

# **CAR-T-Zelltherapie beim großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)**

**PD Dr. med. Boris Böll**  
**Uniklinik Köln**

# Interessenkonflikte

---

## **1. Employment or Leadership Position**

## **2. Advisory Role or Expert Testimony**

Baxalta, Celgene, Kite/Gilead, MSD, Mundipharma, Novartis, Takeda

## **3. Stock Ownership**

## **4. Patent, Copyright, Licensing**

## **5. Honoraria**

Astellas, Celgene, Johnson & Johnson, Kite/Gilead, MSD, Novartis, Takeda

## **6. Financing of Scientific Research**

Astellas, Celgene, Kite/Gilead, MSD, Takeda

## **7. Other Financial Relationships**

## **8. Immaterial Conflicts of Interest**

# Inhalte

---

- Epidemiologie der DLBCL –  
Inzidenz, Prävalenz und Prognose
- CAR-T-Zelltherapie -  
Wirkmechanismus und Herstellungsprozess
- Diskussion

# **EPIDEMIOLOGIE DES DLBCL–** **INZIDENZ, PRÄVALENZ UND PROGNOSE**

# DLBCL ist mit ca. 7.000 Neuerkrankungen pro Jahr<sup>1</sup> das häufigste Lymphom bei Erwachsenen in Deutschland

## ■ Prävalenz:

- Bei Erwachsenen stellt es ca 30 % der malignen Lymphome dar<sup>2</sup>
- Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 70 Jahren<sup>1</sup>

## ■ Inzidenz

- Die Inzidenz in Deutschland bei Erwachsenen beträgt 3.127– 5.035<sup>3-6</sup>
- Davon sind 30 % rezidiert<sup>7</sup>
- 82–92 % sind ungeeignet oder rezidiert nach einer autoSCT<sup>8-11</sup>

autoSCT: autologe Stammzelltransplantation, DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

1.Kompetenznetz Lymphome. Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom. Informationen für Patienten. Abrufbar unter: [www.lymphome.de/Netzwerk/Broschueren/WEB\\_DLBCB\\_Broschuere\\_020216.pdf](http://www.lymphome.de/Netzwerk/Broschueren/WEB_DLBCB_Broschuere_020216.pdf), abgerufen am 23.10.2018; 2 Deutsche Krebsgesellschaft. Diagnose und Häufigkeit von Non-Hodgkin-Lymphomen. Abrufbar unter: [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de), 3.Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018 [Zuletzt aktualisiert 2017; abgerufen am 22.01.2018]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten>.4.Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2016. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/>.

5 Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016

6 Sant M, et al. Blood. 2010;116(19):3724-34. 7 Tilly H, et al. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v116-25. 8 DGHO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014. 9 Gisselbrecht C, et al. J Clin Oncol. 2012;30(36):4462-9. Epub 2012/10/24.10 Gisselbrecht C, et al. J Clin Oncol. 2010;28(27):4184-90. Epub 2010/07/28.11 Van Den Neste E, et al. Bone Marrow Transplant. 2017;52(2):216-21.

# Rezidierte und refraktäre Patienten haben eine ungünstige Prognose

Die Erstlinienbehandlung mit einer Immun-Chemotherapie (d. h. R-CHO(E)P) ist sehr effektiv<sup>1-3</sup>

- 3-Jahres-PFS ~75 % und 3-Jahre-OS ~80 %

Im Gegensatz dazu ist die Prognose von rezidierten Patienten ungünstig

- Medianes PFS ~4 Monate bei nicht-transplantationsfähigen Patienten (R-GemOx)<sup>4</sup>
- 3-Jahres-PFS ~20 % für transplantationsfähige Patienten<sup>5,6</sup>

Die meisten rezidierten Patienten leiden vor allem an einer refraktären Erkrankung mit

- sehr geringen Ansprechraten bei konventionellen Ansätzen (CR 8 %; PR 18 %)<sup>7</sup>
- äußerst geringem OS (medianes OS 4 Monate)<sup>8</sup>

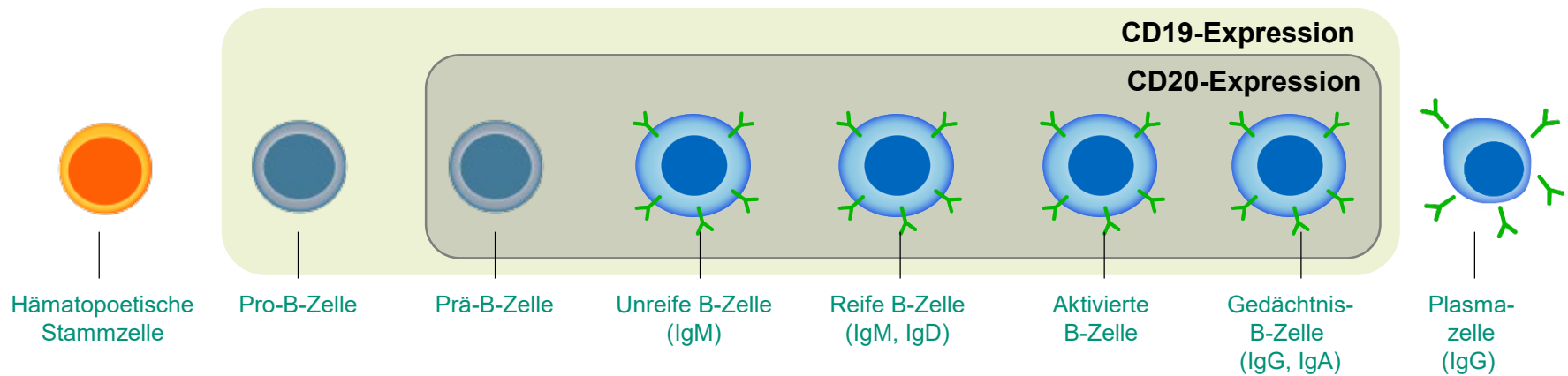
PFS: progressionsfreies Überleben OS: overall survival (Gesamtüberleben), CR: complete response (komplettes Ansprechen), PR: partial response (partielltes Ansprechen), R-CHO(E)P: Rituximab - Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin (Etoposid) und Prednison

# CAR-T-ZELLTHERAPIE

WIRKMECHANISMUS UND HERSTELLUNGSPROZESS

# CD19 – Ein möglicher Angriffspunkt für CAR-T-Zellen

- CD19 ist ein Oberflächenprotein, dessen Expression auf B-Zellen und B-Vorläuferzellen beschränkt ist<sup>1</sup>
  - Es findet keine CD19-Expression auf hämatopoetischen Stammzellen statt<sup>1</sup>
- CD19 wird von den meisten B-Zell-Malignomen exprimiert<sup>1</sup>
  - CLL, B-ALL, DLBCL, FL, MCL<sup>1</sup>
- Antikörper gegen CD19 inhibieren das Wachstum von Tumorzellen<sup>1</sup>

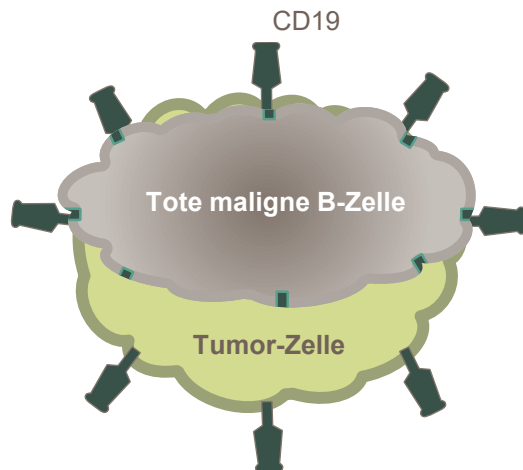
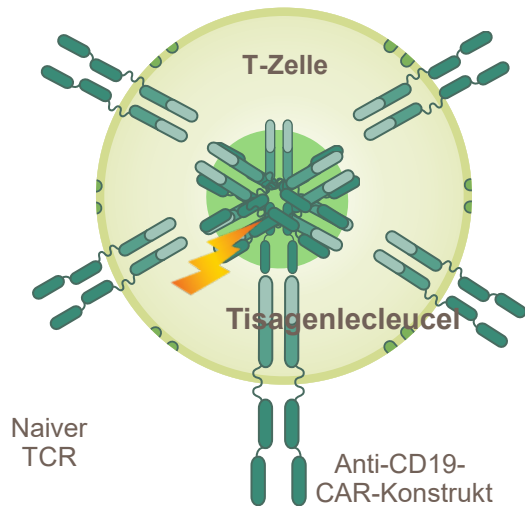


ALL: akute lymphatische Leukämie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom ; FL: follikuläres Lymphom; Ig: Immunglobulin; MCL: Mantelzell-Lymphom

1. Scheuermann RH et al. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. Leuk Lymphoma 1995;18:385-397.  
Image adapted from Scheuermann RH, et al. Leuk Lymphoma. 1995;18:385-397.



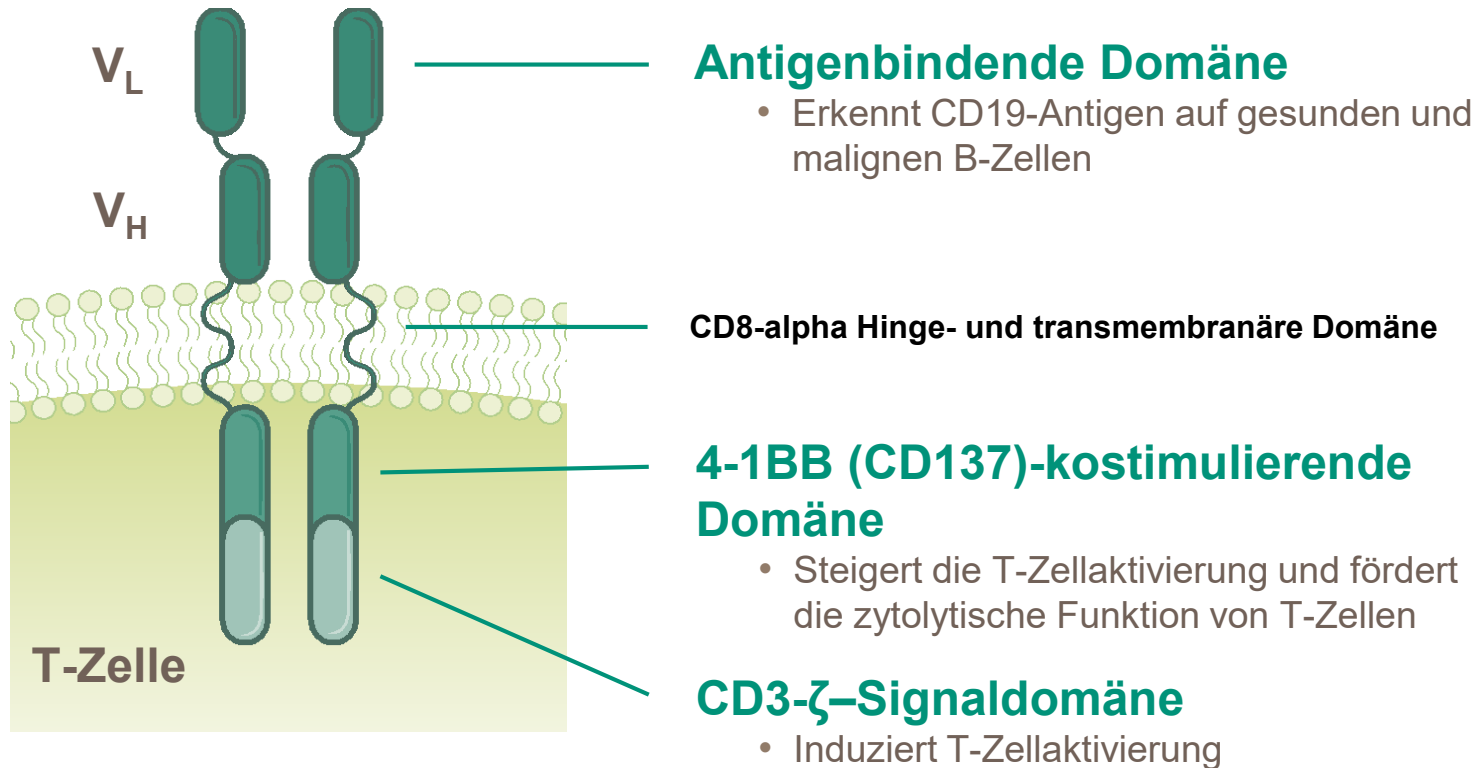
# Beispiel Tisagenlecleucel: Wie kommt der CD19-CAR auf die T-Zelle?



- Das Oberflächenprotein CD19 der B-Zelle dient als Zielstruktur von Tisagenlecleucel<sup>4</sup>
- Ein CD19-spezifisches CAR-Konstrukt wird mittels viralem Vektor in die T-Zelle eingeschleust und ermöglicht diesen, gesunde und maligne B-Zellen zu erkennen und zu eliminieren<sup>2,5</sup>
- Tisagenlecleucel nutzt das zytotoxische Potential der T-Zellen, wodurch Tumorzellen Antigen-abhängig getötet werden<sup>1,3</sup>

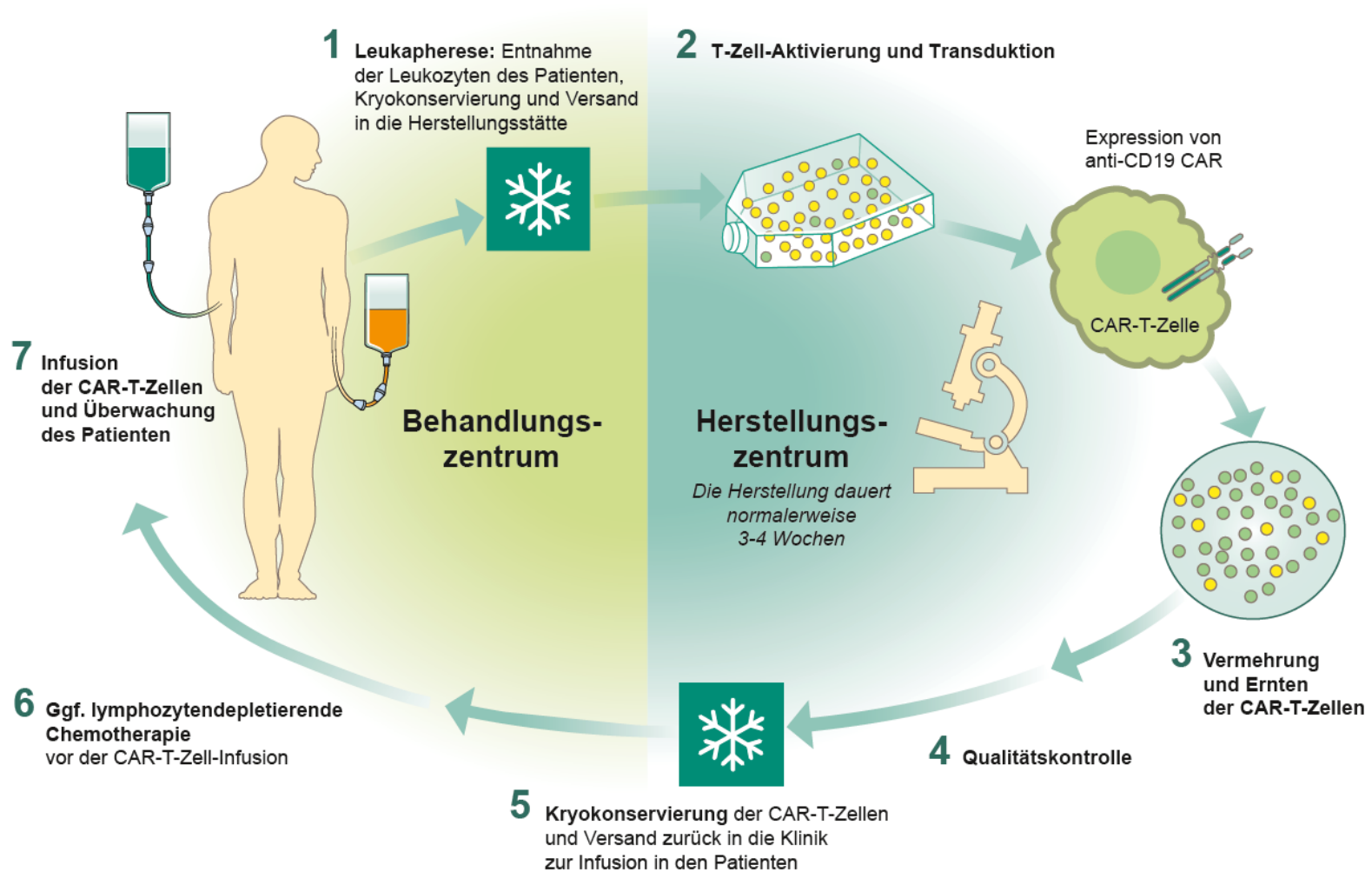
CAR: chimärer Antigenrezeptor, TCTR: T-Zell-Rezeptor

# 4-1BB – Die kostimulierende Domäne bewirkt moderate Expansion und langanhaltende Persistenz im Körper<sup>1-3</sup>



1. Milone M, et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. *Mol Ther*. 2009;17:1453-1464; 2. Zhang H, et al. 4-1BB is superior to CD28 costimulation for generating CD8+ cytotoxic lymphocytes for adoptive immunotherapy. *J Immunol*. 2007;179:4910-4918; 3. Kalos M, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med*. 2011;3:95ra73.

# Herstellungsverfahren – Flexibilität durch Kryokonservierung



CAR: chimärer Antigenrezeptor

Porter DL et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365:725-33.

Kalos M, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* 2011;3:95ra73.

# DISKUSSION

**WIE FINDEN SIE DEN RICHTIGEN  
PATIENTEN?**

**STELLT DIE ZELLENTNAHME EIN  
PROBLEM DAR?**

# **VERGLEICHBARKEIT REAL- WORLD-DATEN MIT STUDIEN**

# 4-1BB-DOMÄNE VERSUS CD28-DOMÄNE



# VIELEN DANK

Diese Fortbildung wird Ihnen auf [cme.medlearning.de](https://cme.medlearning.de) mit freundlicher Unterstützung von Novartis Pharma GmbH (9.450 €) angeboten.