

ÜBERSICHTSARBEIT

Immuntherapie von Tumoren

Aktiviert T-Zellen als neues Behandlungsprinzip

Sebastian Kobold, Peter Duewell, Max Schnurr, Marion Subklewe, Simon Rothenfusser, Stefan Endres

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Aufgrund der Zulassung neuer Medikamente hat die Immuntherapie von Tumoren in den vergangenen Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Die Aktivierung von T-Zellen etabliert sich dabei als neuer Wirkmechanismus.

Methode: Übersichtsarbeit auf Basis einer selektiven Literaturrecherche in PubMed zu neu zugelassenen T-Zell-aktivierenden Medikamenten.

Ergebnisse: In randomisierten kontrollierten Studien mit inhibierenden Antikörpern, sogenannten „checkpoint“-Inhibitoren, wurde gezeigt, dass der „cytotoxic T-lymphocyte antigen 4“ (CTLA-4)-Inhibitor Ipilimumab **das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom um 2–4 Monate verlängern kann**. Für die Therapie mit den „programmed death“ (PD)-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab wurden noch keine Daten zum medianen Gesamtüberleben veröffentlicht. Der Endpunkt „Ansprechen“ wurde bei 24 % und 32 % der Patienten mit Pembrolizumab beziehungsweise Nivolumab erreicht. **Toxizitäten vom Grad 3 bis 4 traten bei Ipilimumab in 50 % und bei den beiden PD-1-Inhibitoren in 12–13 % der Fälle auf**. **Beim metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom verlängerte Nivolumab das mediane Überleben von 6 auf 9 Monate**. **Bei refraktärer oder rezidivierender Philadelphia-Chromosom-negativer prä-B-akuter lymphatischer Leukämie (prä-B-ALL) erzielte das bispezifische Antikörper-Konstrukt Blinatumomab eine komplette Remission bei 43 % der Patienten**. **Unter Toxizitäten von Grad 3–5 litten 83 % der Behandelten**.

Schlussfolgerung: T-Zell-gerichtete Strategien etablieren sich als neuer Pfeiler der medikamentösen Tumorthherapie. In Anbetracht der häufig auftretenden und schweren Nebenwirkungen muss bei einer Verlängerung der Lebenszeit die eventuell eingeschränkte Lebensqualität unter der Behandlung berücksichtigt werden.

► Zitierweise

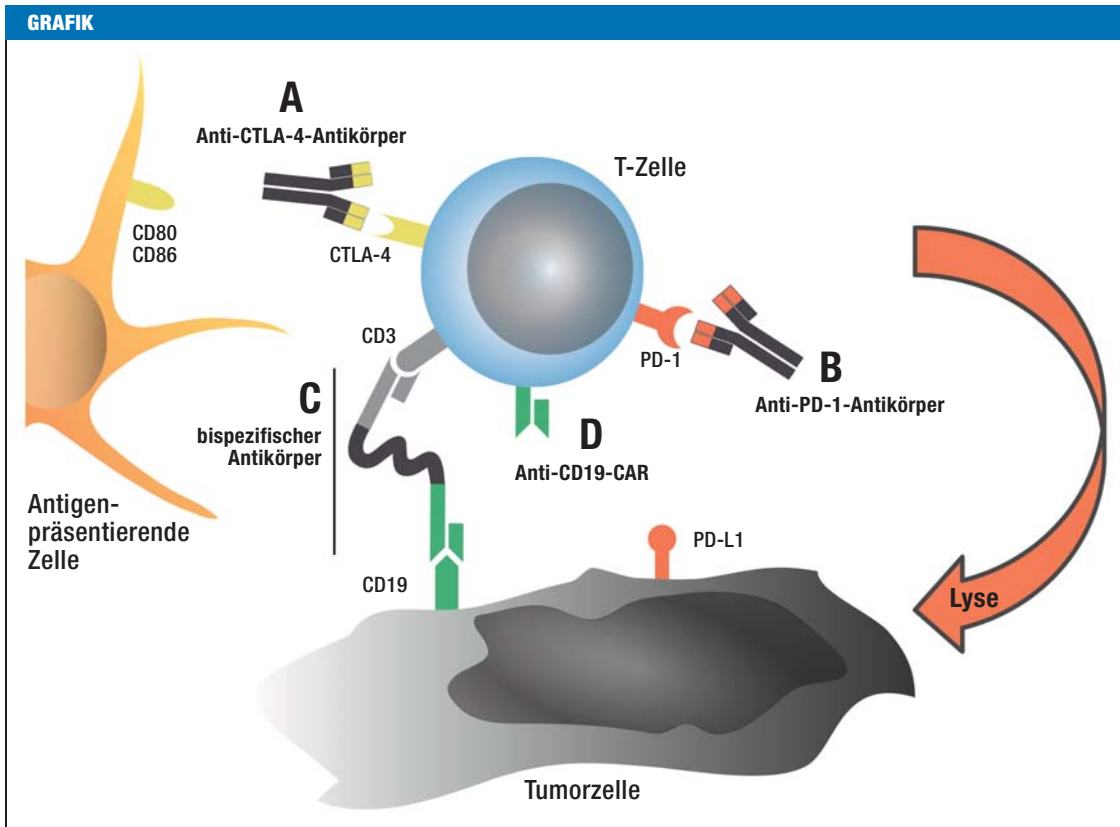
Kobold S, Duewell P, Schnurr M, Subklewe M, Rothenfusser S, Endres S: Immunotherapy in tumor-activated T cells as a new treatment modality. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 809–15.
DOI: 10.3238/arztebl.2015.0809

Center of Integrated Protein Science Munich (CIPS-M) und Abteilung für Klinische Pharmakologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München: PD Dr. med. Kobold, Dr. hum. biol. Duewell, Prof. Dr. med. Schnurr, Prof. Dr. med. Rothenfusser, Prof. Dr. med. Endres

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, München: Prof. Dr. med. Subklewe

Tumorerkrankungen sind eine große medizinische und gesellschaftliche Herausforderung. Laut aktuellen Daten des Robert Koch-Instituts liegt das Lebenszeiterkrankungsrisiko für Frauen bei 43 % und für Männer bei 51 % (e1). Die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu sterben, liegt im Rückblick seit 1998 unverändert bei 20 % beziehungsweise 26 % (e1). Viele Tumorerkrankungen werden in frühen Stadien, in denen lokale Verfahren, insbesondere eine chirurgische Resektion, noch kurativ sind, diagnostiziert. Dadurch wird die Prognose der betroffenen Patienten günstig beeinflusst.

Die lokale und systemische Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen ist lange von einem „Tumorzentrismus“ geprägt worden (e2). Den Kern dieses Dogmas bildet die Vorstellung, dass den Patienten nur ein direkter therapeutischer Angriff auf die Tumorzelle langfristig hilft (e2). Vor diesem Hintergrund wurde die Immuntherapie von Tumoren, bei der einzelne Teile des Immunsystems aktiviert werden, lange Zeit als nicht erfolgsversprechend angesehen (1). Genährt wurde diese Einschätzung durch enttäuschende Ergebnisse diverser Vakzinierungsstudien (2). Im Gegensatz dazu haben sich passive Immuntherapien wie tumorspezifische Immunglobuline bereits seit 1997 mit der Zulassung des monoklonalen Antikörpers Rituximab zur Therapie von B-Zelllymphomen etabliert (3). Die meisten monoklonalen Antikörper zur Behandlung von Tumoren binden an die Oberfläche der Tumorzelle und entfalten konsequent ihr Wirkspektrum. Seitdem Rituximab auf dem Markt ist, sind 13 weitere Tumor-gerichtete Antikörper zugelassen worden. Diese sind aus der hämato-onkologischen Therapie nicht mehr wegzudenken (4). Im Jahr 2011 wurde mit Ipilimumab erstmals ein Antikörper zugelassen, der nicht die Tumorzelle, sondern die T-Zellen ins Visier nahm. Dieser Wirkstoff verlängerte das Überleben von Patienten mit metastasiertem Melanom um 2–4 Monate (5, 6). Damit wurde belegt, dass die unspezifische Aktivierung von T-Zellen zur Regression von Tumoren führen kann und Immunzellen interessante Zielstrukturen für die Tumorthherapie bilden. Die letzten Jahre haben weitere Entwicklungen und Zulassungen in schneller Abfolge gebracht. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, ein Verständnis für die neuen therapeutischen Prinzipien zu vermitteln, die aktuellen Daten zum klinischen Nutzen zusammenzufassen und einen Ausblick auf kommende Ansätze zu geben.



Übersicht über neu zugelassene T-Zell-aktivierende Strategien in der Tumormimmuntherapie.

- A) Antikörper-basierte Blockade der CTLA-4/CD80- und CD86-Interaktion
 - B) Antikörper-basierte Blockade der PD-1/PD-L1-Interaktion
 - C) Aktivierung von T-Zellen durch einen Anti-CD3 × Anti-CD19 bispezifischen Antikörper
 - D) Therapie durch adoptiven Transfer CAR-transduzierter T-Zellen (noch nicht zugelassen)
- CD, „cluster of differentiation“; CTLA-4, „cytotoxic T-lymphocyte antigen 4“; PD, „programmed death“; PD-L, „programmed death ligand“; CAR, chimärer Antigenrezeptor

Methoden

Grundlage für die in dieser Arbeit dargelegten Zahlen zur Wirksamkeit sind überwiegend publizierte Phase-III-Studien zu den beschriebenen Wirkstoffen, die über die National Library Datenbank oder die Deutsche Nationalbibliothek verfügbar sind. Verwendet wurden folgende Suchbegriffe in der Rubrik „clinical trial“:

- „ipilimumab“ + „melanoma“
- „nivolumab“ + „melanoma“
- „pembrolizumab“ + „melanoma“
- „nivolumab“ + „lung cancer“
- „pembrolizumab“ + „lung cancer“
- „blinatumomab“ + „leukemia“.

Die Suche ergab eine Summe von 83 Artikeln, die zwischen Dezember 2005 und Februar 2015 veröffentlicht wurden. Die Recherche wurde zuletzt am 10. August 2015 aktualisiert.

Ergebnisse

Checkpoint-Inhibitoren

Erkennt eine T-Zelle ein für sie spezifisches Antigen, wird sie aktiviert und kann die Antigen-exprimierende Zelle töten oder schädigen. Damit eine aktivierte T-Zelle keinen

unkontrollierten Schaden anrichtet, verfügt sie gleichzeitig über Mechanismen, um ihre Aktivierung abzubremsen. Diese als „checkpoints“ bezeichneten Mechanismen werden durch eine Familie von Oberflächenmolekülen der T-Zellen sowie ihrer entsprechenden Liganden auf anderen Zellen vermittelt. Trifft eine T-Zelle erneut auf ihr Antigen, hemmt die Interaktion von „checkpoint“-Ligand und -Rezeptor die Aktivierung der T-Zelle. Dieser für den Organismus wichtige Mechanismus schützt vor Autoimmunität. Er wird aber auch von Tumoren usurpiert, um einem Angriff durch das Immunsystem zu entgehen (7).

Grundlage einer zielgerichteten therapeutischen Blockade der „checkpoint“-Achsen bei Patienten war der Nachweis von Tumorregression in verschiedenen präklinischen Modellen nach Blockade der „checkpoint“-Rezeptor-Liganden-Interaktion (e3, e4). Als Zielstrukturen werden derzeit „cytotoxic T-lymphocyte antigen 4“ (CTLA-4, Liganden CD80 und CD86) und „programmed death 1“ (PD-1, Liganden PD-L1 und PD-L2) therapeutisch genutzt. Durch spezifische Antikörper wird die „checkpoint“-vermittelte Blockade tumorreaktiver T-Zellen reduziert und somit die Fähigkeit, Tumorzellen zu attackieren, wieder hergestellt (Grafik).

TABELLE 1

Studien zu Checkpoint-Inhibitoren in den zugelassenen Indikationen beim fortgeschrittenen malignen Melanom und nichtkleinzelligen Lungenkarzinom

Medikament	Phase	Publi- kations- jahr	Indikation	Endpunkt	Patienten- zahl	medianes Gesamtüberleben		Referenz
						Prüftherapie- gruppe	Vergleichs- gruppe	
Ipilimumab	III	2010	Zweitlinie, metastasiertes oder fortgeschrittenes Melanom	Gesamtüberleben	676	10 Monate (Ipilimumab + Vakzine)	6 Monate (Vakzine)	(5)
	III	2011	Erstlinie, metastasiertes oder fortgeschrittenes Melanom	Gesamtüberleben	502	11 Monate	9 Monate (DTIC)	(6)
Nivolumab	III	2015	metastasiertes Melanom ohne BRAF-Mutation	Gesamtüberleben	418	NE	14 Monate (DTIC)	(10)
	III	2015	Zweitlinie, fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Lunge	Gesamtüberleben	272	9 Monate	6 Monate (Docetaxel)	(20)
Nivolumab + Ipilimumab	III	2015	metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Melanom	Gesamtüberleben und PFS	945	NE PFS 12 Monate	NE PFS 3 bzw. 7 Monate (Ipilimumab, Nivolumab)	(16)
	III	2015	metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Melanom	Gesamtansprechen	142	NE	NE PFS 4 Monate (Ipilimumab)	(17)
Pembrolizumab	I	2014	Ipilimumab-refraktäres Melanom	Sicherheit und Wirksamkeit	173	NB	keine	(9)
	I	2014	metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Melanom	Sicherheit und Wirksamkeit	411	NE	keine	*
	I	2015	Zweitlinie, fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	Sicherheit und Wirksamkeit	495	12 Monate	keine	(20)
	III	2015	metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Melanom	Gesamtüberleben und PFS	834	NE	NE (Ipilimumab)	(18)

NB, nicht berichtet; NE, nicht erreicht, das heißt, zum Auswertungszeitpunkt der Studie überlebten mehr als die Hälfte der Patienten in der Therapiegruppe; PFS, progressionsfreies Überleben; DTIC, Dacarbazin; BRAF, „B-rapidly accelerated fibrosarcoma gene“

* Ribas A, et al.: Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). J Clin Oncol 2014; 32: Abstract LBA9000.

Nachdem in zwei Phase-III-Studien der CTLA-4-spezifische Antikörper Ipilimumab erstmals bei Patienten mit metastasiertem Melanom das Gesamtüberleben verbesserte, wurde das Präparat durch die European Medicines Agency (EMA) im August 2011 (Tabelle 1) zur Therapie des nichtresektablen oder metastasierten Melanoms zugelassen. Beide Studien konnten einen signifikanten Vorteil für Ipilimumab auf das Gesamtüberleben zeigen (10 versus 6 beziehungsweise 11 versus 9 Monate) (5, 6). Bei 2–17 % der Patienten wurden eine komplette Remissionen erreicht (8). Dem ist jedoch gegenüberzusetzen, dass über 50 % der Patienten an Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 litten:

- Grad 3: starke Nebenwirkungen, die die Hospitalisierung des Patienten erfordern
- Grad 4: lebensbedrohliche Nebenwirkung
- Grad 5: tödliche Nebenwirkung (e5).

Dazu zählen bei Ipilimumab Dermatitis, Kolitis, Hypophysitis und Uveitis (5).

Der erste gegen PD-1 gerichtete Antikörper Pembrolizumab wurde im September 2014 zur Therapie des fortge-

schrrittenen Melanoms nach vorhergehender Ipilimumab- und BRAF-Inhibitor-Therapie von der US Food and Drug Administration (FDA) in den USA zugelassen. Grundlage dafür waren zwei Studien, in denen 24–40 % der 584 Patienten auf den Wirkstoff ansprachen, noch bevor ein Überlebensvorteil nachgewiesen wurde (9) (Ribas A, et al.: Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients [pts] with melanoma [MEL]. J Clin Oncol 2014; 32: Abstract LBA9000). Die Zulassung in der Indikation fortgeschrittenes (nichtresezierbares oder metastasierendes) Melanom erfolgte in Deutschland am 17. Juli 2015. Nivolumab, ein weiterer gegen PD-1 gerichteter Antikörper, wurde im Dezember 2014 von der FDA zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms mit unzureichendem Ansprechen auf andere Medikamente zugelassen. Die Basis bildete eine Ansprechrate von 32 % in zwei Studien und ein gegenüber der Chemotherapie mit Dacarbazin verlängertes Überleben (1-Jahres-Gesamtüberleben von 73 % versus 42 % [10, 11]). Das mediane Gesamtüberleben wurde in der mit Nivolumab behandelten Gruppe zum Zeitpunkt der Publikation noch nicht erreicht. Auch Nivolumab

TABELLE 2

Studien mit Blinatumomab bei prä-B akuter lymphatischer Leukämie

Medikament	Phase	Publikationsjahr	Endpunkt	Patientenzahl	Ansprechrate (%)	medianes Gesamtüberleben (Monate)	Referenz
Blinatumomab	II	2011	Wirksamkeit	21	80	NB	(25)
	II	2014	Wirksamkeit	189	43	6	(26)
	II	2014	Wirksamkeit	36	69	10	(27)
	II	2014	Wirksamkeit	39	31	4	*1
	II	2014	Wirksamkeit	116	80	NB	*2

NB, nicht berichtet

*1 Gore L, et al.: Initial results from a phase 2 study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2014; 124: Abstract 3703.

*2 Goekbuget N, et al.: A confirmatory, single-arm, phase 2 study of Blinatumomab, a bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct, in patients with minimal residual disease B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 2014; 124: Abstract 379.

erhielt durch die europäische Zulassungsbehörde EMA die Zulassungsempfehlung. Damit ist mit der baldigen Zulassung für die Indikation des malignen Melanoms zu rechnen (Meldungen vom 22. Mai 2015). Die PD-1-Blockade scheint ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als die CTLA-4-Blockade mit Ipilimumab zu besitzen: 12 % Toxizitäten von Grad 3 und 4 für Nivolumab beziehungsweise 13 % für Pembrolizumab. Hier muss aber bemerkt werden, dass die höhergradigen Nebenwirkungen ähnlich häufig wie bei konventioneller Chemotherapie mit Dacarbazin (18 %) auftraten (12, 13).

Die PD-1-Blockade kann offenbar auch dann wirken, wenn die Patienten zuvor auf CTLA-4-Blockade nicht angesprochen haben oder refraktär geworden sind (9, 14, 15). In einer Studie fanden sich bei Patienten, die nicht auf Ipilimumab ansprachen, Hinweise auf ein nachfolgendes Ansprechen auf Nivolumab: 28 % Gesamtansprechrate auf Nivolumab nach Nichtansprechen auf Ipilimumab versus 40 % ohne Vorbehandlung mit Ipilimumab (e3). Die Autoren einer kürzlich veröffentlichte Phase-III-Studie, in der die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab mit der jeweiligen Monotherapie verglichen wurde, zeigten einen Vorteil im progressionsfreien Überleben bei Patienten, die mit der Kombination behandelt worden sind: 11,5 Monate für die Kombinationstherapie versus 2,9 beziehungsweise 6,9 Monate für die Monotherapien. Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse deutet darauf hin, dass diese Ergebnisse aber nur auf Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren zutreffen. Für Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren bietet die Kombination keinen Vorteil gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab (16). Bisher sind für diese Studie nur die Daten zum progressionsfreien Überleben veröffentlicht. Die Kombination scheint auch die Toxizitäten zu potenzieren, da 55 % der Patienten Toxizitäten von Grad 3 und 4 erlitten. Dahingegen traten diese Art der Nebenwirkungen nur bei 16–27 % der Betroffenen, die eine Monotherapie mit Nivolumab beziehungsweise Ipilimumab erhielten, auf. Die Daten werden unterstützt durch eine weitere randomisierte Studie, in der die Kombination und die Monotherapie mit Ipilimumab gegenübergestellt wurden: Auch hier überzeugte die

Kombination in Hinblick auf das mediane progressionsfreie Überleben (nicht erreicht versus 4,4 Monate). Die Nebenwirkungsrate war mit 54 % beziehungsweise 24 % Toxizitäten von Grad 3 und 4 ähnlich wie bei der erstgenannten Studie (17). Es bleibt abzuwarten, ob sich das verbesserte Ansprechen – zum Preis deutlich höherer Toxizitäten – auch auf das Gesamtüberleben auswirken wird.

Es stellt sich die Frage, ob es Wirksamkeitsunterschiede zwischen der CTLA-4- und PD-1-Blockade beim malignen Melanom gibt. Die oben angeführte Studie deutet darauf hin, dass Nivolumab gegenüber Ipilimumab überlegen ist, zumindest in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (6,9 versus 2,9 Monate [16]). In einer weiteren Phase-III-Studie wurde Pembrolizumab mit Ipilimumab verglichen und eine 1-Jahresüberlebensrate von 74 % versus 58 % ermittelt. Demnach deutete sich auch hier ein Vorteil von Pembrolizumab an (18). Ob eine PD-1-Blockade den Vorzug in der Erstlinientherapie gegenüber einer CTLA-4-Blockade mit Ipilimumab erhalten wird, muss noch durch eine Verbesserung der medianen Überlebensraten belegt werden.

Im März dieses Jahres wurde von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab zur Therapie des therapierefraktären metastasierten Plattenepithelkarzinom der Lunge zugelassen. Die Basis bildete eine Phase-III-Studie an 272 Patienten, die 1:1 zur Therapie mit Nivolumab oder Docetaxel randomisiert wurden. Die Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem in einer Interimsanalyse festgestellt wurde, dass der primäre Endpunkte mit einem Vorteil im Gesamtüberleben von 3 Monaten erreicht wurde: Das mediane Überleben betrug 9,2 Monate bei Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, versus 6,0 Monate bei denjenigen, die Docetaxel erhielten (19). Die Zulassung in Deutschland in dieser Indikation erfolgte am 20. Juli 2015. Auch der Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab besitzt eine Aktivität in der Entität des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC): 495 Patienten wurden mit Pembrolizumab behandelt. Die Ansprechrate (partiell oder komplett) lag bei 19 % und das mediane Gesamtüberleben bei 12 Monaten (20). In dieser einarmigen Phase-I-Studie,

TABELLE 3

Studien mit CD19-CAR-T-Zell-Therapie bei CD19-exprimierender prä-B akuter lymphatischer Leukämie

Zellpräparat	Phase	Publikations-jahr	Indikation	Endpunkt	Patientenzahl	Ansprechrate (%)	medanes Gesamtüberleben (Monate)	Referenzen
CTL019	I/IIA	2014	CD19 exprimierende ALL	Sicherheit und Machbarkeit	30	90 (CR)	NE	(22)
	I	2011	CLL	Sicherheit und Machbarkeit	3	66 (CR)	NE	(e11)
	II	2014	CLL	Dosisfindung	26	35	NE	*1
FMC63	II	2013	CD19 exprimierende B-Zellmalignome	Machbarkeit	10	30	NE	(e12)
	I	2015	CD19 exprimierende ALL	Sicherheit und Dosisfindung	21	60 (CR)	NE	(e13)
	II	2015	CD19 exprimierende B-Zellmalignome	Machbarkeit und Wirksamkeit	15	80	NE	(23)
MSK-CD19	I	2014	CD19 exprimierende ALL	Sicherheit und Machbarkeit	16	88 (CR)	NE	(e14)
MSK-CD19	I	2014	rezidivierende ALL	Sicherheit und Machbarkeit	4	50 (CR)	NE	*2
NA	I	2013	CD19 exprimierende B-Zellmalignome	Sicherheit und Machbarkeit	8	33	NE	(e15)

*1 Porter DL, et al.: Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed, refractory CLL. Blood 2014; 124: Abstract 1982.

*2 Curran KJ, et al.: Chimeric antigen receptor (CAR) T cells targeting the CD19 antigen for the treatment of pediatric relapsed B cell ALL. Blood 2014; 124: Abstract 3716. CAR, chimärer Antigenrezeptor; ALL, akute lymphatische Leukämie; CLL, chronische lymphatische Leukämie; CD, „cluster of differentiation“; CR, „complete response“ (Rate kompletten Ansprechens); NA, nicht anwendbar; NE, nicht erreicht

das heißt ohne die Berücksichtigung einer Kontrollgruppe, sprachen Patienten mit hoher PD-L1-Expression besser auf den Anti-PD-1-Antikörper an. Abzuwarten bleibt, ob eine randomisierte Studie einen ähnlichen Vorteil gegenüber einer Chemotherapie belegen kann.

Aktuell wird untersucht, ob auch andere Tumorerkrankungen wie das therapierefraktäre Hodgkin-Lymphom (e6), das Nierenzellkarzinom (Hammers HJ, et al.: A phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2015; suppl; Abstract TPS4578) und das metastasierte Blasenkarzinom (e7) auf „checkpoint“-Inhibitoren ansprechen (e6).

Bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper

Die Aktivierung von T-Zellen wird über das Oberflächenprotein CD3, das Teil des T-Zellrezeptors ist, vermittelt. Wenn ein aktivierender Anti-CD3-Antikörper an eine T-Zelle bindet, kann eine spezifische Antigenerkennung imitiert werden. Um diesen Vorgang therapeutisch zu nutzen, wurden bispezifische Antikörper, die neben CD3 auf der T-Zelle ein zweites Antigen auf der Oberfläche der Tumorzelle erkennen, entwickelt. Damit wird eine beliebige T-Zelle mit der Tumorzelle in Kontakt gebracht und aktiviert, woraus die Degranulation der T-Zelle und eine Lyse der Tumorzelle resultieren (e8).

Die Wahl eines kleineren Antikörperformats mit kürzerer Halbwertszeit und besserer Gewebepenetration ermöglichte

die systemische Applikation bispezifischer Antikörperderivate mit hoher Wirksamkeit. Diese modifizierten Antikörper werden als „bispecific T-cell engagers“ bezeichnet. Im Dezember 2014 ließ die FDA Blinatumomab, den ersten Vertreter mit einer Spezifität gegen CD3 auf T-Zellen und CD19 auf lymphatischen Leukämiezellen, zur Therapie der refraktären beziehungsweise rezidivierten Philadelphia-Chromosom-negativen prä-B akuten lymphatischen Leukämie (prä-B-ALL) zu. Grundlage war eine Rate von 43 % kompletter Remissionen in einer Phase-II-Studie mit 189 Patienten (Tabelle 2) (Goekbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al.: A confirmatory, single-arm, phase 2 study of Blinatumomab, a bispecific T-cell engager [BiTE] antibody construct, in patients with minimal residual disease B-precursor acute lymphoblastic leukemia [ALL]. Blood 2014; 124: Abstract 379). Dieser Endpunkt wurde von der FDA als zulassungsrelevant akzeptiert, da Patienten mit refraktärer prä-B-ALL eine infauste Prognose haben und zudem die Entität eine seltene Erkrankung ist (e9). Gleichzeitig forderte die Zulassungsbehörde, dass in weiteren Studien geprüft werden muss, ob sich die hohe Ansprechrate auch auf die Gesamtüberlebenszeit auswirkt. Das Zulassungsverfahren bei der EMA wurde eingeleitet. Der Wirkung sind allerdings Toxizitäten von Grad 3 bis 5 gegenüberzustellen, die mit einer Häufigkeit von 83 % auftreten. Dazu zählen überwiegend hämatologische (Neutro- und Thrombozytopenie sowie Anämie) und neurologische Nebenwirkungen, von denen die Mehrzahl vermutlich immunvermittelt sind. Daten einer Phase-I-Studie und Ergebnisse einer laufenden Phase-

II-Studie bei Patienten mit CD19-positivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom deuten auf Ansprechraten von 43 % auch bei dieser Indikation hin (21) (Viardot A, et al.: Treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with the bispecific T-cell engager [BiTE] antibody construct blinatumomab: primary analysis results from an open-label, phase 2 study. Blood 2014; 124: Abstract 4460).

Adoptive Zelltherapien mit chimären Antigenrezeptor (CAR)-transduzierten T-Zellen

Eine weitere Möglichkeit, T-Zellen therapeutisch zu nutzen, ist deren Ex-vivo-Manipulation durch gentechnische Modifikation mittels viralem Gentransfer. Beliebige T-Zellen aus dem peripheren Blut können durch den Einbau des Gens für einen chimären Antigenrezeptor tumorspezifisch verändert werden. Ein solcher chimärer Rezeptor entsteht durch die Fusion der Antigen-bindenden Anteile eines Antikörpers mit Signalkomponenten des T-Zell-Rezeptorkomplexes (e10). Trifft der Rezeptor auf das von ihm erkannte Antigen, wird die T-Zelle aktiviert und lysiert die Antigen-tragende Zelle (e10).

Klinisch am weitesten fortgeschritten ist die Verwendung der Zielstruktur CD19, ein B-Zellantigen, das von den meisten B-Zell-Malignomen exprimiert wird. Mehrere mit Anti-CD19-CAR ausgestattete T-Zelltherapien erhielten 2014 von der FDA die „breakthrough therapy designation“ für die Behandlung der refraktären oder rezidivierenden prä-B-ALL. Dadurch wird ein beschleunigtes Zulassungsverfahren ermöglicht. Die T-Zell-Therapien erzielten eine hohe Rate an kompletten Remissionen (30–90 %) (Tabelle 3) bei zum Teil mehrfach vortherapierten Patienten (22, 23). Ob sich diese Ergebnisse aus Phase-I- und -II-Studien an größeren Patientenkollektiven bestätigen lassen und zu einem verlängerten Überleben führen, muss noch gezeigt werden.

Chancen und Gefahren

Das therapeutische Armamentarium der Onkologie wird durch drei „checkpoint“-Inhibitoren und ein bispezifisches Antikörperderivat, die zur Therapie einzelner Tumorerkrankungen zugelassen wurden, erweitert. Somit wird die T-Zelle als neue therapeutische Zielstruktur etabliert. Ipilimumab und Nivolumab wurden aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils der therapierten Patientengruppe auf den Markt gebracht. Grundlage für die Zulassung von Pembrolizumab und Blinatumomab sind die Ansprechraten. Deren Bedeutung für das Gesamtüberleben muss noch bestätigt werden.

Die genannten Immuntherapien sind mit zum Teil schweren Nebenwirkungen, die überwiegend durch die nichttumorergerichtete Aktivierung des Immunsystems zu erklären sind, behaftet. Die neuen Nebenwirkungsspektren erfordern besondere Aufmerksamkeit vom behandelnden Arzt und entsprechende therapeutische Maßnahmen (24). Aus diesem Grund werden die nebenwirkungsintensiven Therapien wohl spezialisierten stationären oder ambulanten Zentren vorbehalten bleiben.

Dem Nutzen der neuen Immuntherapien für den Patienten sind auch die Therapiekosten gegenüberzustellen. Die Kosten einer Standardbehandlung mit Ipilimumab (vier Gaben) liegen bei einem Patienten mit einem Gewicht von

70 kg derzeit bei 83 576 Euro (Stand Januar 2015). Die Preise für die neueren Präparate stehen gegenwärtig noch nicht fest, dürften sich aber in ähnlicher Größenordnung bewegen. Die Jahrestherapiekosten liegen somit in einem vergleichbaren Bereich wie bei neueren Tyrosinkinase-Inhibitoren, zum Beispiel kostet die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Ponatinib 77 830 Euro pro Jahr. In Anbetracht steigender Ausgaben im Gesundheitswesen im Allgemeinen und bei den Medikationskosten im Speziellen wird verstärkt eine Diskussion bezüglich der Kosten-Nutzen-Relation bei neuen Pharmakotherapien geführt werden müssen. Insbesondere vor dem Hintergrund schwerer Nebenwirkungen stellt sich die Frage, wie die Lebensverlängerung im Kontext der Lebensqualität der Patienten evaluiert wird. Hier muss die quantitative Lebenszeitverlängerung im Hinblick auf eine eventuelle Einschränkung der Lebensqualität durch die Therapie bewertet werden (Qualitätskorrigierte Lebensjahre, QALY). Dies ist integraler Bestandteil des Arzneimittelbewertungsverfahrens in Deutschland. Ein entsprechendes Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) war für Ipilimumab geführt worden. Ipilimumab wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen als Medikament mit einem erheblichen Zusatznutzen eingestuft. Das entsprechende Verfahren für Nivolumab wurde am 15. Juli 2015 eröffnet, für Pembrolizumab und Blinatumomab stehen diese noch aus.

Fazit und Ausblick

Fortschritte der Tumorimmunologie des 20. Jahrhunderts haben die Grundlagen gelegt, die jetzt in Form neuer Immuntherapien Früchte tragen. Allen drei erfolgreichen neuen Strategien – „checkpoint“-Inhibitoren, bispezifische Antikörper-Derivate und adoptive CAR-unterstützte T-Zelltherapie – ist als Endstrecke die aktivierte T-Zelle mit Tumorzellerkennung gemeinsam. Patienten und behandelnde Ärzte müssen berücksichtigen, dass Immuntherapien ein neues Spektrum an Nebenwirkungen mit sich bringen, und sowohl Nutzen als auch Risiken sorgfältig abwägen.

KERNAUSSAGEN

- Der Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab verlängern das mediane Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom um 2 bis 4 Monate.
- Nivolumab verlängert das mediane Überleben von Patienten mit inoperablem Plattenepithelkarzinom der Lunge um 3 Monate.
- Der Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab ist bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom wirksam.
- Das bispezifische, T-Zell-rekrutierende Antikörperderivat Blinatumomab ist bei Patienten mit therapierefraktärer prä-B akuter lymphatischer Leukämie (prä-B-ALL) wirksam.
- Die beschriebenen T-Zell-aktivierenden Strategien zeigen charakteristische, zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen, die sich von denen bei konventionellen Chemotherapien unterscheiden.

Widmung

Die Autoren widmen diese Übersichtsarbeit Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Peter C. Scriba zum 80. Geburtstag.

Danksagung

Sebastian Kobold, Max Schnurr, Marion Subklewe und Stefan Endres werden unterstützt vom internationalen Doktorandenprogramm "I-Target: Immunotargeting of Cancer" (gefördert vom Elitenetzwerk Bayern), vom Bayerischen Immuntherapie-Netzwerk BayImmuNet (finanziert vom Bayerischen Staatsministerium für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst) und von Immutrain (Marie-Slodowska Innovative Training Network des Horizon 2020 Programmes der EU).

Sebastian Kobold und Stefan Endres werden zudem unterstützt von der Melanoma Research Alliance, Washington D.C., der Deutschen Krebshilfe, der Wilhelm-Sander-Stiftung, dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) und der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung. Marion Subklewe wird unterstützt vom Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK).

Stefan Endres, Max Schnurr, Peter Duewell und Simon Rothenfusser erhalten Unterstützung von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG AN 801/2-1, DFG SCHN 664/3-2, DFG SCHN 664/5-1, SFB1123 und DFG RO 2525/5-1).

Interessenkonflikt

Prof. Subklewe bekam Berater- und Vortragshonorare sowie Studienunterstützung (Drittmittel) von der Firma Amgen.

Prof. Rothenfusser, Prof. Schnurr und Prof. Endres bekommen Studienunterstützung (Drittmittel) von der Firma Sanofi.

PD Dr. Kobold und Prof. Endres erhielten Studienunterstützung von der 4SC AG. Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 17. 4. 2015, revidierte Fassung angenommen: 2. 9. 2015

LITERATUR

1. Mellman I, Coukos G, Dranoff G: Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480: 480–9.
2. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, et al.: Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol* 2006; 17: 563–70.
3. Cheson BD, Leonard JP: Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 613–26.
4. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ: Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 278–87.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–23.
6. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–26.
7. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD: Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015.
8. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, et al.: CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2039–47.
9. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al.: Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384: 1109–17.
10. Robert C, Long GV, Brady B, et al.: Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320–30.
11. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al.: Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1020–30.
12. Robert C, Long GV, Brady B, et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320–30.
13. Hamid O, Robert C, Daud A, et al.: Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134–44.

14. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443–54.
15. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375–84.
16. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al.: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34.
17. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al.: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2006–17.
18. Robert C, Schachter J, Long GV, et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521–32.
19. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–35.
20. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al.: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018–28.
21. Bargou R, Leo E, Zugmaier G, et al.: Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science* 2008; 321: 974–7.
22. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al.: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507–17.
23. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al.: Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015; 33: 540–9.
24. Teplý BA, Lipsón EJ: Identification and management of toxicities from immune checkpoint-blocking drugs. *Oncology* 2014; 28, 3: 30–8.
25. Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al.: Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2493–8.
26. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al.: Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 57–66.
27. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al.: Phase II Trial of the Anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4134–40.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. Sebastian Kobold
 Abteilung für Klinische Pharmakologie
 Medizinische Klinik und Poliklinik IV
 Klinikum der Universität München
 Lindwurmstraße 2a, 80337 München
 Sebastian.kobold@med.uni-muenchen.de

Zitierweise

Kobold S, Duewell P, Schnurr M, Subklewe M, Rothenfusser S, Endres S: Immunotherapy in tumor-activated T cells as a new treatment modality. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 809–15.
 DOI: 10.3238/arztebl.2015.0809

@ The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4815 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Immuntherapie von Tumoren

Aktivierte T-Zellen als neues Behandlungsprinzip

Sebastian Kobold, Peter Duewelle, Max Schnurr, Marion Subklewe,
Simon Rothenfusser, Stefan Endres

Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 809–15. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0809

eLITERATUR

- e1. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, et al.: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9th edition. In: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (eds.): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut 2013.
- e2. Chabner BA, Roberts TG, Jr.: Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 65–72.
- e3. van Elsas A, Hurwitz AA, Allison JP: Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. *J Exp Med* 1999; 190: 355–66.
- e4. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N: Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12293–7.
- e5. Seegenschmiedt MH, Müller RP, Höffken K, et al.: [Common Toxicity Criteria (CTC): a new system for documentation of side-effects in oncology]. *Dtsch Arztebl* 1999; 96: A-489–95.
- e6. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 311–9.
- e7. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al.: MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515: 558–62.
- e8. Baeuerle PA, Reinhardt C: Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res* 2009; 69: 4941–4.
- e9. Deisseroth A: Clinical review. www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/nda/2014/125557Orig1s000MedR.pdf (last accessed 14 August 2015).
- e10. Kalos M, June CH: Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology. *Immunity* 2013; 39: 49–60.
- e11. Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al.: T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011; 3: 95ra73.
- e12. Kochenderfer JN, Dudley ME, Carpenter RO, et al.: Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013; 122: 4129–39.
- e13. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al.: T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 7: 517–28.
- e14. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al.: Efficacy and toxicity management of 19–28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014; 6: 224ra25.
- e15. Cruz CR, Micklethwaite KP, Savoldo B, et al.: Infusion of donor-derived CD19-redirected virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase 1 study. *Blood* 2013; 122: 2965–73.