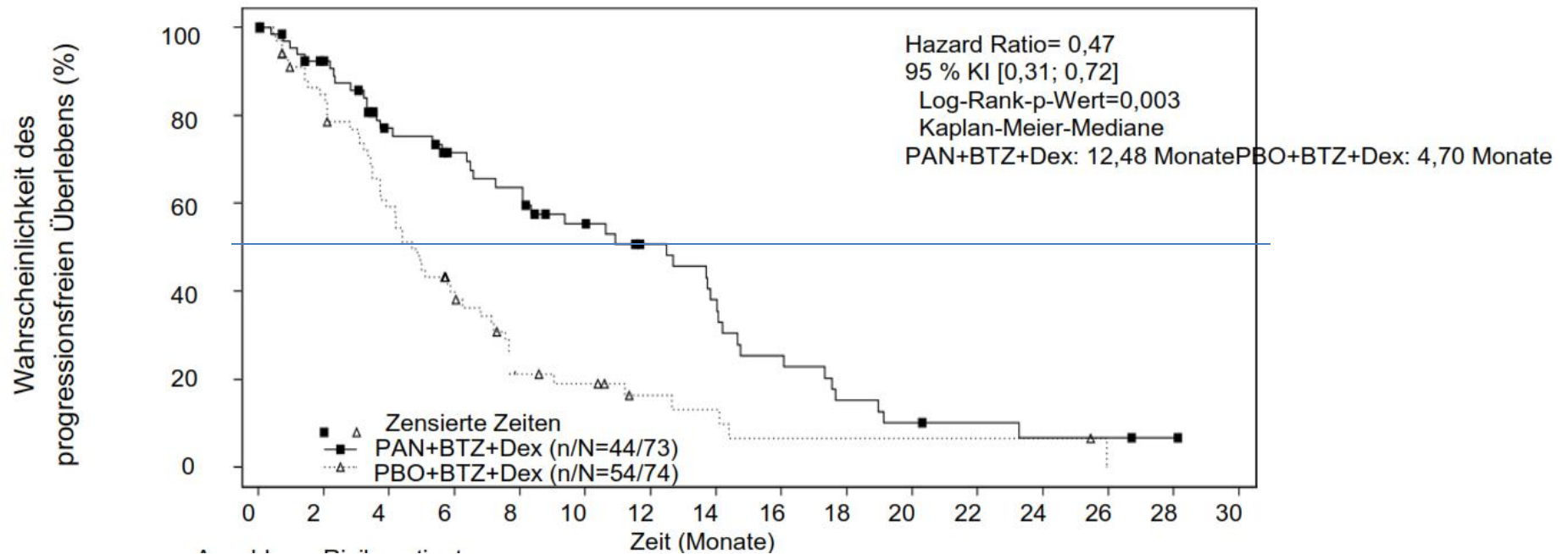
Epigenetische Regulation von Tumorentwicklung und -progression durch Pan-HDAC-Inhibitoren, wie Panobinostat



Panobinostat – Farydak

Progression-free-survival of subgroup in study D2308

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorherige Therapien, darunter Bortezomib und einen Immunmodulator, erhalten hatten

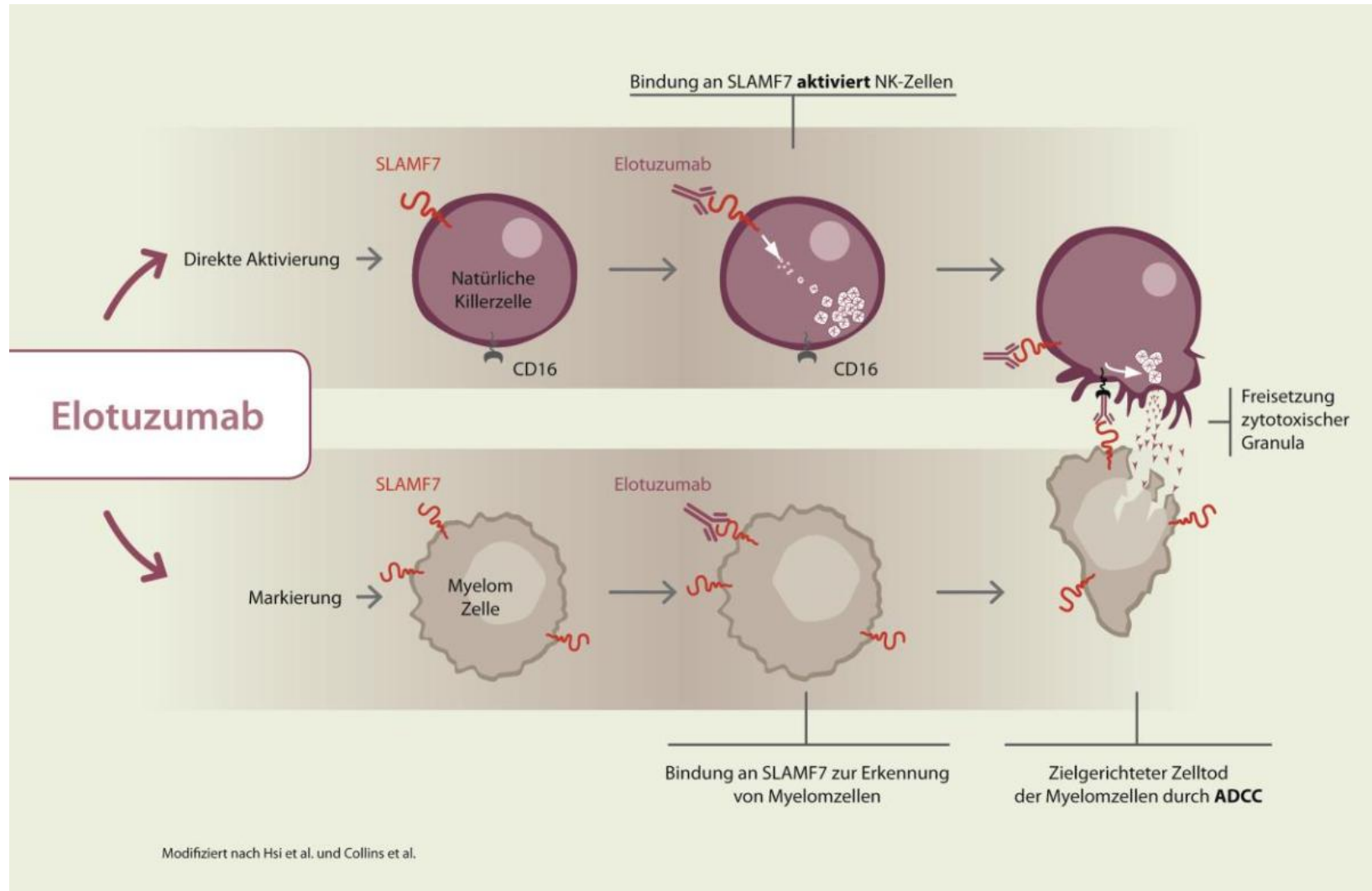


3.d. - Elotuzumab - Empliciti

- Monoklonaler Antikörper (antineoplastische Mittel)
- Indikation:
 - Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.
- Elotuzumab ist ein immunaktivierender, humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, welcher spezifisch an der Zielstruktur SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7) bindet.
 - SLAMF7 wird in hohem Maße auf Zellen des Multiplen Myeloms, unabhängig von zytogenetischen Abweichungen exprimiert.
 - SLAMF7 wird ebenfalls auf Natürlichen Killerzellen, normalen Plasmazellen und anderen Immunzellen einschließlich einigen T-Zell-Untergruppen, Monozyten, B-Zellen und plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) exprimiert, jedoch nicht im normalen Gewebe oder auf hämatopoetischen Stammzellen.
 - Elotuzumab aktiviert direkt die Natürlichen Killerzellen sowohl über SLAMF7-Bindung als auch über den Fc-Rezeptor, welche die Anti-Myelom-Aktivität in vitro verstärkt.
 - Elotuzumab bindet ebenfalls an SLAMF7 der Multiplen Myelomzellen und erleichtert so die Interaktion mit Natürlichen Killerzellen, um die Elimination der Myelomzellen durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)) zu vermitteln.
 - In nicht-klinischen Modellen zeigte Elotuzumab synergistische Effekte, wenn es in Kombination mit Lenalidomid oder Bortezomib eingesetzt wird.

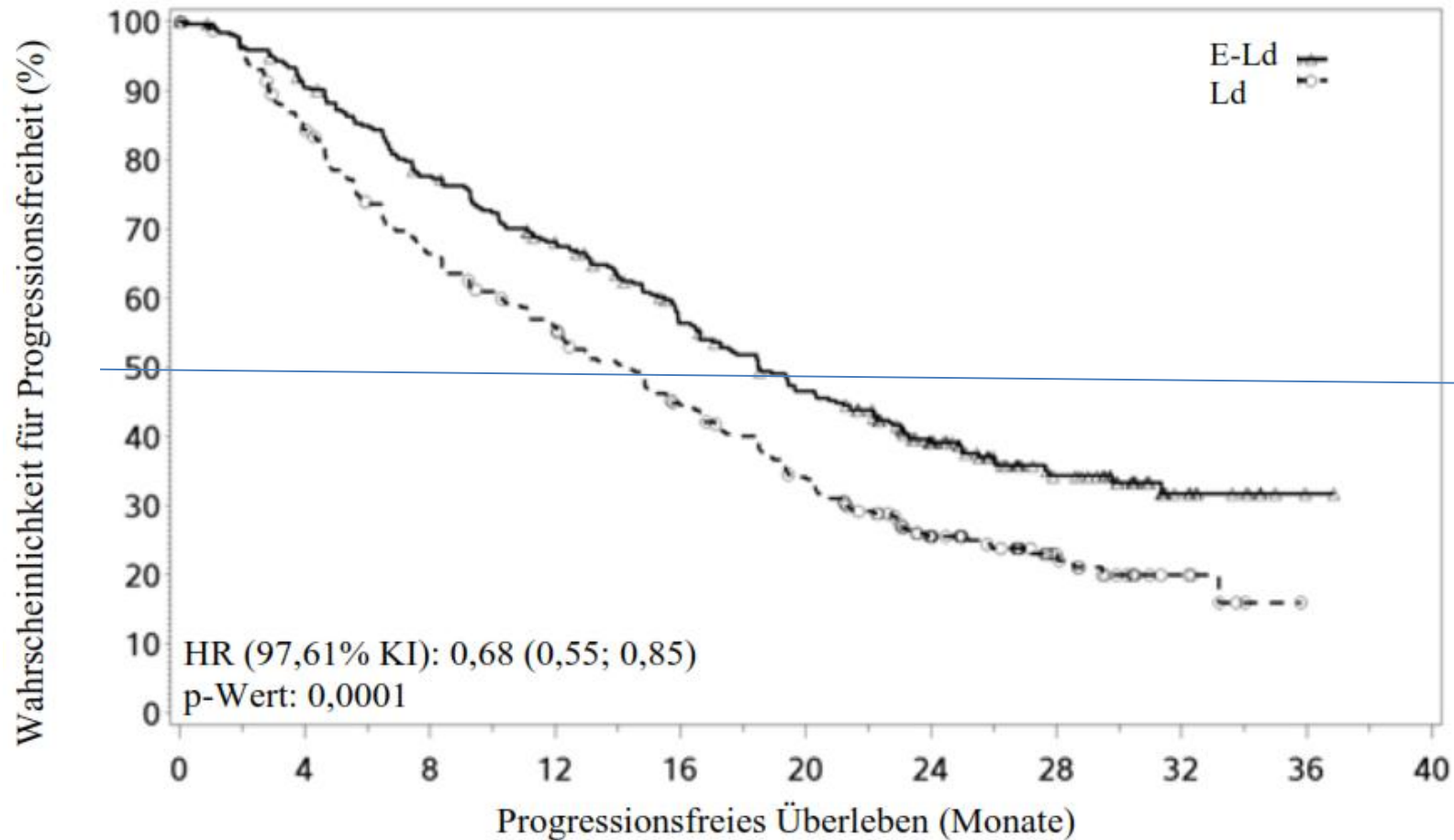
Elotuzumab – Empliciti

Wirkungsmechanismus



Elotuzumab – Empliciti

Progressionsfreies Überleben, Studie CA204004



Medianes PFS in Monaten [95% KI]

18,5 [16,5; 21,4]

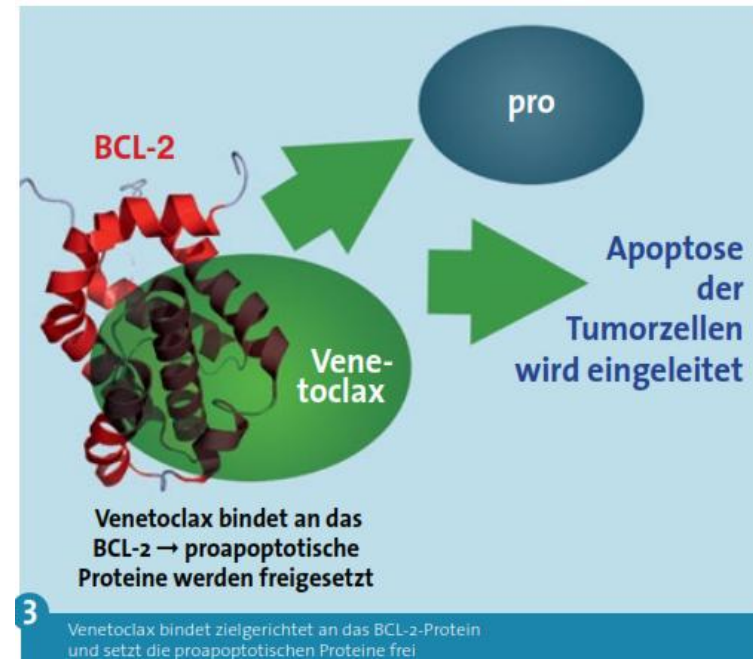
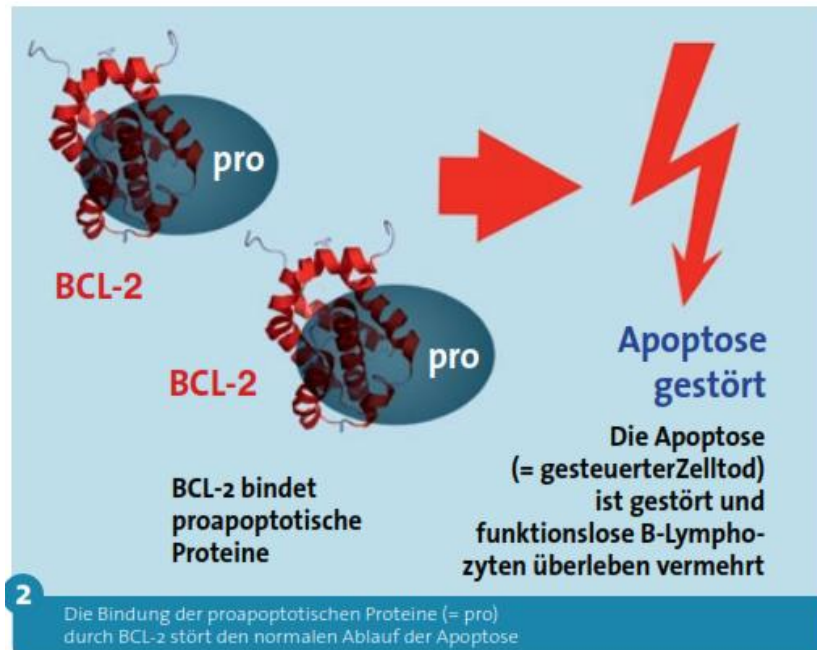
14,3 [12,0; 16,0]

3.e. - Venetoclax - Venclyxto

- BCL-2 Inhibitor
- Indikation:
 - zur Zeit bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen, aber in klinischen Studien beim Multiplen Myelom
- Venetoclax ist ein potenter selektiver Inhibitor des antiapoptotischen B-Zell-Lymphom (BCL)-2-Proteins.
 - Bei CLL-Zellen wurde eine Überexpression von BCL-2 nachgewiesen, welche das Überleben von Tumorzellen vermittelt, und es wurde mit Resistenzen gegen Chemotherapeutika in Zusammenhang gebracht.
 - Venetoclax bindet direkt an die BH3-Bindungsfurche von BCL-2, wobei die BH3-Motiv enthaltenden proapoptotischen Proteine wie BIM verdrängt werden.
 - Dies hat eine Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran (*mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP*), eine Aktivierung von Caspasen und die Einleitung des programmierten Zelltods zur Folge.
 - In präklinischen Studien hat Venetoclax bei Tumorzellen, die BCL-2 überexprimieren, eine zytotoxische Wirkung gezeigt.

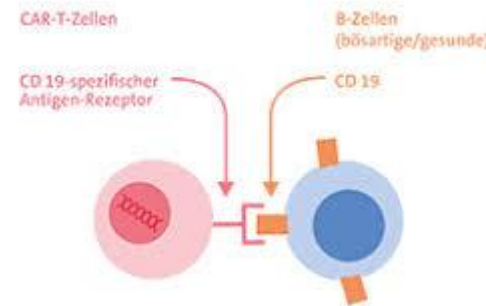
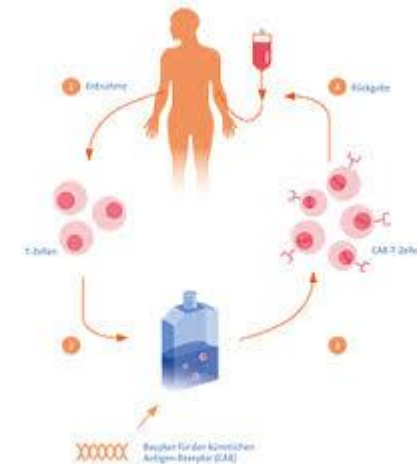
Venetoclax – Venclyxto

Wirkungsmechanismus aus der LHRM Broschüre



3.f. - CAR-T-Zell-Therapie - Yescarta

- CAR-T-Zell-Therapie
- Indikation:
Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) wurde zugelassen für erwachsene Patienten mit einem bereits mehrfach vorbehandelten diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder einem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom (PMBCL).
- Für die CAR-T-Zell-Behandlung von B-Zell-Leukämien und B-Zell-Lymphomen wurde ein CD19-spezifischer chimärer Antigenrezeptor (CAR) konstruiert. Das Antigen CD19 ist auf fast allen B-Lymphozyten vorhanden.



Quelle: www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2018/fk11-car-t-zell-therapie-krebs-zulassung.php

© 2019 Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum, [0800-420 30 40](tel:0800-4203040) oder krebsinformationsdienst@dkfz.de

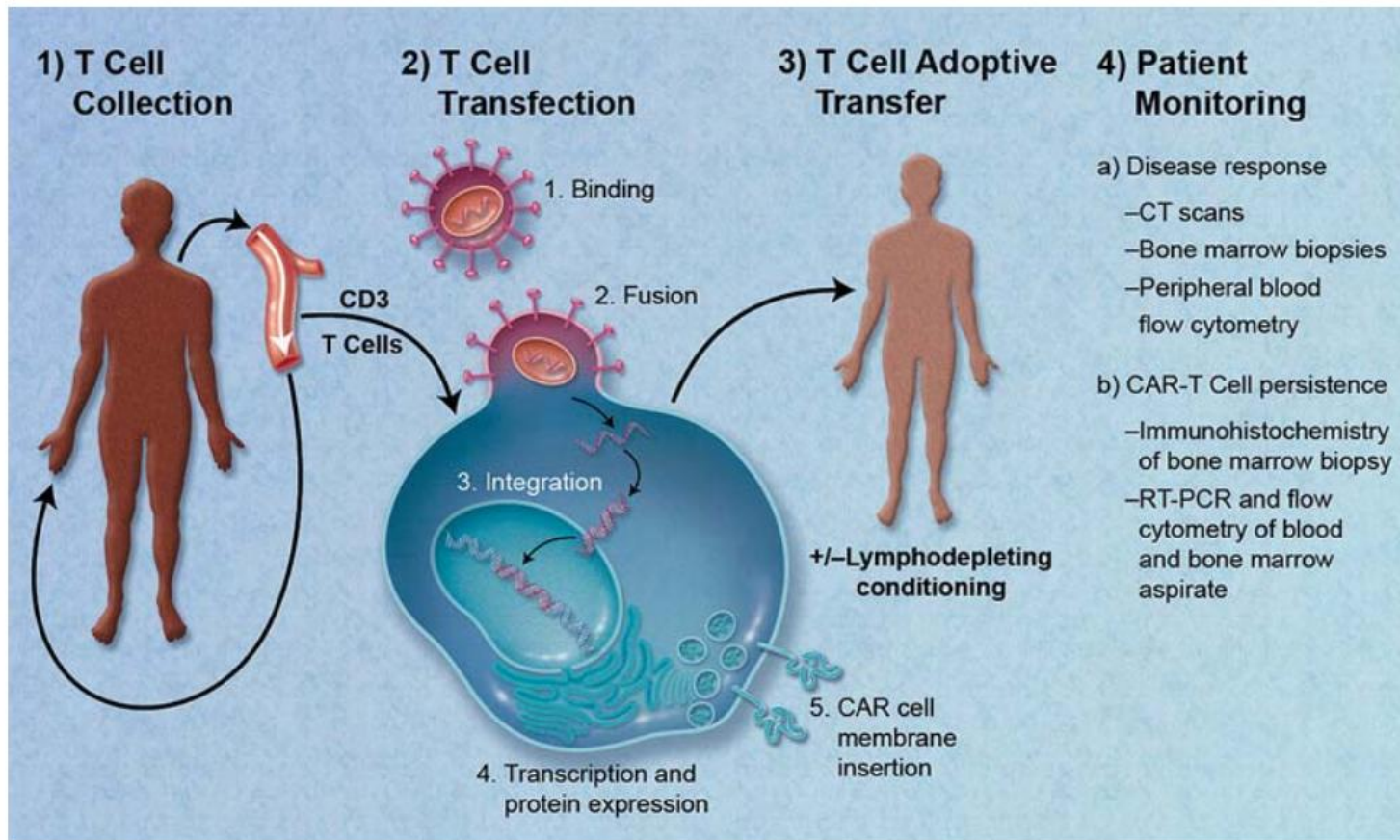
Ablauf CAR-T-Zell-Therapie

- **Leukaphrese:**
Mit einem speziellen Verfahren werden weiße Blutkörperchen des Krebspatienten gewonnen. Sie werden eingefroren und an „Pharma“ verschickt, wo daraus die T-Zellen gewonnen werden.
- **Gentransfer:**
In die T-Zellen wird ein inaktives Virus eingeschleust. Seine Erbsubstanz ist mit einem speziellen Gen erweitert worden. Die DNA der T-Zellen nimmt das Erbgut der Viren auf. Mit Hilfe des präparierten Gens produzieren sie ein Eiweiß (chimärer Antigenrezeptor gegen CD19), das sie auf ihrer Oberfläche präsentieren. Ab jetzt spricht man von **CAR-T-Zellen**. Diese „Antenne“ sorgt dafür, dass die **CAR-T-Zellen** die Krebszellen des Patienten erkennen und nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip zielgenau daran binden.
- **Vermehrung und Qualitätsprüfung:**
Die **CAR-T-Zellen** werden vermehrt, auf ihre Qualität geprüft und an die Ärzte des Patienten geschickt.
- **Vorbereitende Chemotherapie:**
Vor der eigentlichen Therapie werden mit einer Chemotherapie möglichst viele T-Zellen des Patienten zerstört. Die CAR-T-Zellen haben so eine bessere Startbasis.
- **Infusion der CAR-T-Zellen:**
Die gentechnisch veränderten **CAR-T-Zellen** werden dem Patienten über eine Infusion zurückgegeben. Die **CAR-T-Zellen** docken an den Krebszellen an und zerstören diese. Es handelt sich um lebendige Zellen, die sich weiter im Körper vermehren und so langfristig das Schutzschild gegen den Blutkrebs bilden.

CAR-T-Zell - Therapie

GRAFIK

Schematische Darstellung der CAR-T-Zell-Therapie



Quelle: Wikimedia

Quellen

- Webpages

- NCCN:

- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

- EMA:

- <https://www.ema.europa.eu/>

- FDA:

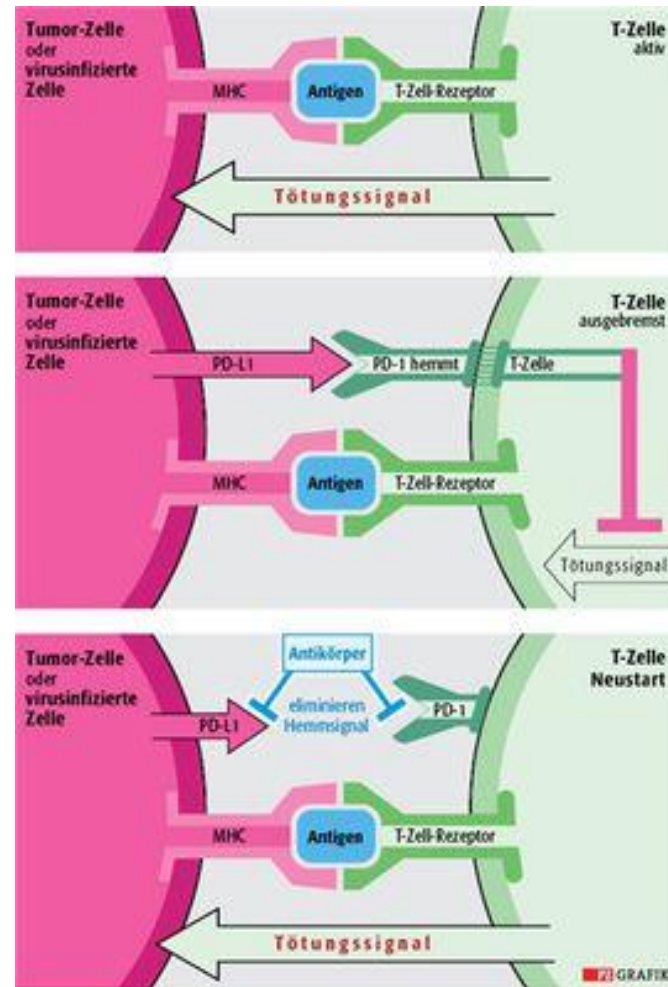
- <https://www.fda.gov/>

- Myelom Gruppe Rhein Main:

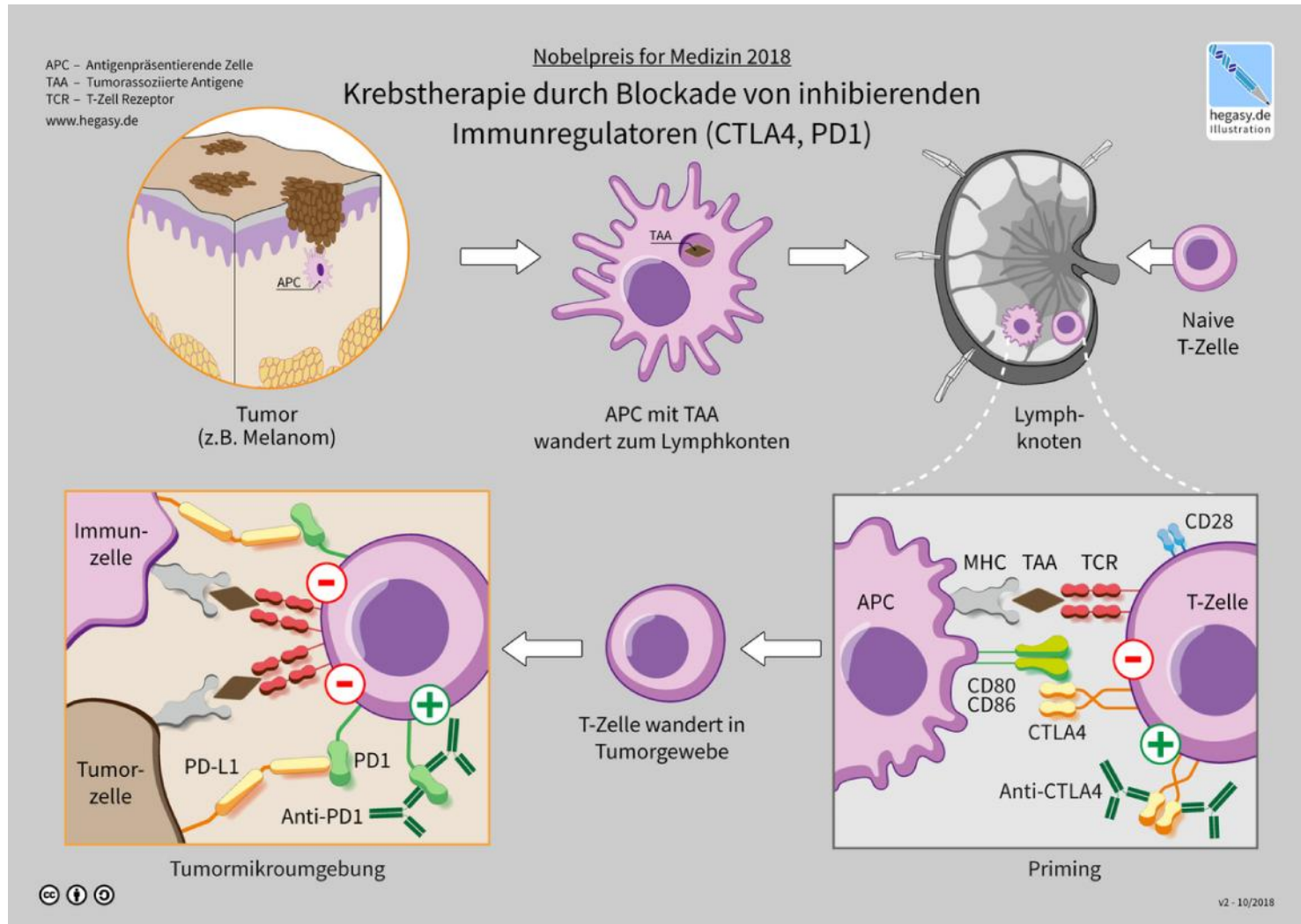
- <http://www.myelom.net/>

- **BACK UP SLIDES**

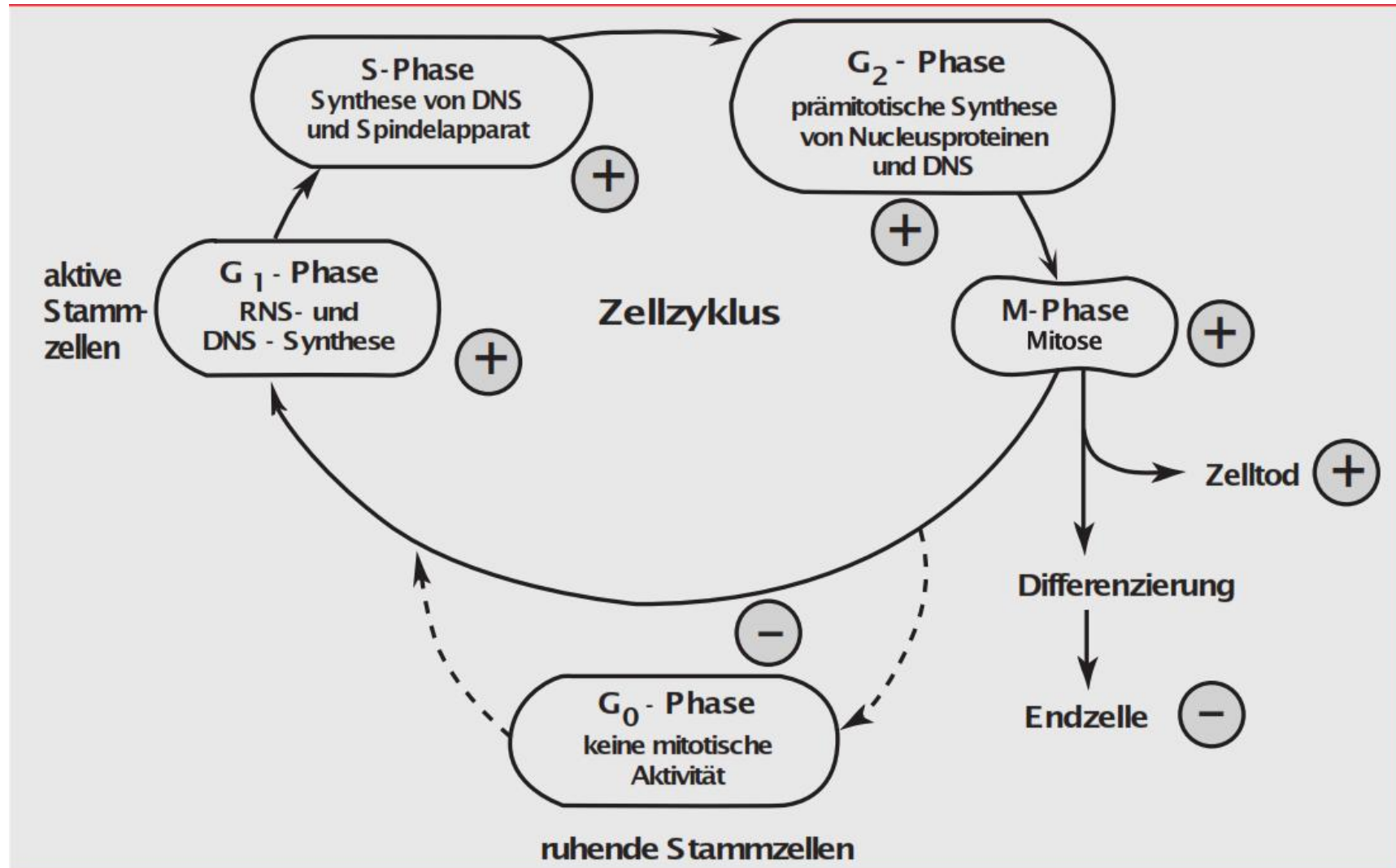
Checkpoint Inhibitoren



Checkpoint Inhibitoren



Schema Zellzyklus

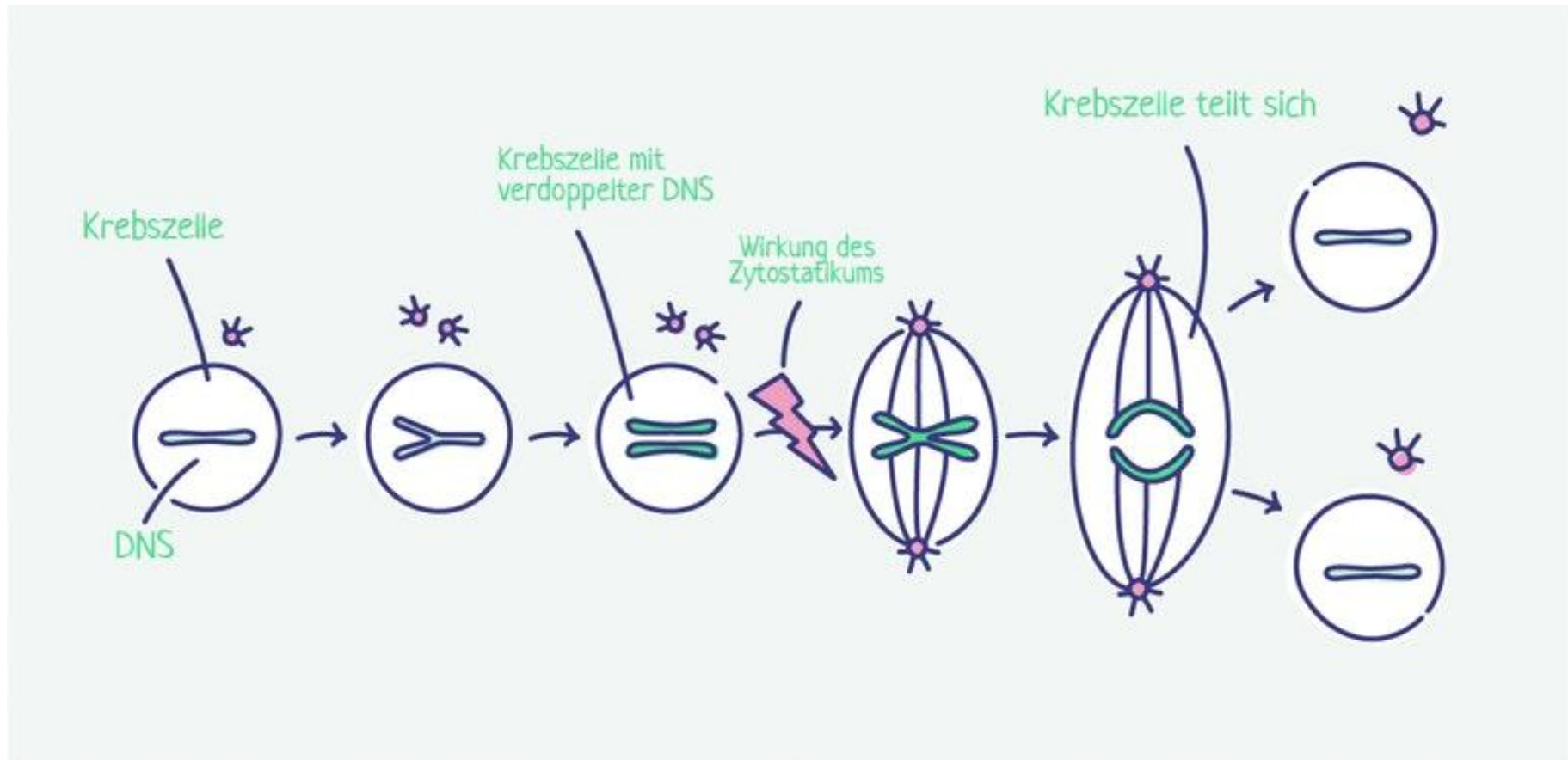


Chemotherapie - Melphalan

- Zytostatika
- Indikation:
 - *Melphalan* wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet.
 - *Melphalan* wird in hoher intravenöser Dosierung mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Neuroblastoms im Kindesalter angewendet.
- Wirkungsmechanismus:
 - Melphalan ist ein bifunktionaler alkylierender Wirkstoff. Die Bildung von Carboniumzwischenstufen aus beiden Bis-2-Chlorethylgruppen ermöglicht die Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem Stickstoff in Position 7 des in der DNA enthaltenen Guanins. Durch die so entstandene Quervernetzung der beiden DNA-stränge wird die Zellreplikation verhindert.

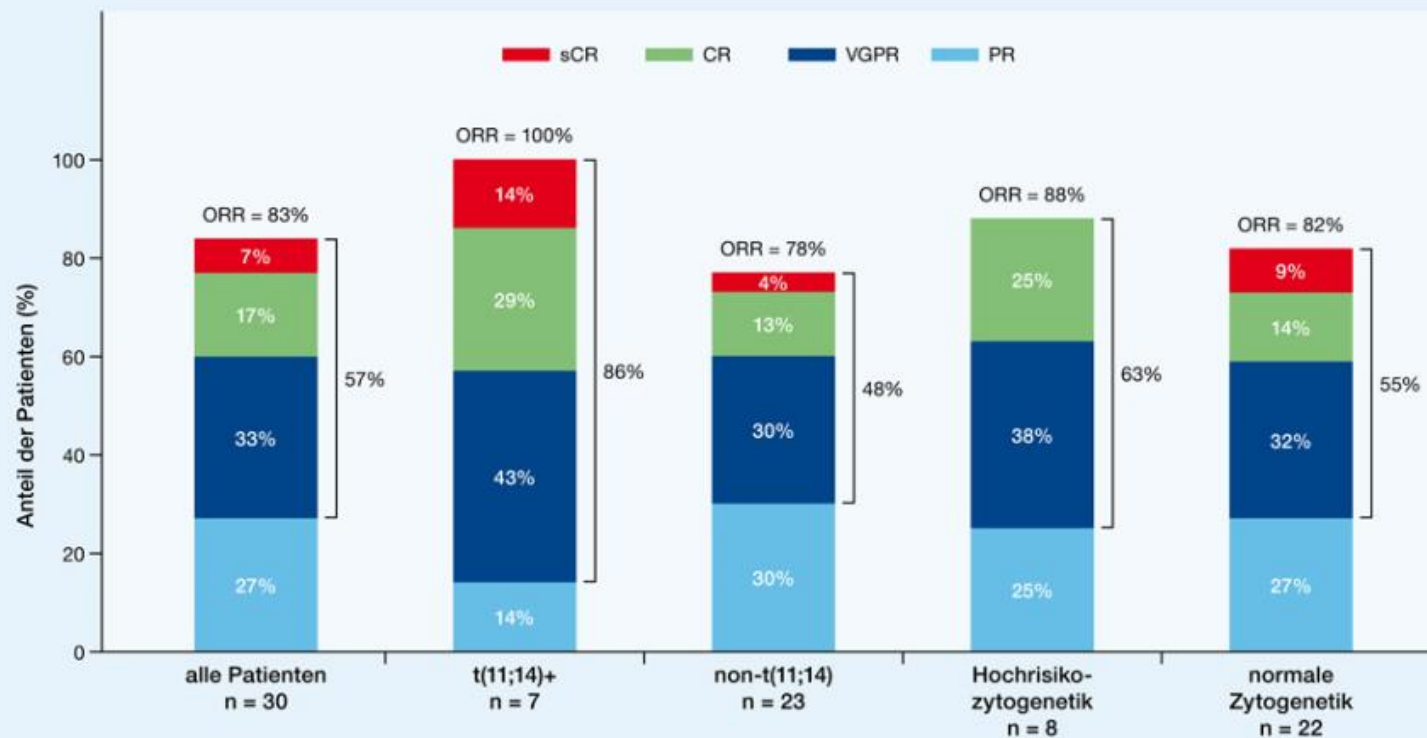
Chemotherapie – Melphalan

Wirkungsmechanismus



Venetoclax

Ansprechraten von Patienten mit und ohne Translokation t(11;14) auf eine Kombinationstherapie von Venetoclax mit Carfilzomib und Dexamethason



ORR = objektive Ansprechrate; sCR = stringente komplette Remission; CR = komplette Remission; VGPR = sehr gute partielle Remission; PR = partielle Remission