

18. Juni 2018

JULIET-Studie belegt hohe anhaltende Effektivität von Tisagenlecleucel bei B-Zell-Lymphomen

Bei Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) lassen sich selbst nach mehrfacher, intensiver Vorbehandlung wegen therapierefraktärer oder rezidivierender Erkrankung mit der CAR-T-Zell-Therapie Tisagenlecleucel Ansprechraten von 52 % erzielen. Die mediane Dauer des Ansprechens war bei den Respondern nach median 14 Monaten noch nicht erreicht. 40% der Patienten erreichten eine komplette Remission, 12% eine partielle. „Das ist für diese Gruppe von Patienten ein sehr gutes Ergebnis“, fasste Prof. Dr. Peter Borchmann von der Klinik I für Innere Medizin der Universität Köln die Daten zusammen. Die Ergebnisse der noch laufenden JULIET-Studie wurden bei der 23. Jahrestagung der European Hematology Association in Stockholm vorgestellt.

In die globale JULIET-Studie, einer klinischen Phase-2-Untersuchung an 27 Zentren in 10 Ländern inklusive Deutschland, sind bislang 165 Patienten mit r/rDLBC im Alter von 22 bis 76 Jahren aufgenommen worden, 111 haben eine Infusion mit Tisagenlecleucel (CTL019) erhalten. Bei Studienbeginn hatten 76% der Patienten eine Erkrankung im Stadium III/IV und mindestens 2, median aber 3 Vorbehandlungen hinter sich. Die Spanne reichte bis zu 6 Vortherapien mit Zytostatika und Rituximab, fast die Hälfte der Teilnehmer (49%) waren mit autologen Stammzellen transplantiert (ASCT) worden.

Das mediane Gesamtüberleben nach Infusion von Tisagenlecleucel betrug für die Gesamtgruppe 11,7 Monate, die Überlebensrate lag nach 1 Jahr bei 49%.

Von den Studienteilnehmern, die eine komplette Remission erreicht hatten, behielten 83% diese noch zu Monat 12. „Patienten mit fortgeschrittenen, aggressiven Lymphomen, für die bislang die Prognose schlecht war, haben nun die Perspektive, dass sie mit nur einer Infusion von CAR-T-Zellen eine anhaltende Remission erreichen können, das ist wirklich ein Durchbruch für unsere Patienten“, sagte Borchmann.

DLBCL sind die häufigste Form der Non-Hodgkin-Lymphome. Circa ein Drittel der Patienten spricht nicht auf eine primäre Immunchemotherapie an. Hochdosischemotherapie gefolgt von Stammzelltransplantation können dann eine Behandlungsoption sein, um langfristig krankheitsfrei zu werden, nur für jeden zweiten aber kommt die Transplantation wegen der Toxizität infrage. Besteht diese Option nicht oder rezidivieren Patienten nach Transplantation, sind sie potentielle Kandidaten für eine Behandlung mit CAR-T-Zellen.

Ansprechen konsistent über verschiedene Subgruppen

Die Ansprechrate von 52% und auch die Qualität des Ansprechens waren in der Auswertung der JULIET-Studie konsistent über die verschiedenen Subgruppen hinweg, also auch für Patienten nach autologer Stammzelltransplantation oder mit genetischen Hochrisikofaktoren („double-hit“-Lymphome). „Im Umgang mit CAR-T-Zellen als neuer Therapieform mussten wir natürlich Erfahrung sammeln“, sagte Borchmann, „aber wir haben die unerwünschten Wirkungen wie Zytokin-Release-Syndrom und auch neurologische Nebenwirkungen kontrollieren können.“ An der Universitätsklinik Köln wurden 15 Patienten im Rahmen der Studie therapiert. 22% der JULIET-Patienten insgesamt hatten ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) Grad III/IV nach der Penn Grading

Skala (14% und 8%), 15 % erhielten wegen des CRS den Anti-IL-6R-Antikörper Tocilizumab. „Der Antikörper wirkt teilweise innerhalb von Stunden“, sagte Borchmann, „das ist eine rasch und gut wirksame Behandlung.“ Die neurologischen Symptome würden teilweise mit Steroiden therapiert.

CAR-T-Zellen sind individuelle Zubereitungen von autologen T-Lymphozyten, die mit Leukapherese vom Patienten gewonnen werden. Die T-Lymphozyten werden ex vivo durch eine Form der Gentherapie so verändert, dass sie einen neuen T-Zellrezeptor exprimieren. Dann werden sie expandiert, gelagert in die behandelnde Klinik gebracht und den Patienten reinfundiert. Die Logistik ist allerdings komplex. Der gentechnisch erzeugte neue T-Zell-Rezeptor ist spezifisch für ein Antigen auf der Zielpopulation der Krebszellen. Bei Tisagenlecleucel ist dies das CD19-Antigen auf B-Lymphozyten.

CAR-T-Zellen sind „lebende Krebsmedikamente“, die lange im Patienten persistieren, sich vermehren und Zielzellen durch ihre zytolytische Aktivität anhaltend dezimieren können. In der JULIET-Studie wurden die CAR-T-Zellen bei Respondern für eine Zeitraum bis zu 693 Tagen nachweisbar.

Nach 12 Monaten ohne Rezidiv sinkt Rückfallrate deutlich

Kein Patient starb therapiebedingt. „Wir hoffen natürlich, dass die Remissionen bei den Respondern erhalten bleiben und es gibt Chancen dafür“, sagte Borchmann. Auf Basis der aktuellen Studienlage lasse sich seiner Meinung nach aber noch nicht sagen, ob Patienten mit r/rDLBC durch eine CAR-T-Zelltherapie geheilt werden. Nach 12 Monaten ohne Rückfall sei das Rezidivrisiko aber im Allgemeinen deutlich gesunken.

Die JULIET-Studie läuft weiter, es werde aber Phase-3-Untersuchungen geben und CAR-T-Zellen für eine frühere Anwendung bei r/rDLBC geprüft. „Eine Fragestellung wird sein, ob Tisagenlecleucel in der Zweitlinientherapie einer autologen Stammzelltransplantation überlegen ist.“ In den USA ist Tisagenlecleucel als Kymriah zur Behandlung der therapierefraktären akuten lymphoblastischen Leukämie bis 25 Jahre zugelassen, ebenso zur Behandlung bei r/r DLBCL nach mindestens 2 Vorbehandlungen und hochgradigen B-Zell-Lymphomen, die sich aus folliculären Lymphomen entwickeln. Für Europa ist die Zulassung beantragt und wird noch in diesem Jahr erwartet.

nsi

Quelle: EHA 2018

Literatur:

Borchmann P, Tam CS, Jäger U, et al.: An updated analysis of JULIET, a global pivotal phase 2 trial of Tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma.

23. Jahrestagung der European Hematology Association (EHA) vom 14.-17.06.2018 in Stockholm; Abstr. S799