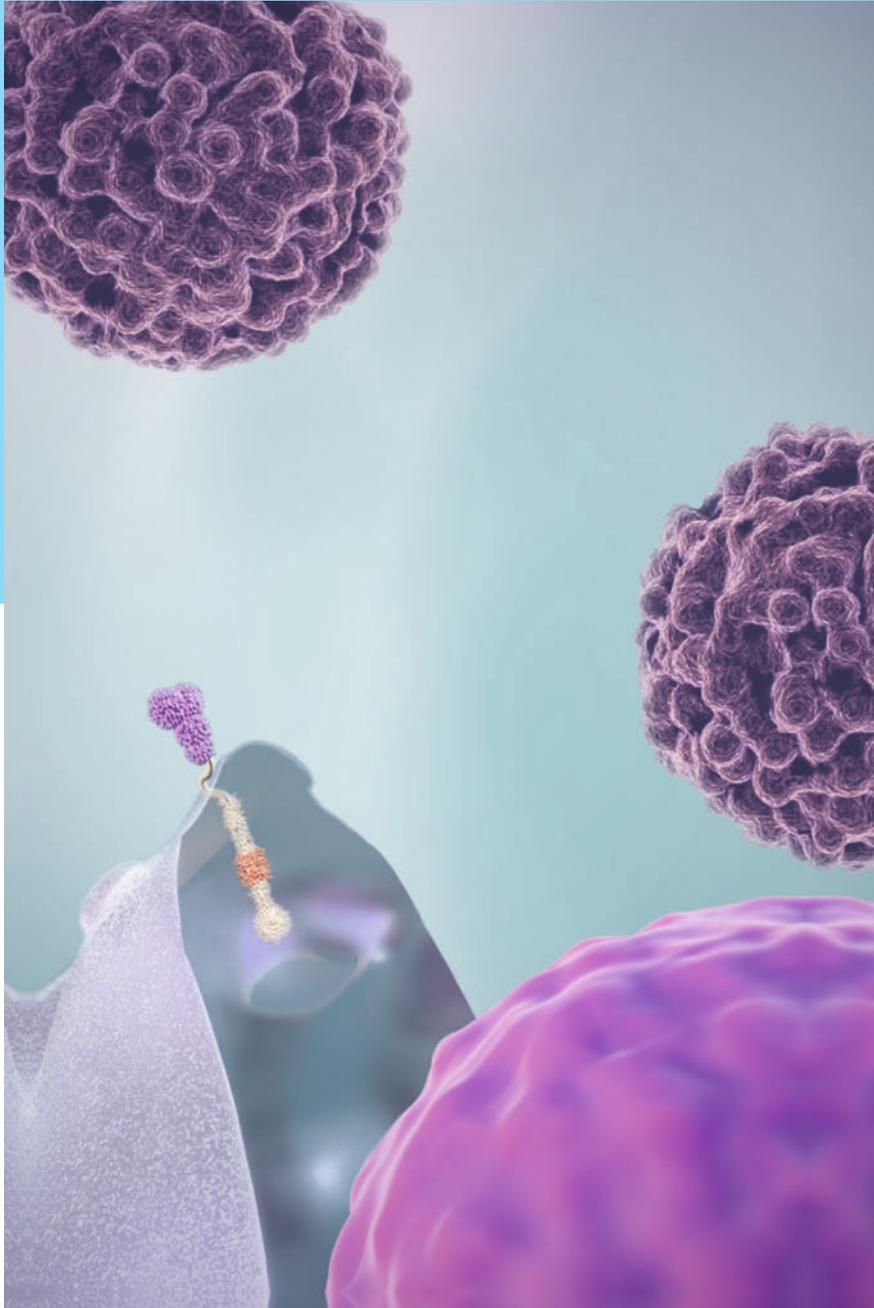


Drug Report

November 2019



Axicabtagen- Ciloleucel (Yescarta®): CAR-T-Zellen bei den aggressiven B-Zell- Lymphomen DLBCL und PMBCL

Drug Report

13. Jahrgang, November 2019,
ISSN 1865-2875

Dieser Drug Report ist der Zeitschrift Tumor-Diagnostik & Therapie beigelegt. Diese Ausgabe des Drug Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Gilead Sciences GmbH, Martinsried.

Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeberschaft der TumorDiagnostik & Therapie.

Herausgeber

PD Dr. med. Sascha Dietrich
Medizinische Univ.-Klinik
Abt. Hämatologie und Onkologie
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg
E-Mail: Sascha.Dietrich@med.uni-heidelberg.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb, Irina Rochau
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

redaktionelle Mitarbeit

Monika Walter, München

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Satz

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

Gilead Sciences GmbH

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG
Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt

wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Drug Report

November/2019

2 Impressum
3 Editorial

4 **Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)**
10 Literatur



PD Dr. med. Sascha Dietrich, Heidelberg

CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel – ein innovatives Behandlungskonzept in der Onkologie

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBCL) gehören zur Gruppe der aggressiven Lymphome. Etwa 70 % dieser Patienten kann mittels Erstlinientherapie eine Heilung in Aussicht gestellt werden. Im Falle eines frühen Rezidivs oder einer Refraktärität gegenüber der verwendeten Chemo-Immuntherapie sinken die Chancen auf eine langfristige Krankheitskontrolle deutlich, da bisher nur sehr limitierte Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten existierten. Es besteht deshalb ein hoher medizinischer Bedarf an neuen therapeutischen Optionen für diese Patienten.

Einen innovativen Ansatz zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL und PMBCL, der derzeit wissenschaftlich viel Aufmerksamkeit erhält, stellen CAR-T-Zelltherapien wie Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) dar. Dabei werden T-Zellen des Patienten genetisch so modifiziert, dass sie einen chimären T-Zellrezeptor exprimieren, der sich gegen CD19 richtet. Die so veränderten Zellen werden dem Patienten reinfundiert und erkennen dann CD19-exprimierende Zellen, greifen diese an und führen über eine komplexe Signalkette zur Apoptose und Nekrose der Zielzellen. In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel bestätigt. Bemerkenswert ist dabei, dass die CAR-T-Zellen auch Lymphomzellen eliminieren können, die zuvor kein Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie gezeigt haben.

Die Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie ist aufwendig und erfordert ein umfangreiches Qualitätsmanagement. Die Therapie wird in Deutschland an speziell qualifizierten Zentren angeboten. Diese müssen über ausgewiesene Kompetenzen bei der Behandlung der Grunderkrankung, beim Umgang mit genetisch modifizierten Zellen und in der intensivmedizinischen Behandlung schwerwiegender Nebenwirkungen verfügen. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), Enzephalopathien und Infektionen. CRS und neurologische Nebenwirkungen können mittels speziell dafür entwickelter Therapiealgorithmen behandelt werden.

Derzeit ist Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien zugelassen. Aktuell wird in Studien überprüft, ob CAR-T-Zelltherapien schon beim ersten Rezidiv des PMBCL und des DLBCL und bei einer Vielzahl weiterer lymphatischer und anderer Neoplasien wirksam eingesetzt werden können.

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®):

CAR-T-Zellen bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen DLBCL und PMBCL

Herausgeber: PD Dr. med. Sascha Dietrich

Institut:

Medizinische Univ.-Klinik

Abt. Hämatologie und Onkologie

Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit einem refraktären oder rezidierten, diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder einem primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) haben bisher eine schlechte Prognose [1] und sind dringend auf Innovationen angewiesen. Eine innovative Option für diese Patienten bietet die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®), das in der Zulassungsstudie ZUMA-1 das Gesamtüberleben der Betroffenen verbesserte [2]. Axicabtagen-Ciloleucel ist eine gegen CD19 gerichtete Immuntherapie mit genetisch modifizierten, autologen T-Zellen, die einen chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien [2].

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gehören zu den 10 häufigsten Tumorentitäten in Europa [3]. Man unterscheidet etwa 60 NHL-Subtypen [4], insbesondere differenziert man Lymphome entsprechend ihres zellulären Ursprungs in der betroffenen Lymphozytenart in T-, NK- oder B-Zell-Lymphome [4]. Es wird allgemein in indolente und aggressive Lymphome unterteilt:

- Indolente Lymphome können in aggressive Lymphome übergehen [4]
- Indolente Lymphome, wie das folliculäre Lymphom (FL) und das kleinzellige lymphozytäre Lymphom wachsen vergleichsweise langsam [4]. Das FL ist die häufigste Form der indolenten Lymphome und stellt 20–30 % NHL-Fälle dar [5].
- Aggressive Lymphome, wie das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBCL) sind dagegen rasch progredient [4].

Schlechte Prognose bei refraktärem/ rezidiertem DLBCL und PMBCL

Das DLBCL ist mit einer jährlichen Inzidenzrate von 7 pro 100 000 Einwohnern die häufigste Form des aggressiven Lymphoms und macht 30–40 % aller NHL-Fälle aus [6, 7]. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 70 Jahren [8]. In der Regel zeigen Patienten bereits bei der Erstdiagnose fortgeschrittene

Lymphknotenvergrößerungen und oft auch extranodale Manifestationen [7].

Sehr viel seltener ist das PMBCL, das früher als Subtyp des DLBCL angesehen wurde, und etwa 2–4 % aller NHL ausmacht [9].

Der Standard für die Primärtherapie des DLBCL und des PMBCL ist seit vielen Jahren das R-CHOP (Rituximab/ Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) Regime [7]. Etwa 30–50 % der Patienten profitiert langfristig nicht von der Primärtherapie mit R-CHOP [10]. Die Standardtherapie für jüngere und fitte Patienten mit DLBCL und PMBCL ist eine Salvage-Therapie mit R-DHAP* oder R-ICE** gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation (auto-SCT) [11]. Etwa die Hälfte dieser Patienten, die eine auto-SCT erhalten, können langfristig geheilt werden. Patienten, die mit dieser Therapie nicht geheilt werden, haben eine extrem schlechte Prognose [11]. Dies verdeutlicht eine Auswertung der SCHOLLAR-1-Studie [1]: In dieser wurden 636 Patienten, die auf ein Salvage Regime nicht angesprochen haben oder die ein frühes Rezidiv nach auto-SCT innerhalb des ersten Jahres erlitten haben, betrachtet. Von diesen Patienten sprachen 26 % auf die Folgetherapie an (Objective Response Rate [ORR]; Range 20–31 %). Nur bei 7 %

* R-DHAP: Rituximab plus Dexamethason, hochdosiertes Ara-C und Cisplatin

** R-ICE: Rituximab plus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid

kam es unter der Therapie zu einer Komplettremission (Complete Response [CR]; Range 2–15%). Entsprechend begrenzt ist mit im Median 6,3 Monaten das Überleben der Patienten (Overall Survival [OS]; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 5,9–7 Monate) [1]. Für Patienten mit refraktären oder rezidivierten Formen des B-Zell-Lymphoms, einschließlich des DLBCL, besteht deshalb ein großer Bedarf an neuen Therapien.

CAR-T-Zelltherapie – ein innovativer Ansatz in der Immunonkologie

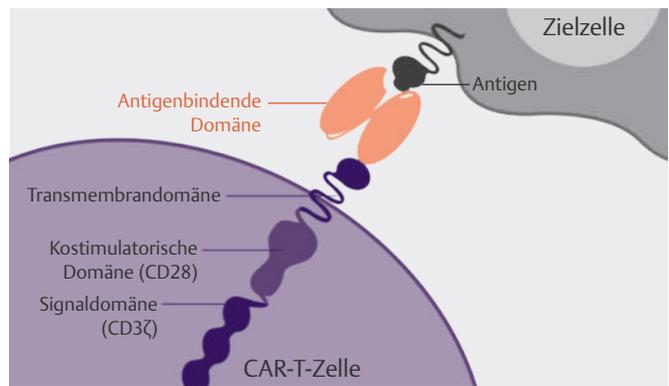
Seit August 2018 steht für diese Patienten die chimäre Antigenrezeptor-T-Zelltherapie (CAR-T-Zelltherapie) als Therapieoption zur Verfügung [7, 12]. Die patientenindividuelle Behandlungsform hat bei aggressiven Formen von B-Zell-NHL ermutigende Ergebnisse gezeigt [12].

Bei der CAR-T-Zelltherapie werden dem Patienten zunächst T-Lymphozyten entnommen. Diese werden außerhalb des Körpers gentechnisch so modifiziert, dass sie einen tumorspezifischen chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche tragen. Anschließend werden die veränderten T-Zellen reinfundiert. Im Körper des Patienten erkennen diese CAR-T-Zellen spezifisch ein Oberflächenmerkmal der Zielzellen mittels des CAR und binden an diese [13]. Nach der Bindung aktivieren die kostimulierenden Domänen CD28 und CD3-zeta nachgeschaltete Signalkaskaden, die bei den T-Zellen zu Aktivierung, Proliferation, Erlangung von Effektorfunktionen und Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen führen. Diese Abfolge von Ereignissen führt zur Apoptose und Nekrose der erkannten Zielzellen [2].

Derzeit sind in Europa zwei CD19-spezifische CAR-T-Zelltherapien zugelassen:

- Kymriah® (Tisagenlecleucel) [14] und
- Yescarta® (Axicabtagen-Ciloleucel) [2].

Die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien [2]. In den USA wurde Axicabtagen-Ciloleucel im Oktober 2017 zugelassen, im August 2018 folgte die Zulassung für die Europäische Union.



► **Abb. 1** Der CAR von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) besteht aus einer gegen CD19 gerichteten Bindungsdomäne, einer Hinge- und Transmembran-Domäne sowie einer kostimulatorischen und einer Signaldomäne, die die T-Zelle aktivieren; mod. nach [13].

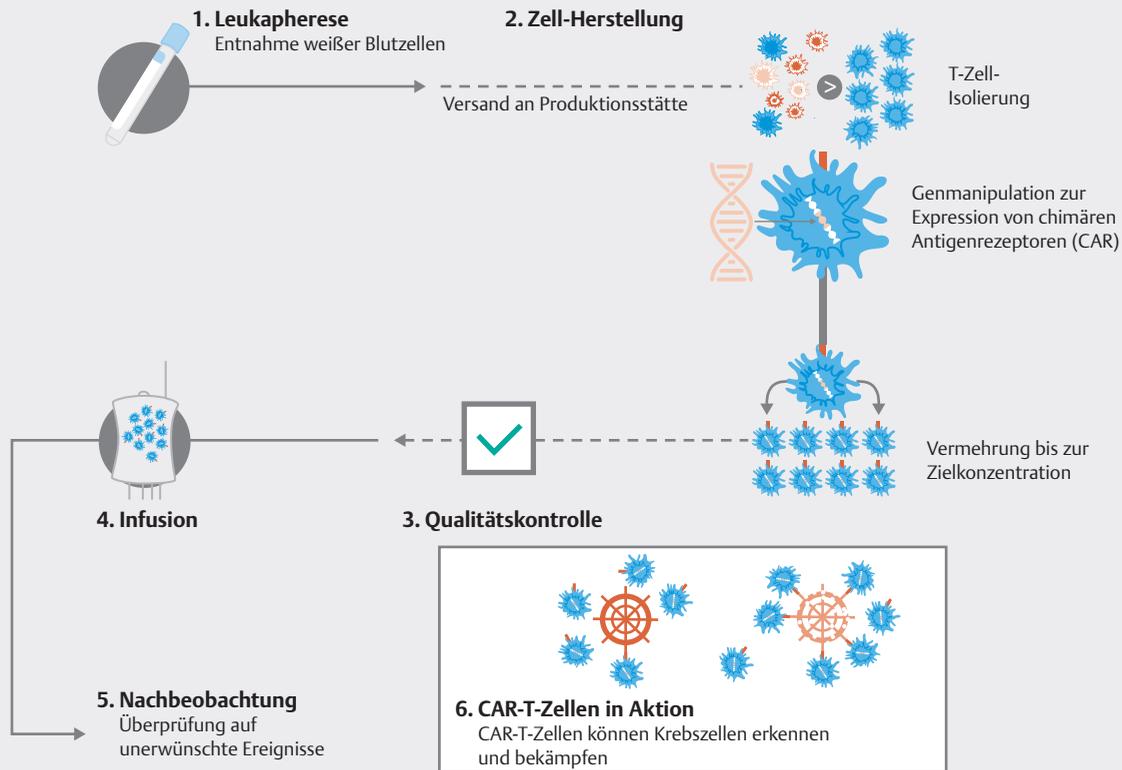
Axicabtagen-Ciloleucel richtet sich gegen CD19 auf B-Zellen

Axicabtagen-Ciloleucel ist eine gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zelltherapie. Zur Herstellung werden die T-Zellen nach der Leukapherese ex vivo mittels retroviraler Transduktion mit einem CAR ausgestattet, der das B-Zell-Oberflächenmolekül CD19 erkennt [13]. Dieser CAR umfasst ein anti-CD19 variables Einzelketten-Fragment (scFv), das über eine Hinge/Transmembran-Domäne der kostimulatorischen Domäne CD28 und der Signaldomäne CD3-zeta verbunden ist (► **Abb. 1**) [15]. Die CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-CAR-T-Zellen werden anschließend vermehrt und nach einer konditionierenden Chemotherapie wieder infundiert [2]. Im Anschluss können die CAR-T-Zellen sich im Körper nach Kontakt mit dem CD19 Antigen vermehren sowie CD19 exprimierende Zielzellen spezifisch erkennen und angreifen [2, 13].

Komplexer Herstellungsprozess

CAR-T-Zellen werden individuell für jeden geeigneten Patienten aus dessen körpereigenen Zellen hergestellt (► **Abb. 2**). Eine komplexe Logistik stellt sicher, dass jeder Patient sein persönliches Arzneimittel erhält (Sicherstellung der chain-of-identity). Während des gesamten Produktionsprozesses von Axicabtagen-Ciloleucel ist die Rückverfolgbarkeit durch das Programm Kite Connect™ gewährleistet. Ärzten ist es somit möglich, den Prozess von der Blutentnahme bis zur Lieferung der CAR-T-Zellen (vein to vein) zu verfolgen [17].

Die Herstellung erfolgt entsprechend den GMP-Regeln für ATMPs (Good Manufacturing Practice; Advanced



► **Abb. 2** Axicabtagen-Ciloleucel wird in einem komplexen Prozess für jeden Patienten individuell aus körpereigenen T-Zellen hergestellt; erstellt nach [16].

Therapy Medicinal Products) [18] und ist mit einem intensiven Qualitätsmanagement verbunden.

In der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-1 war die Herstellung der Anti-CD19-CAR-positiven-T-Zellen bei einer medianen Bereitstellungszeit von 17 Tagen zu 99% erfolgreich [19]. Die Herstellung dieser personalisierten Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt derzeit noch zentral in der US-amerikanischen Produktionsstätte in El Segundo, CA (Endfreigabe in der EU durch Lonza bzw. Kite EU B.V.; mediane Zeit von Leukapherese bis zur Lieferung an das Zentrum: 17 Tage). Ab 2020 wird Axicabtagen-Ciloleucel außer in den USA auch in Amsterdam, Niederlande, produziert. Damit ist beabsichtigt, Bereitstellungszeiten in Europa zu erzielen, die vergleichbar mit denen der ZUMA-1-Studie sind.

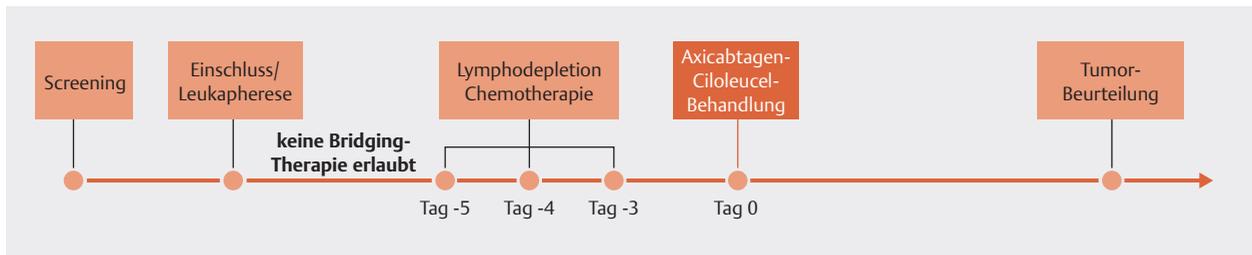
ZUMA-1: Die Zulassungsstudie

Die Phase-1/2-Studie ZUMA-1 untersuchte Wirksamkeit und Verträglichkeit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patienten mit refraktärem DLBCL und PMBCL [19]. In der 1. Studienphase wurden 7 Patienten und in der

2. Phase 101 Patienten (77 mit DLBCL, 8 mit PMBCL und 16 mit DLBCL, entstanden aus FL) mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt. Die Patienten befanden sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und wiesen eine refraktäre Erkrankung auf: Auf die zuletzt angewendete Therapielinie zeigten sie eine progrediente oder stabile Erkrankung als bestes Ansprechen oder es war zu einer Progression innerhalb von 12 Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation gekommen [2].

Vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten die Patienten eine konditionierende Chemotherapie (Fludarabin und Cyclophosphamid [FC]). Zwischen Leukapherese und Lymphodepletion war keine Bridging-Chemotherapie erlaubt (► **Abb. 3**) [2].

Primärer Studienendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR: objektive Ansprechrate [Objective Response Rate], PR: partielles Ansprechen [Partial Response]). Zu den sekundären Endpunkten gehörten u. a. das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), die Dauer des Ansprechens sowie die Schwere unerwünschter Ereignisse [2].



► **Abb. 3** Design der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-1 erstellt; nach [2].

Hohe Ansprechraten, anhaltende Response

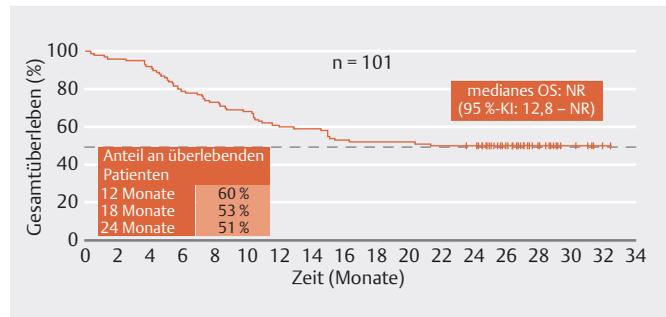
Bei einer 12-Monats-Analyse (mediane Nachbeobachtungszeit 15,1 Monate) lag die objektive Ansprechrate der behandelten Patienten bei 72 % (95 %-KI: 62–81 %). Davon erzielten 51 % eine vollständige Remission [2].

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in dieser stark vorbehandelten Patientenpopulation einen Monat (Spanne 0,8–6,3 Monate) [2]. In der 24-Monats-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27,1 Monaten zeigten 36 % der Patienten ein anhaltendes Ansprechen [20]. Dabei war ein anhaltendes Ansprechen zum Zeitpunkt 24 Monate mit höheren CAR-T-Zellkonzentrationen in den ersten 28 Tagen nach der Infusion assoziiert [20]. Über 90 % der Patienten, die 1 Jahr nach CAR-T-Zelltherapie in CR waren, hielten dieses Ansprechen über das zweite Jahr nach CAR-T-Zelltherapie aufrecht [20].

Verbessertes Gesamtüberleben unter Axicabtagen-Ciloleucel

Die Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel wurde an 101 Patienten in Phase 2 der ZUMA-1-Studie untersucht. Das 12-Monats-OS lag bei 60,4 % (95 %-KI: 50,2–69,2 %; ► **Abb. 4**) [2]. Nach 24 Monaten lebten noch 50,5 % der Patienten (95 %-KI: 40,2–59,7 %) [2, 20]. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 27,1 Monaten war das mediane OS noch nicht erreicht (95 %-KI: 12,8 Monate bis NR) [2, 20]. Das mediane Gesamtüberleben für refraktäre Patienten betrug vor der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien 6,3 Monate, wie in der retrospektiven Auswertung im Rahmen der SCHOLAR-1-Studie gezeigt wurde [1].

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 5,9 Monaten (Spanne 3,3–15 Monate) [20]. Von den Patienten, die nach 3 Monaten eine CR gezeigt hatten, waren zum Zeitpunkt 24 Monate noch 72 % progressionsfrei [20].



► **Abb. 4** Substanzielle Verbesserung gegenüber der SCHOLAR-1-Studie hinsichtlich Gesamtüberleben unter Axicabtagen-Ciloleucel: Nach einem medianen Follow-up von 27,1 Monaten war das mediane OS noch nicht erreicht (NR); mod. nach [20].

Hohes Alter hat keinen Einfluss auf Therapieerfolg

Dass Axicabtagen-Ciloleucel im Gegensatz zur allogenen Stammzelltransplantation eine zugelassene, valide Option auch für ältere Patienten sein kann, zeigt eine aktuelle Subgruppenanalyse der ZUMA-1: Nach einem medianen Follow-up von 27,1 Monaten gab es keine Unterschiede bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit der CAR-T-Zelltherapie zwischen Patienten, die <65 Jahre oder ≥65 Jahre alt waren. Die Autoren leiten daraus ab, dass ein Alter ≥65 Jahre kein limitierender Faktor für die Therapieentscheidung sein sollte [22].

Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel

Die bedeutendsten und häufigsten Nebenwirkungen unter Axicabtagen-Ciloleucel (mediane Dauer der Nachbeobachtung: 27,4 Monate) waren das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) (93 %), Enzephalopathie (58 %) und Infektionen (39 %) [2]. Die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad 3 oder höher waren u. a. Enzephalopathie (31 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (19 %), CRS (11 %), bakterielle Infektionen (9 %), Aphasie (7 %), Virusinfektionen (6 %), Delirium (6 %), Hypotonie (6 %).

und Hypertonie (6%). Neurologische Nebenwirkungen wurden bei 67 % der Patienten beobachtet, bei 32 % mit Grad 3 oder höher [2].

Neurologische Nebenwirkungen und CRS unter der CAR-T-Zelltherapie haben einen typischen Zeitverlauf [2, 23] (► **Abb. 5**).

Management von CRS und neurologischen Nebenwirkungen

CRS tritt auf, wenn Botenstoffe (Zytokine) als Reaktion auf die Aktivierung von T-Zellen im Körper ausgeschüttet werden [23]. Der Grund für das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen ist bisher nicht im Detail verstanden. Es gibt festgelegte Protokolle zur Behandlung von CRS und neurologischen Nebenwirkungen, die im Rahmen der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel auftreten können [2].

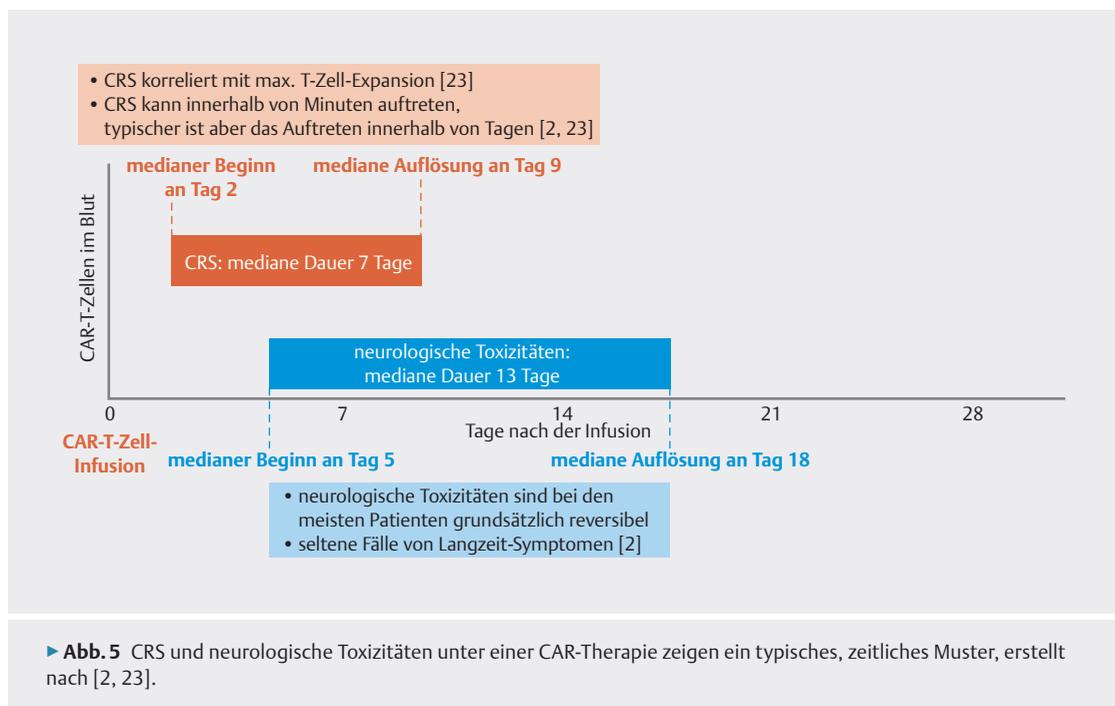
Aufgrund dieser Risiken muss die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel in einer qualifizierten klinischen Einrichtung unter qualifizierter Überwachung erfolgen. Vor der Infusion müssen mind. 4 Dosen Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines CRS zur Anwendung bereitstehen [2]. Sowohl dem CRS als auch den neurologischen Nebenwirkungen kann mit einer IL-6-Blockade durch Tocilizumab bzw. durch die Gabe von Kortikosteroiden begegnet werden [2]. Axicabtagen-Ciloleucel expandiert und persistiert auch nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden

weiter [2]. Die meisten Patienten erholten sich von einem CRS bzw. von den neurologischen Nebenwirkungen [2].

Früher Steroideinsatz scheint die Wirksamkeit nicht zu beeinträchtigen

Das ursprüngliche Nebenwirkungsmanagement der ZUMA-1-Studie sah den Einsatz von Tocilizumab und Kortikosteroiden ab einem CRS vom Schweregrad 3 oder vom Schweregrad 2 bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) oder Patienten, die Komorbiditäten aufwiesen, vor. Patienten mit neurologischen Nebenwirkungen erhielten Tocilizumab und Kortikosteroide (wenn keine Besserung unter Tocilizumab Standarddosierung eintrat) ab dem Schweregrad 3 [25].

In einer ZUMA-1-Sicherheitsmanagement-Studie (Kohorte 4) wurde eine frühere Steroidintervention untersucht: Diese begann bei Auftreten neurologischer Nebenwirkungen vom Schweregrad 1 unmittelbar nach Diagnosestellung und bei einem CRS vom Schweregrad 1, wenn nach 3 Tagen supportiver Behandlung keine Verbesserung beobachtet wurde. Dieses veränderte Vorgehen hatte keinen Einfluss auf die Ansprechraten unter Axicabtagen-Ciloleucel sowie auf das Ausmaß der CAR-T-Zellexpansion. Die Patienten profitierten von dem veränderten Vorgehen mit geringeren Raten an \geq Grad 3 CRS und neurologischen Nebenwirkungen [25].



► **Tab 1** Gegenüberstellung von Patientencharakteristika und Outcome unter Axicabtagen-Ciloleucel in Real-World-Untersuchungen und der ZUMA-1-Studie, erstellt nach [19, 26–28].

Baseline Charakteristika der Studienpopulation	retrospektive Kohortenanalyse in 17 Zentren [27] (n = 274)	retrospektive Kohortenanalyse in 6 Zentren [26] (n = 104)	Monozentrische Studie Moffitt [28] (n = 30)	ZUMA-1 [2, 19] (n = 101)
medianes Alter in Jahren (Range)	60 (21–83)	64 (21–80)	64 (47–75)	58 (23–76) [19]
ECOG PS 0/1 (%)	81	90	keine Angabe	100 [2]
IPI-Score ≥ 3 (%)	55	46	80	48 [19]
DLBCL (%)	68	43	50	76 [19]
vorangegangene ASZT (%)	33	27	27	21 [19]
bridging Chemotherapie (%)	55	40	67	0 [19]
ORR (%)	81	71	70	82 [19]
CR (%)	57	44	50	55 [19]

Real-World-Daten

Aktuell liegen 3 Studien vor, die den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel im klinischen Alltag widerspiegeln: 2 multizentrische Kohortenstudien mit 274 bzw. 104 Patienten sowie eine monozentrische Erhebung, in die 30 Patienten eingeschlossen wurden [26–28].

Der Vergleich der Baseline-Charakteristika der in die Real-World-Untersuchungen eingeschlossenen Patienten mit denen der ZUMA-1-Studie zeigt, dass Patienten im klinischen Alltag meist älter und kränker waren als die Patienten der ZUMA-1-Studie. Trotzdem waren ORR und CR vergleichbar (► **Tab. 1**). Außerdem waren die Real-World-Patienten nicht in stärkerem Maße von CRS und neurologischen Nebenwirkungen betroffen als die ZUMA-1-Patienten [19, 26–28].

Bridging gemäß Real-World-Erhebungen

Während in der Zulassungsstudie keine Bridging-Therapie erlaubt war [2], hatten in den Real-World-Erhebungen ein erheblicher Teil der Patienten diese zusätzliche Therapie erhalten. Eine beim ASH 2018 vorgestellte retrospektive Analyse von 104 Real-World-Patienten differenzierte das Ansprechen von Patienten mit bzw. ohne Bridging-Therapie nach einem medianen Follow-up von 5,6 Monaten: 40 % der Patienten hatten eine Bridging-Therapie erhalten. Die ORR in der Real-World-Kohorte lag bei 71 % (vs. ZUMA-1 82 %), eine CR erreichten 44 % der Patienten (vs. ZUMA-1 54 %). Auch PFS, OS und Nebenwirkungsprofil waren in beiden Patientengruppen ver-

gleichbar [26]. Eine weitere auf dem ASH 2018 vorgestellte Real-World-Analyse von 274 mit Axi-Cel behandelten Patienten, von denen 55 % eine Bridging-Therapie erhielten, zeigte ebenfalls vergleichbare Ansprechraten zur ZUMA-1-Studie: Bei einer medianen Nachbeobachtung von 3,9 Monaten lag die ORR bei 81 %, die CR-Rate bei 57 % [27]. Das Sicherheitsprofil war mit dem der ZUMA-1-Studie vergleichbar [27].

Ausblick

Da CD19 auf vielen B-Zell-Lymphomen zu finden ist, liegt es nahe, Axicabtagen-Ciloleucel in weiteren Tumorentitäten zu untersuchen. Darüber hinaus laufen Studien, die die Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel erhöhen oder die Nebenwirkungen vermindern sollen, indem Kombinationen mit anderen Onkologika und Verbesserungen der Behandlungsprotokolle untersucht werden. Hier ein Überblick über derzeit laufende Studien – alle zu finden unter [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov):

- ZUMA-1: Programm zum Sicherheitsmanagement (NCT02348216)
- ZUMA-5: Axicabtagen-Ciloleucel bei indolentem r/r NHL und FL (NCT03105336)
- ZUMA-6 bzw. -11: Axicabtagen-Ciloleucel in Kombination mit Atezolizumab bzw. Utomilumab bei DLBCL-Patienten (NCT02926833 bzw. NCT03704298)
- ZUMA-7: Phase-III-Studie, die Axicabtagen-Ciloleucel mit autologer SZT bei r/r DLBCL-Patienten vergleicht (NCT03391466)

- ZUMA-9: Open expanded access Studie zu Axicabtagen-Ciloleucel für Patienten mit r/r B-Zell-Lymphomen (NCT03153462)
- ZUMA-12: Axicabtagen-Ciloleucel als Erstlinientherapie bei Patienten mit Hochrisiko-B-Zell-Lymphomen (NCT03761056)

Literatur

- [1] Crump M et al. *Blood* 2017; 130: 1800–1808
- [2] Fachinformation Yescarta®; Stand: Juni 2020
- [3] Ferlay J et al. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386
- [4] Leukemia & Lymphoma Society. NHL subtypes. Verfügbar unter: <https://www.lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diagnosis/nhl-subtypes>; Letzter Zugriff: August 2019
- [5] Leukaemia Foundation. Follicular lymphoma. Verfügbar unter: <https://www.leukaemia.org.au/disease-information/lymphomas/non-hodgkin-lymphoma/other-non-hodgkin-lymphomas/follicular-lymphoma/>; Letzter Zugriff: August 2019
- [6] Sehn LH, Gascoyne D. *Blood* 2015; 125 (1): 22–32
- [7] Dührsen U et al. DGHO-Leitlinie Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand November 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zellymphom/@@view/html/index.html>; Letzter Zugriff: August 2019
- [8] Smith A et al. *Br J Cancer* 2011; 105 (11): 1684–1692
- [9] Steidl C, Gascoyne RD. *Blood* 2011; 118: 2659–2669
- [10] Coiffier B, Sarkozy C. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): 366–378
- [11] Gisselbrecht C et al. *J Clin Oncol* 2010; 28 (27): 4184–4190
- [12] Jacoby E et al. *Immunol Rev* 2019; 290 (1): 39–59
- [13] Roberts Z et al. *Leuk Lymphoma* 2017; 59 (8): 1785–1796
- [14] Fachinformation Kymriah®, Stand September 2018
- [15] D'Aloia MM et al. *Cell Death Dis* 2018; 9: 282
- [16] Better M et al. *Cell Gene Ther Insights* 2018; 4 (4): 173–186
- [17] <https://www.kitekonnnect.com/>; Letzter Zugriff: August 2019
- [18] European Community, ed. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. 2017. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf; Letzter Zugriff: August 2019
- [19] Neelapu S et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531–2544
- [20] Locke FL et al. *Lancet Oncol* 2019; 20: 31–42
- [21] Neelapu S et al. ASH 2018. Poster 2967
- [22] Neelapu S et al. EHA 2019. PS1066
- [23] Lee DW et al. *Blood* 2014; 124: 188–195
- [24] Leukemia & Lymphoma Society (LLS). Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. Verfügbar unter: <http://www.lls.org/treatment/types-of-treatment/immunotherapy/chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-therapy>; Letzter Zugriff: August 2019
- [25] Topp M et al. EHA 2019. PS1067
- [26] Jacobson C et al. *Blood* 2018; 132: 92
- [27] Nastoupil L et al. ASH 2018. Oral Presentation 91
- [28] Faramand R et al. ASH 2018. Oral Presentation 95

BASISTEXT:

YESCARTA® 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion

Wirkstoffe: Axicabtagen-Ciloleucel. Autologe T-Zellen, welche mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der für einen Anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, mit einer Zieldosis von 2 × 10⁶ CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg. **Zusammensetzung:** Jeder patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel von Yescarta enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2 × 10⁶ CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1 × 10⁶ – 2 × 10⁶ Zellen/kg), mit maximal 2 × 10⁸ Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Sonstige Bestandteile: Cryostor CS10, Natriumchlorid, Humanalbumin. **Anwendungsgebiet:** Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden. **Nebenwirkungen: Sehr häufig (≥ 1/10):** Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, Virusinfektionen, bakterielle Infektionen, Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hypogammaglobulinämie, Dehydratation, verminderter Appetit, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Gewichtsverlust, Delirium, Angst, Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Tremor, Schwindelgefühl, Aphasie, Tachykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Hypertonie, Husten, Dyspnoe, Hypoxie, Pleuraerguss, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, motorische Funktionsstörung, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Pyrexie, Ödem, Schüttelfrost, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht. **Häufig (≥ 1/100, < 1/10):** Pilzinfektionen, Koagulopathie, Überempfindlichkeit, hämophagozytische Lymphohistiozytose, Hypokalzämie, Hypoalbuminämie, Insomnie, Ataxie, Neuropathie, Krampfanfall, Dyskalkulie, Myoklonus, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Thrombose, *Capillary leak syndrome*, Lungenödem, Dysphagie, Ausschlag, Niereninsuffizienz, Bilirubin erhöht. **Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100):** Rückenmarködem, Myelitis, Tetraplegie. **Warnhinweise:** Nur zur autologen Anwendung. Nicht bestrahlen. Nur zur intravenösen Anwendung. Den Inhalt des Beutels während des Auftauens vorsichtig durchmischen. KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden. Patienten-ID vor der Infusion bestätigen. Gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C aufbewahren. Nicht erneut einfrieren. Enthält 300 mg Natrium pro Infusion. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Infusionsdispersion, ein steriler Infusionsbeutel. Inhalt: Ca. 68 ml Zelldispersion. Verschreibungspflichtig. **Stand:** Juni 2020. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Kite Pharma EU B.V., Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Niederlande. **Repräsentant in Deutschland:** GILEAD Sciences GmbH, D-82152 Martinsried b. München.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu YESCARTA ist zu melden an die Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com, und/oder an das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de.