

INTER MEDICAL REPORT

„Time is our enemy!": Viele Faktoren sprechen für frühzeitigen Einsatz von CAR-T-Zellen

Rezidiertes/refraktäres (diffus) großzelliges B-Zell-Lymphom (r/r [D]LBCL)

Zeit ist ein elementarer Faktor im gesamten Prozess einer CAR-T-Zelltherapie. So gelingt etwa die Herstellung der gegen CD19 gerichteten CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen ciloleucel (Axi-Cel; Yescarta®) laut Real-World-Daten in der 2. Therapielinie (TL) häufiger als in späteren Linien schon beim ersten Versuch.¹ Ebenfalls zeigt sich, dass die Effektivität dieser CAR-T-Zelltherapie bei einem frühen Einsatz ab der 2. TL des r/r LBCL höher ist als in der 3. TL.² Relevant für den Therapieerfolg sind außerdem die Zeitspanne bis Patienten[#] in einem qualifizierten Zentrum vorgestellt werden sowie die Herstellungszeit der patientenindividuellen Zelltherapien.³⁻⁵

Real-World-Daten, die beim Kongress der European Hematology Association (EHA) 2024 vorgestellt wurden, unterstützen den Einsatz von Axi-Cel in der 2. TL des früh-r/r LBCL: Sie zeigen, dass der Herstellungserfolg des Produkts im ersten Versuch in der 2. TL signifikant höher war als in Folgelinien (95,08 % in 2. TL vs. 92,48 % in ≥ 3. TL; p = 0,002).¹ Eine höhere Herstellungsrate verringert die Anzahl der Produktionsversuche, daher könnte sich auch die Zeit von der Leukapherese bis zur Produktinfusion (Vein-to-Vein-Time, V2VT) beim Einsatz von Axi-Cel in der 2. TL gegenüber einem Einsatz in späteren Linien reduzieren.¹ Bemerkenswert war zudem die aus Studiendaten abgeleitete Erkenntnis, dass die Chance, bei der initialen Leukapherese eine größere Menge naiver T-Zellen zu gewinnen, in der 2. TL höher ist als in Folgelinien.¹

Doch nicht nur der Herstellungserfolg war in der 2. TL größer, die Therapie zeigte sich auch effektiver als in Folgelinien.

Früher Einsatz ab der 2. TL erhöht Ansprechrate

Eine retrospektive Propensity-Score-Matching-Analyse ergab, dass Patienten, die Axi-Cel in der 2. TL erhielten, im Vergleich zur Anwendung in späteren Linien eine numerisch höhere Gesamtansprechrate (ORR: 86 % vs.

64 %, davon Komplettremissionen 77 % vs. 45 %; p = 0,08) sowie eine signifikant höhere progressionsfreie 3-Monatsüberlebensrate (PFS; 88 % vs. 59 %; Hazard Ratio 0,15; p = 0,007) erreichten.² Diese Daten stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Studien ZUMA-1 (Einsatz von Axi-Cel beim r/r LBCL ab der 3. TL), in der das mediane PFS 5,9 Monate betrug, und ZUMA-7 (Axi-Cel beim r/r LBCL in der 2. TL) mit einem medianen PFS von 14,7 Monaten.^{6,7} Die bedeutendsten, häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Axi-Cel in ZUMA-1 bzw. ZUMA-7 waren Zytokinfreisetzungssyndrom (93 % bzw. 92 %), Enzephalopathie (60 % bzw. 49 %) und Infektionen (40 % bzw. 45 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 51 % bzw. 54 % der Patienten auf.⁸

Zeitnahe Überweisung: Vorteil für Patienten

Eine Rolle für den Erfolg der Therapie spielt auch die Zeit, bis Patienten

an ein qualifiziertes Zentrum überwiesen werden: Eine monozentrische, retrospektive Studie demonstrierte einen Trend hin zu einem längeren PFS u. a. für Axi-Cel abhängig von der Zeit bis zur Überweisung zur CAR-T-Zelltherapie (kürzer vs. länger: medianes PFS 280 vs. 115 Tage; p = 0,1206).⁴ Eine frühzeitige Überweisung kann somit der Türöffner zu der potenziell kurativen Therapie sein. So betrug die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem r/r LBCL, die nach ≥ 2 systemischen Vortherapien in der ZUMA-1-Studie mit Axi-Cel behandelt wurden, 51 % (mediane Nachbeobachtungszeit 63,1 Monate).⁶

Gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zelltherapien wie Axi-Cel sind laut deutschen Leitlinien der neue Therapiestandard beim früh-r/r DLBCL ab der 2. TL.^{9,10} Behandelnde sollten daher den Einsatz einer CAR-T-Zelltherapie frühzeitig mitdenken und Kontakt mit einem qualifizierten Zentrum aufnehmen, um im Falle eines Progresses nach der Erstlinientherapie frühestmöglich eine CAR-T-Zelltherapie initiieren zu können.

Kurze Herstellungszeiten

Zeit ist auch mit Blick auf die Herstellungszeit der konkreten CAR-T-Zelltherapie ein wichtiger Aspekt, wie eine Modellrechnung verdeutlicht: Die Verkürzung der V2VT von 54 auf 24 Tage erhöhte die Lebens-

erwartung um 3,2 Jahre (4,2 vs. 7,7 Lebensjahre) und die qualitätsadjustierten Lebensjahre um 2,4 Jahre (3,2 vs. 5,6 Lebensjahre).⁵

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

- Westin J et al. HemaSphere 2024; 8 (Suppl 1): 2631. Abstract P1425. Vergleich der Real-World-Herstellungserfahrung für Axi-Cel und der Eigenschaften des Leukapherese-Materials aus klinischen Studien für Patienten mit 2L (n=1.341) und 3L+ (n=2.834). Real-World-Manufacturing: Eingeschlossen waren bei Kite Connect® registrierte Patienten, die zwischen dem 19.04.22 – 03.01.24 eine Leukapherese oder eine Axi-Cel-Behandlung für 2L LBCL oder einer 3L+ -Indikation erhalten haben. Klinische Leukapherese-Phänotypen: Eingeschlossen waren auswertbare Patienten mit 3L+ r/r LBCL aus ZUMA-1 (NCT02348216; Kohorten 1+2; n=100) und mit 2L r/r LBCL aus ZUMA-7 (NCT03391466; n=126).
- Fridberg G et al. Blood 2023; 142 (Suppl 1): 4886-4888. Nationale, multizentrische, retrospektive Real-Life-Kohortenstudie mit Propensity Score Matching, um die Wirksamkeit, das Sicherheitsprofil und die Produktkinetik von Axi-Cel als 2L- und 3L-Behandlung zu vergleichen. Zwischen 01/19 – 06/23 wurden 44 Patienten eingeschlossen (2L n=22; 3L n=22). Patienten wurden gematcht für Alter (± 2 Jahre), ECOG-PS und Krankheitsstatus bei der Lymphodepletion. Medianes Follow-up: 2L 2,2 Monate; 3L 10,8 Monate.
- Bastos-Oreiro M et al. HemaSphere 2024; 8(4): e70; doi: 10.1002/hem3.70
- Tan XYS et al. Blood 2023; 142 (Suppl 1): 6923-6924. Retrospektives Review aller Patienten, die zwischen 01/20 – 07/22 am Ottawa Hospital, Kanada, mit Axi-Cel (n=27) oder Tisa-Cel (n=24) behandelt wurden, um die Sicherheit und Wirksamkeit der beiden kommerziellen CAR-T-Zellprodukte in einer realitätsnahen Analyse zu beschreiben. Die Patienten wurden aus 13 Zentren in ganz Kanada überwiesen. Die Charakteristika zum Zeitpunkt der Infusion waren ausgewogen. Indikationen: DLBCL (n=33), FL (n=17), PMBCL (n=1). Patienten waren rezidiert (n=30) oder refraktär (n=21) mit im Median 3 Vortherapien.
- Vadgama S et al. Blood Adv 2024; 8(13): 3519-3527
- Neelapu SS et al. Blood 2023; 141(19): 2307-2315
- Locke FL et al. N Engl J Med 2022; 387(7): 640-654
- Fachinformation Yescarta®, Stand: Juli 2024
- 53-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten“. AWMF-Registernummer 018/038OL; Stand: Oktober 2022
- Lenz G et al. Onkopedia-Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Stand: Januar 2024. www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@guideline/html/index.html
- European Medicines Agency. Yescarta® (Axicabtagen ciloleucel) SmPC. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf (Letzter Zugriff: 19.08.2024)
- Fachinformation Tecartus®, Stand: Juli 2024
- European Medicines Agency. Tecartus® (Brexucabtagen autoleucel) SmPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_en.pdf (Letzter Zugriff: 19.08.2024)

Indikation von Axi-Cel

Axi-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, sowie für die Therapie von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien. Axi-Cel wird zudem angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach 3 oder mehr systemischen Therapien.⁸

CAR-T-Zelltherapie: Je eher, desto besser

Interview mit Professorin Dr. Marion Subklewe

Frau Professorin Subklewe, welche Rolle spielt der Faktor Zeit bei der CAR-T-Zelltherapie?

Subklewe: Wir behandeln in unserem Zentrum Patienten mit indolenten und aggressiven Lymphomen mit CAR-T-Zelltherapien, die einen hohen Therapiedruck haben. Aufgrund der Herstellungszeit der CAR-T-Zellen und der Verfügbarkeit eines Produktionsslots sind wir oft gezwungen, Bridging-Therapien durchzuführen. Der Nachteil ist, dass wir den Patienten somit mehr Chemotherapie und damit auch mehr Toxizität zumuten. Gleichzeitig erhöhen wir das Risiko, dass Infektionen auftreten, die den weiteren Therapieablauf einschränken können. Kurz gesagt: Je schneller ein Patient eine CAR-T-Zelltherapie erhält, umso besser.

Welchen Stellenwert hat eine kurze Herstellungszeit?

Subklewe: Sie kommt uns als Be-

handelnden immens entgegen, da so unter anderem das Risiko sinkt, dass sich der klinische Zustand des Patienten verschlechtert. Hinzu kommt, dass wir nicht unnötig lang Bridging-Therapien einsetzen müssen. Insbesondere bei aggressiven Lymphomen ist die Herstellungszeit entscheidend. Hier prüfen wir immer, welche Firma das Produkt rasch liefern kann – entscheidend sind die Slotverfügbarkeit und die Dauer der Herstellung.

Die EMA hat jüngst die Nachbeobachtungszeit für die beiden Kite CAR-T-Zellprodukte von zuvor 10 auf 7 Tage verkürzt.^{8, 11-13} Ist das ein sinnvoller Schritt?

Subklewe: Ich begrüße diese Entscheidung sehr. Wir haben als Behandelnde mittlerweile sehr viel über die CAR-T-Zelltherapie und deren Risiken gelernt und verstehen die patienten-, krankheits- und produktspezifischen Nebenwirkungsprofile immer besser. Durch die jetzt



Professorin Dr. Marion Subklewe
Medizinische Klinik und Poliklinik III, Ludwig-Maximilians-Universität München, Gene Center München
Foto: privat

eingräumte größere Entscheidungsfreiheit können wir den medizinischen Notwendigkeiten individuell besser gerecht werden.

Wie wichtig ist die Zusammenarbeit aller Beteiligten?

Subklewe: Die Zusammenarbeit ist sehr wichtig! Wir sind dabei, Netzwerke aufzubauen, in denen wir mit niedergelassenen Zuweisenden und mit nicht auf die CAR-T-Zelltherapie spezialisierten Krankenhäusern zusammenarbeiten. Ziel ist es, eine optimale Kommunikation zu erreichen: Wie fit ist der Patient? Ist er bereit für eine CAR-T-Zelltherapie?

Ich wünsche mir, dass alle Beteiligten gemeinsam lernen. Wir brauchen mehr Teams, die sich aus den verschiedenen Bereichen zusammensetzen.

Wie ließe sich die Patientenversorgung optimieren?

Subklewe: Aus meiner Sicht erhält ein relevanter Anteil an geeigneten Patienten keine CAR-T-Zelltherapie – und das, obwohl es sich oftmals um eine potenziell kurative Therapie handelt. Ich würde mir wünschen, dass es mehr Tumorboards mit zuweisenden Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten gibt. Diese

Boards sollten im Sinne der Patienten stärker gefördert und vielleicht sogar obligat werden.

Wie bewerten Sie das Nutzen-Risiko-Profil der CAR-T-Zelltherapie?

Subklewe: Für mich spricht die Risiko-Nutzen-Abwägung klar für den Einsatz der Therapie. In den Hauptindikationen, wie beim r/r LBCL, hat die CAR-T-Zelltherapie kuratives Potenzial. Trotzdem muss es unsere Aufgabe bleiben, die mit der Therapie verbundenen Toxizitäten zu minimieren, unter anderem, indem wir Patienten mit erhöhtem Risiko identifizieren.

Aktueller Basistext Tecartus®



<http://qr.medical-tribune.de/x5r5kd4>

Aktueller Basistext Yescarta®



<http://qr.medical-tribune.de/cd8bbw3>