

Veelbelovende Fase I-gegevens met bispecifiek antilichaam voor Teclistamab Gepubliceerd in The Lancet

25 augustus 2021

Hoewel de myeloomgemeenschap aanzienlijk heeft geprofiteerd van de wettelijke goedkeuring van verschillende nieuwe therapieën, waaronder Xpovio, Blenrep en, meest recentelijk, het anti-BCMA CAR T-celproduct Abecma, is er nog steeds een substantiële onvervulde behoefte aan behandelingen die diepe en aanhoudende reacties kunnen bereiken wanneer de ziekte niet langer reageert op standaardbehandeling. Het is daarom zeer bemoedigend om de veelbelovende vroege resultaten te zien die zijn bereikt met het bispecifieke antilichaam teclistamab.

Hoe bispecifieke antilichamen werken

Bispecifieke monoklonale antilichamen benutten de activiteit van de eigen T-cellen van de patiënt in de micro-omgeving van het beenmerg rond het myeloom. Een van de twee armen van het antilichaam hecht zich via de CD3-receptor aan de T-cellen. De tweede arm hecht zich via de BCMA (B-celrijpingsantigeen, een eiwit dat betrokken is bij de groei en overleving van myeloomcellen) of andere receptoren in sommige producten aan de nabijgelegen myeloomcellen. Deze activiteit verhoogt de effecten van de anti-myeloombehandeling aanzienlijk.

Verschillende bispecifieke antilichamen voor de behandeling van myeloom worden momenteel geëvalueerd. Maar teclistamab is het verst gevorderd in de vroege ontwikkeling en het klinische proefproces, grotendeels omdat voorlopige informatie zowel een significante werkzaamheid (respons bij refractaire patiënten) als een aanvaardbare verdraagbaarheid aangaf.

Vroege resultaten met teclistamab

Teclistamab is een bispecifiek antilichaam tegen BCMA en CD3. Dr. Saad Usmani van het Levine Cancer Institute in Charlotte, North Carolina is de hoofdauteur van het onlangs gepubliceerde Lancet-manuscript. De studie van Dr. Usmani biedt gegevens over 157 patiënten die werden behandeld met teclistamab, dat elke twee weken intraveneus werd toegediend of wekelijks via subcutane (onder de huid) injectie.

De eerste doelen van deze fase I-studie waren het beoordelen van zowel de toxiciteit als de verschillende toedieningswegen en doseringen. Belangrijke toxiciteiten waren onder meer infecties, het cytokine-afgiftesyndroom (een immuunreactie) en neurotoxiciteit. Verlaagde bloedtellingen kwamen vaak voor, met name verminderde witte bloedcellen (neutropenie) bij 48% van de patiënten, anemie bij 33% en verlaagde bloedplaatjes bij 23%.

Aanbevolen fase II-dosis

Veertig patiënten werden wekelijks subcutaan behandeld met de aanbevolen fase II-dosis van 1.500 ug/kg en werden gedurende ongeveer 6 maanden gevolgd. Van de 33 triple-refractaire (onvervulde behoefte) groep patiënten in de studie was het responspercentage 61%. Doorlopende behandeling was mogelijk en de reacties verdiepten zich in de loop van de tijd. De progressievrije overleving na 6 maanden was 67%, wat betekent dat de respons aanhield.

De auteurs van het onderzoek merken op dat teclistamab goed werd verdragen en dat de bijwerkingen over het algemeen mild en beheersbaar waren. Het monoklonale antilichaam teclistamab IGg4 heeft een verlengde bloedhalfwaardetijd en de wekelijkse dosering resulteerde in bevredigende behandelingsniveaus in de bloedbaan.

De bottom line

Teclistamab is een belangrijke en veelbelovende nieuwe bispecifieke antilichaamtherapie. Verdere gegevens van de fase II-studie zijn nodig om de volledige impact van de therapie te beoordelen. Het wekelijkse subcutane schema moet voor patiënten beheersbaar zijn.

De exacte "ideale niche" of optimale initiële en opeenvolgende behandelingssituatie voor gebruik van een bispecifiek zoals teclistamab, in tegenstelling tot bijvoorbeeld het BCMA-gerichte monoklonale antilichaam-geneesmiddelconjugaat Blenrep en anti-BCMA CAR T-celproducten (zoals als Abecma) zal worden gevestigd in de echte wereld. Een voordeel van teclistamab is dat het een kant-en-klaar product is dat in de kliniek kan worden toegediend, zonder dat er een overbruggingstherapie nodig is. Het is ook niet onderhevig aan vertraging bij de productie van een cellulair product zoals CAR T-cellen.

De International Myeloma Working Group heeft een Immune Therapy Registry opgericht, geleid door Dr. Thomas Martin (University of California, San Francisco) en Dr. Yi Lin (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota), die een grote hulp zal zijn bij deze real-world evaluatie van het voordeel van de behandeling, problemen met de kwaliteit van leven en toxiciteiten.

De mogelijke toekomstige beschikbaarheid van een andere actieve immuuntherapieoptie is duidelijk een zeer positieve ontwikkeling.