

CAR-T-Zelltherapie für das multiple Myelom: Vielversprechende Zeichen der Wirksamkeit (ASCO 2015)

vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock

Vom 4. Juni 2015

Am Montag, dem 2. Juni, gab es auf der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) in Chicago einen wichtigen Vortrag über das multiple Myelom.

Der Vortrag fasste erste Ergebnisse einer klinischen Studie zusammen, die an der Universität von Pennsylvania durchgeführt wird. Die Studie, die zehn rezidierte Myelompatienten einschliessen soll, prüft einen vielversprechenden Ansatz in der Krebstherapie, die als "chimärische Antigenrezeptor" (CAR) T-Zelltherapie bekannt ist.

Die CAR-T-Zelltherapie hat eindrucksvolle Ergebnisse bei der Behandlung bestimmter Leukämien und Lymphome gezeigt. Diese Ergebnisse haben zu gezielten Bemühungen geführt, die CAR-T-Zelltherapie bei einer Reihe von verschiedenen Krebserkrankungen, einschließlich dem multiplen Myelom, einzusetzen.

Bisher jedoch haben die wenigen Versuche, die CAR-T-Zelltherapie beim multiplen Myelom anzuwenden, nur eingeschränkten Erfolg gezeigt.

Deshalb gab es am Montag auf der ASCO-Sitzung großes Interesse an dem Vortrag von Dr. Alfred Garfall von der Universität von Pennsylvania (Penn). In den letzten fünf Jahren hat die CAR-T-Zelltherapie von Penn – auch bekannt als CTL019 (tisagenlecleucel-T) - bei anderen Krebserkrankungen (außer beim multiplen Myelom) zu Behandlungsergebnisse geführt, die sie in die Schlagzeilen brachten.

Außerdem hat ein Vortrag eines anderen Forschers der Universität von Pennsylvania auf der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im letzten Jahr darauf hin gedeutet, dass CTL019 auch Erfolg in der Myelomtherapie haben könnte - ungeachtet der Tatsache, dass CTL019 primär nicht für die Behandlung des multiplen Myeloms entwickelt wurde.

Obwohl die während des Vortrages von Dr. Garfall zusammengefassten Ergebnisse nicht so durchschlagend waren wie viele gehofft hatten enttäuschte der Vortrag nicht.

Während seines Vortrages fasste Dr. Garfall die Ergebnisse für die ersten fünf in der Penn-Studie behandelten Patienten zusammen. Er berichtete, dass vier der ersten fünf Patienten auf die Behandlung ansprachen. Drei der fünf haben bisher eine kontrollierte Erkrankung und einer der Patienten erreichte eine stringente, komplette Remission ohne Zeichen einer minimalen Resterkrankung. (Ergebnisse für alle fünf Patienten werden in der am Ende des Artikels befindlichen Tabelle 1 zusammengefasst).

Diese ersten Ergebnisse der Penn-Studie wurden bei Patienten erreicht, die in vielen Fällen mit einer ganzen Reihe von Myelomtherapien behandelt worden waren und nicht mehr auf sie ansprachen. Darüber hinaus konnten die Patienten nur an der Studie teilnehmen, wenn

sie zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten hatten und ihre Erkrankung innerhalb eines Jahres nach Transplantation progredient war.

Der Patient, der eine stringente, komplette Remission während der Studie erreichte, war zuvor mit 10 verschiedenen Myelomtherapien behandelt worden und war nach nur sechs Monaten nach seiner ersten Transplantation progredient.

“Diese Ergebnisse liefern den grundsätzlichen Beweis, dass wir T-Zellen konstruieren und erzeugen können, um das multiple Myelom bei Patienten mit risikoreicher und hoch aggressiver Krankheit effektiv zu kontrollieren”, sagte Dr. Kenneth Shain, Myelomexperte am H. Lee Moffitt Krebszentrum in Tampa, Florida, gegenüber Myeloma Beacon. Die CAR-T-Zelltherapie ist “ein wirklich neuartiger Sprung vorwärts in der Behandlung des multiplen Myeloms und anderen Krebserkrankungen.” Dr Shain war an der Penn-Studie nicht beteiligt.

Sowohl Dr. Shain als auch Dr. Prashant Kapoor, Myelomexperte an der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota, der ebenfalls nicht an der Penn-Studie beteiligt war, bemerkten, dass die am Montag vorgetragenen Ergebnisse auch zeigen, dass CTL019 in der Anwendung beim multiplen Myelom sicher zu sein scheint. Einige Patienten mit anderen Blutkrebserkrankungen, die mit dem CTL019 behandelt wurden, hatten lebensbedrohliche Nebenwirkungen, aber das ist bisher in der CTL019-Myelomstudie nicht vorgekommen.

Einige Einschränkungen

Es gibt jedoch wichtige Einschränkungen bei den ersten CTL019 Ergebnissen, die berücksichtigt werden sollten.

Erstens sind die Daten, die Dr. Garfall am Montag präsentierte, von nur fünf Patienten, und die Nachbeobachtungsphase bei diesen Patienten ist sehr kurz, d.h. die längerfristigen Ergebnisse der CTL01-Behandlung sind noch nicht bekannt. Das ist besonders beachtenswert, weil einige Ergebnisse, die Dr. Garfall während seines Vortrages vorstellte, darauf hinweisen, dass CTL019 beim multiplen Myelom kein so dauerhaftes Ansprechen erzielt wie bei anderen Blutkrebserkrankungen (mehr Details später in diesem Artikel).

Zweitens prüft die laufende Penn-Studie die CTL019-Therapie nicht allein. Alle Patienten in der Studie erhielten zuerst eine Stammzelltransplantation als Teil der Studie und dann eine einzelne Infusion von CTL019 nach ihrer Transplantation. So zeigen die in der Tabelle 1 aufgeführten Behandlungsergebnisse das Ansprechen auf die Kombination der Stammzelltransplantation mit der CTL019-Therapie – und nicht nur CTL019.

“Die vorläufigen Ergebnisse, die am Montag vorgestellt wurden, machen es schwierig, den Einfluss der zweiten autologen Stammzelltransplantation von der CTL019-Therapie abzugrenzen”, erklärte Dr. Kapoor von der Mayo Klinik.

Auf die Frage, welche Pläne bezüglich der Weiterentwicklung von CTL019 für das multiple Myelom bestünden, sagte Dr. Garfall während eines E-Mail-Interviews mit Myeloma Beacon, dass es zu früh sei, diese Frage zu beantworten. Er und seine Kollegen möchten erst längerfristige Daten haben, bevor sie Entscheidungen über weitere Pläne treffen. Er glaubt aber, dass die bisher verfügbaren Daten deutlich nahelegen, dass die Behandlung mit CTL019

in mindestens einigen der Myelompatienten, deren Ergebnisse er während seiner ASCO-Präsentation zusammengefasst hat, wirksam gewesen ist.

Hintergrund

Die CAR-T-Zelltherapie gehört einer weiten Klasse von Krebstherapien, den sogenannten Immuntherapien, an, die sich das Immunsystem des Körpers im Kampf gegen den Krebs zu zunutze zu machen. Die CAR-T-Zelltherapie gehört auch der Klasse der adoptiven T-Zelltherapien an, die veränderte T-Zellen zur Behandlung von Krankheiten verwendet.

T-Zellen sind ein Leukozytentyp, der Viren und Krebszellen angreift und tötet. Krebserkrankungen, die sich im Körper festgesetzt haben, haben Abwehrstrategien entwickelt, die es schwer für T-Zellen machen, sie erfolgreich anzugreifen. Einer dieser Strategien besteht darin, es schwierig für die T-Zellen zu machen, sie als Krebszellen zu identifizieren.

In der CAR-T-Zelltherapie werden die T-Zellen des Patienten gesammelt und genetisch verändert, so dass sie besser im Stande sind, den spezifischen Krebstyp des Patienten, wie z.B. ein multiples Myelom, zu identifizieren und anzugreifen. Die veränderten T-Zellen werden dann stimuliert, sich zu vermehren, so dass eine Vielzahl der veränderten Zellen zurück in den Körper des Patienten reinfundiert werden kann, (um hoffentlich) den Krebs des Patienten zu behandeln.

Damit die T-Zellen einen spezifischen Krebs besser identifizieren und angreifen können, werden sie so verändert, dass sie von einem auf der Oberfläche der Krebszellen gefundenen Protein angezogen werden. Im Fall von CTL019, zum Beispiel, werden die T-Zellen so verändert, dass sie von Zellen mit dem CD19-Oberflächenprotein angezogen werden. Dieses Protein wird normalerweise auf den sogenannten B-Zellen gefunden. CTL019 wurde zuerst - und äußerst erfolgreich - bei Patienten mit Blutkrebserkrankungen getestet, die B-Zellen betreffen.

CD19 wird normalerweise nicht auf Myelomzellen gefunden. Die Penn-Forscher prüften CTL019 deswegen zunächst bei anderen Blutkrebserkrankungen, die CD19 auf ihrer Zelloberfläche haben. Vor Beginn der Penn-Studie starteten Forscher am Baylor College in Houston eine kleine Studie mit einer CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit Lymphom, Leukämie und multiplem Myelom, die auf den CD19-Rezeptor zielt. Sie präsentierten erste Ergebnisse ihrer Studie auf dem Tandem-KMT Meeting 2014 und berichteten, dass drei rezidierte Myelompatienten in der Studie eine stabile Erkrankung für 2, 11 und 17 Monate infolge der Behandlung aufrechterhalten konnten ([Zusammenfassung](#) 6, Präsentation [PDF] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Carlos A. Ramos; beide auf Englisch).

Außerdem führen Forscher in China eine Studie mit der CAR-T-Zelltherapie bei rezidierten Myelompatienten durch. Die chinesische Therapie nimmt das Protein CD138 ins Visier, das häufig auf Myelomzellen gefunden wird. Erste Ergebnisse dieser Studie wurden kürzlich [veröffentlicht](#). Sie zeigen, dass die ersten fünf Patienten, die mit der CD138-Rezeptor Therapie behandelt wurden, eine stabile Krankheit erreichten, es wurden jedoch keine teilweisen Remissionen oder besser beobachtet.

Weder die chinesische Studie noch die Baylor-Studie kombinierten die CAR-T-Zelltherapie mit einer Stammzelltransplantation, wie es in der Penn CTL019 Studie getan wurde.

Investitionen fließen in die CAR-T Zellforschung

Der bedeutende Erfolg, den CAR-T-Zelltherapie in der Behandlung einiger Krebserkrankungen gehabt hat, hat zu einer Investitionswelle in die CAR-T-Zellforschung geführt. Große pharmazeutische Firmen haben grosse Investitionen in kleinere Biotech-Firmen gemacht, die auf die CAR-T-Zelltherapie spezialisiert sind, und große und kleine Firmen haben lukrative Lizenzgeschäfte mit grossen Krebsbehandlungszentren für den Zugang zu ihren rechtlich geschützten CAR-T-Zelltechnologien unterzeichnet.

Diese Welle in der Industriefinanzierung fließt sowohl in die CAR-T-Zellforschung für das multiple Myelom als auch in die Forschung bei anderen Krebserkrankungen. Zu den wichtige Lizenzgeschäften, die in den letzten Jahren abgeschlossen wurden und die entweder direkt oder indirekt die mit dem multiplen Myelom verbundene CAR-T-Zellforschung unterstützen, gehören:

- Die Schweizer Pharmafirma Novartis, die die Lizenzrechte für CTL019 von Penn gekauft hat
- Die Partnerschaft von Celgene mit der amerikanischen Biotech-Firma Bluebird Bio zur Entwicklung einer CAR-T-Zelltherapie für das multiple Myelom und die Zusammenarbeit der beiden Firmen mit Baylor an deren CAR-T-Zellprogramm
- Die Lizenzvergabe der CAR-T-Zelltechnologien von Ohio State University, einschließlich einer für das multiple Myelom mit dem Zielprotein CS1, an die französische Biotech-Firma Cellectis, die wiederum eine Kollaboration mit Pfizer hat
- Die Lizenzvergabe der CAR-T-Zelltechnologie von MD Anderson an die Biotech-Firmen Intrexon und Ziopharm als Gegenleistung für Zahlungen im Laufe der nächsten drei Jahre von geschätzten mehr als \$ 100 Millionen Dollar.

Der Optimismus der Industrie über die CAR-T-Zelltherapie hat sich auch auf ähnliche Therapien, einschließlich Myelomtherapien übertragen. Zum Beispiel gab Sloan-Kettering letzten Herbst bekannt, dass es Rechte auf mehrere Adoptivzelltherapien, einschließlich einer T-Zelltherapie für multiples Myelom, die das Protein WT1 ins Visier nimmt, an die Biotech Firma Atara Biotherapeutics lizenziert hat.

Design & erste Ergebnisse der Penn CTL019-Studie

Die Penn CTL019-Studie wurde als eine Pilotstudie für die Therapie beim multiplen Myelom entworfen. Die Studie war für Myelompatienten offen, die eine vorhergehende Stammzelltransplantation und eine Krankheitsprogression innerhalb eines Jahres nach der Transplantation hatten.

Patienten mussten keinen bestimmten genetischen oder Krankheitsmarker haben, um an der Studie teilzunehmen. Es war zum Beispiel nicht notwendig, dass Patienten Myelomzellen

mit mehr CD19 auf ihrer Oberfläche haben, als es normalerweise bei Myelompatienten beobachtet wird.

Während der Studie erhielt jeder Patient eine Stammzelltransplantation mit hoch dosiertem Melphalan. Dann erhielten sie 12 bis 14 Tage nach Transplantation eine Infusion mit der CTL019-Therapie. Die Infusion bestand aus veränderten T-Zellen, die aus Zellen erzeugt wurden, die den Patienten vor ihrer Transplantation während der Studie entnommen wurden.

Erste Studienergebnisse für fünf Patienten wurden auf der ASCO-Sitzung am Montag präsentiert. Zwei weitere Patienten haben die Studie angefangen, seitdem die Forscher ihre Präsentation vorbereitet haben, und drei weitere Patienten stehen für die Behandlung in der nahen Zukunft auf dem Plan.

Wirkung und Sicherheit

Vier der fünf Patienten sprachen auf die Kombination Transplantation und CTL019-Therapie an, und zwei jener vier Patienten hatten Remissionen, die länger andauerten als nach ihren ersten Transplantationen.

Einer der Patienten erreichte eine stringente komplette Remission und hatte eine „negative minimale Resterkrankung negativ“ (MRD-negativ), was bedeutet, dass keine Myelomzellen im Knochenmark des Patienten mit empfindlichen Labormethoden gefunden werden konnten. Die Remission dieses Patienten auf die Kombinationstherapie dauerte fast ein Jahr an.

Während der Studie wurde bis jetzt keine bedeutende Toxizität für CTL019 beobachtet. Vier der ersten fünf Patienten hatten eine reversible Hypogammaglobulinämie (niedrige Gammaglobulinwerte). Ein Patient hatte ein leichtes Cytokin-Release Syndrom (CRS), ein Zustand, bei dem Entzündungszeichen und Symptome einer Infektion ohne Ursachen für eine Infektion vorkommen. Schwere Fälle des CRS mit einem „Zytokin-Sturm“ sind in der Vergangenheit infolge der CAR-T-Zelltherapie vorgekommen.

Quelle der potenziellen Anti-Myelomwirkung von CTL019

Dr. Garfall sagte während seines Vortrages, dass er und seine Kollegen noch nicht wissen, wie die Anti-Myelomwirkung von CTL019 bei einigen der Studienpatienten zu Stande kommt. Wie schon erwähnt wird das CD19-Protein, das von CTL019 ins Visier genommen wird, bei den meisten Myelomzellen in keinem großen Ausmaß gefunden. Tatsächlich zeigten Tests, die mit den Myelomzellen des Patienten durchgeführt wurden, dass eine stringente komplette Remission während der Studie erreichte, dass 99,95 Prozent dieser Zellen keinen CD19-Rezeptor hatten.

Eine Hypothese ist, dass CD19 sich auf Zellen befinden könnte, die von einigen Forschern als „Myelom-Stammzellen“ beschrieben werden. Dieser Hypothese zufolge sind diese Zellen die ursprüngliche und derzeitige Quelle der Myelomzellen bei Myelompatienten. Wenn solche Myelom-Stammzellen existieren und wenn sie CD19 auf ihrer Oberfläche haben, dann könnte das die potenzielle Anti-Myelomwirkung von CTL019 erklären.

Eine andere Hypothese ist, dass CD19 auf Zellen sein kann, die eine wichtige Rolle in der Ernährung und Unterstützung der Myelomzellen spielen. Durch die Ausrottung dieser Zellen kann CTL019 indirekt eine Anti-Myelomwirkung haben.

Beschränkte Beständigkeit der veränderten T-Zellen

Eines der enttäuschenden Ergebnisse der Penn-Studie betrifft die Beständigkeit der veränderten T-Zellen, die den Patienten während der Studie infundiert wurden.

In vorherigen Studien mit CTL019 bei anderen Blutkrebskrankungen überlebten die veränderten T-Zellen häufig in den Patienten über lange Zeitspannen. Das ist in der Tat einer der attraktiven Aspekte der CAR-T-Zelltherapie. Eine einzige Infusion veränderter T-Zellen kann eine langfristige Wirkung auf den Krebs des Patienten haben, weil die veränderten Zellen im Stande sind, sich zu vermehren und ihre Antikrebsfähigkeiten auf ihre Nachkommenschaft zu übertragen.

Das ist während der CTL019-Studie nicht geschehen. Die veränderten T-Zellen sind in allen fünf Patienten angewachsen, aber sie persistierten nicht über einen längeren Zeitraum.

In seinem Interview mit Myeloma Beacon sagte Dr. Garfall, dass er und seine Kollegen nicht sicher sind, warum das so ist, obwohl sie mehrere Theorien dafür haben. Eine Option, das Problem der fehlenden Persistenz der Zellen zu umgehen, wäre, Myelompatienten mehr als eine Infusion veränderter T-Zellen zu verabreichen.

Für weitere Informationen, siehe bitte Zusammenfassung [8517](#) auf der ASCO Website (auf Englisch).

Tabelle 1

Individuelle Patientendaten & erste Ergebnisdaten

Patient ID #	# of Lines of Therapy Prior to Trial	Results of Stem Cell Transplant #1		Results of Stem Cell Transplant #2 + CTL019 Therapy		
		Time to Progression (days)	Best Response Post Transplant #1	Progression Yet?	Length of Follow-up (days)	Best Response Post Transplant #2
1	10	190	PR	No	339	sCR, MRD-
2	7	342	PR	Yes (Day 42)	-	N.A.
3	3	210	uCR	Yes (Day 176)	-	uCR, MRD+
4	7	137	VGPR	No	150	VGPR
5	2	100	PR	No	74	PR

Abbreviations: MRD-/+, minimal residual disease negative / positive; N.A., not applicable; PR, partial response; sCR, stringent complete response; uCR, unconfirmed complete response; VGPR, very good partial response.

Englisches Original: [CAR T-Cell Therapy For Multiple Myeloma: Promising Signs Of Efficacy \(ASCO 2015\)](#)

© 2015 Light Knowledge Resources