

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin II

**Ergebnisse der CAR-T-Zelltherapie am Zentrum für  
zelluläre Therapie des Universitätsklinikums Tübingen:  
Eine retrospektive Analyse**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Jentsch, Liv Kristina**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Bethge  
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Ebinger

Tag der Disputation: 26.05.2023

Für meine Eltern, Christian, Malin, Lorenzo und Mary

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....                       | 7  |
| Abkürzungsverzeichnis .....                                    | 10 |
| 1 Einleitung.....  | 13 |
| 1.1 Hintergrund .....  | 13 |
| 1.2 Hämatologische Neoplasien.....                             | 13 |
| 1.2.1 Einordnung .....   | 13 |
| 1.2.2 Lymphatische Neoplasien.....                             | 14 |
| 1.2.3 Klinische Manifestation .....                            | 15 |
| 1.2.4 Aktuelle Therapieoptionen lymphatischer Neoplasien ..... | 15 |
| 1.2.5 Therapien, die das Immunsystem rekrutieren.....          | 17 |
| 1.3 Die CAR-T-Zelltherapie .....                               | 19 |
| 1.3.1 Aufbau CAR-T-Zell-Rezeptor.....                          | 20 |
| 1.3.2 Mechanismus der CAR-T-Zell-Aktivierung.....              | 21 |
| 1.3.3 Ablauf CAR-T-Zelltherapie.....                           | 23 |
| 1.3.4 Vorteile und Chancen der CAR-T-Zelltherapie .....        | 23 |
| 1.3.5 Nebenwirkungen.....                                      | 24 |
| 1.3.5.1 Cytokine-Release Syndrome.....                         | 24 |
| 1.3.5.2 ICANS .....  | 25 |
| 1.3.5.3 Prolongierte Zytopenien .....                          | 26 |
| 1.3.5.4 B-Zell-Aplasie .....                                   | 26 |
| 1.3.6 Erste Studien, bisherige Ergebnisse.....                 | 27 |
| 1.4 Ziel der Arbeit.....                                       | 29 |
| 2 Material und Methoden .....                                  | 29 |
| 2.1 Erklärung zur geschlechterunabhängigen Sprache.....        | 29 |
| 2.2 Ablauf CAR-T-Zell-Therapie .....                           | 29 |
| 2.3 Studiendesign .....  | 30 |
| 2.3.1 Ansprechen .....   | 31 |
| 2.3.2 Toxizitäten und Nebenwirkungen.....                      | 32 |
| 2.3.3 FACS-Messungen .....                                     | 33 |
| 2.3.4 Ambulante Nachkontrolle und Prophylaxe .....             | 34 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 2.4     | Sammlung und Auswertung der Daten.....                                       | 34 |
| 2.5     | Statistische Analysen .....  | 36 |
| 3       | Ergebnisse.....  | 37 |
| 3.1     | Patientenkollektiv .....   | 37 |
| 3.2     | Therapieansprechen .....   | 40 |
| 3.2.1   | Allgemeines Therapieansprechen .....   | 42 |
| 3.2.2   | Therapieansprechen in Bezug auf das Alter .....                              | 43 |
| 3.2.3   | Therapieansprechen in Bezug auf das Geschlecht .....                         | 44 |
| 3.2.4   | Therapieansprechen in Bezug auf den ECOG Status bei<br>Lymphodepletion ..... | 45 |
| 3.2.5   | Therapieansprechen in Bezug auf vorausgehende HSCT.....                      | 47 |
| 3.2.6   | Therapieansprechen in Bezug auf das CAR-T-Zell-Produkt.....                  | 49 |
| 3.2.7   | Therapieansprechen in Bezug auf das Target Antigen.....                      | 51 |
| 3.2.8   | Therapieansprechen in Bezug auf die Grunderkrankung .....                    | 52 |
| 3.3     | Toxizitäten/ Nebenwirkungen .....  | 53 |
| 3.3.1   | Zytopenien.....  | 53 |
| 3.3.1.1 | Neutropenie.....   | 53 |
| 3.3.1.2 | Thrombozytopenie .....   | 56 |
| 3.3.2   | Toxizitäten nach CAR-T-Zelltherapie.....                                     | 58 |
| 3.3.3   | Toxizitäten in Bezug auf das Ansprechen und die Produkte.....                | 59 |
| 3.3.3.1 | CRS in Bezug auf das Ansprechen.....   | 59 |
| 3.3.3.2 | ICANS .....  | 61 |
| 3.3.3.3 | CRS und ICANS in Bezug auf das CAR-T-Zell-Produkt.....                       | 62 |
| 3.3.4   | Infektiöse Komplikationen Grad > 2.....                                      | 64 |
| 3.3.5   | Non-Relapse Mortality (NRM).....   | 65 |
| 3.3.6   | Dauer des stationären Aufenthalts.....                                       | 65 |
| 3.3.7   | Verstorbene Patienten nach CAR-T-Zelltherapie.....                           | 66 |
| 3.4     | Überleben.....   | 68 |
| 3.4.1   | Progressionsfreies Überleben .....   | 68 |
| 3.4.1.1 | Progressionsfreies Überleben (Geschlecht).....                               | 69 |
| 3.4.1.2 | Progressionsfreies Überleben (Alter) .....                                   | 70 |
| 3.4.1.3 | Progressionsfreies Überleben (CAR-T-Zell-Produkt) .....                      | 71 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 3.4.2   | Gesamtüberleben .....   | 72 |
| 3.4.2.1 | Gesamtüberleben (Geschlecht) .....  | 73 |
| 3.4.2.2 | Gesamtüberleben (Alter) .....   | 74 |
| 3.4.2.3 | Gesamtüberleben (CAR-T-Zell-Produkt) .....  | 75 |
| 3.5     | <i>In vivo</i> Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen (FACS).....                    | 76 |
| 3.6     | Zusammenfassung der Ergebnisse.....   | 77 |
| 4       | Diskussion .....  | 79 |
| 4.1     | Bisherige Therapieoptionen refraktärer Non-Hodgkin-Lymphome .....                       | 80 |
| 4.2     | Ansprech- und Überlebensraten bisheriger Rezidivtherapien .....                         | 80 |
| 4.3     | Neue Optionen zur Therapie refraktärer B-Zell-Lymphome .....                            | 81 |
| 4.3.1   | Checkpoint-Inhibition .....   | 81 |
| 4.3.2   | Bispezifische Antikörper .....  | 81 |
| 4.4     | CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen.....                     | 82 |
| 4.4.1   | Im Vergleich zur allogenen HSCT als Maximaltherapie.....                                | 82 |
| 4.4.2   | Bisherige Ergebnisse der CAR-T-Zelltherapie.....  | 83 |
| 4.5     | Vergleich zu bisherigen Publikationen.....  | 84 |
| 4.5.1   | Ansprechen .....  | 84 |
| 4.5.2   | Ansprechen in Bezug auf Alter, Geschlecht, vorausgegangene HSCT und Target Antigen..... | 84 |
| 4.5.3   | CAR-T-Zell-Produkte .....   | 86 |
| 4.5.3.1 | <i>Axi-cel</i> .....  | 87 |
| 4.5.3.2 | <i>Tisa-cel</i> .....   | 88 |
| 4.5.3.3 | Eigenherstellung UKT .....  | 88 |
| 4.5.3.4 | Celgene.....  | 89 |
| 4.5.4   | Unterschiede innerhalb der Produkte: Zusammenfassung .....                              | 90 |
| 4.5.5   | Toxizitäten und Nebenwirkungen.....   | 91 |
| 4.5.5.1 | CRS .....   | 92 |
| 4.5.5.2 | ICANS .....   | 93 |
| 4.5.5.3 | Zytopenien .....  | 93 |
| 4.5.5.4 | Infektiöse Komplikationen .....   | 94 |
| 4.5.6   | Medianes Gesamt- und progressionsfreies Überleben.....                                  | 95 |
| 4.5.6.1 | Überlebensraten innerhalb der CAR-T-Zell-Produkte ( <i>Axi-cel</i> / <i>Tisa-cel</i> )  | 96 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 4.6   | CAR-T-Zell-Expansion <i>in vivo</i> .....   | 98  |
| 4.7   | Vorzüge und Limitationen dieser Arbeit..... | 99  |
| 4.7.1 | Vorzüge .....                               | 99  |
| 4.7.2 | Limitationen .....                          | 100 |
| 4.8   | Kosten.....                                 | 100 |
| 4.9   | Ausblick.....                               | 101 |
| 4.10  | Schlussfolgerung .....                      | 102 |
| 5     | Zusammenfassung .....                       | 103 |
| 6     | Literaturverzeichnis.....                   | 105 |
| 7     | Erklärungen zum Eigenanteil .....           | 118 |
| 8     | Danksagungen.....                           | 119 |

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Tumorinzidenzen weltweit 2020. ....   | 14 |
| Abbildung 2: Aufbau eines CAR-T-Zell-Rezeptors .....   | 20 |
| Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der CAR-T-Zelltherapie.....   | 23 |
| Abbildung 4: Anzahl der Vortherapien vor CAR-T-Zelltherapie. ....  | 39 |
| Abbildung 5: Gesamtansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie.....  | 42 |
| Abbildung 6: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Alter ..   | 43 |
| Abbildung 7: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das<br>Geschlecht. ....                                    | 44 |
| Abbildung 8: Ansprechen in Bezug auf den ECOG Status .....   | 45 |
| Abbildung 9: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf<br>vorausgegangene Stammzelltransplantationen (HSCT). .... | 47 |
| Abbildung 10: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das CAR-T-<br>Zell-Produkt/ Manufacturing. ....           | 49 |
| Abbildung 11: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Target<br>Antigen. ....                               | 51 |
| Abbildung 12: Häufigkeit des Auftretens einer Neutropenie nach CAR-T-<br>Zelltherapie.....                                 | 53 |
| Abbildung 13: Dauer der Neutropenie nach CAR-T-Zelltherapie in Tagen.....  | 54 |
| Abbildung 14: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf die Dauer<br>der Neutropenie.....                         | 55 |
| Abbildung 15: Häufigkeit des Auftretens einer Thrombozytopenie nach CAR-T-<br>Zelltherapie.....                            | 56 |
| Abbildung 16: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das<br>Auftreten einer Thrombozytopenie. ....             | 57 |
| Abbildung 17: Einteilung des CRS nach Lee et al (ASTCT, 2019). ....  | 58 |
| Abbildung 18: Einteilung des ICANS nach Lee et al (ASTCT, 2019).....   | 58 |
| Abbildung 19: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das<br>Auftreten eines CRS.....                           | 59 |



|  |    |
|--|----|
| Abbildung 20: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Auftreten eines ICANS. ....   | 61 |
| Abbildung 21: Entwicklung eines CRS bei Patienten mit ORR.....   | 63 |
| Abbildung 22: Häufigkeit des Auftretens einer infektiösen Komplikation nach CAR-T-Zelltherapie. ....   | 64 |
| Abbildung 23: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Auftreten einer infektiösen Komplikation nach der CAR-T-Zell-Transfusion..... | 64 |
| Abbildung 24: Dauer des stationären Aufenthalts .....  | 66 |
| Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben, Tabelle: Patients at risk.....   | 68 |
| Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben, aufgeteilt nach Geschlecht.....  | 69 |
| Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben, aufgeteilt nach Altersgruppe .....   | 70 |
| Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben, aufgeteilt nach Produkt .....  | 71 |
| Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben; Tabelle: Patients at risk .....   | 72 |
| Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben aufgeteilt nach Geschlecht .....   | 73 |
| Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben aufgeteilt nach Altersgruppe.....  | 74 |
| Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben nach CAR-T-Zellprodukt <i>Axicel</i> und <i>Tisacel</i> . ....                                   | 75 |
| Abbildung 33: Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen im Blut.. ....   | 76 |

## **Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Einteilung der CRS Grade nach Lee et al. (2019). ....            | 32 |
| Tabelle 2: ICANS Score nach Lee et al. (2019).....                          | 32 |
| Tabelle 3: Einteilung des ICE Scores nach Lee et al. (2019). ....           | 33 |
| Tabelle 4: Patientenkollektiv, aufgeteilt in Untergruppen.....              | 38 |
| Tabelle 5: ORR (objective response rate) im Vergleich der Untergruppen..... | 41 |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 6: Ansprechraten auf die CAR-T-Zelltherapie.....  | 42 |
| Tabelle 7: Ansprechen in Bezug auf die Altersgruppe.....  | 43 |
| Tabelle 8: Ansprechen in Bezug auf das Geschlecht. ....   | 44 |
| Tabelle 9: Ansprechen in Bezug auf den ECOG Status. ....  | 46 |
| Tabelle 10: Ansprechen in Bezug auf die vorherige HSCT. ....  | 47 |
| Tabelle 11: Ansprechen in Bezug auf das CAR-T-Zell-Produkt.....   | 49 |
| Tabelle 12: Ansprechen in Bezug auf das Target Antigen. ....  | 51 |
| Tabelle 13: Ansprechen in Bezug auf die Grunderkrankungen.. ....  | 52 |
| Tabelle 14: Ansprechen in Bezug auf die Dauer der Neutropenie.....  | 55 |
| Tabelle 15: Ansprechen in Bezug auf das Auftreten einer Thrombozytopenie. ....  | 57 |
| Tabelle 16: Toxizitäten nach CAR-T-Zell-Infusion .....  | 58 |
| Tabelle 17: Ansprechen bezogen auf das Auftreten eines CRS.....   | 59 |
| Tabelle 18: Ansprechen aufgeteilt nach CRS Grading. ....  | 60 |
| Tabelle 19: Ansprechen bezogen auf das Auftreten eines ICANS. ....  | 61 |
| Tabelle 20: Ansprechen aufgeteilt nach ICANS Grading.....   | 62 |
| Tabelle 21: CAR-T-Zell-Produkt bezogen auf das Auftreten eines CRS und<br>ICANS. ....   | 62 |
| Tabelle 22: CAR-T-Zell-Produkt bezogen auf das CRS und ICANS Grading... ..  | 62 |
| Tabelle 23: Ansprechen in Bezug auf das Auftreten einer infektiösen<br>Komplikation.....  | 65 |
| Tabelle 24: Todesursachen der verstorbenen Patienten nach CAR-T-Zell-<br>Therapie. ....   | 67 |
| Tabelle 25: Ansprechraten (ORR) der bisherigen Publikationen zur CAR-T-<br>Zelltherapie im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit ..... | 84 |
| Tabelle 26: Ansprechraten (ORR und CR) der einzelnen CAR-T-Zell-Produkte<br>im Vergleich.....   | 86 |
| Tabelle 27: Vergleich der Toxizitäten zu Literaturergebnissen .....   | 91 |
| Tabelle 28: Medianes und Gesamt- und progressionsfreies Überleben .....   | 95 |
| Tabelle 29: PFS Rate und OS Rate bei 12 Monaten nach CAR-T-Zelltherapie<br>im Vergleich zu bisherigen Publikationen .....                   | 96 |

## **Abkürzungsverzeichnis**

AG *Arbeitsgruppe*

ALL *Akute lymphatische Leukämie*

ANC *Absolute Neutrophile Count*

Axi-cel *Axicabtagene Ciloleucel*

BCMA *B-Cell Maturation Antigen*

BiTE-Antikörper *Bispezifische T-Zell-rekrutierende Antikörper*

CAR *Chimärer Antigenrezeptor*

CD *Cluster Of Differentiation*

CLL *Chronisch lymphatische Leukämie*

CLS *Capillary Leak Syndrome*

Cotrim *Cotrimoxazol*

CR *Complete Remission*

CRS *Cytokine Release Syndrome*

CTCEA *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CTLA-4-Rezeptor *Zytotoxischer T-Lymphozyten-assoziiertes Rezeptor 4*

DLBCL *Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Diffuse Large B-Cell Lymphoma*

EBMT *European Society for Blood and Marrow Transplantation*

ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group*

EMA *European Medicines Agency*

Fab *Antigenbindendes Fragment*

FACS *Fluorescence Activated Cell Sorting*

Fc *Konstante Fragmentregion eines Antikörpers*

GvHD *Graft versus Host Disease*

G-CSF *Granulocyte Colony Stimulating Factor*

HLA *Humanes Leukozytenantigen*

HSCT *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*

ICANS *Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome*

ICE *Immune Effector Cell Associated Encephalopathy*

*Ide-cel Idecabtagene Vicleucel*

Ig *Immunglobulin*

IL *Interleukin*

IPI *Internationaler Prognostischer Index*

L *Liter*

M *Männlich*

MAPK *Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kaskade*

MM *Multiples Myelom*

MZL *Mantelzelllymphom*

NHL *Non-Hodgkin Lymphom*

NRM *Non Relapse Mortality*

ORR *Overall Response Rate*

OS *Overall Survival*

PBL *Plasmoblastisches Lymphom*

PD *Progressive Disease*

PD-1 *Programmed Cell Death Protein 1*

PD-L1 *Programmed Cell Death Ligand 1*

PET-CT *Positronen Emissionstomographie - Computertomographie*

PFS *Progression Free Survival*

PMBCL *Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma*

PR *Partial Remission*

PTK *Pool-Thrombozytenkonzentrate*

scFv *Single Chain Variable Fragment*

SD *Stable Disease*

SOP *Standard Operating Procedures*

TIL *Tumor infiltrierender Lymphozyt*

*Tisa-cel Tisagenlecleucel*

UKT *Universitätsklinikum Tübingen*

W *Weiblich*

ZAP70 *Zeta-Ketten-assoziierte Proteinkinase 70*

ZNS *Zentrales Nervensystem*

# 1 Einleitung

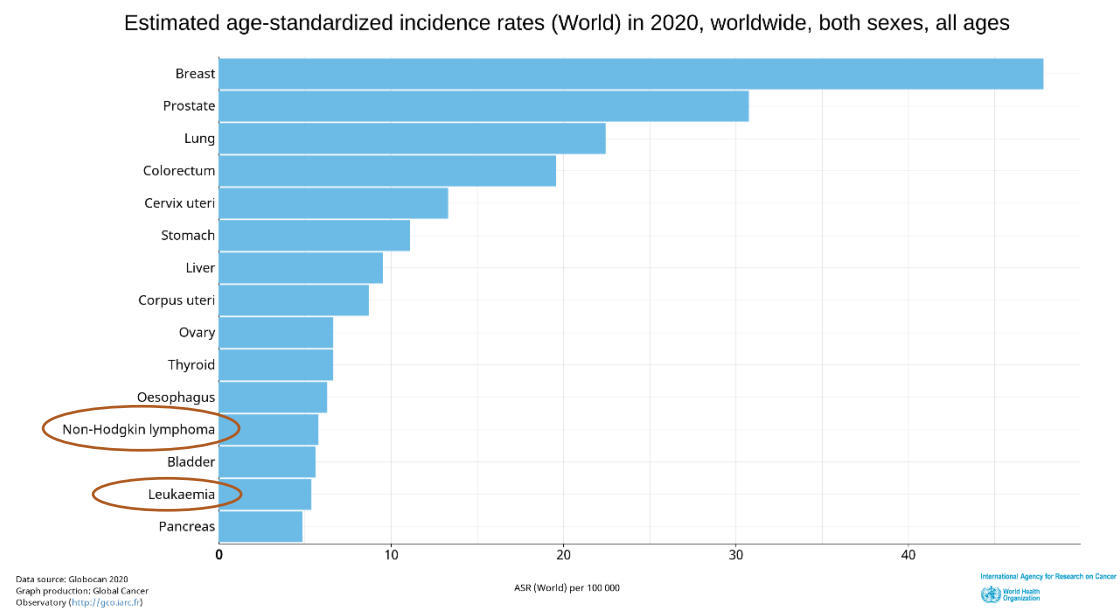
## 1.1 Hintergrund

Das Immunsystem spielt eine zentrale Rolle in der Kontrolle und Bekämpfung von malignen Neoplasien. Verschiedene Ansätze zur Rekrutierung körpereigener Abwehrzellen für eine antitumorale Immunantwort wurden in den letzten Jahren entwickelt und haben Eingang in die Standardtherapien maligner Erkrankungen gefunden. Auch bei der Therapie von refraktären hämatologischen Neoplasien gibt es neue Ansätze in der Immuntherapie, wie zum Beispiel die Transfektion eines antigenspezifischen chimären Antigen-Rezeptors (CAR) auf körpereigene T-Zellen. Mithilfe dieses Rezeptors können diese T-Zellen Tumorzellen gezielt erkennen und angreifen. In den letzten Jahrzehnten wurde die komplexe Methodik der genetischen Modifikation von autologen und allogenen T-Zellen *in vitro* zunächst etabliert und in präklinischen und klinischen Studien erfolgreich getestet. Inzwischen ist die CAR-T-Zelltherapie in spezialisierten klinischen Zentren für die Therapie von malignen Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämien und Multiplen Myelomen in der klinischen Routine etabliert.

## 1.2 Hämatologische Neoplasien

### 1.2.1 Einordnung

Hämatologische Neoplasien gehören zu den 15 häufigsten Krebserkrankungen weltweit (Abbildung 1). Dabei besetzen die Non-Hodgkin-Lymphome den 12. Platz und die Leukämien den 14. Platz (Globocan 2020, International Agency for Research on Cancer 2021).



**Abbildung 1: Tumorinzidenzen weltweit 2020 (Quelle: Globocan 2020, International Agency for Research on Cancer 2021).**

Die bisherigen standardisierten Therapien der malignen hämatologischen Neoplasien bestehen, je nach Erkrankung, aus Chemotherapie, Bestrahlung, Operation und Stammzelltransplantationen. In den letzten Jahren wurde zudem ein weiteres Feld der Therapieoption entwickelt: Die Immuntherapie (Zhang and Zhang, 2020). Diese Art der Therapie gibt es in verschiedenen Formen, unter anderem dem Einsatz monoklonaler Antikörper, einer Immuncheckpoint-Inhibition und einem adoptiven Zelltransfer (Zhang and Zhang, 2020). Letzterem wird die CAR-T-Zell-Therapie (Rosenberg and Restifo, 2015) zugeordnet, mit der die Patienten behandelt wurden, die in dieser Arbeit untersucht wurden.

### **1.2.2 Lymphatische Neoplasien**

Lymphatische Neoplasien sind eine Untergruppe der hämatologischen Neoplasien und haben ihren Ursprung in den Zellen der lymphatischen Zelllinie. Dabei kommt es zur Proliferation eines maligne entarteten Zellklons der lymphatischen Reihe. Sie werden gemäß der WHO-Klassifikation in drei Gruppen unterteilt: Die B-Zell- und T-Zell- (zusammengefasst die Non-Hodgkin-Lymphome) und die Hodgkin-Lymphome (Campo et al., 2011). Je nach Erkrankung haben sie sehr heterogene Ausprägungen. Im Rahmen dieser Arbeit

wurden Patienten mit verschiedenen Formen von B-Zell-Lymphomen analysiert, die mit CAR-T Zellen behandelt wurden. Dazu gehören das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das Mantelzelllymphom, das plasmoblastische Lymphom, das Double- und Triple-Hit-B-Zell-Lymphom und das primär mediastinale B-Zell-Lymphom, die zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt werden, das Multiple Myelom (MM), sowie die akute und chronisch lymphatische Leukämie (ALL und CLL).

### **1.2.3 Klinische Manifestation**

Klinisch manifestieren sich diese Erkrankungen typischerweise mit der sogenannten B-Symptomatik. Diese ist charakterisiert durch Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Zudem können lokale Manifestationen in Form von größenprogredienten Lymphknoten und einer Hepato- und/ oder Splenomegalie vorliegen. Weitere extramedulläre Lokalisationen können sich in Form einer ZNS-, Hoden-, oder Hautbeteiligung zeigen. Im weiteren Verlauf leiden die Patienten durch die Verdrängung der physiologischen Blutbildung im Knochenmark unter Zytopenien, die sich in erhöhter Abwehrschwäche gegen Krankheitserreger, verursacht durch Immunsuppression, sowie Blutungen und verminderter Belastbarkeit äußern können.

### **1.2.4 Aktuelle Therapieoptionen lymphatischer Neoplasien**

In erster Linie werden diese Erkrankungen mit verschiedenen Chemotherapeutika behandelt, abhängig von der Klassifikation der lymphatischen Neoplasie. Bei den meisten Non-Hodgkin-Lymphomen ist diese Therapie eine Chemoimmuntherapie aus dem gegen das B-Zell-spezifische Oberflächenprotein CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper Rituximab und den Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin (Oncovin) sowie Prednisolon: Das R-CHOP-Schema (Coiffier, 2005). Je nach Erkrankung wird zusätzlich die Therapie um eine Strahlentherapie, eine chirurgische Intervention oder eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation ergänzt. Jede dieser Therapien hat Limitationen in ihrer Wirksamkeit und ruft eine große



Anzahl an Nebenwirkungen hervor, wie zum Beispiel die Myelosuppression, die die Abwehr gegen Krankheitserreger einschränkt. Außerdem können durch Thrombozytopenien und Anämien Blutungsneigungen und eingeschränkte Leistungsfähigkeit auftreten. Mögliche weitere Komplikationen sind Mukosiden im Gastrointestinaltrakt, Übelkeit, Erbrechen und weitere Organdysfunktionen. Bei der allogenen Stammzelltransplantation stellt zudem die Abstoßungsreaktion von körperfremden T-Zellen gegen körpereigene Zellen, die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), eine schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkung dar. Diese lässt sich leider nicht von der erwünschten Transplantat-gegen-Tumor Wirkung trennen. Selbst unter diesen Therapien kann es zum Rezidiv oder Progress der Erkrankung kommen. Die SCHOLAR-1 Studie zeigte 2017, dass die Ansprechrate (ORR) für Patienten mit refraktärer DLBCL auf erneute Therapien nach Erstlinientherapie 26% und die komplette Remission (CR) nur 7% betrug (Crump et al., 2017). Lag der Zeitpunkt des Rezidivs unter 12 Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation, war das Ansprechen etwas besser (34%), als bei Patienten, die als primär refraktär eingestuft wurden. Das mediane Gesamtüberleben lag insgesamt bei 6,3 Monaten (Crump et al., 2017).

Eine Analyse von Kumar et al., die Patienten mit refraktärem Multiplem Myelom untersuchte, zeigte eine Gesamtüberlebenszeit (OS) von 9 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 5 Monaten. Dabei lag das Gesamtüberleben bei Patienten nach autologer Stammzelltransplantation höher (16 Monate), als bei Patienten ohne autologer Stammzelltransplantation (7 Monate) (Kumar et al., 2012).

Diese niedrigen Ansprechraten und geringen Überlebensvorteile bei refraktären B-Zell-Lymphomen zeigen, dass die stetige Weiterentwicklung und Optimierung der Therapien dieser malignen Erkrankungen von hoher Priorität sind.

Eine retrospektive Analyse des Überlebensvorteils von Patienten von Neelapu et al. 2021, verglich die SCHOLAR-1 Studie mit der ZUMA-1 Studie, die die Wirkung von CAR-T-Zellen als Therapie für Rezidive bei B-Zell-Lymphomen untersuchte. Diese Analyse zeigte, dass die ORR bei mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten in der ZUMA-1 Studie höher lag als die der SCHOLAR-1 Patienten. Die ORR

betrug 83% bei ZUMA-1 Patienten und 34% bei SCHOLAR-1 Patienten (Neelapu et al., 2021). Das mediane Gesamtüberleben betrug bei der SCHOLAR-1 Studie 4,6 - 6,3 Monate und bei der ZUMA-1 Studie 31 Monate. Dieser große Unterschied in den Ansprechraten und im Gesamtüberleben zeigt, welche großen Chancen der Einsatz der CAR-T-Zelltherapie bei refraktären und sonst ausbehandelten Patienten bietet. Dementsprechend sollen in dieser Arbeit die bisherigen Erfahrungen mit der neuen und innovativen CAR-T-Zell-Therapie genauer untersucht und beurteilt werden.

### **1.2.5 Therapien, die das Immunsystem rekrutieren**

Spätestens nachdem der Nobelpreis in der Kategorie Medizin im Jahr 2018 an James P. Allison und Tasuku Honjo für die Immuntherapie in der Onkologie ging, ist deutlich geworden, dass dieser Bereich eine zentrale Rolle für die zukünftigen Krebstherapien spielen wird (Guo, 2018). Bei diesen Immuntherapien wird das körpereigene Immunsystem des Patienten rekrutiert, um die malignen entarteten Zellen zu bekämpfen. Dabei gibt es verschiedene Ansätze: Die bereits klassische Therapie mit monoklonalen Antikörpern, die Checkpoint-Inhibition, sowie bispezifische T-Zell-rekrutierende Antikörperstrukturen (BiTE-Antikörper) und die CAR-T-Zelltherapie (Zhang and Zhang, 2020, Einsele et al., 2020).

Monoklonale Antikörper sind hochspezifische Proteinmoleküle, die über ihr antigenbindendes Fragment (Fab) ein bestimmtes Ziel, wie zum Beispiel eine pathogene Körperzelle, binden können. Die konstante Fragment-Region (Fc) der Antikörper kann nach Bindung an ihre Zielzelle eine komplementabhängige und zelluläre Zytotoxizität bei den körpereigenen Immunzellen gegenüber der Zielzelle auslösen (Geng et al., 2015). 1984 bekamen Georges J.F. Köhler und César Milstein den Nobelpreis für Medizin für die erste Entwicklung monoklonaler Antikörper (Kohler and Milstein, 1975). Mittlerweile werden monoklonale Antikörper bei vielen verschiedenen Erkrankungen als Therapeutika verwendet, wie zum Beispiel als Biologika in der Rheumatologie oder in der Tumorthherapie.

Das Prinzip der Checkpoint-Inhibition ist die Blockierung inhibierender Oberflächenproteine (sogenannten Checkpoints) von T-Zellen durch spezifische

Antikörper. Bei dem Prinzip der T-Zell-Inhibition verfügen Krebszellen über Mechanismen die T-Zell-Antwort des Körpers und somit die Bekämpfung der entarteten Zellen zu hemmen. Dieser Mechanismus beruht auf der Rezeptorbindung der Krebszelle durch Membranproteine wie Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) mit Oberflächenstrukturen der T-Zelle (Programmed cell death protein 1, PD-1) (Topalian et al., 2012, Ishida et al., 1992). Ein weiterer, ähnlicher Mechanismus ist die Inhibition über den zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Rezeptor (CTLA-4-Rezeptor) der T-Zelle (Leach et al., 1996). Bei der Checkpoint-Inhibition werden diese inhibitorischen Moleküle selbst mit spezifischen Antikörpern gehemmt, sodass die T-Zellen letztlich desinhibiert werden und ihre (Antitumor-) Aktivität gesteigert wird (Topalian et al., 2012).

Die BiTE-Antikörper rekrutieren ebenfalls die körpereigene T-Zell-Antwort gegen die malignen entarteten Zellen, aber über einen anderen Mechanismus als die Checkpoint-Inhibition. Hierbei verbindet der BiTE-Antikörper die Tumorzelle mit der T-Zelle, sodass die T-Zelle aktiviert wird und die Tumorzelle bekämpfen kann (Sun et al., 2015). Das Prinzip beruht somit auf einer unterstützenden Funktion der T-Zell-Rekrutierung.

Die Checkpoint-Inhibition und die BiTE-Antikörper bedienen sich demzufolge an der Mobilisierung der endogenen T-Zell-Antwort.

Eine weitere, von den oben genannten Ansätzen durch seine molekulare Technik abgegrenzte Variante der Immuntherapie, ist der adoptive Zelltransfer. Dabei werden körpereigene T-Zellen dem Patienten entnommen, *in vitro* so aufbereitet, dass die Tumorantwort dieser Zellen optimiert wird, und anschließend dem Körper wieder zugeführt. Anfänge hatte dieser Therapieansatz in der Aufbereitung der Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs) (Rosenberg et al., 1986). Allerdings war das klinische Ansprechen zunächst nicht ausreichend für einen therapeutischen Durchbruch (Rosenberg et al., 2004). Trotzdem war der adoptive Zelltransfer ein aussichtsreicher Grundgedanke für die Optimierung der T-Zell-Antwort auf die Krebszellen. Im weiteren Verlauf kam es zur Rekrutierung von CAR-T-Zellen, bei der ein *in vitro* zusammengesetzter Rezeptorkomplex auf der Oberfläche der T-Zellen die Bindung und Bekämpfung der Krebszellen

verbessern sollte (Hombach et al., 1999, Gross et al., 1989). Im Rahmen dieser Arbeit wurden die ersten klinischen Ergebnisse von Patienten, die mit CAR-T-Zellen behandelt wurden, evaluiert, weshalb im Folgenden die CAR-T-Zelltherapie näher erläutert wird.

### **1.3 Die CAR-T-Zelltherapie**

Bei der CAR-T-Zell-Therapie wird ein Antigen-Antikörper-Mechanismus mit der Effektorfunktion der zytotoxischen T-Lymphozyten kombiniert. Sie wurde erstmalig 1989 von Gross et al. beschrieben und beruht auf einem gentechnisch hergestellten Rezeptormolekül, das mittels eines Vektors in autologen oder allogenen T-Zellen exprimiert wird (Gross et al., 1989). Dieser Rezeptor verbindet sich mit einem Oberflächenantigen der Tumorzelle. Dadurch kommt es zum zytotoxischen Effekt, also zur Lyse der Tumorzelle. Bei diesem Therapieansatz wird also ein funktioneller T-Zell-Rezeptor mit Antikörperspezifität genutzt, um patienteneigene T-Zellen gegen Tumorantigene zu aktivieren. Dabei erlaubt sie eine hochspezifische Bekämpfung der Krebszellen durch körpereigene Immunzellen.

### 1.3.1 Aufbau CAR-T-Zell-Rezeptor

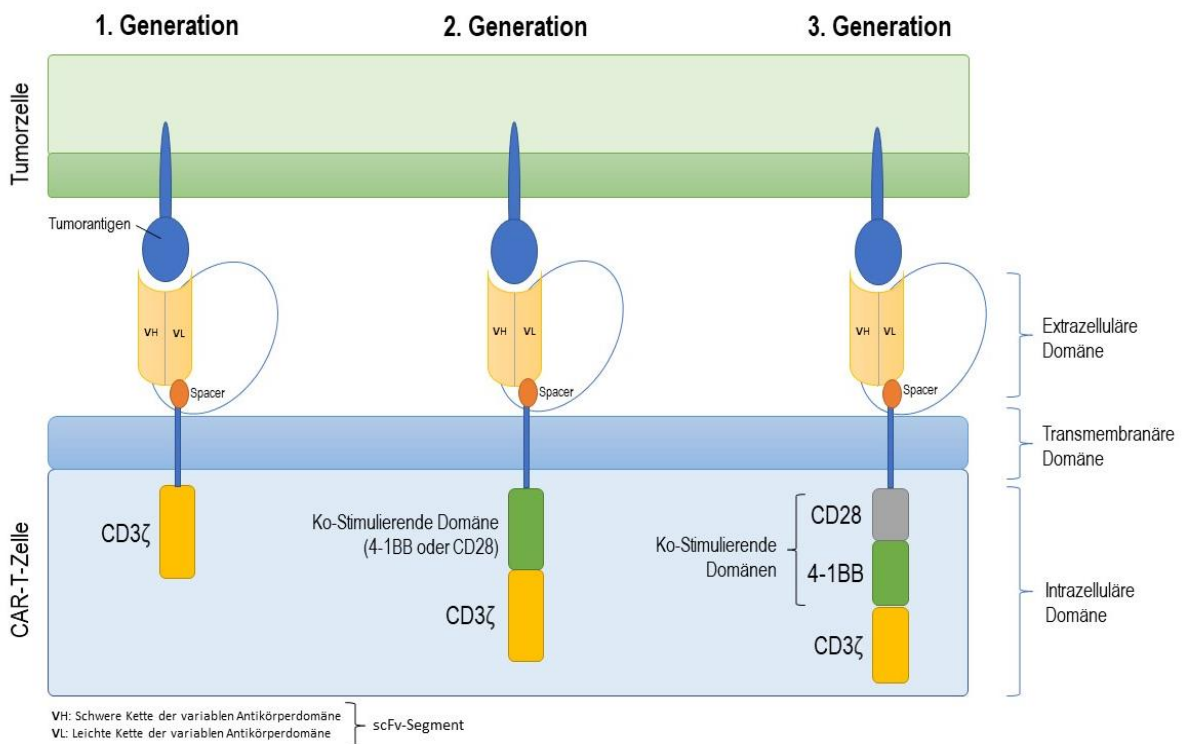


Abbildung 2: Aufbau eines CAR-T-Zell-Rezeptors, modifiziert nach Abbildung aus "CAR-T design: Elements and their synergistic function" (Jayaraman, 2020).

Abbildung 2 zeigt die Entwicklung des CAR-T-Zell-Rezeptors von der ersten bis zur dritten Generation. Der CAR-T-Zell-Rezeptor besteht aus drei Anteilen: Einer extrazellulären, sowie einer transmembranären und einer intrazellulären Domäne (Huang et al., 2020).

Die extrazelluläre Domäne stellt den Antigen-erkennenden Teil des Rezeptors dar und setzt sich aus einem antigenspezifischen scFv-Segment (single chain variable fragment) eines monoklonalen Antikörpers und dem Spacer zusammen (Huang et al., 2020). Der Spacer ist ein sogenannter Platzhalter, der zum Beispiel einen Teil eines CD8- oder IgG4-Moleküls darstellt. Er ermöglicht die Beweglichkeit der Antigenbindungsdomäne und kann durch seine Länge den Abstand und dadurch die Effizienz der CAR-T-Zelle zu der Tumorzelle bestimmen (Guest et al., 2005, Hombach et al., 2007, James et al., 2008). Das antigenspezifische scFv-Segment besteht aus variablen Regionen der Schwer-

und Leichtkette eines spezifischen Antikörpermoleküls und erlaubt somit Varianten im Aufbau des CAR-T-Zell-Rezeptors und dadurch seiner Fähigkeit, die Tumorzellen zielgenau und mit einer hohen Affinität erkennen zu können (Bird et al., 1988).

Die transmembranäre Komponente wird zum Beispiel aus Teilen des CD4-, CD8- oder CD28-Moleküls gebildet (Ramos and Dotti, 2011).

Der intrazelluläre Teil stellt die Signaldomäne des Rezeptors dar. Über die Jahre wurde dieser Rezeptor stetig optimiert, sodass es mittlerweile drei Generationen dieser Rezeptoren gibt. Die erste Generation enthielt lediglich die CD3- $\zeta$ -Kette eines T-Zell-Rezeptors und war in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt (Gross et al., 1989). Deswegen wurde in einer zweiten Generation eine kostimulierende Signaldomäne von CD28 oder 4-1BB ergänzt. Das Resultat war eine höhere Interleukin-2 (IL-2) -Ausschüttung mit einer längeren Resistenz und höheren Proliferation der CAR-T-Zellen gegenüber den endogenen regulatorischen T-Zellen (Loskog et al., 2006). Die dritte und aktuelle Generation der CAR-T-Zell-Rezeptoren ermöglicht eine noch höhere Effektivität, Proliferation und Persistenz der CAR-T-Zellen im Blut des Patienten, indem zwei kostimulierende Signaldomänen kombiniert werden. Der intrazelluläre Teil des Rezeptors setzt sich in der dritten Generation aus einer CD3- $\zeta$ -Kette, einem CD28- und einem 4-1BB(CD137)-Molekül zusammen (Milone et al., 2009, Song et al., 2011).

Damit die T-Zelle den CAR-T-Zell-Rezeptor exprimieren kann, wird mittels eines lenti- oder retroviralen Vektors die genetische Information des Rezeptors in die Zelle transfiziert (Wang and Riviere, 2016).

### **1.3.2 Mechanismus der CAR-T-Zell-Aktivierung**

Nach Bindung des extrazellulären scFv-Fragments an eine Tumorzelle löst die intrazelluläre Domäne des Car-T-Zell-Rezeptors eine T-Zell-spezifische Signalkaskade aus. Das antigenspezifische scFv-Fragment richtet sich dabei zum Beispiel gegen das auf allen B-Lymphozyten exprimierte Glykoprotein CD19 (Pontvert-Delucq et al., 1993). Auch maligne entartete B-Zellen, wie sie

beispielsweise bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), ALL und CLL vorkommen, exprimieren dieses Oberflächenmolekül (Uckun et al., 1988). Ausgenommen sind hämatopoetische Stammzellen, die zu den CD19-negativen Zellen gezählt werden (Uckun et al., 1988). Daher können CAR-T-Zellen mit hoher Affinität B-Zellen erkennen und potenziell lysieren, ohne die physiologische Hämatopoese zu beeinträchtigen. Um die Rezidivraten bei CAR-T-Zell-therapierten Patienten zu senken und einem Antigenverlust des CD19 der Zielzellen vorzubeugen, werden neben einfachen CAR-T-Zellen, die gegen CD19-Moleküle gerichtet sind, auch sogenannte dual-target CAR-T-Zellen in der klinischen Forschung eingesetzt (Zhao et al., 2019). Diese, gegen zwei Antigenstrukturen gerichtete, CAR-T-Zellen richten sich neben der Zielstruktur CD19 auch gegen das Oberflächenmolekül CD22, das ebenfalls von B-Lymphozyten exprimiert werden kann (Zhao et al., 2019).

Ein weiteres Zielantigen, neben dem bisher meist verwendeten CD19, ist das B-Zell-Maturationsantigen (B-Zellreifungsantigen, BCMA), das sich auf Zellen des Multiplen Myeloms befindet. Auch dieses Antigen kann als Zielstruktur der CAR-T-Zelltherapie dienen (Friedman et al., 2018). Somit können verschiedene Antigene mittels der CAR-T-Zelltherapie erkannt und bekämpft werden.

Sobald ein Ligand an den T-Zell-Rezeptor bindet, wird die T-Zelle über Phosphorylierungen des CD3- $\zeta$ -basierten Signalwegs aktiviert (Gil et al., 2002). Der CD3- $\zeta$ -basierte Signalweg in der T-Zelle nach Rezeptoraktivierung ist bisher nur unvollständig charakterisiert. Bekannt ist die T-Zell-Aktivierung über Phosphorylierung von Tyrosin, die Rekrutierung von Zeta-Ketten-assoziiierter Proteinkinase 70 (ZAP70) und die Initiation der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kaskade (MAPK) (Finney et al., 2004, Shirasu et al., 2010).

Durch verschiedene Domänen dieser Signalkaskaden wird eine Lyse der Tumorzellen eingeleitet. Untersucht und bestätigt wurde außerdem, dass die Aktivierung der CAR-T-Zellen über eine Kombination aus dem direkten Weg der Antigen-gekoppelten Signalkette und einem indirekten T-Zell-Rezeptor-assoziierten Weg erfolgt (Bridgeman et al., 2014).

### 1.3.3 Ablauf CAR-T-Zelltherapie

Patienten, bei denen eine CAR-T-Zelltherapie geplant ist, müssen sich zunächst einer Leukapherese unterziehen. Dabei werden ihnen autologe Blutzellen entnommen und anschließend die T-Lymphozyten von den restlichen Zellen separiert. Die T-Zellen werden labortechnisch angereichert, sodass sie *in vitro* proliferieren. Anschließend unterliegen die T-Zellen der gentechnischen Modifikation in Form einer Transfektion der genetischen Information des CAR-T-Rezeptors. Diese Transfektion erfolgt durch Vektoren von  $\gamma$ -Retroviren oder Lentiviren (Feins et al., 2019). Nach Expansion und Qualitätskontrolle der CAR-T-Zellen *in vitro* erfolgt beim Patienten eine chemotherapeutische Vorbehandlung, die Lymphodepletion, für gewöhnlich an den Tagen -5 bis -3 (Tag 0: CAR-T-Zell-Infusion). Die verwendeten Chemotherapeutika sind hierbei meist die lymphotoxischen Substanzen Fludarabin und Cyclophosphamid. Diese Vorbehandlung dient der Effektivitätssteigerung der anschließenden CAR-T-Zellexpansion (Pietrobon et al., 2021). Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Ablauf der CAR-T-Zelltherapie mit ihrer Vor- und der Nachbereitungsphase.

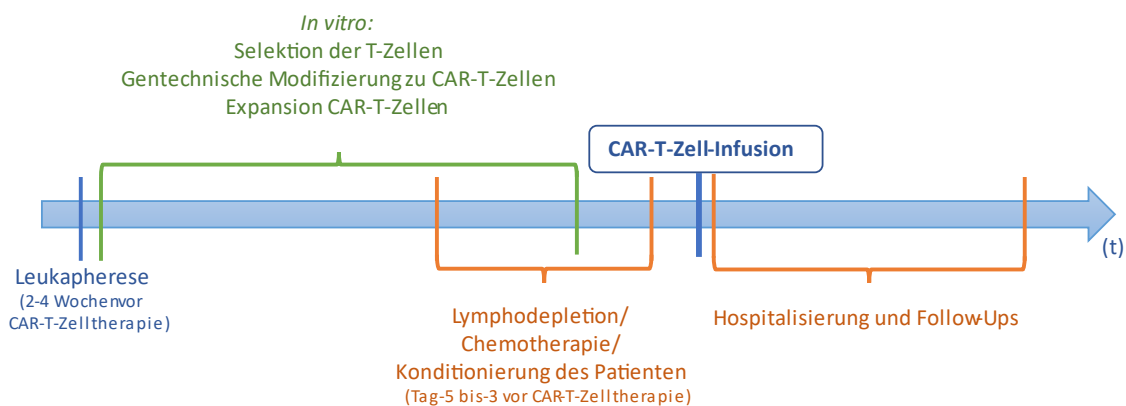


Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der CAR-T-Zelltherapie.

### 1.3.4 Vorteile und Chancen der CAR-T-Zelltherapie

Die Nutzung von autologen T-Lymphozyten bei der CAR-T-Zelltherapie ermöglicht die Vermeidung von Abstoßungsreaktionen im Sinne einer Graft-versus-Host-Erkrankung, die zum Beispiel bei allogenen Stammzelltransplantationen eine schwere Nebenwirkung darstellen kann. Ein



weiterer Vorteil der chimären Antigenrezeptoren ist die HL-Antigen-unabhängige Bindung der CAR-T-Zellen an ihre Zielzellen (Maus et al., 2016). HL-Antigene (HLA) sind individuelle humane Leukozytenantigene, die auf Körperzellen exprimiert werden und zur Unterscheidung von körpereigenen zu körperfremden Strukturen beitragen. Dabei können T-Zellen körperfremde HL-Antigene erkennen und bekämpfen. Auch bei der molekulargenetischen Entwicklung von malignen Tumorzellen können veränderte HLA-Moleküle auf der Oberfläche der Tumorzellen exprimiert werden (Burnet, 1970). Tumorzellen können die darauffolgende Immunantwort der T-Zellen gegen die HLA-Moleküle unterbinden, indem sie die HLA-Expression auf ihrer Oberfläche herunterregulieren (Garrido et al., 1997). Die HLA-abhängig arbeitenden T-Zellen können somit die Tumorzellen nicht mehr registrieren. Da die CAR-T-Zellen HLA-unabhängig arbeiten, werden die Tumorzellen enttarnt und können angegriffen werden.

### **1.3.5 Nebenwirkungen**

Die CAR-T-Zelltherapie hat einige typische Nebenwirkungen, die bei den Patienten unterschiedlich stark ausfallen können. Die zwei charakteristischsten Nebenwirkungen, die als akute Toxizitäten innerhalb von Tagen bis wenige Wochen nach der CAR-T-Zellinfusion auftreten können, sind das Cytokine-Release Syndrome (Zytokinfreisetzungssyndrom, CRS) und das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS).

#### **1.3.5.1 Cytokine-Release Syndrome**

Die klassische Nebenwirkung der CAR-T-Zelltherapie ist ein durch die massenhafte Interaktion der CAR-T Zellen mit den Zielzellen/Tumorzellen ausgelöster Zytokinsturm, der als Cytokine-Release Syndrome bezeichnet wird. Symptomatisch äußert er sich primär durch Fieber, und laborchemisch durch stark erhöhtes Interleukin-6 (IL-6) und Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) im Serum (Davila et al., 2014). Als schwere Komplikation können im Rahmen eines

Capillary-Leak-Syndroms (CLS) Hypotonie und Hypoxie auftreten (June and Sadelain, 2018).

Das CRS ist eine Ausschlussdiagnose. Zuvor muss eine Fokussuche nach einer Infektion erfolgen und diese eventuell antibiotisch behandelt werden.

Therapeutisch ist das Mittel erster Wahl Tocilizumab, ein IL-6-Rezeptor-Antagonist (Davila et al., 2014, Grupp et al., 2013). Ab einem CRS Grad 2, definiert durch Temperatur > 38 °C und moderater Hypotonie ohne Vasopressor-Bedarf und/oder Sauerstoffbedarf < 6 l/ min bei Hypoxie, plus Komorbiditäten oder Grad > 2 ist zusätzlich eine Steroidtherapie in Form von Dexamethason indiziert (Lee et al., 2014).

### **1.3.5.2 ICANS**

Eine weitere typische Nebenwirkung der CAR-T-Zelltherapie ist die Neurotoxizität in Form eines ICANS. Klinisch manifestiert sich dieses Syndrom in neurologischen Symptomen wie Verwirrtheit, Kopfschmerzen, verminderter Konzentrationsfähigkeit, Aphasie, kognitiven Defiziten und Veränderungen des Schriftbildes (Santomasso et al., 2018). Außerdem kann es zu epileptischen Anfällen und zur Inkontinenz führen. Eine schwere Komplikation stellt das Hirnödem dar (Santomasso et al., 2018).

Analog zum CRS ist auch das ICANS mit der Freisetzung von Zytokinen im Zentralen Nervensystem nach CAR-T-Zell-Infusion assoziiert und somit eine Nebenwirkung, die meist in den ersten Tagen bis wenige Wochen nach Transfusion der CAR-T-Zellen auftritt (Santomasso et al., 2018). Es wird vermutet, dass diese Zytokine durch eine Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke in den Liquor gelangen und es dann zu einer endothelialen Aktivierung und erhöhten Gefäßpermeabilität im zentralen Nervensystem (ZNS) kommt (Gust et al., 2017).

Diagnostisch wird das Auftreten des ICANS durch die Erhebung des Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (ICE) -Scores überprüft. Dabei wird der Patient nach Ort und Zeit befragt und aufgefordert drei verschiedene

Gegenstände zu benennen, sich einen zu Satz merken und zu schreiben, rückwärtszuzählen und eine Aufgabe zu befolgen. Sobald der Patient nicht die zehn von zehn zu erreichenden Punkten erreicht, liegt ein ICANS Grad 1 vor. Das ICANS wird in vier Grade eingeteilt, wobei Grad 4 durch Koma, lebensbedrohliche epileptische Anfälle, Paresen oder zerebrales Ödem charakterisiert ist (Lee et al., 2019).

Therapeutisch wurde beobachtet, dass sich die Neurotoxizität trotz primärer Gabe von Tocilizumab durch eine unzureichende Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke der Substanz weiter verstärken kann, sodass als präferierte Therapeutika erster Wahl Kortikosteroide verwendet werden (Lee et al., 2014).

#### **1.3.5.3 Prolongierte Zytopenien**

Neben dem Auftreten eines CRS und eines ICANS kommt es bei der CAR-T-Zelltherapie häufig zu anhaltenden hämatologischen Komplikationen, wie Neutropenien und Thrombozytopenien. Diese Nebenwirkungen werden bisher der lymphodepletierenden Chemotherapie oder dem CRS zugeschrieben (Fried et al., 2019), der pathophysiologische Mechanismus ist aber noch ungeklärt. Auffällig ist hierbei die prolongierte Neutropenie bei einer Mehrzahl der Patienten, die über 21 Tage andauert und mit erhöhten Entzündungswerten korreliert (Rejeski et al., 2021).

#### **1.3.5.4 B-Zell-Aplasie**

CD19 ist ein Oberflächenprotein der B-Lymphozyten (Pontvert-Delucq et al., 1993), das sich sowohl auf physiologischen B-Zellen, wie auch auf der Oberfläche von Neoplasien der B-Zellreihe befindet, und wird in der CAR-T-Zelltherapie als Zielstruktur eingesetzt. Der CAR-T-Zellrezeptor richtet sich demnach gegen dieses Oberflächenantigen, sodass anschließend die CAR-T-Zelle aktiviert werden kann. Das gleichzeitige Vorkommen von CD19 auf physiologischen B-Zellen und Tumorzellen hat zur Folge, dass die CAR-T-Zelltherapie durch die Bekämpfung aller CD19-positiven Zellen eine B-Zell-

Aplasie hervorruft. Dies führt weiterhin zu einer verminderten Anzahl an Plasmazellen und einer Hypogammaglobulinämie (Kalos et al., 2011). Durch die Bildung von CAR-T-Gedächtniszellen ist eine der typischen Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie die prolongierte B-Zell-Aplasie, die Wochen bis Monate andauern kann (Davila et al., 2013, Kochenderfer et al., 2012) und zu einer erhöhten Infektionsneigung führt.

### **1.3.6 Erste Studien, bisherige Ergebnisse**

Erste Studien der letzten Jahre zeigen hohe Remissionsraten bei CAR-T-zelltherapierten Patienten mit lymphatischen Leukämien als Grunderkrankung. So konnte bei 67% der Patienten, die an einer ALL erkrankt waren, eine ereignisfreie Remission erreicht werden (Maude et al., 2014). Große erste Studien zu den heute zugelassenen CAR-T-Zell-Produkten für B-Zell-Lymphome sind die ZUMA-1 und die JULIET Studie mit den Produkten *Axicabtagene ciloleucel* (*Axi-cel*, *Yescarta*) und *Tisagenlecleucel* (*Tisa-cel*, *Kymriah*) (Locke et al., 2019, Locke et al., 2017, Schuster et al., 2021).

2017 erlangte das CAR-T-Zell-Produkt *Axi-cel* des US-Pharmaunternehmens Kite Pharma/Gilead Sciences seine Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA). Die zur Zulassung führende ZUMA-1 Studie zeigte bei den Patienten (n=7) eine ORR von 71% mit einer CR von 57% und bei einem Follow-Up von 12 Monaten eine anhaltende Remission von 43% (Locke et al., 2017). Zwei Jahre später erschien eine erweiterte Langzeitauswertung dieser Studie mit 101 Patienten, die bei einem medianen Follow-Up von 27,1 Monaten eine ORR von 84% und eine CR von 59% zeigte (Locke et al., 2019).

Die Zulassung des CAR-T-Zell-Produkts *Tisa-cel* des US-Pharmakonzerns Novartis Pharmaceuticals durch die FDA erfolgte 2018 auf Basis der JULIET Studie (Schuster et al., 2019). In der JULIET Studie zeigten 52% der Patienten eine ORR, 40% eine CR. Bei einem Follow-Up von 12 Monaten zeigte sich ein progressionsfreies Überleben von 65% (Schuster et al., 2019). Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) stellte für *Tisa-cel* und *Axi-cel* ebenfalls 2018 die Zulassung aus.

CAR-T-Zelltherapien bei Patienten mit einem Multiplen Myelom unterscheiden sich in der Zielstruktur der Tumorzellen. Dabei wird die Therapie auf das BCMA gerichtet, das sich auf der Oberfläche der Myelomzellen befindet. Auch hier wurde in den letzten Jahren ein hohes Ansprechen beobachtet: 85% der Patienten einer klinischen Studie sprachen auf die Therapie an, davon zeigten 45% eine komplette Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 11,8 Monate (Raje et al., 2019). Seit 2021 ist das Produkt *Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel, bb2121)* des Pharmaunternehmens Bristol-Myers Squibb für an refraktärem Multiplem Myelom erkrankte Patienten durch die EMA auf Basis dieser Daten zugelassen. Eine Studie, die 128 Patienten mit *Ide-cel* behandelte, zeigte eine ORR von 73%, darunter 33% mit einer CR (Munshi et al., 2021).

Das vierte bisher zugelassene CAR-T-Zell-Produkt der FDA und EMA ist *Brexucabtagen autoleucel (Tecartus, KTEX19)* der Firma Kite für die Behandlung rezidivierter Mantelzelllymphome. Erste Studien zeigten eine ORR von 93% und eine CR von 67%. Bei einem medianen Follow-Up von 12,3 Monaten zeigten 57% weiterhin eine Remission (Wang et al., 2020).

Ein weiteres in den USA zugelassenes Produkt ist *Lisocabtagene Maraleucel (Breyanzi)* des US-amerikanischen Pharmaunternehmens Celgene/Bristol-Myers Squibb für refraktäre B-Zell-Lymphome. Erste Studien zeigten hier eine ORR von 73% und eine CR bei 53% (Abramson et al., 2020).

Nicht zugelassene und in dieser Arbeit auch an einzelne Patienten verabreichte CAR-T-Zellen sind CAR-T-Zellen auf Basis der CAR-T Zellplattform (CliniMACS Prodigy®) der Firma Miltenyi Biotec. Auf Basis von GMP (good manufacturing practice) konformen Reagenzien produzierte das Universitätsklinikum Tübingen in Eigenherstellung durch einen teilautomatisierten Herstellungsprozess in einem CliniMACS Prodigy® eigene CAR-T-Zellen sowohl gegen CD19, CD19/CD22 und BCMA. Diese Eigenherstellungen erfolgen im Rahmen von klinischen Studien oder Heilversuchen.

## **1.4 Ziel der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung und Interpretation des Ansprechens auf die CAR-T-Zelltherapie der am Universitätsklinikum Tübingen behandelten Patienten. Dabei werden verschiedene Parameter, wie das Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben, die Hospitalisierungsdauer und die Toxizitäten, wie Zytopenien, infektiöse Komplikationen und Toxizitätssyndrome, berücksichtigt. Diese Parameter werden außerdem in Untergruppen wie Alter, Geschlecht, vorangegangene Therapien, Grunderkrankungen und CAR-T-Zellprodukt unterteilt. Mithilfe dieser Datenpunkte soll ermöglicht werden, realitätsnahe Daten zum Einsatz von CAR-T-Zellen in der klinischen Routine zu evaluieren. Die Ergebnisse sollen helfen, zukünftige CAR-T-Zelltherapien zu optimieren.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Erklärung zur geschlechterunabhängigen Sprache**

Um eine Vereinfachung und eine bessere Übersichtlichkeit zur Lesbarkeit dieser Arbeit zu ermöglichen, implizieren alle geschlechtsabhängigen Begriffe sowohl die weibliche und männliche als auch die diverse Form. Alle Geschlechteridentitäten sind bei den geschlechtsabhängigen Begrifflichkeiten somit ausdrücklich mitgemeint.

### **2.2 Ablauf CAR-T-Zell-Therapie**

Die Patienten wurden im Universitätsklinikum Tübingen einer Leukapherese zur Sammlung ihrer körpereigenen Blutzellen unterzogen. Anschließend wurden die T-Zellen *in vitro* selektiert und gentechnisch modifiziert. Diese Modifizierung erfolgte in verschiedenen Institutionen: Zwölf CAR-T-Zell-Produkte wurden von dem US-amerikanischen Arzneimittelunternehmen Kite Pharma hergestellt (*Axicel*), neun CAR-T-Zell-Produkte von dem Pharmakonzern Novartis AG (*Tisa-cel*),

sieben CAR-T-Zell-Produkte erfolgten in Eigenproduktion des UKT mit Hilfe des Herstellungsgeräts CliniMACS Prodigy® und entsprechenden Reagenzien von Miltenyi Biotec und zwei CAR-T-Zell-Produkte stammten von dem US-amerikanischen Pharmaunternehmen Celgene im Rahmen einer klinischen Studie (BB2121-MM-001). Die CAR-T-Zell-Konstrukte *Axi-cel* und *Tisa-cel* sind in den USA und in Europa zugelassen. Die eigenhergestellten CAR-T-Zellen des UKT sowie die CAR-T Zellen der Firma Celgene waren zum Zeitpunkt der Herstellung und Reinfusion noch nicht zugelassen.

Die Produkte von *Axi-cel* und *Tisa-cel* haben als Zielantigen das Lymphozytenantigen CD19, das Produkt von *Celgene* ist gegen das Protein BCMA gerichtet. Die eigenhergestellten CAR-T-Zell-Produkte des UKT sind je nach zu behandelnder Erkrankung gegen das Zielantigen BCMA (bei Patienten mit Multiplem Myelom) oder gegen die Oberflächenantigene CD19/CD22 (bei Patienten mit Lymphom) gerichtet. Somit besitzt letzteres Konstrukt eine duale Zielausrichtung der CAR-T-Zellen.

Zwischen Leukapherese und Re-Infusion der CAR-T-Zellen erhielten die Patienten eine chemotherapeutische Behandlung zur Lymphodepletion. Diese bestand aus den Zytostatika Fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup> bei *Axi-cel* und *Celgene*, 25 mg/m<sup>2</sup> bei *Tisa-cel* und *Miltenyi*) und Cyclophosphamid (500 mg/m<sup>2</sup> bei *Axi-cel*, 250 mg/m<sup>2</sup> bei *Tisa-cel*, 300 mg/m<sup>2</sup> bei *Celgene* und 1000 mg/m<sup>2</sup> bei *Miltenyi*) an den Tagen -5, -4 und -3 (Tag 0: CAR-T-Zell-Infusion). Bei den CAR-T-Zell-Produkten der Firma *Miltenyi* wurde Cyclophosphamid nur an Tag -3 gegeben. Nach einer abschließenden Qualitätskontrolle der *in vitro* modifizierten CAR-T-Zellen erfolgte die Re-Infusion (Tag 0).

### **2.3 Studiendesign**

Das Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung und Interpretation des therapieassoziierten Ansprechens und der Nebenwirkungen einer CAR-T-Zell-Therapie. Dabei wurden folgende Datenpunkte berücksichtigt:

Zahl der Vortherapien, Tumorstadium, Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie, Regeneration der Hämatopoese, Dauer der Zytopenien, CAR-T-spezifische Toxizitäten (CRS, ICANs), infektiöse Komplikationen und Status (Überleben) beim letzten Follow-Up.

Zudem wurden die Patienten mithilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) in Risikogruppen unterteilt. Dieser Index berücksichtigt Alter, Ann-Arbor-Klassifikation, extranodale Herde, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status und die Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Konzentration im Serum.

Die Analyse beruhte auf den gesammelten, pseudonymisierten Daten der am Universitätsklinikum Tübingen behandelten Patienten in der EBMT/DRST-Datenbank (European Society for Blood and Marrow Transplantation, Deutsches Register für Stammzelltransplantation).

### **2.3.1 Ansprechen**

Um das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen wurde es in die Kategorien Komplette Remission (CR), Partielle Remission (PR), Stabile Erkrankung (SD) und Progressive Erkrankung (PD) unterteilt. Die CR beschreibt das vollständige Fehlen eines Nachweises (klinisch, radiologisch, histopathologisch) der Grunderkrankung. Bei der PR ist das Tumolvolumen um mehr als 50% reduziert. Die SD beschreibt eine Veränderung des Tumolvolumens um weniger als 25% und eine PD das Fortschreiten des Tumorwachstums um mindestens 25%.

Ein allgemeines Ansprechen (Objective response rate oder overall response rate (ORR)) wurde definiert als die Summe aus den kompletten Remissionen und den partiellen Remissionen. Beurteilt wurde der Status der Erkrankung anhand radiologischer Untersuchungen in Form von bildgebenden Verfahren. Diese erfolgten bei den Patienten nach 30 Tagen, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten und wurden in Dokumentationsbögen festgehalten. Bei dieser Studie wurde das jeweils beste Ansprechen nach der CAR-T-Zell-Gabe erhoben, wie auch das Auftreten und der Zeitpunkt eines ersten Nachweises einer progressiven



Erkrankung. Zudem wurde das Gesamtüberleben, sowie das progressionsfreie Überleben bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung erfasst.

### 2.3.2 Toxizitäten und Nebenwirkungen

Um die Regeneration der Hämatopoese beurteilen zu können, wurde die Häufigkeit und Dauer einer schweren Neutropenie (absolute neutrophile count [ANC] < 500 Zellen/ $\mu$ l) nach CAR-T-Zell-Gabe beurteilt, sowie die Häufigkeit einer Thrombozytopenie (< 20 \* 10<sup>9</sup> Zellen/L).

Die CAR-T-Zell-spezifischen Toxizitäten wurden in das CRS und das ICANS unterteilt. Bei beiden Toxizitäten wurde die Häufigkeit des Auftretens und die Schwere der Toxizität in vier Grade eingeteilt. Diagnosekriterien des CRS sind Körpertemperatur (> 38 °C), Hypotonie und Hypoxie (Tabelle 1). Das ICANS wurde über die Erhebung des ICE-Scores diagnostiziert (Tabelle 2 und 3), der auf der behandelnden Station am Patienten erhoben wurde.

**Tabelle 1: Einteilung der CRS Grade nach Lee et al. (2019).**

| CRS    | Symptomatik  |
|--------|--|
| Grad 1 | > 38°C   |
| Grad 2 | > 38°C<br>+ moderater Sauerstoffbedarf ( $\leq$ 6 L/min)   |
| Grad 3 | > 38°C<br>+ hoher Sauerstoffbedarf (> 6 L/min)<br>+ Bedarf eines Vasopressors                            |
| Grad 4 | > 38°C<br>+ Bedarf von PAP (positive airway pressure) oder Intubation<br>+ Bedarf mehrerer Vasopressoren |

(Lee et al., 2019)

**Tabelle 2: ICANS Score nach Lee et al. (2019).**

| ICANS  | ICE-Score (siehe unten)                                |
|--------|--|
| Grad 1 | 7-9 Punkte   |
| Grad 2 | 3-6 Punkte   |
| Grad 3 | 0-2 Punkte   |
| Grad 4 | 0 Punkte (Patient nicht wach, Test nicht durchführbar) |

(Lee et al., 2019)

**Tabelle 3: Einteilung des ICE Scores nach Lee et al. (2019).**

| ICE Score            | Aufgaben                                      | Punkte (insgesamt 10) |
|----------------------|---|-----------------------|
| <b>Orientierung</b>  | Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus               | Je 1                  |
| <b>Benennen</b>      | 3 Gegenstände                                 | Je 1                  |
| <b>Schreiben</b>     | Standardsatz aufschreiben                     | 1                     |
| <b>Konzentration</b> | In 10er-Schritten rückwärts zählen von 100    | 1                     |
| <b>Befolgen</b>      | Bewegung/ Geste nach Aufforderung durchführen | 1                     |

(Lee et al., 2019)

Ferner wurde das Auftreten einer infektiösen Komplikation erfasst. Diese ist definiert nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCEA) als Grad > 2: Eine intravenöse Antibiotikagabe in stationärem Aufenthalt nach CAR-T-Zelltherapie. Hierbei wurde das Auftreten (ja/nein) dokumentiert.

### **2.3.3 FACS-Messungen**

Zusätzlich zur Auswertung der Daten aus der DRST/EBMT-Datenbank wurden die FACS-Messungen (Fluorescence Activated Cell Sorting) der Arbeitsgruppe (AG) Schneidawind der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Tübingen bezüglich der Quantität der CAR-T-Zellen im Blut der Patienten ausgewertet.

Das Prinzip der FACS ist eine durchflusszytometrische Untersuchung, bei der die Zellen nach CD3-Positivität (T-Zellen sind CD3-positive Lymphozyten) sortiert und quantifiziert werden. Dabei werden diese Zellen, eingebettet in Flüssigkeitstropfen, mit einer hohen Geschwindigkeit durch einen Kanal geleitet. Dieser Kanal wird mit Laserlicht beleuchtet, sodass die einzelnen Zellen, je nach Zelltyp, -größe und -morphologie, das Licht unterschiedlich streuen. Dieses Streulicht wird von Sensoren erfasst und gibt Auskunft über das Auftreten und die Anzahl der verschiedenen Zelltypen. Somit können zum Beispiel CAR-T-Zellen von anderen CD3<sup>+</sup>-T-Zellen getrennt und quantifiziert werden. Mit den FACS-Messungen wurde in dieser Arbeit verglichen, wie sich die Expansion und

der Abfall der CAR-T-Zellen im Blut zur Anzahl der Tage nach Re-Infusion der CAR-T-Zellen verhielt.

#### **2.3.4 Ambulante Nachkontrolle und Prophylaxe**

Die ambulante Nachkontrolle erfolgte gemäß der Standard Operating Procedures (SOPs) der Medizinischen Klinik II zunächst alle ein bis zwei Wochen und ab der vierten bis sechsten Woche alle zwei Wochen. Die weiteren Vorstellungen wurden individuell festgelegt, in der Regel erfolgten sie alle vier Wochen in den ersten drei Monaten, danach alle drei Monate bis Ende des zweiten Jahres. Hierbei wurden die oben erwähnten Parameter, wie die therapieassoziierte Morbidität, der Remissionsstatus, die Toxizitäten und andere Nebenwirkungen (CRS, ICANS und Zytopenien), das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben erfasst. Zusätzlich erfolgte alle vier Wochen ein CAR-T-Zell-Nachweis und an den Tagen 30, 60, 100, 200, 365, 550 und 730 ein Immunomonitoring mittels FACS im Rahmen des Forschungsprojektes der AG Schneidawind. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die FACS-Analyse von zwölf der 30 Patienten ausgewertet, die von der AG Schneidawind durchgeführt wurden.

Das Staging erfolgte mittels PET-CT nach sechs Wochen, drei Monaten, sechs Monaten und zwölf Monaten nach CAR-T-Zell-Gabe.

Um infektiöse Komplikationen zu vermeiden, erhielten alle Patienten prophylaktisch Cotrim (alternativ Pentamidine), Aciclovir und gegebenenfalls Immunglobuline. Gemäß den Empfehlungen für autologe Stammzelltransplantationen erfolgten nach 6 Monaten Auffrischimpfungen (Christopeit et al., 2021).

#### **2.4 Sammlung und Auswertung der Daten**

Die Datensammlung erfolgte über die abteilungseigene Dokumentationseinheit für zelluläre Therapie in der UKT eigenen Kordobas-Datenbank, sowie in der EBMT-Datenbank Promise. Aus diesen Datenbanken wurden die

auszuwertenden Parameter abgefragt, anschließend qualitätskontrolliert und ggf. ergänzt.

Die Dokumentation der Daten für diese Dissertation begann im April 2020 und endete im Juni 2021, als die Auswertung des Therapieansprechens nach 180 ± 30 Tagen nach CAR-T-Zell-Infusion des 30. Patienten möglich war. Am 26.06.2018 wurde am UKT das erste Mal die CAR-T-Zelltherapie durchgeführt. Ab diesem Zeitpunkt wurden fortlaufend Patienten, die die Auswahlkriterien (s.o.) erfüllten, am Universitätsklinikum mit CAR-T-Zellen behandelt. Am 11.01.2021 bekam der 30. Patient seine CAR-T-Zell-Infusion. Es werden auch weiterhin Patienten mit CAR-T-Zellen am Universitätsklinikum Tübingen behandelt. Für diese Untersuchung endete die Datensammlung beim 30. Patienten.

Die Patientendaten wurden aus verschiedenen klinischen Softwareprogrammen zusammengeführt. Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Datum der CAR-T-Zell-Infusion stammten aus der webbasierten Oracle®-Datenbankapplikation *Koordobas*, die eine Koordinations- und Organisationsdatenbank für Forschungsvorhaben am Universitätsklinikum Tübingen ist, und dem klinischen Informationssystem SAP i.s.h.med®. Die Laborparameter wie Anzahl der neutrophilen Leukozyten und der Thrombozyten stammten aus dem Laborsystem *LAURIS Order Communication System*.

Um das Therapieansprechen der Grunderkrankung beurteilen zu können, wurden die radiologischen Befunde, die 30 Tage, 3 Monate und 6 Monate nach der CAR-T-Zell-Infusion erhoben wurden, ausgewertet. Die Beurteilung in Form von CR, PR, SD und PD wurde in den Anamnesebögen der Medizinischen Klinik II dokumentiert. Die Anamnesebögen befinden sich in dem klinischen Informationssystem SAP i.s.h.med®.

Die Dokumentation der Toxizitäten, wie das CRS oder das ICANS, erfolgte in den jeweiligen Arztbriefen der Patienten, die ebenfalls im SAP i.s.h.med® hinterlegt sind und wurde für die Datensammlung dieser Dissertation übernommen. Die Bewertung der Infektionen Grad > 2 stützt sich auf die Dokumentation des Verlaufs im SAP i.s.h.med® im abschließenden Arztbrief der Patienten nach CAR-T-Zell-Infusion. Eine intravenöse Antibiotikagabe bei stationärem Aufenthalt wurde als infektiöse Komplikation gewertet.

Die FACS-Messungen entstammen dem Labor der AG Schneidawind und wurden für diese Studie zur Verfügung gestellt.

Das Gesamtüberleben wurde anhand der Verlaufskontrollen und den Follow-Up Visiten der Patienten in der hämatonkologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen bewertet. Die Non-Relapse Mortality (NRM) wird definiert als das Versterben der Patienten ohne den Nachweis eines Rezidivs.

Eine positive Stellungnahme der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen liegt vor (Projekt-Nummer 277/2020BO2, 05.05.2020).

## **2.5 Statistische Analysen**

Die Patientencharakteristika wurden als Häufigkeiten oder kategorische Variablen angegeben. Die Auswertung des Therapieansprechens und der CAR-T-Zell-spezifischen Toxizitäten und Nebenwirkungen erfolgte durch eine deskriptive Datenanalyse in Form von prozentualen Angaben. Zudem erfolgte eine explorative Datenanalyse in Form von 95% Konfidenzintervallen. Die Auswertungen für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Außerdem wurde die kumulative Inzidenz einer Nicht-Rezidiv bedingten Mortalität (NRM) ermittelt. Bei der Auswertung des Überlebens wurde das mediane Überleben und die 75. Perzentile angegeben. Zudem wurde zum Zeitpunkt des medianen Follow-Ups die Rate des medianen Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) und des medianen Progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) angegeben.

Folgende Faktoren wurden in die Analysen einbezogen: Patientenalter, Patientengeschlecht, Art der Erkrankung, CAR-T-Zell-Produkte, Art der Vortherapien, Auftreten eines CRS, Auftreten eines ICANs, Auftreten einer Neutropenie und/ oder einer Thrombozytopenie, infektiöse Komplikationen, Therapieansprechen und Überleben.

Die Analysen erfolgten mit Microsoft Excel (Office 2016) und dem Statistikprogramm IBM® SPSS Statistics 25, die Darstellungen wurden mit der Statistiksoftware GraphPad PRISM 9 (Version 9.1.2) und Microsoft Excel (Office 2016) erstellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde am Universitätsklinikum Tübingen am Zentrum für zelluläre Therapie der Medizinischen Klinik, Innere Medizin II durchgeführt. Sie schließt die ersten erwachsenen 30 Patienten, die an diesem Zentrum mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt wurden, ein. Alle Patienten litten unter einer malignen neoplastischen Erkrankung des lymphatischen Systems, welche nach wiederholten, der Grunderkrankung entsprechenden standardisierten Therapielinien refraktär war oder rezidivierend auftrat und keine weiteren alternativen kurativen Therapiemöglichkeiten besaß. Eine refraktäre Erkrankung wird hierbei definiert als eine progressive oder stabile Erkrankung als bestes Ansprechen auf die letzte Chemotherapie oder ein Rezidiv nach einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation.

Das Patientenkollektiv dieser Dissertation umfasste die ersten 30 Patienten, die am Zentrum für zelluläre Therapie am Universitätsklinikum Tübingen mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt wurden (Tabelle 4). Darunter waren 12 weibliche Patientinnen (40%) und 18 männliche Patienten (60%). Der Median des Alters der eingeschlossenen Patienten am Tag der CAR-T-Zell-Infusion lag bei 58 Jahren. Aufgeteilt in 10-Jahres-Abschnitte, lag der größte Anteil an Patienten (9 von 30) zwischen 61 und 70 Jahren.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten folgenden Diagnosen:

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Multiples Myelom, ALL, B-CLL, Mantelzelllymphom, Plasmoblastisches Lymphom, Primär Mediastinales B-Zell-Lymphom, Double-Hit B-Zell-Lymphom und Triple-Hit B-Zell-Lymphom.

Tabelle 4: Patientenkollektiv, aufgeteilt in Untergruppen; n (%).

| <b>Patientenkollektiv</b>                         | <b>n = 30 (100%)</b> |
|---|----------------------|
| <b>Alter (Jahre)</b>                              |                      |
| Median  | 58                   |
| Range   | 19-79                |
| <b>Geschlecht – n (%)</b>                         |                      |
| Weiblich  | 12 (40)              |
| Männlich  | 18 (60)              |
| <b>Grunderkrankung – n (%)</b>                    |                      |
| Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom                | 17 (56,7)            |
| Multiples Myelom                                  | 5 (16,7)             |
| ALL   | 2 (6,7)              |
| B-CLL   | 1 (3,3)              |
| Mantelzelllymphom                                 | 1 (3,3)              |
| Plasmoblastisches Lymphom                         | 1 (3,3)              |
| Primär mediastinales B-Zell-Lymphom               | 1 (3,3)              |
| Double-Hit B-Zell-Lymphom                         | 1 (3,3)              |
| Triple-Hit B-Zell-Lymphom                         | 1 (3,3)              |
| <b>CAR-T-Zell Produkt (Manufacturing) – n (%)</b> |                      |
| Kite  | 12 (40)              |
| Novartis  | 9 (30)               |
| Eigenherstellung UKT                              | 7 (23,3)             |
| Celgene   | 2 (6,7)              |
| <b>Vorherige Stammzelltransplantation – n (%)</b> |                      |
| Keine   | 13 (43,3)            |
| Autolog   | 13 (43,3)            |
| Allogen   | 3 (10)               |
| Autolog + Allogen                                 | 1 (3)                |
| <b>Zielstruktur – n (%)</b>                       |                      |
| CD19  | 25 (83,3)            |
| → Davon: CD19/CD22                                | 3 (10)               |
| BCMA  | 5 (16,7)             |

Alle Patienten erhielten als Standardtherapie vor der CAR-T-Zelltherapie mehrere Therapielinien Chemotherapie, bei 17 von 30 Patienten erfolgte zusätzlich eine Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation [HSCT]). 13 dieser 17 Patienten wurden mit einer autologen HSCT therapiert, 3 Patienten mit einer allogenen HSCT und 1 Patient mit einer autologen und einer allogenen HSCT.

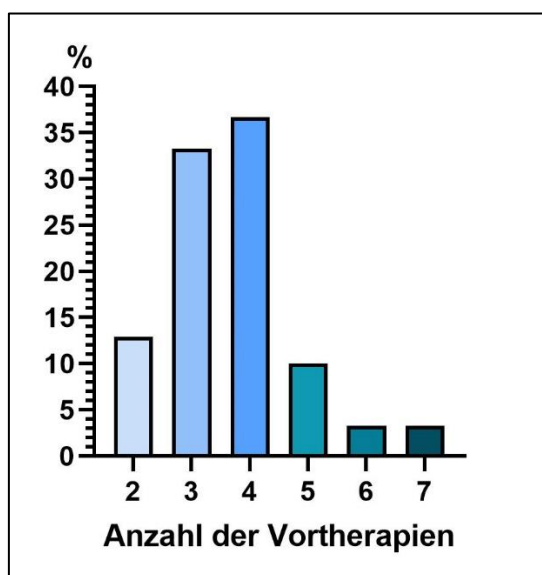


Abbildung 4: Anzahl der Vortherapien vor CAR-T-Zelltherapie.

4 Patienten (12,9%) erhielten 2 Therapielinien vor der CAR-T-Zelltherapie, 10 Patienten (32,3%) 3 Vortherapien, 11 Patienten (35,5%) 4 Vortherapien, 3 Patienten (9,7%) 5 Vortherapien und jeweils 1 Patient 6 und 7 (je 3,2%) Vortherapien (Abbildung 4).

Von den Patienten, die aufgrund ihrer Vorerkrankung mit dem Internationalen Prognostischen Index (IPI) klinischen Risikogruppen zugeordnet werden konnten (das heißt: kein Multiples Myelom oder eine Leukämie als Grunderkrankung zeigten), hatte ein Patient IPI Stadium 1. 2 Patienten wurden IPI Stadium 2 zugeordnet, 6 Patienten IPI Stadium 3 und 13 Patienten IPI Stadium 4.

25 der 30 Patienten bekamen gegen den Oberflächenmarker CD19 gerichtete CAR-T-Zellen. 3 dieser 25 Patienten erhielten eigenhergestellte CAR-T-Zell-Produkte, die dual gegen die Oberflächenantigene CD19/CD22 gerichtet waren. Diese 25 Patienten schloss alle Patienten dieser Arbeit mit Ausnahme der an



Multiplen Myelom erkrankten Patienten ein. Die an Multiplen Myelom erkrankten Patienten (n=5) erhielten CAR-T-Zellen, die gegen das Oberflächenprotein BCMA der MM-Zellen gerichtet waren.

Am 31. Juli 2021 betrug die mediane retrospektive Beobachtungszeit 7,47 Monate (227,5 Tage), berechnet aus der Zeitspanne zwischen dem Tag der CAR-T-Zell-Infusion und dem Tag des „Last Assessment“ der Patienten. Alle Patienten wurden mindestens 180 Tage beobachtet. 30 Patienten wurden in unsere Analyse aufgenommen. Alle Patienten unterliefen einer Leukapherese und erhielten zur Konditionierung eine chemotherapeutische Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid. Die Herstellung und Transfusion der CAR-T-Zellen waren bei allen untersuchten Patienten erfolgreich.

### **3.2 Therapieansprechen**

Um das Therapieansprechen auswerten und beurteilen zu können, wurden unterschiedliche Variablen bezüglich des Ansprechens betrachtet. Neben dem allgemeinen Ansprechen aller Patienten auf die CAR-T-Zelltherapie, wurden die Variablen Alter, Geschlecht, eine vorausgegangene Stammzelltransplantation, das CAR-T-Zell-Produkt (Manufacturing), die Grunderkrankung, der ECOG Status, die Anzahl der Vortherapien, die Zielstruktur und die CAR-T-Zell-spezifischen Toxizitäten berücksichtigt.

Die folgende Tabelle (Tabelle 5) zeigt einen Überblick der Objective Response Rates (ORR) der unterschiedlichen Parameter. Die ORR ist definiert als ein Ansprechen auf die Therapie in Form einer kompletten und partiellen Remission. Die gestrichelte vertikale Linie zeigt den Vergleich der gesamten ORR im Vergleich zu der ORR der Untergruppen.

Anschließend sind die Untergruppen detaillierter bezüglich ihres Therapieansprechens dargestellt.

**Tabelle 5: ORR (objective response rate) im Vergleich der Untergruppen.** Die ORR setzt sich aus den Prozentwerten der Patienten zusammen, die eine CR und eine PR nach CAR-T-Zelltherapie zeigten. Die vertikale gestrichelte Linie zeigt die ORR aller Patienten (77%). Dazu im Vergleich stehen die verschiedenen Untergruppen, die bei der Auswertung des Therapieansprechens betrachtet wurden. In Klammern stehen die 95%-Konfidenzintervalle (95% CI).

| Therapieansprechen (objective response rate (ORR)) |              |          |  |                                |
|--|--------------|----------|--|--------------------------------|
|  |              | <i>N</i> |  | <i>ORR%</i><br><i>(95% CI)</i> |
| <b>Gesamt</b>                                      |              | 23/30    |  | <b>77 (61-93)</b>              |
| <b>Alter</b>                                       | <65 Jahre    | 13/19    |  | <b>68 (45-91)</b>              |
|  | ≥65 Jahre    | 10/11    |  | <b>91 (71-100)</b>             |
| <b>Geschlecht</b>                                  | Weiblich     | 10/12    |  | <b>83 (59-100)</b>             |
|  | Männlich     | 13/18    |  | <b>72 (49-95)</b>              |
| <b>HSCT</b>  | Allogen      | 3/4      |  | <b>75 (0-100)</b>              |
|  | Autolog      | 13/14    |  | <b>93 (77-100)</b>             |
|  | Keine        | 8/13     |  | <b>62 (31-92)</b>              |
| <b>Produkt</b>                                     | Kite         | 11/12    |  | <b>92 (73-100)</b>             |
|  | Novartis     | 7/9      |  | <b>78 (44-100)</b>             |
|  | Miltenyi/UKT | 3/7      |  | <b>43 (0-92)</b>               |
|  | Celgene      | 2/2      |  | <b>100 (100-100)</b>           |
| <b>Target Antigen</b>                              | CD19         | 20/25    |  | <b>80 (63-97)</b>              |
|  | BCMA         | 3/5      |  | <b>60 (0-100)</b>              |
| <b>CRS</b>   | Ja           | 20/24    |  | <b>83 (67-99)</b>              |
|  | Nein         | 3/6      |  | <b>50 (0-100)</b>              |
| <b>ICANS</b>                                       | Ja           | 7/7      |  | <b>100 (100-100)</b>           |
|  | Nein         | 16/23    |  | <b>70 (49-90)</b>              |

### 3.2.1 Allgemeines Therapieansprechen

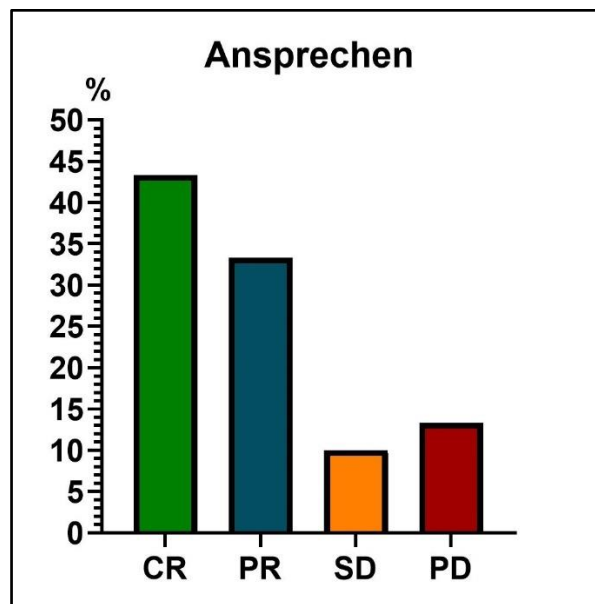


Abbildung 5: Gesamtansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie, aufgeteilt auf CR, PR, SD und PD.

Tabelle 6: Ansprechraten auf die CAR-T-Zelltherapie.

| Ansprechen |    | N (%)     |
|------------|----|-----------|
| ORR        | CR | 13 (43,3) |
|            | PR | 10 (33,3) |
|            | SD | 3 (10)    |
|            | PD | 4 (13,3)  |

Abbildung 5 und Tabelle 6 zeigen das Ansprechen aller Patienten (n=30) auf die CAR-T-Zelltherapie. Das Gesamtansprechen (ORR) betrug 76,7%, das entspricht 23 von 30 Patienten (95% Konfidenzintervall (CI), 61 bis 93). 13 der 30 Patienten erreichten eine CR (43,3%; 95% CI, 25 bis 62), 10 eine PR (33,3%; 95% CI, 15 bis 51), 3 eine SD (10%; 95% CI, 0 bis 21) und 4 eine PD (13,3%; 95% CI, 0 bis 26).

10 (33,3%) Patienten befanden sich nach 180 Tagen in einer anhaltenden kompletten Remission.

Die mediane Dauer bis zum ersten Auftreten des besten Ansprechens nach CAR-T-Zell-Infusion lag bei 1,51 Monaten (Mittelwert, 2,1 Monate; Standardabweichung 2,18).

### 3.2.2 Therapieansprechen in Bezug auf das Alter

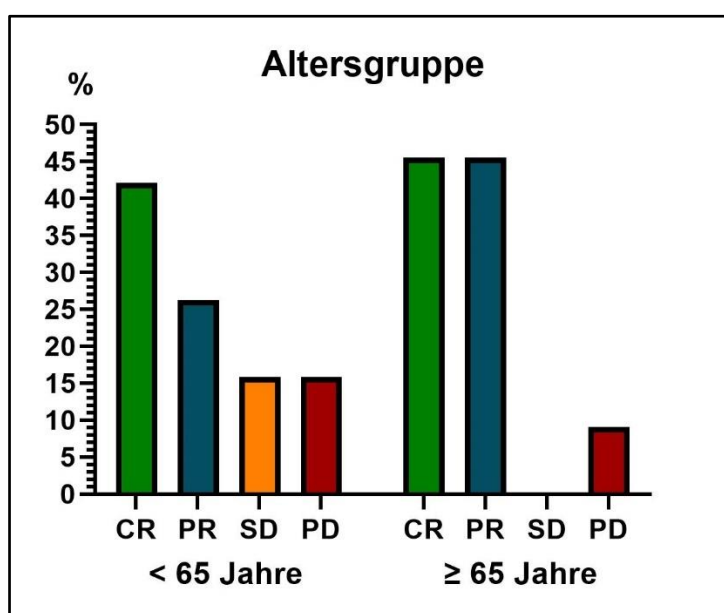


Abbildung 6: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Alter < / ≥ 65 Jahre.

Tabelle 7: Ansprechen in Bezug auf die Altersgruppe.

| Ansprechen | N (% innerhalb des Altersabschnitts) |            |           |
|------------|--------------------------------------|------------|-----------|
|            | < 65 Jahre                           | ≥ 65 Jahre | Gesamt    |
| CR         | 8 (42,1)                             | 5 (45,45)  | 13 (43,3) |
| PR         | 5 (26,3)                             | 5 (45,45)  | 10 (33,3) |
| SD         | 3 (15,8)                             | 0 (0)      | 3 (10)    |
| PD         | 3 (15,8)                             | 1 (9,09)   | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 19 (100)                             | 11 (100)   | 30 (100)  |

In Abbildung 6 und Tabelle 7 ist das Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Alter dargestellt. Das Ansprechen (ORR) auf die CAR-T-Zelltherapie bei Patienten unter 65 Jahren betrug 68% (95% CI, 45 bis 91). Das entspricht 13 Patienten. Davon hatten 8 Patienten eine CR (42%; 95% CI, 18 bis

64) und 5 Patienten eine PR (26%; 95% CI, 5 bis 48). 3 Patienten im Alter von unter 65 Jahren zeigten jeweils eine SD und eine PD (16%; 95% CI, 0 bis 34).

Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, zeigten eine ORR von 91% (95% CI, 71 bis 100), was 10 Patienten entspricht. Jeweils 5 Patienten hatten eine CR und eine PR (45%; 95% CI, 10 bis 81). Kein Patient zeigte eine SD und 1 Patient eine PD (9%; 95% CI, 0 bis 29).

### 3.2.3 Therapieansprechen in Bezug auf das Geschlecht

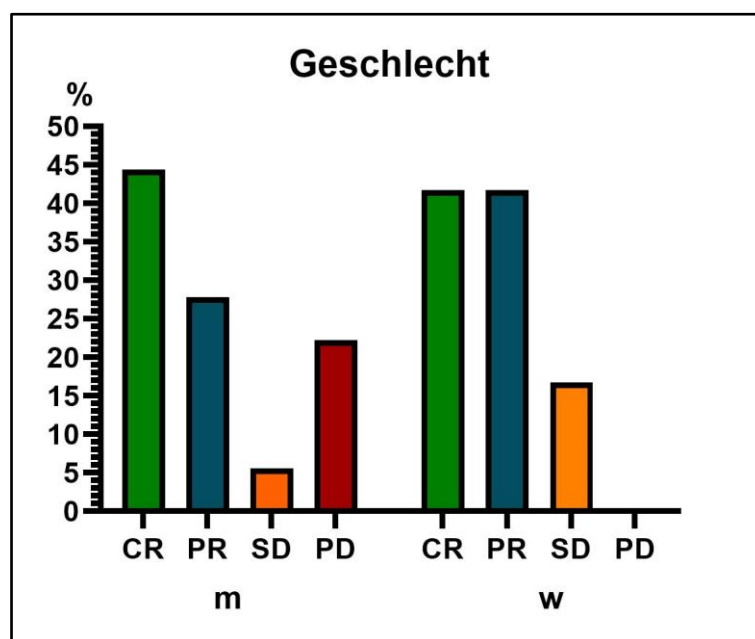


Abbildung 7: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Geschlecht.

Tabelle 8: Ansprechen in Bezug auf das Geschlecht.

| Ansprechen | N (% innerhalb des Geschlechts) |          |           |
|------------|---------------------------------|----------|-----------|
|            | Weiblich                        | Männlich | Gesamt    |
| CR         | 5 (41,7)                        | 8 (44,4) | 13 (43,3) |
| PR         | 5 (41,7)                        | 5 (27,8) | 10 (33,3) |
| SD         | 2 (16,7)                        | 1 (5,6)  | 3 (10)    |
| PD         | 0 (0)                           | 4 (22,2) | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 12 (100)                        | 18 (100) | 30 (100)  |

In Abbildung 7 und Tabelle 8 ist das Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Geschlecht dargestellt. Weibliche Patientinnen dieser Arbeit zeigten eine ORR von 83% (95% CI, 59 bis 100), was 10 von 12 Patientinnen entspricht. Davon hatten jeweils 5 Patientinnen eine komplette und partielle Remission (42%; 95% CI, 9 bis 74). 2 Patientinnen zeigten eine stabile Erkrankung (17%; 95% CI, 8 bis 41).

Männliche Patienten hatten eine ORR von 72% (95% CI, 49 bis 95). Das entspricht 13 Patienten. 8 Patienten hatten davon eine CR (44%; 95% CI, 19 bis 70), 5 Patienten eine PR (28%; 95% CI, 5 bis 51). 1 Patient zeigte eine stabile Erkrankung (6%; 95% CI, 0 bis 17) und 4 Patienten eine progressive Erkrankung (22%; 95% CI, 1 bis 43).

### 3.2.4 Therapieansprechen in Bezug auf den ECOG Status bei Lymphodepletion

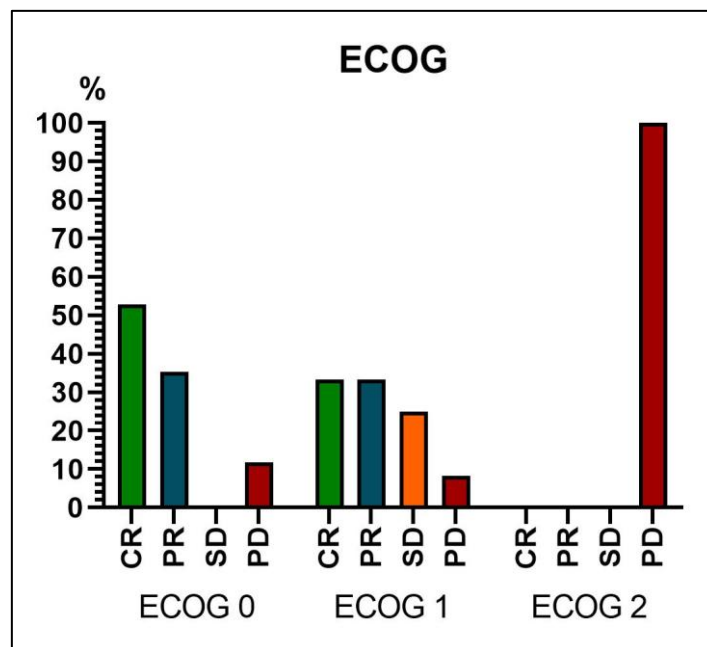


Abbildung 8: Ansprechen in Bezug auf den ECOG Status 0, 1 und 2 bei Lymphodepletion.

**Tabelle 9: Ansprechen in Bezug auf den ECOG Status.**

| Ansprechen | N (% innerhalb des ECOG Status) |          |         |
|------------|---------------------------------|----------|---------|
|            | ECOG 0                          | ECOG 1   | ECOG 2  |
| CR         | 9 (52,9)                        | 4 (33,3) | 0 (0)   |
| PR         | 6 (35,3)                        | 4 (33,3) | 0 (0)   |
| SD         | 0 (0)                           | 3 (25)   | 0 (0)   |
| PD         | 2 (11,8)                        | 1 (8,3)  | 1 (100) |
| Gesamt     | 17 (100)                        | 12 (100) | 1 (100) |

In Abbildung 8 und Tabelle 9 ist das Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf den ECOG Status bei Lymphodepletion dargestellt. 52,9 % (95% CI, 26 bis 79) der Patienten, die einen ECOG Status von 0 bei Lymphodepletion aufwiesen, zeigten eine CR. Das entspricht 9 Patienten. 35,3 % (6 Patienten) zeigten eine PR (95% CI, 10 bis 61) und 11,8 % (2 Patienten) eine PD (95% CI, 0 bis 29). Eine ORR zeigte sich somit bei 88,2% (95% CI, 71 bis 100) Patienten mit ECOG Status 0. Patienten, die vor CAR-T-Zelltherapie einen ECOG Status von 1 erhielten, zeigten zu 33,3% jeweils eine CR und eine PR (95% CI, 2 bis 65), also eine ORR von 66,7% (95% CI, 35 bis 98), zu 25 % eine SD (95% CI, 0 bis 54) und zu 8,3% eine PD (95% CI, 0 bis 27). Der Patient mit ECOG Status 2 bei Lymphodepletion zeigte eine PD (100%).

### 3.2.5 Therapieansprechen in Bezug auf vorausgehende HSCT

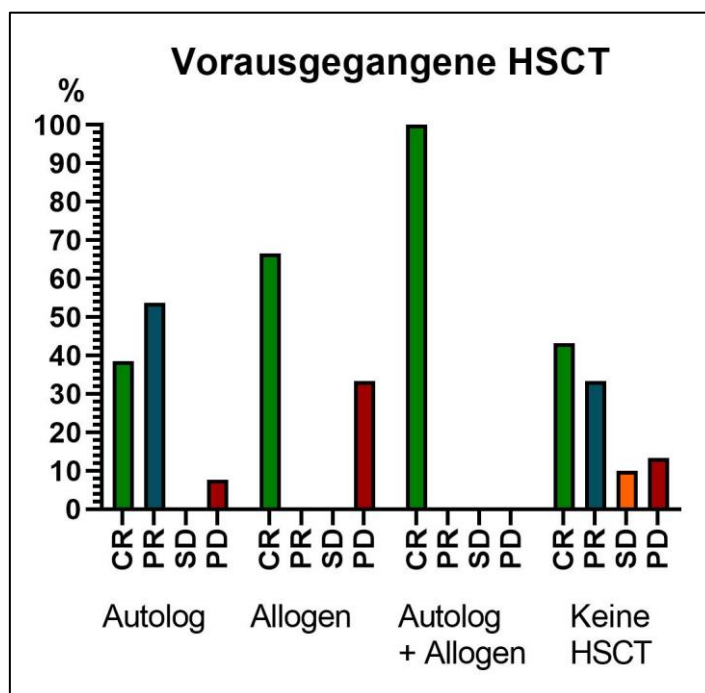


Abbildung 9: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf vorausgegangene Stammzelltransplantationen (HSCT).

Tabelle 10: Ansprechen in Bezug auf die vorherige HSCT.

| Ansprechen | N (% innerhalb der Stammzelltransplantation) |          |                   |          | Gesamt    |
|------------|--|----------|-------------------|----------|-----------|
|            | Autolog                                      | Allogen  | Autolog + Allogen | Keine    |           |
| CR         | 5 (38,5)                                     | 2 (66,6) | 1 (100)           | 5 (38,5) | 13 (43,3) |
| PR         | 7 (53,8)                                     | 0 (0)    | 0 (0)             | 3 (23,1) | 10 (33,3) |
| SD         | 0 (0)  | 0 (0)    | 0 (0)             | 3 (23,1) | 3 (10)    |
| PD         | 1 (7,7)                                      | 1 (33,3) | 0 (0)             | 2 (15,4) | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 13 (100)                                     | 3 (100)  | 1 (100)           | 13 (100) | 30 (100)  |

Für die Auswertung der ORR bei den Patienten mit unterschiedlicher vorausgehender Stammzelltransplantation wurden die Therapien des Patienten, der sowohl eine autologe als auch eine allogene Transplantation erhalten hat, aufgeteilt, sodass sich bei der Gesamtzahl der autolog transplantierten Patienten 14 Patienten und bei den allogenen Transplantierten 4 Patienten ergaben.



In Abbildung 9 und Tabelle 10 ist das Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf vorausgegangene Stammzelltransplantationen dargestellt. Die ORR der autolog transplantierten Patienten bei CAR-T-Zelltherapie betrug insgesamt 93% (95% CI, 77 bis 100). Das entspricht 13 von 14 Patienten. Davon erreichten 6 Patienten (43%; 95% CI, 13 bis 73) eine CR und 7 Patienten (50%; 95% CI, 20 bis 80). Ein Patient zeigte eine PD (7%; 95% CI, 8 bis 23).

Die Patienten, die eine allogene Transplantation vor CAR-T-Zelltherapie erhielten, zeigten eine ORR von 75% (95% CI, 0 bis 100), was 3 von 4 Patienten entspricht. Alle 3 Patienten erreichten dabei die komplette Remission. Ein Patient zeigte eine PD (25%; 95% CI, 0 bis 100).

Bei Patienten ohne vorausgehende Stammzelltransplantation wurde eine ORR von 62% (95% CI, 31 bis 92) erreicht. Das entspricht 8 von 13 Patienten. Davon hatten 5 Patienten eine CR (38%; 95% CI, 8 bis 69) und 3 Patienten eine PR (23%; 95% CI, 0 bis 50). 3 Patienten zeigten eine stabile Erkrankung (23%, 95% CI, 0 bis 50) und 2 Patienten eine progressive Erkrankung (15%; 95% CI, 0 bis 38).

### 3.2.6 Therapieansprechen in Bezug auf das CAR-T-Zell-Produkt

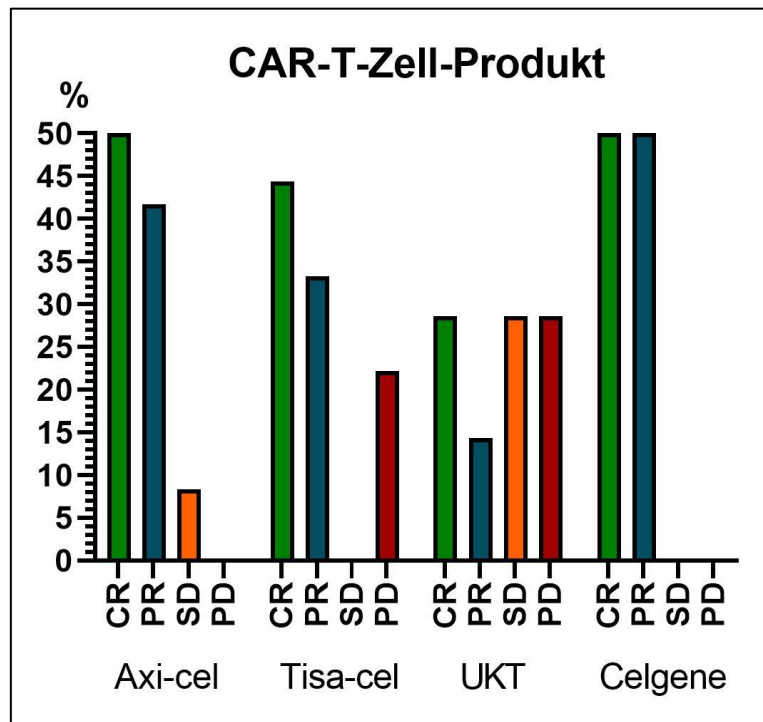


Abbildung 10: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das CAR-T-Zell-Produkt/ Manufacturing.

Tabelle 11: Ansprechen in Bezug auf das CAR-T-Zell-Produkt.

| Ansprechen | N (% innerhalb des Produkts) |          |          |         |           |
|------------|------------------------------|----------|----------|---------|-----------|
|            | Axi-cel                      | Tisa-cel | UKT      | Celgene | Gesamt    |
| CR         | 6 (50)                       | 4 (44,4) | 2 (28,6) | 1 (50)  | 13 (43,3) |
| PR         | 5 (41,7)                     | 3 (33,3) | 1 (14,3) | 1 (50)  | 10 (33,3) |
| SD         | 1 (8,3)                      | 0 (0)    | 2 (28,6) | 0 (0)   | 3 (10)    |
| PD         | 0 (0)                        | 2 (22,2) | 2 (28,6) | 0 (0)   | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 12 (100)                     | 9 (100)  | 7 (100)  | 2 (100) | 30 (100)  |

Abbildung 10 und Tabelle 11 zeigen die Ansprechrate der Patienten auf die verschiedenen CAR-T-Zell-Produkte. Die ORR bei Patienten mit CAR-T-Zell-Produkt *Axi-cel* beträgt 92% (95% CI, 73 bis 100). Das entspricht 11 von 12 Patienten. 50% zeigten eine CR (95% CI, 17 bis 83), was 6 von 12 Patienten entspricht und 42% eine PR (95% CI, 9 bis 74), was 5 von 12 Patienten

entspricht. Ein Patient zeigte eine stabile Erkrankung als das beste Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie mit dem Produkt *Axi-cel* (8%; 95% CI, 0 bis 27).

Patienten, die ein CAR-T-Zellprodukt *Tisa-cel* transfundiert bekamen, zeigten eine ORR von 78% (95% CI, 44 bis 100). Das entspricht 7 von 9 Patienten. Davon zeigten 4 Patienten eine CR (44%; 95% CI, 4 bis 85) und 3 Patienten eine PR (33%; 95% CI, 0 bis 72). 2 Patienten zeigten eine PD (22%; 95% CI, 0 bis 56).

Das Ansprechen in Form einer ORR der Patienten, die ein eigenhergestelltes CAR-T-Zell-Produkt des UKT erhielten, lag bei 43% (95% CI, 0 bis 92). Das entspricht 3 von 7 Patienten. Davon erreichten 2 Patienten eine komplette Remission (29%; 95% CI, 0 bis 74) und ein Patient eine partielle Remission (14%; 95% CI, 0 bis 49). Jeweils 2 Patienten zeigten eine stabile und eine progressive Erkrankung (29%; 95% CI 0 bis 74).

Das CAR-T-Zell-Produkt der Firma *Celgene* zeigte eine ORR von 100% (95% CI, 100 bis 100), was 2 von 2 Patienten entspricht. Jeweils ein Patient zeigte dabei eine CR und eine PR (50%; 95% CI, 0 bis 100).

### 3.2.7 Therapieansprechen in Bezug auf das Target Antigen

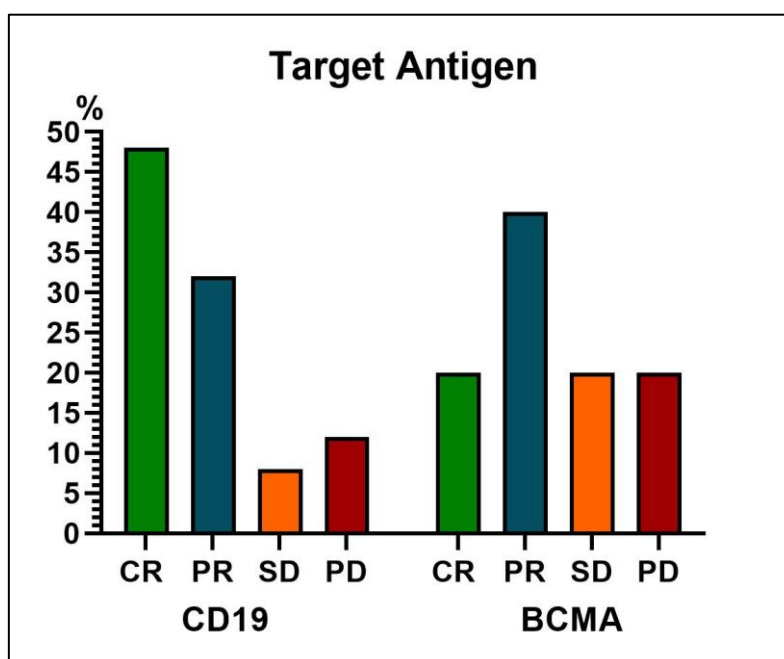


Abbildung 11: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Target Antigen.

Tabelle 12: Ansprechen in Bezug auf das Target Antigen.

| Ansprechen | N (% innerhalb des Target Antigens) |         |           |
|------------|-------------------------------------|---------|-----------|
|            | CD19                                | BCMA    | Gesamt    |
| CR         | 12 (48)                             | 1 (20)  | 13 (43,3) |
| PR         | 8 (32)                              | 2 (40)  | 10 (33,3) |
| SD         | 2 (8)                               | 1 (20)  | 3 (10)    |
| PD         | 3 (12)                              | 1 (20)  | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 25 (100)                            | 5 (100) | 30 (100)  |

In Abbildung 11 und Tabelle 12 ist das Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Target Antigen dargestellt. 25 Patienten erhielten CAR-T-Zellen transfundiert, die sich gegen das Oberflächenmolekül CD19 richteten. 20 dieser 25 Patienten zeigten nach CAR-T-Zell-Transfusion eine ORR (80%; 95% CI, 63 bis 97). Davon erreichten 12 Patienten eine CR (48%; 95% CI, 27 bis 69) und 8 Patienten eine PR (32%; 95% CI, 12 bis 52). 2 Patienten zeigten eine SD (8%; 95% CI, 0 bis 19) und 3 Patienten eine PD (12%; 95% CI 0 bis 26).

3 dieser 25 Patienten, erhielten eine duale Zielausrichtung auf die Oberflächenantigene CD19/CD22 durch eigenhergestellte CAR-T-Zell-Produkte. 2 dieser Patienten zeigten eine CR (67%), 1 Patient eine PR (33%).

3 der 5 Patienten, die gegen das BCMA gerichtete CAR-T-Zellen transfundiert bekamen, zeigten eine ORR (60%; 95% CI, 0 bis 100). Davon erreichte ein Patient eine CR (20%; 95% CI, 0 bis 76) und 2 Patienten eine PR (40%; 0 bis 100). Jeweils ein Patient zeigte eine SD und eine PD (20%; 95% CI, 0 bis 76).

### 3.2.8 Therapieansprechen in Bezug auf die Grunderkrankung

**Tabelle 13: Ansprechen in Bezug auf die Grunderkrankungen.** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), Multiples Myelom, ALL, B-CLL, Mantelzelllymphom (MZL), Plasmoblastisches Lymphom (PBL), Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL), Double-Hit B-Zell-Lymphom (DH-DLBCL), Triple-Hit B-Zell-Lymphom (TH-DLBCL).

| Ansprechen  | N (% innerhalb der Grunderkrankung) |            |            |            |            |            |            |            |            |
|-------------|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|             | DLBCL                               | MM         | PBL        | PMBCL      | MZL        | ALL        | B-CLL      | DH-DLBCL   | TH-DLBCL   |
| Zielantigen | CD19                                | BCMA       | CD19       | CD19       | CD19       | CD19       | CD19       | CD19       | CD19       |
| CR          | 8<br>(47,1)                         | 1<br>(20)  | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 2<br>(100) | 1<br>(100) | 1<br>(100) | 0<br>(0)   |
| PR          | 6<br>(35,3)                         | 2<br>(40)  | 0<br>(0)   | 1<br>(100) | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 1<br>(100) |
| SD          | 1<br>(5,9)                          | 1<br>(20)  | 1<br>(100) | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   |
| PD          | 2<br>(11,8)                         | 1<br>(20)  | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 1<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   | 0<br>(0)   |
| Gesamt      | 17<br>(100)                         | 5<br>(100) | 1<br>(100) | 1<br>(100) | 1<br>(100) | 2<br>(100) | 1<br>(100) | 1<br>(100) | 1<br>(100) |

In Tabelle 13 ist das Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Alter dargestellt. 14 von 17 Patienten mit DLBCL zeigten nach CAR-T-Zelltherapie eine ORR (82%; 95% CI, 62 bis 100). Davon hatten 8 Patienten eine komplette Remission (47%; 95% CI, 21 bis 74) und 6 Patienten eine partielle Remission (35%; 95% CI 10 bis 61). Ein Patient zeigte eine stabile Erkrankung

(6%; 95% CI, 0 bis 18) und zwei Patienten eine progressive Erkrankung nach CAR-T-Zelltherapie (12%; 95% CI, 0 bis 29).

3 von 5 Patienten mit einem Multiplen Myelom zeigten eine ORR auf die CAR-T-Zelltherapie von 60% (95% CI, 0 bis 100).

Der an plasmoblastischem Lymphom erkrankte Patient erlangte unter CAR-T-Zelltherapie ein Ansprechen in Form einer SD, die Patienten mit PMBCL und TH-DLBCL jeweils eine partielle Remission, der Patient mit Mantelzelllymphom eine PD und die an einer B-CLL und einem DH-DLBCL erkrankten Patienten jeweils eine komplette Remission.

Die zwei an akuter lymphatischer Leukämie erkrankten Patienten zeigten beide eine komplette Remission als das beste Ansprechen nach CAR-T-Zelltherapie.

### 3.3 Toxizitäten/ Nebenwirkungen

#### 3.3.1 Zytopenien

##### 3.3.1.1 Neutropenie

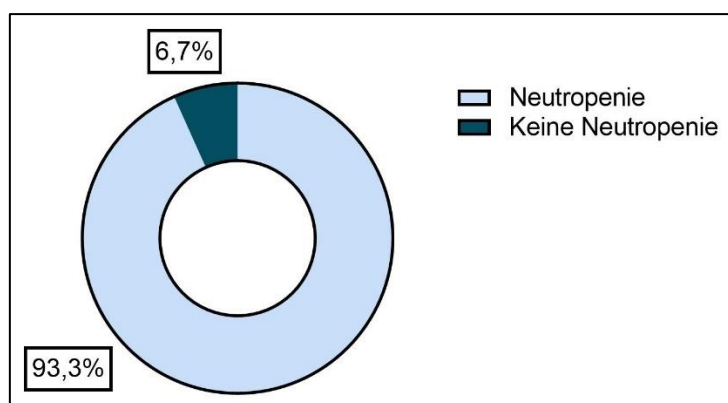
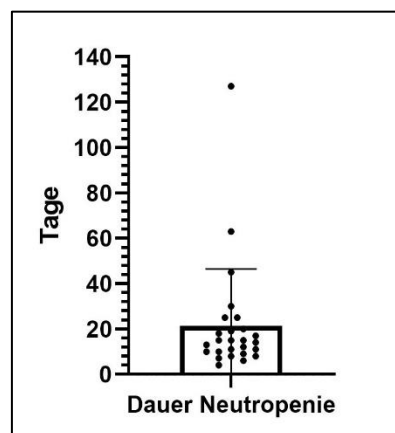


Abbildung 12: Häufigkeit des Auftretens einer Neutropenie nach CAR-T-Zelltherapie.

In Abbildung 12 ist die Häufigkeit des Auftretens einer Neutropenie nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. 28 der 30 Patienten (93,3%; 95% CI, 84 bis 100) entwickelten eine Neutropenie nach CAR-T-Zellgabe, 2 dieser 28 Patienten (7%; 95% CI, 0 bis 16) regenerierten nicht und blieben neutropen im Zeitraum der

Datensammlung dieser Arbeit. Bei 26 Patienten (87%; 95% CI, 74 bis 100) war die Neutropenie reversibel.

Die ORR bei Patienten mit einer Neutropenie betrug 75% (95% CI, 58 bis 92). Das entspricht 21 Patienten. Davon hatten 11 Patienten eine CR (39%; 95% CI, 20 bis 59) und 10 Patienten eine PR (36%; 95% CI, 17 bis 55). 4 der 28 Patienten, die eine Neutropenie aufwiesen, zeigten eine SD (11%; 95% CI, 0 bis 23) und 3 Patienten eine PD (14%; 95% CI, 0 bis 28).



**Abbildung 13: Dauer der Neutropenie nach CAR-T-Zelltherapie in Tagen** (Mittelwert 21,42 Tage mit SD 25,02 Tage; Median 14,50 Tage, Spannweite (Range) 123 Tage).

In Abbildung 13 ist die Dauer der Neutropenie nach CAR-T-Zell-Infusion dargestellt. Der Median der Dauer der Neutropenie bei Patienten, deren Neutropenie regenerierte (n=26), betrug 14,50 Tage, der Mittelwert lag bei 21,42 Tagen (Standardabweichung 25,02 Tage). Die 25. Perzentile lag bei 9,75 Tagen und die 75. Perzentile bei 21,25 Tagen. Die Spannweite (Range) betrug 123 Tage. 20 Patienten (67%) erholten sich von ihrer Neutropenie nach CAR-T-Zellgabe innerhalb der ersten 20 Tage, 2 wiesen nie eine Neutropenie auf. 8 Patienten (27%; 95% CI, 10 bis 43) zeigten eine prolongierte Neutropenie ( $\geq 21$  Tage).

16 der insgesamt 30 Patienten erhielten G-CSF (53%; 95% CI, 33 bis 70). Jeder von ihnen zeigte eine Neutropenie nach CAR-T-Zell-Gabe, 6 der 16 mit G-CSF

behandelten Patienten zeigten eine prolongierte Neutropenie. Somit erhielten 12 (43%) der Patienten, die eine Neutropenie (n=28) zeigten, kein G-CSF.

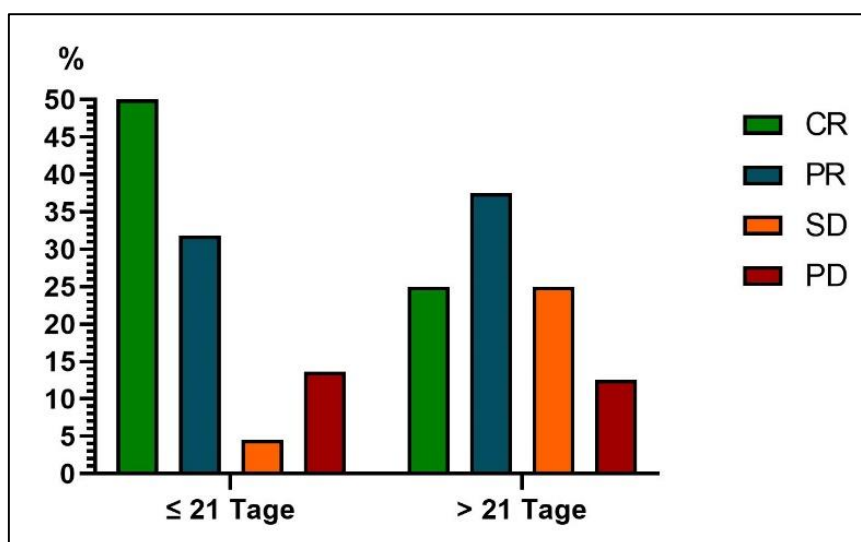


Abbildung 14: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf die Dauer der Neutropenie.

Tabelle 14: Ansprechen in Bezug auf die Dauer der Neutropenie.

| Ansprechen | N (% innerhalb der Neutropenedauer) |           |           |
|------------|-------------------------------------|-----------|-----------|
|            | < 21 Tage                           | ≥ 21 Tage | Gesamt    |
| CR         | 11 (50)                             | 2 (25)    | 13 (43,3) |
| PR         | 7 (31,8)                            | 3 (37,5)  | 10 (33,3) |
| SD         | 1 (4,5)                             | 2 (25)    | 3 (10)    |
| PD         | 3 (13,6)                            | 1 (12,5)  | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 22 (100)                            | 8 (100)   | 30 (100)  |

In Abbildung 14 und Tabelle 14 ist das Ansprechen der Patienten in Bezug auf ihre Neutropenedauer dargestellt. Die ORR der Patienten, deren Neutropenedauer unter 21 Tagen lag, betrug 82% (95% CI, 64 bis 99). Das entspricht 18 von 22 Patienten. Davon erreichten 11 Patienten eine CR (50%; 95% CI, 27 bis 73) und 7 Patienten eine PR (32%; 95% CI, 11 bis 53). Ein Patient zeigte eine stabile Erkrankung nach CAR-T-Zellgabe (5%; 95% CI, 0 bis 14) und 3 Patienten zeigten eine PD (14%; 95% CI, 0 bis 29).



Patienten mit einer prolongierten Neutropenie nach CAR-T-Zelltherapie erreichten eine ORR von 63% (95% CI, 19 bis 100). Das entspricht 5 von 8 Patienten. 2 Patienten zeigten eine CR (25%; 95% CI, 0 bis 64), 3 Patienten eine PR (38%; 95% CI, 0 bis 81), 2 Patienten eine SD (25%; 95% CI, 0 bis 64) und 1 Patient eine PD (13%; 95% CI, 0 bis 42).

### 3.3.1.2 Thrombozytopenie

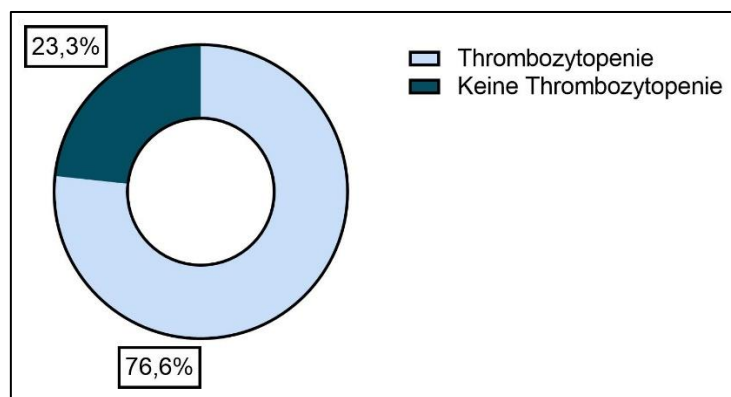


Abbildung 15: Häufigkeit des Auftretens einer Thrombozytopenie nach CAR-T-Zelltherapie.

In Abbildung 15 ist die Häufigkeit des Auftretens einer Thrombozytopenie nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. Bei 23 der 30 Patienten (77%; 95% CI, 61 bis 93) zeigte sich eine Thrombozytopenie nach CAR-T-Zellgabe. Bei 22 Patienten (73%; 95% CI, 57 bis 90) war die Thrombozytopenie reversibel. 14 der 30 Patienten (47%; 95% CI, 30 bis 63) erhielten nach Transfusion Thrombozytensubstitutionen in Form von Pool-Thrombozytenkonzentraten (PTK). Kein Patient erhielt Thrombopoietin zur Thrombozytenstimulation.

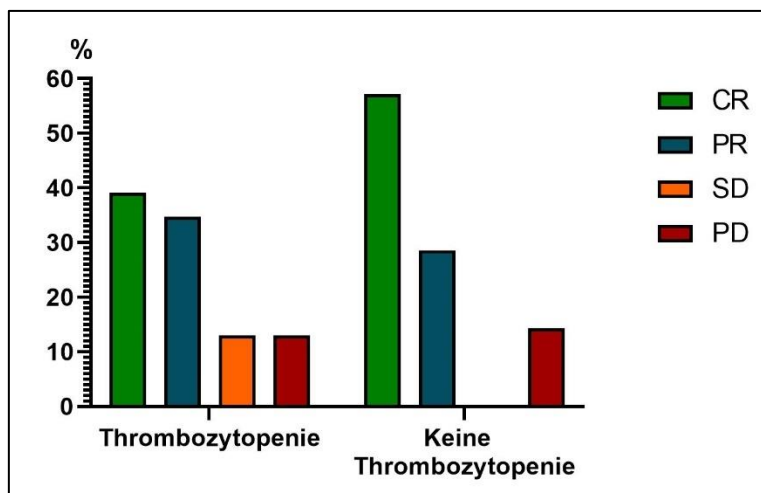


Abbildung 16: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Auftreten einer Thrombozytopenie.

Tabelle 15: Ansprechen in Bezug auf das Auftreten einer Thrombozytopenie.

| Ansprechen | N (% innerhalb des Auftretens einer Thrombozytopenie) |                        |           |
|------------|---|------------------------|-----------|
|            | Thrombozytopenie                                      | Keine Thrombozytopenie | Gesamt    |
| CR         | 9 (39,1)  | 4 (57,1)               | 13 (43,3) |
| PR         | 8 (34,8)  | 2 (28,6)               | 10 (33,3) |
| SD         | 3 (13)  | 0 (0)                  | 3 (10)    |
| PD         | 3 (13)  | 1 (14,3)               | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 23 (100)  | 7 (100)                | 30 (100)  |

In Abbildung 16 und Tabelle 15 ist das Ansprechen der Patienten in Bezug auf das Auftreten einer Thrombozytopenie dargestellt. Die ORR der Patienten, die eine Thrombozytopenie nach CAR-T-Zelltherapie aufwiesen, betrug 74% (95% CI, 54 bis 93). Das entspricht 17 von 23 Patienten. Davon erreichten 9 Patienten eine CR (39%; 95% CI, 18 bis 61) und 8 Patienten eine PR (35%; 95% CI, 14 bis 56). 3 Patienten zeigten jeweils eine stabile Erkrankung nach CAR-T-Zellgabe (13%; 95% CI, 0 bis 28) und eine PD (13%; 95% CI, 0 bis 28).

Patienten, die keine Thrombozytopenie nach CAR-T-Zelltherapie entwickelten, erreichten eine ORR von 86% (95% CI, 51 bis 100). Das entspricht 4 von 7 Patienten. 4 Patienten zeigten eine CR (57%; 95% CI, 8 bis 100), 2 Patienten

eine PR (29%; 95% CI, 0 bis 74) und ein Patient eine PD (14%; 95% CI, 0 bis 49).

### 3.3.2 Toxizitäten nach CAR-T-Zelltherapie

Tabelle 16: Toxizitäten nach CAR-T-Zell-Infusion

| Toxizitäten | N (%)     |         |          |          |         | Gesamt      |
|-------------|-----------|---------|----------|----------|---------|-------------|
|             | Grad 0    | Grad 1  | Grad 2   | Grad 3   | Grad 4  |             |
| CRS         | 6 (20)    | 12 (40) | 7 (23,3) | 4 (13,3) | 1 (3,3) | 24/30 (80)  |
| ICANS       | 23 (76,7) | 2 (6,7) | 2 (6,7)  | 1 (3,3)  | 2 (6,7) | 7/30 (23,3) |

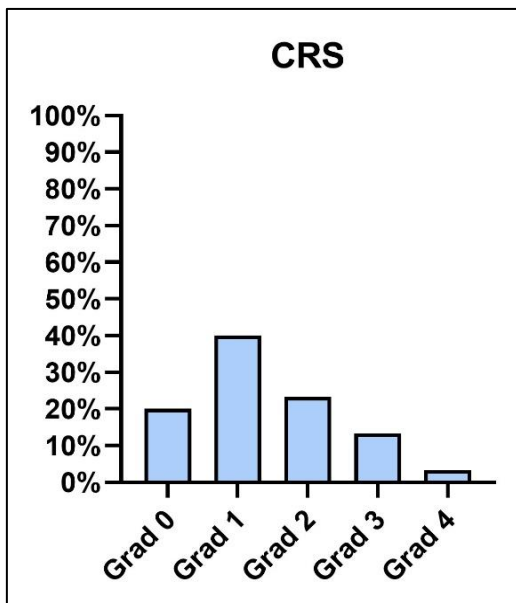


Abbildung 17: Einteilung des CRS nach Lee et al (ASTCT, 2019).

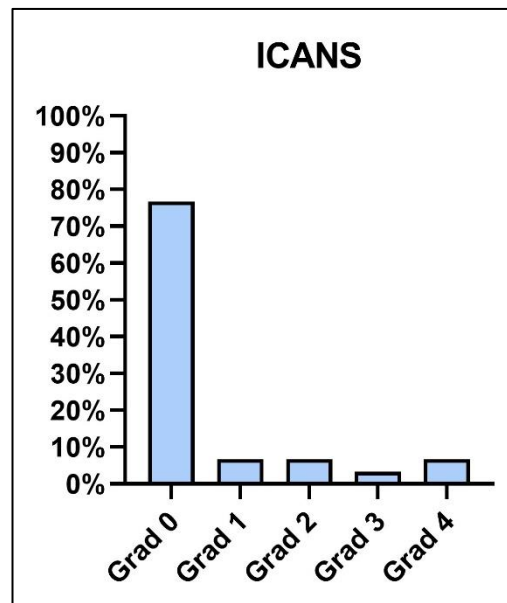


Abbildung 18: Einteilung des ICANS nach Lee et al (ASTCT, 2019).

In Tabelle 16 und Abbildung 17 und 18 ist das Auftreten der Toxizitätssyndrome CRS und ICANS, aufgeteilt in Grad 0 bis 4, dargestellt. 24 Patienten entwickelten ein CRS (80%; 95% CI, 65 bis 95), davon zeigten 12 Patienten (40%; 95% CI, 21 bis 59) ein Grad 1 Syndrom, 7 Patienten (23%; 95% CI, 7 bis 39) ein Grad 2, 4

Patienten ein Grad 3 (13%; 95% CI, 0 bis 26) und ein Patient ein Grad 4 (3 %; 95% CI, 3 bis 10) Syndrom (Abbildung 17).

Eine Neurotoxizität in Form eines ICANS wurde bei 7 Patienten beobachtet (23%; 95% CI, 7 bis 39). Davon hatten jeweils 2 Patienten (7%; 95% CI, 3 bis 16) ein Grad 1, Grad 2 und Grad 4 Syndrom und ein Patient (3%; 95% CI, 3 bis 10) ein Grad 3 Syndrom (Abbildung 18).

### 3.3.3 Toxizitäten in Bezug auf das Ansprechen und die Produkte

#### 3.3.3.1 CRS in Bezug auf das Ansprechen

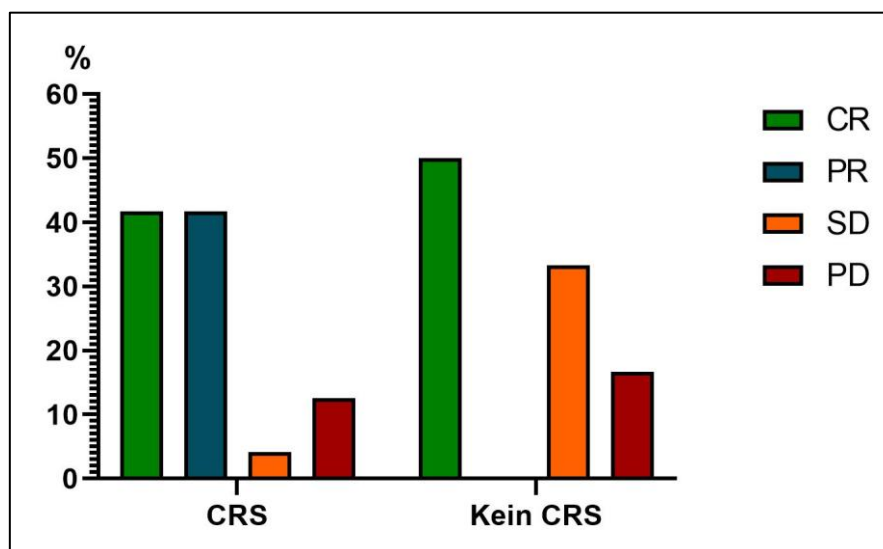


Abbildung 19: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Auftreten eines CRS.

Tabelle 17: Ansprechen bezogen auf das Auftreten eines CRS.

| Ansprechen | N (% innerhalb des Auftretens eines CRS) |          |           |
|------------|--|----------|-----------|
|            | CRS                                      | Kein CRS | Gesamt    |
| CR         | 10 (41,7)                                | 3 (50)   | 13 (43,3) |
| PR         | 10 (41,7)                                | 0 (0)    | 10 (33,3) |
| SD         | 1 (4,2)                                  | 2 (33,3) | 3 (10)    |
| PD         | 3 (12,5)                                 | 1 (16,7) | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 24 (100)                                 | 6 (100)  | 30 (100)  |

In Abbildung 19 und Tabelle 17 ist das Ansprechen der Patienten in Bezug auf das Auftreten eines CRS nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. Patienten, die nach CAR-T-Zellgabe ein CRS entwickelten, zeigten eine ORR von 83% (95% CI, 67 bis 99). Das entspricht 20 von 24 Patienten. 10 Patienten entwickelten jeweils eine CR und eine PR (42%; 95% CI, 20 bis 63). Ein Patient zeigte eine SD (4%; 95% CI, 0 bis 13) und 3 Patienten eine PD (13%; 95% CI, 0 bis 27).

Die ORR bei Patienten ohne Entwicklung eines CRS betrug 50% (95% CI, 0 bis 100). Das entspricht 3 von 6 Patienten, davon erreichten alle eine CR. 2 Patienten zeigten eine SD (33%; 95% CI, 0 bis 88) und ein Patient eine PD (17%; 95% CI, 0 bis 60).

Tabelle 18 zeigt das Ansprechen der Patienten in Bezug auf das CRS Grading.

**Tabelle 18: Ansprechen aufgeteilt nach CRS Grading.**

| Ansprechen | CRS Grad |          |          |        |
|------------|----------|----------|----------|--------|
|            | 1        | 2        | 3        | 4      |
| CR         | 4 (30,8) | 4 (30,8) | 2 (15,4) | 0 (0)  |
| PR         | 7 (70)   | 1 (10)   | 1 (10)   | 1 (10) |
| SD         | 1 (33,3) | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)  |
| PR         | 0 (0)    | 2 (50)   | 1 (25)   | 0 (0)  |

### 3.3.3.2 ICANS

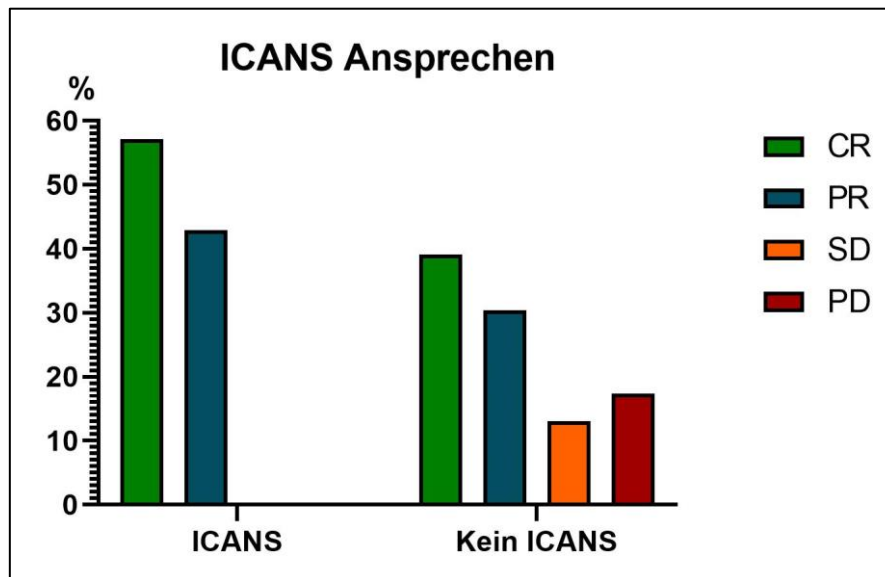


Abbildung 20: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Auftreten eines ICANS.

Tabelle 19: Ansprechen bezogen auf das Auftreten eines ICANS.

| Ansprechen | N (% innerhalb des Auftretens eines ICANS) |            |           |
|------------|--|------------|-----------|
|            | ICANS                                      | Kein ICANS | Gesamt    |
| CR         | 4 (57,1)                                   | 9 (39,1)   | 13 (43,3) |
| PR         | 3 (42,9)                                   | 7 (30,4)   | 10 (33,3) |
| SD         | 0 (0)                                      | 3 (13)     | 3 (10)    |
| PD         | 0 (0)                                      | 4 (17,4)   | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 7 (100)                                    | 23 (100)   | 30 (100)  |

In Abbildung 20 und Tabelle 19 ist das Ansprechen der Patienten in Bezug auf das Auftreten eines ICANS nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. Die ORR bei Patienten, die nach CAR-T-Zelltherapie eine Neurotoxizität in Form eines ICANS entwickelten, betrug 100% (95% CI, 100 bis 100), also 7 von 7 Patienten. Dabei hatten 4 Patienten eine CR (57%; 95% CI, 8 bis 100) und 3 Patienten eine PR (43%; 95% CI, 0 bis 93).

Patienten, die kein ICANS entwickelten, zeigten eine ORR von 70% (95% CI, 49 bis 90), was 16 von 23 Patienten entspricht. 9 Patienten erreichten eine CR (39%; 95% CI, 18 bis 61), 7 Patienten eine PR (30%; 95% CI, 10 bis 51), 3 Patienten

eine SD (13%; 95% CI, 0 bis 28) und 4 Patienten eine PD (17%; 95% CI, 0 bis 34).

Tabelle 20 zeigt das Ansprechen der Patienten in Bezug auf das ICANS Grading.

**Tabelle 20: Ansprechen aufgeteilt nach ICANS Grading.**

|    | ICANS Grad |         |         |         |
|----|------------|---------|---------|---------|
|    | 1          | 2       | 3       | 4       |
| CR | 1 (7,7)    | 1 (7,7) | 1 (7,7) | 1 (7,7) |
| PR | 1 (10)     | 0 (0)   | 1 (10)  | 1 (10)  |
| SD | 0 (0)      | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)   |
| PR | 0 (0)      | 0 (0)   | 0 (0)   | 0 (0)   |

### 3.3.3.3 CRS und ICANS in Bezug auf das CAR-T-Zell-Produkt

**Tabelle 21: CAR-T-Zell-Produkt bezogen auf das Auftreten eines CRS und ICANS.**

| Produkt              | CRS       | ICANS    |
|----------------------|-----------|----------|
| Axi-cel              | 11 (91,7) | 5 (41,7) |
| Tisa-cel             | 8 (88,9)  | 1 (11,1) |
| Eigenherstellung UKT | 3 (42,9)  | 1 (14,3) |
| Celgene              | 2 (100)   | 0 (0)    |

**Tabelle 22: CAR-T-Zell-Produkt bezogen auf das CRS und ICANS Grading.**

| Produkt  | CRS Grad |          |          |         | ICANS Grad |          |         |          |
|----------|----------|----------|----------|---------|------------|----------|---------|----------|
|          | 1        | 2        | 3        | 4       | 1          | 2        | 3       | 4        |
| Axi-cel  | 7 (58,3) | 2 (16,7) | 1 (8,3)  | 1 (8,3) | 1 (8,3)    | 1 (8,3)  | 1 (8,3) | 2 (16,7) |
| Tisa-cel | 3 (33,3) | 4 (44,4) | 1 (11,1) | 0 (0)   | 0 (0)      | 1 (11,1) | 0 (0)   | 0 (0)    |
| UKT      | 1 (14,3) | 0 (0)    | 2 (28,6) | 0 (0)   | 1 (14,3)   | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)    |
| Celgene  | 1 (50)   | 1 (50)   | 0 (0)    | 0 (0)   | 2 (100)    | 0 (0)    | 0 (0)   | 0 (0)    |

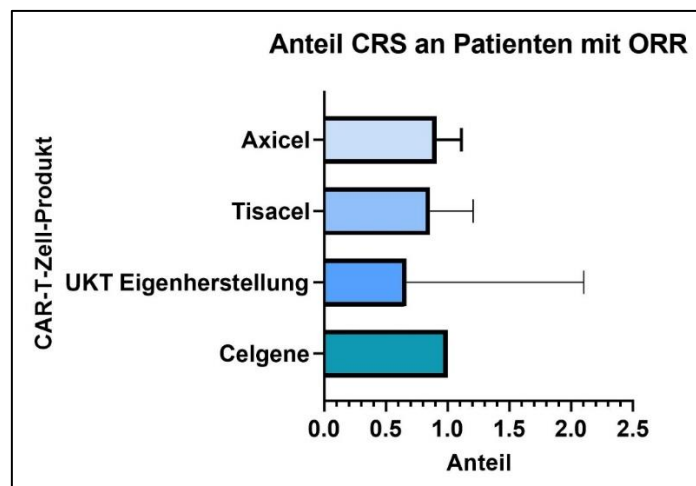


Abbildung 21: Entwicklung eines CRS bei Patienten mit ORR (Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall).

In Tabelle 21 sind die Häufigkeiten von CRS und ICANS bezogen auf das CAR-T-Zell-Produkt dargestellt. Tabelle 22 zeigt die gleiche Aufteilung unterteilt in das CRS Grading und ICANS Grading. In Abbildung 21 ist die Häufigkeit der Entwicklung eines CRS bei Patienten, die eine ORR nach CAR-T-Zelltherapie zeigten, dargestellt.

91,7% der Patienten, die das CAR-T-Zell-Produkt *Axi-cel* bekamen, entwickelten ein CRS, davon 75% Grad 1 und 2 und 8,3% Grad 4. Dies entspricht 11 von 12 Patienten (95% CI, 73 bis 100). Eine ORR hatten ebenfalls 11 von 12 Patienten (91,7%; 95% CI, 73 bis 100) mit dem CAR-T-Zell-Produkt *Axi-cel*. Diese 11 Patienten stimmen nicht genau überein: Der Patient, der kein CRS entwickelte, zeigte eine CR als bestes Ansprechen nach CAR-T-Zelltherapie, also entwickelten 10 von 11 Patienten (90,9%) mit einer ORR ein CRS (Abbildung 21).

8 von 9 Patienten, denen das CAR-T-Zell-Produkt *Tisa-cel* transfundiert wurde, entwickelten ein CRS (89%; 95% CI, 63 bis 100). Die ORR bei diesem CAR-T-Zellprodukt betrug 78%, also 7 von 9 Patienten (95% CI, 44 bis 100). Hier zeigt sich ebenfalls keine komplette Übereinstimmung: Der Patient ohne Entwicklung eines CRS zeigt ebenfalls eine CR als bestes Ansprechen nach CAR-T-Zelltherapie. Es entwickelten somit 6 von 7 Patienten (85,7%) mit einer ORR ein CRS (Abbildung 21).



43% der Patienten mit einem CAR-T-Zell-Produkt von *Miltenyi/ UKT* entwickelten ein CRS (95% CI, 0 bis 92). Das entspricht 3 von 7 Patienten. Die ORR lag ebenfalls bei 43% (95% CI, 0 bis 92). 3 der 4 Patienten, die kein CRS entwickelten, zeigten keine ORR. 2 von diesen 3 Patienten zeigten eine SD, 1 Patient eine PD. 2 von 3 Patienten (66,7%) mit einer ORR entwickelten ein CRS (Abbildung 21).

2 von 2 Patienten mit einem CAR-T-Zell-Produkt von *Celgene* (100%; 95% CI, 100 bis 100) entwickelten ein CRS, die ORR betrug ebenfalls 100%.

### 3.3.4 Infektiöse Komplikationen Grad > 2

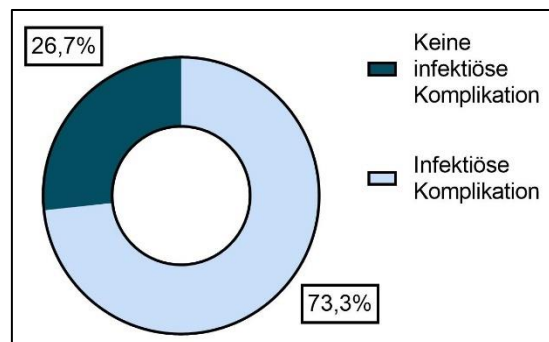


Abbildung 22: Häufigkeit des Auftretens einer infektiösen Komplikation nach CAR-T-Zelltherapie.

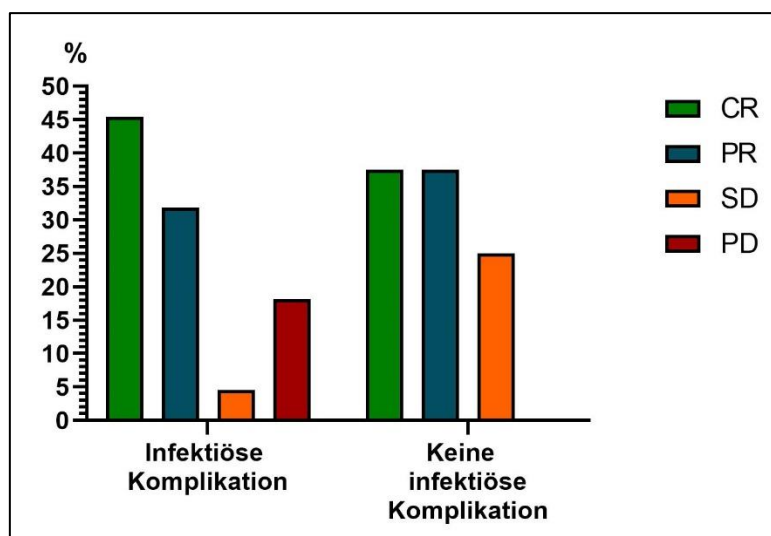


Abbildung 23: Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf das Auftreten einer infektiösen Komplikation nach der CAR-T-Zell-Transfusion.

**Tabelle 23: Ansprechen in Bezug auf das Auftreten einer infektiösen Komplikation.**

| Ansprechen | N (% innerhalb des Auftretens einer infektiösen Komplikation) |                                  |           |
|------------|---|----------------------------------|-----------|
|            | Infektiöse Komplikation<br>(Grad >2)                          | Keine infektiöse<br>Komplikation | Gesamt    |
| CR         | 10 (45,5)   | 3 (37,5)                         | 13 (43,3) |
| PR         | 7 (31,8)  | 3 (37,5)                         | 10 (33,3) |
| SD         | 1 (4,5)   | 2 (25)                           | 3 (10)    |
| PD         | 4 (18,2)  | 0 (0)                            | 4 (13,3)  |
| Gesamt     | 22 (100)  | 8 (100)                          | 30 (100)  |

In Abbildung 22 ist die Häufigkeit einer infektiösen Komplikation nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. Abbildung 23 zeigt das Ansprechen der Patienten bezogen auf das Auftreten einer infektiösen Komplikation. Patienten, die eine infektiöse Komplikation, definiert als Infektion Grad > 2, nach CAR-T-Zelltherapie entwickelten, zeigten eine ORR von 77% (95% CI, 58 bis 96), was 17 von 22 Patienten entspricht. Davon erreichten 10 Patienten eine CR (45%; 95% CI, 23 bis 68) und 7 Patienten eine PR (32%; 95% CI, 11 bis 53). Ein Patient zeigte eine SD (5%; 95% CI, 5 bis 14) und 4 Patienten eine PD (18%; 95% CI, 1 bis 36).

Die ORR bei Patienten ohne infektiöse Komplikation betrug 75% (95% CI, 36 bis 100), was 6 von 8 Patienten entspricht. Jeweils 3 Patienten erreichten dabei eine CR und eine PR (38%; 95% CI, 0 bis 81) und 2 Patienten eine SD (25%; 95% CI, 0 bis 64).

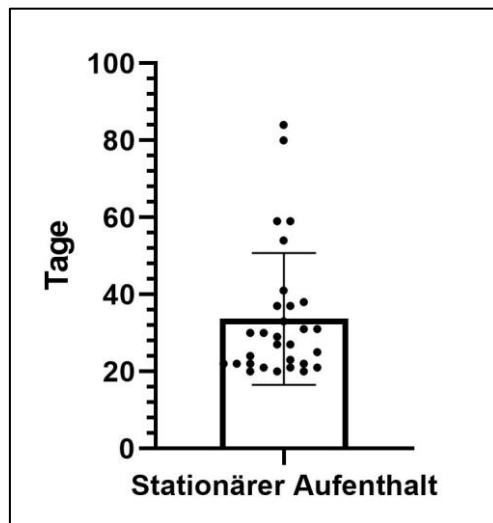
### **3.3.5 Non-Relapse Mortality (NRM)**

In unserer Kohorte gab es keinen nachgewiesenen Todesfall, ausgelöst durch eine Toxizität nach CAR-T-Zelltherapie. Die NRM betrug somit 0%.

### **3.3.6 Dauer des stationären Aufenthalts**

Die Dauer des stationären Aufenthalts bei CAR-T-Zelltherapie betrug im Durchschnitt 33,7 Tage, der Median lag bei 28 Tagen. Die Standardabweichung

lag bei 17,11 Tagen, die Spannweite (Range) bei 64 Tagen, die 25. Perzentile bei 22 Tagen und die 75. Perzentile bei 37,25 Tagen (Abbildung 24).



**Abbildung 24: Dauer des stationären Aufenthalts (Mittelwert mit Standardabweichung);** Mittelwert: 33,7 Tage; Median: 28 Tage; Standardabweichung 17,11 Tage; Spannweite (Range) 64 Tage; 25. Perzentile 22 Tage; 75. Perzentile 37,25 Tage.

### 3.3.7 Verstorbene Patienten nach CAR-T-Zelltherapie

Insgesamt verstarben in dieser Kohorte 8 von 30 Patienten (26,7%) innerhalb des beobachteten Zeitraums nach CAR-T-Zelltherapie. Tabelle 24 zeigt die Charakteristika dieser Patienten und die beschriebenen Todesursachen aus den jeweiligen Arztbriefen. Jeder dieser Patienten erlitt zunächst ein Rezidiv nach CAR-T-Zelltherapie. Bei 6 dieser 8 Patienten (75%) wurden Infektionen nachgewiesen. 4 dieser 8 Patienten (50%) zeigten eine infektiöse Komplikation Grad > 2. 3 Patienten (37,5%) zeigten als bestes Ansprechen nach CAR-T-Zelltherapie eine partielle Remission, 2 Patienten (25%) eine stabile Erkrankung und 3 Patienten (37,5%) eine progressive Erkrankung.

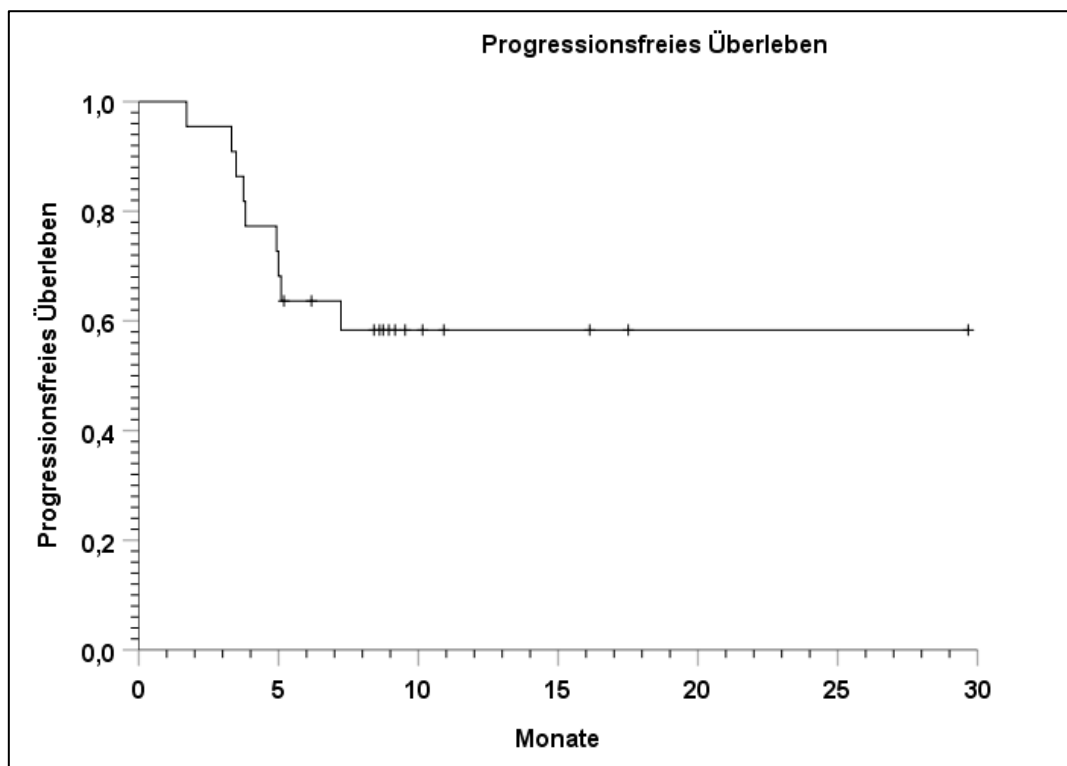
**Tabelle 24: Todesursachen der verstorbenen Patienten nach CAR-T-Zell-Therapie.**

| UPN  | Tage bis Tod | Alter (bei CAR-T)/ Geschlecht | ECOG | IPI | Vorausgegangen<br>HSCT | CAR-T-Zell-Produkt | CRS Grad | ICANS Grad | Nachweis Infektion   | Todesursache   |
|------|--------------|-------------------------------|------|-----|------------------------|--------------------|----------|------------|--|--|
| 8291 | 55           | 34/ w                         | 1    | 4   | -                      | UKT                | 0        | 0          | Rektalabstrich Klebsiellen und E. coli (3 MRGN)  | AZ-Verschlechterung mit Erbrechen und subfebrilen Temperaturen nach Progress   |
| 6525 | 519          | 53/ w                         | 0    |     | Autolog                | Celgene            | 1        | 0          | Nachweis Pseudomonas aeruginosa  | Septischer Schock, vasomotorisches Versagen nach Progress  |
| 7611 | 30           | 45/ w                         | 1    |     | -                      | UKT                | 0        | 0          | -  | Infiltration MM, keine residuelle Hämatopoese  |
| 8324 | 216          | 46/ m                         | 1    | 4   | -                      | Tisacel            | 2        | 0          | Pilzpneumonie  | Idiopathisches Pneumoniesyndrom und Schock nach Progress   |
| 8374 | 195          | 65/ m                         | 1    | 3   | Autolog                | Axixel             | 1        | 0          | Nachweis von EBV, E. coli, Staphylococcus epidermidis                                  | Rhabdomyolyse, Leukenzephalopathie nach Progress, Leberversagen, Dialysepflicht, toxische Demyelinisierung im Hirnstamm, DD: GvHD, Multiorganversagen mit pulmonaler Blutung |
| 8423 | 41           | 56/ m                         | 0    |     | Autolog                | UKT                | 1        | 0          | -  | Palliatives Konzept nach Progress, progrediente Nierenwerte mit progredientem Sauerstoffbedarf   |
| 7985 | 73           | 57/ w                         | 0    |     | Autolog                | UKT                | 1        | 0          | Serratia marcescens, Klebsiella oxytoca, Candida albicans in Rachenabstrich und Sputum | Respiratorische Insuffizienz durch Tumorprogress an Hauptbronchus  |
| 8247 | 28           | 61/ m                         | 2    |     | Allogen                | UKT                | 1        | 0          | Sepsis mit Candida albicans  | Pulmonale Mykose, Capillary Leak Syndrome, respiratorische Insuffizienz  |

### 3.4 Überleben

Das mediane Follow-Up der Patienten *alive* lag bei 17,05 Monaten. In der Auswertung der Kaplan-Meier Kurven zum Überleben werden deshalb die 12-Monate-Schätzer in der Auswertung angegeben.

#### 3.4.1 Progressionsfreies Überleben



| Monate           | 0  | 2  | 4  | 6  | 8  | 10 | 20 |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk | 29 | 24 | 18 | 14 | 11 | 5  | 1  |

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben, Tabelle: Patients at risk.

In Abbildung 25 ist das progressionsfreie Überleben nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten *alive* wurde

nicht erreicht (weniger als 50% der Überlebenden zeigten einen Progress). Die 75. Perzentile betrug 4,93 Monate.

Die progressionsfreie Überlebensrate (PFS Rate) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,05 Monaten lag bei 58,3%. Das progressionsfreie Überleben der Patienten *alive* lag bei 12 Monaten ebenfalls bei 58,3%.

### 3.4.1.1 Progressionsfreies Überleben (Geschlecht)

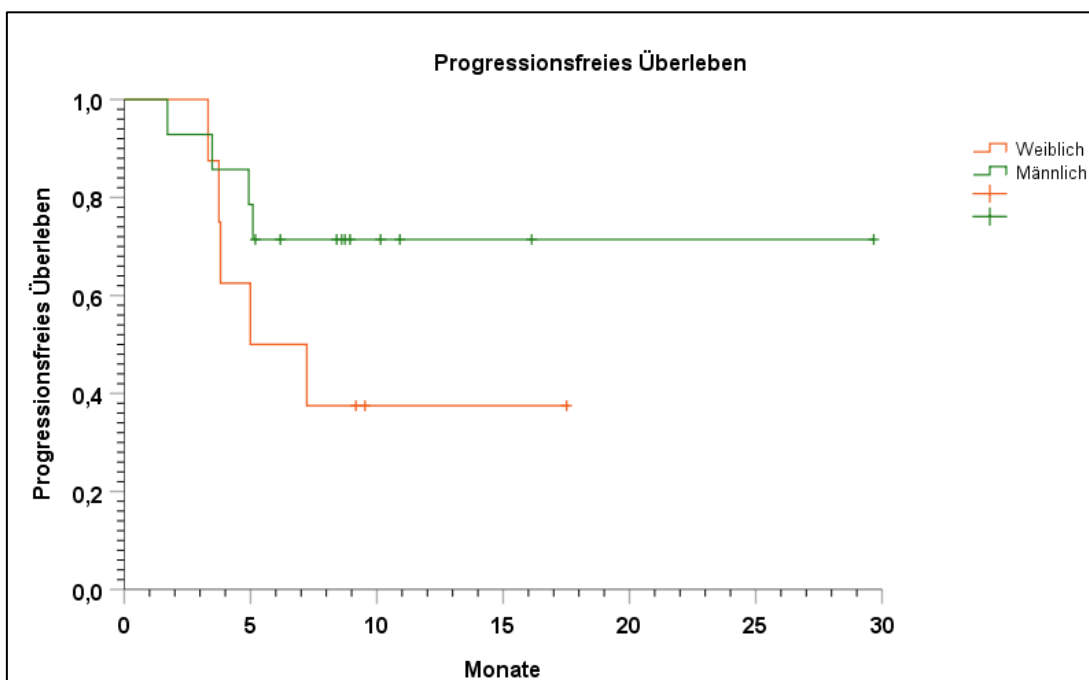


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben, aufgeteilt nach Geschlecht

In Abbildung 26 ist das progressionsfreie Überleben in Bezug auf das Geschlecht dargestellt. Bei weiblichen Patientinnen lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,99 Monaten und die 75. Perzentile bei 3,74 Monaten. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer wurde bei männlichen Patienten nicht erreicht, die 75. Perzentile betrug 5,09 Monate.

Die progressionsfreie Überlebensrate (PFS Rate) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,05 Monaten lag bei Frauen bei 37,5% und bei Männern bei 71,4%.

Das progressionsfreie Überleben der Patienten *alive* lag bei 12 Monaten ebenfalls bei Frauen bei 37,5% und bei Männern bei 71,4%.

### 3.4.1.2 Progressionsfreies Überleben (Alter)

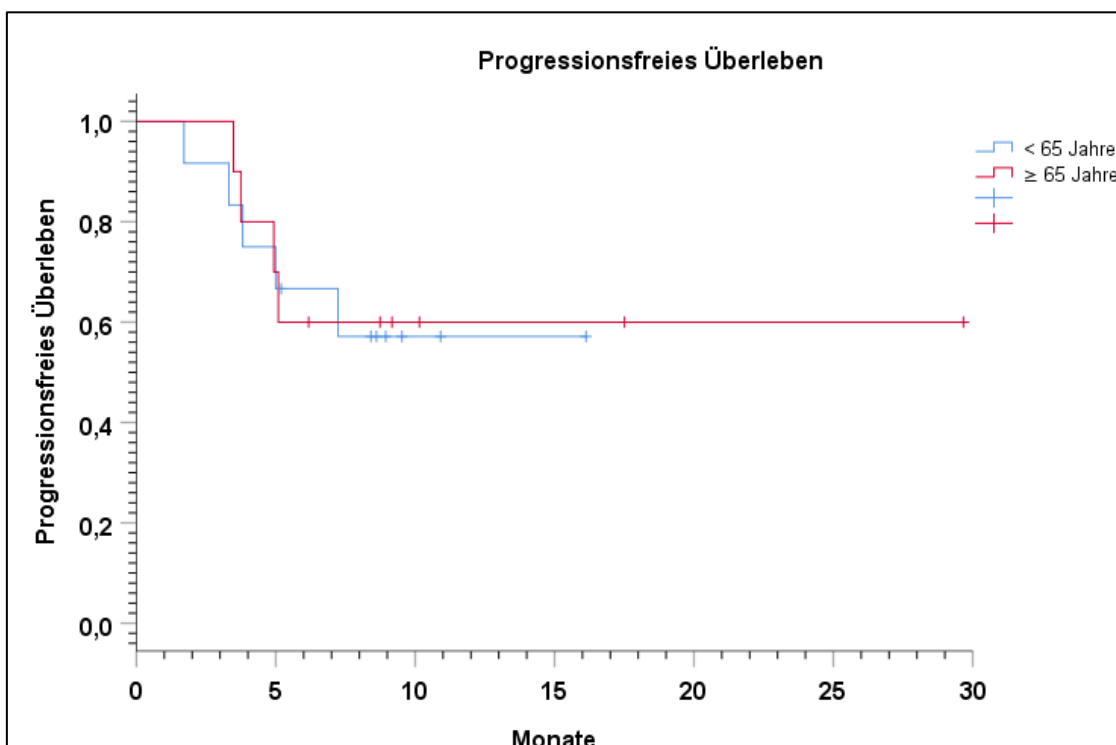


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben, aufgeteilt nach Altersgruppe

In Abbildung 27 ist das progressionsfreie Überleben in Bezug auf die Altersgruppe dargestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde bei allen Patienten, sowohl über, als auch unter 65 Jahren, nicht erreicht. Die 75. Perzentile betrug bei unter 65 Jahren 3,81 Monate und bei ≥ 65 Jahren 4,93 Monate.

Mit einer PFS Rate von 60,0 % bei Patienten  $\geq 65$  Jahre bei einer medianen Beobachtungszeit von 17,05 Monaten lag diese höher als bei Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahren. Hier lag die PFS Rate zu dem Zeitpunkt bei 57,1 %.

Das progressionsfreie Überleben der Patienten *alive* lag bei 12 Monaten bei Patienten  $\geq 65$  Jahre ebenfalls bei 60,0 % und bei Patienten  $< 65$  Jahre bei 57,1%.

### 3.4.1.3 Progressionsfreies Überleben (CAR-T-Zell-Produkt)

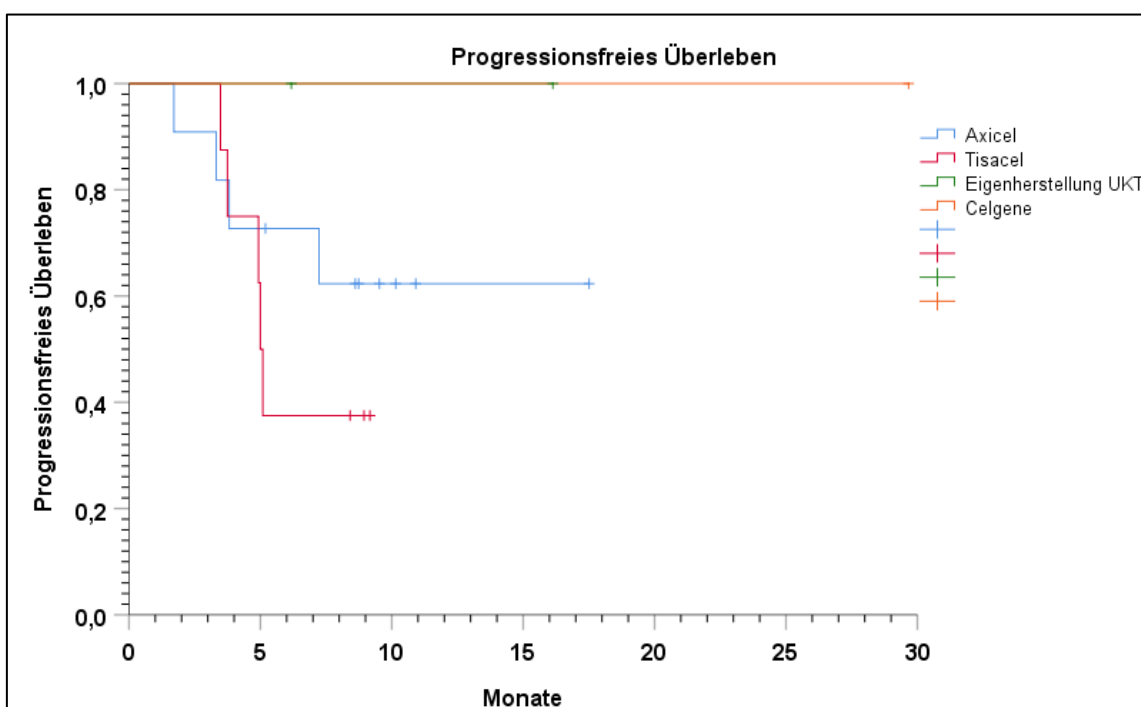


Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve: Progressionsfreies Überleben, aufgeteilt nach Produkt

In Abbildung 28 ist das progressionsfreie Überleben in Bezug auf das CAR-T-Zell-Produkt dargestellt. Das progressionsfreie Überleben zeigte bei dem Produkt *Axi-cel* eine 75. Perzentile von 3,81 Monaten und erreichte keinen Median. Das Produkt *Tisa-cel* zeigte eine 75. Perzentile von 3,75 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,99 Monaten. Die 75. Perzentile und das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten, die CAR-T-Zellen aus der

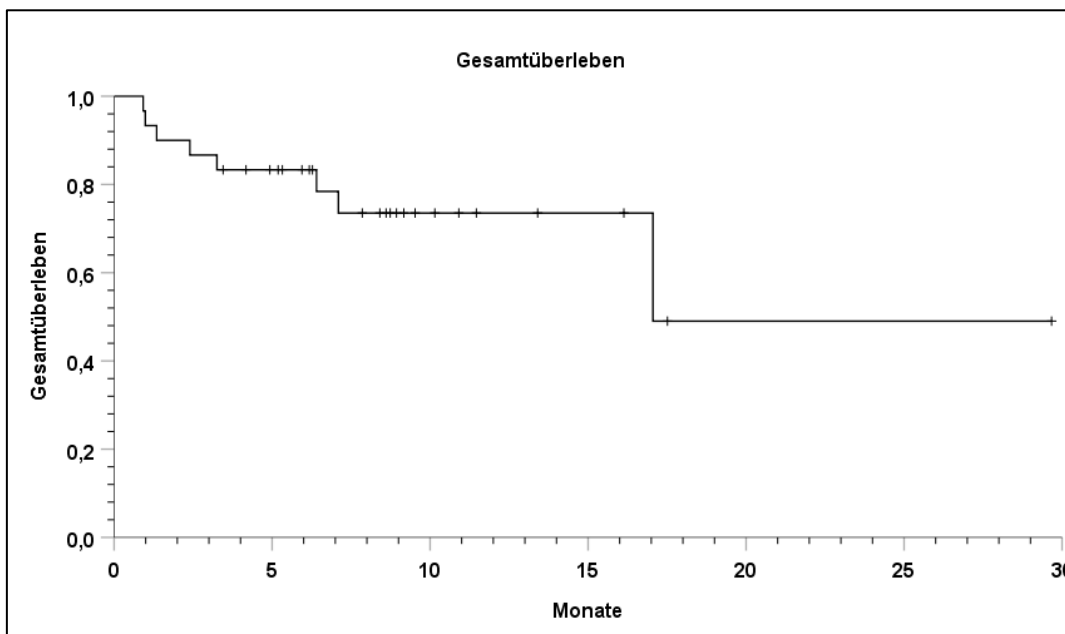


Eigenherstellung des UKT oder der Firma *Celgene* erhielten konnten nicht ermittelt werden. Letzteres liegt darin begründet, dass diese Patienten entweder verstorben sind und somit nicht in die Auswertung eingeschlossen wurden oder keinen Progress zeigten.

Die PFS Rate bei 17,05 Monaten (mediane Nachbeobachtungszeit) lag beim CAR-T-Zell-Produkt *Axi-cel* bei 62,3 % und bei *Tisa-cel* bei 37,5 %. Bei der Eigenherstellung des UKT und bei *Celgene* wurde sie nicht erreicht.

### 3.4.2 Gesamtüberleben

Die mediane Gesamtbeobachtungszeit aller Patienten lag bei 7,47 Monaten und der Patienten *alive* bei 17,05 Monaten.



| Monate           | 0  | 2  | 4  | 6  | 8  | 10 | 20 |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Patients at risk | 30 | 27 | 24 | 19 | 14 | 8  | 1  |

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben; Tabelle: Patients at risk

In Abbildung 29 ist das Gesamtüberleben der Patienten nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 17,05 Monaten, die 75. Perzentile bei 7,1 Monaten. (Abbildung 29)

Das kumulierte Gesamtüberleben (OS) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit aller Patienten von 7,47 Monaten lag bei 73,5%. Der 12-Monate-Schätzer liegt ebenfalls bei 73,5%.

### 3.4.2.1 Gesamtüberleben (Geschlecht)

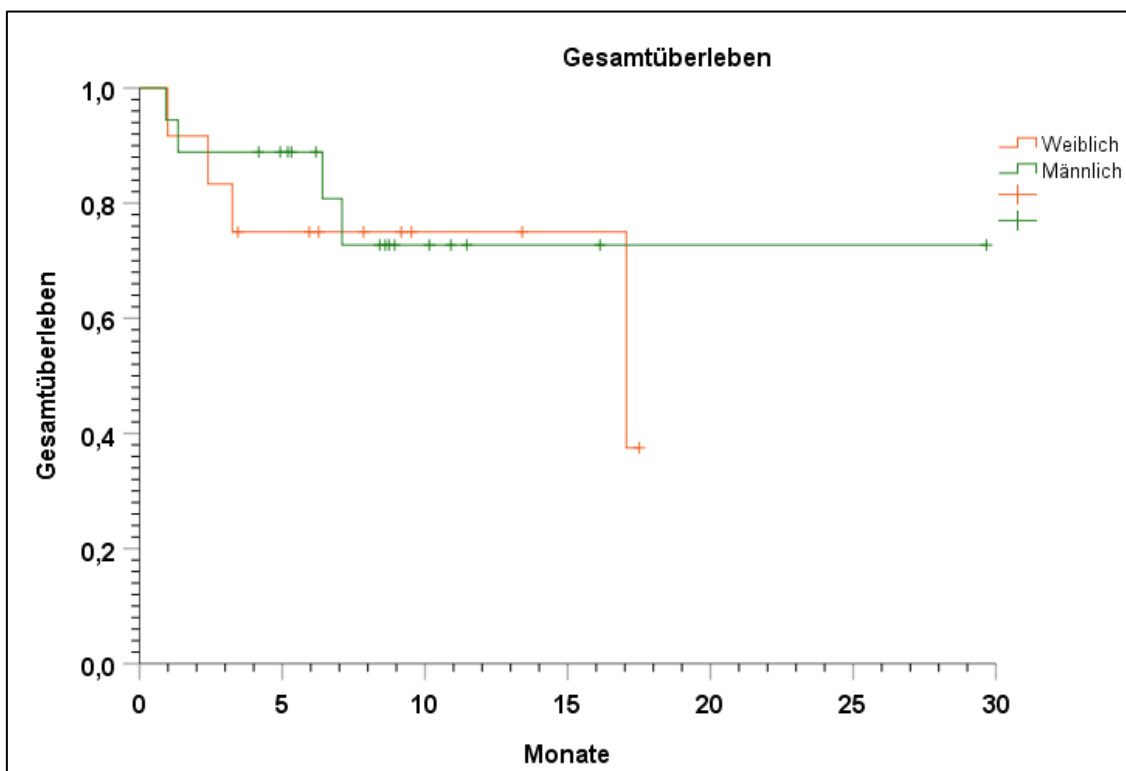


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben aufgeteilt nach Geschlecht

In Abbildung 30 ist das Gesamtüberleben der Patienten in Bezug auf das Geschlecht nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben wurde bei männlichen Patienten nicht erreicht und die 75. Perzentile lag bei 7,1 Monaten. Bei weiblichen Patientinnen betrug das mediane

Gesamtüberleben 17,05 Monate (95% CI, 0,00 bis 36,7) und die 75. Perzentile 3,25 Monate. (Abbildung 30)

Die OS Rate bei einer medianen Beobachtungszeit von 7,47 Monate lag bei männlichen Patienten bei 72,7% und bei weiblichen Patientinnen bei 75%. Der 12 Monate Schätzer liegt ebenfalls bei 72,7% bei den männlichen Patienten und bei 75% bei den weiblichen Patientinnen.

### 3.4.2.2 Gesamtüberleben (Alter)

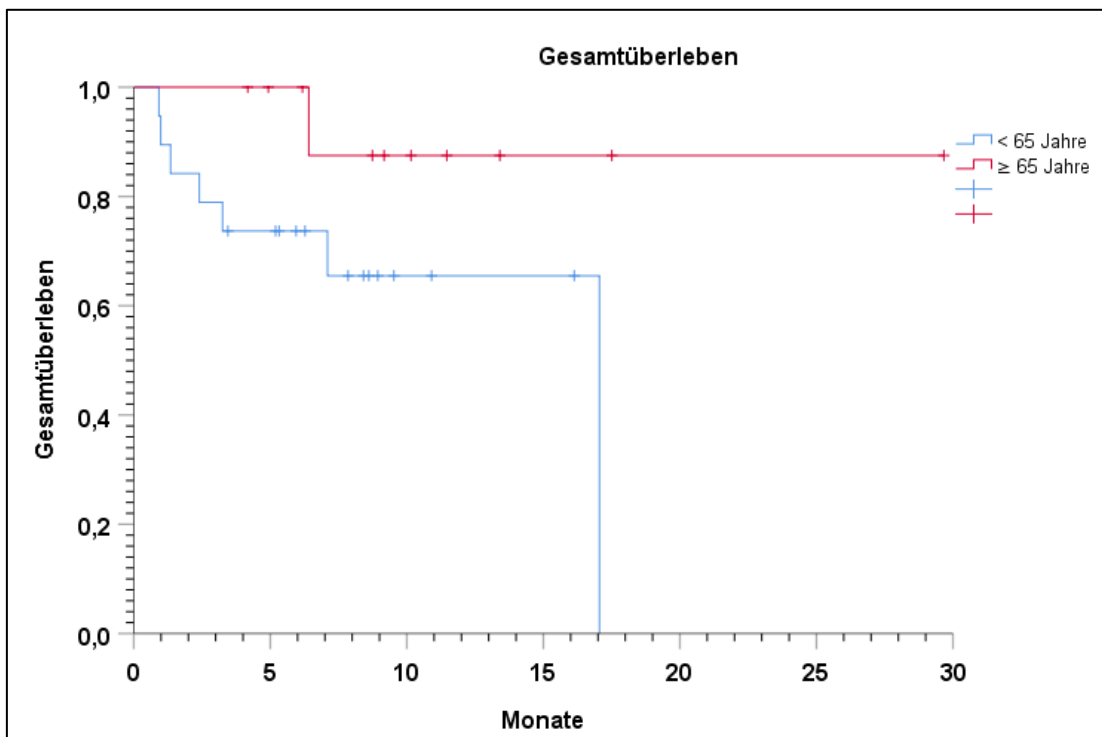


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben aufgeteilt nach Altersgruppe.

In Abbildung 31 ist das Gesamtüberleben der Patienten in Bezug auf die Altersgruppe nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. Patienten mit einem Alter < 65 Jahre zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 17,05 Monaten. Die 75. Perzentile lag bei 3,25 Monaten. Patienten ≥ 65 Jahre erreichten keinen Median und keine 75. Perzentile im Gesamtüberleben. (Abbildung 31)

Die OS Rate bei der medianen Nachbeobachtungszeit von 7,47 Monaten betrug bei Patienten  $\geq 65$  Jahren 87,5% und bei Patienten  $< 65$  Jahren 65,5%. Der 12 Monate Schätzer liegt hier ebenfalls bei 87,5% bei Patienten  $\geq 65$  Jahren und 65,5% bei Patienten  $< 65$  Jahren.

### 3.4.2.3 Gesamtüberleben (CAR-T-Zell-Produkt)

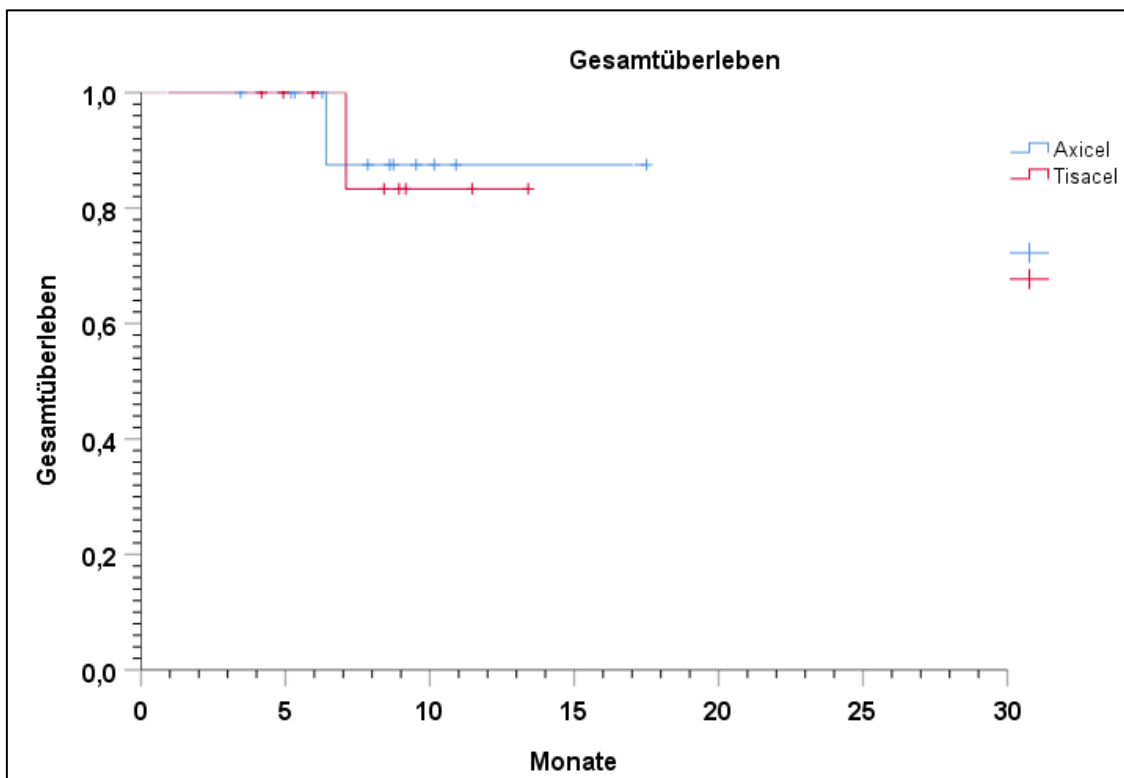


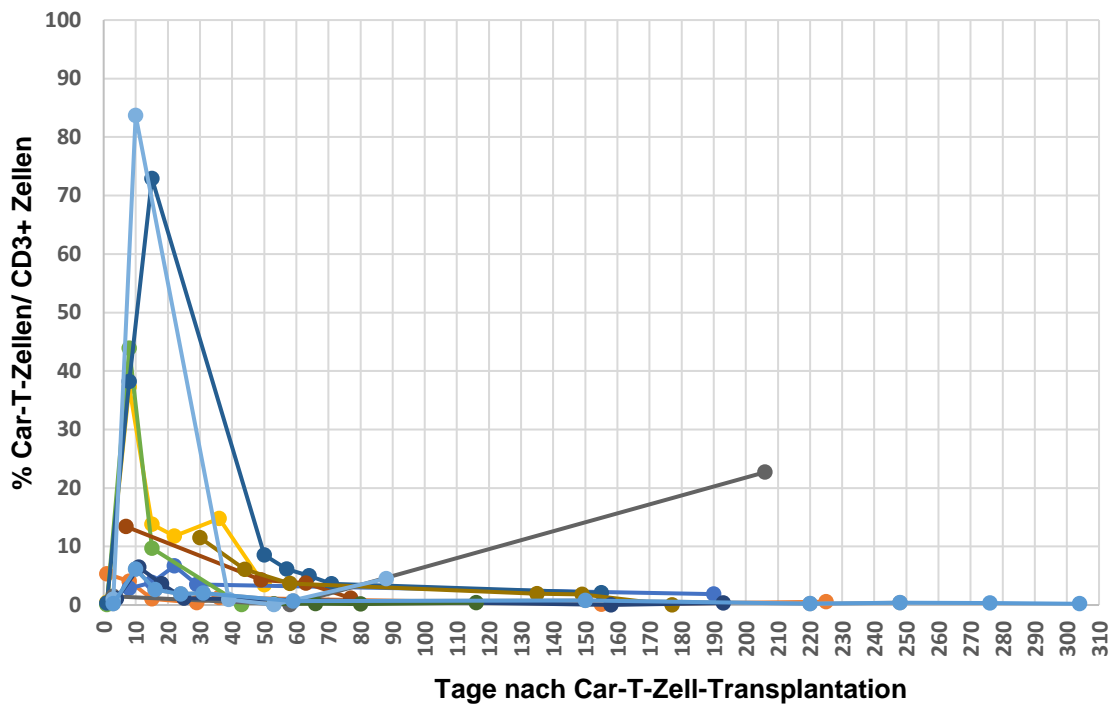
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve: Gesamtüberleben nach CAR-T-Zellprodukt *Axicel* und *Tisacel*.

In Abbildung 32 ist das Gesamtüberleben der Patienten in Bezug auf das CAR-T-Zell-Produkt nach CAR-T-Zelltherapie dargestellt. Im Produktvergleich erreichten die CAR-T-Zell-Produkte *Axicel* und *Tisacel* keine 75. Perzentile und keinen Median.

Die OS Rate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,47 Monaten betrug bei *Axicel* 87,5% und bei *Tisacel* 83,3%. Der 12-Monate-Schätzer liegt

hier ebenfalls bei 87,5% bei Patienten, die das Produkt *Axice/* erhielten und bei 83,3% bei Patienten, die das Produkt *Tisace/* erhielten.

### 3.5 *In vivo* Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen (FACS)



**Abbildung 33: FACS-Daten von 12 der 30 Patienten zeigen die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen im Blut.** Die Expansion erreichte bei 7 von 12 Patienten Spitzenwerte an den Tagen 8 bis 15.

Die Messungen der durchflusszytometrischen Untersuchung der AG Schneidawind wurden für diese Untersuchung eingeschlossen, wenn mehr als 2 Messungen am Patienten durchgeführt wurden. Dies erfolgte zum Zeitpunkt der Datenauswertung bei 12 von 30 Patienten und gibt einen ersten Eindruck der CAR-T-Zell-Expansion nach der Transfusion. Der Anteil der CAR-T-Zellen an CD3+ Zellen im Blut der Patienten nach CAR-T-Zelltherapie, der mittels des FACS gemessen wurde, zeigte hier eine CAR-T-Zell-Expansion zwischen dem achten und fünfzehnten Tag nach Infusion und war bis zu 304 Tage auf niedrigem Niveau nachweisbar. Bei 7 von 12 Patienten zeigte sich ein Peak der Expansion an den Tagen 8 bis 15 (Abbildung 33). Da nicht alle Patienten dieser Arbeit in diese Auswertung eingeschlossen werden konnten, lässt sich nur eine Tendenz

beobachten. Dennoch zeigt sich ein erster Trend, der einen Peak der CAR-T-Zell-Expansion in den ersten Wochen nach CAR-T-Zell-Gabe beschreibt.

### **3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse zeigen das Therapieansprechen, die Toxizitäten und Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie und die Dauer des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens.

Es zeigten sich hohe Ansprechraten von bis zu über 90% bei verschiedenen Subgruppen, unter anderem 91% bei weiblichen Patientinnen, 93% bei vortherapierten Patienten mit autologer HSCT und 92% bei Patienten, die das CAR-T-Zell-Produkt der Firma *Kite* erhielten. Die Gesamtansprechrates lag bei 77% (95% CI, 61-93).

Geringere Ansprechraten zeigten sich bei Patienten, die vorher keine Stammzelltherapie erhielten (ORR 62%), die mit einem eigenhergestellten Produkt des UKT therapiert wurden (ORR 43%) oder die CAR-T-Zellen gegen das Target Antigen BCMA verabreicht bekamen (ORR 60%).

Das Nebenwirkungsprofil sollte dabei nicht vernachlässigt werden. Es zeigten sich hohe Raten an Toxizitäten, wie das Auftreten eines CRS bei 80% und ein Neurotoxizitätssyndrom bei 23% der Patienten. Dennoch zeigte sich dabei auch, dass Patienten, die ein CRS entwickelten, ein Ansprechen von 83% und Patienten, die kein CRS entwickelten, ein Ansprechen von 50% aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich beim Auftreten eines ICANS: Alle Patienten, die ein ICANS entwickelten, zeigten ein Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie und 70% der Patienten, die kein ICANS entwickelten.

Eine weitere typische Nebenwirkung der CAR-T-Zelltherapie ist die Neutropenie, die sich in dieser Studie bei 93% der Patienten zeigte, sowie eine prolongierte Neutropenie bei 27%. Eine Thrombozytopenie zeigte sich bei 77% der Patienten.

Infektiöse Komplikationen traten bei 73% der Patienten nach CAR-T-Zell-Infusion auf. 77% dieser Patienten mit einer infektiösen Komplikation zeigten ein Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie.

Die *in vivo* Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen zeigte mittels FACS-Analyse einen Peak der CAR-T-Zellen im Blut der Patienten zwischen Tag 8 und Tag 15 nach CAR-T-Zell-Infusion und eine Persistenz der CAR-T Zellen *in vivo* bis zu 304 Tage nach CAR-T Gabe.

Das mediane progressionsfreie Überleben nach CAR-T-Zelltherapie wurde nicht erreicht und das mediane Gesamtüberleben lag bei 17,05 Monaten. Hierbei zeigte sich ein längeres medianes progressionsfreies Überleben und medianes Gesamtüberleben bei männlichen Patienten und bei Patienten  $\geq 65$  Jahre. Bei 12 Monaten zeigte sich ein Gesamtüberleben von 73,5 % und ein progressionsfreies Überleben von 58,3%.

## 4 Diskussion

Die CAR-T-Zelltherapie stellt seit einigen Jahren einen neuen Behandlungsweg für maligne lymphatische Neoplasien dar und hat in ersten Studien hohe Ansprechraten bei refraktär erkrankten Patienten erzielt (Neelapu et al., 2021, Schuster et al., 2019): Hierbei zeigten sich Ansprechraten (ORR) von 52-82% mit kompletten Remissionen (CR) bei 52-54% der Patienten. Für Patienten, die bisher eine rezidivierende Erkrankung nach zwei oder mehr Therapien zeigten, sind diese neuen Ergebnisse eine großartige Chance, um das Überleben zu verbessern. Dennoch zeigen Patienten nach CAR-T-Zelltherapie auch verschiedene Toxizitätsprofile, wie Zytopenien, infektiöse Komplikationen, sowie Zytokin- und Neurotoxizitätssyndrome (Schubert et al., 2021). Diese Toxizitäten können schwerwiegende Komplikationen nach CAR-T-Zell-Infusion hervorrufen und sollten somit frühzeitig detektiert und analysiert werden. Das frühzeitige Erkennen jener Nebenwirkungen und ihrer Charakteristika bietet die Möglichkeit, Komplikationen vorzubeugen und das Therapieansprechen der Patienten somit zu verbessern (Rejeski et al., 2021).

Auch am Zentrum für zelluläre Therapie des Universitätsklinikums Tübingen wurde die CAR-T-Zelltherapie in den letzten Jahren zur Behandlung refraktärer lymphatischer Neoplasien etabliert. Das Ziel dieser Arbeit war somit das Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie der ersten 30 Patienten, die am Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden, zu evaluieren. Dafür wurden die Ansprechraten (ORR, CR, PR, SD, PD) ermittelt, die Toxizitäten nach CAR-T-Zell-Gabe untersucht und das progressionsfreie Überleben, sowie das Gesamtüberleben beobachtet. Um das Ansprechen und das Überleben besser beurteilen zu können, wurden die Patienten in verschiedene Kategorien, wie CAR-T-Zell-Produkt, Alter, Geschlecht und vorausgegangene Therapien unterteilt.



#### **4.1 Bisherige Therapieoptionen refraktärer Non-Hodgkin-Lymphome**

Bisher gibt es verschiedene Ansätze, um refraktäre lymphatische Neoplasien zu behandeln: Wird bei einem Diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom in der Nachsorge ein Progress oder ein Rezidiv diagnostiziert, nachdem in Erstlinientherapie nach dem R-CHOP-Schema (Coiffier, 2005) behandelt wurde, beinhaltet die Standardtherapie den Einsatz einer chemotherapeutischen Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie, häufig bestehend aus Cisplatin- und Gemcitabin-haltigen Chemotherapeutika, in Kombination mit einer autologen Stammzelltransplantation (Ansell, 2015, Philip et al., 1995). Zeigt der Patient auch daraufhin eine progrediente oder rezidivierende Erkrankung, gibt es die Möglichkeit einer erneuten Hochdosistherapie mit autologer HSCT oder einer allogenen HSCT (van Kampen et al., 2011). Besteht als Grunderkrankung ein Follikuläres Lymphom, ist die autologe HSCT neben verschiedenen Chemotherapeutika ebenfalls eine Option in der Rezidivtherapie (Montoto et al., 2013).

Das Multiple Myelom wird in Erstlinientherapie mit einer Kombination aus dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib, Dexamethason und Lenalidomid, Thalidomid oder Cyclophosphamid, gefolgt von einer Melphalan-haltigen Hochdosistherapie mit autologer HSCT behandelt. Anschließend erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib oder Lenalidomid (Kyle and Rajkumar, 2008). Die Zweitlinientherapie erfolgt mithilfe von Kombinationen verschiedener chemotherapeutischer Substanzklassen, wie beispielsweise dem Bortezomib oder dem Antikörper Elotuzumab, je nach Krankheitsbild und Vortherapie (Lonial et al., 2015, Mikhael et al., 2009). Auch eine allogene HSCT ist möglich (Einsele et al., 2003).

#### **4.2 Ansprech- und Überlebensraten bisheriger Rezidivtherapien**

Patienten mit refraktären lymphatischen Neoplasien haben eine schlechte Prognose. Die Rückfallquote der Patienten mit DLBCL nach Erhalt des R-CHOP-Schemas in Erstlinientherapie liegt, je nach IPI Tumorstatus, zwischen 6% und 50% (Fisher et al., 1993, Sehn et al., 2007, Coiffier and Sarkozy, 2016).

Mit Veröffentlichung der SCHOLAR-1 Studie (Crump et al., 2017) wurden 2017 Daten über das Therapieansprechen von Patienten mit refraktärem DLBCL dargestellt. Eingeschlossen wurden Patienten, die nach der Erstlinientherapie oder innerhalb von 12 Monaten nach autologer HSCT eine stabile Erkrankung oder eine progrediente Erkrankung als bestes Ansprechen zeigten. Dabei zeigte sich ein Gesamtansprechen von 26% auf die nächste Therapielinie, mit einer kompletten Remission bei 7%. Das mediane Gesamtüberleben betrug 6,3 Monate. Nach 2 Jahren waren noch 20% der Patienten am Leben (Crump et al., 2017). Eine weitere klinische Studie zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 9,8 Monaten (Epperla et al., 2019).

Patienten unter Behandlung eines refraktären Multiplen Myeloms zeigten ein progressionsfreies Überleben von 3 bis 4 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 8 bis 9 Monaten (Munshi et al., 2021).

### **4.3 Neue Optionen zur Therapie refraktärer B-Zell-Lymphome**

Aufgrund der kurzen progressionsfreien Überlebensdauer refraktärer Non-Hodgkin-Lymphome und einer niedrigen Gesamtüberlebensrate, wurden in den letzten Jahren verschiedene neue Methoden entwickelt, die das Immunsystem rekrutieren können, um das Gesamtüberleben zu verbessern.

#### **4.3.1 Checkpoint-Inhibition**

Im Rahmen einer klinischen Studie behandelten Lesokhin et al. 81 an refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen leidende Patienten mit Nivolumab, einem PD-1 Antikörper. Dabei betrug die ORR bei Patienten mit DLBCL 36% und bei Patienten mit Follikulärem Lymphom 40%. Das Ansprechen hielt zwischen 6 bis 81,6 Wochen an (Lesokhin et al., 2016). An Multiplem Myelom erkrankte Patienten zeigten in dieser Studie eine stabile Erkrankung als bestes Ansprechen (Lesokhin et al., 2016).

#### **4.3.2 Bispezifische Antikörper**

Ein Review von Castaneda-Puglianini et al. zeigt die Effektivität des Einsatzes von bispezifischen Antikörpern (BiTE) bei verschiedenen Non-Hodgkin-

Lymphomen. Dabei zeigten die Substanzen Odronextamab, Epcoritamab und Glofitamab bei Patienten mit DLBCL eine Ansprechrate von 55% bis 76% und bei Patienten mit Follikulärem Lymphom von 67% bis 90%. Patienten, die mit verschiedenen BiTE-Therapien aufgrund ihres Multiplen Myeloms behandelt wurden, zeigten Ansprechraten von 35,6% bis 79%. (Castaneda-Puglianini and Chavez, 2021)

#### **4.4 CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen**

##### ***4.4.1 Im Vergleich zur allogenen HSCT als Maximaltherapie***

Verschiedene Studien haben die allogene HSCT als Maximaltherapie der refraktären Non-Hodgkin-Lymphome untersucht. Die Ergebnisse einer italienischen Studie zeigten ein progressionsfreies Überleben von 32% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten und ein Gesamtüberleben von 39% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten (Rigacci et al., 2012). Eine japanische Studie zeigte ein Vierjahres-Gesamtüberleben von 23% und ein progressionsfreies Überleben von 20% bei 44,2 Monaten (Izumi et al., 2019). Zwei Registerstudien des Center for International Blood and Marrow Transplant Research zeigten bei Patienten mit DLBCL eine 5-Jahres-Überlebensrate von 18% bis 37% (Bacher et al., 2012, Fenske et al., 2016, Kharfan-Dabaja et al., 2017).

Eine Follow-Up Studie zeigte 2017 bei Patienten, die wegen rezidivierendem Multiplem Myelom einer allogenen HSCT unterzogen wurden, ein progressionsfreies 3-Jahres-Überleben von 15% und ein Gesamtüberleben von 51% (Schneidawind et al., 2017).

Bei Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht für eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen, ist die Prognose meistens noch infauster und liegt bei einer Überlebensrate von 6 bis 12 Monaten (Ernst et al., 2021). Somit ist die CAR-T-Zelltherapie eine neue Form der Maximaltherapie, die eine große Hoffnung für austherapierte Patienten mit refraktären

lymphatischen Neoplasien darstellt. Im Folgenden werden die ersten Ergebnisse dieser Therapie aufgeführt.

#### **4.4.2 Bisherige Ergebnisse der CAR-T-Zelltherapie**

Die CAR-T-Zelltherapie als neue Alternative bei refraktären lymphatischen Neoplasien wurde in den letzten Jahren mit verschiedenen Produkten in verschiedenen Zulassungsstudien getestet: Der Review-Artikel von Chavez et al. verglich die ersten drei großen CAR-T-Zell-Studien, ZUMA-1 von Locke et al., JULIET von Schuster et al. und TRANSCEND von Abramson et al., miteinander. ZUMA-1 untersuchte hierbei das CAR-T-Zell-Produkt *Axi-cel*, JULIET das Produkt *Tisa-cel* und TRANSCEND das Produkt *Liso-cel*. Hierbei zeigte sich eine Ansprechrate von 82% bei ZUMA-1, 52% bei JULIET und 80% bei TRANSCEND. Nach 6 Monaten zeigten bei ZUMA-1 noch 41% eine ORR, bei JULIET 33% und bei TRANSCEND 47%. Das 12-Monate-Gesamtüberleben betrug bei ZUMA-1 59%, bei JULIET 49% und bei TRANSCEND 63%. (Chavez et al., 2019)

Eine weitere retrospektive Beobachtungsstudie verglich ebenfalls Patienten mit refraktärem DLBCL, die eine CAR-T-Zelltherapie zu alternativen bisherigen Therapien erhielten (Sermer et al., 2020): Hier zeigten sich Remissionsraten bei CAR-T-Zell-therapierten Patienten von 72% im Gegensatz zu 32% bei alternativen Therapien. Die CR Rate lag nach CAR-T-Zelltherapie bei 52%, bei alternativen Therapien bei 22%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,2 Monate nach CAR-T-Zelltherapie und 2,3 Monate nach bisherigen alternativen Therapien. Auch das mediane Gesamtüberleben war nach CAR-T-Zelltherapie von längerer Dauer: Es zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 19,3 Monaten nach CAR-T-Zelltherapie und von 6,5 Monaten nach alternativen Therapieoptionen (Sermer et al., 2020).

Diese hohen Ansprechraten nach mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien zeigen die großen Chancen der CAR-T-Zelltherapie als Alternative zu bisherigen Therapien bei refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen.

In dieser Arbeit wurde die CAR-T-Zelltherapie als eine weitere Option der Behandlung refraktärer lymphatischer Neoplasien untersucht. Deshalb folgt nun ein Vergleich der jeweiligen Zulassungsstudien und RealWorld Register Analysen zu den Ergebnissen dieser Arbeit, sortiert nach Untergruppen.

## 4.5 Vergleich zu bisherigen Publikationen

### 4.5.1 Ansprechen

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben gezeigt, dass das Ansprechen der CAR-T-Zelltherapie je nach CAR-T-Zell-Produkt, Alter, Geschlecht oder Vortherapie variiert. Deswegen werden im Folgenden die einzelnen Untergruppen diskutiert.

### 4.5.2 Ansprechen in Bezug auf Alter, Geschlecht, vorausgegangene HSCT und Target Antigen

**Tabelle 25: Ansprechraten (ORR) der bisherigen Publikationen zur CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit:** Unterteilung in Alter, Geschlecht, vorausgegangene Stammzelltransplantation (autologer/allogener HSCT) und Target Antigen (Neelapu et al., 2017, Schuster et al., 2019, Cao et al., 2021, Wei et al., 2021, Zhang et al., 2021, Westin et al., 2021).

|                       |            | Literaturergebnisse | Ergebnisse dieser Arbeit |
|-----------------------|------------|---------------------|--------------------------|
|                       |            | ORR (%)             | ORR (%)                  |
| <b>Alter</b>          | < 65 Jahre | 49 - 79             | 68                       |
|                       | ≥ 65 Jahre | 59 - 92             | 91                       |
| <b>Geschlecht</b>     | w          | 58                  | 83                       |
|                       | m          | 48                  | 72                       |
| <b>Vorherige HSCT</b> | auto/allo  | 54 - 76             | 75 – 93                  |
| <b>Target Antigen</b> | CD19       | 52 - 82             | 80                       |
|                       | CD19/22    | 79 – 91             | 100                      |
|                       | BCMA       | 64 - 100            | 60                       |

Tabelle 25 stellt die Ansprechraten der CAR-T-Zelltherapie bisheriger Studien den Ergebnissen dieser Arbeit gegenüber. Im Vergleich zeigt das Ansprechen der Patienten dieser Arbeit mit anderen Zulassungsstudien der CAR-T-

Zelltherapie, wie der JULIET Studie (*Tisa-cel*-Produkt) oder der ZUMA-1 Studie von Neelapu et al. (*Axi-cel*-Produkt), Gemeinsamkeiten im Hinblick auf das bessere Ansprechen bei weiblichen Patienten, bei Patienten  $\geq 65$  Jahre und bei Patienten, die vor CAR-T-Zelltherapie eine autologe HSCT erhielten (Schuster et al., 2019, Neelapu et al., 2017). Die JULIET Studie zeigte eine ORR von 49% bei Patienten  $< 65$  Jahren und 59% bei Patienten  $\geq 65$  Jahren. In der Studie von Neelapu et al. zeigten 79% der  $< 65$ -Jährigen ein Ansprechen und 92% der  $\geq 65$ -Jährigen. Bei Patienten unserer Kohorte lag die ORR bei Patienten  $< 65$  Jahren bei 68% und bei Patienten  $\geq 65$  Jahren bei 91%. Weibliche Patientinnen zeigten in der JULIET Studie eine ORR von 58%, bei uns von 83% und männliche Patienten bei JULIET 48% und in unserer Kohorte 72%. Patienten mit einer vorangegangenen autologen oder allogenen HSCT zeigten ein besseres Ansprechen als ohne vorangegangene HSCT: Bei JULIET 54%, bei Neelapu et al. 85%, in dieser Arbeit 93%. Ein exakter Vergleich ist hierbei nicht möglich, da in der JULIET Studie nur *Tisa-cel*-Produkte und bei Neelapu et al. nur *Axi-cel*-Produkte verwendet wurden. Außerdem war in der JULIET Studie eine Bridging Therapie (überbrückende Chemoimmuntherapie bis zum Beginn der Lymphodepletion) erlaubt, während das in der ZUMA-1 Studie ein Ausschlusskriterium war. Allerdings wird in beiden Studien eine Tendenz zu Untergruppen mit möglichem besseren Ansprechen gezeigt: Weibliche Patientinnen zeigten ein besseres Ansprechen als männliche Patienten,  $\geq 65$ -Jährige ein besseres Ansprechen als unter 65-Jährige und Patienten mit vorausgegangener HSCT ein besseres Ansprechen als Patienten ohne HSCT.

Das Target Antigen betrachtend zeigten unsere Patienten, die eine gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zelltherapie erhielten, eine ORR von 80% mit einer CR von 48%. In bisherigen Studien zeigten sich ähnliche Ansprechraten von 52 – 82% mit CR-Raten von 40 - 64% (Westin et al., 2021). Patienten, die in bisherigen Studien mit dual ausgerichteten CAR-T-Zellen gegen CD19/22 behandelt wurden, zeigten ein Ansprechen von 79,3 – 90,5% mit einer kompletten Remissionsrate von 34,5 – 62,5% (Zhang et al., 2021, Cao et al., 2021, Wei et al., 2021). Unsere Patienten, die eine bispezifische CD19/22 CAR-T-Zelltherapie erhielten (N=3), zeigten eine ORR von 100%, 67% mit einer CR. Die Abweichung

dieser Ansprechraten bei der dual ausgerichteten CAR-T-Zelltherapie kann in der niedrigen Fallzahl unserer Kohorte begründet liegen. Dennoch zeigt sich eine Tendenz zu einem besseren Ansprechen bei der bispezifischen CAR-T-Zelltherapie. Ursächlich könnte das effektivere Angreifen der CAR-T-Zellen auf resistente Tumorzellen sein, die ihre CD19-Antigene im Laufe der Zeit herunterregulieren (Cao et al., 2021, Wei et al., 2021, Zhang et al., 2021).

Eine gegen BCMA gerichtete CAR-T-Zelltherapie zeigte in der Literatur Ansprechraten von 64 – 100% mit kompletten Remissionen von 9 – 70,8% (Feng and Sun, 2020). Unsere Patientenkohorte zeigte eine ORR von 60% mit einer CR von 20%. Die große Spannbreite an Remissionsraten liegt in verschiedenen Arten der Herstellung und Designs der gegen BCMA gerichteten Therapien begründet (Feng and Sun, 2020). Zudem spielen unterschiedliche Vortherapien und Risikoprofile der Patienten eine Rolle. Für aussagekräftigere Daten wäre es somit hilfreich, zukünftige Patientenkohorten und die BCMA-Produkte zu vereinheitlichen.

Um das Ansprechen der verschiedenen CAR-T-Zell-Produkte besser beurteilen und im internationalen Vergleich einordnen zu können, werden im Folgenden die verschiedenen CAR-T-Zell-Produkte, die in dieser Arbeit untersucht wurden, im Einzelnen vorgestellt und miteinander verglichen.

### 4.5.3 CAR-T-Zell-Produkte

**Tabelle 26: Ansprechraten (ORR und CR) der einzelnen CAR-T-Zell-Produkte im Vergleich.**  
Einheit: %; (Bethge et al., 2022, Jacobson et al., 2022, Locke et al., 2019).

| Produkt              | Literatur     | Ergebnisse dieser Arbeit |
|----------------------|---------------|--------------------------|
|                      | ORR (CR)      | ORR (CR)                 |
| <i>Axi-cel</i>       | 73-84 (42-59) | 91,7 (50)                |
| <i>Tisa-cel</i>      | 53-60 (32-45) | 78 (44)                  |
| <i>UKT/ Miltenyi</i> | 67-75 (33-67) | 43 (29)                  |
| <i>Celgene</i>       | 76-85 (45)    | 100 (50)                 |

In Tabelle 26 sind die Ansprechraten der einzelnen CAR-T-Zell-Produkte in bisherigen Studien im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit dargestellt.

#### **4.5.3.1 Axi-cel**

In der Zulassungsstudie (erweiterte ZUMA-1 Studie), bei der eine Patientenkohorte mit dem CAR-T-Zell-Produkt *Axicabtagene ciloleucel* (*Axi-cel*) von der Firma *Yescarta* (*Kite*) behandelt wurde, zeigten 84% eine ORR auf die CAR-T-Zelltherapie, davon 59% eine CR und 25% eine PR (Locke et al., 2019). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei Locke et al. 5-9 Monate und das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Eine GLA/DRST Real-World Analyse zeigte eine ORR von 74% mit einer CR von 42%. Das progressionsfreie Überleben betrug dabei 35% nach 12 Monaten und das Gesamtüberleben 55% (Bethge et al., 2022). Eine weitere Real World Analyse beschreibt eine ORR von 73% mit einer CR von 56% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,9 Monaten. Das progressionsfreie Überleben betrug hier 21,8 Monate und das Gesamtüberleben 8,6 Monate. (Jacobson et al., 2022)

Der mit *Axicel* (*Kite*) behandelte Teil unserer Patientenkohorte (N=12), zeigte eine ORR von 91,7%, bei einer CR von 50% und einer PR von 41,7%, und präsentiert somit ähnliche Ansprechraten wie bisherige Studien. Einzelne Unterschiede dieses Therapieansprechens zum internationalen Vergleich könnten dennoch in verschiedenen vorliegenden Grunderkrankungen der Patienten, in anderen Vortherapien, wie vorausgegangenem Stammzelltransplantationen, oder in der unterschiedlich hohen Fallzahl der Patientenkohorte begründet liegen (N=12 in dieser Arbeit versus z.B. N=101 bei der Studie von Locke et al.).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie betrug bei der Studie von Locke et al. 1 Monat, bei uns 1,51 Monate (bezogen auf die komplette Patientenkohorte, N=30).

Ein CRS Grad  $\geq 3$  trat in der Patientenkohorte dieser Arbeit (N=11, Patienten mit *Axi-cel*) bei 16,7%, in bisherigen Studien bei 8 bis 12% auf (Bethge et al., 2022, Jacobson et al., 2022, Locke et al., 2019). Ein ICANS Grad 3 oder schlechter trat



in unserer Studie bei 25% der Patienten mit *Axi-cel* auf, in bisherigen Studien bei 11 bis 35% (Bethge et al., 2022, Jacobson et al., 2022, Locke et al., 2019). Auch hier zeigen sich somit Übereinstimmungen zu bisherigen Studien.

#### **4.5.3.2 Tisa-cel**

In der Zulassungsstudie (erweiterte JULIET-Studie) des CAR-T-Zell-Produkts *Tisagenlecleucel* (*Tisa-cel*) der Firma *Kymriah/Novartis* (N=115 Patienten), zeigte sich bei einer medianen Beobachtungszeit von 40,3 Monaten eine ORR von 53%, darunter 45% mit einer CR. Eine weiterführende Studie zeigte eine ORR von 60% mit einer CR von 32%. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug hier 8,9 Monate (Iacoboni et al., 2021). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei 10,7 Monaten (Iacoboni et al., 2021). Eine GLA/DRST Real-World Analyse zeigte ein progressionsfreies Überleben von 24% und ein Gesamtüberleben von 53% nach 12 Monaten. Die ORR betrug 53% mit einer CR von 32% (Bethge et al., 2022).

In dieser Arbeit zeigte sich bei Patienten, die das Produkt der Firma *Novartis* erhielten (N=9), eine ORR von 78%, davon 44% mit einer CR. Die OS Rate betrug 83,3% bei einer medianen Beobachtungszeit von 7,47 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4,99 Monate. Die PFS Rate lag bei 37,5% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit der Patienten *alive* von 17,05 Monaten.

Die Abweichungen der Ergebnisse dieser Arbeit zu den Ergebnissen internationaler Studien könnten durch die Auswahl der Charakteristika der Patientenkohorte zustande gekommen sein. Die Patienten dieser Arbeit zeigten unterschiedliche Grunderkrankungen, verschiedene Risikoprofile und individuelle Vortherapien, sodass eine Vereinheitlichung zum Vergleich mit weiteren Studien in Zukunft hilfreich wäre.

#### **4.5.3.3 Eigenherstellung UKT**

Eine Phase 1 Studie, die CAR-T-Zellen mit dem Herstellungsgerät *CliniMACS Prodigy* der Firma *Miltenyi Biotec* herstellte, zeigte eine ORR von 75% und eine

CR von 67%. 4 der 12 Patienten zeigten ein CRS Grad 1-2, 2 Patienten Grad 4 (Caimi et al., 2019). Eine andere Studie mit Patienten, die CAR-T-Zellen von dem Herstellungsgerät CliniMACS Prodigy der Firma Miltenyi Biotec erhielten, zeigte eine ORR von 67% an Tag 28 und eine CR von 33% (Shah et al., 2018).

Die Patienten, die in dieser Arbeit CAR-T-Zellen aus Eigenherstellung des UKTs unter Verwendung des CliniMACS Prodigy® von Miltenyi Biotec erhielten, zeigten eine ORR von 43% und eine CR von 29%. Die Abweichungen der Ansprechraten können durch Abweichungen in der Durchführung an verschiedenen Standorten liegen. Der CliniMACS Prodigy® von Miltenyi Biotec wurde sowohl am UKT für die Herstellung der CAR-T-Zellen verwendet, als auch von anderen Studienzentren, deren CAR-T-Zellen hier verwendet wurden. Außerdem ist die Fallzahl vermutlich ein Grund für unterschiedliche Ansprechraten. Bei einer größeren Kohorte könnten Abweichungen eher vermieden oder Fehlerquellen leichter identifiziert werden.

#### **4.5.3.4 Celgene**

Raje et al. untersuchten 33 Patienten, die mit CAR-T-Zellen (*Ide-cel*, Antigen bb2121) des Unternehmen Celgene gegen das B-Zell Maturationsantigen (BCMA) therapiert wurden (Raje et al., 2019). Sie zeigten eine ORR von 85%, darunter 45% mit einer kompletten Remission. Eine Real World Analyse zeigte bei Patienten, die mit *Ide-cel* behandelt wurden, eine ORR von 76,4% (Jagannath et al., 2021).

In dieser Arbeit erhielten 2 Patienten ein CAR-T-Zellprodukt von Celgene und zeigten eine ORR von 100%, jeweils ein Patient mit einer CR und einer PR.

Die 5 Patienten dieser Arbeit, die eine gegen BCMA gerichtete CAR-T-Zelltherapie erhielten (N=5, davon 2 Patienten mit dem CAR-T-Zell-Produkt von Celgene und 3 Patienten mit eigenhergestellten CAR-T-Zell-Produkten des UKT), zeigten eine ORR von 60%, 20% mit einer CR und 40% mit einer PR. Die Unterschiede des Ansprechens sind möglicherweise auf die Unterschiede in der Herstellung oder die geringe Anzahl an Probanden in dieser Arbeit

zurückzuführen. Für einen besseren Vergleich sind höhere Fallzahlen bei einheitlicheren Bedingungen - wie der Herstellung, den Grunderkrankungen oder dem Antigen – erforderlich. Dennoch bieten die Ergebnisse einen ersten Eindruck, dass nicht nur CD19-spezifische CAR-T-Zellen gute Ansprechraten zeigen, sondern auch gegen BCMA gerichtete CAR-T-Zellen. Für die zukünftige Weiterentwicklung von CAR-T-Zellen eröffnen sich somit Möglichkeiten des Einsatzes bei vielen verschiedenen neoplastischen Grunderkrankungen.

#### **4.5.4 Unterschiede innerhalb der Produkte: Zusammenfassung**

Der Vergleich der verschiedenen CAR-T-Zell-Produkte zeigt, dass Patienten, die mit *Axi-cel* behandelt wurden, ein besseres Ansprechen zeigen als Patienten, die mit *Tisa-cel* behandelt wurden. Gleichzeitig treten mehr Toxizitäten und Komplikationen nach *Axi-cel* Therapie auf. In dieser Arbeit zeigten 91,7% der Patienten mit *Axi-cel*-Produkt ein CRS und 41,7% ein ICANS. Patienten, die ein *Tisa-cel*-Produkt erhielten, hatten in 88,9% der Fälle ein CRS und in 11,1% ein ICANS. Ein Zusammenhang zwischen Komplikationsrate und Wirksamkeit ist möglich und sollte zukünftig beobachtet und weiter untersucht werden.

Generelle Unterschiede zwischen den CAR-T-Zell-Produkten und ihrem Ansprechen bei Patienten können durch Abweichungen in der Herstellung und dem Design der CAR-T-Zell-Rezeptoren entstehen. Das Produkt *Axi-cel* der ZUMA-1 Studie verwendet zum Beispiel CD28 als kostimulatorische Domäne im CAR-T-Zell-Rezeptor und *Tis-ace* 4-1BB (Westin et al., 2021). Unterschiedliche Kostimulationen können zu unterschiedlichen Immunstimulationen, Nebenwirkungen, Ansprechen und auch Persistenzen der CAR-T-Zellen führen. So zeigt die klinische Studie von Li et al. einen höheren Spitzenwert der CAR-T-Zellen im Blut mit Kostimulation von 4-1BB als bei der Kostimulation von CD28 (Li et al., 2018). Im Maus-Modell konnten höhere IL-6-, IL-10-, TNF- und IFN- $\gamma$ -Werte bei 4-1BB-Kostimulation nachgewiesen werden, die gleichzeitig mit einer besseren Antitumoraktivität und einer längeren Persistenz der CAR-T-Zellen als bei CD28-Kostimulation einhergingen (Zhao et al., 2020). Dies führte zu länger anhaltender Tumorkontrolle und Immunstimulation (Kawalekar et al., 2016).

Außerdem zeigte die CD28-Kostimulation eine frühere und schnellere Expansion, aber kürzere Langzeitpersistenz der CAR-T-Zellen (Milone et al., 2009, Kawalekar et al., 2016). Die klinische Auswirkung dieser Kostimulationen ist unklar, zumal die Patienten mit einem *Axi-cel*-Produkt höhere Toxizitätsraten zeigten. Allerdings führte die CD28-Kostimulation bei *Axi-cel in vitro* zu niedrigeren Entzündungsreaktionen als die 4-1BB-Kostimulation, die beim *Tisa-cel*-Produkt verwendet wurde.

Um die Produkte besser vergleichen zu können und zum Beispiel mit den beobachteten Unterschieden aus dem Review von Westin et al. gegenüberstellen zu können, ist eine größere Fallzahl nötig. Die Beobachtungen von Westin et al. und Bethge et al. (weitere Ergebnisse siehe unten unter Abschnitt 4.5.5.) waren zum Beispiel ein höheres Maß an Toxizität bei *Axi-cel* und eine geringere Toxizität bei *Tisa-cel* (Westin et al., 2021, Bethge et al., 2022). Bis zum Vorliegen prospektiver vergleichender Studien, werden solche retrospektiven Anwendungsanalysen der in der Standardtherapie etablierten CAR-T-Zelltherapien zur Optimierung der Anwendung dieser neuen Therapieform beitragen.

#### 4.5.5 Toxizitäten und Nebenwirkungen

**Tabelle 27: Vergleich der Toxizitäten zu Literaturergebnissen** (Bethge et al., 2022, Frey and Porter, 2019, Maude et al., 2018, Neelapu et al., 2017, Schuster et al., 2019).

| Toxizität               | Literaturergebnisse (%) | Ergebnisse dieser Arbeit (%) |
|-------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Neutropenie             | 78 – 85                 | 93,3                         |
| Thrombozytopenie        | 38 – 45                 | 76,6                         |
| CRS                     | 41 – 91                 | 80                           |
| ICANS                   | 33 – 62                 | 23,3                         |
| Infektiöse Komplikation | 25 - 44                 | 73,3                         |

In Tabelle 27 sind die Häufigkeiten des Auftretens von Toxizitäten und Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie in bisherigen Studien im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit dargestellt.

#### 4.5.5.1 CRS

Das Auftreten des Zytokin-Release Syndroms (CRS) und des Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) der Patienten dieser Arbeit im Vergleich zu Patienten in bisherigen internationalen Studien zeigt ähnliche Häufigkeiten. Insgesamt zeigen sich in der Literatur Häufigkeiten eines CRS von 41 – 91%, in unserer Kohorte entwickelten 80% ein CRS. Die CAR-T-Zellprodukte *Tisa-cel* und *Axi-cel* einzeln betrachtend, zeigt das Produkt *Tisa-cel* Häufigkeiten eines CRS von 41% bis 88,9% (Frey and Porter, 2019, Schuster et al., 2019, Maude et al., 2018, Bethge et al., 2022). In unserer Studie entwickelten 88,9% der Patienten, die modifizierte CAR-T-Zellen von *Novartis (Tisa-cel)* erhielten, ein CRS. Beim Produkt *Axi-cel* finden sich in bisherigen klinischen Studien Häufigkeiten eines CRS von 81% bis 93% (Neelapu et al., 2017, Frey and Porter, 2019, Bethge et al., 2022), in unserer Studie von 91,7%. Tendenziell zeigen diese Studien in Kombination mit den Ergebnissen dieser Arbeit ein höheres Aufkommen eines CRS beim CAR-T-Zell-Produkt *Axi-cel* im Vergleich zum CAR-T-Zell-Produkt *Tisa-cel*. Das CRS ist ein noch nicht vollständig verstandenes Toxizitätssyndrom, das unter anderem durch die zytotoxische Wirkung der CAR-T-Zellen zustande kommt (Hay et al., 2017). Sobald sich die CAR-T-Zellen vermehren, finden systemische Entzündungsreaktionen statt und es kann, meistens einige Tage nach der CAR-T-Zell-Infusion, zu Fieber, Hypotonie und einem Capillary-Leak-Syndrom führen (Hay et al., 2017). Somit könnte das unterschiedlich hohe Auftreten des CRS zwischen den CAR-T-Zell-Produkten auf Unterschiede in der Ausbreitung der CAR-T-Zellen durch zum Beispiel unterschiedliche Kostimulationen auf molekularbiologischer Ebene zurückzuführen sein (siehe oben CD28- und 4-1BB-Kostimulation).

Spannend und Möglichkeit für zukünftige Untersuchungen bei Auftreten eines CRS ist die Überlegung einer Korrelation der Stärke des CRS mit einer erhöhten

CAR-T-Zell-Expansion im Organismus und einem dadurch besseren Ansprechen der Therapie (Maude et al., 2015). Abbildung 21 zeigt in dieser Arbeit den Anteil der Patienten mit CRS an den Patienten, die eine ORR aufwiesen, aufgeteilt auf die CAR-T-Zell-Produkte. Der Anteil lag hier zwischen 66,7% und 90,9% und könnte auf eine Korrelation des CRS mit der ORR deuten. Abbildung 19 zeigt die Patienten, die nach CAR-T-Zellgabe ein CRS entwickelten. Hierbei zeigten 83% der Patienten eine ORR. Die ORR bei Patienten ohne Entwicklung eines CRS betrug 50%. Somit könnte auch durch diese Daten eine Tendenz einer möglichen Korrelation zwischen einem CRS und einem Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie gezeigt werden.

#### **4.5.5.2 ICANS**

Bezüglich des Auftretens eines ICANS zeigte die GLA/DRST Real-World Outcome Analyse eine Häufigkeit von 33%, 44% bei *Axi-cel*, 22% bei *Tisa-cel* (Bethge et al., 2022). Weitere Studien beschreiben ein ICANS in 42 - 64% der Fälle (Neelapu et al., 2021, Raje et al., 2019). In der Kohorte dieser Arbeit zeigten 23,3% der Patienten ein ICANS, 41,7% bei *Axi-cel*, 11,1% bei *Tisa-cel*. Ebenso wie beim Auftreten eines CRS, ist die Tendenz des Auftretens eines ICANS bei Patienten, die ein *Axi-cel*-Produkt erhielten, höher. Es finden sich Übereinstimmungen mit der Literatur und bisherigen Studien: Es zeigte sich ein besseres Ansprechen der Patienten auf das CAR-T-Zell-Produkt *Axi-cel*, gleichzeitig traten aber auch mehr Toxizitäten, wie das CRS, das ICANS oder infektiöse Komplikationen auf (Locke et al., 2019, Locke et al., 2017, Schuster et al., 2019, Bethge et al., 2022).

#### **4.5.5.3 Zytopenien**

Hinsichtlich des Auftretens einer Neutropenie zeigen Veröffentlichungen bisheriger CAR-T-Zell-Studien eine schwere Neutropenie bei 78 - 85% (Bethge et al., 2022, Neelapu et al., 2017, Raje et al., 2019). Die Dauer dieser Neutropenie hielt im Median 13 Tage an. In der Patientenkohorte dieser Arbeit wurden ähnliche Werte erzielt: Es zeigten 93,3% der Patienten eine Neutropenie, die im Median 14 Tage anhielt.

Thrombozytopenien traten in bisherigen Studien in 38% bis 45% der Fälle auf (Neelapu et al., 2017, Raje et al., 2019). Bei uns zeigte sich eine Thrombozytopenie bei 76,6% der Patienten.

Insgesamt zeigten die Patienten der Kohorte dieser Arbeit ein etwas höheres Auftreten von Zytopenien. Ursächlich könnten die verschiedenen CAR-T-Zellprodukte mit verschiedenen Bridging-Therapien sein oder auch höhere Risikoprofile und Ausgangssituationen der Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen. In dieser Arbeit wurden verschiedene CAR-T-Zell-Produkte verwendet, und die Patienten zeigten außerdem unterschiedliche Grunderkrankungen, sodass ein einheitlicher Vergleich nicht möglich ist. Um die Grunderkrankungen oder die Produkte besser vergleichen zu können, wären größere Probandenzahlen in den einzelnen Untergruppen hilfreich.

#### **4.5.5.4 Infektiöse Komplikationen**

Bei den Patienten dieser Arbeit wurde bei 73,3% der Patienten eine infektiöse Komplikation Grad > 2 nach CAR-T-Zelltherapie beobachtet. In bisherigen Studien zeigen sich infektiöse Komplikationen Grad > 2 in 25 - 44% der Patienten (Los-Arcos et al., 2021). Vermehrte infektiöse Komplikationen stehen in engem Zusammenhang mit verlängerten Neutropenien und Hypogammaglobulinämien nach CAR-T-Zelltherapie und erfordern eine engmaschige Nachsorge der Patienten (Bethge et al., 2022). Weitere Risikofaktoren sind außerdem Kortikosteroidtherapien bei CRS und hohe Dosen an CAR-T-Zellen (Los-Arcos et al., 2021). Um schwere infektiöse Komplikationen und dadurch erhöhte Mortalitäten zu vermeiden, gibt es die Möglichkeit der frühzeitigen Gammaglobulinsubstitution und der viralen, sowie der Pilz-Prophylaxe in Form von antiviraler und antimykotischer Behandlung. Antibakterielle Prophylaxe ist bis zum Nachweis eines Erregers oder bis zum Auftreten infektiöser Symptome bisher nicht empfohlen (Los-Arcos et al., 2021).

Wie auch die Zytopenien bei Patienten dieser Arbeit öfter als in bisherigen Studien auftraten, ist die Rate an infektiösen Komplikationen im Vergleich zu anderen CAR-T-Zell-Studien ebenfalls höher. Unterschiede können sich durch

verschiedene Fallzahlen der Patientenkohorten, durch höhere Risikoprofile oder durch firmeninterne Modifizierungen (zum Beispiel verschiedene Subgruppen des CAR-T-Zell-Rezeptors) der CAR-T-Zellen im Laufe der Jahre ergeben.

#### 4.5.6 Medianes Gesamt- und progressionsfreies Überleben

**Tabelle 28: Medianes und Gesamt- und progressionsfreies Überleben** (Park et al., 2018, Schuster et al., 2017, Jacobson et al., 2022, Raje et al., 2019, Neelapu et al., 2017).

| Überleben                           | Literaturergebnisse | Ergebnisse dieser Arbeit |
|-------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>Progressionsfreies Überleben</b> | 3,2 – 21,8 Monate   | Nicht erreicht           |
| PFS Rate bei 12 Monaten             | 35 – 44%            | 58,3 %                   |
| <b>Gesamtüberleben</b>              | 8,6 – 22,2 Monate   | 17,05 Monate             |
| OS Rate bei 12 Monaten              | 48,2 – 59%          | 73,5%                    |

In Tabelle 28 sind die Gesamt- und progressionsfreien Überlebensraten der Patienten nach CAR-T-Zelltherapie als Gegenüberstellung von bisherigen Studien zu den Ergebnissen dieser Arbeit dargestellt. Ein Vergleich der medianen Gesamt- und progressionsfreien Überlebensraten zu bisherigen internationalen Studien ist nur eingeschränkt möglich. Dies liegt in den verschiedenen Untergruppen, wie unterschiedlichen Grunderkrankungen und CAR-T-Zell-Produkten, sowie Alter, Geschlecht und Risikoprofil, begründet. Somit müssten für die Erhebung aussagekräftiger Daten zum Vergleich die Fallzahlen in den jeweiligen Untergruppen vergrößert werden. Dennoch folgt eine Einordnung der Daten dieser Arbeit in den internationalen Forschungsstand, um einen ersten Eindruck zu vermitteln.

In einer Studie (Park et al., 2018), die an ALL erkrankte Patienten mit CAR-T-Zellen therapierten, zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von



6,1 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 12,9 Monaten. Eine andere Studie (Schuster et al., 2017) zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben von 3,2 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 22,2 Monaten bei CAR-T-Zell-therapierten Patienten mit einem diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom. Eine Real World Analyse beschreibt ein progressionsfreies Überleben von 21,8 Monaten und ein Gesamtüberleben von 8,6 Monaten bei Patienten, die mit dem CAR-T-Zell-Produkt *Axi-cel* behandelt wurden. (Jacobson et al., 2022).

12-Monate-Überlebensraten zeigten in bisherigen Studien ein progressionsfreies Überleben (PFS Rate) von 35 - 44% und ein Gesamtüberleben (OS Rate) von 48,2 - 59% (Bethge et al., 2022, Neelapu et al., 2017, Schuster et al., 2019).

Bei den Patienten dieser Arbeit wurde ein medianes progressionsfreies Überleben nicht erreicht und ein medianes Gesamtüberleben von 17,05 Monaten erzielt (*CI nicht erreicht*). Die PFS Rate lag bei 12 Monaten bei 58,3% und die OS Rate bei 73,5%.

Aufgrund des Einsatzes verschiedener CAR-T-Zell-Produkte ist der Vergleich zwischen den Überlebensraten nur eingeschränkt möglich. Im Folgenden werden deshalb die Produkte *Axi-cel* und *Tisa-cel* einzeln betrachtet.

#### 4.5.6.1 Überlebensraten innerhalb der CAR-T-Zell-Produkte (*Axi-cel* / *Tisa-cel*)

**Tabelle 29: PFS Rate und OS Rate bei 12 Monaten nach CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zu bisherigen Publikationen** (Bethge et al., 2022, Locke et al., 2019, Schuster et al., 2019) *\*(n.e.: nicht erreicht)*.

| Überleben (%)                  | Literaturergebnisse | Ergebnisse dieser Arbeit |
|--------------------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>PFS Rate bei 12 Monaten</b> |                     |                          |
| <i>Axi-cel</i>                 | 35 – 45             | 62,3                     |
| <i>Tisa-cel</i>                | 24 – n.e.*          | 37,5                     |

| OS Rate bei 12 Monaten |      |      |
|------------------------|------|------|
| <i>Axi-cel</i>         | 59   | 87,5 |
| <i>Tisa-cel</i>        | 48,2 | 83,3 |

In Tabelle 29 sind die Gesamt- und progressionsfreien Überlebensraten der Patienten nach CAR-T-Zelltherapie in Bezug auf die Produkte *Axi-cel* und *Tisa-cel* als Gegenüberstellung von bisherigen Studien zu den Ergebnissen dieser Arbeit dargestellt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,05 Monaten erzielten die Patienten dieser Arbeit eine PFS Rate bei 12 Monaten von 62,3% bei dem Einsatz des CAR-T-Zell-Produkts *Axi-cel* und 37,5% bei *Tisa-cel*.

Das progressionsfreie Überleben bei 12 Monaten lag bei der ZUMA-1 Zulassungsstudie für *Axi-cel* bei 44% und wurde bei der JULIET Studie für *Tisa-cel* nicht erreicht (Locke et al., 2019, Locke et al., 2017, Schuster et al., 2019).

Die Patienten der GLA/DRST Real-World Outcome Analyse erzielten eine PFS Rate von 35% bei *Axi-cel* und 24% bei *Tisa-cel* (Bethge et al., 2022).

Das 12-monatige Gesamtüberleben betrug bei den Patienten dieser Arbeit 87,5% bei *Axi-cel* und 83,3% bei *Tisa-cel*. Die Zulassungsstudie ZUMA zeigte bei Patienten, die *Axi-cel*-Produkte erhielten ein Gesamtüberleben von 59% bei 12 Monaten. Die Zulassungsstudie JULIET für das *Tisa-cel*-Produkt zeigte ein 12-monatiges Gesamtüberleben von 48,2% (Locke et al., 2019, Locke et al., 2017, Schuster et al., 2019).

Dass die Patienten dieser Arbeit bessere OS Raten und PFS Raten zeigen als in anderen klinischen Studien, ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Patientenpopulationen sehr heterogen sind. Die Kombination aus unterschiedlichen Grunderkrankungen, verschiedenen Vortherapien und dabei geringen Kohortengrößen in den Untergruppen kann zu großen Unterschieden in den Auswertungen führen. Zusammengefasst ist es dennoch möglich, trotz unterschiedlich hoher Überlebensraten, die Tendenz eines Produkts mit einer höheren OS Rate zu identifizieren: Das Produkt *Axi-cel* zeigt sowohl in den Zulassungsstudien als auch in dieser Arbeit eine höhere OS Rate. Auch die PFS

Rate ist in der GLA/DRST Analyse und in dieser Arbeit bei den *Axi-ce/* Produkten höher als bei den *Tisa-ce/* Produkten.

Diese Zahlen zeigen, dass die CAR-T-Zelltherapie insgesamt ein längerfristiges Überleben begünstigen könnte. Jedoch zeigt auch die geringere Dauer an anhaltenden Remissionen, dass die CAR-T-Zelltherapie weiterhin optimiert werden muss, indem zum Beispiel prädiktive Marker für ein besseres oder schlechteres Ansprechen identifiziert und berücksichtigt werden (Rejeski et al., 2021).

#### **4.6 CAR-T-Zell-Expansion *in vivo***

Unsere Daten zeigen einen Peak der CAR-T-Zell-Expansion *in vivo* an Tag 8 bis 15 nach CAR-T-Zell-Infusion. Ähnliche Angaben mit einem Peak um Tag 14 finden sich auch in bisherigen Studien (Maude et al., 2014, Park et al., 2018). Park et al. beschreiben außerdem, dass die Ausdehnung des Peaks ein guter Prädiktor für ein kurzfristiges Ansprechen und toxische Nebenwirkungen sei, dass aber weder die Dauer des CAR-T-Zell-Nachweises im Blut noch die Ausdehnung des Peaks der CAR-T-Zell-Expansion zu einem längerfristigen Überleben geführt haben (Park et al., 2018). Somit besteht die Möglichkeit, dass die Persistenz der CAR-T-Zellen für dauerhafte Remissionen nicht relevant sein könnte.

Um eine Einschätzung der Relevanz der CAR-T-Zell-Expansion im Blut der Patienten dieser Arbeit und auch zukünftig zu behandelnder Patienten zu erhalten, wird eine regelmäßige Datenerhebung des CAR-T-Zell-Nachweises im Blut der Patienten mittels FACS benötigt. Es wäre dann möglich, den Einfluss der Expansion und des Peaks der CAR-T-Zellen im Blut auf das Ansprechen der Patienten zu untersuchen und eine mögliche Korrelation mit dem Auftreten eines CRS festzustellen.

## **4.7 Vorzüge und Limitationen dieser Arbeit**

### **4.7.1 Vorzüge**

Vorzüge dieser Arbeit sind zunächst die Möglichkeiten des internationalen Vergleichs. Wir konnten eine Vielzahl an Parametern im Hinblick auf das Therapieansprechen und das gesamt- und progressionsfreie Überleben untersuchen und im internationalen Vergleich einordnen. Des Weiteren ist diese neue Form der Immuntherapie bisher in wenigen Studien untersucht, und es gibt noch eine begrenzte Anzahl an Berichten über Erfahrungen in der praktischen Anwendung außerhalb von Studien. Es war mit dieser Arbeit somit möglich verschiedene CAR-T-Zell-Produkte hinsichtlich ihres Therapieansprechens und Auftretens der CAR-T-Zell-spezifischen Toxizitäten zu vergleichen. Dies ermöglicht das Aufzeigen einer Tendenz in der Effektivität und in unterschiedlichen Reaktionen auf die verschiedenen Produkte und könnte Basis für zukünftige Studien sein. Die hohen Ansprechraten, auch bei schwer erkrankten therapierefraktären Patienten, verdeutlichen die weitreichenden Chancen der CAR-T-Zelltherapie. Es konnten weiterhin verschiedene Gruppen, wie zum Beispiel das Ansprechen bezogen auf das Alter, das Geschlecht, das CAR-T-Zell-Produkt und die Grunderkrankung in dieser Arbeit verglichen werden. Durch kleine Kohortengrößen konnten zwar keine statistisch signifikanten Aussagen getroffen werden, dennoch bieten diese ersten Ergebnisse Ideen für zukünftige Forschungen in den unterschiedlichen Patientenkollektiven. Sie bieten eine Grundlage für das Einordnen des unterschiedlichen Ansprechens auf diese Therapie und ermöglichen die weitere Optimierung der Patientenauswahl und des geeigneten Zeitpunktes für diese vielversprechende, aber auch sehr aufwändige und teure Therapie. Hierzu sollten zukünftig zum Beispiel multizentrisch auch Untergruppen in größeren Fallzahlen untersucht werden, um die beobachteten Tendenzen und Ergebnisse dieser Arbeit besser einordnen zu können und potenziell signifikante Ergebnisse aufzuzeigen.

#### **4.7.2 Limitationen**

Die Untersuchungen und damit verbundenen Auswertungen dieser Arbeit haben auch einige Limitationen. Die größte Limitation ist die geringe Höhe der Fallzahl. Da die CAR-T-Zelltherapie eine neu etablierte Zelltherapie am Universitätsklinikum Tübingen ist, sind die Erkenntnisse dieser Arbeit limitiert auf die ersten Patienten, die am UKT behandelt wurden. 30 beobachtete Patienten zeigen eine erste Tendenz der Effektivität der CAR-T-Zelltherapie und sind somit die Grundlage für weitere Forschungen in diesem Themengebiet. In Zukunft werden fortlaufend Patienten am UKT mit CAR-T-Zellen behandelt, sodass in den nächsten Jahren eine höhere Fallzahl an Patienten ausgewertet werden kann und somit die unterschiedlichen Einflussgrößen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, besser beurteilt werden können. Hierzu können auch multizentrische Analysen beitragen. Besonders die Untersuchungen zur CAR-T-Zell-Expansion mittels FACS-Analyse können bei einer regelmäßigen Datenauswertung höherer Patientenzahlen genauere Ergebnisse liefern und ein Ausgangspunkt für weitere Fragestellungen zur Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen im Blut der Patienten sein.

Da in dieser Studie verschiedene CAR-T-Zell-Produkte verwendet wurden und die Patienten verschiedene Grunderkrankungen innerhalb der lymphatischen Neoplasien hatten, geben auch diese Zahlen bisher nur eine Tendenz der Effizienz der einzelnen Produkte wieder.

Eine weitere Limitation ist die Beobachtungszeit. Manche Patienten konnten über 2 Jahre beobachtet werden, andere höchstens 180 Tage. In den nächsten Jahren können somit genauere und bessere Aussagen bezüglich des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens gemacht werden.

#### **4.8 Kosten**

Zuletzt darf die Erwähnung der enormen Kosten einer CAR-T-Zelltherapie nicht vernachlässigt werden: Die Herstellung und Infusion von CAR-T-Zellen kostet bis zu 475.000 US-Dollar mit Gesamtkosten von bis zu 1.000.000 US-Dollar pro Patient und ist damit eine der teuersten onkologischen Therapien, die derzeit auf

dem Markt verfügbar sind (Lin et al., 2018). Bei diesen Preisen ergeben sich viele ethische Bedenken, wie die Effizienz und Notwendigkeit der CAR-T-Zelltherapie. Diese Fragen können nur mit Langzeitergebnissen der klinischen Studien beantwortet werden und sollten in Zukunft nicht unbeachtet bleiben.

#### **4.9 Ausblick**

Die bisherigen Ergebnisse zur CAR-T-Zelltherapie und die Auswertungen dieser Arbeit bieten erste Eindrücke zur Effektivität dieser neuartigen Form der Immuntherapie. Dabei eröffnen sich gleichzeitig eine Vielzahl an Forschungsmöglichkeiten für neue Fragestellungen. Gegenstand künftiger Forschung könnte die Untersuchung der CAR-T Zelltherapie in einem früheren Stadium lymphatischer Neoplasien sein und wie die CAR-T-Zell-Rezeptoren optimiert werden müssten, um das Ansprechen zu verbessern. Außerdem interessant zu untersuchen wäre, ob auch andere Grunderkrankungen bei Einsatz der CAR-T-Zelltherapie ähnlich hohe Ansprechraten erzielen können. Eine weitere spannende Frage, die sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit ergeben, ist, welche Rolle die Toxizitäten bezüglich des Ansprechens und Gesamtüberlebens spielen und ob sich im Langzeitverlauf anhaltende Remissionen trotz fehlenden Nachweises von CAR-T-Zellen im Blut zeigen. Darauf aufbauend könnte untersucht werden, ob Gedächtniszellen entstehen, die langjährige Remissionen hervorrufen. Diese und viele weitere Forschungsmöglichkeiten können Grundlage zukünftiger Studien an mit CAR-T-Zellen therapierten Patienten darstellen. Es lässt sich festhalten, dass die Thematik dieser Therapie viele Möglichkeiten für spannende Forschung bietet und eine großartige Chance für die Verbesserung von Therapien in der Tumorbehandlung ist. Mit jeder neuen Erkenntnis eröffnen sich viele weitere Felder, die untersucht und in der klinischen Umsetzung verbessert werden können.

#### **4.10 Schlussfolgerung**

In dieser Arbeit wird deutlich, dass die CAR-T-Zelltherapie ein hohes Potential hat, Remissionen bei therapierefraktären lymphatischen Neoplasien zu erzielen und möglicherweise ein verlängertes progressionsfreies und somit auch ein verlängertes Gesamtüberleben hervorzurufen. Dennoch zeigen hohe Zahlen an Toxizitäten und Komplikationen, wie Zytopenien, infektiöse Komplikationen und Toxizitätssyndrome, dass diese Therapie weiterhin untersucht und optimiert werden muss.

Es sind somit zukünftig Studien erforderlich, um genauere Erkenntnisse bezüglich des Langzeitüberlebens und progressionsfreien Überlebens zu erhalten. Außerdem können bei einer größeren Probandenzahl die einzelnen Parameter, die in dieser Arbeit beobachtet wurden, besser auf die Effizienz der CAR-T-Zelltherapie untersucht werden.

## 5 Zusammenfassung

Diese Arbeit stellt erste klinische Ergebnisse der CAR-T-Zelltherapie am Zentrum für zelluläre Therapie des Universitätsklinikums Tübingen in Form einer retrospektiven Analyse dar. Dafür wurden die ersten 30 Patienten, die am UKT mit CAR-T-Zellen behandelt wurden, bezüglich ihres Ansprechens, der Nebenwirkungen und Toxizitäten der CAR-T-Zelltherapie sowie des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens beobachtet. Die verwendeten Daten stammen aus verschiedenen klinischen Softwareprogrammen des UKT und der EBMT/DRST Datenbank. Sie wurden im Rahmen der Analyse validiert und statistisch ausgewertet.

Die CAR-T-Zelltherapie ist eine Therapie, bei der körpereigene T-Zellen mittels eines Vektors *in vitro* mit einem chimärischen Antigen-Rezeptor ausgestattet werden und nach Rückgabe diese T-Zellen *in vivo* die Tumorzellen angreifen und bekämpfen sollen. Die Patienten dieser Arbeit, die mit CAR-T-Zellen behandelt wurden, litten unter einer malignen lymphatischen Neoplasie und zeigten eine wiederholte refraktäre Erkrankung nach den bisherigen Standardtherapien.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit lymphatischen Neoplasien der B-Zell-Reihe eine hohe Ansprechrate erzielt. Die Auswertungen zeigen ein Gesamtansprechen bei 76,7% (95% CI, 61 bis 93) (eine komplette Remission bei 43,3% (95% CI, 25 bis 62) und eine partielle Remission bei 33,3% (95% CI, 15 bis 51)), eine stabile Erkrankung bei 10% (95% CI, 0 bis 21) und eine progressive Erkrankung bei 13,3% (95% CI, 0 bis 26) der Patienten.

Außerdem zeigt diese Arbeit das hohe Auftreten ausgeprägter Toxizitätssyndrome in Form eines CRS (80% (95% CI, 65 bis 95)) und eines ICANS (23% (95% CI, 7 bis 39)) sowie das erhöhte Aufkommen an Infektionskomplikationen (73,3%) und Neutropenien (93% (95% CI, 58 bis 92)) nach CAR-T-Zelltherapie. Interessant ist hierbei die erhöhte Ansprechrate der Patienten nach Auftreten eines Toxizitätssyndroms: Die Ansprechrate betrug bei Patienten, die ein CRS entwickelten, 83% (95% CI, 67 bis 99) und bei Patienten ohne Entwicklung eines CRS lediglich 50% (95% CI, 0 bis 100).



Das mediane progressionsfreie Überleben wurde nicht erreicht, und das mediane Gesamtüberleben lag bei 17,05 Monaten. Die progressionsfreie Überlebensrate lag nach 12 Monaten bei 58,3% und die Gesamtüberlebensrate bei 73,5%.

Des Weiteren wurden die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen *in vivo* mittels FACS-Analyse einer Blutprobe der Patienten bestimmt und in dieser Arbeit dargestellt. Durch die begrenzte Datenlage zum Zeitpunkt der Auswertung konnte hier nur erste Daten zur Expansion und Persistenz ermittelt werden. Diese zeigte einen Peak der CAR-T-Zell-Expansion im Blut an Tag 8 bis 15 nach CAR-T-Zell-Infusion und eine Persistenz der CAR-T Zellen bis zu Tag 304.

Eine Ansprechrate von 76,7% (95% CI, 61 bis 93) bei Patienten, die nach den bisherigen Standardtherapien therapierefraktär sind und eine sehr schlechte Prognose haben, illustriert das große Potential der CAR-T-Zelltherapie. Mit einer größeren Patientenkohorte könnten fortan noch detailliertere Ergebnisse zur Effizienz aber auch Toxizität und Verträglichkeit der CAR-T-Zelltherapie aufgezeigt werden. Außerdem könnten weitere Zusammenhänge, wie zum Beispiel eine mögliche Korrelation zwischen Toxizitätssyndromen und der Expansion der CAR-T-Zellen *in vivo* und somit dem Ansprechen der Patienten untersucht werden.

Es bleibt festzuhalten, dass das Therapieansprechen, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bei Patienten, die vor der CAR-T-Zelltherapie therapierefraktär waren oder einen Progress ihrer Erkrankung unter den jeweiligen Standardtherapien zeigten, von der Effizienz der CAR-T-Zelltherapie zeugen, und diese somit einen hohen Stellenwert in den zukünftigen Therapieentwicklungen haben sollte.

## 6 Literaturverzeichnis

- ABRAMSON, J. S., PALOMBA, M. L., GORDON, L. I., LUNNING, M. A., WANG, M., ARNASON, J., MEHTA, A., PUREV, E., MALONEY, D. G., ANDREADIS, C., SEHGAL, A., SOLOMON, S. R., GHOSH, N., ALBERTSON, T. M., GARCIA, J., KOSTIC, A., MALLANEY, M., OGASAWARA, K., NEWHALL, K., KIM, Y., LI, D. & SIDDIQI, T. 2020. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*, 396, 839-852.
- ANSELL, S. M. 2015. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 90, 1152-63.
- BACHER, U., KLYUCHNIKOV, E., LE-RADEMACHER, J., CARRERAS, J., ARMAND, P., BISHOP, M. R., BREDESON, C. N., CAIRO, M. S., FENSKE, T. S., FREYTES, C. O., GALE, R. P., GIBSON, J., ISOLA, L. M., INWARDS, D. J., LAPORT, G. G., LAZARUS, H. M., MAZIARZ, R. T., WIERNIK, P. H., SCHOUTEN, H. C., SLAVIN, S., SMITH, S. M., VOSE, J. M., WALLER, E. K., HARI, P. N. & LYMPHOMA WORKING COMMITTEE OF THE, C. 2012. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood*, 120, 4256-62.
- BETHGE, W. A., MARTUS, P., SCHMITT, M., HOLTICK, U., SUBKLEWE, M., VON TRESCKOW, B., AYUK, F., WAGNER-DROUET, E. M., WULF, G. G., MARKS, R., PENACK, O., SCHNETZKE, U., KOENECKE, C., VON BONIN, M., STELLJES, M., GLASS, B., BALDUS, C. D., VUCINIC, V., MOUGIAKAKOS, D., TOPP, M. S., FANTE, M. A., SCHROERS, R., BAYIR, L. M., BORCHMANN, P., BUECKLEIN, V., HANOUN, C., THOMAS, S., BEELEN, D. W., LENGGERKE, C., KROEGER, N. & DREGER, P. 2022. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood*.
- BIRD, R. E., HARDMAN, K. D., JACOBSON, J. W., JOHNSON, S., KAUFMAN, B. M., LEE, S. M., LEE, T., POPE, S. H., RIORDAN, G. S. & WHITLOW, M. 1988. Single-chain antigen-binding proteins. *Science*, 242, 423-6.
- BRIDGEMAN, J. S., LADELL, K., SHEARD, V. E., MINERS, K., HAWKINS, R. E., PRICE, D. A. & GILHAM, D. E. 2014. CD3zeta-based chimeric antigen receptors mediate T cell activation via cis- and trans-signalling mechanisms: implications for optimization of receptor structure for adoptive cell therapy. *Clin Exp Immunol*, 175, 258-67.
- BURNET, F. M. 1970. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res*, 13, 1-27.
- CAIMI, P. F., REESE, J., OTEGBEYE, F., SCHNEIDER, D., BAKALARZ, K., BOUGHAN, K. M., COOPER, B., GALLOGLY, M. M., GALLOWAY, E., KRUGER, W., WORDEN, A., KADAN, M., LOPES, F. B., SHARMA, A., MALEK, E., METHENY, L., III, PATEL, S., TOMLINSON, B. K., WALD, D., SEKALY, R.-P., ORENTAS, R., DROPULIC, B. & DE LIMA, M. 2019. Phase 1 Study of on Site Manufactured Anti-CD19 CAR-T Cells:

- Responses in Subjects with Rapidly Progressive Refractory Lymphomas. *Blood*, 134, 4074-4074.
- CAMPO, E., SWERDLOW, S. H., HARRIS, N. L., PILERI, S., STEIN, H. & JAFFE, E. S. 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117, 5019-32.
- CAO, Y., XIAO, Y., WANG, N., WANG, G., HUANG, L., HONG, Z., MENG, L., ZHOU, X., WANG, J., YANG, Y., XU, H., ZHANG, S., XIAO, M., CHEN, L., ZHENG, M., LI, C., MAO, X., GU, C., ZHANG, T., ZHANG, Y. & ZHOU, J. 2021. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas. *Transplant Cell Ther*, 27, 910 e1-910 e11.
- CASTANEDA-PUGLIANINI, O. & CHAVEZ, J. C. 2021. Bispecific antibodies for non-Hodgkin's lymphomas and multiple myeloma. *Drugs Context*, 10.
- CHAVEZ, J. C., BACHMEIER, C. & KHARFAN-DABAJA, M. A. 2019. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol*, 10, 2040620719841581.
- CHRISTOPEIT, M., SCHMIDT-HIEBER, M., SPRUTE, R., BUCHHEIDT, D., HENTRICH, M., KARTHAUS, M., PENACK, O., RUHNKE, M., WEISSINGER, F., CORNELLY, O. A. & MASCHMEYER, G. 2021. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 100, 321-336.
- COIFFIER, B. 2005. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 23, 6387-93.
- COIFFIER, B. & SARKOZY, C. 2016. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 366-378.
- CRUMP, M., NEELAPU, S. S., FAROOQ, U., VAN DEN NESTE, E., KURUVILLA, J., WESTIN, J., LINK, B. K., HAY, A., CERHAN, J. R., ZHU, L., BOUSSETTA, S., FENG, L., MAURER, M. J., NAVALE, L., WIEZOREK, J., GO, W. Y. & GISSELBRECHT, C. 2017. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130, 1800-1808.
- DAVILA, M. L., KLOSS, C. C., GUNSET, G. & SADELAIN, M. 2013. CD19 CAR-targeted T cells induce long-term remission and B Cell Aplasia in an immunocompetent mouse model of B cell acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*, 8, e61338.
- DAVILA, M. L., RIVIERE, I., WANG, X., BARTIDO, S., PARK, J., CURRAN, K., CHUNG, S. S., STEFANSKI, J., BORQUEZ-OJEDA, O., OLSZEWSKA, M., QU, J., WASIELEWSKA, T., HE, Q., FINK, M., SHINGLOT, H., YOUSSEF, M., SATTER, M., WANG, Y., HOSEY, J., QUINTANILLA, H., HALTON, E., BERNAL, Y., BOUHASSIRA, D. C., ARCILA, M. E., GONEN, M., ROBOZ, G. J., MASLAK, P., DOUER, D., FRATTINI, M. G., GIRALT, S., SADELAIN, M. & BRENTJENS, R. 2014. Efficacy and

- toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*, 6, 224ra25.
- EINSELE, H., BORGHAEI, H., ORLOWSKI, R. Z., SUBKLEWE, M., ROBOZ, G. J., ZUGMAIER, G., KUFER, P., ISKANDER, K. & KANTARJIAN, H. M. 2020. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer*, 126, 3192-3201.
- EINSELE, H., SCHAFFER, H. J., HEBART, H., BADER, P., MEISNER, C., PLASSWILM, L., LIEBISCH, P., BAMBERG, M., FAUL, C. & KANZ, L. 2003. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol*, 121, 411-8.
- EPPERLA, N., BADAR, T., SZABO, A., VAUGHN, J., BORSON, S., SAINI, N. Y., PATEL, R. D., SHAH, N. N., HAMADANI, M., AHMED, S., CASHEN, A. F. & FENSKE, T. S. 2019. Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation. *Blood Adv*, 3, 1661-1669.
- ERNST, M., OESER, A., BESIROGLU, B., CARO-VALENZUELA, J., ABD EL AZIZ, M., MONSEF, I., BORCHMANN, P., ESTCOURT, L. J., SKOETZ, N. & GOLDKUHLE, M. 2021. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, CD013365.
- FEINS, S., KONG, W., WILLIAMS, E. F., MILONE, M. C. & FRAIETTA, J. A. 2019. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol*, 94, S3-S9.
- FENG, D. & SUN, J. 2020. Overview of anti-BCMA CAR-T immunotherapy for multiple myeloma and relapsed/refractory multiple myeloma. *Scand J Immunol*, 92, e12910.
- FENSKE, T. S., AHN, K. W., GRAFF, T. M., DIGILIO, A., BASHIR, Q., KAMBLE, R. T., AYALA, E., BACHER, U., BRAMMER, J. E., CAIRO, M., CHEN, A., CHEN, Y. B., CHHABRA, S., D'SOUZA, A., FAROOQ, U., FREYTES, C., GANGULY, S., HERTZBERG, M., INWARDS, D., JAGLOWSKI, S., KHARFAN-DABAJA, M. A., LAZARUS, H. M., NATHAN, S., PAWARODE, A., PERALES, M. A., REDDY, N., SEO, S., SUREDA, A., SMITH, S. M. & HAMADANI, M. 2016. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol*, 174, 235-48.
- FINNEY, H. M., AKBAR, A. N. & LAWSON, A. D. 2004. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain. *J Immunol*, 172, 104-13.
- FISHER, R. I., GAYNOR, E. R., DAHLBERG, S., OKEN, M. M., GROGAN, T. M., MIZE, E. M., GLICK, J. H., COLTMAN, C. A., JR. & MILLER, T. P. 1993. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 328, 1002-6.

- FREY, N. & PORTER, D. 2019. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, e123-e127.
- FRIED, S., AVIGDOR, A., BIELORAI, B., MEIR, A., BESSER, M. J., SCHACHTER, J., SHIMONI, A., NAGLER, A., TOREN, A. & JACOBY, E. 2019. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. *Bone Marrow Transplant*, 54, 1643-1650.
- FRIEDMAN, K. M., GARRETT, T. E., EVANS, J. W., HORTON, H. M., LATIMER, H. J., SEIDEL, S. L., HORVATH, C. J. & MORGAN, R. A. 2018. Effective Targeting of Multiple B-Cell Maturation Antigen-Expressing Hematological Malignancies by Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Hum Gene Ther*, 29, 585-601.
- GARRIDO, F., RUIZ-CABELLO, F., CABRERA, T., PEREZ-VILLAR, J. J., LOPEZ-BOTET, M., DUGGAN-KEEN, M. & STERN, P. L. 1997. Implications for immunosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumours. *Immunol Today*, 18, 89-95.
- GENG, X., KONG, X., HU, H., CHEN, J., YANG, F., LIANG, H., CHEN, X. & HU, Y. 2015. Research and development of therapeutic mAbs: An analysis based on pipeline projects. *Hum Vaccin Immunother*, 11, 2769-76.
- GIL, D., SCHAMEL, W. W., MONTOYA, M., SANCHEZ-MADRID, F. & ALARCON, B. 2002. Recruitment of Nck by CD3 epsilon reveals a ligand-induced conformational change essential for T cell receptor signaling and synapse formation. *Cell*, 109, 901-12.
- GROSS, G., WAKS, T. & ESHHAR, Z. 1989. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86, 10024-8.
- GRUPP, S. A., KALOS, M., BARRETT, D., APLENC, R., PORTER, D. L., RHEINGOLD, S. R., TEACHEY, D. T., CHEW, A., HAUCK, B., WRIGHT, J. F., MILONE, M. C., LEVINE, B. L. & JUNE, C. H. 2013. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*, 368, 1509-1518.
- GUEST, R. D., HAWKINS, R. E., KIRILLOVA, N., CHEADLE, E. J., ARNOLD, J., O'NEILL, A., IRLAM, J., CHESTER, K. A., KEMSHEAD, J. T., SHAW, D. M., EMBLETON, M. J., STERN, P. L. & GILHAM, D. E. 2005. The role of extracellular spacer regions in the optimal design of chimeric immune receptors: evaluation of four different scFvs and antigens. *J Immunother*, 28, 203-11.
- GUO, Z. S. 2018. The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy (editorial for BMC cancer). *BMC Cancer*, 18, 1086.
- GUST, J., HAY, K. A., HANAFI, L. A., LI, D., MYERSON, D., GONZALEZ-CUYAR, L. F., YEUNG, C., LILES, W. C., WURFEL, M., LOPEZ, J. A., CHEN, J., CHUNG, D., HARJU-BAKER, S., OZPOLAT, T., FINK, K. R., RIDDELL, S. R., MALONEY, D. G. & TURTLE, C. J. 2017. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov*, 7, 1404-1419.

- HAY, K. A., HANAFI, L. A., LI, D., GUST, J., LILES, W. C., WURFEL, M. M., LOPEZ, J. A., CHEN, J., CHUNG, D., HARJU-BAKER, S., CHERIAN, S., CHEN, X., RIDDELL, S. R., MALONEY, D. G. & TURTLE, C. J. 2017. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood*, 130, 2295-2306.
- HOMBACH, A., POHL, C., REINHOLD, U. & ABKEN, H. 1999. Grafting T cells with tumor specificity: the chimeric receptor strategy for use in immunotherapy of malignant diseases. *Hybridoma*, 18, 57-61.
- HOMBACH, A. A., SCHILDGEN, V., HEUSER, C., FINNERN, R., GILHAM, D. E. & ABKEN, H. 2007. T cell activation by antibody-like immunoreceptors: the position of the binding epitope within the target molecule determines the efficiency of activation of redirected T cells. *J Immunol*, 178, 4650-7.
- HUANG, R., LI, X., HE, Y., ZHU, W., GAO, L., LIU, Y., GAO, L., WEN, Q., ZHONG, J. F., ZHANG, C. & ZHANG, X. 2020. Recent advances in CAR-T cell engineering. *J Hematol Oncol*, 13, 86.
- IACOBONI, G., VILLACAMPA, G., MARTINEZ-CIBRIAN, N., BAILEN, R., LOPEZ CORRAL, L., SANCHEZ, J. M., GUERREIRO, M., CABALLERO, A. C., MUSSETTI, A., SANCHO, J. M., HERNANI, R., ABRISQUETA, P., SOLANO, C., SUREDA, A., BRIONES, J., MARTIN GARCIA-SANCHO, A., KWON, M., REGUERA-ORTEGA, J. L., BARBA, P. & GETH, G. S. G. 2021. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med*, 10, 3214-3223.
- ISHIDA, Y., AGATA, Y., SHIBAHARA, K. & HONJO, T. 1992. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*, 11, 3887-95.
- IZUMI, K., KANDA, J., NISHIKORI, M., ARAI, Y., ISHIKAWA, T., YOSHIOKA, S., UEDA, Y., MAEDA, T., YONEZAWA, A., ANZAI, N., MORIGUCHI, T., IMADA, K., AKASAKA, T., NOHGAWA, M., ITOH, M., AIBA, A., TSUNEMINE, H., WATANABE, M., KONDO, T. & TAKAORI-KONDO, A. 2019. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation for DLBCL: a multi-center study from the Kyoto Stem Cell Transplantation Group. *Ann Hematol*, 98, 2815-2823.
- JACOBSON, C. A., LOCKE, F. L., MA, L., ASUBONTENG, J., HU, Z. H., SIDDIQI, T., AHMED, S., GHOBADI, A., MIKLOS, D. B., LIN, Y., PERALES, M. A., LUNNING, M. A., HERR, M. M., HILL, B. T., GANGULY, S., DONG, H., NIKIFOROW, S., HOOPER, M., KAWASHIMA, J., XU, H. & PASQUINI, M. C. 2022. Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther*.
- JAGANNATH, S., LIN, Y., GOLDSCHMIDT, H., REECE, D., NOOKA, A., SENIN, A., RODRIGUEZ-OTERO, P., POWLES, R., MATSUE, K., SHAH, N., ANDERSON, L. D., JR., STREETLY, M., WILSON, K., LE, H. V., SWERN, A. S., AGARWAL, A. & SIEGEL, D. S. 2021. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 11, 116.

- JAMES, S. E., GREENBERG, P. D., JENSEN, M. C., LIN, Y., WANG, J., TILL, B. G., RAUBITSCHKEK, A. A., FORMAN, S. J. & PRESS, O. W. 2008. Antigen sensitivity of CD22-specific chimeric TCR is modulated by target epitope distance from the cell membrane. *J Immunol*, 180, 7028-38.
- JUNE, C. H. & SADELAIN, M. 2018. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*, 379, 64-73.
- KALOS, M., LEVINE, B. L., PORTER, D. L., KATZ, S., GRUPP, S. A., BAGG, A. & JUNE, C. H. 2011. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med*, 3, 95ra73.
- KAWALEKAR, O. U., RS, O. C., FRAIETTA, J. A., GUO, L., MCGETTIGAN, S. E., POSEY, A. D., JR., PATEL, P. R., GUEDAN, S., SCHOLLER, J., KEITH, B., SNYDER, N. W., BLAIR, I. A., MILONE, M. C. & JUNE, C. H. 2016. Distinct Signaling of Coreceptors Regulates Specific Metabolism Pathways and Impacts Memory Development in CAR T Cells. *Immunity*, 44, 712.
- KHARFAN-DABAHA, M. A., EL-JURDI, N., AYALA, E., KANATE, A. S., SAVANI, B. N. & HAMADANI, M. 2017. Is myeloablative dose intensity necessary in allogeneic hematopoietic cell transplantation for lymphomas? *Bone Marrow Transplant*, 52, 1487-1494.
- KOCHENDERFER, J. N., DUDLEY, M. E., FELDMAN, S. A., WILSON, W. H., SPANER, D. E., MARIC, I., STETLER-STEVENSON, M., PHAN, G. Q., HUGHES, M. S., SHERRY, R. M., YANG, J. C., KAMMULA, U. S., DEVILLIER, L., CARPENTER, R., NATHAN, D. A., MORGAN, R. A., LAURENCOT, C. & ROSENBERG, S. A. 2012. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood*, 119, 2709-20.
- KOHLER, G. & MILSTEIN, C. 1975. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256, 495-7.
- KUMAR, S. K., LEE, J. H., LAHUERTA, J. J., MORGAN, G., RICHARDSON, P. G., CROWLEY, J., HAESSLER, J., FEATHER, J., HOERING, A., MOREAU, P., LELEU, X., HULIN, C., KLEIN, S. K., SONNEVELD, P., SIEGEL, D., BLADE, J., GOLDSCHMIDT, H., JAGANNATH, S., MIGUEL, J. S., ORLOWSKI, R., PALUMBO, A., SEZER, O., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26, 149-57.
- KYLE, R. A. & RAJKUMAR, S. V. 2008. Multiple myeloma. *Blood*, 111, 2962-72.
- LEACH, D. R., KRUMMEL, M. F. & ALLISON, J. P. 1996. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 271, 1734-6.
- LEE, D. W., GARDNER, R., PORTER, D. L., LOUIS, C. U., AHMED, N., JENSEN, M., GRUPP, S. A. & MACKALL, C. L. 2014. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124, 188-95.

- LEE, D. W., SANTOMASSO, B. D., LOCKE, F. L., GHOBADI, A., TURTLE, C. J., BRUDNO, J. N., MAUS, M. V., PARK, J. H., MEAD, E., PAVLETIC, S., GO, W. Y., ELDJEROU, L., GARDNER, R. A., FREY, N., CURRAN, K. J., PEGGS, K., PASQUINI, M., DIPERSIO, J. F., VAN DEN BRINK, M. R. M., KOMANDURI, K. V., GRUPP, S. A. & NEELAPU, S. S. 2019. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, 625-638.
- LESOKHIN, A. M., ANSELL, S. M., ARMAND, P., SCOTT, E. C., HALWANI, A., GUTIERREZ, M., MILLENSON, M. M., COHEN, A. D., SCHUSTER, S. J., LEBOVIC, D., DHODAPKAR, M., AVIGAN, D., CHAPUY, B., LIGON, A. H., FREEMAN, G. J., RODIG, S. J., CATTRY, D., ZHU, L., GROSSO, J. F., BRADLEY GARELIK, M. B., SHIPP, M. A., BORRELLO, I. & TIMMERMAN, J. 2016. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*, 34, 2698-704.
- LI, S., ZHANG, J., WANG, M., FU, G., LI, Y., PEI, L., XIONG, Z., QIN, D., ZHANG, R., TIAN, X., WEI, Z., CHEN, R., CHEN, X., WAN, J., CHEN, J., WEI, X., XU, Y., ZHANG, P., WANG, P., PENG, X., YANG, S., SHEN, J., YANG, Z., CHEN, J. & QIAN, C. 2018. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia with the second generation of CD19 CAR-T containing either CD28 or 4-1BB. *Br J Haematol*, 181, 360-371.
- LIN, J. K., LERMAN, B. J., BARNES, J. I., BOURSQUOT, B. C., TAN, Y. J., ROBINSON, A. Q. L., DAVIS, K. L., OWENS, D. K. & GOLDBERGER-FIEBERT, J. D. 2018. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, 36, 3192-3202.
- LOCKE, F. L., GHOBADI, A., JACOBSON, C. A., MIKLOS, D. B., LEKAKIS, L. J., OLUWOLE, O. O., LIN, Y., BRAUNSCHWEIG, I., HILL, B. T., TIMMERMAN, J. M., DEOL, A., REAGAN, P. M., STIFF, P., FLINN, I. W., FAROOQ, U., GOY, A., MCSWEENEY, P. A., MUNOZ, J., SIDDIQI, T., CHAVEZ, J. C., HERRERA, A. F., BARTLETT, N. L., WIEZOREK, J. S., NAVALE, L., XUE, A., JIANG, Y., BOT, A., ROSSI, J. M., KIM, J. J., GO, W. Y. & NEELAPU, S. S. 2019. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 20, 31-42.
- LOCKE, F. L., NEELAPU, S. S., BARTLETT, N. L., SIDDIQI, T., CHAVEZ, J. C., HOSING, C. M., GHOBADI, A., BUDDE, L. E., BOT, A., ROSSI, J. M., JIANG, Y., XUE, A. X., ELIAS, M., AYCOCK, J., WIEZOREK, J. & GO, W. Y. 2017. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther*, 25, 285-295.
- LONIAL, S., DIMOPOULOS, M., PALUMBO, A., WHITE, D., GROSICKI, S., SPICKA, I., WALTER-CRONECK, A., MOREAU, P., MATEOS, M. V., MAGEN, H., BELCH, A., REECE, D., BEKSAC, M., SPENCER, A., OAKERVEE, H., ORLOWSKI, R. Z., TANIWAKI, M., ROLLIG, C., EINSELE, H., WU, K. L., SINGHAL, A., SAN-MIGUEL, J., MATSUMOTO, M., KATZ, J., BLEICKARDT, E., POULART, V.,



- ANDERSON, K. C., RICHARDSON, P. & INVESTIGATORS, E.-. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 373, 621-31.
- LOS-ARCOS, I., IACOBONI, G., AGUILAR-GUISADO, M., ALSINA-MANRIQUE, L., DIAZ DE HEREDIA, C., FORTUNY-GUASCH, C., GARCIA-CADENAS, I., GARCIA-VIDAL, C., GONZALEZ-VICENT, M., HERNANI, R., KWON, M., MACHADO, M., MARTINEZ-GOMEZ, X., MALDONADO, V. O., PLA, C. P., PINANA, J. L., POMAR, V., REGUERA-ORTEGA, J. L., SALAVERT, M., SOLER-PALACIN, P., VAZQUEZ-LOPEZ, L., BARBA, P. & RUIZ-CAMPS, I. 2021. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection*, 49, 215-231.
- LOSKOG, A., GIANDOMENICO, V., ROSSIG, C., PULE, M., DOTTI, G. & BRENNER, M. K. 2006. Addition of the CD28 signaling domain to chimeric T-cell receptors enhances chimeric T-cell resistance to T regulatory cells. *Leukemia*, 20, 1819-28.
- MAUDE, S. L., FREY, N., SHAW, P. A., APLENC, R., BARRETT, D. M., BUNIN, N. J., CHEW, A., GONZALEZ, V. E., ZHENG, Z., LACEY, S. F., MAHNKE, Y. D., MELENHORST, J. J., RHEINGOLD, S. R., SHEN, A., TEACHEY, D. T., LEVINE, B. L., JUNE, C. H., PORTER, D. L. & GRUPP, S. A. 2014. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*, 371, 1507-17.
- MAUDE, S. L., LAETSCH, T. W., BUECHNER, J., RIVES, S., BOYER, M., BITTENCOURT, H., BADER, P., VERNERIS, M. R., STEFANSKI, H. E., MYERS, G. D., QAYED, M., DE MOERLOOSE, B., HIRAMATSU, H., SCHLIS, K., DAVIS, K. L., MARTIN, P. L., NEMECEK, E. R., YANIK, G. A., PETERS, C., BARUCHEL, A., BOISSEL, N., MECHINAUD, F., BALDUZZI, A., KRUEGER, J., JUNE, C. H., LEVINE, B. L., WOOD, P., TARAN, T., LEUNG, M., MUELLER, K. T., ZHANG, Y., SEN, K., LEBWOHL, D., PULSIPHER, M. A. & GRUPP, S. A. 2018. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 378, 439-448.
- MAUDE, S. L., TEACHEY, D. T., PORTER, D. L. & GRUPP, S. A. 2015. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 125, 4017-23.
- MAUS, M. V., PLOTKIN, J., JAKKA, G., STEWART-JONES, G., RIVIERE, I., MERGHOUB, T., WOLCHOK, J., RENNER, C. & SADELAIN, M. 2016. An MHC-restricted antibody-based chimeric antigen receptor requires TCR-like affinity to maintain antigen specificity. *Mol Ther Oncolytics*, 3, 1-9.
- MIKHAEL, J. R., BELCH, A. R., PRINCE, H. M., LUCIO, M. N., MAIOLINO, A., CORSO, A., PETRUCCI, M. T., MUSTO, P., KOMARNICKI, M. & STEWART, A. K. 2009. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol*, 144, 169-75.

- MILONE, M. C., FISH, J. D., CARPENITO, C., CARROLL, R. G., BINDER, G. K., TEACHEY, D., SAMANTA, M., LAKHAL, M., GLOSS, B., DANET-DESNOYERS, G., CAMPANA, D., RILEY, J. L., GRUPP, S. A. & JUNE, C. H. 2009. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. *Mol Ther*, 17, 1453-64.
- MONTOTO, S., CORRADINI, P., DREYLING, M., GHIELMINI, M., KIMBY, E., LOPEZ-GUILLERMO, A., MACKINNON, S., MARCUS, R. E., SALLES, G., SCHOUTEN, H. C., SUREDA, A. & DREGER, P. 2013. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*, 98, 1014-21.
- MUNSHI, N. C., ANDERSON, L. D., JR., SHAH, N., MADDURI, D., BERDEJA, J., LONIAL, S., RAJE, N., LIN, Y., SIEGEL, D., ORIOL, A., MOREAU, P., YAKOUB-AGHA, I., DELFORGE, M., CAVO, M., EINSELE, H., GOLDSCHMIDT, H., WEISEL, K., RAMBALDI, A., REECE, D., PETROCCA, F., MASSARO, M., CONNARN, J. N., KAISER, S., PATEL, P., HUANG, L., CAMPBELL, T. B., HEGE, K. & SAN-MIGUEL, J. 2021. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 384, 705-716.
- NEELAPU, S. S., LOCKE, F. L., BARTLETT, N. L., LEKAKIS, L. J., MIKLOS, D. B., JACOBSON, C. A., BRAUNSCHEWIG, I., OLUWOLE, O. O., SIDDIQI, T., LIN, Y., TIMMERMAN, J. M., STIFF, P. J., FRIEDBERG, J. W., FLINN, I. W., GOY, A., HILL, B. T., SMITH, M. R., DEOL, A., FAROOQ, U., MCSWEENEY, P., MUNOZ, J., AVIVI, I., CASTRO, J. E., WESTIN, J. R., CHAVEZ, J. C., GHOBADI, A., KOMANDURI, K. V., LEVY, R., JACOBSEN, E. D., WITZIG, T. E., REAGAN, P., BOT, A., ROSSI, J., NAVALE, L., JIANG, Y., AYCOCK, J., ELIAS, M., CHANG, D., WIEZOREK, J. & GO, W. Y. 2017. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 377, 2531-2544.
- NEELAPU, S. S., LOCKE, F. L., BARTLETT, N. L., LEKAKIS, L. J., REAGAN, P. M., MIKLOS, D. B., JACOBSON, C. A., BRAUNSCHEWIG, I., OLUWOLE, O. O., SIDDIQI, T., LIN, Y., CRUMP, M., KURUVILLA, J., VAN DEN NESTE, E., FAROOQ, U., NAVALE, L., DEPUY, V., KIM, J. J. & GISSELBRECHT, C. 2021. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv*, 5, 4149-4155.
- PARK, J. H., RIVIERE, I., GONEN, M., WANG, X., SENECHAL, B., CURRAN, K. J., SAUTER, C., WANG, Y., SANTOMASSO, B., MEAD, E., ROSHAL, M., MASLAK, P., DAVILA, M., BRENTJENS, R. J. & SADELAIN, M. 2018. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 378, 449-459.
- PHILIP, T., GUGLIELMI, C., HAGENBEEK, A., SOMERS, R., VAN DER LELIE, H., BRON, D., SONNEVELD, P., GISSELBRECHT, C., CAHN, J. Y., HAROUSSEAU, J. L. & ET AL. 1995. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of

- chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 333, 1540-5.
- PIETROBON, V., TODD, L. A., GOSWAMI, A., STEFANSON, O., YANG, Z. & MARINCOLA, F. 2021. Improving CAR T-Cell Persistence. *Int J Mol Sci*, 22.
- PONVERT-DELUCQ, S., BRETON-GORIUS, J., SCHMITT, C., BAILLOU, C., GUICHARD, J., NAJMAN, A. & LEMOINE, F. M. 1993. Characterization and functional analysis of adult human bone marrow cell subsets in relation to B-lymphoid development. *Blood*, 82, 417-29.
- RAJE, N., BERDEJA, J., LIN, Y., SIEGEL, D., JAGANNATH, S., MADDURI, D., LIEDTKE, M., ROSENBLATT, J., MAUS, M. V., TURKA, A., LAM, L. P., MORGAN, R. A., FRIEDMAN, K., MASSARO, M., WANG, J., RUSSOTTI, G., YANG, Z., CAMPBELL, T., HEGE, K., PETROCCA, F., QUIGLEY, M. T., MUNSHI, N. & KOCHENDERFER, J. N. 2019. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 380, 1726-1737.
- RAMOS, C. A. & DOTTI, G. 2011. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther*, 11, 855-73.
- REJESKI, K., PEREZ PEREZ, A., SESQUES, P., HOSTER, E., BERGER, C. S., JENTZSCH, L., MOUGIAKAKOS, D., FROLICH, L., ACKERMANN, J., BUECKLEIN, V., BLUMENBERG, V., SCHMIDT, C., JALLADES, L., FEHSE, B., FAUL, C., KARSCHNIA, P., WEIGERT, O., DREYLING, M., LOCKE, F. L., VON BERGWELT-BAILDON, M., MACKENSEN, A., BETHGE, W. A., AYUK, F., BACHY, E., SALLES, G. A., JAIN, M. D. & SUBKLEWE, M. 2021. CAR-HEMATOTOX: A model for CAR T-cell related hematological toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*.
- RIGACCI, L., PUCCINI, B., DODERO, A., IACOPINO, P., CASTAGNA, L., BRAMANTI, S., CICERI, F., FANIN, R., RAMBALDI, A., FALDA, M., MILONE, G., GUIDI, S., MARTELLI, M. F., MAZZA, P., ONETO, R., BOSI, A. & GRUPPO ITALIANO TRAPIANTO DI MIDOLLO, O. 2012. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol*, 91, 931-9.
- ROSENBERG, S. A. & RESTIFO, N. P. 2015. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 348, 62-8.
- ROSENBERG, S. A., SPIESS, P. & LAFRENIERE, R. 1986. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science*, 233, 1318-21.
- ROSENBERG, S. A., YANG, J. C. & RESTIFO, N. P. 2004. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*, 10, 909-15.
- SANTOMASSO, B. D., PARK, J. H., SALLOUM, D., RIVIERE, I., FLYNN, J., MEAD, E., HALTON, E., WANG, X., SENECHAL, B., PURDON, T., CROSS, J. R., LIU, H., VACHHA, B., CHEN, X., DEANGELIS, L. M., LI, D., BERNAL, Y., GONEN, M., WENDEL, H. G., SADELAIN, M. & BRENTJENS, R. J. 2018. Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov*, 8, 958-971.

- SCHNEIDAWIND, C., DUERR-STOERZER, S., FAUL, C., KANZ, L., WEISEL, K., BETHGE, W. & SCHNEIDAWIND, D. 2017. Follow-up of patients with refractory or relapsed multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Transplant*, 31.
- SCHUBERT, M. L., SCHMITT, M., WANG, L., RAMOS, C. A., JORDAN, K., MULLER-TIDOW, C. & DREGER, P. 2021. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol*, 32, 34-48.
- SCHUSTER, S. J., BISHOP, M. R., TAM, C. S., WALLER, E. K., BORCHMANN, P., MCGUIRK, J. P., JAGER, U., JAGLOWSKI, S., ANDREADIS, C., WESTIN, J. R., FLEURY, I., BACHANOVA, V., FOLEY, S. R., HO, P. J., MIELKE, S., MAGENAU, J. M., HOLTE, H., PANTANO, S., PACAUD, L. B., AWASTHI, R., CHU, J., ANAK, O., SALLES, G., MAZIARZ, R. T. & INVESTIGATORS, J. 2019. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 380, 45-56.
- SCHUSTER, S. J., SVOBODA, J., CHONG, E. A., NASTA, S. D., MATO, A. R., ANAK, O., BROGDON, J. L., PRUTEANU-MALINICI, I., BHOJ, V., LANDSBURG, D., WASIK, M., LEVINE, B. L., LACEY, S. F., MELENHORST, J. J., PORTER, D. L. & JUNE, C. H. 2017. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*, 377, 2545-2554.
- SCHUSTER, S. J., TAM, C. S., BORCHMANN, P., WOREL, N., MCGUIRK, J. P., HOLTE, H., WALLER, E. K., JAGLOWSKI, S., BISHOP, M. R., DAMON, L. E., FOLEY, S. R., WESTIN, J. R., FLEURY, I., HO, P. J., MIELKE, S., TESHIMA, T., JANAKIRAM, M., HSU, J. M., IZUTSU, K., KERSTEN, M. J., GHOSH, M., WAGNER-JOHNSTON, N., KATO, K., CORRADINI, P., MARTINEZ-PRIETO, M., HAN, X., TIWARI, R., SALLES, G. & MAZIARZ, R. T. 2021. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*.
- SEHN, L. H., BERRY, B., CHHANABHAI, M., FITZGERALD, C., GILL, K., HOSKINS, P., KLASA, R., SAVAGE, K. J., SHENKIER, T., SUTHERLAND, J., GASCOYNE, R. D. & CONNORS, J. M. 2007. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*, 109, 1857-61.
- SERMER, D., BATLEVI, C., PALOMBA, M. L., SHAH, G., LIN, R. J., PERALES, M. A., SCORDO, M., DAHI, P., PENNISI, M., AFUYE, A., SILVERBERG, M. L., HO, C., FLYNN, J., DEVLIN, S., CARON, P., HAMILTON, A., HAMLIN, P., HORWITZ, S., JOFFE, E., KUMAR, A., MATASAR, M., NOY, A., OWENS, C., MOSKOWITZ, A., STRAUS, D., VON KEUDELL, G., RODRIGUEZ-RIVERA, I., FALCHI, L., ZELENETZ, A., YAHALOM, J., YOUNES, A. & SAUTER, C. 2020. Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv*, 4, 4669-4678.
- SHAH, N. N., ZHU, F., TAYLOR, C., SCHNEIDER, D., KRUEGER, W., WORDEN, A., YIM, S., FENSKE, T. S., HAMADANI, M., JOHNSON, B.,

- DROPULIC, B., ORENTAS, R. & HARI, P. 2018. A Phase 1 Study with Point-of-Care Manufacturing of Dual Targeted, Tandem Anti-CD19, Anti-CD20 Chimeric Antigen Receptor Modified T (CAR-T) Cells for Relapsed, Refractory, Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*, 132, 4193-4193.
- SHIRASU, N., SHIBAGUCI, H., KUROKI, M., YAMADA, H. & KUROKI, M. 2010. Construction and molecular characterization of human chimeric T-cell antigen receptors specific for carcinoembryonic antigen. *Anticancer Res*, 30, 2731-8.
- SONG, D. G., YE, Q., CARPENITO, C., POUSSIN, M., WANG, L. P., JI, C., FIGINI, M., JUNE, C. H., COUKOS, G. & POWELL, D. J., JR. 2011. In vivo persistence, tumor localization, and antitumor activity of CAR-engineered T cells is enhanced by costimulatory signaling through CD137 (4-1BB). *Cancer Res*, 71, 4617-27.
- SUN, L. L., ELLERMAN, D., MATHIEU, M., HRISTOPOULOS, M., CHEN, X., LI, Y., YAN, X., CLARK, R., REYES, A., STEFANICH, E., MAI, E., YOUNG, J., JOHNSON, C., HUSENI, M., WANG, X., CHEN, Y., WANG, P., WANG, H., DYBDAL, N., CHU, Y. W., CHIORAZZI, N., SCHEER, J. M., JUNTILLA, T., TOTPAL, K., DENNIS, M. S. & EBENS, A. J. 2015. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med*, 7, 287ra70.
- TOPALIAN, S. L., HODI, F. S., BRAHMER, J. R., GETTINGER, S. N., SMITH, D. C., MCDERMOTT, D. F., POWDERLY, J. D., CARVAJAL, R. D., SOSMAN, J. A., ATKINS, M. B., LEMING, P. D., SPIGEL, D. R., ANTONIA, S. J., HORN, L., DRAKE, C. G., PARDOLL, D. M., CHEN, L., SHARFMAN, W. H., ANDERS, R. A., TAUBE, J. M., MCMILLER, T. L., XU, H., KORMAN, A. J., JURE-KUNKEL, M., AGRAWAL, S., MCDONALD, D., KOLLIA, G. D., GUPTA, A., WIGGINTON, J. M. & SZNOL, M. 2012. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 366, 2443-54.
- UCKUN, F. M., JASZCZ, W., AMBRUS, J. L., FAUCI, A. S., GAJL-PECZALSKA, K., SONG, C. W., WICK, M. R., MYERS, D. E., WADDICK, K. & LEDBETTER, J. A. 1988. Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. *Blood*, 71, 13-29.
- VAN KAMPEN, R. J., CANALS, C., SCHOUTEN, H. C., NAGLER, A., THOMSON, K. J., VERNANT, J. P., BUZYN, A., BOOGAERTS, M. A., LUAN, J. J., MAURY, S., MILPIED, N. J., JOUET, J. P., OSSENKOPPELE, G. J. & SUREDA, A. 2011. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol*, 29, 1342-8.
- WANG, M., MUNOZ, J., GOY, A., LOCKE, F. L., JACOBSON, C. A., HILL, B. T., TIMMERMAN, J. M., HOLMES, H., JAGLOWSKI, S., FLINN, I. W., MCSWEENEY, P. A., MIKLOS, D. B., PAGEL, J. M., KERSTEN, M. J., MILPIED, N., FUNG, H., TOPP, M. S., HOUOT, R., BEITINJANEH, A., PENG, W., ZHENG, L., ROSSI, J. M., JAIN, R. K., RAO, A. V. &

- REAGAN, P. M. 2020. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 382, 1331-1342.
- WANG, X. & RIVIERE, I. 2016. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics*, 3, 16015.
- WEI, G., ZHANG, Y., ZHAO, H., WANG, Y., LIU, Y., LIANG, B., WANG, X., XU, H., CUI, J., WU, W., ZHAO, K., NAGLER, A., CHANG, A. H., HU, Y. & HUANG, H. 2021. CD19/CD22 Dual-Targeted CAR T-cell Therapy for Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphoma: A Safety and Efficacy Study. *Cancer Immunol Res*, 9, 1061-1070.
- WESTIN, J. R., KERSTEN, M. J., SALLES, G., ABRAMSON, J. S., SCHUSTER, S. J., LOCKE, F. L. & ANDREADIS, C. 2021. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol*, 96, 1295-1312.
- ZHANG, Y., LI, J., LOU, X., CHEN, X., YU, Z., KANG, L., CHEN, J., ZHOU, J., ZONG, X., YANG, Z., LI, M., XU, N., JIA, S., GENG, H., CHEN, G., DAI, H., TANG, X., YU, L., WU, D. & LI, C. 2021. A Prospective Investigation of Bispecific CD19/22 CAR T Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Front Oncol*, 11, 664421.
- ZHANG, Y. & ZHANG, Z. 2020. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*, 17, 807-821.
- ZHAO, J., SONG, Y. & LIU, D. 2019. Clinical trials of dual-target CAR T cells, donor-derived CAR T cells, and universal CAR T cells for acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol*, 12, 17.
- ZHAO, X., YANG, J., ZHANG, X., LU, X. A., XIONG, M., ZHANG, J., ZHOU, X., QI, F., HE, T., DING, Y., HU, X., DE SMET, F., LU, P. & HUANG, X. 2020. Efficacy and Safety of CD28- or 4-1BB-Based CD19 CAR-T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mol Ther Oncolytics*, 18, 272-281.

## **7 Erklärungen zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) unter Betreuung von Professor Dr. med. Wolfgang Bethge durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Professor Dr. med. Wolfgang Bethge.

Die Sammlung der Daten erfolgte eigenständig im Stammzellbüro der Medizinischen Klinik II und wurde durch die Studienassistentinnen Elena Mirovic und Svenja Schultes unterstützt. Des Weiteren wurden die Daten der FACS-Messungen von der AG Schneidawind zur Verfügung gestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für Biometrie.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen, Quellen verwendet zu haben. Das Manuskript wurde von Professor Dr. med. Wolfgang Bethge korrigiert.

Tübingen, den 28.11.2022

Liv Kristina Jentsch

## 8 Danksagungen

Besonders möchte ich mich bei Professor Dr. med. Wolfgang Bethge für die freundliche Überlassung des interessanten Themas der Dissertation und seine zuverlässige und stets sehr hilfreiche Betreuung beim Prozess der Datensammlung und -auswertung bedanken.

Zudem bedanke ich mich bei den Studienassistentinnen Elena Mirovic, Svenja Schultes und Bärbel Entrich, sowie Data Manager Diana Kilian, die im Verlauf der Datenerhebung stets bei Fragen weiterhalfen und die Datensammlung unterstützten.

Außerdem gilt mein herzlichster Dank der AG Schneidawind für die freundliche Bereitstellung der FACS Daten bezüglich der CAR-T-Zell-Messungen und der statistischen Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Danke auch an Malin Fischer, Lorenzo Homann und Marilis Fricke für ihre Unterstützungen in Form von Beratungen und Korrekturen bei der Verfassung der Dissertation.

Zu guter Letzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, Annette und Martin Jentsch, die mich stets in jeglicher Art und Weise großartig unterstützten und mir somit viele Wege ebneten. Und bei meinem Bruder Christian, der dabei auch nicht wegzudenken ist.