

11. Oktober 2019

1 Jahr Axicabtagen-Ciloleucel: Studiendaten und Praxis-Erfahrungen untermauern Stellenwert der CAR-T-Zelltherapie

Das 2-Jahres-Update der ZUMA-1-Studie zeigt ein anhaltendes Ansprechen auf Axicabtagen-Ciloleucel (1). Erste Real-World-Daten bieten neue Erkenntnisse zum Therapiemanagement (2). Die Zulassung von CAR-T-Zelltherapien wie Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)* im August 2018 in der EU markierte die Etablierung eines innovativen Behandlungskonzeptes für zwei Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms.

Durch den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel beim rezidierten oder refraktären (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) bzw. beim primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) steht seitdem diesen Patienten mit bislang wenigen, meist nicht kurativen Behandlungsmöglichkeiten (3) nun eine Therapieoption zur Verfügung (1). Ein Jahr danach liegen erste Erkenntnisse aus der Praxis vor (2, 4). Gleichzeitig bieten neuen Daten der ZUMA-1-Studie Einblicke zur anhaltenden Wirksamkeit und Sicherheit (1). Welche Schlüsse leiten sich aus den Follow-up-Daten ab und wie gestaltet sich der klinische Alltag mit Axicabtagen-Ciloleucel? Dazu diskutierten Prof. Dr. med. Bertram Glaß, Berlin, und Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt, München, auf einem Press-Briefing im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in Berlin.

Axicabtagen-Ciloleucel: Eine wichtige Behandlungsoption für DLBCL- und PMBCL-Patienten

„Vor der Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel hatten Patienten mit rezidierten oder refraktären DLBCL bzw. PMBCL eine ungünstige Prognose“, so Prof. Glaß. In einer Metaanalyse der SCHOLAR-1-Studie aus dem Jahr 2017 zeigte sich, dass lediglich 26% dieser Patienten auf eine Salvage-Therapie angesprochen hatten (5). Das mediane Gesamtüberleben betrug 6,3 Monate (5). Mit der Einführung der CAR-T-Zelltherapien hat sich die Situation dieser Patienten verbessert, erklärte Prof. Glaß. Dies spiegelte sich in der zulassungsrelevanten Phase-1/2-Studie ZUMA-1 zu Axicabtagen-Ciloleucel wider. Insgesamt wurden 108 Patienten mit r/r aggressivem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom behandelt: In der Primäranalyse zum Zeitpunkt 12 Monate wurde die Wirksamkeit bei 77 DLBCL-, 8 PMBCL-Patienten und 16 Patienten mit DLBCL, entstanden aus einem follikulären Lymphom, untersucht (1). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,1 Monaten lag die objektive Ansprechrate (ORR) bei 72 % (1). 51% erzielten ein vollständiges Ansprechen (CR) (1).

2-Jahres-Update der ZUMA-1-Studie: Anhaltendes Ansprechen, auch im höheren Alter wirksam

Prof. Glaß stellte die aktuellen 2-Jahres-Daten der ZUMA-1-Studie vor. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27,1 Monaten lag die ORR bei 74%, mit einer CR-Rate von 54% (1). Dabei zeigten 36% der Patienten ein anhaltendes Ansprechen (6). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) wurde noch nicht erreicht, das OS zum Zeitpunkt der 24-Monats-Analyse lag bei 50,5% (1). „Stellen wir diesen Wert dem medianen Gesamtüberleben von 6,3 Monaten der SCHOLAR-1-Analyse (5) gegenüber, wird deutlich, welchen Fortschritt die Therapie für diese Patienten bedeutet“, betonte Prof. Glaß. Er stellte heraus, dass auch ein höheres Alter (≥ 65 Jahre) keine wesentlichen Auswirkungen auf den Therapieerfolg hatte. So lagen die mOS Raten zum Zeitpunkt der 24-Monats-Analyse bei 49% bzw. 54% für Patienten,

die unter bzw. über 65 Jahre alt waren (4). Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) trat bei 93% aller Patienten (11% \geq Grad 3) auf. 98% der Patienten erholten sich vom CRS. Neurologische Nebenwirkungen traten bei 67% (32% \geq Grad 3) der Patienten auf (1). Diese waren in den meisten Fällen reversibel (1). Die Follow-Up-Daten unterstreichen, dass die CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel anhaltendes Ansprechen bei einem Patientenkollektiv mit vormals ungünstiger Prognose induzieren kann, resümierte der Experte.

Implementierung der CAR-T-Zelltherapie mit umfangreichem Qualifizierungsprozess

„Die CAR-T-Zelltherapie ist komplex“, erläuterte Prof. von Bergwelt. Im Gegensatz zu klassischen Therapien ist die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel in einen vielschichtigen, kontrollierten Prozess eingebettet, der ein intensives Patientenmanagement erfordert. Bevor Kliniken Axicabtagen-Ciloleucel verabreichen können, durchlaufen sie einen **Qualifizierungsprozess**. Dazu erfolgen u.a. Trainings zur Handhabung – von der Blutentnahme, über den Transport und die Lagerung bis hin zur Re-Infusion. Weiterhin wird das medizinische Personal zum Umgang mit unter Therapie möglichen Nebenwirkungen geschult. Der Qualifizierungsprozess stellt sicher, dass den Patienten eine wirksame und sichere Behandlung zur Verfügung gestellt werden kann, so Prof. von Bergwelt. Real-world-Daten liefern neue Erkenntnisse zum Therapiemanagement (2). Die eigenen Erfahrungen mit der Behandlung bewertete Prof. von Bergwelt als positiv. In einer Reihe von Aspekten sieht er die klinischen Studiendaten im Real-World-Setting bestätigt. Letztere liefern aber auch neue Erkenntnisse, unter anderem zum Management von Nebenwirkungen. So wurde in der ZUMA-1-Studie ein CRS erst ab Hinweisen auf Grad 2, eine Neurotoxizität erst ab Grad 3 behandelt (1).

Werden Steroide oder Tocilizumab jedoch bereits bei einem CRS ab Grad 1 verabreicht (Kohorte 4 der ZUMA-1-Studie), ergeben sich Hinweise, dass Patienten seltener ein CRS vom Grad \geq 3 entwickeln (0% vs. 11% in der Kohorte 1 und 2 der ZUMA-1-Studie). Auch beim Management von Neurotoxizitäten zeigen sich Hinweise, dass eine frühere Intervention – Steroid-Gabe ab Grad 1, ab Grad 2 zusätzlich mit Tocilizumab – zu einem selteneren Auftreten von Neurotoxizitäten \geq 3 führt (10% vs. 32% in der Kohorte 1 und 2 der ZUMA-1-Studie) (2).

DGHO-Leitlinien-Empfehlung unterstreicht Stellenwert der CAR-T-Zelltherapie

„Das Potenzial der CAR-T-Zelltherapie ist noch lange nicht ausgeschöpft“, konstatierte Prof. von Bergwelt. Nun gehe es darum, die Erfahrungen aus der Praxis in neue Studien einfließen zu lassen. Für die Verträglichkeit wichtig sei v.a. ein besseres Verständnis von Neurotoxizitäten und Infektionen, um hier eine weitere Optimierung der Prophylaxe- und Therapiekonzepte zu erreichen. Zudem seien die Identifikation geeigneter Patienten und die schnellere Verfügbarkeit der Zellen wichtige Meilensteine, um das Potential noch besser ausschöpfen zu können. „Die Translation von Real-world-Daten in neue Behandlungskonzepte wird die CAR-T-Zelltherapie der Zukunft zum Wohle des Patienten nachhaltig beeinflussen“, so der Onkologe. Von deren Stellenwert ist er überzeugt: Die Aufnahme der Behandlung in die DGHO-Leitlinien zum DLBCL (7) untermauere die Bedeutung der CAR-T-Zelltherapie, schloss der Experte.

* Yescarta® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien (1)

Quelle: Gilead

Literatur:

(1) Fachinformation Yescarta®, Stand April 2019

(2) Topp M et al. Poster #PS1067, präsentiert auf der 24. Jahrestagung der European Hematology Association (EHA) 2019

(3) Tilly H et al. *Annals of Oncology* 2015;26 (suppl 5): 116–125

(4) Neelapu SS et al. Poster #PS1066, präsentiert auf der 24. Jahrestagung der European Hematology Association (EHA) 2019

(5) Crump M et al. *Blood* 2017;130(16): 1800–1808

(6) Locke FL et al. *Lancet Oncol* 2019;20: 31–42

(7) DGHO-Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, 2018. Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zellymphom/@@guideline/html/index.html>. Letzter Zugriff am 25.9.2019

<https://www.journalonko.de/news/lesen/13305>