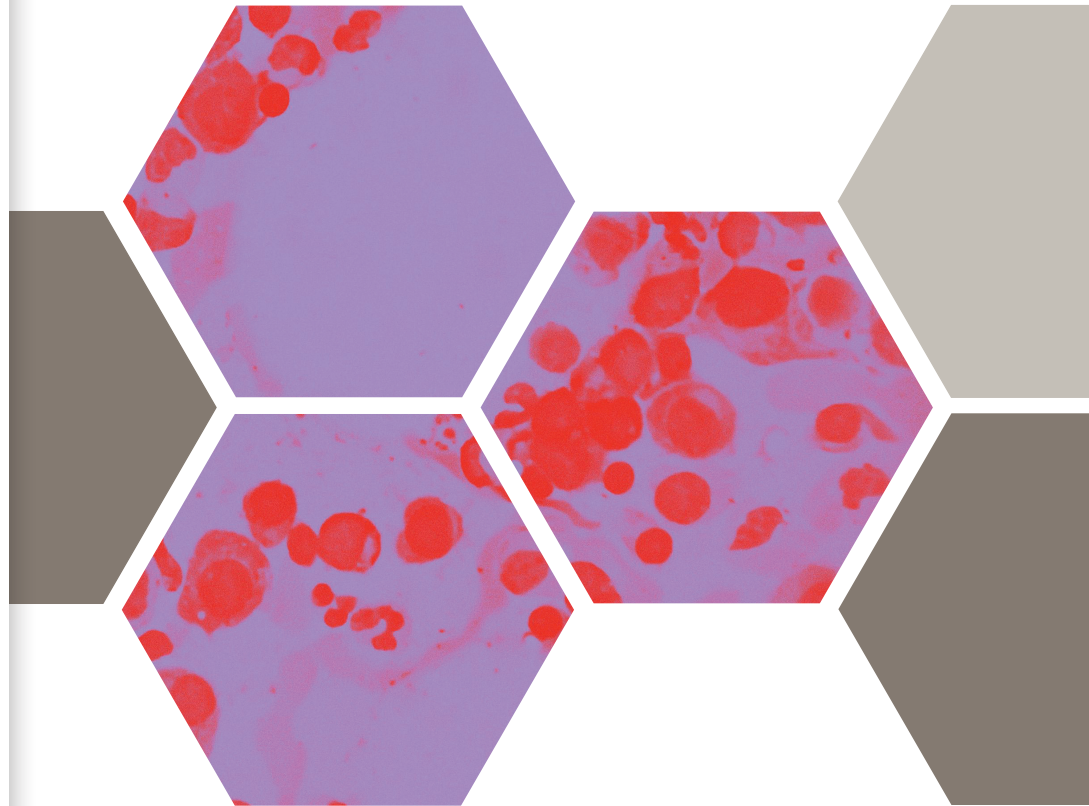

Talquetamab (TALVEY®)



Ein Service von:

Seite 2	Inhalt & Pflichttext
Seite 3	Therapiesituation beim Multiplen Myelom
Seite 4-5	Der bispezifische Antikörper Talquetamab
Seite 6-8	Studie MonumenTAL-1: Wirksamkeit von Talquetamab
Seite 9-10	Sicherheitsprofil von Talquetamab
Seite 11	Anwendung von Talquetamab
Seite 12-13	Therapiemanagement
Seite 14	Fazit

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

TALVEY® 2 mg/ml / 40 mg/ml Injektionslösung. Wirkstoff: Talquetamab. **Zusammensetzung:** Jede 1,5-ml-Durchstechfl. enth. 3 mg (2 mg/ml), jede 1-ml-Durchstechfl. enth. 40 mg (40 mg/ml) Talquetamab. Sonst. Bestand.: EDTA-Dinatriumsalz-Dihydrat, wasserfr. Essigsäure, Polysorbat 20, Natriumacetat-Trihydrat, Saccharose, Wasser f. Injektionszw. **Anw.geb.:** Monother. z. Bhdlg. v. erwachs. Pat. m. rezidiv. u. refrakt. Multip. Myelom, d. zuvor bereits mind. drei Ther. erh. haben, darunter e. immunmodulator. Wirkst., e. Proteasom-Inhib. u. e. Anti-CD38-Antikörp., und währ. d. letzt. Ther. e. Krankh.progress. gez. haben. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt. **Nebenwirk.:** Bakt. Infekt., Pilzinfekt., COVID-19, Infekt. d. ob. Atemw., Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Zytokin-Freisetzungssyndr., Hypogammaglobulin., verm. Appetit, Hypokali., Hypophosphat., Hypomagnesi., Immuneffektorzell-assoz. Neurotoxiz.syndr., Enzephalopathie, Kopfschm., motor. Funktionsstör., Schwindel, sensor. Neuropathie, Husten, Dyspnoe, Mundschm., Dysgeusie, Mundtrocken., Dysphagie, Diarrhö, Stomatit., Übelk., Obstipat., Abdominalschm., Erb., Ausschlag, Hauterkrank., Xerose, Pruritus, Nagelerkrank., Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, Fatigue, Gew. erniedr., Fieber, Schm., Ödem, Reakt. a. d. Injektionsst., Schüttelfr., Fibrinogen erniedr., part. Thromboplastinzeit erniedr., INR erhöh., Transaminasen & Gamma-Glutamyltransferase erhöh., Sepsis, Pneumonie, Virusinfekt., Hämorrh., febrile Neutropenie, Alopezie. **Warnhinw.:** Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbew. Nicht schütteln. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 09/23.

Therapiesituation beim Multiplen Myelom

Das Multiple Myelom wurde im Jahr 2020 in Deutschland bei ca. 3.000 Frauen und 3.700 Männern diagnostiziert [1]. Das Risiko, zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter deutlich an, wobei Fälle vor dem 45. Lebensjahr äußerst selten sind [1]. Die Prognose ist eher ungünstig, mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 58% bei Frauen und 56% bei Männern [1]. Allerdings hat sich das Überleben für Myelom-Patient:innen in den letzten Jahren – insbesondere durch die Einführung neuer Therapieoptionen – deutlich verbessert [2-4]. Unter den Standardtherapien – darunter Proteasom-Inhibitoren (PI), Immunmodulatoren (IMiDs) und monoklonale Anti-CD38-Antikörper – kommt es im Krankheitsverlauf bei den meisten Patient:innen zu einem Progress [5]. In der Regel durchlaufen die meisten Patient:innen dabei mehrere Folgetherapien und mit jedem neuen Rezidiv verschlechtert sich die Prognose [5, 6].

Konkret untersucht hat diesen Aspekt die Studie LocoMMotion. Als erste prospektive, nicht-interventionelle Real-World-Studie wertete sie die Wirksamkeit von insgesamt 92 verschiedenen Therapieregimen bei 248 Myelom-Patient:innen aus. Letztere hatten mindestens 3 vorherige Therapien erhalten (einschließlich IMiD, PI und Anti-CD38-Antikörper) oder waren doppelt refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD [7].

Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) war unter den Standardtherapien mit 29,8% gering und es erreichten lediglich 0,4% der Patient:innen mindestens ein Komplettansprechen (complete response, CR). Das mediane progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) lag bei 4,6 Monaten, das Gesamtüberleben (overall survival, OS) betrug 12,4 Monate [7].

Diese Daten unterstreichen den Bedarf an innovativen, hochwirksamen Therapieoptionen für die Behandlung von Myelom-Patient:innen. Eine Arzneimittelklasse, die sich diesbezüglich als sehr vielversprechend erwiesen hat, sind bispezifische Antikörper. Neben solchen, die gegen das B-Zellreifungs-Antigen (BCMA) gerichtet sind, ermöglicht es der innovative Wirkstoff Talquetamab (TALVEY®), der auf das neue Target G protein-coupled receptor class C group 5 member D (GPC5D) zielt, neue Strategien in der Rezidivtherapie umzusetzen. Darüber informiert das vorliegende Wirkstoffprofil.

Therapiesituation MM

Talquetamab ☐

Studie MonumenTAL-1 ☐

Sicherheitsprofil ☐

Anwendung ☐

Therapiemanagement ☐

Fazit ☐

Therapiesituation MM

Talquetamab

Studie MonumenTAL-1

Sicherheitsprofil

Anwendung

Therapiemanagement

Fazit

Der bispezifische Antikörper Talquetamab beim Multiplen Myelom

Bispezifische Antikörper (bi-specific antibodies, bsAbs) stellen monoklonale rekombinante Antikörper dar, die 2 unterschiedliche Epitope binden. Ihre Wirksamkeit als Immuntherapeutika erhalten sie dadurch, dass sie sowohl an Antigene auf Immuneffektorzellen als auch an Tumorantigene binden und somit beide Zelltypen in räumliche Nähe bringen. Diese räumliche Nähe trägt maßgeblich zur Aktivierung der Immunzelle bei.

Bei bsAbs, die zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (RRMM) bereits zugelassen wurden oder entwickelt werden, dient CD3 – ein wichtiger Bestandteil des TCR/CD3-Komplexes auf T-Lymphozyten – als Antigen für die Immunzellbindung [8]. Bindet die T-Zelle an die Tumorzelle, induziert dies eine T-Zell-Aktivierung und in der Folge die Tumorzelllyse. Klinisch relevant ist dabei, dass die T-Zell-Aktivierung durch bsAbs unabhängig von einer Antigenpräsentation auf dem Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex, MHC) Klasse I erfolgt. CD3-gerichtete bsAbs umgehen somit die Abhängigkeit von antigenpräsentierenden Zellen oder Zytokinen, wie sie unter physiologischen Bedingungen besteht. Das therapeutische Risiko einer T-Zell-Anergie wird dadurch verringert [8].

GPRC5D: Tumor-Target für B-Zell-schonende Therapie

In der Therapie des RRMM stellen bsAbs einen vielversprechenden immuntherapeutischen Ansatz dar [8]. Prüfpräparate und bereits zugelassene bsAbs nutzen dabei unterschiedliche Tumorantigene als Zielstrukturen [8]. So zählt etwa das B-Zellreifungs-Antigen (B cell maturation antigen, BCMA), das auf malignen Plasmazellen exprimiert wird, als potentes Tumorantigen [8]. Ein vergleichsweise neueres Target, das in der bsAb-basierten Myelom-Therapie ebenfalls eine wichtige Rolle spielt, ist das Mitglied D der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren der Familie C, Gruppe 5 (G protein-coupled receptor class C group 5 member D, GPRC5D). Auch GPRC5D wird auf malignen Plasmazellen exprimiert, allerdings signifikant stärker als auf gesunden Plasmazellen [9]. Dadurch ermöglicht ein solcher innovativer, gegen GPRC5D-gerichteter Ansatz mit bsAb eine B-Zell-schonende Therapie.

Talquetamab: Erster und einziger GPRC5D-gerichteter bsAb

Der bislang einzige zugelassene bsAb, der zielgerichtet an GPRC5D und CD3 bindet (GPRC5D×CD3), ist Talquetamab (TALVEY®) (Abb. 1). Zugelassen wurde dieser humani-

sierte bsAb in Deutschland im September 2023 als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit RRMM, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Progression zeigten [10].

Die Bindung von Talquetamab an den CD3-Rezeptor der T-Zellen leitet diese zu den

GPRC5D-exprimierenden Myelom-Zellen um. Es kommt zu einer oben beschriebenen MHC-unabhängigen T-Zell-Aktivierung und Freisetzung von Zytokinen. Zusätzlich setzen die aktivierten T-Lymphozyten zytolytische Proteine frei, die die Myelom-Zellmembran perforieren. In der Folge dringen proteolytisch aktive Granzyme in die Myelom-Zellen ein und führen zu deren Lyse [10-12].

Therapiesituation MM ☐

Talquetamab ☒

Studie MonumenTAL-1 ☐

Sicherheitsprofil ☐

Anwendung ☐

Therapiemanagement ☐

Fazit ☐

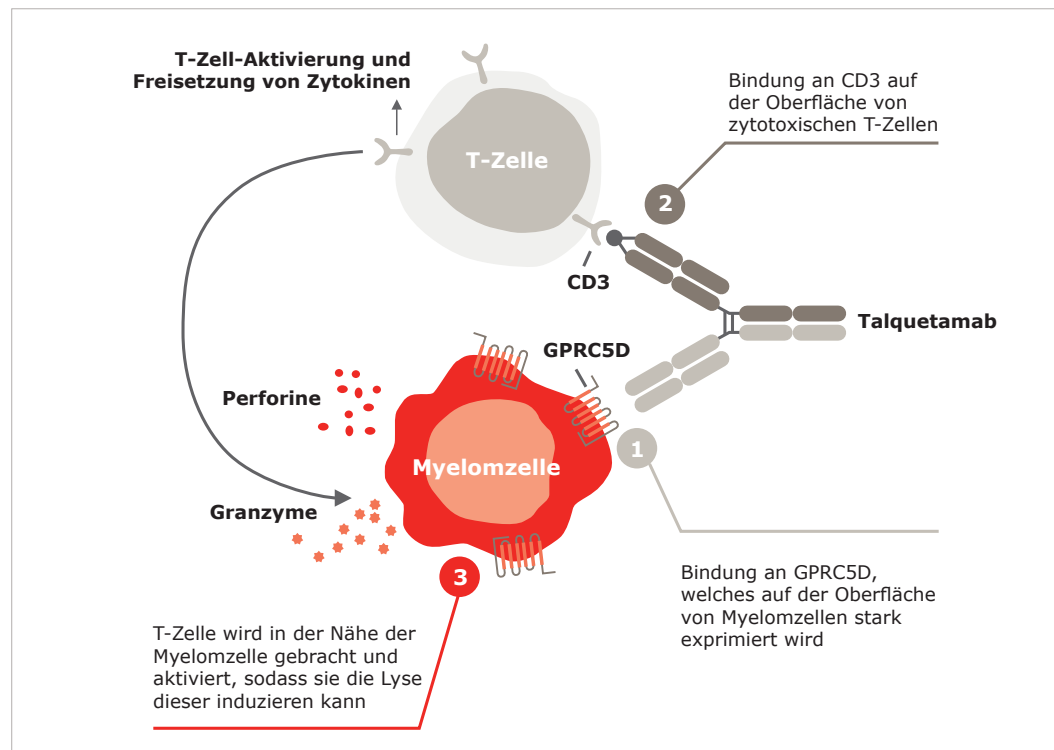


Abb. 1: Schematische Darstellung der makromolekularen Struktur von Talquetamab (mod. nach [11]).

Therapiesituation MM

Talquetamab

Studie MonumentAL-1

Sicherheitsprofil

Anwendung

Therapiemanagement

Fazit

Studie MonumentAL-1: Talquetamab mit überzeugend starker Wirksamkeit

Die Zulassung von Talquetamab beim RRMM basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen, offenen, nicht-randomisierten Phase-I/II-Studie MonumentAL-1. Die Studie schloss in Phase I erwachsene Patient:innen mit intensiv vorbehandeltem, messbarem RRMM ein (ECOG^a-Performance-Status ≤1), deren Erkrankung unter Standardtherapien (im Durchschnitt 6 vorangegangene Therapielinien) fortgeschritten war oder die Standardtherapien nicht vertrugen. In Phase II wurden Patient:innen mit messbarer Erkrankung, mindestens 3 vorangegangenen

Therapielinien – darunter einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper – sowie mit einem ECOG-Performance-Status ≤ 2 eingeschlossen [11].

Die insgesamt 375 Studienteilnehmenden wurden in 3 Kohorten mit unterschiedlicher Dosierung unterteilt (Abb. 2). In der 1. Kohorte (n=143) wurde Talquetamab in 2 Schritten aufdosiert (Step-up-Phase, Details s. Abb 2). In der Erhaltungsphase erhielt diese Kohorte Talquetamab 0,4 mg/kg subkutan (s.c.) wöchentlich (QW; im Folgenden als QW-Kohorte bezeichnet). Die

SCREENING	BEHANDLUNG		ENDPUNKTE
Phase I · Messbares MM · Intoleranz gegenüber oder Progress unter bestehenden Therapien · ECOG-PS ≤ 1 Phase II · Messbares MM · ≥ 3 vorangegangene Therapielinien · ECOG-PS ≤ 2	Keine Vortherapie mit TCR^o	Step-up-Phase: zwei Aufdosierungen (0,01 mg/kg > 0,06 mg/kg > 0,4 mg/kg) Erhaltung: 0,4 mg/kg SC wöchentlich (n=143)	Primärer Endpunkt: · ORR[*] (Phase II) Sekundäre Endpunkte: · DOR · PFS · OS · Sicherheit[*] · Immunogenität · Pharmakodynamik
	Keine Vortherapie mit TCR^o	Step-up-Phase: drei Aufdosierungen (0,01 mg/kg > 0,06 mg/kg > 0,3 mg/kg > 0,8 mg/kg) Erhaltung: 0,8 mg/kg SC wöchentlich (n=154)	
	Vortherapie mit TCR^o (BCMA-gerichtete CAR-T oder BsAb) erlaubt	Step-up-Phase: entsprechend Erhaltungstherapie Erhaltung: 0,4 mg/kg SC wöchentlich oder 0,8 mg/kg SC zweiwöchentlich (n=78)	

Abb. 2: Design der Studie MonumentAL-1 (mod. nach [11, 13]). ^{*}Beurteilung durch unabhängigen Prüfungsausschuss nach Kriterien der International Myeloma Working Group. ^{*}CRS und ICANS wurden nach ASTCT-Kriterien eingestuft; alle anderen UE wurden nach CTCAE v4.03 eingestuft. ^o Vorangegangene Therapie mit Anti-BCMA ADC erlaubt. ADC=Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, ASTCT=Amerikanische Gesellschaft für Transplantation und Zelltherapie, BsAb=bispezifischer Antikörper, CRS=Zytokinfreisetzungssyndrom, CTCAE=Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen, DOR=Ansprechdauer, ECOG-PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status, ICANS=Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom, MM=Multiples Myelom, ORR=Gesamtansprechrate, OS=Gesamtüberleben, PFS=progressionsfreies Überleben, SC=subkutan, TCR=T-Zell-Rezeptor-gerichtete Therapie, UE=unerwünschte Ereignisse

^a Eastern Cooperative Oncology Group

2. Kohorte (n=154) durchlief eine Step-up-Phase mit 3 Talquetamab-Aufdosierungen (Details s. Abb. 2) und in der Erhaltungsphase Talquetamab 0,8 mg/kg s.c. zwei-wöchentlich (Q2W; im Folgenden als Q2W-Kohorte bezeichnet). Beide Kohorten waren zuvor nicht mit einer T-Zell-Rezeptor-gerichteten Therapie behandelt worden (TCR-naiv). Die 3. Studienkohorte (n=78) schloss Patient:innen ein, die bereits TCR-vortherapiert worden waren (Anti-BCMA-gerichtete Therapie, CAR-T-Zell-Therapie, bsAb-basierte Therapie; Abb. 2). Diese Kohorte wurde in der Erhaltungsphase entweder mit Talquetamab 0,4 mg/kg s.c. QW oder mit Talquetamab

0,8 mg/kg s.c. Q2W – jeweils im Anschluss an eine entsprechende Step-up-Phase – behandelt [13]. Im Weiteren werden ausschließlich die QW- und Q2W-Kohorten berücksichtigt.

Den primären Endpunkt in Phase II der Studie MonumentAL-1 bildete die ORR auf Grundlage einer unabhängigen, zentralen Überprüfung gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group. Wichtige sekundäre Endpunkte umfassten die Ansprechdauer (Duration of Response, DoR), das PFS, das OS, sowie die Verträglichkeit [11].

Die QW- und die Q2W-Kohorte umfassten intensiv vorbehandelte Myelom-Patient:innen

Therapiesituation MM ☐Talquetamab ☐Studie MonumentAL-1 ☒Sicherheitsprofil ☐Anwendung ☐Therapiemanagement ☐Fazit ☐

Charakteristika	0,4 mg/kg QW (n=143)	0,8 mg/kg Q2W (n=145)	Charakteristika	0,4 mg/kg QW (n=143)	0,8 mg/kg Q2W (n=145)
Medianes Alter, Jahre (Bereich)	67,0 (46-86)	67,0 (38-84)	Expositionsstatus, n (%)		
Hohes zytogenetisches Risiko^o, n (%)	41 (31,1)	37 (28,9)	Triple-Class-exponiert ⁺	143 (100)	145 (100)
ISS-Stadium^a, n (%)			Penta-Drug-exponiert ^a	105 (73,4)	101 (69,7)
I	62 (43,4)	64 (44,4)	Belantamab	22 (15,4)	16 (11,0)
II	53 (37,1)	45 (31,3)	Refraktäritätsstatus, n (%)		
III	28 (19,6)	35 (24,3)	PI ⁺	114 (79,7)	120 (82,8)
Mediane Zeit seit Diagnose, Jahre (Bereich)	6,7 (1,4-20,8)	6,4 (0,8-25,4)	IMiD ^a	133 (93,0)	130 (89,7)
Mediane Anzahl vorheriger Therapielinien, n (Bereich)	5 (2-13)	5 (2-17)	Anti-CD38-Antikörper [§]	133 (93,0)	134 (92,4)
			Triple-Class-refraktär ⁺	106 (74,1)	100 (69,0)
			Penta-Drug-refraktär ⁺	42 (29,4)	34 (23,4)
			Belantamab	18 (12,6)	13 (9,0)
			In der letzten Therapielinie	134 (93,7)	137 (94,5)

Tab. 1: Ausgangscharakteristika der Patient:innen in den Gruppen mit Talquetamab 0,4 mg/kg s.c. QW bzw. 0,8 mg/kg s.c. Q2W in der Studie MonumentAL-1 (mod. nach [11]). ^odel(17p), t(4;14) und/oder t(14;16). Prozentsätze berechnet aus n=132 (QW) und n=128 (Q2W). ^aDie ISS-Einstufung erfolgt auf der Grundlage von β 2-Mikroglobulin und Albumin im Serum. Prozentsätze berechnet aus n=144 (zwei-wöchentlich) und n=143 (wöchentlich). ⁺Mindestens ein Immunmodulator, ein Proteasom-Inhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper. ⁺Mindestens 2 Immunmodulatoren, zwei Proteasom-Inhibitoren und ein Anti-CD38-Antikörper. ⁺Bortezomib, Carfilzomib und/oder Ixazomib. ^aThalidomid, Lenalidomid und/oder Pomalidomid. [§]Daratumumab, Isatuximab und/oder einen Anti-CD38-Antikörper innerhalb einer klinischen Studie. IMiD=Immunomodulatoren, ISS=Internationales Staging-System, PI=Proteasom-Inhibitor, QW=wöchentlich, Q2W=zwei-wöchentlich

Therapiesituation MM

Talquetamab

Studie MonumenTAL-1

Sicherheitsprofil

Anwendung

Therapiemanagement

Fazit

(Tab. 1). Der Anteil derjenigen, die bereits mit mindestens 5 Regimen vorbehandelt worden waren (Penta-Drug-exponiert), lag bei 73,4% bzw. 69,7%. Alle Teilnehmer:innen hatten bereits mindestens 3 Regime erhalten. Auch darüber hinaus erwiesen sich beide Gruppen in wichtigen Ausgangsmerkmalen als ähnlich (Tab. 1) [11].

Hoher Anteil mit tiefem Ansprechen

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,8 Monaten sprachen 74,1% (106/143) der Patient:innen in der QW-Kohorte auf die Therapie mit Talquetamab an (Abb. 3). 32,9% dieser Gruppe zeigten ein komplettes Ansprechen (complete Response, CR) oder besser [13]. In der Q2W-Kohorte sprachen bei medianer Nachbeobachtungszeit von 23,4 Monaten 69,5% (107/154) der Patient:innen auf die Behandlung mit Talquetamab an (Abb. 3). 40,3% der Behandelten erreichten ein $\geq$ CR [13].

Langanhaltendes PFS

Im Median sprachen die Patient:innen der QW-Kohorte über 9,5 Monate auf Talquetamab an. In der Q2W-Kohorte erreichten die Patient:innen mit 17,5 Monaten eine fast doppelt so lange mediane DoR (mDoR). Bei den Patient:innen beider Kohorten, die mindestens ein Komplettansprechen erzielten, lag die mDoR bei 28,6 Monaten bzw. wurde nicht erreicht [13].

Die Studienteilnehmer:innen wiesen in der QW-Kohorte ein medianes PFS von 7,5 Monaten auf. In der Q2W-Kohorte erreichten sie ein medianes PFS von 11,2 Monaten. Der Anteil der Patient:innen, die nach 24 Monaten am Leben waren (OS), lag bei 60,6% in der QW-Kohorte und bei 67,1% in der Q2W-Kohorte [13].

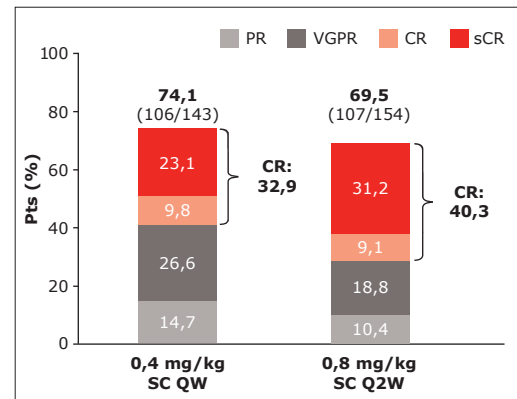


Abb. 3: Ansprechen unter Talquetamab 0,4 mg/kg s.c. QW bzw. 0,8 mg/kg s.c. Q2W in der Studie MonumenTAL-1 (mod. nach [13]). CR=Komplettansprechen, PR=partiellansprechen, sCR=stringentes CR, QW=wöchentlich, Q2W=zweiwöchentlich, VGPR=sehr gutes PR

Talquetamab mit handhabbarem Sicherheitsprofil

Hämatologische UE

In der Sicherheitsanalyse der Studie Monu-
menTAL-1 mit Datenschnitt 17. Januar 2023
wurden in den QW- und Q2W-Kohorten die
in Tabelle 2 gezeigten hämatologischen uner-
wünschten Ereignisse (UE) registriert (Anteil
≥ 30% in mindestens einer der Kohorten der
Studie MonumenTAL-1, inkl. der mit TCR vor-
behandelten Kohorte) [11].

Nicht-hämatologische UE

Beim Einsatz von bsAbs, die durch Bindung
an CD3 eine MHC-unabhängige Aktivierung
körpereigener T-Lymphozyten an Tumorzellen
ermöglichen, wurden charakteristische UE be-
schrieben. Dazu zählen u.a. das Zytokinfrei-
setzungssyndrom (cytokine release syndrome,
CRS) – eine systemische Entzündungsreak-
tion auf eine übermäßige Antigen-vermittelte
Immunstimulation –, sowie ein Immuneffek-
torzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
(ICANS) [14].

In der MonumenTAL-1-Studie traten CRS-Er-
eignisse jeglichen Grades bei 79% der Studi-
enteilnehmer:innen in der QW-Kohorte auf. In
der Q2W-Kohorte lag der entsprechende Anteil
bei 74,5%. CRS von Grad 3/4 wurden in beiden
Kohorten deutlich seltener registriert (QW-Ko-
horte: 2,1%; Q2W-Kohorte: 0,7%). Die Mehr-
heit der CRS-Ereignisse unter Talquetamab trat

in der Step-up-Phase auf. 91% der Ereignisse
traten innerhalb von 48 Stunden nach der
letzten Dosis auf. Ein ICANS wurde bei 10,7%
der Patient:innen in der QW-Kohorte und bei
11,0% in der Q2W-Kohorte registriert. Die
meisten ICANS-Ereignisse (68%) ereigneten
sich gleichzeitig mit einem CRS [11].
Auch der Einsatz GPRC5D-gerichteter Anti-
körper ist mit einem charakteristischen
Nebenwirkungsprofil assoziiert. Dazu zäh-
len Geschmacks- (v.a. Dysgeusie), Haut- und
Nagel-bezogene UE (Tab. 3) [15]. In der Da-
tenauswertung der MonumenTAL-1-Studie
mit medianer Nachbeobachtungszeit von
29,8 Monaten (QW-Kohorte) bzw. 23,4 Mona-
ten (Q2W-Kohorte) berichteten 72,0% bzw.
71,4% der Patient:innen von Dysgeusie jeg-

Therapiesituation MM

Talquetamab

Studie MonumenTAL-1

Sicherheitsprofil

Anwendung

Therapiemanagement

Fazit

UE (≥30% in mind. einer Kohorte), n (%)	0,4 mg/kg SC QW (n=143)		0,8 mg/kg SC Q2W (n=145)	
	alle Grade	Grade 3/4	alle Grade	Grade 3/4
hämatologische UE				
Anämie	64 (44,8)	45 (31,5)	66 (45,5)	40 (27,6)
Neutropenie	50 (35,0)	44 (30,8)	41 (28,3)	32 (22,1)
Thrombozytopenie	39 (27,3)	29 (20,3)	43 (29,7)	27 (18,6)

Tab. 2: Hämatologische unerwünschte Ereignisse (UE) unter Talquetamab in der Studie MonumenTAL-1 (berücksichtigt wurden UE mit Anteil ≥ 30% in mindestens einer der Kohorten, inkl. der TCR-vorbehandelten Kohorte) (mod. nach [11]). SC=subkutan, TCR= TCR=T-Zell-Rezeptor-gerichtete Therapie, QW=wöchentlich, Q2W=zwei-wöchentlich

Therapiesituation MM

Talquetamab

Studie MonumenTAL-1

Sicherheitsprofil

Anwendung

Therapiemanagement

Fazit

lichen Grades. Haut-bezogene UE jeglichen Grades traten bei 56,6% bzw. 73,4% auf [13]. Nagel-bezogene UE jeglichen Grades wurden bei 55,2% bzw. 53,2% der Studienteilnehmer:innen registriert. Hautausschlag jeglichen Grades trat in der QW-Kohorte bei 39,9% und in der Q2W-Kohorte bei 29,9% auf [13]. Die klassenspezifischen UE waren dabei nur selten schwerwiegend (Grad 3/4) [13]. Dies bedeutet, dass die mit der Bindung an CD3 bzw. GPRC5D-assoziierten UE nur in wenigen Fällen zu Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen führten [13]. In diesem Kontext ist auch darauf hinzuweisen, dass das Verträglichkeitsprofil von Talquetamab ebenso bei Patient:innen mit Infektionshistorie günstiger als in Studien mit BCMA-gerichteten

bsAB ausfiel. Auch im verlängerten Follow-up traten keine vermehrten Grad 3/4-Infektionen auf [13]. Das Verträglichkeitsprofil von Talquetamab bei wöchentlicher Dosierung war im Allgemeinen ähnlich zu demjenigen einer zwei-wöchentlichen Applikation [11]. Weitere Informationen zur Handhabung von klassenspezifischen UE gibt das Kapitel „Therapiemanagement“ der vorliegenden Publikation.

UE, alle Grade n (%)	0,4 mg/kg SC QW (n=143)	0,8 mg/kg SC Q2W (n=145)
Geschmackssinn betreffend ^a		
Total	103 (72,0)	110 (71,4)
Haut -bezogen ^b		
Total	81 (56,6)	113 (73,4) ^e
Nagel-bezogen ^c		
Total	79 (55,2)	82 (53,2)
Ausschlag betreffend ^d		
Total	57 (39,9) ^f	46 (29,9) ^g

Tab. 3: GPRC5D-assoziierte unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Grades unter Talquetamab in der Studie MonumenTAL-1 (mod. nach [13]). ^aEinschließlich Ageusie, Dysgeusie, Hypogeusie und Geschmacksstörung. ^bEinschließlich Hautabschälung, trockene Haut, Juckreiz und palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom. ^cEinschließlich Nagelverfärbung, Nagelstörung, Onycholyse, Onychomadesis, Onychoklase, Nageldystrophie, Nageltoxizität und Nagelrillen. ^dEinschließlich Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, erythematöser Ausschlag und Erythem. ^eEinschließlich 1 Ereignis von Grad 3/4 (0,6%). ^fEinschließlich 2 Ereignisse von Grad 3/4 (1,4%). ^gEinschließlich 8 Ereignisse von Grad 3/4 (5,2%). SC=subkutan, QW=wöchentlich, Q2W=zwei-wöchentlich

Anwendung von Talquetamab

Talquetamab steht als gebrauchsfertige Lösung in 2 unterschiedlichen Konzentrationen zur subkutanen Injektion – 2 mg/ml oder 40 mg/ml – zur Verfügung, die vor der Verabreichung nicht verdünnt werden muss. Die beiden unterschiedlichen Konzentrationen dürfen nicht miteinander kombiniert werden, um die erforderliche Dosierung herzustellen. Die Durchstechflaschen sollten lichtgeschützt im Originalkarton bei 2-8 °C gelagert werden. Eine ungeöffnete Durchstechflasche ist 24 Monate haltbar. Die vorbereitete Spritze ist bei 2-8 °C oder bei Raumtemperatur (15-30 °C) für maximal 24 Stunden haltbar. Tabelle 5 zeigt das Dosierschema von Talquetamab für die wöchentliche und für die zwei-wöchentliche Gabe [10].

Prämedikation zur CRS-Risikoreduktion unter Talquetamab

Zur Vorbehandlung müssen 1-3 Stunden vor jeder Dosis Talquetamab in der Step-up-Phase (i.d.R. Dosis 1-3 bzw. 1-4) die folgenden Arzneimittel verabreicht werden: ein Kortikoid (16 mg orales oder intravenöses Dexamethason oder Äquivalent), ein Antihistaminikum (50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent) und ein Antipyretikum (650-1.000 mg orales oder intravenöses Paracetamol oder Äquivalent). Diese Prämedikation

verringert das Risiko für das Auftreten eines CRS unter Talquetamab [10].

Auch vor der Verabreichung nachfolgender Talquetamab-Dosen kann eine solche Prämedikation erforderlich sein. Dies betrifft z.B. Patient:innen, die im Rahmen des Step-up-Dosierschemas aufgrund von Dosisunterbrechungen die Dosis wiederholen müssen. Ebenso sollten Patient:innen eine zusätzliche Prämedikation erhalten, wenn bei ihnen nach der letzten Talquetamab-Dosis in der Step-up-Phase ein CRS aufgetreten ist [10].

Therapiesituation MM ☐

Talquetamab ☐

Studie MonumentAL-1 ☐

Sicherheitsprofil ☐

Anwendung ☒

Therapiemanagement ☐

Fazit ☐

Therapiesituation MM

Talquetamab

Studie MonumenTAL-1

Sicherheitsprofil

Anwendung

Therapiemanagement

Fazit

Therapiemanagement

CRS

In Bezug auf ein etwaiges CRS unter Talquetamab sind Patient:innen 48 Stunden lang nach der Verabreichung aller Dosen des bsAb während der Step-up-Phase (QW-Dosierung: Dosis 1-3, Q2W-Dosierung: Dosis 1-4) täglich auf entsprechende Anzeichen und Symptome zu überwachen. Bei den ersten Anzeichen eines CRS müssen Patient:innen sofort in Hinblick auf eine stationäre Krankenhausaufnahme beurteilt werden. Patient:innen sollen daher angewiesen werden, sich zu dieser Zeit in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten. Falls ein CRS auftritt, ist die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren, wie GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor), zu vermeiden, da sie die CRS-Symptome verschlimmern können. Während der Einstellung neuer Patient:innen in der Step-up-Phase müssen Interventionstherapien wie Tocilizumab vorrätig sein [10]. Tabelle 4 beschreibt das Vorgehen bei CRS unter Talquetamab in Abhängigkeit vom Schweregrad.

Neurotoxizitäten

Während der Behandlung mit Talquetamab können neurologische Toxizitäten, einschließlich des ICANS, auftreten. Daher sollen die Patient:innen angewiesen werden, bei Anzeichen oder Symptomen einer neurologischen Toxizi-

tät eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen. Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS dürfen die Patient:innen während und für 48 Stunden nach der Step-up-Phase sowie bei einem erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome kein Fahrzeug führen und keine schweren Maschinen bedienen. Bei den ersten Anzeichen von neurologischen Toxizitäten, einschließlich eines ICANS, soll die Behandlung mit Talquetamab ausgesetzt und eine neurologische Untersuchung in Erwägung gezogen werden, um andere Ursachen für neurologische Symptome auszuschließen. Es soll eine unterstützende Therapie durchgeführt werden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem ICANS auch eine intensivmedizinische Versorgung umfassen kann. Konkrete Empfehlungen für die Behandlung von ICANS finden sich in der Fachinformation zu Talquetamab [10].

Infektionen

Die Patient:innen sollen vor und während der Behandlung mit Talquetamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Bei Patient:innen mit aktiver Infektion darf das Step-up-Dosierschema von Talquetamab nicht angewendet werden. Prophylaktische Antibio-

tika sollen entsprechend den lokalen Leitlinien gegeben werden. Treten unter Talquetamab Infektionen von Grad 3/4 auf, ist die Behandlung zu unterbrechen bis zum Abklingen der Infektion auf $\leq$ Grad 2 [10].

GPRC5D-assoziierte UE

Haut-bezogene UE traten unter Talquetamab im Median 22 Tage nach Therapiebeginn auf. Die Progression von Hautausschlägen sollte beobachtet werden, um früh eine Intervention mit topischen oder ggf. oralen Kortikosteroiden einzuleiten [10].

Eine Dysgeusie trat unter Talquetamab bei insgesamt 72% der Patient:innen auf. Die Mehrheit der oralen Nebenwirkungen war dabei von Grad 1 oder 2. Lediglich 2% der

Geschmacks-bezogenen UE waren von Grad 3. Treten orale Toxizitäten unter Talquetamab auf, sollte die Behandlung bis zur Verbesserung ausgesetzt oder in vergrößerten Abständen fortgeführt werden. Als unterstützende Maßnahmen können Speichelfluss-anregende Medikamente, Steroid-Mundspülungen und eine Ernährungsberatung dienen [10].

Therapiesituation MM

Talquetamab

Studie MonumenTAL-1

Sicherheitsprofil

Anwendung

Therapiemanagement

Fazit

CRS°	Vorgehen
Grad 1	• Talquetamab bis zum Abklingen der Symptome aussetzen. • Supportive Therapie entsprechend Tab. 3 in der Fachinformation. • Prämedikation vor der nächsten Dosis von Talquetamab.
Grad 2 Grad 3 (Dauer < 48 h)	• Talquetamab bis zum Abklingen der Symptome aussetzen. • Supportive Therapie entsprechend Tab. 3 in der Fachinformation. • Prämedikation vor der nächsten Dosis von Talquetamab. • Tägliche Überwachung für 48 h nach der nächsten Dosis von Talquetamab. Die Patient:innen sollten sich während dieser Zeit in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufhalten.
Grad 3 (Wiederkehrend oder Dauer $\geq$ 48 h) Grad 4	• Behandlung mit Talquetamab beenden. • Supportive Therapie entsprechend Tab. 3 in der Fachinformation.

Tab. 4: Empfohlene Maßnahmen bei Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) nach Verabreichung von Talquetamab (mod. nach [10]).
°Basierend auf der Einstufung der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

Therapiesituation MM

Talquetamab

Studie MonumenTAL-1

Sicherheitsprofil

Anwendung

Therapiemanagement

Fazit

Fazit

Mit Talquetamab hat ein innovatives Arzneimittel mit hoher Wirksamkeit Einzug in die Behandlung von Patient:innen mit RRMM gehalten. 41,3% der Patient:innen zeigten bei Q2W-Dosierung in der zulassungsrelevanten Studie MonumenTAL-1 ein mindestens vollständiges Ansprechen (CR). Darüber hinaus blieben sie im Median über 11,2 Monate progressionsfrei. Dabei erwies sich das Verträglichkeitsprofil von Talquetamab als handhabbar. Talquetamab kann sowohl vor als auch nach BCMA-gerichteten Therapien angewendet werden und eröffnet damit neue Perspektiven in der Behandlung des RRMM [13].

Literatur

1. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2023.
2. Nandakumar B et al. J Clin Oncol 2019;37(15_suppl):8039.
3. Goldschmidt H et al. Ann Hematol 2019;98(1):1-18.
4. www.seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html (letzter Zugriff: September 2024).
5. Mikhael J et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Jan;20(1):1-7.
6. Yong K et al. Br J Haematol 2016;175(2):252-64.
7. Mateos MV et al. Leukemia 2022;36(5):1371-6.
8. Caraccio C et al. Front Immunol 2020;11:501.
9. Verkleij CPM et al. Blood Adv 2021;5(8):2196-215.
10. Aktuelle Fachinformation TALVEY®.
11. Touzeau C et al. HemaSphere 2023;7(Suppl):e5955094.
12. Pillarisetti K et al. Blood 2020;135(15):1232-43.
13. Rasche L et al. EHA 2024, P915.
14. Kassner J et al. Trends Cancer 2024;10(8):708-32.
15. Chari A et al. N Engl J Med 2022;387(24):2232-44.

Impressum

WIRKSTOFFPROFIL

Diese Ausgabe von WIRKSTOFFPROFIL entstand mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH.

1. Auflage, 2024

Herausgeber

MedTriX GmbH
Watmarkt 1
D-93047 Regensburg
Tel.: 0941/58403-0
info@medtrix.group
www.medtrix.group
www.journalonko.de

Chefredaktion: Antje Blum M.A.

Redaktion: Dr. rer. physiol. Ute Mayer, Willibald Ferstl

Medical Writer: Dr. Bastian Schmidt

Projektmanagement/Verkauf: Árpád Gridi-Papp

Layout: Janet Müller

Druck: Erhardi Druck GmbH, Regensburg

Copyright: Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Verbreitung, Übersetzung und jeglicher Wiedergabe auch

von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikrofilm, EDV-Verwertung, Funk- oder Fernsehaufzeichnungen vor.

Originalien: Veröffentlicht werden nur Arbeiten, die an anderer Stelle weder angeboten noch erschienen sind. Die Autoren sind verpflichtet, zu prüfen, ob Urheberrechte Dritter berührt werden. Eine redaktionelle Bearbeitung bleibt vorbehalten.

Hinweis: Die angegebenen Dosierungen sollten in jedem Fall mit dem Beipackzettel der verwendeten Medikamente verglichen werden.

JOURNAL ONKOLOGIE ist Organ des Berufsverbands Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO) sowie des d-uo | Deutsche Uro-Onkologen e.V.

Die Europäische Kommission stellt unter <http://ec.europa.eu/consumers/odr/> eine Plattform zur außergerichtlichen Online-Streitbeilegung (sog. OS-Plattform) bereit. Wir sind zur Teilnahme an einem Streitbeilegungsverfahren vor einer Verbraucherschlichtungsstelle weder bereit noch verpflichtet.

Bildnachweise: Johnson & Johnson

