

Vielversprechende Phase-I-Daten mit dem bispezifischen Antikörper Teclistamab, veröffentlicht in The Lancet

26. August 2021

Obwohl die Myelomgemeinschaft erheblich von der behördlichen Zulassung mehrerer neuer Therapien profitiert hat, darunter [Xpovio](#), [Blenrep](#) und zuletzt das Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Produkt [Abecma](#), besteht immer noch ein erheblicher ungedeckter Bedarf an Therapien, die tiefgreifende und anhaltende Ansprechen erreichen können, wenn die Krankheit nicht mehr auf die Standardbehandlung anspricht. Es ist daher sehr ermutigend, die vielversprechenden frühen Ergebnisse zu sehen, die mit dem bispezifischen Antikörper Teclistamab erzielt wurden.

Wie funktionieren bispezifische Antikörper

Bispezifische monoklonale Antikörper nutzen die Aktivität der patienteneigenen T-Zellen in der das Myelom umgebenden Knochenmark-Mikroumgebung. Einer der beiden Arme des Antikörpers bindet über den CD3-Rezeptor an die T-Zellen. Der zweite Arm bindet über das BCMA (B-Zellreifungsantigen, ein Protein, das am Wachstum und Überleben von Myelomzellen beteiligt ist) oder andere Rezeptoren in einigen Produkten an die nahegelegenen Myelomzellen. Diese Aktivität erhöht signifikant die Wirkungen der Anti-Myelom-Behandlung.

Mehrere bispezifische Antikörper zur Behandlung des Myeloms werden derzeit evaluiert. Aber Teclistamab ist im frühen Entwicklungs- und klinischen Studienprozess am weitesten fortgeschritten, größtenteils weil Vorabinformationen sowohl eine signifikante Wirksamkeit (Ansprechen bei refraktären Patienten) als auch eine akzeptable Verträglichkeit zeigten.

Erste Ergebnisse mit Teclistamab

Teclistamab ist ein bispezifischer Anti-BCMA- und CD3-Antikörper. Dr. Saad Usmani vom Levine Cancer Institute in Charlotte, North Carolina, ist der Hauptautor des kürzlich veröffentlichten Lancet-Manuskripts. Die Studie von Dr. Usmani bietet Daten von 157 Patienten, die mit Teclistamab behandelt wurden,

das entweder alle zwei Wochen intravenös oder wöchentlich subkutan (unter die Haut) verabreicht wurde.

Die ersten Ziele dieser Phase-I-Studie bestanden darin, sowohl Toxizitäten als auch die verschiedenen Verabreichungswege und Dosierungen zu bewerten. Wichtige Toxizitäten waren Infektionen, Zytokin-Freisetzungssyndrom (eine Immunreaktion) und Neurotoxizität. Verminderte Blutwerte traten häufig auf, insbesondere verminderte weiße Blutkörperchen (Neutropenie) bei 48 % der Patienten, Anämie bei 33 % der Patienten und verminderte Thrombozytenwerte bei 23 % der Patienten.

Empfohlene Phase-II-Dosis

Vierzig Patienten wurden mit der empfohlenen Phase-II-Dosis von 1500 µg/kg wöchentlich subkutan behandelt und etwa 6 Monate lang nachbeobachtet. Unter den 33 dreifach-refraktären (ungedeckter Bedarf) Patientengruppen in der Studie betrug die Ansprechrate 61 %. Eine laufende Behandlung war möglich, und das Ansprechen vertiefte sich im Laufe der Zeit. Das 6-monatige progressionsfreie Überleben betrug 67 %, was bedeutet, dass das Ansprechen anhaltend war.

Die Autoren der Studie stellen fest, dass das Teclistamab gut verträglich war und die Nebenwirkungen im Allgemeinen mild und beherrschbar waren. Der monoklonale Antikörper Teclistamab IgG4 hat eine verlängerte Bluthalbwertszeit und die wöchentliche Dosierung führte zu zufriedenstellenden Behandlungsspiegeln im Blutkreislauf.

Das Fazit

Teclistamab ist eine wichtige und vielversprechende neue bispezifische Antikörpertherapie. Weitere Daten aus der Phase-II-Studie werden benötigt, um die volle Wirkung der Therapie zu beurteilen. Der wöchentliche Zeitplan für die subkutane Behandlung sollte für die Patienten überschaubar sein.

Die exakte "ideale Nische" oder die optimale initiale und sequentielle Behandlungssituation für die Verwendung eines bispezifischen Antikörpers wie Teclistamab im Gegensatz zu beispielsweise dem BCMA-gerichteten monoklonalen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Blenrep und Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Produkten (wie Abecma), wird unter realen Bedingungen aufgebaut. Ein Vorteil von Teclistamab ist, dass es sich um ein Produkt von der Stange

handelt, das in der Klinik ohne Überbrückungstherapie verabreicht werden kann. Auch bei der Herstellung eines zellulären Produkts wie CAR-T-Zellen unterliegt es keinen Verzögerungen.

Die Internationale Myelom-Arbeitsgruppe hat unter der Leitung von Dr. Thomas Martin (Universität von Kalifornien, San Francisco) und Dr. Yi Lin (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota) ein Immuntherapie-Register eingerichtet, das bei dieser realen Bewertung des Behandlungsnutzens, der Lebensqualität und der Toxizitäten sehr hilfreich sein wird.

Die mögliche zukünftige Verfügbarkeit einer weiteren aktiven Immuntherapie-Option ist eindeutig eine sehr positive Entwicklung.