

LEHRE & PRAXIS

CAR-T-ZELLTHERAPIE BEIM R/R (D)LBCL

Therapie mit Axicabtagen ciloleucel: Ergebnisse und Empfehlungen für unterschiedliche Patiententypen

Eine Sonderpublikation von

 Deutscher
Ärzteverlag

Im Auftrag von

 GILEAD

 Kite

INHALTSVERZEICHNIS

Editorial	3
Therapie mit Axicabtagen ciloleucel: Ergebnisse und Empfehlungen für unterschiedliche Patiententypen	4
Axi-Cel-Therapie mit kurativem Potenzial	4
CAR-T-Fähigkeit als Kriterium	4
Axi-Cel beim r/r DLBCL	5
Der Überlebensvorteil unter Axi-Cel	5
Sicherheitsprofil von Axi-Cel	6
Axi-Cel auch für ältere Patienten	7
RW-Daten bestätigen klinische Studien	8
Sollte es eine Altersgrenze für die CAR-T-Zelltherapie geben?	8
Axi-Cel für Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand	8
Eingeschränkter Allgemeinzustand: Vorgehen in der Praxis	10
Dokumentation ist wichtig	10
Axi-Cel für Patienten mit sekundärem ZNS-Befall	10
Weitere RW-Daten zum ZNS-Befall	11
Neurologische Überwachung bei ZNS-Beteiligung	11
Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie im Klinikalltag	11
Bridging und Debulking	12
Verlässlichkeit und Zeit als relevante Faktoren der CAR-T-Zelltherapie	13
Fazit der Experten	12
Literatur	13

IMPRESSUM

LEHRE & PRAXIS

Heft 5, 11. Jahrgang, 05/2025
ISSN 2199-3564

Herausgeber

Prof. Dr. Francis Ayuketang Ayuk, Prof. Dr. Peter Borchmann, Prof. Dr. Georg Lenz, Prof. Dr. Christiane Pott, Prof. Dr. Marion Subklewe, Dr. Eva Wagner-Drouet

Autorin

Monika Walter

Verlag

Deutscher Ärzteverlag GmbH
Dieselstraße 2, 50859 Köln
Geschäftsführung: Joachim Herbst
Telefon 02234 7011-0 (Zentrale)

Druckerei:

L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG DruckMedien,
Marktweg 42, 47608 Geldern

Diese Sonderpublikation erscheint im Auftrag und inhaltlichen Verantwortungsbereich von Gilead Sciences GmbH, Fraunhoferstraße 17, 82152 Martinsried b. München.

Der Verlag kann für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen keine Gewähr übernehmen. Durch sorgfältige Prüfung der Fachinformationen der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten, ist jeder Benutzer angehalten, festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten ist eine solche Prüfung besonders wichtig. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Diese Sonderpublikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs des Deutschen Ärzteverlages.

EDITORIAL

Beim rezidierten/refraktären (diffusen) großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r [D]LBCL) können Patienten^a ab der zweiten Therapielinie vom kurativen Potenzial einer CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen ciloleucel (Axi-Cel) profitieren. Die wachsende Evidenz macht deutlich: Dies gilt für ein breites Patientenkollektiv, das neben jüngeren und fitteren Personen auch ältere, komorbide Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand sowie Patienten mit sekundärem ZNS-Befall umfasst. Doch trotz vorliegenden Erkenntnisgewinns zu Axi-Cel beim r/r DLBCL ist derzeit offen, inwiefern dieses Wissen in der Realität des klinischen Alltags tatsächlich Anwendung findet. Werden in die Therapieentscheidungen all jene Patientengruppen einbezogen, für die aussagekräftige Daten zur CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel vorliegen? Und kommt die damit verbundene Chance auf Heilung bei allen infrage kommenden Patienten an?

Vor diesem Hintergrund präsentieren Expertinnen und Experten aus dem Bereich Hämatonkologie im vorliegenden Report die reiche Datenlage zur CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel bei r/r (D)LBCL. Neben den Ergebnissen aus klinischen Studien und Real-World-Evidenz zählen auch die eigenen Erfahrungen aus dem Praxisalltag dazu.

Ziel der Diskussion ist es, mehr Klarheit über sinnvolle Einsatzmöglichkeiten der CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel und auch über den Einfluss von „Verlässlichkeit und Zeit“ auf den Erfolg der Therapie zu schaffen, damit diese moderne Therapie leitlinienkonform als Zweitlinienstandard möglichst vielen Patienten zugänglich gemacht werden kann. In dem Zusammenhang ist es wünschenswert, dass zuweisende Ärztinnen und Ärzte frühzeitig den Kontakt zu einem qualifizierten CAR-T-Zelltherapiezentrum aufnehmen. Denn nur im Zusammenspiel aller Beteiligten lassen sich für eine CAR-T-Zelltherapie geeignete Patienten optimal identifizieren, auf die Therapie vorbereiten sowie Durchführung und gemeinsame Nachsorge bestmöglich organisieren – auch für solche Patiententypen, bei denen bisher seltener an eine CAR-T-Zelltherapie gedacht wurde.

Mit kollegialen Grüßen

Prof. Dr. Christiane Pott



© privat

*Prof. Dr. Francis Ayuketang Ayuk,
Leitender Oberarzt &
Direktor der Klinik und Poliklinik
für Stammzelltransplantation am
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf (UKE)*



© Uniklinik Köln

*Prof. Dr. Peter Borchmann,
Oberarzt für Innere Medizin und
Hämatologie und Internistische
Onkologie, Uniklinik Köln*



© privat

*Prof. Dr. Georg Lenz,
Direktor der Medizinischen
Klinik A, Facharzt für Innere
Medizin, Hämatologie und
Internistische Onkologie,
Universitätsklinikum Münster*



© privat

*Prof. Dr. Christiane Pott,
Stv. Direktorin & Leiterin des
Schwerpunktes Lymphome an der
Klinik für Innere Medizin II am
Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein (UKSH), Campus Kiel*



© privat

*Prof. Dr. Marion Subklewe,
Poliklinik III der Ludwig-
Maximilians-Universität,
Gene Center Munich*



© Michael Heilbronn

*Dr. Eva Wagner-Drouet,
Leiterin des Zentrums Zelluläre
Immuntherapie und Stammzell-
transplantation, Oberärztin,
Universitätsmedizin Mainz*

CAR-T-ZELLTHERAPIE BEIM R/R (D)LBCL

Therapie mit Axicabtagen ciloleucel: Ergebnisse und Empfehlungen für unterschiedliche Patiententypen

Francis Ayuketang Ayuk, Peter Borchmann, Georg Lenz, Christiane Pott, Marion Subklewe, Eva Wagner-Drouet

Patienten mit einem (früh) rezidierten/refraktären (diffusen) großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r [DLBCL]) haben mit einer Therapie mit Axicabtagen ciloleucel (Axi-Cel) einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem bisherigen SOC^b und eine Chance auf Heilung [1–3]. Die Onkopedia Leitlinie DLBCL empfiehlt eine CAR-T-Zelltherapie als Zweitlinienstandard bei frühem Rezidiv oder primär refraktärer Erkrankung [4]. Oft stellt sich die Frage, welche Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind und welche Bedeutung „Verlässlichkeit und Zeit“ für den Erfolg der Therapie haben. Um für mehr Klarheit zu sorgen, diskutierten Experten am Beispiel von Axi-Cel die Erkenntnisse für diese Indikation. Evidenz gibt es mittlerweile auch für ältere und für komorbide Patienten sowie für weitere Gruppen, die bisher bei der CAR-T-Zelltherapie nicht im Fokus standen.

Axi-Cel-Therapie mit kurativem Potenzial

„Die verfügbaren Optionen für die Behandlung von Menschen mit hämatologischen Malignitäten haben sich in den letzten 5 Jahren durch die Einführung von CAR-T-Zelltherapien deutlich verändert“, erklärte Prof. Dr. Christiane Pott, Kiel. Aktuell sind 4 CAR-T-Zelltherapien zugelassen, die sich gegen CD19 richten: Axicabtagen ciloleucel (Axi-Cel), Brexucabtagen autoleucel, Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) und Lisocabtagen maraleucel [1, 5–7]. Diese Publikation diskutiert Evidenz und Anwendung von Axi-Cel in der Indikation r/r DLBCL. „CAR-T-Zelltherapien wie Axi-Cel sind eine der bedeutungsvollsten Behandlungsoptionen bei aggressiven B-Zell-Lym-

phomen, denn sie ermöglichen auch im Rezidiv einen potenziell kurativen Ansatz“, so Pott weiter.

CAR-T-Fähigkeit als Kriterium

Die Onkopedia-Leitlinie DLBCL erklärt den Einsatz einer CAR-T-Zelltherapie bei einem frühen Progress bzw. Rezidiv des DLBCL sowie bei einer primär refraktären Erkrankung bei CAR-T-fähigen Patienten als neuen Standard ab der zweiten Therapielinie [4]. Die Einteilung potenzieller Kandidaten für eine CAR-T-Zelltherapie in „CAR-T-fähig“ oder „nicht CAR-T-fähig“ hat im Januar 2024 die bis dahin gültige Differenzierung anhand der Fähigkeit zur Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation („HDT-ASZT-fähig“ vs. „nicht HDT-ASZT-fähig“) ersetzt [4, 8].

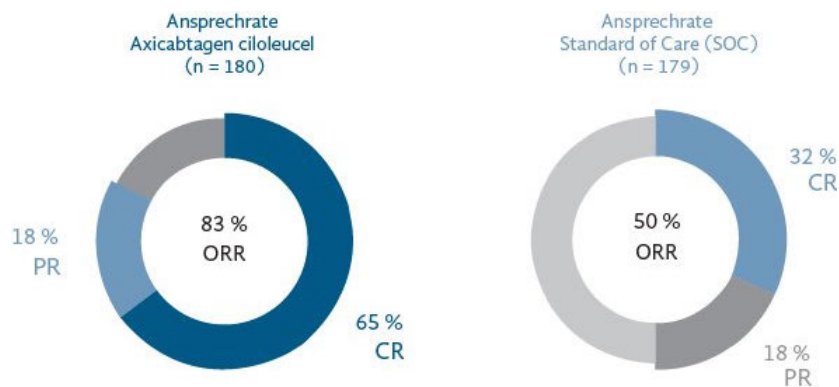


Abbildung 1 In der ZUMA-7-Studie verdoppelte sich die Rate an komplettem Ansprechen unter Axi-Cel im Vergleich zur SOC (Axi-Cel vs. SOC $p < 0,001$) [9]. Das mediane Follow-up betrug 24,9 Monate. PR: partielles Ansprechen, CR: komplettes Ansprechen, ORR: Objektive Ansprechraten (mod. n. [9]).

Axi-Cel beim r/r DLBCL

Die gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zelltherapie Axi-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem DLBCL – einem Subtyp des LBCL – 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 nach 3 oder mehr systemischen Therapien [1].

Der Überlebensvorteil unter Axi-Cel

Das kurative Potenzial von Axi-Cel unterstreicht eine explorative Analyse der Phase-I/II-Studie ZUMA-1, die Erwachsene mit refraktärem LBCL und ≥ 2 systemischen Vortherapien einschloss [1, 3].

„Das Erreichen eines kompletten Ansprechens spielt dabei eine besondere Rolle: Können Patienten dieses über 2 Jahre aufrechterhalten, bleiben sie in über 90 % der Fälle langfristig lymphomfrei“, betonte Pott. Diejenigen Patienten, die nach 12 und 24 Monaten ein komplettes Ansprechen (CR) zeigten, hatten nach 72 Monaten ein nach dem Kaplan-Meier-Modell geschätztes krankheitspezifisches Überleben (DSS) von 94,4 % bzw. 100 % [3]. Vor diesem Hintergrund ist es bemerkenswert, dass die CR-Rate in der ZUMA-7-Studie unter Axi-Cel etwa doppelt so hoch wie unter dem Standard of Care (SOC) war (Abb. 1) [1, 9].

Die Phase-III-Studie ZUMA-7 bestätigt das kurative Potenzial von Axi-Cel ab der Zweitlinie: Sie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel mit dem damaligen SOC bei 359 Erwachsenen mit einem LBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinientherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär war [2, 9].

Nach einem medianen Follow-up (FU) von 24,9 Monaten zeigte sich ein mehr als vierfach verlängertes medianes ereignisfreies Überleben (EFS) von 8,3 Monaten unter Axi-Cel vs. 2,0 Monate unter SOC (Hazard Ratio [HR]: 0,4; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,31–0,51; $p < 0,0001$). Nach 24 Monaten lag die EFS-Rate unter Axi-Cel bei 40,5 % gegenüber 16,3 % unter SOC [1]. Die Auswertung nach einem medianen FU von 47,2 Monaten zeigte darüber hinaus ein signifikant längeres Gesamtüberleben (OS) nach einer Einmalbehandlung mit Axi-Cel im Vergleich zu SOC (HR: 0,73; 95%-KI: 0,54–0,98; stratifizierter zweiseitiger Log-Rank p -Wert = 0,03) (Abb. 2). Axi-Cel ist damit innerhalb der letzten 30 Jahre die erste Behandlungsoption, die einen OS-Vorteil gegenüber der bisherigen Standardtherapie (2–3 Zyklen einer Standard-Chemoimmuntherapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender HDT-ASZT bei Patienten mit Ansprechen der Erkrankung)^b, zeigen konnte [2]. Das Sterberisiko reduzierte sich um 27 %. 57 % der Patienten in der SOC-Gruppe erhielten aufgrund eines Fortschreitens oder eines fehlenden Ansprechens eine anschließende zelluläre Immuntherapie, davon 77,5 % Axi-Cel [2].

Eine Post-hoc-Analyse von ZUMA-7 machte deutlich, dass in beiden Studiengruppen (Axi-Cel und SOC) jene Patienten stärker

ZITAT

„Es liegen inzwischen mehrere Jahre an Erfahrung mit der CAR-T-Zelltherapie vor. Der klinische Alltag bestätigt die guten Studiendaten und wir lernen immer besser, welches Patientenspektrum sich für eine CAR-T-Zelltherapie eignet.“

Prof. Dr. Georg Lenz, Münster

ZITAT

„Beim frühen ersten Rezidiv kann Axi-Cel in der zweiten Therapielinie eingesetzt werden. Hintergrund sind die ZUMA-7-Studienergebnisse, die in dieser Therapiesituation einen Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zum damaligen SOC zeigten.“

Prof. Dr. Georg Lenz, Münster

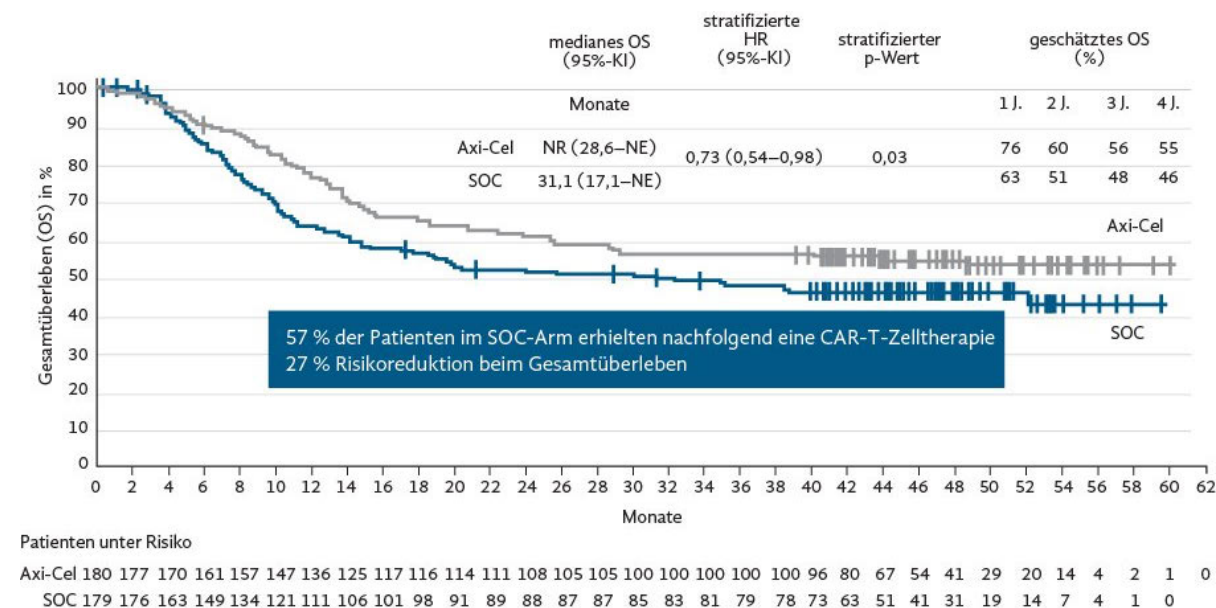


Abbildung 2 Die ZUMA-7-Studie zeigte ein signifikant besseres Gesamtüberleben unter Axicabtagen ciloleucel im Vergleich zum damaligen Standard of Care. Dargestellt sind Kaplan-Meier-Schätzungen nach einem medianen Follow-up von 47,2 Monaten. Axi-Cel: Axicabtagen ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; SOC: Standard of Care (mod. n. [2])

profitierten, deren Tumorlast geringer war [10]. Pott bestätigte: „Je geringer die Tumorlast, desto besser ist das Therapieergebnis. Dafür sind optimale Bridging-Konzepte nötig.“ Prof. Dr. Peter Borchmann, Köln, ergänzte: „Aber auch bei hoher Tumorlast können gute Ergebnisse erreicht werden. In diesen Fällen scheint das Risiko für Nebenwirkungen bei einer CAR-T-Zelltherapie allerdings erhöht zu sein“ [10].

Sicherheitsprofil von Axi-Cel

Zu den bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen unter Axi-Cel in der ZUMA-1-Studie gehörten Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS; 93 %), Enzephalopathie (60 %) und Infektionen (40 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 51 % der Patienten auf. Die häufigsten (≥ 5 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren u.a. Enzephalopathie (22 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (15 %), bakterielle Infektion (6 %), Virusinfektion (6 %), febrile Neutropenie (5 %) und Fieber (5 %) [1].

Zu den häufigsten (≥ 5 %) aufgetretenen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen dritten oder höheren Grades gehörten u.a. Enzephalopathie (31 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (19 %), CRS (11 %), bakterielle Infektionen (9 %), Delirium (6 %), Hy-

pertonie (6 %), Hypotonie (6 %), erhöhte Transaminasen (6 %) und Virusinfektion (6 %). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen dritten oder höheren Grades waren u.a. Lymphopenie (99 %), Leukopenie (96 %), Neutropenie (94 %), Anämie (65 %) und Thrombozytopenie (56 %) [1].

In ZUMA-7 waren die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen CRS (92 %), Enzephalopathie (49 %) und Infektionen (45 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 54 % der Patienten auf. Die häufigsten (≥ 5 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren u.a. CRS (17 %), Enzephalopathie (16 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (8 %), Fieber (6 %) und Virusinfektion (5 %) [1].

Die häufigsten (≥ 5 %) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen dritten oder höheren Grades waren u.a. Enzephalopathie (19 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (8 %), CRS (6 %) und bakterielle Infektion (5 %). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen dritten oder höheren Grades waren u.a. Lymphopenie (99 %), Leukopenie (95 %), Neutropenie (94 %), Anämie (41 %) und Thrombozytopenie (26 %) [1].

Die Experten waren sich einig, dass die Nebenwirkungen, die im Rahmen einer CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel auftreten

können – insbesondere CRS und das Immun-effektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) – mittlerweile gut bekannt und handhabbar sind [11, 12]. Dr. Eva Wagner-Drouet, Mainz, erklärte: „Inzwischen gibt es viel Erfahrung im Umgang mit der CAR-T-Zelltherapie und Nebenwirkungen lassen sich heute generell gut handhaben. So überwiegt der Nutzen (das kurative Potenzial) das Risiko (bekannte und handhabbare Nebenwirkungen) deutlich.“ Prof. Dr. Francis Ayuke-tang Ayuk, Hamburg, fügte an: „Heute wird bei Neurotoxizität frühzeitig eine entsprechende Therapie eingesetzt; schwere Verläufe sind daher inzwischen seltener geworden. Und generell sind Neurotoxizitäten in den meisten Fällen reversibel.“

Erfolgreiche CAR-T-Zelltherapie bei 72-jährigem Patienten

Wagner-Drouet präsentierte die Kasuistik eines 72 Jahre alten DLBCL-Patienten mit Rezidiv 10 Monate nach der initialen Chemotherapie, der nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet war:

- Entscheidung für die CAR-T-Zelltherapie bei hoher Tumorlast
- Sehr gutes Ansprechen nach der Infusion der CAR-T-Zellen; an Tag 60 vollständiges Ansprechen im PET-CT
- Nebenwirkungen: CRS Grad 1, ICANS Grad 2; gut handhabbar
- Fazit: „Die CAR-T-Zelltherapie hat sich für diesen Patienten, dem ich keine Stammzelltransplantation zugemutet hätte, gelohnt“, so Wagner-Drouet.

ZITAT

„Die positiven Studiendaten zu Axi-Cel spiegeln sich auch im klinischen Alltag. Somit spricht vieles für eine oftmals gute Prognose des r/r DLBCL – das gilt auch für die vielen Patienten, für die eine Stammzelltransplantation nicht mehr in Frage gekommen wäre.“

Prof. Dr. Christiane Pott, Kiel

Axi-Cel auch für ältere Patienten

Eine CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel kann auch bei älteren Patienten eine geeignete Option sein. Dafür sprechen u.a. die Daten der Phase-II-Studie ALYCANTE. In dieser erhielten 62 r/r LBCL-Patienten (davon $n = 55 \geq 65$ Jahre, $n = 33 \geq 70$ Jahre und $n = 3 \geq 75$ Jahre), die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kamen, Axi-Cel in der zweiten Therapielinie. Nach 3 Monaten hatten 71 % der Patienten ein vollständiges metabolisches Ansprechen (primärer Endpunkt; 95%-KI: 58,1–81,8 %). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 11,8 Monate (95%-KI: 8,4 – nicht erreicht). Trotz der vulnerablen Studienpopulation trat keine unerwartete Toxizität auf [13].

„Das sind sehr gute Ergebnisse für diese Kohorte. Die Studie zeigte, dass eine CAR-T-Zell-

therapie das Outcome der Patienten unabhängig von deren Alter verbessern kann. Das Alter ist also nicht per se prädiktiv für einen potenziellen Heilungserfolg“, kommentierte Pott die Daten.

Die Ergebnisse der ALYCANTE-Studie stehen im Einklang mit einer Subgruppenanalyse von ZUMA-7: Diese zeigte ebenfalls, dass auch Ältere vom Überlebensvorteil unter Axi-Cel profitieren können. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46,6 Monaten war das Risiko zu versterben für Patienten im Alter von ≥ 70 Jahren im Axi-Cel-Arm gegenüber dem SOC signifikant um 67 % reduziert (HR: 0,33; 95%-KI: 0,14–0,81) [14].

Wagner-Drouet wies in diesem Zusammenhang darauf hin, dass das Grading von ICANS je nach Einschätzung des Untersuchenden leicht unterschiedlich sein könne. „Bei älteren Patienten können die ICANS-Symptome erfahrungsgemäß auch verändert sein – z.B. können häufiger Delir oder Agitiertheit auftreten.“

MERKE

Das Alter per se ist keine Kontraindikation – dies ist der Tenor der Experten mit Blick auf die Durchführbarkeit einer Axi-Cel-Zelltherapie bei älteren Patienten. Doch trotz guter Datenlage werden Ältere seltener aus dem niedergelassenen Bereich zugewiesen. Die Experten forderten mehr Aufklärung zur Eignung verschiedener Patientengruppen bei niedergelassenen Ärzten.

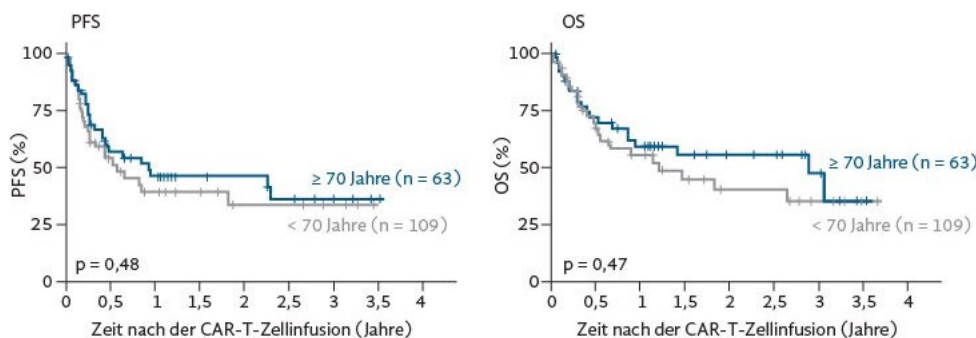


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Schätzungen des OS und PFS bei Patienten ≥ 70 ($n = 63$) bzw. < 70 Jahre ($n = 109$). PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben (mod. n. [15])

RW-Daten bestätigen klinische Studien

Wagner-Drouet machte anhand mehrerer Real-World-Kohorten deutlich, dass ältere Patienten auch im klinischen Alltag vergleichbare Ergebnisse erreichen können wie jüngere Betroffene. So zeigt die Auswertung von Daten aus 3 Zentren in Deutschland und der Schweiz nach einem medianen Follow-up von 8,3 Monaten (Range 0,07–44,3 Monate) eine vergleichbare Effektivität der CAR-T-Zelltherapie bei Patienten ≥ 70 bzw. < 70 Jahre (Abb. 3). Nach Ansicht der Autoren der Studie sollte das Alter deshalb keine Barriere für den Einsatz einer CAR-T-Zelltherapie darstellen [15].

Eine bei der Jahrestagung der European Hematology Association (EHA) 2024 vorgestellte Auswertung des DESCAR-T-Registers liefert zusätzlich vergleichbare Ergebnisse bzgl. Effektivität und Verträglichkeit von Axi-Cel bei Patienten ≥ 75 ($n = 125$) und < 75 Jahre ($n = 1399$) [16]. Eine weitere beim EHA 2024

trum, für die praktische Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie zum Problem werden können.

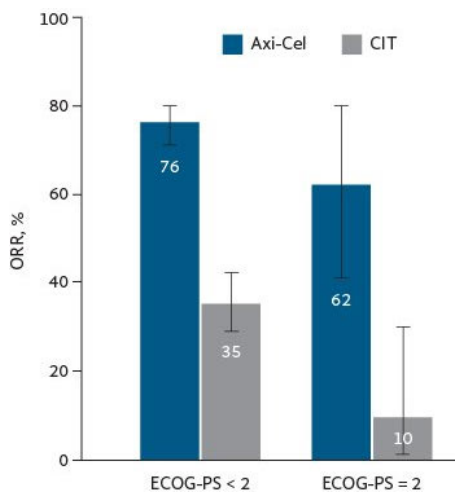
Sollte es eine Altersgrenze für CAR-T-Zelltherapie geben?

Die Experten waren sich einig, dass das Alter bei der Entscheidung, ob ein Patient für eine CAR-T-Zelltherapie wie Axi-Cel infrage kommt oder nicht, nur ein Faktor unter anderen ist, der berücksichtigt werden muss. Ayuk erklärte: „Im Vordergrund steht die Lebenserwartung des Patienten und da ist das Alter einer von vielen Parametern. Entsprechend muss die Therapieentscheidung individuell im Kontext verschiedener Faktoren – wie z.B. Allgemeinzustand, Komorbiditäten oder Familienanamnese – getroffen werden.“

Prof. Dr. Marion Subklewe, München, und Wagner-Drouet merkten an, dass bei Älteren die therapiebedingte Mortalität z.B. aufgrund von Infektionen höher sei als bei Jüngeren, es gebe dafür aber keine klare Altersgrenze. Ein 5-Jahres-Follow-up (im Median 58 Monate) des US Lymphoma CAR-T Consortiums mit 275 Patienten, die Axi-Cel erhalten haben, zeigte, dass Infektionen der führende Grund für therapiebedingte Mortalität sind [18].

„Es macht einen Unterschied, ob ein Patient z.B. 70 oder 85 Jahre alt ist. Bei einem 70 Jahre alten Menschen steht in der Regel klar die potenzielle Kurierung im Vordergrund – natürlich unter Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen. Bei einem 85 Jahre alten Patienten sollte noch sorgfältiger abgewogen werden, wie eine Remission passend zur verbliebenen altersentsprechenden Lebenserwartung bei guter Verträglichkeit erreicht werden kann“, erläuterte Lenz.

Abbildung 4 Die Auswertung einer retrospektiven, auf Registerdatenbanken basierenden Real-World-Analyse ergab eine ORR von 76 % bei Patienten mit ECOG-PS < 2 , die Axi-Cel erhielten, gegenüber einer ORR von 35 % bei Patienten, die CIT erhielten, und 62 % bei Patienten mit ECOG-PS = 2, die Axi-Cel erhielten, gegenüber einer ORR von 10 % bei Patienten, die CIT erhielten. CIT: Chemoimmuntherapie; ORR: objektive Ansprechrate; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (mod. n. [19])



präsentierte US-amerikanische Kohorte bestätigte die Effektivität und Durchführbarkeit einer CAR-T-Zelltherapie für Patienten im Alter ≥ 80 Jahre ($n = 88$) [17].

Borchmann unterstrich: „Viele uns am CAR-T-Zentrum zugewiesenen Älteren sind unseren Erfahrungen zufolge sehr fit.“ Wagner-Drouet merkte jedoch an, dass gerade bei Älteren oft nicht-klinische Faktoren, wie z.B. die Entfernung zwischen Wohnort und Zen-

Axi-Cel für Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand

„Komorbiditäten und ein eingeschränkter Allgemeinzustand, was in einem erhöhten ECOG-PS abgebildet wird, sind grundsätzlich und unabhängig von jeder Intervention negative prognostische Faktoren bei einem DLBCL. Aber auch dieses Patientenkollektiv kann durchaus von einer CAR-T-Zelltherapie profitieren“, so Borchmann und präsentierte die dazu verfügbare Datenlage.

Verbesserter Allgemeinzustand nach Therapie mit Axi-Cel

Eine Kasuistik von Borchmann demonstrierte, dass sich ein eingeschränkter Allgemeinzustand nach einer Axi-Cel-Therapie bessern kann:

- 75-jähriger Patient mit Frührezidiv des DLBCL und eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), der sich eine Heilungsperspektive wünscht
- Umgehende Leukapherese und Bridging-Therapie
- Axi-Cel-Infusion im Oktober 2024; anschließend 4 Tage Versorgung auf der Intensiv-, danach auf der Normalstation; keine Gabe von Tocilizumab oder Dexamethason notwendig; Entlassung 14 Tage nach der Infusion mit ECOG-PS 1
- Fazit Borchmann: „Der durch das Lymphom eingeschränkte Allgemeinzustand hat sich durch die CAR-T-Zelltherapie erfreulicherweise gebessert.“

Diese umfasst die Ergebnisse der bereits auf **Seite 7** aufgeführten Phase-II-Studie ALYCANTE, in der unter den eingeschlossenen 62 r/r LBCL-Patienten auch solche mit Komorbiditäten oder einem eingeschränkten Allgemeinzustand waren (Komorbiditätsindex ≥ 3 : 32,2 %; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] = 2: 1,6 %). Dennoch resultierte die Therapie mit Axi-Cel in einer hohen Ansprechrate und andauernder Remission [13].

Die retrospektive Real-World-Analyse verglich mittels Propensity Score Matching die Wirksamkeit von Axi-Cel und einer Chemoimmuntherapie (CIT) bei Patienten ≥ 65 Jahre und mit einem ECOG-PS von 2. Eingeschlossen wurden 1146 Patienten mit r/r LBCL aus der prospektiven Beobachtungsstudie des Center for International Blood and Marrow Transplantation Research® (CIBMTR), die Axi-Cel in der ≥ 2 . Therapielinie erhalten haben, und 469 Patienten mit r/r LBCL aus der retrospektiven Multikohortenstudie SCHOLAR-1, die nach ≥ 2 Therapielinien mit einer CIT behandelt wurden. Patienten mit ECOG-PS = 2, die Axi-Cel erhielten, zeigten einen größeren relativen Nutzen in der ORR gegenüber CIT im Vergleich zu Patienten mit ECOG-PS < 2 (52 % Unterschied bei Patienten mit ECOG-PS = 2; 41 % Unterschied bei Patienten mit ECOG-PS < 2) (Abb. 4). Ein ECOG-PS ≥ 2 wurde zuvor mit schlechteren Wirksamkeitsergebnissen bei Patienten, die mit Axi-Cel behandelt

wurden, im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG-PS < 2 in Verbindung gebracht. Das OS war bei Patienten, die Axi-Cel erhielten, gegenüber Patienten, die CIT erhielten, in allen analysierten Untergruppen signifikant verlängert, mit Ausnahme der Patienten mit ECOG-PS = 2, bei denen das OS nur numerisch verlängert war. Diese Analyse deutet darauf hin, dass Axi-Cel für diese schwer zu behandelnde Population eine wirksamere Behandlungsoption als CIT ist [19].

„Diese Real-World-Daten lassen den Schluss zu, dass auch unter Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand ein relevanter Anteil ein komplettes Ansprechen erreicht und damit die Chance auf eine langfristige Remission hat – auch wenn der Anteil geringer ist als unter den Patienten mit gutem Allgemeinzustand (58 % vs. 35 %)“, so Borchmann und fügte an: „Das Ergebnis einer CIT ist bei Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand noch wesentlich schlechter als bei jüngeren, fitteren Patienten.“

Daten eines weiteren Registers – des US CAR-T Consortiums – bestätigen die Daten der CIBMTR-Kohorte: Ausgewertet wurden die Daten von 275 DLBCL-Patienten, die in der dritten Therapielinie mit Axi-Cel behandelt wurden. 43 % von ihnen hätten die Einschlusskriterien für ZUMA-1 nicht erreicht [20]. Trotzdem war die Effektivität der CAR-T-Zelltherapie in der US-Kohorte und der ZUMA-1-Studie vergleichbar: Ein 5-Jahres-OS erreichten 40 % der US-Kohorte vs. 43 % in ZUMA-1. Das 5-Jahres-PFS lag bei 29 % in der US-Kohorte im Vergleich zu 32 % in ZUMA-1 [3, 21].

Borchmann zog deshalb folgenden Schluss: „Die Real-World-Evidenz unterstreicht die Durchführbarkeit einer CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel auch bei älteren, komorbiden und im Allgemeinzustand eingeschränkten Patienten, wenngleich sich das Nutzen/Risiko-Verhältnis verschiebt. Uns liegen zusätzlich auch individuelle, positive Erfahrungen in der Praxis zum Einsatz von Axi-Cel bei einem Lymphom-bedingten ECOG-PS 2 vor Start der Leukapherese und Bridging-Therapie vor.“

Die Tatsache, dass auch weniger fitte Patienten mit einem ECOG-PS von 2 von einer CAR-T-Zelltherapie profitieren können, ist Pott zufolge positiv, denn bei Lymphom-kranken Patienten sei der ECOG-PS oft schwer abzuschätzen.

ZITAT

„Auch Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand, sprich einem ECOG-PS 2, können von einer CAR-T-Zelltherapie profitieren. Dies gilt insbesondere für Patienten, deren Allgemeinzustand Lymphom-bedingt eingeschränkt ist.“

Prof. Dr. Marion Subklewe, München

DLBCL bei Patienten mit einer HIV-Infektion

Dass Patienten mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) gleichzeitig eine Indikation für eine CAR-T-Zelltherapie haben, ist nach Einschätzung der Experten in der Praxis selten. Entsprechend beschränkt sind die Datenlage bzw. die Erfahrungen der Behandler. So wurden in einer Datenbankrecherche in PubMed und Ovid bis November 2022 lediglich 6 Patientenfälle mit ausreichenden Informationen gefunden [23], auch in einer Lysa-Studie des DES-CAR-T-Registers waren nur wenige Patienten eingeschlossen [24].

Lenz zufolge lassen die wenigen vorhandenen Daten dennoch den Schluss zu, dass das Therapieziel eines DLBCL-Patienten mit einer HIV-Infektion potenzielle Kuration des Lymphoms lauten sollte. Die vorhandenen Daten sei-

en zwar spärlich, man könne aber davon ausgehen, dass eine CAR-T-Zelltherapie wie Axi-Cel eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit habe, unabhängig davon, ob ein Patient eine HIV-Infektion habe oder nicht [24]. Dies wird von Borchmann bestätigt, der von einem Patienten mit gut kontrollierter HIV-Infektion berichtet: „HIV hat medizinisch in diesem Fall für die weiteren Therapieentscheidungen sowie den Verlauf keine Rolle gespielt.“

In einer Stellungnahme wiesen das Kompetenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) explizit darauf hin, dass die Anwendung von Axi-Cel bei DLBCL-Patienten mit HIV von der Zulassung der CAR-T-Zelltherapie umfasst ist [25].

Eingeschränkter Allgemeinzustand: Vorgehen in der Praxis

Nach Ansicht der Experten sollte zunächst geklärt werden, ob der ECOG-PS Lymphom-bedingt schlecht ist oder ob z.B. Komorbiditäten dafür verantwortlich sind. Relevant sei auch, zu welchem Zeitpunkt der ECOG-PS schlecht ist – bei Erstdiagnose bzw. unmittelbar vor Infusion der CAR-T-Zellen.

„Ist der Allgemeinzustand des Patienten zu stark eingeschränkt, dann wäre abzuwägen, ob eine CAR-T-Zelltherapie oder eine der verfügbaren Alternativen vorzuziehen ist“, so die Einschätzung von Subklewe. Für Borchmann sollte es grundsätzlich das Ziel sein, eine CAR-T-Zelltherapie durchzuführen: „Aller-

dings kann es zwischen Apherese und der Herstellung der CAR-T-Zellen zu einem Progress kommen.“ In Einzelfällen so stark ausgeprägt, dass Patienten nicht mehr CAR-T-fähig seien und das Produkt nicht mehr gegeben werden könne. „Es geht also darum, die Erkrankung – gerade auch bei Patienten mit bereits schlechtem Allgemeinzustand – stabil zu halten, um die Therapie mit CAR-T-Zellen zu ermöglichen. Gerade hier ist Zeit ein wichtiger Faktor.“

Unter anderem vor diesem Hintergrund schätzen die Experten eine kurze Herstellungs- und Lieferdauer des CAR-T-Zelltherapieprodukts (**siehe auch Seite 13**).

Dokumentation ist wichtig

Zum Thema Dokumentation der Therapieentscheidung erklärte Wagner-Drouet: „Wir halten uns bei der Entscheidung pro/contra CAR-T-Zelltherapie an das Best Practice-Konsensuspapier der führenden internationalen Fachgesellschaften [22] – auch wegen evtl. nachgelagerter Prüfungen durch die Kostenträger.“ Pott ergänzte, dass es bei der Dokumentation immer wichtig sei anzugeben, dass ein Patient „CAR-T-fähig“ sei. Hintergrund sei auch hier die Sicherheit bei der Kostenerstattung.

Axi-Cel für Patienten mit sekundärem ZNS-Befall

Auch DLBCL-Patienten mit einem sekundären ZNS-Befall sind den Experten zufolge selten,

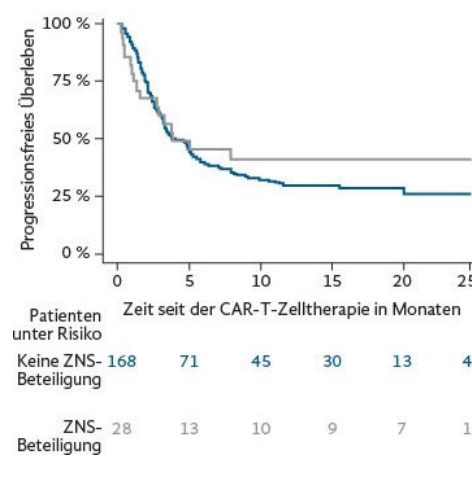


Abbildung 5 Progressionsfreies Überleben von LBCL-Patienten mit bzw. ohne ZNS-Manifestationen unter einer gegen CD-19 gerichteten CAR-T-Zelltherapie (mod. n. [27]).

Therapieentscheidungen müssten daher immer individuell getroffen werden. Grundsätzliches Behandlungsziel bleibe aber auch bei dieser Patientenpopulation die potenzielle Kuration. Laut den Experten wurde ursprünglich bei Patienten mit ZNS-Befall unter einer CAR-T-Zelltherapie zunächst ein erhöhtes Risiko für ICANS befürchtet. „Auch wenn sich diese Annahme später nicht bestätigte, wie in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden konnte, wurden die Patienten nicht in die Studien ZUMA-1 und ZUMA-7 eingeschlossen“, erklärte Pott. Aber Daten des US Lymphoma CAR-T Consortiums von 2019 zeigten nach einer CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel ein vergleichbares Outcome und Sicherheitsprofil bei sekundärem ZNS-Befall (n = 17) vs. keine ZNS-Beteiligung (n = 300) [26].

Darüber hinaus präsentierte Ayuk Daten aus einer Zusammenarbeit der German Lymphoma Allianz (GLA) und des German Stem Cell Transplant Registers (DRST) von 2023. Die Daten aus mehreren deutschen Zentren umfassen 28 Patienten mit sekundärer ZNS-Beteiligung sowie 168 Patienten ohne sekundären ZNS-Befall, die mit einer gegen CD19 gerichteten CAR-T-Zelltherapie (Axi-Cel oder Tisa-Cel) behandelt wurden. Auch in dieser Analyse war das Therapieergebnis von Patienten mit und ohne ZNS-Beteiligung vergleichbar (Abb. 5) – wie auch die Inzidenz von CRS und ICANS [27].

„Insgesamt lässt die aktuelle Datenlage darauf schließen, dass Patienten mit ZNS-Beteiligung in ähnlichem Maße auf eine CAR-T-Zelltherapie ansprechen wie Patienten ohne ZNS-Beteiligung“, so Ayuk. „Dies gilt auch für das Sicherheitsprofil.“

Weitere RW-Daten zum ZNS-Befall

Diese Daten stehen im Einklang mit einer weiteren Auswertung des US Lymphoma CAR-T Consortiums, das in seiner Kohorte 7 % an Patienten mit ZNS-Beteiligung identifizierte. Auch hier gab es vergleichbare Ansprechraten, PFS- und OS-Ergebnisse bei Patienten mit bzw. ohne ZNS-Beteiligung, aber keine Hinweise auf eine erhöhte Neurotoxizität [20].

Eine 2024 von Nayak et al. veröffentlichte Pilotstudie schloss 18 Patienten mit einem r/r LBCL und primärer oder sekundärer ZNS-Beteiligung ein, die eine CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel erhielten. Es zeigte sich ein medianes

OS von 26,4 Monaten (95 %: 11,2 – nicht erreicht) und ein medianes PFS von 14,3 Monaten (95 %: 6,3 – nicht erreicht). Signale für eine höhere Neurotoxizität gab es auch in dieser Erhebung nicht, die Autoren betonten „eine ermutigende Wirksamkeit“ [28]. „Diese Daten bestätigen die Ergebnisse der GLA/DRST-Analyse [27]“, so Ayuk.

Neurologische Überwachung bei ZNS-Beteiligung

Es bestand Konsens unter den Experten, dass auch Patienten mit einem aufgrund eines ZNS-Befalls reduzierten Allgemeinzustands (ECOG-PS 2) als geeignet für eine CAR-T-Zelltherapie angesehen werden können. Um ICANS von Lymphom-bedingten Symptomen zu unterscheiden und ggf. frühzeitig behandeln zu können, erscheint den Experten allerdings eine gute neurologische Überwachung nach der Infusion der CAR-T-Zellen bei einem DLBCL mit ZNS-Beteiligung wichtig.

Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie im Klinikalltag

Subklewe erklärte, dass es bei der CAR-T-Zelltherapie keine „one-fits-all“-Behandlung

Kasuistik: Patientin mit ZNS-Beteiligung

Ayuk machte anhand einer Kasuistik deutlich, wie sehr Patienten mit ZNS-Beteiligung von einer CAR-T-Zelltherapie profitieren können:

- Eine 70 Jahre alte DLBCL-Patientin, deren erstes Rezidiv mit ZNS-Befall mit einer Stammzelltransplantation behandelt wurde.
- Das zweite Rezidiv zeigte neben dem ZNS-Befall auch pulmonale Läsionen. Nach der Leukapherese erhielt sie 2 Zyklen MATRix (Methotrexat, Cytarabin, Thiotepa, Rituximab), die nicht gut vertragen wurden; zum Zeitpunkt der Infusion war die Patientin bereits wieder progredient.
- Infusion von Axi-Cel; CRS ≤ Grad 2; ICANS ≤ Grad 1
- Auch 4 Jahre nach Infusion gibt es keine Hinweise auf ein erneutes Rezidiv.
- Fazit Ayuk: „Bei einer ZNS-Beteiligung besteht ein hoher Zeitdruck („time is brain“); deshalb sollte rasch eine Holding- oder Bridging-Therapie begonnen werden, um die CAR-T-Zelltherapie zügig – in kontrollierter Situation – einsetzen zu können.“

ZITAT

„Die meisten Patienten mit ZNS-Befall haben wir bislang mit Axi-Cel behandelt. Dabei sehen wir eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei Patienten ohne ZNS-Beteiligung – und keine erhöhte Rate an Neurotoxizität. Das unterstreicht das kurative Potenzial dieser CAR-T-Zelltherapie auch in dieser Hochrisikogruppe.“

Prof. Dr. Marion Subklewe, München

ZITAT

„Zeit ist ein wichtiger Faktor für alle Patienten, nicht nur für die, die nicht warten können. Ein schneller Turnaround zwischen Leukapherese und Produktanlieferung ermöglicht maximale Flexibilität.“

Prof. Dr. Marion Subklewe, München

Zeitintervalle am CAR-T-Behandlungszentrum der LMU: 2019–2022



Abbildung 6 Ablauf der Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (eigene Darstellung)

ZITAT

„Wir können davon ausgehen, dass 80–90 % der in Deutschland für eine CAR-T-Zelltherapie vorgesehenen Patienten eine Bridging-Therapie erhalten. Für diese Patienten fällt es mit Blick auf den Infusionszeitpunkt nicht so sehr ins Gewicht, ob zumindest im Falle von Axi-Cel das CAR-T-Zellprodukt 3–5 Tage früher oder später verfügbar ist.“

Prof. Dr. Marion Subklewe, München

gebe, sondern dass individuell vorgegangen werden müsse. Zentrale Aspekte dabei seien die Indikationsstellung, die Zeitpunkte der Apherese und der CAR-T-Zellinfusion, die u.a. von der Tumorlast, sowie den Erfolgen einer möglichen Holding- bzw. Bridging-Therapie abhingen. Den möglichen Ablauf einer CAR-T-Zelltherapie stellte die Expertin am Beispiel des Klinikums der LMU München dar (Abb. 6) und betonte, dass bei einer aggressiven Erkrankung wie dem DLBCL die Zeit ein wichtiger Faktor sei – insbesondere spielten eine schnelle Überweisung an ein Zentrum und eine zügige Therapieentscheidung eine wichtige Rolle.

Bridging und Debulking

Studiendaten legen nahe, dass eine kürzere Vein-To-Vein (V2V)-Zeit mit einem besseren Outcome assoziiert sein könnte [30, 31]. Andererseits, so die Experten, bestehe oft das Ziel, durch eine Bridging- bzw. Debulking-

Therapie das Tumolvolumen vor der Infusion der CAR-T-Zellen zu reduzieren.

Die Experten waren sich einig, dass mit Blick auf Bridging- bzw. Debulking-Therapien zur Reduktion der Tumorlast noch einige Fragen offen sind und Verbesserungsbedarf beim Vorgehen in der Praxis besteht. Ziel sei immer eine Reduktion der Tumorlast, denn aktuelle Daten sprechen für ein besseres Outcome von CAR-T-Zelltherapien bei geringerer Tumorlast [10]. Die Konzepte und Erfahrungen der Experten sind diesbezüglich aber sehr unterschiedlich.

Lenz berichtete u.a., dass es bei primär refraktären Patienten und frühem Rezidiv oft

Zuverlässige und rasche Produktion von Axi-Cel

Aktuelle Daten aus Deutschland zeigen, dass sich die Eckdaten der Herstellung von Axi-Cel im Vergleich zum Jahr 2018/2019 – der Einführungszeit der Therapieoption – deutlich verbessert haben: Im Zeitraum März 2023 bis Februar 2024 lag die Herstellungserfolgsrate für Axi-Cel bei 98,0 %, die Zeit bis zur Lieferung des fertigen Produktes (Turnaround-Zeit) betrug im Median 19 Tage und die Liefererfolgsrate lag bei 99,1 % [29]. „Wir sehen damit für Axi-Cel aktuell die kürzeste Vein-to-Vein-Time der in Deutschland verfügbaren CAR-T-Produkte“, so Subklewe.

Fazit der Experten

- Ziel aller Akteure ist es, gemeinsam die CAR-T-Zelltherapie als Zweitlinienstandard möglichst vielen Patienten zugänglich zu machen.
- Da eine CAR-T-Zelltherapie gemäß Leitlinie beim DLBCL bei frühem Rezidiv oder primär refraktärer Erkrankung bereits ab der 2. Therapielinie eingesetzt werden sollte, ist es wünschenswert, dass zuweisende Ärzte frühzeitig den Kontakt zu einem qualifizierten CAR-T-Zelltherapiezentrum aufnehmen.
- Nur im Zusammenspiel aller Akteure lassen sich für eine CAR-T-Zelltherapie geeignete Patienten optimal identifizieren.
- Die CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel hat kuratives Potenzial beim r/r (D)LBCL und kommt für ein breites Patientenkollektiv infrage.
- Auch solche Patiententypen, bei denen bisher vielleicht seltener daran gedacht wurde, sind potenziell geeignet.
- Eine CAR-T-Zelltherapie bleibt stets eine individuelle Entscheidung, bei der auch Faktoren wie Verlässlichkeit und Zeit eine Rolle spielen.

ZITAT

„Für die Praxis kommt es bei einer CAR-T-Zelltherapie auf die Kombination aus guter Wirksamkeit, hoher Produktionsverlässlichkeit und schneller Herstellung an, um größtmögliche Flexibilität und Erfolge in der Therapie zu haben.“

Prof. Dr. Marion Subklewe, München

schwer sei, eine Remission vor der CAR-T-Zelltherapie zu erreichen. Borchmann zufolge sei die Potenz der Bridging-Therapie mit Blick auf den Faktor Zeit entscheidend. In der Praxis werde meist nur ein Zyklus einer Bridging-Therapie verabreicht, um die Gabe der CAR-T-Zelltherapie nicht zu verzögern. Pott ergänzte: „Eine Bridging-Therapie kann in vielen Fällen sinnvoll sein – dafür wäre aber manchmal mehr Zeit nötig.“

Ayuk zufolge werde das Ziel – eine geringe Tumorlast zum Infusionszeitpunkt – bisher oft nicht erreicht, aber das Armamentarium für eine Debulking-Therapie werde größer und der Nutzen besser erkennbar. Lenz machte klar: „Hier besteht noch viel Lernbedarf. Auch mit Blick auf eine mögliche Holdingtherapie, mit dem Ziel, die Tumorlast nicht weiter zu vergrößern.“

Welche Patienten eine dieser Therapieformen benötigen, muss, so das Fazit der Experten, für die Zukunft besser definiert werden.

Verlässlichkeit und Zeit als relevante Faktoren der CAR-T-Zelltherapie

„Auch wenn es fraglich erscheint, ob eine kürzere V2V-Time sich tatsächlich in einem Überlebensvorteil niederschlagen kann, sind eine möglichst kurze Produktionszeit und eine verlässliche Lieferung trotzdem von besonderer Bedeutung. Denn: Eine schnelle Produktion gibt mir als Behandlerin mehr Flexibilität in meinen Therapieentscheidungen“, resümierte Subklewe.

Auch Wagner-Drouet und Lenz stimmten zu, dass eine schnelle Produktion mehr therapeutische Freiheiten ermögliche. Allerdings sei eine differenzierte Betrachtung nötig: Denn bei primär refraktären Patienten mit hoher Tumorlast könne die Produktionsgeschwindigkeit durchaus wichtig sein: „Hier drängt die Zeit“, so Lenz. Auch für Pott ist eine rasche und verlässliche Verfügbarkeit der CAR-T-Produkte von Relevanz für eine erfolgreiche CAR-T-Zelltherapie.

Wagner-Drouet erklärte: „Die Produktionszeit ist wichtig, aber nur ein Teil des Puzzles, denn es kommt auf den gesamten Prozess an, darunter auch schon auf die Zeit bis zur Zuweisung an ein qualifiziertes Zentrum oder die Zeit, bis alle Befunde vorliegen. Hier steckt viel Potenzial, den Prozess zu optimieren.“

- ^a Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird nachfolgend auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.
- ^b Definiert als 2–3 Zyklen einer Standard-Chemoimmuntherapie (R-ICE, R-DHAP oder R-DHAX, R-ESHAP oder R-GDP) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASZT) bei Patienten mit Ansprechen der Erkrankung

Literatur

1. Fachinformation Yescarta®, Stand: Juli 2024
2. Westin JR et al.: *N Engl J Med* 2023; 389: 148–157
3. 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.
4. 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 (letzter Zugriff: 30.01.2025)
5. Fachinformation Breyanzi®, Stand: März 2025
6. Fachinformation Tecartus®, Stand: April 2024
7. Fachinformation Kymriah®, Stand: August 2024
8. Lenz G et al.: Onkopedia-Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Stand: Juli 2022. www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/version-02022024T172133/@guideline/html/index.html (letzter Zugriff: 28.02.2025)
9. Locke FL et al.: *N Engl J Med* 2022; 386: 640–654
10. Locke FL et al.: *Blood* 2024; 143: 2464–2473
11. Bücklein VL et al.: Onkopedia-Leitlinie CAR-T-Zellen: Management von Nebenwirkungen. Stand: Juni 2020. www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@guideline/html/index.html (letzter Zugriff: 28.02.2025)
12. Schubert ML et al.: *Ann Oncol* 2021; 32: 34–48
13. Houot R et al.: *Nat Med* 2023; 29: 2593–2601
14. 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 Patienten mit einem Lebensalter von ≥ 65 Jahren ($n = 51$) bzw. ≥ 70 Jahren ($n = 26$) zu beurteilen.
15. Berning P et al.: *HemaSphere* 2024; 8: e54. DOI: 10.1002/hem3.54.
16. Guffroy B et al.: *HemaSphere* 2024; 8: S242. Retrospektive Real-World-LYSA-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie bei r/r LBCL-Patienten < 75 ($n = 1399$) bzw. ≥ 75 ($n = 125$), die im französischen DESCAR-T-Register aufgenommen und zwischen 04/2018–09/2023 in der ≥ 3 . Linie mit Axi-Cel ($n = 1065$) oder Tisa-Cel ($n = 459$) behandelt wurden.
17. Kharfan-Dabaja M et al.: *EHA Library* 2024; Abstract zu P1463. Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie an 16 US-amerikanischen Zentren zur Wirksamkeit und

- Sicherheit einer CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit B-Zell-Lymphom im Alter von ≥ 80 Jahren ($n = 88$). Die Mehrheit der Patienten war männlich. DLBCL war der häufigste Subtyp (68,2 %), Axi-Cel das am häufigsten verschriebene CAR-T-Zellprodukt (46,6 %). Poster-Präsentation von Chavez J auf dem EHA 2024.
18. Jain M et al.: *J Clin Oncol* 2024; 42: 3581–3592
 19. Lunning MA et al.: *Am J Hematol* 2024; 99: 880–889 und Supplement
 20. Nastoupil LJ et al.: *J Clin Oncol* 2020; 38: 3119–3128
 21. Spiegel J et al.: *Blood* 2023; 142(Suppl 1): 1032–1036. DOI: 10.1182/blood-2023-179868. Aktualisierte Wirksamkeitsanalyse der Analyse des US-Lymphoma CAR-T-Cell Consortiums von Nastoupil LJ et al. (*J Clin Oncol* 2020; 38: 3119–3128) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten.
 22. Hayden PJ et al.: *Ann Oncol* 2022; 33: 259–275
 23. Hattenhauer T et al.: *HIV Med* 2023; 24: 957–964
 24. Clerico M et al.: *Blood* 2024; 144(Suppl 1): 3124. DOI: 10.1182/blood-2024-205388. Retrospektive Lysa-Studie des französischen DESCAR-T-Registers (Datenexport 01.04.2024), um die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei r/r LBCL-Patienten mit HIV-Erkrankung ($n = 24$ DLBCL: 84 %; FL 8 %; transformiertes FL 4 %; Grauzonenlymphom 4 %) zu beurteilen. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der Heterogenität wurde kein direkter statistischer Vergleich zwischen der HIV-Kohorte und der Axi-Cel-DESCAR-T-Kohortenanalyse vorgenommen. Durchschnittsalter 55 Jahre (Spanne 35–75; 29 % ≥ 60 Jahre); 71 % männlich; im Median 3 vorherige Therapielinien. Zum Zeitpunkt der Zulassung zur Therapie hatten 90 % eine fortgeschrittene Erkrankung (Stadium III/IV; mit $n = 4$ fehlenden Werten). Die mediane Zeit von HIV-Diagnose bis Axi-Cel betrug 136 Monate (Spanne 11–342), die Viruslast war in allen verfügbaren Fällen ($n = 11$) nicht nachweisbar. Medianes Follow-up: 10,5 Monate.
 25. Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste. Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen. Stand 30.08.2024_V1. https://dag-hszt.de/files/downloads/Falldiskussionen/Hinweise%20KC%20Onkologie%20zur%20CAR-T-Begutachtung_Stand%2030.08.2024_V1.pdf (letzter Zugriff: 28.02.2025).
 26. Bennani NN et al.: *Blood* 2019; 134(Suppl 1): 763. DOI: 10.1182/blood-2019-129097. Real-World-Daten des US Lymphoma CAR-T Consortiums zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit sekundärer ZNS-Beteiligung. Bei einem Datenschnitt vom 30.04.2019 wurden 300 Patienten leukapherisiert, davon $n = 17$ mit sekundärer ZNS-Beteiligung ($n = 4$ parenchymatöse Erkrankungen; $n = 10$ leptomeningeal/CSF; $n = 3$ Daten nicht verfügbar). Unterschiede bei klinischen Merkmalen und Ansprechen zw. ZNS- und Nicht-ZNS wurden aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und aus Gründen des Mehrfachvergleichs nicht formell getestet. Fehlende Follow-up-Daten bei $n = 1$ in der ZNS-Kohorte. Medianes Follow-up: 10,1 Monate.
 27. Ayuk F et al.: *Blood Adv* 2023; 7: 5316–5319
 28. Nayak L et al.: *J Clin Oncol* 2024; 42(Suppl 16). doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.2006. Ergebnisse einer Pilotstudie (NCT04608487) zur Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem primärem oder sekundärem Lymphom des Zentralnervensystems (r/r [P/S]CNSL; $n = 18$; davon $n = 13$ PCNSL, $n = 4$ SCNSL, $n = 1$ gleichzeitiges systemisches & okuläres L). Die ersten 6 Patienten wurden auf behandlungslimitierende Toxizitäten beobachtet. Data cut off: 25.01.24; medianes Follow-up: 24,2 Monate.
 29. Paolillo M et al.: *Oncol Res Treat* 2024; 47(Suppl 2): 212. Vergleich der Herstellungserfahrung mit Axi-Cel bei Patienten, die in Deutschland von 11/18–10/19 ($n = 87$) und 03/23–02/24 ($n = 483$) in KiteConnect® aufgenommen und mit kommerziellem Axi-Cel behandelt wurden. Die Herstellung erfolgte primär in Hoofddorp, Niederlande. Zurückgezogene Chargen wurden von der Analyse der Erfolgsrate ausgeschlossen. Die Autoren sind Angestellte der Gilead Sciences GmbH bzw. von Kite Pharma, einem Unternehmen von Gilead; Gilead Sciences hat die Studie finanziert.
 30. Locke FL et al.: *Blood* 2022; 140(Suppl 1): 7512–7515. DOI: doi.org/10.1182/blood-2022-155603. Real-World-Analyse zum Effekt der V2V-Zeit auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel. Eingeschlossen waren $n = 1383$ im CIBMTR registrierte r/r LBCL-Patienten aus 78 US-Zentren, die von 10/2017–08/2020 mit kommerziellem Axi-Cel behandelt wurden. Ausschlusskriterien: Patienten mit primärem ZNS-Lymphom oder Nicht-LBCL-Patienten, vorherige Nicht-Transplant-Zelltherapie, fehlende Daten zu Komorbidität, unbekanntes/abweichendes Datum der Leukapherese, kein Follow-up. Mediane Nachbeobachtungszeit: 24,2 Monate.
 31. Vadgama S et al.: *Blood Adv* 2024; 8: 3519–3527

Zum aktuellen Pflichttext Yescarta® gelangen Sie über diesen QR-Code oder folgenden Link: <https://lmy.de/PNQZY>



Artikel online lesen und teilen
Möchten Sie diesen Artikel digital lesen und teilen?
Jetzt QR-Code scannen!



