

CAR-T-Zelltherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom: eine bahnbrechende Behandlungsoption

Zusammenfassung

Diffus großzellige B-Zelllymphome sind die häufigsten Non-Hodgkin-Lymphome in Europa und den USA. Für einen Großteil der Patienten gibt es mit der etablierten Chemo-Immuntherapie eine sehr wirksame Therapieoption. Die Situation ändert sich jedoch dramatisch im Rezidiv oder bei refraktärer Erkrankung (r/r DLBCL), wo konventionelle Chemo-Immuntherapie nur für einen Bruchteil der Patienten eine Kuration ermöglicht. Vor diesem Hintergrund wurde die Therapie mit mittels Anti-CD19-chimärem Antigen-Rezeptor-modifizierten T-Zellen (CAR-T-Zellen) entwickelt und bei r/r DLBCL erprobt. Die bislang miserablen Ansprechraten bei r/r DLBCL konnten eindrücklich verbessert werden. Hier, fassen wir die aktuellsten Entwicklungen der CAR-T-Zell-Therapievolution beim DLBCL zusammen und veranschaulichen wie sich Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil der CAR-T-Zelltherapie in den letzten Jahren verbessert haben.

Summary

Diffuse large B-cell lymphomas are the most common non-Hodgkin lymphomas in Europe and the USA. For the majority of patients, established chemo-immunotherapy is a very effective treatment option. However, the situation changes dramatically in relapsed or refractory disease (r/r DLBCL), where conventional chemo-immunotherapy can only cure a fraction of patients. Against this background therapy with anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells (CAR-T cells) was developed and trialled in r/r DLBCL. The previously miserable response rates in r/r DLBCL have been impressively improved. Here, we summarise the latest developments in CAR-T cell therapy evolution in DLBCL and illustrate how the safety and efficacy profile of CAR-T cell therapy have evolved in recent years.

EINLEITUNG

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist die häufigste Form von Non-Hodgkin-Lymphomen, jährlich sind in Europa und den USA ca. fünf bis sieben von 100.000 Menschen mit einer Neuerkrankung konfrontiert¹⁻⁵. Die etablierte Immunchemotherapie erbringt für 70 bis 80 % der Patienten bei Erstdiagnose eine komplette Remission (CR)⁶⁻⁸. Bei rezidivierter Erkrankung gelingt dies mit konventioneller Therapie nur bei einem Bruchteil der Patienten. Bei Patienten mit refraktärer Erkrankung nach zwei oder mehr Vortherapien ist die Prognose sogar noch schlechter und das mediane Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) liegt nur bei 6,1 Monaten⁹. Um diese suboptimale Krankheitskontrolle zu verbessern, sind über die letzten Jahre zelluläre Therapien mit Chimären-Antigenrezeptor-(CAR)-tragenden T-Zellen (CAR-T-Zellen) untersucht worden. Die CAR-T-Therapie ist eine immuntherapeutische Strategie zur Behandlung des DLBCL. Autologe T-Zellen des Patienten werden genetisch modifiziert, sodass Lymphomzellen gezielt erkannt und zerstört werden. Konkret wird ein CAR in die T-Zellen eingebracht, der den pan-B-Zell-Marker CD19 erkennt und durch Kopp-

lung mit der intrazellulären Domäne des T-Zellrezeptors sowie einer co-stimulatorischen Domäne eine Immunantwort der CAR-T-Zellen gegen die Tumorzellen auslöst. Die CAR-T-Zellen werden dann als „lebende Medikamente“ re-infundiert, vermehren sich *in vivo*, persistieren im Blutkreislauf und bekämpfen dort Krebszellen und verhindern deren Ausbreitung¹⁰ (**Abbildung 1**). In diesem Artikel wollen wir die Entwicklungen der letzten Jahre auf diesem Feld zusammenfassen.

EINFÜHRUNG DER CAR-T-ZELLTHERAPIE NACH ZWEI ODER MEHR VORTHERAPIEN BEIM DLBCL

Axicabtagene-ciloleucel (Axi-cel), ein CD28 als co-stimulatorische Domäne nutzendes Produkt, wurde in der einarmigen Phase-2-Studie ZUMA-1 untersucht¹¹. 101 Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr Therapien erhielten eine Infusion Axi-cel. Es zeigte sich eine absolute Ansprechrate (*overall response rate*, ORR) von 82 % (95 % -KI: 73-89) und eine mediane Ansprechdauer von 11,1 Mona-

ten (95 %-KI: 3,9 – nicht evaluierbar). Das mediane progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) lag bei 5,9 Monaten (95 % CI, 3,3-15,0), das mediane Gesamtüberleben bei 25,8 Monaten (95 % CI, 12,8-NE) und die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 42,6 %¹¹⁻¹³. CAR-T-Zelltherapiespezifische unerwünschte Wirkungen traten bei nahezu allen Patienten auf. 93 % entwickelten ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), davon 13 % Grad 3 oder höher. 64 % der Patienten waren von einem Immuneffektorzellassozierten neurotoxischen Syndrom (ICANS) betroffen, wovon insgesamt 28 % Grad-3- oder höhergradige ICANS entwickelten¹¹⁻¹³. Auf Grundlage dieser im historischen Vergleich sehr hohen Tumorkontrollraten bei akzeptabler Verträglichkeit wurde Axi-cel im Oktober 2017 von der FDA und im Mai 2018 von der EMA beim DLBCL ab der dritten Therapielinie zugelassen. In der längerfristigen Nachbeobachtung zeigte sich eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 42,6 % (95 %-KI: 32,8–51,9). Patienten mit kompletter Remission nach Axi-cel zeig-

ten sogar eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 64,4 % (95 %-KI: 50,8–75,1). Bei 30 % der Patienten zeigte sich eine anhaltende CR mit einer Dauer von 62,2 Monaten im Median, was das kurative Potenzial dieser Therapie auch bei mehrfach rezidivierter Erkrankung eindrücklich unterstreicht¹². Diese Daten sind kongruent mit retrospektiv erhobenen Real-World Daten des US-Lymphom Konsortiums von 275 Patienten. Es zeigte sich hier eine ORR von 82 % (95 %-KI: 43,5–62,4) mit einer CR-Rate von 64 % (95 %-KI: 43,5–62,4), während die Inzidenz von CRS und ICANS jeweils 91 % bzw. 69 % betrug¹⁴.

Tisagenlecleucel (Tisa-cel; CTL019) nutzt, anders als Axi-cel, 4-1BB als co-stimulatorische Domäne und wurde in der einarmigen Phase-2-JULIET-Studie untersucht¹⁵. 111 Patienten wurden hier mit ebenfalls r/r DLBCL nach zwei oder mehr Therapielinien eingeschlossen. 52 % (ORR) der Patienten verzeichneten ein Ansprechen (95 %-KI: 41–62), wobei 40 % eine CR erreichten. Ein CRS entwi-

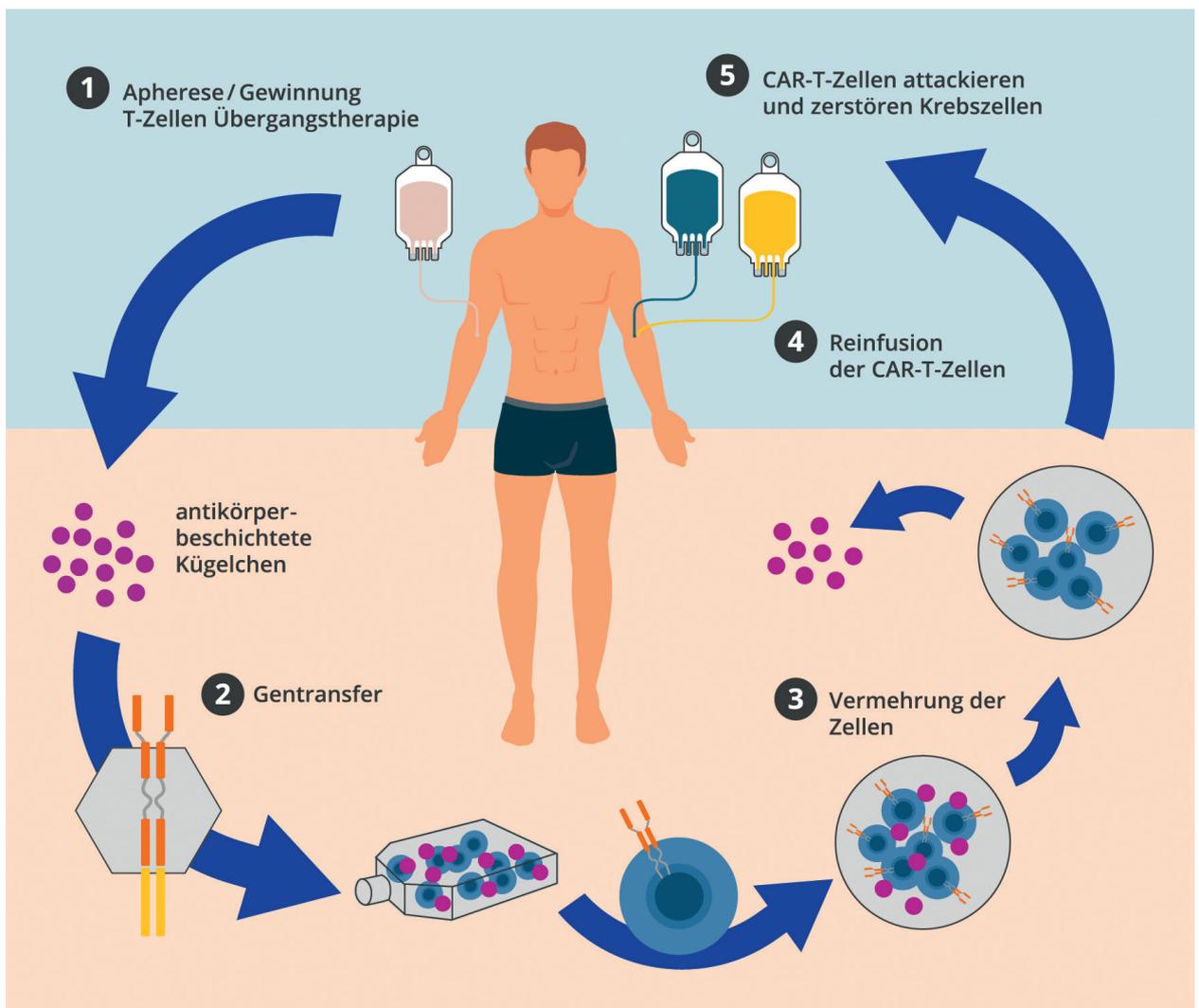


Abbildung 1: Die CAR-T-Zellen werden dann als „lebende Medikamente“ re-infundiert, vermehren sich *in vivo*, persistieren im Blutkreislauf und bekämpfen dort Krebszellen und verhindern deren Ausbreitung.

ckelten 58 % der Patienten und 23 % ein Grad-3- oder höhergradiges CRS. Höhergradige (Grad 3+) ICANS wurden nur bei 11 % der Studienteilnehmer festgestellt^{15–17}. Aufgrund dieser Daten erfolgte Mitte 2018 die Zulassung von Tisa-cel als zweite verfügbare CD19-CAR-T-Zelltherapie des DLBCL durch EMA und FDA. Längerfristige Daten der Teilnehmer mit initialem Ansprechen zeigen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,3 Monaten, dass 60,4 % (95 %-KI: 46,1–72,0) dieser Patienten ihr Ansprechen aufrechterhielten¹⁷.

Lisocabtagen maraleucel (Liso-cel; JCAR017) nutzt wie Tisa-cel 4-1BB als co-stimulatorische Domäne, jedoch werden vor Herstellung CD4- und CD8-T-Zellen aus dem Apheresat isoliert und separat weiterbehandelt, sodass bei Reinfusion die gleiche Dosis CD4+- und CD8+-CAR+-T-Zellen zurückgegeben werden. Dies soll höhere Tumorkontrollraten erzielen. In der TRANSCEND Phase-2-Studie wurden insgesamt 269 Patienten eingeschlossen¹⁸. Hierunter fanden sich im Gegensatz zu den anderen beiden Produkten nicht unerheblich vorerkrankte Patienten. Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 30 bis < 60 ml/min), leichter linksventrikulärer Dysfunktion (Ausstoßfraktion ≥ 40 % bis < 50 %) und sekundärer ZNS-Beteiligung des Lymphoms konnten in die Studie eingeschlossen werden¹⁸. Das eingeschlossene Kollektiv war im Median 63 Jahre alt, wobei 41 % Teilnehmer älter als 65 Jahre waren. Insgesamt zeigten 73 % ein Ansprechen (ORR; 95 %-KI: 66,8–78,0) und 53 % erreichten eine CR (95 %-KI: 46,8–59,4)¹⁸. Ein CRS trat bei 42 % der Patienten auf, jedoch entwickelten nur 2 % ein CRS dritten Grades oder höher. Ein ICANS trat bei 30 % der Patienten auf und bei 10 % der Studienteilnehmer handelte es sich um ein höhergradiges ICANS^{18,19}. Auf Grundlage dieser Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit wurde Liso-cel 2018 durch die EMA und 2021 durch die FDA für r/r DLBCL nach zwei oder mehr Therapielinien zugelassen. Bei einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren zeigt sich eine mediane Ansprehdauer von 23,1 Monaten, ein medianes PFS von 6,8 Monaten sowie ein OS von 27,3 Monaten¹⁹. Studien zum direkten Vergleich der drei Produkte untereinander fehlen gänzlich, was im klinischen Alltag eine stringent-evidenzbasierte Entscheidungsfindung zugunsten eines einzigen Produktes erschwert. Bisher erhobene retrospektive Daten und der historische Vergleich von prospektiven Studien zeigen allerdings höhere Toxizitätsraten mit Axi-cel im Vergleich zu Tisa-cel oder Liso-cel und niedrigere Tumorkontrollraten mit Tisa-cel. In vielen Zentren wird daher Liso-cel bevorzugt bei älteren und / oder relevant vorerkrankten Patienten verwendet^{20–23}.

CD19-CAR-T-ZELLTHERAPIE ALS ZWEITLINIENTHERAPIE BEI HOCHDOSISFÄHIGEN PATIENTEN

Drei randomisierte kontrollierte Phase-3-Studien (ZUMA-7, BELINDA und TRANSFORM) untersuchten den Nutzen einer CAR-T-Zelltherapie gegenüber der bisher als Therapiestandard durchgeführten Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Auto-HSCT)^{24–26}. Eingeschlossen wurden Patienten mit refraktärer oder binnen zwölf Monaten rezidivierter Erkrankung. In der Axi-cel untersuchenden ZUMA-7-Studie zeigte sich eine im Median längere ereignisfreie Überlebenszeit (EFS) im CAR-T-Zell-Arm (8,3 gegenüber 2,0 Monate; HR 0,398; P < 0,0001)²⁶. In der TRANSFORM-Studie, die Liso-cel gegenüber der Auto-HSCT verglich, zeigte sich die mediane EFS ebenfalls im CAR-T-Arm überlegen (nicht erreicht vs. 2,4 Monate; HR: 0,356)²⁴. Die BELINDA-Studie hingegen konnte keinen Vorteil für Tisa-cel im Vergleich zur Auto-HSCT nachweisen (3,0 vs. 3,0 Monate; HR 1,07; P = 0,61)²⁵. Mitte 2022 erfolgte somit durch FDA und EMA die Zulassung für Axi-cel und Liso-cel in der zweiten Therapielinie für Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung binnen zwölf Monaten.

Produktspezifische Unterschiede sind als Ursache des Misserfolgs von BELINDA nicht auszuschließen, jedoch gibt es beachtenswerte Unterschiede zwischen den Studien. Der Tisa-cel-Arm der BELINDA-Studie wies einen höheren Anteil Patienten mit mittlerem bis hohem Internationalem prognostischem Index-Wert (IPI) im Vergleich zum Auto-HSCT-Arm auf²⁵. Bemerkenswert ist ebenfalls, dass das mediane Intervall zwischen Registrierung und CAR-T-Infusion in der BELINDA-Studie mit 52 Tagen länger war als in der ZUMA-7- (29 Tage) und in der TRANSFORM-Studie (34 Tage), was zu den relativ schlechten Ergebnissen im CAR-T-Arm der BELINDA-Studie beigetragen haben könnte^{25,26}. Verschiedene Definitionen des EFS in den drei Studien sind ebenfalls nicht als Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse auszuschließen^{24–26}.

CD19-CAR-T-ZELLTHERAPIE ALS ZWEITLINIENTHERAPIE BEI NICHT-HOCHDOSISFÄHIGEN PATIENTEN

Aufgrund ihres Designs und des Fehlens eines klaren Standards für nicht-hochdosisfähige Patienten schlossen die o. g. Phase-III-Studien nur hochdosisfähige Patienten ein. Neuere Daten belegen aber auch die Durchführbarkeit der CAR-T-Therapie bei älteren oder vorerkrankten Patienten: Die Phase-2-PILOT-Studie untersuchte

die CD19-CAR-T-Zelltherapie bei Patienten, die nicht für eine Hochdosischemotherapie in Frage kommen würden²⁷. Hier wurden 74 Patienten mit einem medianen Alter von 74 Jahren, die nach Erstlinientherapie ein Rezidiv aufwiesen oder deren Erkrankung therapierefraktär war, eingeschlossen und davon 61 Patienten mit Liso-cel behandelt. Als nicht-auto-HSCT-fähig galten Patienten über 70 Jahre, einem ECOG-Score von 2 oder höher sowie schweren Endorganschäden. Insgesamt betrug das Ansprechen nach ORR 80 %, eine CR erreichten 54 %. Bei Erreichen einer CR betrug das PFS im Median 22,6 Monate²⁷. Im Rahmen der Phase-2-ALYCANTE-Studie erhielten 62 Patienten Axi-cel in der zweiten Therapielinie bei rezidiviertem oder therapierefraktärem DLBCL, die als nicht-auto-HSCT-fähig eingeschätzt wurden. Hier zeigte sich in der finalen Analyse eine ORR von 91 % mit einer CR Rate von 82 %. Das mediane PFS lag bei 12,3 Monaten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten. Es erlitten 8,1 % ein Grad-3- bis -4-CRS sowie 14,5 % ein Grad-3- bis -4-ICANS^{28,29}. Zusammenfassend zeigen die Daten eine akzeptable Verträglichkeit und hohe Wirksamkeit auch bei nicht hochdosisfähigen Patienten mit erstem Rezidiv. Die CAR-T-Therapie wird daher auch in diesem Patientenkollektiv in aktuellen Leitlinien als neuer Standard empfohlen^{30,31}, sofern der Patient als CAR-T-fähig eingeschätzt wird. Eine konklusive Methode der Beurteilung der CAR-T-Therapiefähigkeit fehlt aber leider bislang. Randomisierte Daten gibt es bisher bei nicht-hochdosisfähigen Patienten nicht, aktuell rekrutiert jedoch die DALY2-Studie (NCT04844866), die den Einsatz von MB-CART2019.1 gegenüber der etablierten Immunchemotherapie nach dem Rituximab-Gemcitabin-Oxaliplatin- oder Polatumumab vedotin-Bendamustin-Rituximab-Protokoll bei nicht Hochdosischemotherapie-tauglichen Patienten vergleicht.

CD19-CAR-T-ZELLTHERAPIE ALS ERSTLINIENTHERAPIE BEI HOCHRISIKOLYMPHOMEN

Patienten mit besonderem Risiko für eine Chemotherapie-refraktäre Erkrankung sowie ein kurzes Gesamtüberleben sind häufig mit Veränderungen im MYC-, BCL2- und / oder im BCL6-Genlocus ausgestattet oder weisen einen hohen IPI-Risikoscore auf^{32–34}. Außerdem zeigten Patienten mit weniger vorherigen Therapielinien ein besseres Ansprechen in der ZUMA-1-Studie³⁵. Diese beiden Beobachtungen führten dazu, dass die ZUMA-12 initiiert wurde. Hier wurde der Einsatz von Axi-cel im Rahmen der Erstlinientherapie bei Patienten mit Hochrisikomerkmale untersucht, deren Lymphome nach zwei Zyklen der Che-

moimmuntherapie PET-positiv waren³⁶. Eingeschlossen wurden 37 Patienten, die entweder einen IPI-Score von mindestens drei aufwiesen oder eine Double- bzw. Triple-Hit-Konstellation mit Alterationen der BCL2-, BCL6- oder MYC-Genloci aufwiesen, 16 Patienten (40 %) hatten bei Studieneinschluss einen Progress unter Erstlinientherapie. In der aktuellen Drei-Jahres-Analyse betrug die ORR 92 % (95 %-KI, 75–97) und die CR-Rate 86 % (95 %-KI, 71–95), bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,9 Monaten. Weder das mediane PFS noch OS wurden bislang erreicht. Nur 8 % der Patienten erlitten Grad 3 bis 4 unerwünschte Wirkungen^{36,37}. Auf dieser Grundlage wurde die ZUMA-23-Studie aufgelegt, eine Phase-3-Studie die Axi-cel mit dem Therapiestandard der Immunchemotherapie bei Hochrisiko-Erkrankung vergleicht und aktuell rekrutiert (NCT05605899)³⁸.

CD19-CAR-T-ZELLTHERAPIE BEIM DLBCL MIT ZNS-BEFALL

Die spezifischen unerwünschten Wirkungen einer CAR-T-Zelltherapie umfassen das ICANS, ein bei dieser Immuntherapie spezifisches Enzephalopathie-Syndrom mit potenziell fatalen Folgen. Hieraus erwachsen Ressentiments bei ZNS Befall eine CAR-T-Zelltherapie durchzuführen^{39,40}. Patienten mit sekundärer ZNS-Beteiligung waren sowohl in der ZUMA-1- als auch in der JULIET-Studie ausgeschlossen worden^{11,15}. In der TRANSCEND-Studie fanden sich nur sieben Patienten mit ZNS-Befall, was valide Aussagen erschwert¹⁸. Retrospektive Daten zum Einsatz von Axi-cel und Tisa-cel bei sekundären ZNS Lymphomen zeigten Ansprechraten von 50–75 % und somit ähnliche Daten wie bei peripheren Lymphomen⁴¹. Bei primären Lymphomen des zentralen Nervensystems (*primary CNS-lymphoma*, PCNSL) gibt es ebenfalls nur spärliche Daten. In einer laufenden prospektiven Studie mit insgesamt zwölf Patienten zum Einsatz von Tisa-cel zeigte sich bei 50 % eine CR, wobei nur ein Patient in der Zwischenanalyse Grad-3+-ICANS erlebte^{42,43}. Eine prospektive Studie zum Einsatz von Axi-cel bei Patienten mit ZNS-Befall ergab bei medianer Nachbeobachtungszeit von 11,3 Monaten (95 %-KI, drei bis 19 Monate) eine ORR von 78 % bei einer CR-Rate von 67 %⁴⁴. Der Einsatz von Axi-cel bei Patienten mit sekundären ZNS-Lymphomen (*secondary CNS-lymphoma*, SCNSL) zeigte überdies in einer retrospektiven Analyse von 17 Patienten eine ORR von 75 %, wovon 41 % ein andauerndes Ansprechen aufwiesen⁴¹. Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen verhielt sich wie bei Patienten ohne ZNS-Befall. In einer „Real-World“-Analyse der German Lymphoma Alliance mit 28 SCNSL-Patienten zeigten sich im Vergleich zu Patien-

ten ohne ZNS-Befall ähnliche Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tisa-cel und Axi-cel. Das mediane zwölf-Monats-PFS betrug 41 % (95 % CI, 22-60) bei den SCNSL-Patienten im Vergleich zu 29 % (95 % CI, 12-46) bei den Patienten ohne ZNS-Befall⁴⁵. In einer Metaanalyse zeigte sich, dass 30 PCNSL- und 98 SCNSL-Patienten vergleichbare CR-Raten von 56 % bzw. 47 % nach CD19-CAR-T-Zelltherapie aufwiesen, wobei jeweils 37 % nach sechs Monaten immer noch in CR waren⁴⁶. Die Inzidenz der spezifischen unerwünschten Wirkungen unterschied sich nicht klar von der in den Zulassungsstudien bei Nicht-ZNS-Lymphomen, so dass die CAR-T-Therapie auch bei ZNS-Befall eine sehr gute Therapieoption zu sein scheint⁴⁶.

ZUSAMMENFASSUNG

Breit verfügbare CD19-CAR-T-Zellen haben die Therapie des DLBCL in den letzten Jahren maßgeblich verändert. Die neueren Entwicklungen sind gekennzeichnet vom Vorstoß der CAR-T-Zelltherapie in frühere Therapielinien und der Herausforderung bestehender Paradigmen. Dennoch ist nicht bei allen Patienten eine wünschenswerte Krankheitskontrolle zu erreichen, was auf Krankheitsintrinsic und T-Zellintrinsic Faktoren zurückzuführen sein dürfte. Wichtige Herausforderungen bleiben das Toxizitätsmanagement, die Auswahl des richtigen Produktes, die Optimierung des Apherese-Reinfusionsintervalls sowie die bessere Untersuchung der optimalen Therapiesequenzen. Interessant wird die Einordnung von den mechanistisch verwandten bispezifischen Antikörpern hinsichtlich Therapiesequenz und Wirkungsprofil.

Die Autoren



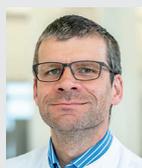
Paul W. Hotz

Arzt in Weiterbildung
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen
paulwilhelm.hotz@uk-essen.de



Marcel Teichert

CAR-T-Zelltherapie Koordinator
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen
marcel.teichert@uk-essen.de



Univ.-Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow

Stellvertretender Direktor
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen
bastian.vontresckow@uk-essen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de