

Rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom: CAR-T-Zelltherapie in späteren Therapielinien

Zum ersten Mal wurden in Deutschland Patienten, bei denen ein rezidiertes oder refraktäres multiples Myelom (rrMM) vorliegt und die sich daher bereits in späteren Therapielinien befinden, in die Phase-2-CAR-T-Studie KarMMa (bb2121-MM-001; NCT03361748) (1) eingeschlossen. Die Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der neuartigen CAR-T-Zelltherapie bb2121. Das Prüfpräparat wird derzeit in mehreren klinischen Studien erprobt.

CAR-T-Zellen stellen einen individualisierten Behandlungsansatz dar. Sie basieren auf T-Zellen, die dem betroffenen Patienten zuvor aus dem peripheren Blut entnommen wurden. Anschließend werden diese Immunzellen genetisch so verändert, dass sie im Fall von bb2121 Myelomzellen am Oberflächenmolekül BCMA (b cell maturation antigen) erkennen und angreifen können. Diese CAR-T-Zellen werden dem betroffenen Patienten anschließend wieder reinfundiert. In Deutschland wird die KarMMa-Studie (bb2121-MM-001) von führenden Myelomexperten am Universitätsklinikum Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. med. Hermann Einsele sowie an den Universitätskliniken Heidelberg (Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt) und Tübingen (Prof. Dr. med. Katja Weisel) durchgeführt. Wissenschaftler gehen davon aus, dass bb2121 vor allem für Patienten mit rrMM in späteren Therapielinien, die nahezu alle anderen Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben, eine mögliche weiterführende Alternative darstellen könnte.

Neue Behandlungsoptionen notwendig

„Aufgrund ihrer hohen Innovationskraft haben CAR-T-Therapien wie bb2121 das Potenzial, die Behandlung des multiplen Myeloms und anderer hämatologischer Malignome in den nächsten Jahren nachhaltig und grundlegend zu verändern“, zeigt sich Einsele überzeugt. Die erstmalige Behandlung von MM-Patienten mit dem zu prüfenden CAR-T-Produkt in Deutschland stellt einen wichtigen Schritt in der weiteren klinischen Erforschung immunonkologischer Therapien der nächsten Generation dar. Einsele betont: „Wir haben in den vergangenen Jahrzehnten große Fortschritte in der Behandlung des multiplen Myeloms erzielt. Trotzdem bleibt die Erkrankung, insbesondere in den späteren Linien, unheilbar – mit einem hohen Bedarf für neue Behandlungsoptionen.“ Eine mögliche Zulassung von bb2121 in den nächsten Jahren könnte einen Wendepunkt im Bereich der modernen Immunonkologie markieren und dazu beitragen, insbesondere den therapeutischen Bedarf von MM-Patienten zu decken, die bereits mehrfach und ohne nachhaltigen Erfolg vorbehandelt wurden.

Studie prüft bb2121

bb2121 wird derzeit im Rahmen der KarMMa-Studie geprüft. Dabei handelt es sich um eine internationale, offene, einarmige, multizentrische Phase-2-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit des Anti-BCMA-CAR-T-Zellproduktes bei erwachsenen Patienten mit rrMM untersucht. Die Studienteilnehmer waren zuvor mit immunmodulierenden Substanzen (IMiDs[®]) wie Lenalidomid oder Pomalidomid, mit Proteasominhibitoren und einer Anti-CD38-Antikörpertherapie behandelt worden und hatten unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt.

Die Studie ist in 3 Phasen gegliedert: In der Vorbereitungsphase werden die Patienten zunächst untersucht und anschließend einer Leukapherese unterzogen. Die eigentliche Behandlungsphase startet mindestens 27 Tage später und umfasst eine chemotherapeutische Lymphodepletion. Darauf folgt das Infundieren der modifizierten und expandierten CAR-T-Zellen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Gesamtansprechrate (ORR) definiert; die sekundären Endpunkte umfassen unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechdauer (DOR), das Gesamtüberleben (OS) und nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) sowie aus Patientensicht bewertete Parameter wie die Lebensqualität (QOL). In der Follow-up-Phase werden die Patienten mindestens über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zur Krankheitsprogression unter paralleler Erhebung verschiedener klinischer Aspekte beobachtet. Die Rekrutierung aller in der Studie eingeschlossenen Patienten ist bereits abgeschlossen.

Bei der letzten Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2018 wurden positive Daten aus einer Phase-1-Studie zu bb2121 präsentiert. Sie zeigten hohe und langanhaltende Ansprechraten und ein medianes progressionsfreies Überleben von fast einem Jahr (PFS: 11,8 Monate; n = 18, Dosis-Eskalationsteil der Studie) in der bereits stark vorbehandelten Patientenpopulation, während keine schwere Neurotoxizität und überwiegend milde Zytokinfreisetzungssyndrome in dieser Gruppe beobachtet wurden (2). Die anhaltend hohen Ansprechraten und negativen MRD-Befunde unterstreichen, welche Rolle BCMA als vielversprechender Ansatzpunkt zukünftig in der Behandlung dieser unheilbaren Erkrankung spielen könnte. bb2121 ist ein Prüfpräparat und derzeit noch in keinem Land und für keine Indikation

zugelassen.

Quelle: Celgene

Literatur:

- (1) Studienreferenz NCT03361748: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361748> (letzter Zugriff: Januar 2019).
- (2) Raje N. et al. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Jahrestagung, Juni 2018, Abstract #8007.