

## Registerdaten aus dem klinischen Alltag zur CAR-T-Zell-Therapie bei DLBCL-Patienten

**Die CAR-T-Zell-Therapie mit Tisagenlecleucel ist bei Erwachsenen mit rezidiviertem/refraktärem (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Eine im Rahmen der 61. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) in Orlando, Florida, USA, vorgestellte Analyse von Registerdaten zur CAR-T-Zell-Therapie mit Tisagenlecleucel (Kymriah®) zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie in der Zulassungsstudie, bei günstigerem Sicherheitsprofil. Das internationale CIBMTR (Center for International Blood & Marrow Transplant Research) CT-Register, aus dem die Daten stammen, erlaubt tiefe Einblicke in die CAR-T-Zell-Therapie im Langzeitverlauf über bis zu 15 Jahre (1).**

In der zulassungsrelevanten JULIET-Studie hatten 115 Patienten Tisagenlecleucel erhalten, die beste Gesamtansprechrate (ORR) betrug 54%, 40% der Patienten erzielten ein komplettes Ansprechen (CR). Nach einem medianen Follow-up von 24 Monaten war die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) von Grad  $\geq 3$  trat bei 22,6% der Patienten innerhalb der ersten 8 Wochen nach der Infusion auf, Neurotoxizität von Grad  $\geq 3$  bei 11,3% der Patienten (2).

Wie Dr. Samantha Jaglowski, Columbus, Ohio, in Orlando berichtete, hat das CIBMTR ein Register etabliert, das Daten zur Langzeit-Sicherheit und -wirksamkeit bei Empfängern von Zell-Immuntherapien, speziell CAR-T-Zell-Therapien, generieren soll. In das Tisagenlecleucel-Register, das durch eine Kooperation der CIBMTR mit Novartis entstanden ist, sollen im Laufe von 15 Jahren die Daten von 2.500 Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie durchlaufen, dokumentiert und ausgewertet werden. Der erste Patient wurde im Juni 2018 eingeschlossen. Für die Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit wurden Daten von Patienten mit mindestens 3 Monaten Nachbeobachtungszeit herangezogen. Das CRS wurde nach den ASCT-Kriterien und die Neurotoxizität nach der ICANS-Skala beurteilt.

Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 39 Zentren Daten von 116 Patienten eingebracht. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Infusion betrug 65 Jahre. 32% hatten eine refraktäre Erkrankung und 61% befanden sich im Rezidiv. Im Median hatten die Patienten 3 vorangegangene Therapielinien durchlaufen, darunter in 89% der Fälle eine Behandlung mit Cyclophosphamid/Fludarabin. 24% der Patienten hatten im Vorfeld eine autologe und 5% eine allogene Stammzelltransplantation erhalten.

Alle Patienten erhielten die von der FDA zugelassene Dosierung ( $0,6-6 \times 10^8$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen) mit einer medianen Dosis von  $1,7 \times 10^8$ . Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,5 Monate. Die Gesamtansprechrate lag bei 59%, wobei 40% der Patienten ein komplettes und 18% ein partielles Ansprechen erreichten. Nach 3 Monaten lebten noch 61,6% der Patienten progressionsfrei und das Gesamtüberleben nach 3 Monaten betrug 79,6%.

Bei 49% der Patienten wurde ein CRS dokumentiert, das aber nahezu ausschließlich leichter Natur war (Grad 1 und 2). 16% der Patienten zeigten Neurotoxizitäten, die ebenfalls überwiegend leicht ausgeprägt waren. Zur Behandlung des CRS wurden in 20% der Fälle Tocilizumab und in 4% Kortikosteroide eingesetzt, zur Behandlung der Neurotoxizität in 8% Antiepileptika und in 10% Kortikosteroide. Das CRS hielt im Mittel 4 Tage an und die Neurotoxizität 8 Tage.

Insgesamt war somit die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im klinischen Alltag mit den Daten aus der JULIET-Studie vergleichbar, die Verträglichkeit der Medikation war in der Real-world-Situation aber besser als in der klinischen Studie (CRS  $\geq$  Grad 3: 4% vs. 23% und Neurotoxizität  $\geq$  Grad 3: 5 vs. 11%), erklärte Jaglowski.

Die Tisagenlecleucel-„Dosis“ basiert auf den in den Chargen enthaltenen CAR-positiven lebensfähigen Zellen: Vorgeschrieben in den USA sind 80% lebensfähige Zellen. Tatsächlich enthielten 24 der 75 untersuchten Chargen im Mittel aber nur 60 bis 79% lebende Zellen und lagen damit außerhalb der kommerziellen Spezifikation (out-of-commercial specification (OOS)). Interessanterweise hatte die geringere Zahl lebender Zellen aber keinen negativen Einfluss auf Wirksamkeits- und Verträglichkeitsparameter, wenngleich es Hinweise darauf gab, dass die CRS-Häufigkeit mit der Anzahl lebender CAR T-Zellen anstieg. Die Assoziationen zwischen einer niedrigeren „Dosis“ von CAR-T-Zellen und dem Ansprechen sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen müssen aber bei einer größeren Patientenzahl weiter evaluiert werden, so Jaglowski.

*Dr. Claudia Schöllmann*

Quelle: ASH 2019

#### *Literatur:*

- (1) Jaglowski S et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Präsentiert im Rahmen der 61. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2019, 9. Dezember 2019; [Abstract 766](#)
- (2) Bachanova V et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019;19, Suppl 1(S251-S252)