



CAR-T-Zell-Therapie

Arzneimittel in der Diskussion

Zulassung



Aus Expertensicht

Andreas Neubauer, Marburg

Arzneimitteltherapie 2019;37:69–72.

Die Bedeutung der Immuntherapie in der Onkologie wurde spätestens durch die Verleihung des Medizin-nobelpreises 2018 an James Allison und Tasuko Honjo auch für die Öffentlichkeit sichtbar. Die beiden haben Moleküle entdeckt, mithilfe derer sich das Immunsystem bei Tumorpatienten inaktiviert. Gegen diese beiden Moleküle wurden Antikörper entwickelt, die teilweise – zum Beispiel beim malignen Melanom oder nichtkleinzelligen Lungenkarzinom – einen großen Fortschritt in die Therapie gebracht haben.

CAR-T-Zellen greifen vollkommen anders in die immun-onkologische Therapie ein. Die Abkürzung CAR-T-Zellen steht dabei für „chimeric antigen receptor modified“-T-Zellen. Erstmals wurde über solche in den 1980er Jahren von einer israelischen Arbeitsgruppe berichtet [1]. Das Prinzip der CAR-T-Zell-Therapie basiert auf genmodifizierten autologen T-Zellen, in denen durch ein Lenti-virales Konstrukt zum Beispiel ein Antikörper gegen das auf allen B-Zellen exprimierte CD19 zur Expression kommt. Somit wird dieser T-Zelle unabhängig vom Haupthistokompatibilitäts-komplex MHC die Möglichkeit gegeben, Leukämiezellen, die das entsprechende CD19-Epitop tragen, zu erkennen, zu attackieren und schließlich zu lysieren.

Die ersten klinischen Studien mit CAR-T-Zellen waren gegen solide Tumoren gerichtet [2, 3]. Aus verschiedenen Gründen waren diese Studien alle negativ. Der beeindruckende Erfolg der CAR-T-Zell-Therapie kam erst, als man sich Antigenen widmete, die bei hämatologischen Systemerkrankungen eine führende Rolle spielen, wie zum Beispiel das CD19-Antigen. CD19 ist auf den meisten B-Zellen exprimiert. Es ist daher geeignet, Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und Patienten mit B-Zell-Lymphomen (B-NHL) zu behandeln. Die beiden zugelassenen CAR-T-Zell-Produkte haben sich genau hier platziert.

Normalerweise ist der Therapieansatz bei Vorläufer-B-ALL und auch bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen kurativ, und viele bis die meisten Patienten mit diesen Erkrankungen können mittels konventioneller Therapie geheilt werden. Therapie-refraktäre akute lymphatische Leukämien haben eine desaströse Prognose (wenige Wochen), Therapie-refraktäre diffuse großzellige B-Zell-Lymphome

ebenso (Monate). Hiermit definiert sich der „medical need“. Ganz besonders bedrückt natürlich, wenn die an sich kurativ angehbare Vorläufer-B-ALL bei einem Kind auftritt und therapierefraktär wird.

Eine der ersten Patientinnen, die mit einem CAR-T behandelt wurde, war das Kind Emily Whitehead. Ihre Behandlung hat Furore gemacht und gezeigt, dass CAR-T-Zellen einen kurativen Ansatz bergen. Die zwei Studien, die zu besprechen sind, betreffen allerdings Erwachsene mit diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen. Zwei Studien wurden Ende 2017 vorgelegt, beide im New England Journal of Medicine [4, 6]. Die Patientenkollektive in den beiden Studien unterschieden sich, gleichwohl wurden trotz unterschiedlicher CAR-T-Zell-Konstrukte ähnliche Ergebnisse erzielt.

Axicabtagen Ciloleucel (Axi-Cel)

Beginnen wir alphabetisch mit Neelapu et al. [4]. Neelapu et al. führten eine Multizenter-Phase-II-Studie mit dem NIH/Kite/Gilead CART (Axi-Cel) durch. Es wurden 111 Patienten mit rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-NHL behandelt. Da nach der Entnahme der autologen T-Zellen zur *Ex-vivo*-Behandlung keine Brückentherapie zugelassen war, mussten die Patienten zum Zeitpunkt der Entnahme stabil sein. Von den 111 rekrutierten Patienten wurde Axi-Cel erfolgreich für 110 (99 %) hergestellt und 101 (91 %) verabreicht. Die objektive Ansprechrate betrug 82 % und die Komplett-Remissions(CR)-Rate lag bei 54 %. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten befanden sich 42 % der Patienten weiterhin in Remission, 40 % sogar weiterhin in einer CR. Das progressionsfreie Überleben ist in **Abbildung 1** dargestellt. Die Gesamtüberlebensrate nach 18 Monaten betrug 52 %. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit Grad 3 oder höher während der Behandlung waren Neutropenie (bei 78 % der Patienten), Anämie (bei 43 %) und Thrombozytopenie (bei 38 %). Eine der wesentlichen Komplikationen

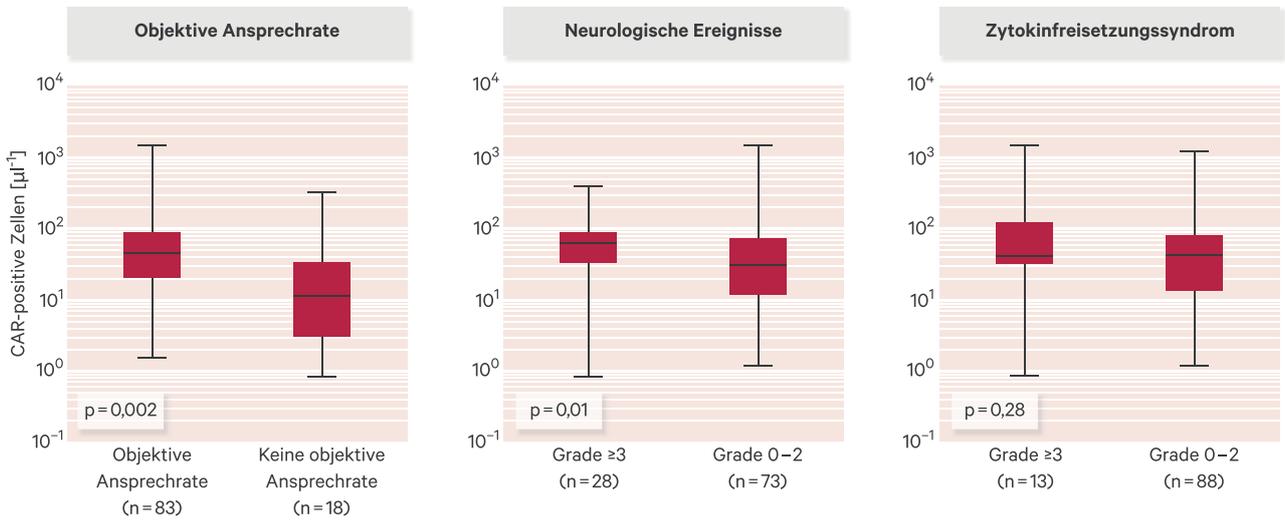
Prof. Dr. med. Andreas Neubauer, Zentrum Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Philipps Universität Marburg, und Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, E-Mail: sekretariat.onkologie@uk-gm.de



Patienten unter Risiko	108	101	90	71	61	58	52	50	49	49	47	47	34	21	20	12	6	6	4	3	3	3	3	3	1	0
------------------------	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Abb. 1. Progressionsfreies Überleben nach CAR-T-Zell-Therapie bei rezidierten/refraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen (mod. nach [4])

a Abhängigkeit von CAR-T-Zelldichte und klinischem Outcome



b Serumbiomarker (mit neurologischen Ereignissen assoziiert)

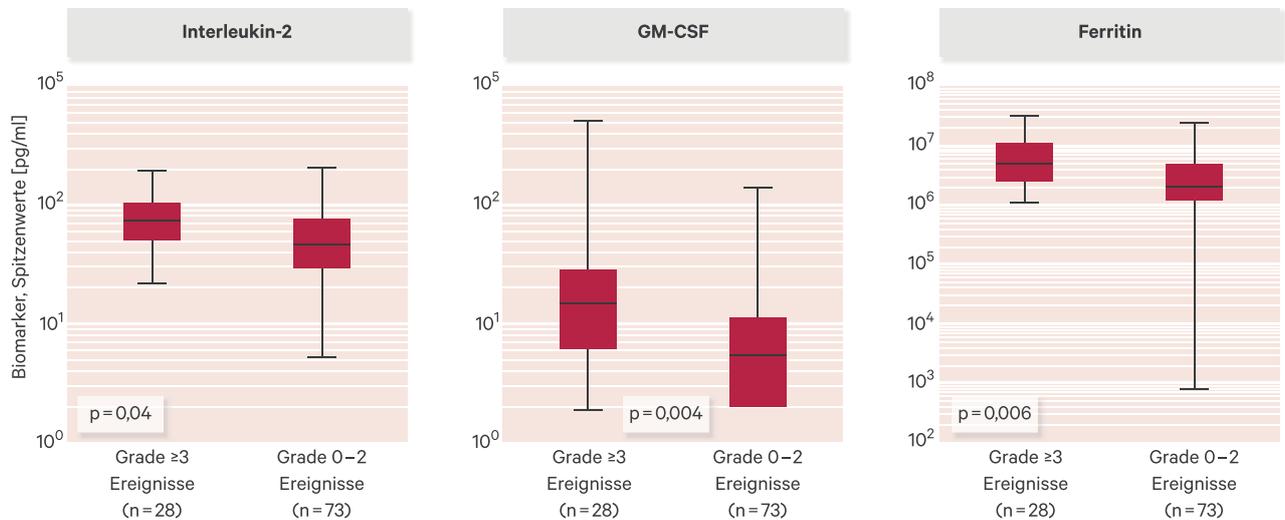
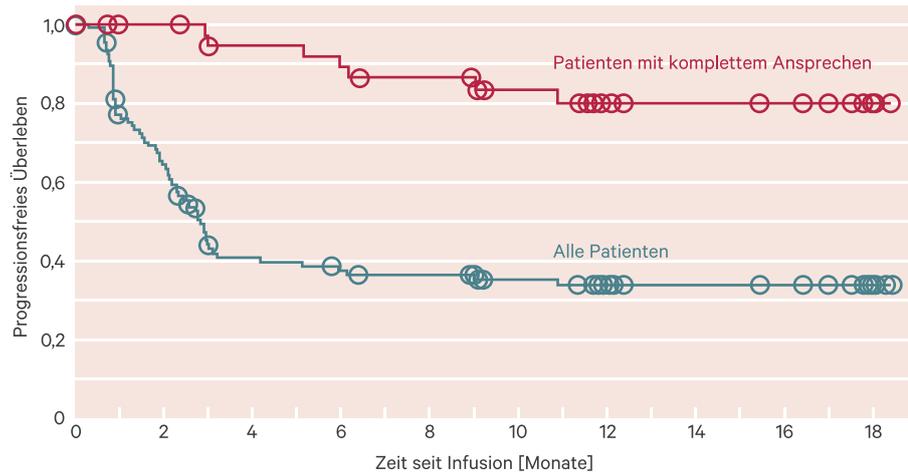


Abb. 2. Abhängigkeit des klinischen Outcomes von der CAR-T-Zell-Dichte (a) und Biomarker für Wirksamkeit und Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie (b); mod. nach [4])

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de



Patienten unter Risiko	
Patienten mit komplettem Ansprechen	40 39 39 36 35 35 33 31 31 29 24 23 15 9 9 9 8 7 2
Alle Patienten	111 65 38 34 32 25 16 10 9 3

Abb. 3. Progressionsfreies Überleben der 111 Patienten, die die CAR-T-Zell-Therapie erhalten hatten. 40 % der 93 Patienten, die evaluierbar waren, kamen in Komplettemission (rote Kurve; mod. nach [5]).

der CAR-T-Zell-Therapie stellt das Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) dar. Das Zytokinfreisetzungssyndrom der Grade 3 oder höher und neurologische Ereignisse traten bei 13 % bzw. 28 % der Patienten auf. Drei der Patienten starben während der Behandlung. Es handelt sich also um keine einfache Behandlung, es ist eine komplexe Therapie. Daher haben die Zulassungsbehörden spezielle Restriktionen für die behandelnden Zentren erlassen, wie das Handling der CAR-T-Zellen, Umgang und Dokumentation der Nebenwirkungen, Dokumentation des langfristigen Verlaufs etc. In dieser Arbeit waren übrigens höhere CAR-T-Zell-Spiegel im Blut mit einer Remission assoziiert.

Abbildung 2 zeigt, dass neurologische Ereignisse ebenfalls mit der CAR-T-Zell-Dichte assoziiert waren, nicht aber das Zytokinfreisetzungssyndrom. Ob man die untersuchten Marker lösliches IL-2, GM-CSF oder Ferritin präemptiv einsetzt? Vermutlich nicht.

Tisagenlecleucel

In der zweiten, von Schuster et al durchgeführten Studie [6], ebenfalls bei aggressiver refraktärer und rezidivierter (r/r) B-NHL, wurde ein anderer CD19-spezifischen CAR-T-Klon untersucht. Es wird über 28 Patienten mit B-NHL berichtet. 14 dieser Patienten wiesen ein r/r diffuses großzelliges B-NHL auf. Sechs von ihnen zeigten eine CR. Die meisten Patienten blieben im Verlauf in Remission. Es handelt sich um eine Pilotstudie, der andere Teil der Patienten hatte ein folliculäres B-NHL. Obwohl die Zahl der Patienten deutlich geringer war, sind die Ergebnisse vergleichbar mit der Studie von Neelapu et al.

Das kürzlich im Januar 2019 veröffentlichte Update der Studie an 111 bzw. 93 Patienten mit r/r diffusen großzelligem B-NHL ist nun deutlich größer aufgestellt [5] (Abb. 3). Es bestätigt die Ergebnisse der Pilotstudie [6] sowie die von Neelapu et al. [4]. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hier bei den 93 Patienten 14 Monate. Die Responderate lag bei 52 % (95%-Konfidenzintervall 41–62); 40 % der Patienten wiesen eine CR auf und 12 % eine partielle Remission (PR). Das rezidivfreie Überleben betrug 65 %.

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen der Grade 3 oder 4 gehörten ebenfalls das Zytokinfreisetzungssyndrom (22 %), neurologische Ereignisse (12 %), Zytopenien, die länger als 28 Tage andauerten (32 %), Infektionen (20 %) und febrile Neutropenien (14 %). Drei Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach Infusion an einem Progress der Grunderkrankung. Keine Todesfälle wurden auf Tisagenlecleucel, das Zytokinfreisetzungssyndrom oder das Hirnödeme zurückgeführt. Was Biomarker anbetraf, fanden sich keine Unterschiede in den Non-Respondern versus Patienten mit gutem Ansprechen (PD1; PDL1, auch CD19-Expression und andere).

Fazit

CAR-T-Zellen, gerichtet gegen CD19, haben dieser neuartigen und aufwendigen, maximal personalisierten Therapie den Durchbruch verschafft und man fragt sich, warum dem Entdecker der CAR-T-Zellen, Zelig Eshhar, nicht ebenfalls der Nobelpreis zuerkannt wurde. Die klinischen Daten sind beeindruckend, insbesondere beim diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom, wo selbst therapierefraktäre Patienten mit dieser Behandlung eine ca. 45- bis 50 %ige Langzeitre-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

missionschance bekommen. Die Behandlung ist toxisch. Daher darf sie nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Obwohl bisher noch keine randomisierten Phase-II/III-Studien publiziert wurden, kann man eindeutig von einem „treatment change“ sprechen. Über die Kosten muss an anderer Stelle gesprochen werden.

Interessenkonflikterklärung

AN gibt an, Honorare für Stellungnahmen oder Vorträge von Gilead erhalten zu haben, die für die Forschung gespendet wurden.

CAR T-cell therapy

CAR T-cell therapy is a completely new type of immunotherapy. The clinical data are impressive, especially in diffuse large B-cell lymphoma, where even treatment-refractory patients will get a 45 to 50% chance of long-term remission with this treatment. The treatment is toxic. Therefore, it may only be performed in specialized centers.

Key words: axicabtagene ciloleucel; CAR T-cell therapy; diffuse large B-cell lymphoma; tisagenlecleucel

Literatur

1. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:10024–8.
2. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. Clin Cancer Res 2006;12:6106–15.
3. Lamers CHJ, Sleijfer S, Vulto AG, Kruit WHJ, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous t-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: First clinical experience. J Clin Oncol 2006;24:e20–2.



Prof. Dr. med. Andreas Neubauer ist Direktor der Klinik für Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Immunologie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg und Professor für Innere Medizin an der Philipps Universität Marburg. Wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Genetik myeloischer Leukämien, die Molekularbiologie der Resistenz und die Rolle der Helicobacter pylori-Infektion bei Magenlymphomen.

4. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377:2531–44.
5. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2019;380:45–56.
6. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, et al. Chimeric antigen receptor t cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 2017;377:2545–54.



Zertifizierte Fortbildung online

Möchten Sie unsere zertifizierte Fortbildung zum Thema machen? Die Fragen (s. folgende Seite) können Sie online bis zum 15. April 2019 beantworten unter www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Auflösung in Heft 5/2019

Auflösung aus Heft 12/2018: 1B, 2D, 3A, 4C, 5B, 6A, 7C, 8A, 9B, 10D

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2018/334; 1.1.2019–15.1.2020) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Weitere Informationen unter www.arzneimitteltherapie.de.





CAR-T-Zell-Therapie: Axicabtagen Ciloleucel & Tisagenlecleucel

Fragen zum Thema

1. **Die CAR(Chimeric antigen receptor modified)-T-Zell-Therapie ...**
 - A. richtet sich gegen CD25
 - B. basiert auf genmodifizierten autologen T-Zellen
 - C. wurde anfangs bei soliden Tumoren zugelassen
 - D. wirkt abhängig vom Haupthistokompatibilitätskomplex MHC
2. **Axicabtagen Ciloleucel ist derzeit zugelassen zur Therapie von ...**
 - A. diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-Zell-ALL)
 - B. akuter myeloischer Leukämie (AML) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL)
 - C. PMBCL und B-Zell-ALL
 - D. DLBCL und PMBCL
3. **Axicabtagen Ciloleucel. Welche Aussage ist falsch?**
 - A. Die Behandlung darf nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden
 - B. Das Arzneimittel beruht auf der Modifikation von T-Lymphozyten aus dem Blut fremder Spender
 - C. Das Arzneimittel ist seit August 2018 in Europa zugelassen
 - D. Das Arzneimittel hat derzeit Orphan-Drug-Status
4. **Phase-II-Studie ZUMA. Was ist falsch?**
 - A. ZUMA war eine randomisierte Parallelgruppenstudie
 - B. Die objektive Ansprechrage betrug 82 %
 - C. Die Komplettremissionsrate lag bei 54 %
 - D. 101 Patienten erhielten letztendlich die CAR-T-Zellen infundiert
5. **Welche Aussage ist falsch? Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Therapie ...**
 - A. für Kinder und Jugendliche mit refraktärer B-Zell-ALL
 - B. für junge Erwachsene bis 25 Jahre mit rezidivierender B-Zell-ALL
 - C. des DLBCL bei Erwachsenen
 - D. des PMBCL bei Erwachsenen
6. **Tisagenlecleucel. Welche Aussage ist falsch?**
 - A. Es kann zu neurologischen Ereignissen wie Krampfanfällen, Aphasie und Sprachstörungen kommen
 - B. Die Behandlung darf nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden
 - C. Tisagenlecleucel ist seit August 2018 in Europa zugelassen
 - D. In der Phase-III-Studie erhielten bereits 200 Patienten den Wirkstoff
7. **Studie ELIANA. Welche Aussage ist falsch?**
 - A. Es handelt sich um eine einarmige Phase-II-Studie
 - B. Von 107 Patienten erhielten 75 Tisagenlecleucel
 - C. Die Gesamtremissionsrate betrug 81 %
 - D. Es konnte nicht gezeigt werden, dass eine einzige Infusion mit Tisagenlecleucel für eine Remission und lange Persistenz der CAR-Zellen ausreicht
8. **Welche Aussage ist falsch? Das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) ...**
 - A. ist in der Regel nicht lebensbedrohlich
 - B. wird ausgelöst durch Interleukine, TNF- α und IFN- γ
 - C. tritt häufig nach Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion auf
 - D. tritt häufig nach Tisagenlecleucel-Infusion auf
9. **Welche Aussage zum CRS ist falsch?**
 - A. Symptome sind u. a. hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Hypoxie
 - B. Die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen ist nicht mit dem CRS assoziiert
 - C. Das CRS kann mit Tocilizumab behandelt werden
 - D. Das CRS kann mit Glucocorticoiden behandelt werden
10. **Dosierung und Handhabung von Tisagenlecleucel. Welche Aussage ist falsch?**
 - A. Vor der Tisagenlecleucel-Infusion sollte eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor Infusion > 1000 Zellen/ μl beträgt
 - B. Patienten sollten 30 bis 60 Minuten vor der Infusion Paracetamol und Diphenhydramin (oder ein anderes H₁-Antihistaminikum) erhalten
 - C. Für Patienten über 65 Jahren sollte die Dosis reduziert werden
 - D. Das Präparat sollte innerhalb von 30 Minuten nach dem Auftauen infundiert werden