JOURNAL ONKOLOGIE

e-LIZENZ
AUS JOURNAL ONKOLOGIE 2/2024
AKTUALISIERT IM MÄRZ 2024

r/r LBCL: CAR-T-Zelltherapie im kurativen Setting beim Frührezidiv

Verbesserung des Gesamtüberlebens mit Axi-Cel in der Zweitlinie auch bei Älteren

Eine bei der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2023 präsentierte Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie ZUMA-7 demonstriert: Auch ältere Patient:innen mit einem früh rezidivierten/refraktären (r/r) großzelligen B-Zell-Lymphom (LBCL) erreichten in der Zweitlinie nach einer einmaligen Infusion von Axicabtagen ciloleucel (Axi-Cel) ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) [1]. Eine weitere im Rahmen der Tagung vorgestellte Auswertung des DESCAR-T-Registers bestätigt neben der Wirksamkeit auch das Sicherheitsprofil von Axi-Cel [2]. Insgesamt untermauern diese aktuellen Daten den Einsatz von Axi-Cel als neuen Standard of Care (SOC) in der Zweitlinie des r/r LBCL.

Die laufende, offene, multizentrische Phase-III-Studie ZUMA-7 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen Infusion von Axi-Cel (Yescarta®) im Vergleich zum derzeitigen SOC* in der Zweitlinie bei erwachsenen Patient:innen mit einem LBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär war. Eine im Sommer 2023 publizierte Analyse der ZUMA-7-Studie demonstrierte, dass Axi-Cel bei diesem Kollektiv mit einem signifikant verlängerten Überleben assoziiert war [3]. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Axi-Cel-Infusion waren das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS, 92%), Enzephalopathie (49%) und Infektionen (45%). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 54% der Patient:innen auf. Die häufigsten (≥ 5%) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 waren u.a. Enzephalopathie, Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern und CRS. Zu den häufigsten (≥ 5%) hämatologischen Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 gehörten u.a. Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie [4].

Axi-Cel ist die erste Behandlung in nahezu 30 Jahren, die eine statistisch signifikante Verbesserung des OS im Vergleich zur Standardtherapie in der Zweitlinie des früh r/r LBCL in einem kurativen Setting demonstrieren konnte [3, 5, 6].

ASH 2023: Auch ältere Patient:innen profitieren

Eine beim ASH 2023 vorgestellte Subgruppenanalyse der ZUMA-7-Studie bestätigt den Vorteil beim OS auch für ältere Patient:innen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46,6 Monaten war das Risiko zu versterben für die Population ≥ 65 Jahre im Axi-Cel-Arm um 31% geringer als unter SOC (Hazard Ratio [HR]=0,691; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,401-1,190; Abb. 1); bei Patient:innen im Alter von ≥ 70 Jahren betrug die Risikoreduktion 67% (HR=0,330; 95%-KI: 0,135-0,809). Dies steht im Einklang mit den Vorteilen beim progressionsfreien Überleben (PFS) im Axi-Cel-Arm: Patient:innen im Alter von ≥ 65 bzw. ≥ 70 Jahren profitierten in der ZUMA-7-Studie demnach von der einmaligen Infusion der CAR-T-Zellen, was sich in einer effektiveren Risikoreduktion im Vergleich zum SOC-Arm äußerte (≥ 65 Jahre: HR=0,406; 95%-KI: 0,230-0,715; ≥ 70 Jahre: HR=0,206; 95%-KI: 0,078-0,547) [1].

DESCAR-T-Register bestätigt Sicherheit von Axi-Cel

Eine Auswertung des französischen DESCAR-T-Registers untermauert die

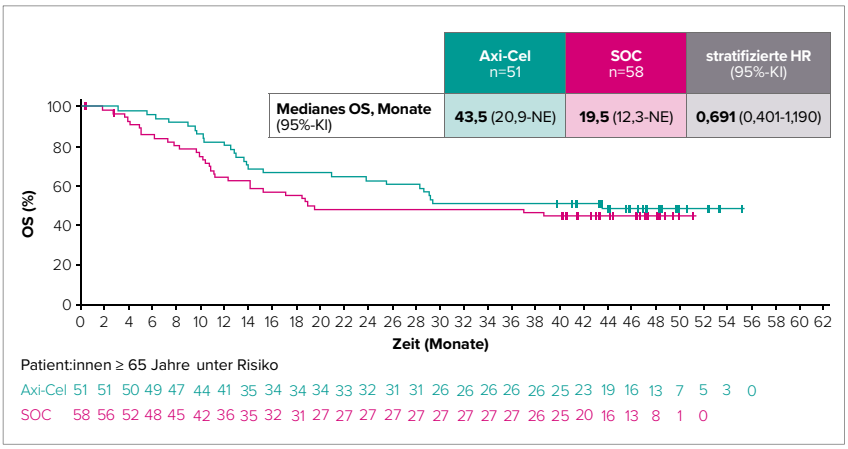

Abb. 1: Gesamtüberleben nach einer einmaligen Infusion von Axi-Cel vs. Standard of Care in der Zweitlinienbehandlung des LBCL bei Patient:innen im Alter von ≥ 65 Jahren (mod. nach [1]). *Axi-Cel=Axicabtagen ciloleucel, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, NE=nicht abschätzbar, OS=Gesamtüberleben, SOC=Standard of Care*

* *definiert als 2 bis 3 Zyklen einer Standard-Chemoimmuntherapie (R-ICE, R-DHAP oder R-DHAX, R-ESHAP oder R-GDP) gefolgt von einer Hochdosistherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation (HDT-ASZT) bei Patient:innen mit Ansprechen der Erkrankung*

Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im klinischen Alltag und bestätigt die Ergebnisse kontrollierter Studien: In der beim ASH 2023 vorgestellten Analyse von 78 Patient:innen, die eine Axi-Cel-Infusion erhalten hatten, kam es bei weniger als 5% zu einem CRS Grad ≥ 3; 9% der Patient:innen waren von einer Neurotoxizität Grad ≥ 3 betroffen. Bei 52 Patient:innen mit früh r/r LBCL (< 1 Jahr; 2. Therapielinie) und einem Follow-up von mindestens einem Monat lag die Gesamtansprechrate bei 76,9%, ein komplettes Ansprechen (CR) erreichten 57,7% [2].

Langzeitdaten unterstreichen kuratives Potenzial

Zusätzlich zu den positiven Daten der ZUMA-7-Studie unterstreicht eine Langzeitauswertung der ZUMA-1-Studie das kurative Potenzial der CAR-T-Zelltherapie [7]. Die explorative Analyse der multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-I/II-Studie ZUMA-1, die erwachsene Patient:innen mit einem refraktären LBCL und mindestens 2 systemischen Vortherapien einschloss, nutzte als Maß für das kurative Potenzial von Axi-Cel das langfristige lymphombezogene ereignisfreie Überleben (LREFS) [4, 7].

Ein 5-Jahres-LREFS erreichte unter Axi-Cel mehr als ein Drittel der Gesamtpopulation (34%) und mehr als die Hälfte (57%) der Patient:innen, die ein CR unter Axi-Cel erzielt hatten. Patient:innen mit einem CR nach 12 und 24 Monaten wiesen nach 72 Monaten ein krankheitsspezifisches Überleben von 94,4% bzw. 100% auf. Keine Hauptrisiken für ein Versterben 24 Monate nach der Infusion bei Patient:innen mit einem CR waren Progression oder unerwünschte Ereignisse [7].

Monika Walter

Mit freundlicher Unterstützung der Gilead Sciences GmbH

Bitte beachten Sie den dieser Publikation zugehörigen Basistext zu Yescarta® auf der Folgeseite.

CAR-T-Zelltherapie – innovativer Ansatz in der Immunonkologie

Die CAR-T-Zelltherapie ist ein innovativer Ansatz im Kampf gegen maligne Erkrankungen. Dabei werden autologe T-Zellen genetisch so modifiziert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche tragen. Nach der Reinfusion leiten die CAR-T-Zellen die Apoptose und Nekrose der erkannten Zielzellen ein [4, 8].

Axi-Cel ist eine gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zelltherapie, die 2018 zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit r/r diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien zugelassen wurde [4]. Basis der Zulassung waren die Daten der ZUMA-1-Studie (Kohorten 1 und 2 mit insgesamt 101 Patient:innen) [4].

Im Jahr 2022 erfolgte die EU-Zulassungserweiterung zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit DLBCL und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, sowie für die Therapie von erwachsenen Patient:innenen mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach 3 oder mehr systemischen Therapien [4].

Weitere Informationen zu zukunftsweisenden Ansätzen in der Krebstherapie finden Sie auf „wOHw – der Wissenskanal Onko- & Hämatologie“ über diesen QR-Code.

1. Kersten MJ et al. Blood 2023; 142(Supplement 1):1761. DOI: 10.1182/blood-2023-173873. [Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie ZUMA-7 (NCT03391466), um die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel vs. SOC bei Patient:innen mit einem Lebensalter von ≥ 65 Jahren (n=51) bzw. ≥ 70 Jahren (n = 26) zu beurteilen]
2. Brisou G et al. Blood 2023; 142(Supplement 1):5138. DOI:10.1182/blood-2023-180241. [Erste Real-World-Daten einer Lysa (Lymphoma Study Association)-Studie aus dem französischen DESCAR-T-Register (NCT04328298) zu Axi-Cel als Zweitlinientherapie bei Patient:innen mit früh r/r LBCL. Ziel war es, die Charakteristika, den Behandlungsverlauf und die Ergebnisse aller Patient:innen zu beschreiben, die seit Juli 2022 in das Register aufgenommen und im Rahmen des von den französischen Behörden unterstützten Programms für einen frühen Zugang zu Axi-Cel bei Patient:innen mit LBCL mit Frührezidiv (< 1 Jahr) oder die nach nach einer Erstlinienbehandlung refraktär waren behandelt wurden. Medianes Follow-up: 1,1 Monate]
3. Westin JR et al. N Engl J Med 2023; 389:148–57.
4. Fachinformation Yescarta®, Stand Januar 2024.
5. Philip T et al. N Engl J Med 1995; 333:1540–45.
6. Brown R et al. Blood 2020; 136(Supplement 1):38.
7. Neelapu SS et al. Blood 2023; 142 (Supplement 1):4864. DOI: 10.1182/blood-2023-174288. [Explorative Analysen des Phase-II-Teils der ZUMA-1-Studie (NCT02348216) unter Verwendung der vorgeschlagenen Endpunkte zur Bestimmung des kurativen Potenzials sowie des Überlebens mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Jahren]
8. Roberts Z et al. Leuk Lymphoma 2017; 59:1785–96.

DE-YES-0242

Yescarta® 0,4 – 2 x 10^8 Zellen Infusionsdispersion

Wirkstoffe: Axicabtagen ciloleucel. **Zusammensetzung:** Jeder patientenspezifische Yescarta-Infusionsbeutel enthält Axicabtagen ciloleucel in einer chargenabhängigen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel abgepackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 – 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen, die in einer Lösung zur Kryokonservierung suspendiert sind, enthält. Sonstige Bestandteile: Cryostor CS10 (enthält DMSO), Natriumchlorid, Humanalbumin. **Anwendungsgebiet:** Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) DLBCL und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Gentamicin (ein möglicherweise im Spurenbereich vorhandener Rückstand). Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden. **Nebenwirkungen: Sehr häufig (≥1/10):** Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, Virusinfektion, bakterielle Infektion, febrile Neutropenie, Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, erniedrigte Immunglobuline, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hyperglykämie, verminderter Appetit, Delirium, Insomnie, Enzephalopathie, Tremor, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Tachykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Hypertonie, Husten, Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Übelkeit, erhöhte Transaminasen, Ausschlag, motorische Funktionsstörung, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Fieber, Ödem, Müdigkeit, Schüttelfrost. **Häufig (≥1/100, <1/10):** Pilzinfektion, Koagulopathie, Überempfindlichkeit, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypoalbuminämie, Dehydration, Gewichtsverlust, Angst, Affekterkrankung, Ataxie, Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus, Hemiparese, Gesichtslähmung, periphere Neuropathie, Myoklonus, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Thrombose, respiratorische Insuffizienz, Hypoxie, Pleuraerguss, Lungenödem, Dyspnoe, Nasenentzündung, Dysphagie, Mundtrockenheit, Hyperbilirubinämie, Nierenfunktionsstörung, Infusionsbedingte Reaktionen, Schmerzen, Sehverschlechterung. **Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100):** Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Tetraplegie, Rückenmarködem, Myelitis, Dyskalkulie, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen. **Warnhinweise:** Nur zur autologen Anwendung. Nicht bestrahlen. Nur zur intravenösen Anwendung. Den Inhalt des Beutels während des Auftauens vorsichtig durchmischen. KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden. Patienten-ID vor der Infusion bestätigen. Gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C aufbewahren. Nicht erneut einfrieren. Enthält 300 mg Natrium pro Infusionsbeutel. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Infusionsdispersion, ein Infusionsbeutel. Inhalt: Ca. 68 ml Zelldispersion. Verschreibungspflichtig. **Stand:** Januar 2024. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Kite Pharma EU B.V., Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Niederlande. **Repräsentant in Deutschland:** GILEAD Sciences GmbH, D-82152 Martinsried b. München.

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