

CHIMÄRE-ANTIGENREZEPTOR-(CAR)-T-ZELLEN ZUR BEHANDLUNG DES REFRAKTÄREN ODER REZIDIERTEN DIFFUSEN GROßZELLIGEN B-ZELL-LYMPHOMS

Professor Dr. med. Dimitrios Mougiakakos, MHBA
(Universitätsklinikum Magdeburg)

VNR: 2760909012354340014 | Gültigkeit: 02.01.2023 – 02.01.2024

1 EINLEITUNG

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL), an dem pro Jahr etwa sieben von 100.000 Menschen in Deutschland erkranken, ist mit einer gut etablierten Immunchemotherapie in ca. 60 – 65 % der Fälle heilbar [Lenz 2022, Morton et al. 2006]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Bei einem Rezidiv oder einem Nichtansprechen gegenüber der Erstlinientherapie (= refraktäre Erkrankung) ist die Prognose jedoch ungünstig. Für die Behandlung des rezidierten oder refraktären (r/r) DLBCL wurden in jüngster Vergangenheit innovative Zelltherapien mit T-Zellen, die einen CD19-spezifischen chimären Antigenrezeptor (CAR) tragen, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ab der zweiten Behandlungslinie zugelassen. Die

sogenannten CAR-T-Zellen zeigten bei vorbehandelten DLBCL-Patient:innen hohe Ansprechraten und ein handhabbares Sicherheitsprofil. Aufgrund dieser positiven Resultate werden Wirksamkeit und Sicherheit der CAR-T-Zelltherapie mittlerweile auch in der Erstlinientherapie des DLBCL untersucht [Neelapu et al. 2022].

Diese Fortbildung gibt einen Überblick über die Erkrankung und die in den Leitlinien empfohlenen Behandlungspfade inklusive der adoptiven CAR-T-Zelltherapie. Dabei werden neben dem Wirkmechanismus der CAR-T-Zellen aktuelle Studien zur Behandlung des DLBCL mit CAR-T-Zellen sowie Strategien für eine optimierte CAR-T-Zelltherapie beleuchtet.

2 HINTERGRUND – DLBCL

Das DLBCL ist mit ca. 25 % aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) die häufigste maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter, doch auch jüngere Menschen können davon betroffen sein. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt zum Tode. Charakteristisch für

das DLBCL sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen. Fast ein Drittel der Patient:innen zeigt eine B-Symptomatik (= Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust). Der Therapieanspruch ist kurativ: Die Heilungsrate von Patient:innen mit DLBCL liegt bei ca. 65 % [Lenz 2022].

2.1 DEFINITION DES DLBCL

Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation wird das nicht weiter spezifizierte DLBCL (*Not Otherwise Specified, NOS*) von anderen reifzelligen aggressiven B-Zell-Lymphomen basierend auf morphologischen, genetischen und anderen klinischen Eigenschaften (wie z. B. der Lokalisation oder einer etwaigen Assoziation mit Infektionskrankheiten) abgegrenzt [Swerdlow et al. 2017]. Verschiedene Subtypen großzelliger B-Zelllymphome (*Large B-Cell Lymphoma, LBCL*) können dabei nach den gleichen Prinzipien diagnostiziert und behandelt werden: das T-Zell-/histiozytenreiche großzellige B-Zell-Lymphom, das primär kutane DLBCL der unteren Extremität (*Leg Type*), das Epstein-Barr-Virus-positive DLBCL, das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (*Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma, PMBCL*), das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastische Lymphom und das folliculäre Lymphom Grad 3b (FL3B) [Lenz 2022, Swerdlow et al. 2017]. Der distinkten Entität des *High Grade B-Cell Lymphoma* (HGBCL) werden DLBCL zugeordnet, die Translokationen in den Genen *MYC* und *BCL2* und/oder *BCL6* aufweisen (etwa 3 – 10 % der DLBCL) [Scott et al. 2018].

2.2 PATHOGENESE

Das DLBCL ist hinsichtlich seiner Morphologie, des klinischen Erscheinungsbildes und seiner zugrunde liegenden Biologie und Genetik eine sehr heterogene Erkrankung [Swerdlow et al. 2017]. Anhand der Ursprungszelle (*Cell Of Origin, COO*) lässt sich eine Subtypisierung in ein keimzentrumsartiges (*Germinal Center B-Cell-Like, GCB*) oder ein aktivierte-B-Zell-ähnliches (*Activated B-Cell-Like, ABC*) DLBCL vornehmen [Alizadeh et al. 2000]. Allerdings gelingt in 10 – 15 % der DLBCL-Fälle keine eindeutige Zuordnung zu den genannten Subtypen. Der Goldstandard für die COO-Bestimmung ist die Genexpressionsanalyse, die für die Regelversorgung jedoch nicht zur Verfügung steht. Eine immunhistochemische Einteilung in GCB- und Nicht-GCB-DLBCL unter Verwendung der sog. Hans-Klassifikation ist nicht von prognostischer Relevanz [Read et al. 2014]. Mittlerweile konnten durch genetische Analysen mithilfe aktueller Gensequenzierungsmethoden (*Next Generation Sequencing, NGS*) vier bis

fünf molekulare Subtypen identifiziert werden, die zwar eine feingliedrigere Risikostratifizierung der Patient:innen erlauben, deren Bedeutung für die Krankenversorgung aber noch unklar ist [Chapuy et al. 2018, Schmitz et al. 2018].

2.3 DIAGNOSTIK UND STADIENEINTEILUNG

Neben der Anamneseerhebung und der klinischen Untersuchung ist zur Durchführung einer detaillierten immunhistologischen und molekularen Diagnostik eine ausreichend große Gewebeentnahme, idealerweise als Lymphknotenexstirpation, erforderlich. Entspricht nach der histologischen Aufarbeitung die Morphologie einem DLBCL, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um eine weitere Einteilung entsprechend der Klassifikation nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vornehmen zu können [Klapper et al. 2019]:

- Eine Immunphänotypisierung via Immunhistochemie und/oder bei ausschwemmenden Lymphomen auch via Durchflusszytometrie. Die Zellen exprimieren dabei regelmäßig Pan-B-Zell-Marker wie z. B. CD19, CD20 oder CD79a.
- Eine Analyse der (Über-)Expression von *MYC*, *BCL2* und/oder *BCL6* in der Immunhistochemie und/oder Durchflusszytometrie. Das Vorliegen eines *Double/Triple-Expressor*-Status war in retrospektiven Studien mit einer schlechteren Prognose verbunden, hat momentan jedoch i. d. R. wenig therapeutische Relevanz [Rosenwald et al. 2019].
- Eine Chromosomenanalyse mithilfe der Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer *MYC*-, *BCL2*- und/oder *BCL6*-Translokation.
- Eine molekulargenetische Bestimmung des COO-Subtyps, die jedoch nicht regelhaft zur Verfügung steht und die Therapieentscheidung (außerhalb von Studien) i. d. R. nicht beeinflusst.

Die Ann-Arbor-Klassifikation dient als Grundlage zur Einteilung des Krankheitsstadiums (*Staging*) [Lister et al. 1989]. Zur korrekten Einteilung sind eine Anamnese,

eine körperliche Untersuchung, eine Bildgebung mittels Computertomographien (CT) sowie eine Knochenmarkbiopsie erforderlich. International wird zur Ausbreitungsdiagnostik eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit einer CT (PET-CT) empfohlen [Johnson et al. 2012].

2.4 PROGNOSE

Klinisch lässt sich die Prognose eines aggressiven DLBCL durch den *International Prognostic Index* (IPI) anhand der Kriterien Ann-Arbor-Stadium (I/II vs. III/IV), Lactatdehydrogenase (normal vs. erhöht), Alter

(≤ 60 vs. > 60 Jahre), Allgemeinzustand nach den Kriterien der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Score < 2 vs. ≥ 2), Anzahl der extralymphatischen Manifestationen (< 2 vs. ≥ 2) bestimmen [Cunningham et al. 2013, International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993]. Auch in der Ära neuer Therapeutika-Kombinationen konnte der IPI in allen prospektiven klinischen Studien mit relevanter Fallzahl die Patient:innen in prognostische Gruppen diskriminieren [Ziepert et al. 2010]. Über den IPI hinaus sind weitere Risikofaktoren bekannt, dazu gehören u. a. *Bulky-Disease-* oder *Double/Triple-Expression/Hit-Erkrankungen*.

3 VERFÜGBARE BEHANDLUNGSOPTIONEN FÜR PATIENT:INNEN MIT DLBCL

3.1 ERSTE THERAPIELINIE

Das DLBCL ist durch den Einsatz einer sequenziellen und kombinierten Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) zusammen mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab (R-CHOP) grundsätzlich heilbar (60 – 70 % der Patient:innen) [Pfreundschuh et al. 2011, Pfreundschuh et al. 2008, Schmitz et al. 2012]. Zusätzlich zur o. g. Standardtherapie mit in der Regel sechs Zyklen R-CHOP werden in der aktuellen Leitlinie als Alternativen in der Erstlinientherapie auch komplexere Behandlungsoptionen empfohlen, die bei einer Therapiestratifizierung nach unterschiedlichen Risikofaktoren, wie z. B. dem altersadjustierten IPI (aalPI) und dem Alter der Patient:innen, zum Tragen kommen (Abbildung 1). So hat sich bei Patient:innen

≤ 60 Jahren mit intermediärer Prognose (aalPI 1) das R-ACVBP-Protokoll (Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednison) dem R-CHOP-Protokoll signifikant überlegen erwiesen [Recher et al. 2011]. Bei jüngeren Patient:innen mit ungünstiger Prognose (aalPI 2 – 3) wurden mit der Hinzunahme von Etoposid zum R-CHOP-Protokoll (R-CHOEP) gute Ergebnisse erzielt [Schmitz et al. 2012]. In einer aktuellen Studie mit DLBCL-Patient:innen mit erhöhtem Risiko (IPI 2 – 5) zeigten sechs Gaben R-CHP in Kombination mit dem gegen CD79a gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatumumab-Vedotin (zusammen Pola-R-CHP) gefolgt von zwei Applikationen Rituximab im Vergleich zur Standardtherapie mit sechs Gaben R-CHOP und zwei Applikationen Rituximab ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) [Tilly et al. 2021].

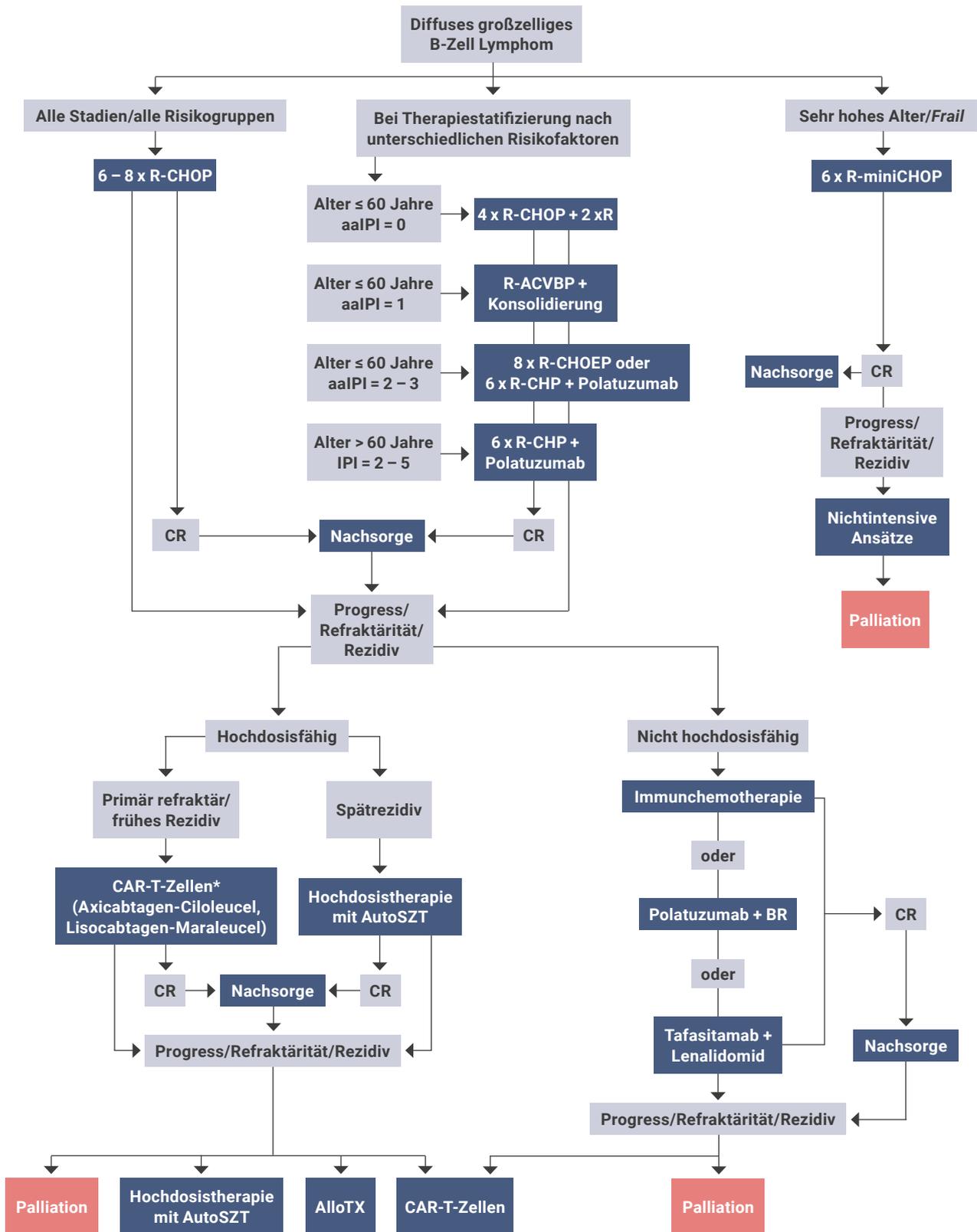


Abbildung 1: Therapiealgorithmus zur Behandlung von Patient:innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom; modifiziert nach [Lenz 2022]; *Derzeit ist nur Axicabtagen-Ciloleucel in der Zweitlinientherapie zugelassen (Stand: November 2022).

ACVBP: Chemotherapie-Schema bestehende aus Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin und Prednison; aalPI: altersadjustierter *International Prognostic Index*; AutoSZT: autologe Stammzelltransplantation; BR: Bendamustin-Rituximab; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CHOP: Chemotherapie-Schema bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison; CHOEP: CHOP plus Etoposid; CR: Komplettremission; IPI: *International Prognostic Index*; miniCHOP: dosisreduzierte CHOP; R: Rituximab

3.2 THERAPIEOPTIONEN FÜR REZIDIERTE BZW. PRIMÄR REFRAKTÄRE DLBCL-ERKRANKUNGEN

Als Standardtherapie für Rezidive galt bei jüngeren Patient:innen (unterhalb des 60. Lebensjahrs), aber auch bei älteren Betroffenen ohne therapielimitierende Komorbiditäten in den letzten Jahrzehnten eine Salvage-Chemotherapie (i. d. R. Dexamethason, hoch dosiertes Cytarabin, Cisplatin plus Rituximab [R-DHAP] oder Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin plus Rituximab [R-GDP] oder Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin plus Rituximab [R-ICE]) gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (z. B. Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan [BEAM]). Diese wurde dann meist durch eine Transplantation mit autologen Stammzellen konsolidiert [Crump et al. 2014, Gisselbrecht et al. 2010, van Imhoff et al. 2017]. Befriedigende Ergebnisse waren jedoch nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die Induktionstherapie ansprach. Bei einem Intervall unter zwölf Monaten zwischen Primärdiagnose und Rezidiv war dies nur selten der Fall.

Für jüngere hochdosisfähige Patient:innen mit refraktärer oder früh rezidivierter Erkrankung wurde in jüngster Vergangenheit der aktuelle Standard einer Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (SZT) in drei Phase-III-Studien direkt mit einer CD19-spezifischen CAR-T-Zelltherapie verglichen [NCT03391466, NCT03570892, NCT03575351]. In Anbetracht der Resultate dieser Studien kann laut aktueller Leitlinie eine Behandlung mit einem von zwei CD19-spezifischen CAR-T-Zell-Produkten – nach Zulassung und Kostenübernahme – als neuer Standard bei Patient:innen mit primär refraktärer Erkrankung oder frühem Rezidiv (früher als zwölf Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie) angesehen werden [Lenz 2022]. Für das Produkt Axicabtagen-Ciloleucel liegt seit dem 17.10.2022 die Zulassung der Europäischen Kommission für die Zweitlinientherapie des DLBCL vor [EC 2022]. Dabei zeigte die ZUMA-7-Studie mit Axicabtagen-Ciloleucel signifikant verbesserte Ergebnisse gegenüber der bisherigen Standardtherapie bei der Behandlung von rezidierten oder refraktären DLBCL-Patient:innen [Locke et al. 2022].

Patient:innen, die für eine Transplantation autologer oder allogener Stammzellen bzw. eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind, werden häufig palliativ behandelt. Eine kurative Therapie kann möglich sein, wenn der Zeitraum zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv über zwölf Monate beträgt und ein Ansprechen auf die erneute Immunchemotherapie nachgewiesen werden kann. Dabei können neben dem R-GemOx-Protokoll (Gemcitabin, Oxaliplatin plus Rituximab) auch die bereits erwähnten Protokolle R-DHAP oder R-ICE eingesetzt werden [El Gnaoui et al. 2007]. Weiterhin ist die Kombination aus Rituximab, Bendamustin plus Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR) bei rezidierten DLBCL-Patient:innen, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen. Im Rahmen der Zulassungsstudie konnte für den Versuchsarm mit Pola-BR im Vergleich zum Versuchsarm mit Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Gesamtansprechraten (ORR), des PFS und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt werden [Sehn et al. 2020]. Kürzlich wurde für diese Patient:innengruppe zudem der monoklonale Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit dem immunmodulierenden Wirkstoff (IMiD) Lenalidomid zugelassen [EMA 2022a]. Aktuelle Daten der zulassungsrelevanten Studie L-MIND zeigen nach ≥ 35 Monaten Nachbeobachtung eine ORR von 58 %, die sich aus 40 % vollständiger Remission (CR) sowie 18 % partieller Remission (PR) zusammensetzt [Duell et al. 2021]. Am 15. September 2022 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Zulassungsbehörde (CHMP) die Zulassung von Loncastuximab-Tesirin ab der dritten Therapielinie als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit diffusem großzelligem rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom und hochgradigem B-Zell-Lymphom [EMA 2022b]. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der LOTIS-2-Studie, einer multinationalen, einarmigen klinischen Phase-II-Studie zu Loncastuximab-Tesirin als Behandlungsoption für erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr vorausgegangenen systemischen Therapielinien [NCT03589469]. Die Marktzulassung wird demnächst erwartet (Stand: November 2022).

Laut aktueller Leitlinie sollte jedoch bei Patient:innen ab dem 2. Rezidiv immer die Möglichkeit einer Zelltherapie mit CAR-T-Zellen geprüft werden [Lenz 2022].

4 DIE ZELLTHERAPIE MIT CAR-T-ZELLEN

4.1 DAS THERAPIEPRINZIP

Die adoptive T-Zelltherapie verfolgt das Ziel, zytotoxische T-Zellen antigenspezifisch gegen Tumorzellen zu richten. Prof. Zelig Eshhar (Weizmann-Institut für Wissenschaften, Rehovot, Israel) stellte dazu Ende der 1980er-Jahre das konzeptuelle Design vor, die Bindedomäne eines Antikörpers mit einer Signaldomäne des T-Zell-Rezeptors (TCR) zu einem syn-

thetischen Transmembranrezeptor zu verbinden [Eshhar et al. 1993]. Dieser erste Prototyp wies die wesentlichen Merkmale eines CAR der ersten Generation auf: ein Antikörperfragment (*Single-Chain Variable Fragment*, scFv) als antigenbindende Domäne, die Transmembrandomäne zur Verankerung in der Zellmembran sowie die CD3 ζ -Signaldomäne des TCR im intrazellulären Teil zur T-Zell-Aktivierung (Abbildung 2).

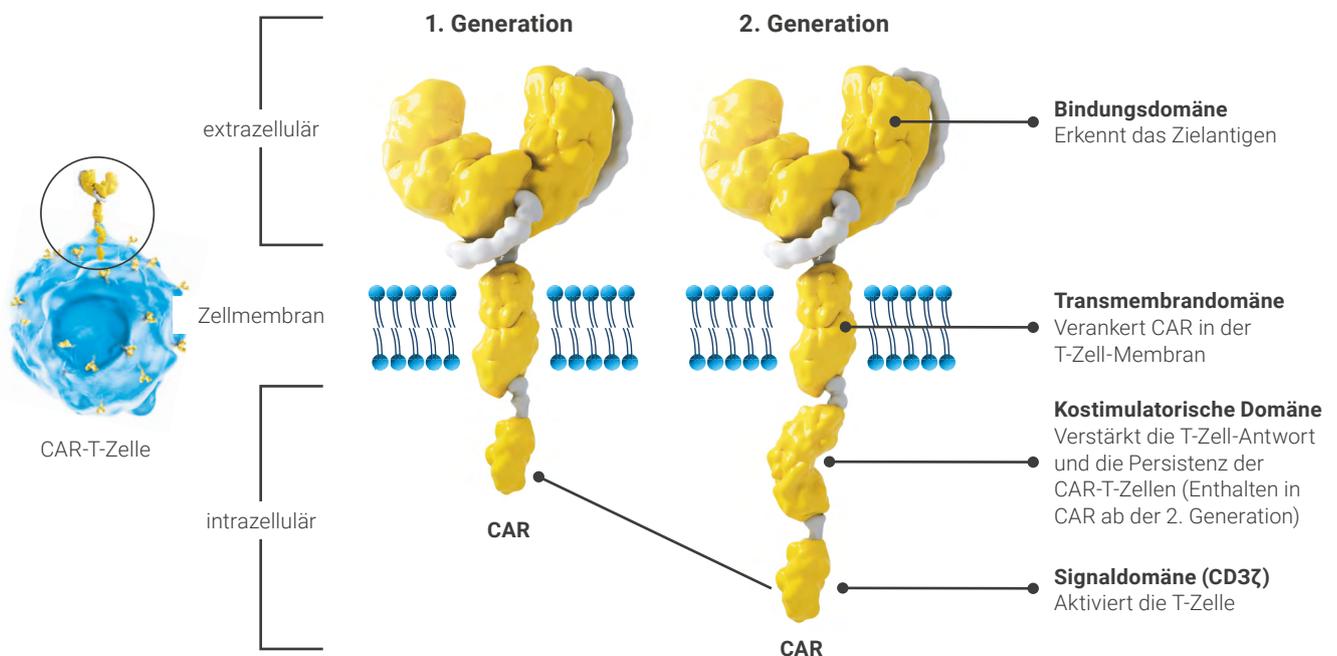


Abbildung 2: Modularer Aufbau eines chimären Antigenrezeptors der ersten und zweiten Generation mit Bindedomäne im extrazellulären Teil und Signaldomänen im intrazellulären Teil.

CAR: chimärer Antigenrezeptor

Durch die Bindung des CAR an das auf den Tumorzellen exprimierte Zielantigen (z. B. CD19) werden die CAR-T-Zellen (spezifisch) aktiviert und setzen zytolytische Granula, Chemokine sowie proinflammatorische Botenstoffe (z. B. Interferon- γ und Interleukin- γ) frei. Gleichzeitig werden die CAR-T-Zellen auch zur Zellteilung angeregt. Das Resultat dieser Sequenz von Erkennung und Aktivierung ist die Zerstörung der

(Ziel-)Tumorzelle u. a. über aktiviertes Granzym B, Perforin oder TRAIL-induzierte Apoptose [Trapani und Smyth 2002]. Darüber hinaus locken und aktivieren die freigesetzten Chemokine und Botenstoffe weitere Zellen der adaptiven (z. B. konventionelle T-Zellen) und angeborenen (z. B. Makrophagen) Immunität an, die sich im Sinne eines *Bystander Killing* an der antineoplastischen Immunantwort beteiligen (Abbildung 3).

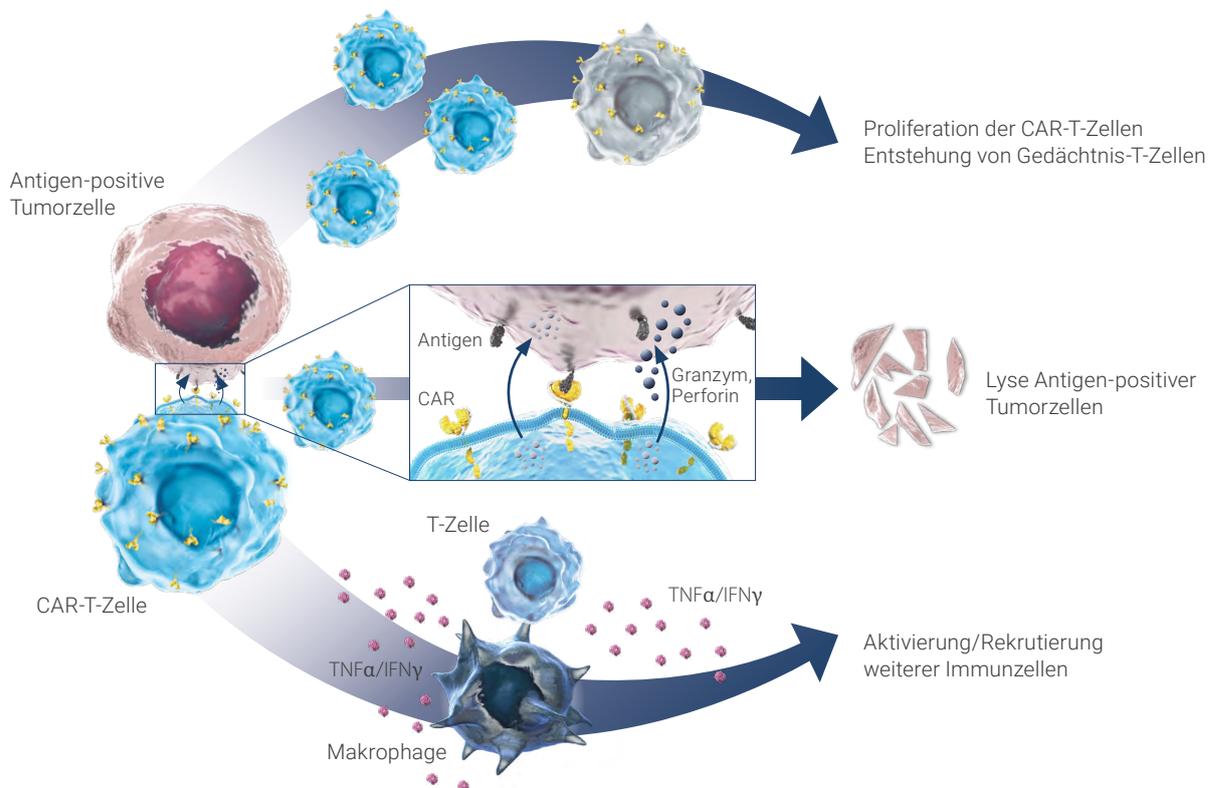


Abbildung 3: Anti-tumoraler Wirkmechanismus von CAR-T-Zellen.

CAR: chimärer Antigenrezeptor

Während die CAR der ersten Generation nur das primäre Signal der T-Zell-Aktivierung lieferten, sind in den CAR ab der zweiten Generation zusätzlich intrazelluläre kostimulatorische Signaldomänen wie z. B. CD28 oder 41BB enthalten (Abbildung 2) [Finney et al. 2004]. Im Vergleich zu den CAR der ersten Generation, die nur ein begrenztes Aktivierungspotenzial haben, vermitteln die CAR der zweiten Generation durch die Kombination von Signaldomäne und kostimulatorischer Domäne eine stärkere T-Zell-Aktivierung mit gesteigerter konsekutiver Expansion, Persistenz und dadurch eine verbesserte Antitumorantwort. Die unterschiedlichen kostimulatorischen Domänen nehmen Einfluss auf die Stärke der Aktivierung und die Kinetik der CAR-T-Zell-Expansion und -Persistenz. So fördert die 4-1BB-vermittelte Kostimulation die Bildung von langlebigen Gedächtnis-T-Zellen, während CD28 über den PI3K/AKT-Signalweg Sofortantworten von Effektor-T-Zellen induziert. So konvertieren nach wiederholter Stimulation mit dem Tumorantigen CD28-CAR-T-Zellen zu CD45RO⁺CCR7⁻ Effektor-Gedächtnis-T-Zellen und 41BB-CAR-T-Zellen zu CD45RO⁺CCR7⁺-Gedächtnis-T-Zellen [Holzinger und Abken 2021].

4.2 DURCHFÜHRUNG EINER CAR-T-ZELLTHERAPIE

CAR-T-Zellen werden für jede:n Patient:in individuell in einem aufwendigen Prozess hergestellt. Als Erstes werden dem:der Patient mittels Leukapherese Lymphozyten entnommen. Diese werden dann *ex vivo* stimuliert, expandiert und anschließend mit einem retro- oder lentiviralen Vektor so transduziert, dass sie den CAR exprimieren. Die Expansion wird im weiteren Verlauf fortgesetzt, um eine ausreichende Zellzahl für die Behandlung zu erhalten. Der Herstellungsprozess wird zunehmend in automatisierten, geschlossenen Systemen durchgeführt und kann bis zu mehrere Wochen dauern. Die Wahl der Ausgangspopulation der T-Zellen (z. B. mittels Separierung von CD4- oder CD8-positiven Zellen) sowie die Zellkultur-Bedingungen (z. B. die Art des Kulturmediums und der Zytokine) können sich auf Phänotyp und Antitumoraktivität der CAR-T-Zellen auswirken [Arcangeli et al. 2020, Sommermeyer et al. 2016]. Die Eigenschaften des CAR-T-Zell-Produktes als Determinante für klinische Wirksamkeit sind Gegenstand aktueller Forschung.

Im Rahmen einer CAR-T-Zelltherapie muss für jede:n Patient:in ein individueller Behandlungsplan mit den einzelnen Behandlungs- und Produktionsphasen

umgesetzt werden. Dieser zeitaufwendige und mehrstufige Prozess ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

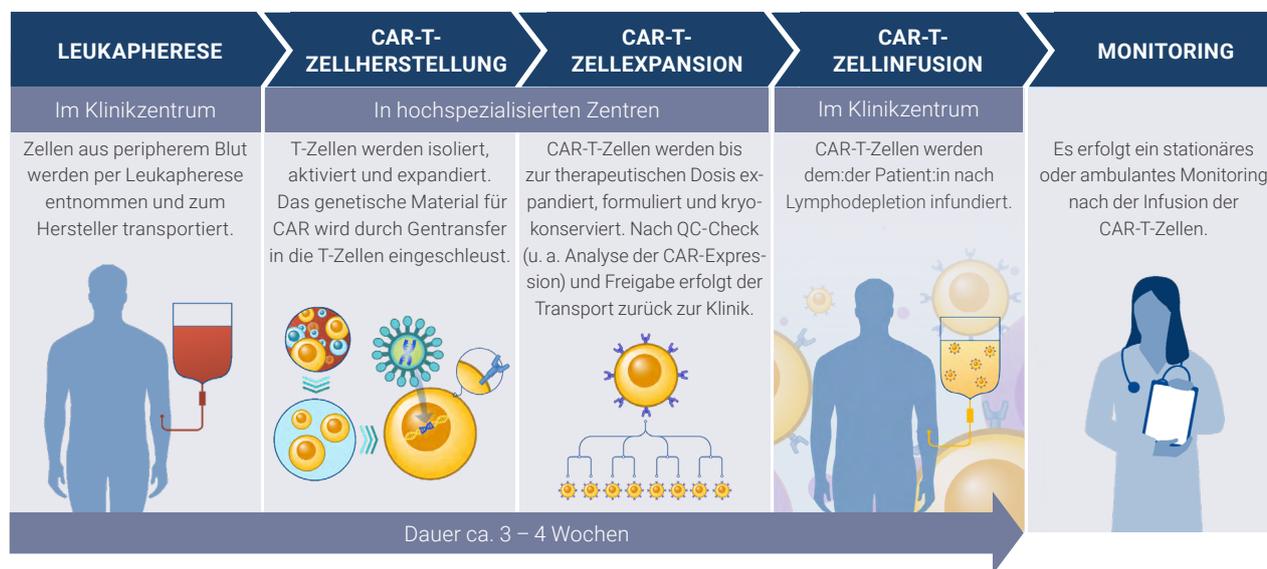


Abbildung 4: Behandlungs- und Prozessphasen einer CAR-T-Zelltherapie.

CAR: chimärer Antigenrezeptor; QC: Qualitätskontrolle (Quality Control)

Obwohl es sich bei den CAR-T-Zellen um ein modernes Immuntherapeutikum handelt, sind in der Therapie-sequenz weiterhin Chemotherapeutika implementiert, wie im Folgenden genauer beschrieben.

4.2.1 Überbrückende Chemotherapie (Bridging-Therapie)

Da die Herstellung der CAR-T-Zellen einige Wochen dauern kann, muss in der Regel eine sog. *Bridging*-Therapie (z. B. mit Dexamethason und Vincristin oder auch als Radiotherapie) zur Kontrolle bzw. Reduktion der Tumorlast des:der Patient:in bis zur CAR-T-Zellgabe eingeleitet werden [Amini et al. 2022, Sim et al. 2019]. Die *Bridging*-Therapie sollte dabei, wenn möglich, erst nach der Leukapherese stattfinden, um gespendete T-Zellen nicht zu beeinträchtigen.

4.2.2 Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

An den Tagen vor der Gabe von CAR-T-Zellen sollte zudem eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (meist mit Fludarabin und Cyclophosphamid) durch-

geführt werden, um u. a. im Knochenmark ausreichend Platz für eine Expansion (im Sinne einer homöostatischen Proliferation) der infundierten CAR-T-Zellen zu schaffen.

4.3 NEBENWIRKUNGEN DER CAR-T-ZELLTHERAPIE

4.3.1 Risikofaktoren für schwere Nebenwirkungen

Im Rahmen einer CAR-T-Zelltherapie können schwere Nebenwirkungen auftreten [Brudno und Kochenderfer 2019]. Zu den therapieassoziierten Nebenwirkungen gehören v. a. das Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) sowie das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS). Patient:innen- sowie behandlungsassoziierte Faktoren können Einfluss auf das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen nehmen (Abbildung 5).

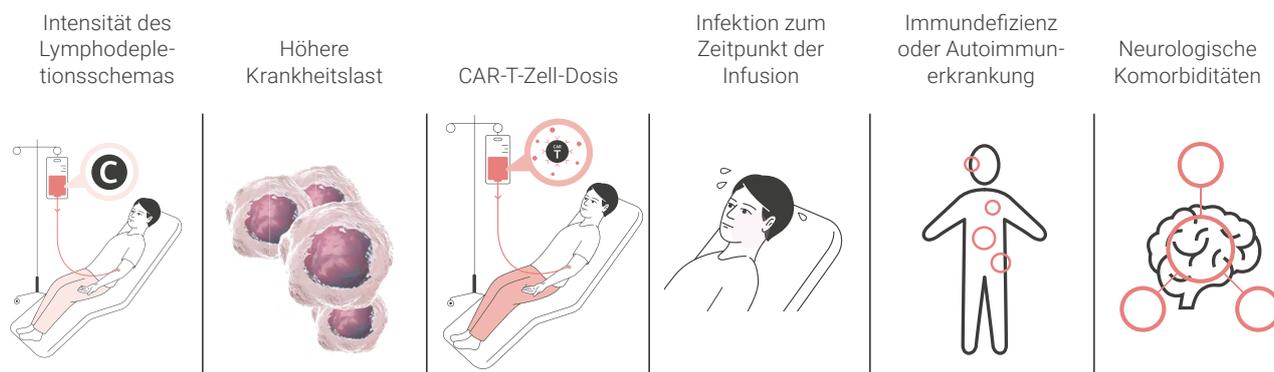


Abbildung 5: Risikofaktoren für die Entwicklung von Nebenwirkungen bei einer CAR-T-Zelltherapie.

CAR: chimärer Antigenrezeptor

4.3.2 Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) ist in den unterschiedlichen CAR-T-Zellstudien (für verschiedene Indikationen) bei 54 – 91 % der Patient:innen aufgetreten [Lee et al. 2019, Yan et al. 2021]. Das CRS ist eine systemische Entzündungsreaktion, ausgelöst durch eine massive Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine durch aktivierte CAR-T-Zellen. Die Symptome, welche sich im Median acht Tage nach Infusion der CAR-T-Zellen bemerkbar machen, ähneln oft einem akuten infektiösen Geschehen im Sinne grippaler Beschwerden bis hin zum Vollbild einer Sepsis. Im Vordergrund stehen Fieber, Blutdruckabfall und Sauerstoffunterversorgung. Zudem können spezifische Organtoxizitäten und ein *Vascular-Leak*-Syndrom auftreten. In einigen Fällen können intensivmedizinische Maßnahmen wie Kreislaufunterstützung durch Katecholamine, Dialyse oder invasive Beatmung indiziert sein.

Pathophysiologisch kommt dabei IL-6 eine Schlüsselrolle zu [Neelapu et al. 2018]. Zur Unterbrechung der Entzündungskaskade kann in der Klinik ein monoklonaler Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor (z. B. Tocilizumab) eingesetzt werden. Das CRS war, vor dem routinemäßigen und frühzeitigen Einsatz von Tocilizumab, die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung. Mit zunehmender Erfahrung mit dieser Therapieform sowie der Einführung und kontinuierlichen Weiterentwicklung standardisierter Handlungsanweisungen ist es heute gut handzuhaben. Schwerwiegende CRS-Verläufe (\geq Grad 3) können somit in den meisten Fällen abgewendet werden [Brücklein et al. 2020, Dholaria et al. 2019, Lee et al. 2019].

4.3.3 Neurotoxizität (ICANS)

Das ICANS entsteht vermutlich durch Entzündungsprozesse im Gehirn, die durch freigesetzte Zytokine von CAR-T-Zellen verursacht werden. Diese können zur Aktivierung der Mikroglia und zu endothelialen Dysfunktionen beitragen. Neurologische Störungen treten bei ca. 30 – 65 % der Patient:innen auf und sind in 90 % der Fälle mit einem CRS assoziiert. Das klinische Bild ist sehr variabel und reicht von leichter Desorientiertheit bis hin zum Hirnödem und Koma. Typischerweise ist der Verlauf aber moderat und selbstlimitierend, nur 10 – 30 % der CAR-T-Zell-Empfänger:innen weisen schwerere Verläufe (\geq Grad 3) auf. Die Neurotoxizität tritt in der Regel 5 – 6 Tage nach Infusion der CAR-T-Zellen auf und kann protrahiert verlaufen (mit einer Dauer von 6 – 17 Tagen). Spätmanifestationen (i. d. R. unabhängig vom CRS) ein bis zwei Monate nach Therapie können ebenfalls auftreten [Brücklein et al. 2020]. Bei der Behandlung des ICANS stehen in den Fällen, die CRS-assoziiert sind, Tocilizumab und darüber hinaus Steroide im Vordergrund. Analog zum CRS führt ein standardisiertes Vorgehen zu regelhafter Krankheitskontrolle [Brücklein et al. 2020].

4.3.4 Hypogammaglobulinämie

Ein *Off-Target*-Effekt von CD19-spezifischen CAR-T-Zellen ist die Depletion der gesunden CD19-positiven B-Zellen. Das kann zu einem prolongierten Antikörpermangel mit einer erhöhten Infektneigung führen (bei 14 – 43 % der Patient:innen). Betroffene mit Immunglobulin-G-(IgG-)Spiegeln (+ Trennung nach „Immun“) < 4 g/L und/oder rekurrenten Infekten erhalten eine monatliche IgG-Substitutionstherapie. Eine B-Zell-Aplasie nach Gabe von CAR-T-Zellen kann monate- bis jahrelang anhalten.

4.3.5 Zytopenien

Bereits in den verschiedenen Zulassungsstudien wurden protrahierte Zytopenien (> 3 Monate nach CAR-T-Zellinfusion) einer oder mehrerer Zellreihen beschrieben [Abramson et al. 2020, Neelapu et al. 2017, Schuster et al. 2019]. Zytopenien im ersten Therapie-monat können auf die Lymphozytendepletion zurückgeführt werden. Für die darüber hinausgehenden Zytopenien (bei 16 % der Patient:innen nach Monat 3) ist der Mechanismus noch nicht abschließend geklärt

[Cordeiro et al. 2020]. Die hämatopoietische Reserve und Inflammation scheinen jedoch wichtige Determinanten zu sein [Rejeski et al. 2021]. Eine kausale Therapie ist (noch) nicht etabliert. Je nach betroffener Zellreihe kann der Einsatz von G-CSF oder Thrombopoietin-Rezeptoragonisten erwogen werden. Sollten autologe Stammzellen verfügbar sein, kann auch ein Stammzell-Boost eine Option darstellen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine antibakterielle, antivirale und antimykotische Prophylaxe verabreicht werden.

5 ÜBERSICHT ZUGELASSENER CAR-T-ZELLTHERAPIEN FÜR DAS DLBCL AB DER DRITTEN BEHANDLUNGSLINIE

5.1 EIGENSCHAFTEN DER KONSTRUKTE, HERSTELLUNG UND ZUSAMMENSETZUNG DER VERSCHIEDENEN CD19-SPEZIFISCHEN CAR-T-ZELLPRODUKTE

Für die Behandlung eines r/r DLBCL sind ab der dritten Behandlungslinie aktuell drei CAR-T-Zell-Produkte zugelassen: Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel), Lisocabtagen-Maraleucel (Liso-Cel) und Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) [Abramson et al. 2020, Neelapu et al. 2017, Schuster et al. 2019]. Der Aufbau der CAR-Konstrukte weist Unterschiede auf (Abbildung 6): Während alle drei Produkte dieselbe Bindedomäne des CD19-spezifischen Antikörpers FMC63 aufweisen [Zola et al. 1991], besitzen sie unterschiedliche kostimulatorische Domänen (41BB bei Tisa-Cel und Liso-Cel sowie CD28 bei Axi-Cel). Wie oben beschrieben, hat die Art der Kostimulation eine *In-vivo*-Relevanz. So zeigen Daten aus präklinischen Studien, dass 41BB im Vergleich zu

CD28 zu einer geringeren Erschöpfung von T-Zellen führt [Long et al. 2015]. Dagegen scheinen CAR-T-Zellen mit kostimulatorischer CD28-Domäne bei geringer Ziel-Antigenexpression auf den Tumorzellen besser zu wirken [Majzner et al. 2020].

Für die genetische Modifikation der T-Zellen werden bei der Herstellung von Axi-Cel retrovirale Vektoren eingesetzt, bei Liso-Cel und Tisa-Cel sind es lentivirale Vektoren. Für die Herstellung von Axi-Cel und Tisa-Cel werden T-Zellen nach der Leukapherese nicht weiter separiert. Bei Liso-Cel werden CD4- und CD8-positive T-Zellen isoliert und getrennt voneinander transduziert und weiterverarbeitet. Im finalen Produkt wird ein ausgeglichenes Verhältnis von CD4- und CD8-positiven CAR-T-Zellen angestrebt, was sich positiv auf das Nebenwirkungsprofil auswirken soll [Abramson et al. 2020, Turtle et al. 2016]. Ob sich das 1:1-Verhältnis von T-Zellpopulationen auch positiv auf die Wirksamkeit auswirkt, ist noch ungeklärt [Oluwole et al. 2020].

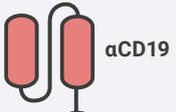
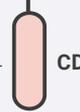
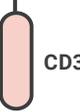
Produktname	Axicabtagen-Ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagen-Maraleucel
Name der Zulassungs-relevanten Phase-III-Studie zur Behandlung des DLBCL ab der dritten Therapielinie	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND-NHL-001
CAR-Bindedomäne			
Transmembrandomäne			
Kostimulatorische Domäne			
Signaldomäne			
Leukapheresat	Frische Zellen direkt zur Herstellung des Produktes (innerhalb der USA)	Kryokonservierte Zellen zur Herstellung des Produktes (Lagerung vorher möglich)	Frische Zellen direkt zur Herstellung des Produktes (innerhalb der USA)
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	Cyclophosphamid plus Fludarabin	Cyclophosphamid plus Fludarabin, oder Bendamustin	Cyclophosphamid plus Fludarabin
Gewünschte CAR-T-Zelldosis	2 × 10 ⁶ /kg, tolerierte Maximaldosis (2 × 10 ⁸ /kg)	0,1 – 6 × 10 ⁸ Zellen Gesamtdosis	1 × 10 ⁸ Zellen einer definierten 1:1-Mischung aus CD4- und CD-8-positiven T-Zellen (tolerierter Bereich: 0,44 – 1,2 × 10 ⁸)
ZNS-Erkrankung	Keine vergangene oder aktive ZNS-Erkrankung erlaubt	Keine aktive ZNS-Erkrankung erlaubt	Sekundäre ZNS-Erkrankung erlaubt
Vorherige Anti-CD19-Therapie	Nicht erlaubt	Nicht erlaubt	Erlaubt bei CD19-positivem Tumor
Bridging-Therapie	Nicht erlaubt	Erlaubt	Erlaubt
Ambulante Behandlung	Nicht erlaubt	Erlaubt	Erlaubt
Studienteilnehmer:innen	119	167	344
Durchschnittsalter der Teilnehmer:innen	58 Jahre	56 Jahre	60 Jahre
Infundierte Teilnehmer:innen	108	115	294
Fälle, in denen eine Produktherstellung nicht möglich war	1	12	2
Erprobte Indikationen während der Studie	DLBCL, HGBCL, PMBCL, tFL	DLBCL, HGBCL, tFL	DLBCL NOS (<i>de novo</i> und transformierte indolente Lymphome), HGBCL, PMBCL und FL3B
Von der EMA zugelassene Indikationen	DLBCL, PMBCL	DLBCL	DLBCL, PMBCL, FL3B

Abbildung 6: Eigenschaften der chimären Antigenrezeptoren der für die Behandlung des r/r DLBCL ab der dritten Therapielinie zugelassenen CAR-T-Zell-Produkte; modifiziert nach [Lu et al. 2021].

CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3b; HGBCL: *High Grade B-Cell Lymphoma*; NOS: nicht weiter spezifiziert (*Not Otherwise Specified*); PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (*Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma*); tFL: transformiertes follikuläres Lymphom; ZNS: zentrales Nervensystem

5.2 ZULASSUNGSSTUDIEN ZUR WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT AB DER DRITTEN BEHANDLUNGSLINIE DES DLBCL

5.2.1 Tisagenlecleucel (Tisa-Cel)

In der JULIET-Studie wurden insgesamt 111 r/r-DLBCL-Patient:innen für eine Behandlung mit Tisa-Cel eingeschlossen [Schuster et al. 2019]. Laut aktuellen Daten des 3-Jahres-Follow-ups mit 115 analysierten Proband:innen sprachen 53 % auf die Therapie an, dabei erreichten 39 % eine CR. Von acht Patient:innen, die zu Monat 3 nach Behandlung ein partielles Ansprechen aufwiesen, konvertierten fünf im Laufe der Nachbeobachtung zu einer CR. Das mediane PFS betrug für alle Teilnehmer:innen 2,9 Monate, dagegen wurde das mediane PFS bei den Patient:innen, die eine CR aufwiesen, noch nicht erreicht. CAR-T-Zellen konnten bis zu dreieinhalb Jahre im peripheren Blut der ansprechenden Patient:innen nachgewiesen werden [Schuster et al. 2021].

5.2.2 Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel)

Die Zulassung von Axi-Cel für die Behandlung von r/r DLBCL basiert auf den Ergebnissen der ZUMA-1-Studie mit 108 Patient:innen [Neelapu et al. 2017]. Anders als in den Zulassungsstudien der anderen beiden CAR-T-Zell-Produkte war bei ZUMA-1 eine *Bridging*-Therapie ein Ausschlusskriterium. Die ORR

lag bei 82 % mit einer CR-Rate von 58 % nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten. Die Remissionen waren bei 42 % der Proband:innen anhaltend, wobei die Anzahl der Remissionen genauso wie die Anzahl der Patient:innen mit nachweisbaren zirkulierenden CAR-T-Zellen im zeitlichen Verlauf der Studie abnahm. Nach zwei Jahren Follow-up betrug die ORR 83 %. 58 % der Teilnehmer:innen wiesen eine Komplettremission auf und 39 % verblieben progressionsfrei. In 66 % der Fälle konnten CAR-T-Zellen und in 75 % der Fälle B-Zellen detektiert werden [Locke et al. 2019].

5.2.3 Lisocabtagen-Maraleucel (Liso-Cel)

Auch für Liso-Cel konnten in der zulassungsrelevanten TRANSCEND-NHL-001-Studie unter den 270 teilnehmenden Patient:innen mit einem r/r DLBCL anhaltende Remissionen beobachtet werden [Abramson et al. 2020]. Die Auswertung von 257 Teilnehmer:innen (42 % davon ≥ 65 Jahre) nach 24 Monaten zeigte ein Gesamtansprechen von 73 % mit einer CR bei 53 %. Die 2-Jahres-Rate zum anhaltenden Ansprechen lag bei 50 % und das 2-Jahres-PFS bei 41 %. Nach 24 Monaten betrug das Gesamtüberleben 51 % [Abramson et al. 2021].

In Tabelle 1 sind die Resultate der CAR-T-Zelltherapie in der dritten Therapielinie des DLBCL im Rahmen der zulassungsrelevanten klinischen Studien zusammengefasst.

Tabelle 1: Wirksamkeitsergebnisse der unterschiedlichen Zulassungsstudien zur Behandlung von r/r-DLBCL-Patient:innen mit CAR-T-Zellen; modifiziert nach [Abramson et al. 2021, Jacobson et al. 2021, Westin et al. 2021].

	ZUMA-1 (n = 101)	JULIET (n = 115)	TRANSCEND-NHL-001 (n = 256)
Mediane Ansprechdauer, (95%-KI)	NR (10,9 – NE)	NR (10,0 – NE)	23,1 (8,6 – NR)
Ansprechdauer 12 Monate, % (95%-KI)	-	65 (49 – 78)	54,7 (46,7 – 62,0)
Ansprechdauer 24 Monate, % (95%-KI)	-	-	52,1 (43,6 – 49,8)
Medianes Gesamtüberleben, Monate (95%-KI)	25,8	11,1 (6,6 – 23,9)	27,3 (16,2 – 45,6)
Gesamtüberleben nach 12 Monaten, % (95%-KI)	59 (49 – 68)	48,2 (38,6 – 57,1)	57,9 (51,3 – 63,8)
Gesamtüberleben nach 24 Monaten, % (95%-KI)	50,5 (40,2 – 59,7)	40,0 (30,7 – 49,1)	50,5 (44,1 – 56,5)
Medianes progressionsfreies Überleben, Monate (95%-KI)	5,9 (3,3 – 15,0)	NR	6,8 (3,3 – 12,7)
Progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten, % (95%-KI)	44 (34 – 53)	-	44,1 (37,3 – 50,7)
Progressionsfreies Überleben nach 24 Monaten, % (95%-KI)	-	-	40,6 (34,0 – 47,2)
Follow-up, Monate	51,1	32,6	24

CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*); KI: Konfidenzintervall; NE: nicht abschätzbar (*Not Estimable*); NR: nicht berichtet (*Not Reported*)

5.3 STUDIEN ZUM EINSATZ VON CAR-T-ZELLEN IN FRÜHEREN BEHANDLUNGSLINIEN

In den Zulassungsstudien für die Behandlung von Patient:innen mit r/r DLBCL waren die CAR-T-Zell-Produkte im Median erst nach drei vorherigen Behandlungen eingesetzt worden [Westin et al. 2021]. Die trotz intensiver Vorbehandlung (mit ggf. auch negativem Einfluss auf die Qualität der T-Zellen) guten Ansprechraten und teilweise langanhaltenden Remissionen in einer bisher schwer zu behandelnden Patient:innengruppe waren die Rationale dafür, einen früheren Einsatz der CAR-T-Zelltherapie zu explorieren [Crump et al. 2017]. Daher wurde in jüngster Vergangenheit die Wirksamkeit von CAR-T-Zellen im Vergleich zur oben beschriebenen Standard-Zweitlinientherapie (bestehend aus *Salvage*-Chemoimmuntherapie sowie Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen SZT) untersucht. Dabei wurden in drei klinischen Phase-III-Studien die CD19-spezifischen CAR-T-Zell-Produkte Axi-Cel, Liso-Cel und Tisa-Cel getestet [NCT03391466, NCT03570892, NCT03575351]. Basierend auf den Resultaten dieser Studien erhielten zwei Produkte eine Empfehlung in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Zweitlinientherapie des DLBCL [Lenz 2022]. Davon ist Axi-Cel seit dem 17.10.2022 von der EMA zugelassen [EC 2022].

Darüber hinaus finden bereits erste Studien mit CAR-T-Zellen als Erstlinientherapie bei Hochrisiko-DLBCL-Patient:innen statt [NCT03761056].

5.4 SICHERHEITSPROFILE DER VERSCHIEDENEN CAR-T-ZELL-PRODUKTE

Die Raten schwerwiegender Nebenwirkungen wie CRS und Neurotoxizität variieren zwischen den unterschiedlichen Studien mit unterschiedlichen CAR-T-Zell-Produkten. Ein Grund dafür liegt sicherlich auch in den uneinheitlichen Definitionen und Bewertungen der Schweregrade. Im Allgemeinen zeigen CAR-T-Zellen mit CD28-Signaldomänen höhere Nebenwirkungsraten [Cappell und Kochenderfer 2021]. Ein Grund dafür könnte die schnellere Aktivierung von Effektor-T-Zellen sein. In Abbildung 7 sind die Inzidenzen eines schwerwiegenden CRS und/oder einer Neurotoxizität aus den Zulassungsstudien für die Behandlung des r/r DLBCL mit CAR-T-Zellen nach zwei vorangegangenen Therapien zusammengefasst. Ein direkter Vergleich dieser Studiendaten ist nicht möglich, da sich dafür die Patient:innen und ihre Behandlungspfade substantiell unterscheiden [Westin et al. 2021].

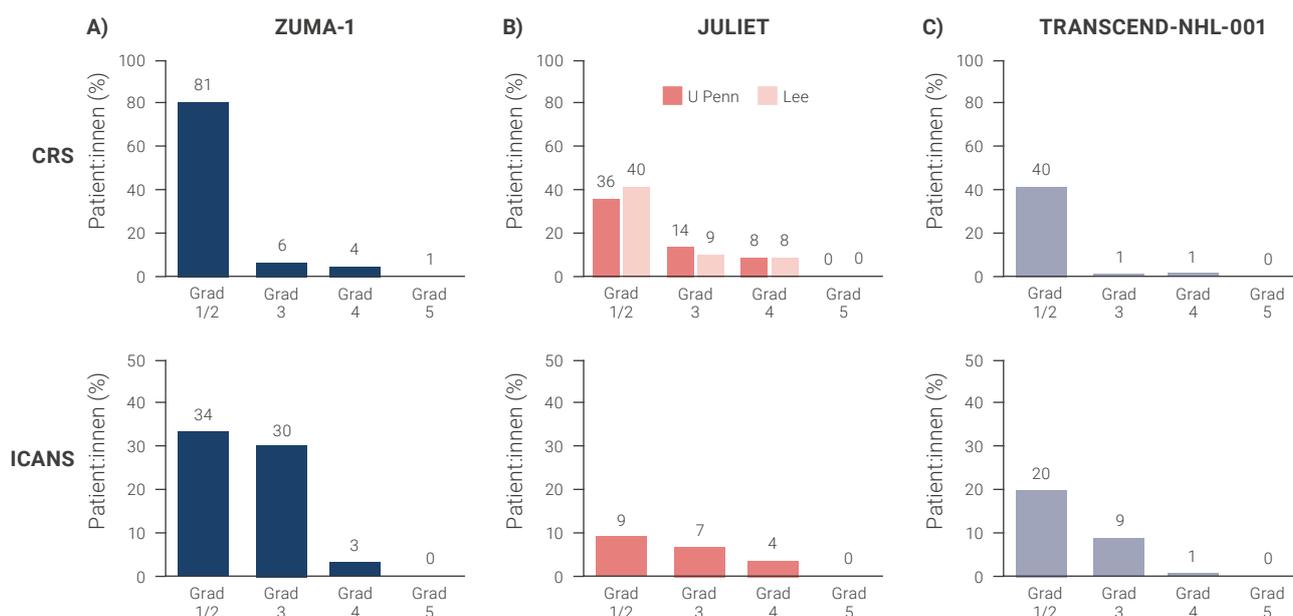


Abbildung 7: Aufgetretene schwere Nebenwirkungen (CRS und ICANS) in den Zulassungsstudien der CAR-T-Zell-Produkte für die Behandlung von DLBCL-Patient:innen; modifiziert nach [Westin et al. 2021].

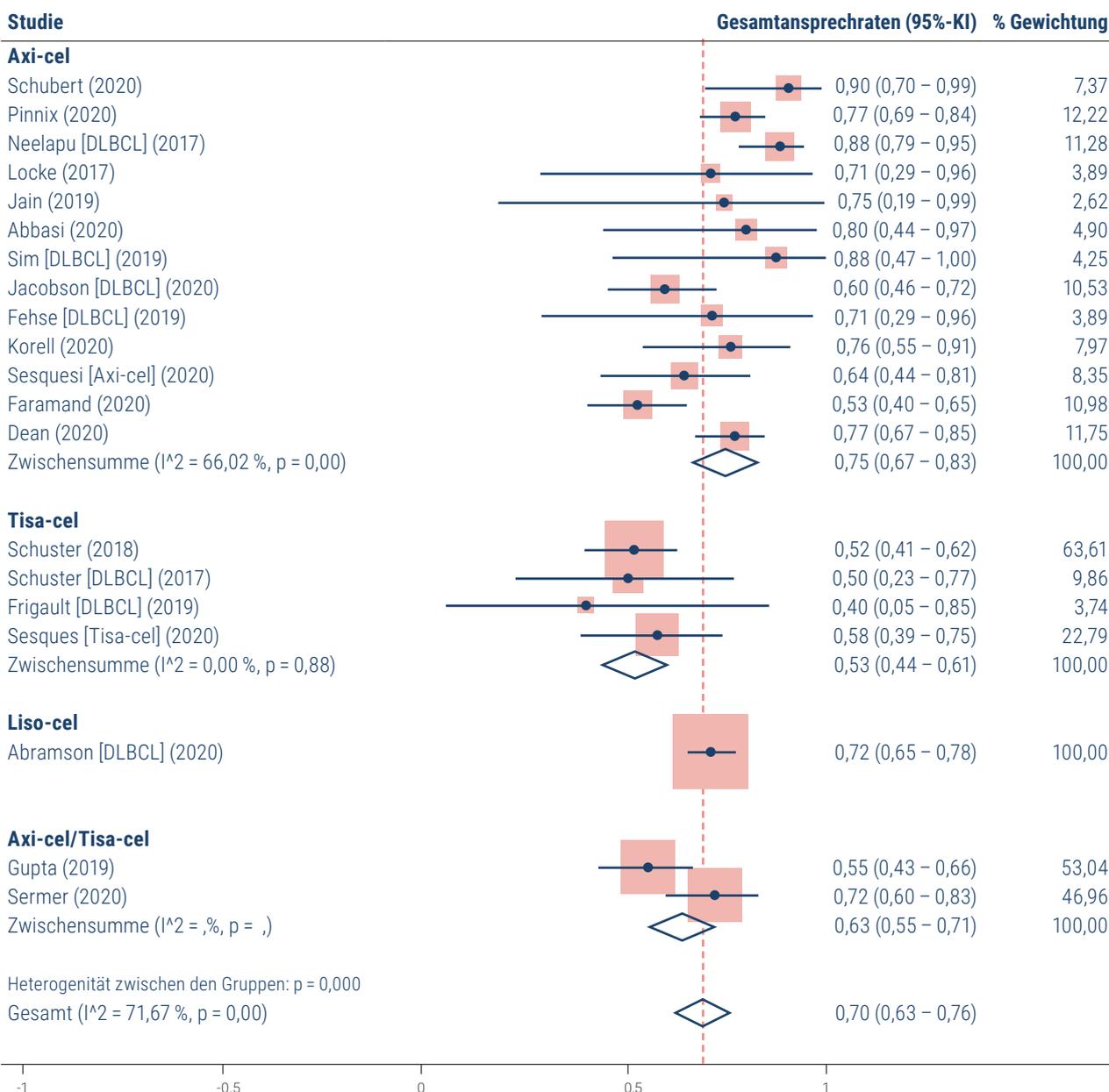
CAR: chimärer Antigenrezeptor; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*); DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*); ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*)

5.5 ERKENNTNISSE AUS DEM ALLTÄGLICHEN KLINISCHEN EINSATZ VON CAR-T-ZELLEN

Während Liso-Cel erst vor kurzem zugelassen wurde und daher noch wenig Daten aus dem Klinikalltag existieren, liegen für Axi-Cel und Tisa-Cel die ersten umfangreicheren Analysen für die Behandlung des r/r

DLBCL nach zwei oder mehr Therapien vor. Diese bestätigen die in den Zulassungsstudien gezeigte Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie: Die Gesamtansprechraten liegen im Rahmen der klinischen Regelversorgung bei ca. 70 %, die CR-Raten bei durchschnittlich ca. 50 % [Meng et al. 2021]. Abbildung 8 listet dazu die Ergebnisse einer Meta-Analyse aus 26 relevanten Studien zur DLBCL-Behandlung mit CAR-T-Zellen auf.

A



B

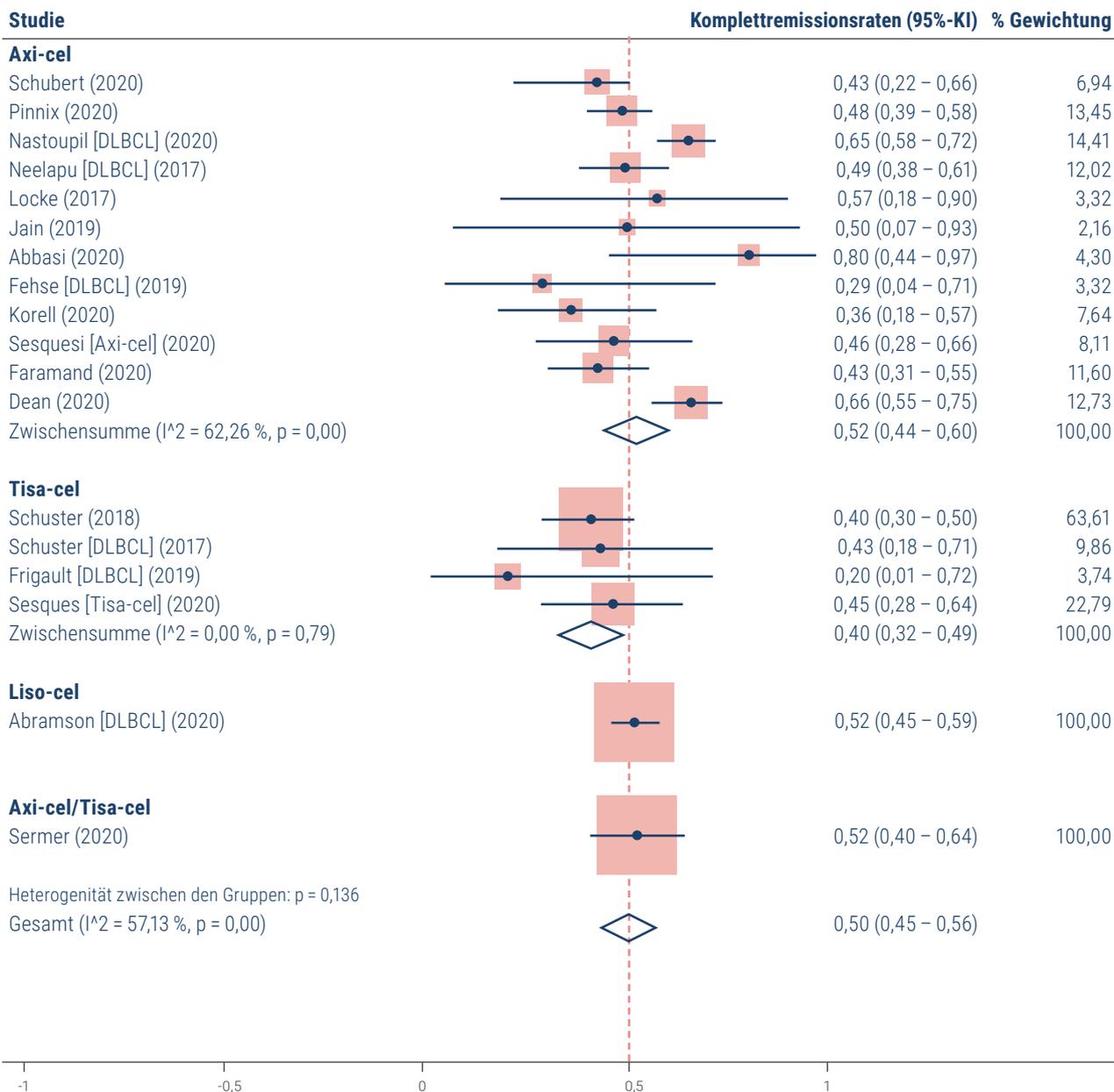


Abbildung 8: Gesamtansprechraten (A) und Komplettremissionsraten (B) von DLBCL-Patient:innen, die mit CAR-T-Zellen behandelt wurden; modifiziert nach [Meng et al. 2021].

CAR: chimärer Antigenrezeptor; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); KI: Konfidenzintervall

6 DETERMINANTEN FÜR ANSPRECHEN UND OPTIMIERUNGSMÖGLICHKEITEN

6.1 IDENTIFIKATION UND ERFASSUNG RELEVANTER KLINISCHER PARAMETER

US-amerikanische Konsortien konnten in großen Patient:innenkohorten darlegen, dass Betroffene, die mehrheitlich nicht die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien erfüllten, unter der CAR-T-Zelltherapie trotzdem ein sehr ähnliches Wirksamkeitsprofil zeigen konnten [Nastoupil et al. 2020]. Dies lässt vermuten, dass nicht die Studieneinschlusskriterien für den Therapieerfolg einer CAR-T-Zelltherapie ausschlaggebend sind, sondern zusätzliche klinische Parameter, wie z. B.:

- Tumorlast [Voorhees et al. 2022],
- Laktatdehydrogenase-(LDH-)Wert [Bethge et al. 2022, Rabinovich et al. 2021] als Surrogat für Tumorgroße, Krankheitsdynamik und ein immun-suppressives Milieu (s. u.),
- immunsuppressives Tumormikromilieu (z. B. vermehrte Expression immunologischer Checkpointmoleküle wie PD-L1, Infiltration mit immunsuppressiven Makrophagen bzw. zirkulierende myeloide Suppressorzellen) [Chong et al. 2017, Jain et al. 2021a] und
- spezifische genomische Aberrationen, wie z. B. Marker für genomische Komplexität [Jain et al. 2021b].

Idealerweise sollten bei einer innovativen Therapie wie den CAR-T-Zellen diese (und weitere) Biomarker systematisch erfasst werden. Das gilt natürlich auch für die gewählten Modalitäten zur Erfolgsbewertung der Therapie (PET-CT vs. CT) und die Zeitpunkte bzw. Intervalle der Untersuchungen. Nur so lassen sich Daten verschiedener Zentren vergleichen und daraus ggf. Interventionsstrategien ableiten, wie man die Ausgangsbedingungen der Patient:innen so verbessert,

dass die volle Effektivität der CAR-T-Zelltherapie ausgeschöpft wird [Cahill et al. 2020]. Dazu könnte der frühere Einsatz von CAR-T-Zellen und eine Optimierung der *Bridging*-Strategien gehören, wie im Verlauf kurz erläutert wird.

6.2 FRÜHER EINSATZ VON CAR-T-ZELLEN

Erfahrungen aus dem Klinikalltag haben gezeigt, dass Patient:innen, die CAR-T-Zellen erhalten, oft in einem reduzierten klinischen Zustand (mit z. B. hoher Tumormasse) sind und bereits mehr als drei Therapielinien inklusive autologer SZT erhalten haben [Amini et al. 2022, Bethge et al. 2021]. Viele dieser Parameter gehen mit einer schlechteren Wirksamkeit einher, zudem können stark lymphotoxische Vorbehandlungen eine Herstellung von CAR-T-Zellen beeinträchtigen bzw. unmöglich machen. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, mit CAR-T-Zentren frühzeitig in Kontakt zu treten, um gemeinsam Behandlungspfade abzustimmen und eine CAR-T-Zelltherapie so früh, wie es die Zulassung und der klinische Zustand erlauben, einzuleiten. Zudem werden bereits Konzepte zur vorsorglichen Leukapherese mit Einlagerung von T-Zellen für eine etwaige zukünftige CAR-T-Zell-Herstellung diskutiert, wobei dafür die klinischen Daten (noch) fehlen bzw. viele Fragen bzgl. der Umsetzbarkeit offen sind [Amini et al. 2022]. Bei der Behandlung von Lymphomen wird der Einsatz einer CAR-T-Zelltherapie bereits als Erstlinientherapie mit der Hoffnung erprobt, dass sich Wirksamkeit sowie Erfolgsaussichten weiter verbessern [Neelapu et al. 2022].

6.3 OPTIMIERUNG DER BRIDGING-STRATEGIEN

Zeit ist ein wichtiger Faktor in der CAR-T-Zelltherapie. Zwischen der Entscheidung in einem interdisziplinären Tumorboard bis zur Infusion können meh-

rere Wochen vergehen. In diesem Zeitraum muss in vielen Fällen eine sehr aggressive Erkrankung, die ggf. schon chemorefraktär ist, stabil gehalten werden. Da die Tumorlast vor dem adoptiven Transfer invers mit der Wirksamkeit und positiv mit behandlungsassoziierten Nebenwirkungen korreliert, sollte durch eine *Bridging*-Therapie idealerweise nicht nur eine Stabilisierung, sondern eine Senkung der Tumorlast erreicht werden. Eine aktuelle Studie der *German Lymphoma Alliance* (GLA) konnte dazu zeigen, dass vor allem das Ansprechen auf die *Bridging*-Therapie entscheidend dafür ist, ob eine nachfolgende CAR-T-Zelltherapie wirkt (Abbildung 9) [Bethge et al. 2021].

Zurzeit besteht allerdings kein Konsens bzgl. der optimalen *Bridging*-Strategie. Zudem spielen patient:innenindividuelle Faktoren sicherlich eine große Rolle [Amini et al. 2022]. Dabei muss auch der potenzielle Einfluss der Therapie u. a. auf CRS und ICANS durch die kumulative Toxizität berücksichtigt werden. Es ist jedoch abzusehen, dass durch eine effektivere *Bridging*-Therapie gleichzeitig auch die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen verbessert wird. Hier könnten neue Substanzen wie z. B. bispezifische Antikörper, Immunotoxine oder Immunmodulatoren (zur Remodellierung der Tumormikromilieus) eine wichtige Rolle spielen.

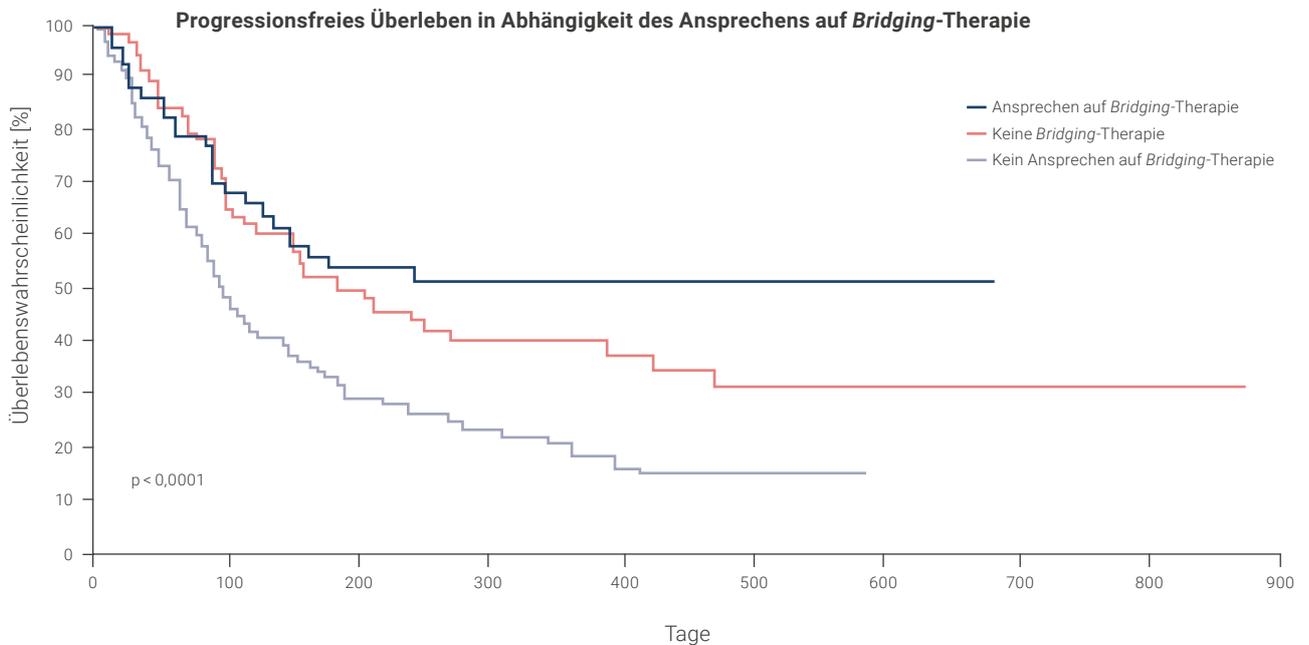


Abbildung 9: Überleben nach einer CAR-T-Zelltherapie in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die vorherige *Bridging*-Therapie; modifiziert nach [Bethge et al. 2021].

CAR: chimärer Antigenrezeptor

7 FAZIT

Die Einführung der CAR-T-Zelltherapie hat unsere Möglichkeiten in der Behandlung des r/r DLBCL deutlich verbessert. Selbst bei mehrfach vorbehandelten Patient:innen können eine hohe Wirksamkeit und ein langanhaltendes Therapieansprechen erreicht werden. Ferner deutet die aktuelle Studienlandschaft nicht nur auf eine Erweiterung der Indikationen, sondern auch auf einen früheren Einsatz von Zelltherapien hin. Insgesamt handelt es sich bei der CAR-T-Zelltherapie um einen sehr komplexen, mehrstufigen Prozess. Zuweisende Kolleg:innen, spezialisierte Zentren mit interdisziplinären Teams sowie Hersteller müssen daher gut abgestimmt zusammenarbeiten. Zudem ist eine zeitnahe Vorstellung an einem onkologischen Zentrum zur Evaluation einer möglichen CAR-T-Zelltherapie sehr wichtig. Die Erfolge im Bereich des Managements

häufiger Nebenwirkungen wie z. B. CRS und ICANS unterstreichen dabei, wie wichtig ein koordiniertes, zentrumsübergreifendes und standardisiertes Vorgehen ist. So ist mit zunehmender Erfahrung und Optimierung von Behandlungsprotokollen mittlerweile auch eine ambulante CAR-T-Zelltherapie denkbar [Bachier et al. 2020, Borogovac et al. 2022, LMU Klinikum München 2021]. Die offenen Fragen nach der adäquaten *Bridging*-Therapie, relevanten Biomarkern und den optimalen Therapiesequenzen gilt es noch zu klären. Die rasante Weiterentwicklung im Bereich der CAR-T-Zellen und die zunehmende Zusammenarbeit auf nationaler und internationaler Ebene werden dabei helfen, die CAR-T-Zelltherapie für Patient:innen mit DLBCL (und darüber hinaus) noch effektiver zu gestalten.

8 LITERATUR

- Abramson JS**, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839–52
- Abramson JS**, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of TRANSCEND NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood* 2021;138(Supplement 1):2840
- Alizadeh AA**, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403(6769):503–11
- Amini L**, Silbert SK, Maude SL, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(5):342–55
- Arcangeli S**, Falcone L, Camisa B, et al. Next-generation manufacturing protocols enriching TSCM CAR T cells can overcome disease-specific T cell defects in cancer patients. *Front Immunol* 2020;11:1217
- Bachier CR**, Godwin JE, Andreadis C, et al. Outpatient treatment with lisocabtagene maraleucel (liso-cel) across a variety of clinical sites from three ongoing clinical studies in relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):8037
- Bethge WA**, Martus P, Schmitt M, et al. Standard of care CAR-T cell therapy for large B-cell lymphoma: does bridging efficacy matter? A german GLA/DRST real world analysis. *Blood* 2021;138(Supplement 1):3822
- Bethge WA**, Martus P, Schmitt M, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022;10.1182/blood.2021015209
- Borogovac A**, Keruakous A, Bycko M, et al. Safety and feasibility of outpatient chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: experience from a tertiary care center. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(6):1025–7
- Brücklein VL**, Bader P, Bargou RC, et al. CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen. *Onkopedia Leitlinie*. DGHO. 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 22.01.2021
- Brudno JN**, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019;34:45–55
- Cahill KE**, Leukam MJ, Riedell PA. Refining patient selection for CAR T-cell therapy in aggressive large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2020;61(4):799–807
- Cappell KM**, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 41BB costimulatory domains. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(11):715–27
- Chapuy B**, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018;24(5):679–90
- Chong EA**, Melenhorst JJ, Lacey SF, et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR. *Blood* 2017;129(8):1039–41

- Cordeiro A**, Bezerra ED, Hirayama AV, et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(1):26–33
- Crump M**, Kuruville J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490–6
- Crump M**, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800–8
- Cunningham D**, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381(9880):1817–26
- Dholaria BR**, Bachmeier CA, Locke F. Mechanisms and management of chimeric antigen receptor T-cell therapy-related toxicities. *BioDrugs* 2019;33(1):45–60
- Duell J**, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, et al. Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106(9):2417–26
- EC**. Yescarta®: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1299.htm>, abgerufen am: 02.11.2022
- El Gnaoui T**, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007;18(8):1363–8
- EMA**. Minjuvi®: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022a. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 24.08.2022
- EMA**. Zynlonta®: Opinion. 2022b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/zynlonta>, abgerufen am: 02.11.2022
- Eshhar Z**, Waks T, Gross G, et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(2):720–4
- Finney HM**, Akbar AN, Lawson AD. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain. *J Immunol* 2004;172(1):104–13
- Gisselbrecht C**, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184–90
- Holzinger A**, Abken H. Chimäre Antigenrezeptoren (CAR) – universelle Werkzeuge in der zellulären Immuntherapie. *Der Internist* 2021;62(6):583–8
- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project**. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94
- Jacobson C**, Locke FL, Ghobadi A, et al. Long-term overall survival by 12- and 24-month event-free survival: an updated analysis of ZUMA-1, the pivotal study of axicabtagene ciloleucel in patients with refractory large B-Cell lymphoma. *Blood* 2021;138(Supplement 1):1764
- Jain MD**, Zhao H, Wang X, et al. Tumor interferon signaling and suppressive myeloid cells are associated with CAR T-cell failure in large B-cell lymphoma. *Blood* 2021a;137(19):2621–33
- Jain MD**, Ziccheddu B, Coughlin CA, et al. Genomic drivers of large B-cell lymphoma resistance to CD19 CAR-T therapy. *Blood* 2021b;138(Supplement 1):42
- Johnson NA**, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3452–9
- Klapper W**, Fend F, Feller A, et al. Aggressive B-Zell-Lymphome. *Der Pathologe* 2019;40(2):152–6
- Lee DW**, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625–38
- Lenz G**. Onkopedia Leitlinie – Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html#litID0EEVAE>, abgerufen am: 17.07.2022
- Lister TA**, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630–6
- LMU Klinikum München**. Pressemitteilung: Erste ambulante CAR-T-Zell-Therapie. 2021. <https://www.lmu-klinikum.de/aktuelles/pressemitteilungen/erste-ambulante-car-t-zell-therapie/40ced104ee27e212>, abgerufen am: 11.05.2022
- Locke FL**, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31–42
- Locke FL**, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640–54
- Long AH**, Haso WM, Shern JF, et al. 41BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med* 2015;21(6):581–90
- Lu P**, Hill HA, Navsaria LJ, et al. CAR-T and other adoptive cell therapies for B cell malignancies. *Journal of the National Cancer Center* 2021;1(3):88–96
- Majzner RG**, Rietberg SP, Sotillo E, et al. Tuning the antigen density requirement for CAR T-cell activity. *Cancer Discov* 2020;10(5):702–23
- Meng J**, Wu X, Sun Z, et al. Efficacy and safety of CAR-T cell products axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, and lisocabtagene maraleucel for the treatment of hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:698607
- Morton LM**, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006;107(1):265–76
- Nastoupil LJ**, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Results from the US Lymphoma CAR T consortium. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3119–28
- NCT03391466**. Efficacy of axicabtagene ciloleucel compared to standard of care therapy in subjects with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (ZUMA-7). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391466>, abgerufen am: 30.09.2022
- NCT03570892**. Tisagenlecleucel in adult patients with aggressive B-cell Non-Hodgkin lymphoma (BELINDA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03570892>, abgerufen am: 30.09.2022

- NCT03575351.** A study to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive B-cell Non-Hodgkin lymphomas (TRANSFORM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575351>, abgerufen am: 30.09.2022
- NCT03589469.** Study to evaluate the efficacy and safety of loncastuximab tesirine in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589469>, abgerufen am: 02.11.2022
- NCT03761056.** Study to evaluate the efficacy and safety of axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in participants with high-risk large B-cell lymphoma (ZUMA-12). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761056>, abgerufen am: 30.09.2022
- Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, et al.** Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med* 2022;28(4):735–42
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al.** Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531–44
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al.** Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(1):47–62
- Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, et al.** Comparing efficacy, safety, and preinfusion period of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel in relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(9):1581–8
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al.** CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1013–22
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al.** Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105–16
- Rabinovich E, Pradhan K, Sica RA, et al.** Elevated LDH greater than 400 U/L portends poorer overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CD19 CAR-T cell therapy in a real world multi-ethnic cohort. *Exp Hematol Oncol* 2021;10(1):55
- Read JA, Koff JL, Nastoupil LJ, et al.** Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: a meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(6):460–7
- Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al.** Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03–2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9806):1858–67
- Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al.** CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021;138(24):2499–513
- Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al.** Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker consortium. *J Clin Oncol* 2019;37(35):3359–68
- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al.** Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002–1). *Lancet Oncol* 2012;13(12):1250–9
- Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al.** Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(15):1396–407
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al.** Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380(1):45–56
- Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al.** Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(10):1403–15
- Scott DW, King RL, Staiger AM, et al.** High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood* 2018;131(18):2060–4
- Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al.** Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(2):155–65
- Sim AJ, Jain MD, Figura NB, et al.** Radiation therapy as a bridging strategy for CAR T cell therapy with axicabtagene ciloleucel in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(5):1012–21
- Sommermeier D, Hudecek M, Kosasih PL, et al.** Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo. *Leukemia* 2016;30(2):492–500
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.** WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4. Auflage. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2017
- Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al.** Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;386(4):351–63
- Trapani JA, Smyth MJ.** Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol* 2002;2(10):735–47
- Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al.** Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med* 2016;8(355):355ra116
- van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, et al.** Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARD study. *J Clin Oncol* 2017;35(5):544–51
- Voorhees TJ, Zhao B, Oldan J, et al.** Pretherapy metabolic tumor volume is associated with response to CD30 CAR T cells in Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2022;6(4):1255–63
- Westin JR, Kersten MJ, Salles G, et al.** Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol* 2021;96(10):1295–312
- Yan Z, Zhang H, Cao J, et al.** Characteristics and risk factors of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T cell treatment. *Front Immunol* 2021;12:611366
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al.** Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2373–80
- Zola H, MacArdle PJ, Bradford T, et al.** Preparation and characterization of a chimeric CD19 monoclonal antibody. *Immunol Cell Biol* 1991;69 (Pt 6):411–22



<https://cmemedipoint.de/onkologie/car-t-zell-herapie-dlbcl/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** oder mit dem angehängten Faxblatt beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welches Lymphom wird **nicht** nach den Prinzipien für großzellige Lymphome diagnostiziert und behandelt?

- a) Das T-Zell/histiozytenreiche großzellige B-Zell-Lymphom
- b) Das plasmoblastische Lymphom
- c) Das folliculäre Lymphom Grad 3b
- d) Das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom
- e) Das Hodgkin-Lymphom

2. Welches Kriterium ist für die Prognose eines aggressiven diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach dem *International Prognostic Index (IPI)* **nicht** relevant?

- a) *TP53*-Mutationsstatus (nicht mutiert vs. mutiert)
- b) Ann-Arbor-Stadium (I/II vs. III/IV)
- c) Lactatdehydrogenase (normal vs. erhöht)
- d) Alter (≤ 60 vs. > 60 Jahre)
- e) Allgemeinzustand nach den Kriterien der *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* (Score < 2 vs. ≥ 2)

3. In der Erstlinientherapie können DLBCL-Patient:innen durch den Einsatz der **sequenziellen und kombinierten Polychemotherapie R-CHOP** geheilt werden. Welche Substanzen sind Bestandteil dieser Kombination?

- a) Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Prednison zusammen mit dem monoklonalen Anti-PD1-Antikörper Nivolumab
- b) Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison zusammen mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab

- c) Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison zusammen mit dem monoklonalen Anti-PD1-Antikörper Nivolumab
- d) Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison zusammen mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab und dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin
- e) Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vindesin, Bleomycin, Prednison zusammen mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab

4. Welche grundlegenden Merkmale weist ein sog. **chimärer Antigenrezeptor (CAR)** auf?

- a) Eine Domäne des Rezeptors PD-1 extrazellulär als Bindedomäne, eine Transmembrandomäne zur Verankerung in der Zellmembran sowie eine Signaldomäne im intrazellulären Teil
- b) Ein Antikörperfragment als antigenbindende Domäne, eine Linker-Domäne sowie ein weiteres CD3-spezifisches Antikörperfragment zur Aktivierung von T-Zellen
- c) Ein Antikörperfragment als antigenbindende Domäne, eine Transmembrandomäne zur Verankerung in der Zellmembran sowie eine CD3 ζ -Signaldomäne im intrazellulären Teil
- d) Eine extrazelluläre Bindedomäne eines T-Zell-Rezeptors sowie eine CD8-Signaldomäne im intrazellulären Teil
- e) Einen Wachstumshormonrezeptor (EGFR) extrazellulär als Bindedomäne, eine Transmembrandomäne zur Verankerung in der Zellmembran sowie eine PH2-Domäne im intrazellulären Teil

5. Was ist aktuell **kein Bestandteil der Durchführung einer routinemäßigen CAR-T-Zelltherapie?**

- a) Leukapherese zur Gewinnung von T-Zellen aus dem peripheren Blut des:der Patient:in
- b) Herstellung der CAR-T-Zellen durch genetische Modifikation der T-Zellen via Gentransfer (z. B. mit viralen Vektoren) *in vitro*
- c) Expansion der modifizierten CAR-T-Zellen *in vitro*
- d) Infusion der CAR-T-Zellen in den:die Patient:in
- e) Depletion der CAR-T-Zellen durch Gabe spezifischer Antikörper im Anschluss an eine erfolgreiche Therapie bzw. beim Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen

6. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) ist eine häufige Nebenwirkung der CAR-T-Zelltherapie. Die Freisetzung welches Zytokins spielt dabei eine Schlüsselrolle und stellt aktuell das **primäre therapeutische Target dar?**

- a) Tumornekrosefaktor-(TNF)- α
- b) Interleukin-(IL)-2
- c) *Transforming Growth Factor* β (TGF β)
- d) IL-6
- e) IL-10

7. Ein wichtiger Schritt vor der CAR-T-Zelltherapie ist die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Wieso wird diese durchgeführt?

- a) Um das Risiko für eine sog. *Host-versus-Graft*-Reaktion zu minimieren
- b) Um das Anwachsen der infundierten hämatopoetischen Stammzellen zu verbessern
- c) Um u. a. im Knochenmark ausreichend Platz für eine Expansion der infundierten CAR-T-Zellen zu schaffen
- d) Um möglichst eine Komplettremission des DLBCL vor Gabe der CAR-T-Zellen zu erreichen
- e) Um das Risiko für die Entstehung eines CRS zu eliminieren

8. Ab welcher **Therapielinie erhielten CAR-T-Zell-Produkte in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Behandlung des DLBCL (Juni 2022) eine Empfehlung?**

- a) Bereits ab der ersten Therapielinie
- b) Ab der zweiten Therapielinie
- c) Ab der dritten Therapielinie
- d) Ab der vierten Therapielinie
- e) CAR-T-Zellen sind nicht Teil der empfohlenen Behandlungsoptionen

9. Welche **Komplettremissionsraten weisen die CD19-spezifischen CAR-T-Zelltherapien in der klinischen Regelversorgung bei mehrfach vorbehandelten DLBCL-Patient:innen durchschnittlich auf?**

- a) Ca. 6 %
- b) Ca. 23 %
- c) Ca. 39 %
- d) Ca. 50 %
- e) Ca. 64 %

10. Welcher Parameter ist für einen Therapieerfolg einer CAR-T-Zelltherapie vermutlich **nicht ausschlaggebend?**

- a) Das Geschlecht
- b) Tumorlast
- c) Laktatdehydrogenase-Wert
- d) Immunsuppressives Tumormikromilieu
- e) Spezifische genomische Aberrationen

IMPRESSUM

AUTOR:IN

Prof. Dr. med. Dimitrios Mougiakakos, MHBA

Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie

Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

39120 Magdeburg

INTERESSENKONFLIKTE

Forschungsförderung von Amgen und Gilead.

Berater:innen- oder Gutachter:innentätigkeit für BMS und Roche.

Honorare von Abbvie, BMS, Janssen, Takeda, Novartis und Roche.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Johannes Kühle & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA mit insgesamt 21.709 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter:innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede:r Gutachter:in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.