



Neue Substanzen in Heidelberg

Dr. med. Marc-Steffen Raab

**Sektion Multiples Myelom
UniversitätsKlinikum Heidelberg**

**Max-Eder Gruppe
Experimentelle Therapien hämatologischer Neoplasien
Deutsches Krebsforschungszentrum**



Neue Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms

Proteasomen-Inhibitoren

Bortezomib

Carfilzomib

Ixazomib

Immunmodulatoren

Thalidomid, Lenalidomid

Pomalidomid

Antikörper

Elotuzumab

MOR202

Siltuximab

Tabalumab

BHQ 880



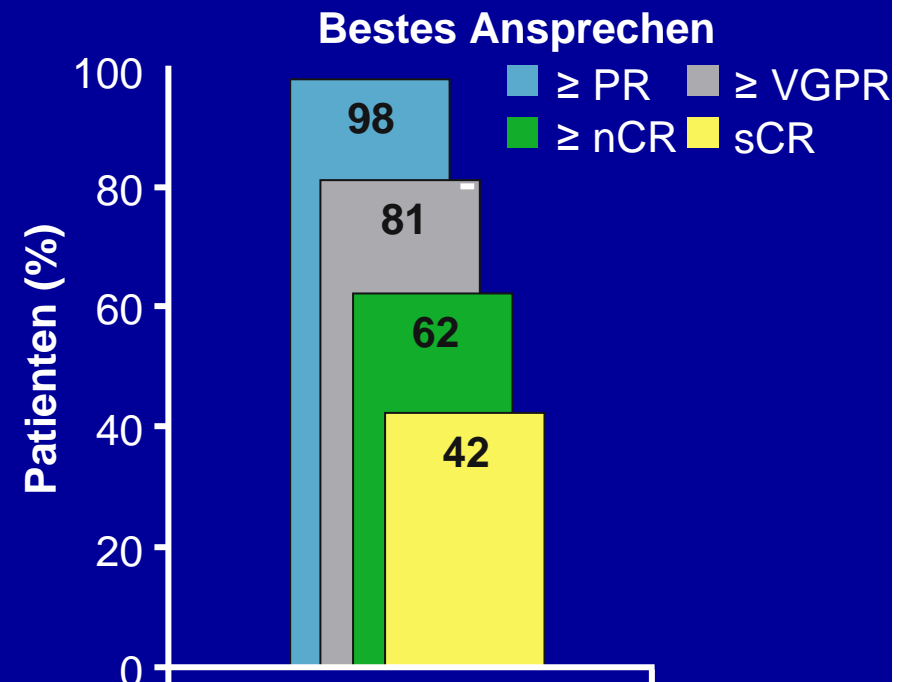
Carfilzomib bei rezidiviertem MM

- Neuer Proteasomen Inhibitor (Epoxyketon Gruppe)
- 266 Pt mit rezidiviertem MM, Median 5 Vortherapien
 - Carfilzomib 20-27mg² i.v.; 2x/Woche
- Gesamtansprechen 24%
 - Dauer des Ansprechens 8 Monate
 - Min. stabile Erkrankung : 68,5%
- Anämie (46%), Fatigue (49%), Thrombopenie (39%)
- 07/12 Zugelassen in USA für MM nach min. 2 Vortherapien, inkl. Bortezomib u. Lenalidomid und Progress innerhalb 60 Tage



Carfilzomib bei neudiagnostiziertem Multiplen Myelom

- Kombination CFZ mit Lenalidomid, Dexamthason, Phase I/II
- 53 Pt mit neudiagnostiziertem MM,
 - Carfilzomib 20-36 mg² i.v.; 2x/Woche, Len/Dex nach Standard
- Gesamtansprechen 98%
 - Min. VGPR 81%, min. nCR 62%
 - PFS 92% nach 2 Jahren
- Anämie, Neutropenie,
- Thrombopenie, Hyperglykämie





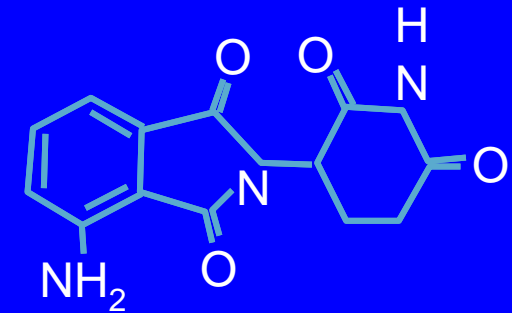
Ixazomib + Melphalan + Prednison bei neu-diagnostiziertem MM

- Neuer **oral** Proteasomen Inhibitor (Bortezomib-basiert)
- Phase I/II Studie für Neudiagnostizierte MM-Patienten
 - Dosisfindung: Gabe 1x/Woche oder 2x/Woche
 - + Melphalan/Prednison an Tagen 1-4, oder + Lenalidomid/Dexamthason
- Nur Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation geeignet sind
 - Alter > 70 J.
 - Begleiterkrankungen
- Bisher wohl kaum Nervenschädigungen (PNP)



Pomalidomid

- Pomalidomid: Neues IMiD, strukturell ähnlich zu Thalidomid and Lenalidomid^[1]
 - Aber andere Nebenwirkungen
 - Stärker wirksam
- Aktiv auch nach Vorbehandlung mit Lenalidomid oder Bortezomib
 - Tabletten Therapie täglich oder 2-tägig^[1,2]
- Phase II zeigt gute Wirksamkeit in Kombination mit niedrig-dosiertem Dex in rezidivierten Myelom Patienten^[3]



1. Schey SA, et al. J Clin Oncol. 2004;22:3269-3276. 2. Streetly MJ, et al. Br J Haematol. 2008;141:41-51.
3. Lacy MQ, et al. J Clin Oncol. 2009;27:5008-5014.

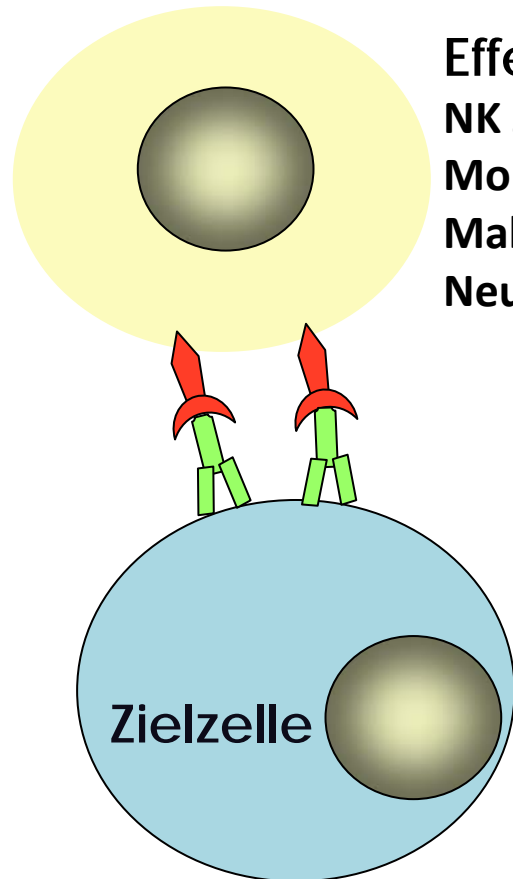


Pomalidomid + niedrig dosiertes Dex in Rev +/- Vel-refraktärem MM

Ansprechen	LEN refraktär (n = 87)	BTZ refraktär (n = 82)	LEN/BTZ refraktär (n = 69)	LEN/BTZ refraktär + Z.n. Transplant (n = 47)
ORR (\geq PR), %	25	29	28	34
▪ \geq MR	41	46	46	53
▪ CR	0	0	0	0
▪ PR	25	29	28	34
▪ MR	16	17	19	19
SD, %	40	33	35	28
PD, %	7	7	7	6
Zeit bis \geq PR, Mon	1.9	1.9	1.8	1.6
Median Dauer \geq PR, Mon	7.0	5.8	6.2	5.7
Median Dauer MR, mos	3.4	3.2	3.0	5.7



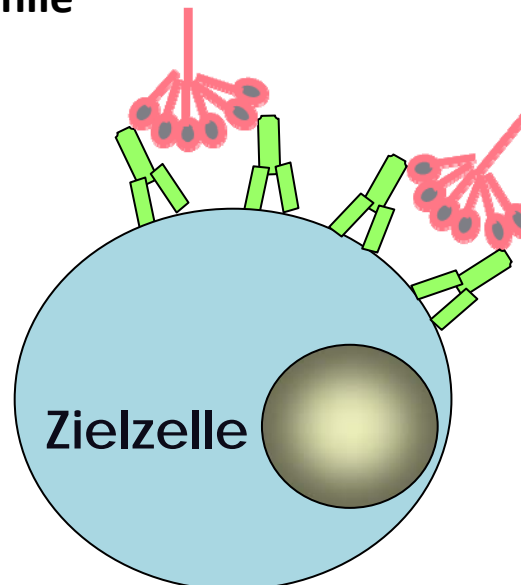
Antikörper beim Multiplen Myelom



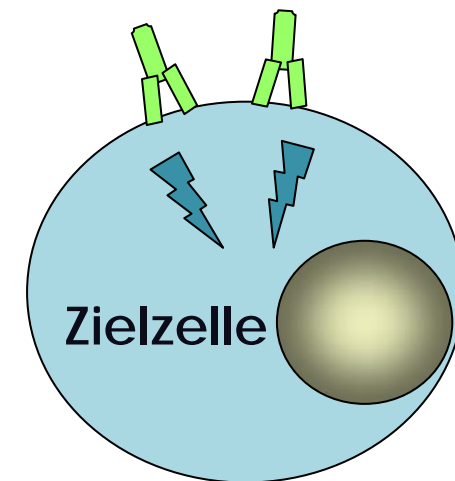
Antikörper-abhängige
zelluläre Zytotoxizität
(ADCC)

Effektor Zellen:

- NK Zellen
- Monozyten
- Makrophagen
- Neutrophile



Komplement-abhängige
Zytotoxizität (CDC)



Apoptose/Wachstumsstopp
via intrazellulären
Signalwegen

Antikörper beim Multiplen Myelom

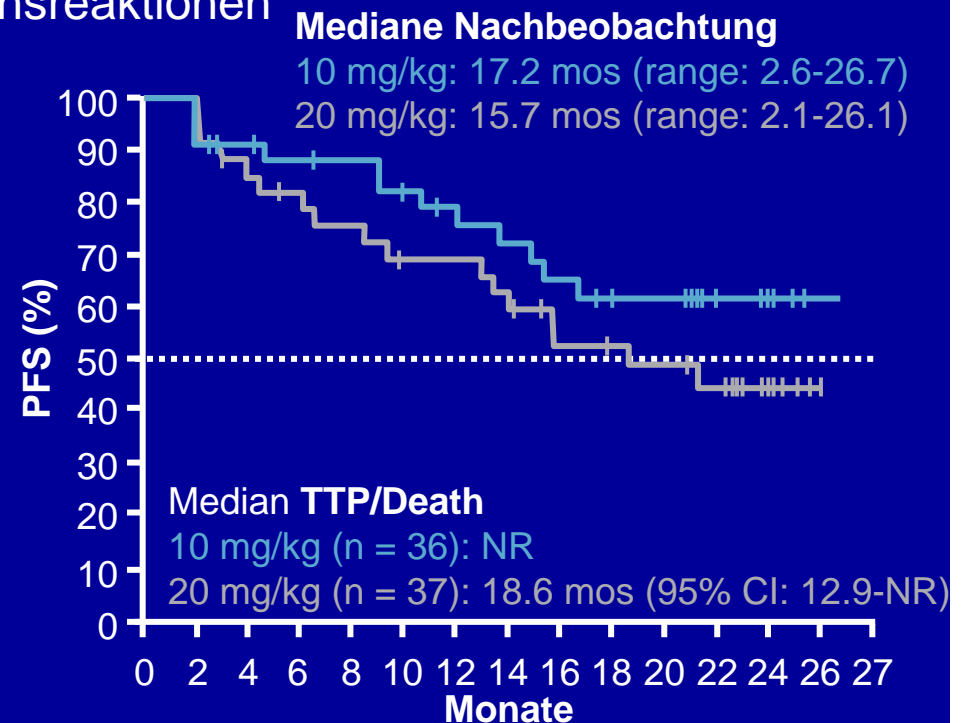
Target	Antibody	Company	Type
CS1	Elotuzumab	Abbot/BMS	Humanized
IL-6	Siltuximab	Orthobiotec	Chimeric
CD138	BT062	Biotest	Chimeric; conjugated to Maytansinoid
Anti-KIR	IPH2101	Innate Pharma	Fully Human
CD40	SGN-40, HCD122 Dacetuzumab, Lucatumumab	Seattle Genetics Novartis	Humanized Fully Human
CD56	IMGN901, Lorvotuzumab Meransine	ImmunoGen	Humanized; conjugated to Maytansinoid
CD74	Immu-110	Immunomedics	Humanized; conjugated to Doxorubicin
IGF1-R	CP751,871	Pfizer	Fully Human
RANKL	Denosumab	Amgen	Fully Human
DKK-1	BHQ880	Novartis	Fully Human
FGFR3	PRO-001	Prochon Biotech Genetech	Humanized



Elotuzumab/Lenalidomide/Dex im rezidivierten MM (Phase I/II)

- Elotuzumab: Humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen Oberflächenmolekül CS1
- Erste Ergebnisse von 73 Pat. mit 3 Vortherapien im Median
 - AE: Neutropenie, Anämie, Infusionsreaktionen

Ansprechen, n (%)	Alle Patienten (N = 73)	Patienten mit 1 Vortherapie (n = 33)
ORR	60 (82)	30 (91)
▪ VGPR min.	29 (40)	13 (39)
▪ PR	31 (42)	17 (52)
SD	11 (15)	
PD	0	





MORC202, Antikörpertherapie beim vorbehandelten MM

- Neuer voll humaner Antikörper gegen CD38
- Phase I/II Studie für Neudiagnostizierte MM-Patienten
 - Dosisfindung: Gabe an den Tagen 1, 4, 15
 - Kombination mit Lenalidomide/Bortezomib geplant
- Für Patienten im beginnenden Progreß
 - Min. 2 Vortherapien
 - Bortezomib und Thalidomid/Lenalidomid erhalten
- Weitere Zentren: München, Würzburg, Wien



Siltuximab, Antikörpertherapie gegen Interleukin-6

- Antikörper gegen Il-6, Wachstumsfaktor für MM- Zellen
- In Kombination mit Velcade moderater Effekt in vorbehandeltem MM (Orlowski R., et al. ASCO 2012)
- Für Patienten mit asymptomatischem MM (smoldering MM):
Phase II-Studie
 - M-Grad > 30g/l
 - Diagnose innerhalb der letzten 4 Jahre
- Antikörperinfusion alle 4 Wochen

Ausblick

- Carfilzomib bietet eine neue Option jenseits von Lenalidomid und Bortezomib, zugelassen in USA seit 07/12
- Orale Proteasomeninhibitoren in klinischer Entwicklung
- Pomalidomid mit großem Potential, auch nach Lenalidomid-Resistenz
- Therapeutische Antikörper vielversprechend in Kombinationstherapie, Elotuzumab in Zulassungsstudien
- Die Teilnahme an klinischen Studien ist essentiell um das Multiple Myelom eines Tages heilen zu können