



Myeloma Today

Herausgegeben von der International Myeloma Foundation

CAR-T-Zell- Therapien bei Myelom



Dr. Thomas Martin spricht über die führenden klinischen Phase-II-Studien mit CAR-Produkten und die möglichen Fortschritte dieser Technologie.

CAR-T-Zell-Therapien bei Myelom

Myeloma Today im Gespräch mit Dr. Thomas Martin

Dr. Martin, es gab viel Wirbel um CAR-T-Zell-Therapien und mehr als 200 Produkte befinden sich derzeit in klinischen Studien. Wie können Patienten und Betreuungspersonen einer solchen Menge an Informationen am besten folgen?

Wir haben es mit einem wirklich bemerkenswerten Moment in der Myelom-Therapie zu tun – und ja, es laufen viele klinische Studien mit **CAR (chimärer Antigen-Rezeptor) T-Zell-Therapieprodukten**. Alle Veröffentlichungen zu verfolgen, ist schwierig und vielleicht hilft es, im Hinterkopf zu behalten, dass es sich bei den meisten dieser Studien um klinische Phase-I-Studien handelt, mit denen versucht wird, eine neue Strategie, ein neues Ziel, eine neue Kombination von Zielen oder einen neuen Vektor zu finden, der von Nutzen sein kann.

Denjenigen, die erste Daten aus klinischen Phase-I-Studien verfolgen möchten, schlage ich vor, sich auf Studien zu konzentrieren, die gezeigt haben, dass (a) der neue CAR sicher ist und (b) es Daten gibt, die ein Ansprechen anzeigen. Diese klinischen Studien werden in die Phase II übergehen. Für die bedeutenderen CAR-Studien ist die Phase II bereits angelaufen.

Welche sind die führenden klinischen Phase-II-Studien mit CAR-Produkten?

Die am weitesten fortgeschrittene klinische Phase-II-Studie ist „bb2121“ (bluebird bio/Celgene). Das Produkt bindet an ein Epitop auf **BCMA (Antigen der B-Zellen-Differenzierung)**. Die Patientenrekrutierung für diese Studie ist abgeschlossen und 140 Patienten aus den USA, Kanada und Europa werden auf Sicherheit und Ansprechen untersucht. Sollte diese Studie sowohl im Hinblick auf die **Gesamtansprechrate (ORR)** als auch auf das **progressionsfreie Überleben (PFS)** einen Nutzen zeigen, ist es möglich, dass dieses Therapeutikum innerhalb von zwei Jahren lizenziert und von der FDA zugelassen werden kann.

Das zweite vielversprechende Produkt ist LCAR-B38M, das bei Legend Pharmaceuticals in China entwickelt wurde und nun bei Janssen in den USA ist. Das bispezifische „Bindemittel“ auf der Oberfläche von LCAR-B38M stammt von Lamas und bindet an zwei verschiedene Epitope auf BCMA. Es wird interessant sein zu sehen, wie LCAR-B38M in den klinischen Phase-II-Studien in den USA abschneidet, nachdem eine erste Phase-I-Studie abgeschlossen wurde, um zu bestätigen, was in China getan wurde. Die vorläufigen Daten von LCAR-B38M deuten auf eine ORR ähnlich der von bb2121, eine ähnliche Inzidenz des **Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS)** und ein ähnliches PFS im Bereich von 16 bis 18 Monaten hin.

Für bb2121 würde ich in Jahresfrist einen ersten Bericht erwarten, bei LCAR-B38M könnte dies noch 18 bis 24 Monate dauern.

In welcher Hinsicht könnte bb2121 eine Verbesserung gegenüber früheren Therapien darstellen?

Diese klinische Phase-II-Studie wurde mit einer Patientenpopulation durchgeführt, die auf frühere Behandlungen eher refraktär reagierte. Die aufgenommenen Patienten hatten zuvor mindestens 3 Myelomtherapien erhalten – darunter einen Proteasomhemmer, ein immunmodulierendes Medikament und Darzalex® (Daratumumab) – und auf ihre letzte Behandlung nicht angesprochen. Tatsächlich hatten die meisten der teilnehmenden Patienten zuvor mindestens 6 Therapien erhalten. Für jeden einzelnen Wirkstoff, der in dieser Gruppe von Patienten verwendet wird, ist zu erwarten, dass die ORR weniger als 30 % und das PFS weniger als 5 Monate beträgt.

Wir werden sehen, als was es sich in den klinischen Phase-II-Studien entpuppen wird, aber als die Phase-I-Studie von bb2121 mit einer ähnlich refraktären Population ausgewertet wurde, lag die ORR bei den Patienten, die mit höheren Dosen von mehr als 150 Millionen CAR-T-Zellen behandelt wurden, etwas über 95 % und war somit deutlich besser als bei jedem anderen Therapeutikum, über das in dieser Patientenpopulation berichtet wurde. In der Dosis-Eskalationskohorte lag das PFS bei knapp 12 Monaten, was viel besser ist, als wir es bei jedem anderen Einzelwirkstoff oder gar jeder anderen Kombination von Therapeutika erwartet hätten, wenn man bedenkt, wie refraktär die Patienten waren, die an der Studie teilnahmen. In der Vor- und Frühphase ist es eine sehr wirksame Therapie. Mit der klinischen Phase-II-Studie soll geprüft werden, ob diese Therapie wirklich so gut ist, wie die Phase-I-Studie ergeben hat.

Gibt es Einschränkungen bei den derzeitigen CAR-T-Zell-Therapien?

Eines der Probleme mit T-Zellen ist, dass sie oft aussterben, nachdem sie in den ersten 2 bis 4 Wochen der Therapie ihren therapeutischen Nutzen erbracht haben. Und nach 6 bis 12 Monaten haben die Patienten nur noch sehr wenige verbleibende CAR-T-Zellen. Wenn wir erreichen könnten, dass 20-30 % der T-Zellen länger überleben, könnten sich die noch vorhandenen CARs möglicherweise reaktivieren und ein zweites Anti-Myelom-Ansprechen auslösen, sollte die Krankheit zurückkehren. Diese Dinge werden derzeit aktiv erforscht, meist *in vitro* und in Tiermodellen.



Dr. Thomas Martin
Co-Direktor, Myelom-Programm
UCSF Medical Center, San Francisco

Wir wissen auch, dass Patienten mit CAR-T-Zellen rezidivieren, in manchen Fällen, weil die T-Zellen erschöpft sind: Sie sind nicht mehr so robust wie vorher und auf der Oberfläche der Krebszelle wird das BCMA-Ziel nicht mehr produziert. Es könnte von Vorteil sein, CART-Zellen herzustellen, die zwei Ziele haben, oder zusätzliche Medikamente zusammen mit CAR T-Zellen zu verabreichen, um die Erschöpfungssignale auf den T-Zellen abzuschalten.

Die T-Zellen können nun ein dramatisches Ansprechen auslösen, aber bislang ist das ein einmaliges Ereignis: Wir entnehmen T-Zellen und vermehren sie, dann verabreichen wir den Patienten Medikamente, um ihr Immunsystem zu unterdrücken und geben ihnen diese T-Zellen in der Hoffnung zurück, dass sie ihre stärksten Immun- und Anti-Myelom-Wirkungen entfalten. Die Patienten bekommen nur diese eine Dosis und das war's. Wir haben keine Erhaltungstherapie eingesetzt oder Kombinationen mit anderen Wirkstoffen beurteilt.

Welche weiteren potenziellen Fortschritte gibt es neben Erhaltungs- und Kombinationstherapeutika bei dieser Technologie?

CART ist ein brandneues Therapeutikum und es gibt noch so viel, was entwickelt werden könnte, um diese Technologie weiter zu bringen! Es wird Möglichkeiten geben, die Myelomzellen direkter zu erreichen und die Spezifität der CARs zu verbessern, wie z.B. die Entwicklung neuer Ziele oder CARs, die zwei Ziele auf derselben Zelle angreifen, um eine bessere Wirkung zu entfalten, oder „Schalter“ an den CAR T-Zellen, damit sie zuerst an einen Oberflächenmarker binden und nur aktiviert werden, wenn sie an den zweiten Oberflächenmarker binden.

Wir wissen, dass es auf der Oberfläche von Plasmazellen einzigartige Marker gibt, einschließlich all dessen, was bereits mit anderen monoklonalen Antikörpern getestet wurde – CD38 (Differenzierungscluster 38), SLAM F7 (Signalgebendes lymphozytäres Aktivierungsmolekül F7). Wir untersuchen SLAM F7 derzeit als Ziel für die CAR-T-Zell-Therapie, da es in bösartigen Plasmazellen stark exprimiert wird. Um ein besseres CAR herzustellen, könnte es uns gelingen, zusätzlich zu SLAM F7 als weiteres Ziel BCMA zu wählen. Die SLAM-Familie hat viele Mitglieder, die als großartige Ziele für Plasmazellen in Frage kommen. All dies sind wunderbare potenzielle Ziele und es werden noch viele weitere untersucht.

Wir müssen auch an der Sicherheit arbeiten und beispielsweise einen Schalter einbauen, damit wir die T-Zellen bei Bedarf abschalten können. Auch die Art und Weise der Aktivierung der T-Zellen –wenn sie binden, haben wir es mit einer sehr starken Aktivierung zu tun! – möglicherweise sollten wir eine langsamere, verzögerte Aktivierung entwickeln. Es könnte sich zeigen, dass einiges davon auf die von uns ausgewählten T-Zellen zurückzuführen ist. Wenn wir derzeit T-Zellen von Patienten entnehmen, entstammt ein Großteil der T-Zellen ihren peripheren Venen. In der Zukunft werden wir vielleicht in der Lage sein, selektiv bessere

T-Zellen-Populationen wachsen lassen, die ein verzögertes, aber ausgedehnteres Ansprechen bewirken können.

Auf lange Sicht ist das wahrscheinlich nicht der richtige Weg, um das Myelom zu heilen oder es für lange Zeit zurückzudrängen. Ich denke, dass das Myelom im Laufe der Zeit viele verschiedene Therapeutika erfordert und CART nicht allein, sondern zusammen mit Erhaltungs- und anderen Therapeutika verabreicht wird.

Wie funktioniert die Auswahl der Zellen? Was passiert, wenn während der Entnahme Krebszellen zirkulieren? Wie wird ausgeschlossen, dass Myelomzellen mit entnommen werden?

Es mag theoretische Fragestellungen zur Kontamination bei der Entnahmen geben, aber uns ist kein wirkliches Problem begegnet. Sobald die T-Zellen entnommen sind, werden sie einer Selektion auf dem Zelloberflächenmarker CD3 (Differenzierungscluster 3) unterzogen. Die Plasmazellen sollten CD3-negativ sein und daher sollten auch die entnommenen Zellen, die zur Entwicklung der CAR-T-Zellen verwendet werden, frei von Myelomzellen sein.

CAR T-Zell-Therapien sind ein faszinierender neuer Weg beim Myelom. Was zeichnet sich sonst noch ab?

Beim Myelom zeichnet sich eine Reihe von Immuntherapeutika der nächsten Generation ab, und jedes einzelne erhält viel Aufmerksamkeit. **Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)** sind Therapien, bei denen wir einen monoklonalen Antikörper haben, der an die Oberfläche bösartiger Plasmazellen bindet, an den aber gleichzeitig ein Gift gebunden ist, das der Antikörper direkt zu den Myelomzellen bringt. GSK verfügt über ein BCMA-geleitetes ADC, für das gerade die Rekrutierung im Rahmen einer großen klinischen Phase-II-Studie abgeschlossen wurde. Die Daten der klinischen Phase-I-Studie zeigen, dass bei der Expansionskohorte die Verabreichung dieses BCMA-ADC als Einzelwirkstoff zu einer ORR von 60 % führte, die sich sehen lassen kann, und die Mehrheit der Patienten ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) oder besser erreichte. Das Ansprechen war mit einem PFS von 9 bis 10 Monaten dauerhaft – und dies bei einer sehr stark vorbehandelten Patientenpopulation. Außerdem traten kein CRS und keine Neurotoxizität auf, die manchmal bei CARs zu beobachten sind. Es gab jedoch einige Fälle von okulärer Toxizität und Suppression der Blutzellenzahlen. Die Daten der klinischen Phase-II-Studie werden voraussichtlich in den kommenden 12 Monaten zur Verfügung stehen. Die Behandlung erfolgt ambulant, wobei mit CARs und **BiTEs (bispezifische T-Zell-Engager)** die Erstbehandlung im Krankenhaus erfolgt. Im Laufe der Zeit werden wir sehen, wie sich dieses Therapeutikum im Vergleich mit Möglichkeiten wie CAR T-Zellen macht.

Ein weiterer vielversprechender Weg sind **Dual-Targeted-Antikörper**, bei denen wir es mit einem Antikörper zu tun haben, der sich gleichzeitig am Myelom verankert und an eine T-Zelle des Immunsystems bindet und diese aktiviert. Er setzt die T-Zelle Kopf-an-Kopf mit der Myelom-Zelle. Es gibt mehrere

Unternehmen, die diese doppelt ausgerichteten Antikörper-Therapeutika an einer Vielzahl von Zielen erproben. In den nächsten 2-5 Jahren wird es sehr interessant sein zu beobachten, welche Therapeutika am besten funktionieren. Möglicherweise werden wir auch eine Kombination aus all dem verwenden. Es sind aufregende Zeiten für Patienten mit Myelom und die Ärzte, die sie behandeln.

Im Dezember 2018 zeigte eines der Amgen-Produkte (AMG 420) auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) bei einer kleinen Anzahl von Patienten ein bemerkenswertes Ansprechen. Es ist noch sehr früh, aber von 7 behandelten Patienten hatten 5 ein sehr gutes Ansprechen und 4 von den 5 Ansprechenden waren, was wir als MRD-negativ (negative minimale Resterkrankung) bezeichnen. AMG 420 wird über mehrere Monate hinweg per kontinuierlicher vierwöchiger Infusion verabreicht, auf die nach einer Pause eine weitere vierwöchige Infusion folgt, usw.

Bei AMG 420 trägt der Patient rund um die Uhr einen Rucksack mit einer Infusionspumpe, die alle 24, 72 oder gar 96 Stunden gewechselt wird. Es gibt andere Therapeutika dieser Klasse, die intermittierend gegeben werden können, zum Beispiel 6 bis 8 Wochen lang einmal wöchentlich, dann jede zweite Woche, dann vielleicht alle 4 Wochen oder in noch größerem Abstand. Die Gabe dieser Medikamente wird auf unterschiedliche Weise erfolgen können und wir müssen die beste Therapiedauer bestimmen, es wird aber nicht nur eine Dosis sein. Eine kontinuierliche, langfristige intravenöse

Therapie könnte tatsächlich der besserer Weg sein, das Myelom zu behandeln.

Wie ist Ihre allgemeine Einschätzung der heutigen Lage der Myelom-Therapeutika und der Entwicklungen in naher Zukunft?

Wie ich meine, gibt die eingeschlagene Richtung den Patienten Grund zum Optimismus. Noch vor einigen Jahren hätte ich mir nicht vorstellen können, dass wir 2019 dank diesen neuartigen Therapeutika dort sein würden, wo wir heute sind. Sobald wir bewiesen haben, dass diese neuartigen Medikamente bei Patienten mit rezidiviertem Myelom gut anschlagen, werden wir versuchen, diese Therapeutika in frühzeitigeren Therapien einzusetzen, z.B. bei Patienten, die vielleicht ihren ersten Rezidiv erleiden, oder bei neu diagnostizierten Patienten mit Hochrisikokrankheit. Ich denke, dass einige der Forschungsstudien bereits auf solche Patienten ausgerichtet sind, was großartig ist.

Clinicaltrials.gov ist eine gute Website, um eine klinische Studie zu finden, die für Sie geeignet ist. Wenn Sie auf eine Studie stoßen, die Sie interessiert, rufen Sie einfach das nächstgelegene teilnehmende Zentrum an und vereinbaren Sie einen Beratungstermin oder ein Gespräch mit einem der Forschungskoordinatoren. Der Grund dafür, dass in der Myelomforschung jetzt viel schneller Fortschritte erzielt werden, sind die Myelompatienten, die sich freiwillig an diesen Studien beteiligen. Ihrem Engagement ist es zu verdanken, dass wir so schnell so viel Erfolge erzielen konnten. **MT**

Sollten sich Patienten mit multiplem Myelom gegen Grippe impfen lassen?



Der Herbstbeginn signalisiert auch den Beginn der Grippezeit. Daher ist es Zeit, sich gegen die Grippe impfen zu lassen. Der Grippe-Impfstoff ist für Myelom-Patienten sicher, und die IMF empfiehlt allen Myelom-Patienten, sich jährlich gegen Grippe impfen zu lassen. Das Center for Disease Control (CDC) der US-amerikanischen National Institutes of Health empfiehlt allen Patienten mit einer Stammzellentransplantation, sich sechs Monate nach der Transplantation einer Grippeimpfung zu unterziehen. Der „hochdosierte Grippeimpfstoff“ ist nur zur Verwendung bei Menschen über 65 Jahre zugelassen. Er wurde mit dem Wissen entwickelt, dass die menschliche Immunabwehr mit dem Alter schwächer wird, so dass ältere Menschen einem höheren Risiko einer schweren Erkrankung durch eine Grippe ausgesetzt sind. Der hochdosierte Impfstoff enthält die vierfache Menge an Antigenen, die in einer regulären Grippeimpfung

enthalten sind, um so eine stärkere Immunantwort in dieser anfälligen Bevölkerungsgruppe zu erzielen. Jedoch ist das Potential für Nebenwirkungen dieser höher dosierten Impfung größer als bei der niedriger dosierten Impfung. Sollten sich Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter bereits einer Grippeimpfung ohne Komplikationen unterzogen haben, so ist es für sie wahrscheinlich sicher, die hochdosierte Impfung zu erhalten. Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, die noch nie eine Grippeimpfung erhalten haben, sollte jedoch die reguläre Dosis des Impfstoffs verabreicht werden. Wie immer empfehlen wir, dass Sie Ihre individuelle Situation mit Ihrem Arzt besprechen.

Bitte senden Sie eine Anfrage an subscriptions.myeloma.org, wenn Sie zukünftige Ausgaben dieses Newsletters erhalten möchten.