

die PUNKTE:On

DFP-Modul publiziert im Oktober 2021, gültig bis Oktober 2023

CAR-T-Zell-Therapie:
Neue Behandlungsoption für Patienten mit
refraktärem/rezidiertem Mantelzell-Lymphom

2 DFP-PUNKTE



Im Fokus des e-Learnings stehen:

- Pathophysiologie und Diagnosekriterien
- Therapiealgorithmus
- CAR-T-Zell-Therapie (ZUMA-2-Studie)

Den vollständigen Inhalt dieses DFP-Moduls finden Sie online unter: www.diepunkteon.at/mcl

AUTOREN: ao. Univ.-Prof. Dr. Markus Raderer, Assoc. Prof. Dr. Thomas Melchardt, PhD,
Dr. Jakob Rudzki



Inklusive Patientenkasuistik



MedMedia
Verlag und
Mediaservice GmbH

Direkteinstieg in das interaktive Modul unter:
www.diepunkteon.at/mcl



CAR-T-Zell-Therapie:

Neue Behandlungsoption für Patienten mit refraktärem/rezidiertem Mantelzell-Lymphom

LERNZIEL

Folgende Aspekte zur Therapie des Mantelzell-Lymphoms (MCL) und im Speziellen zur Anwendung von CAR-T-Zellen werden behandelt:

- Pathophysiologie und Diagnosekriterien im Zusammenhang mit prognostischen Faktoren im Hinblick auf MCL-Subtypen
- Therapiestandard erste und zweite Therapielinie beim MCL
- Einordnung der CAR-T-Zell-Therapie in den Therapiealgorithmus des MCL
- Daten der ZUMA-2-Studie, die zur Zulassung der CAR-T-Zell-Therapie beim fortgeschrittenen Mantelzell-Lymphom geführt haben

Eigenschaften und klinische Präsentation des Mantelzell-Lymphoms

AUTOR



ao. Univ.-Prof. Dr. Markus Raderer
Klinische Abteilung für Onkologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
AKH Wien

Das Mantelzell-Lymphom wurde initial zu den indolenten Lymphomen gezählt und aufgrund seines mikroskopischen Erscheinungsbildes als zentrozytisches Lymphom klassifiziert. Bei näherer Betrachtung zeigte sich allerdings, dass dieses Lymphom eine der kürzesten medianen Überlebenszeiten aller Lymphom-Subtypen aufweist; rezentere Untersuchungen zur Herkunft und zum physiologischen Counterpart der malignen Zellen gaben dieser Lymphomentität schließlich ihren Namen „Mantelzell-Lymphom“.

Es zählt mit 6–8 % aller neu diagnostizierten Lymphome (nach dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom mit etwa 30 %, dem folliculären Lymphom mit knapp über 20 % und dem Marginalzonenlymphom mit etwa 8 %) zu den relativ häufigen Subtypen. Das Mantelzell-Lymphom ist mit einem mittleren Diagnosealter von 68 Jahren eine Erkrankung des höheren Alters, wobei Männer deutlich häufiger betroffen sind als Frauen (3:1). Aufgrund der mittleren Lebenserwartung von etwa vier

Jahren wird das Mantelzell-Lymphom in den rezenten Klassifikationen zu den aggressiven B-Zell-Neoplasien gezählt und gilt als de facto inkurabel (**Abb. 1**).

Pathophysiologie des Mantelzell-Lymphoms

Videostatement

Hier kommen Sie zum Videostatement von Univ.-Prof. Dr. Raderer zur **Pathophysiologie des MCL**

4:34 min

Diagnose des Mantelzell-Lymphoms

Die Diagnose basiert zumeist auf der histopathologischen Aufarbeitung von Lymphknotenbiopsien, die ein relativ monomorphes Infiltrat kleiner bis mittelgroßer B-Zellen zeigt. Der Immunphänotyp zeichnet sich durch Positivität für CD20, CD19 und CD5 aus, wobei Letzteres nicht unbedingt zwingend gefunden wird. Die charakteristische genetische Veränderung ist die Expression von Cyclin D1, die de facto diagnostisch ist; in den relativ seltenen Fällen von CD5-Negativität ist die Expression von Sox11 oft diagnostisch wegweisend.

Die Mehrzahl der Patienten präsentiert sich mit Lymphadenopathie (bis zu 90 % der Patienten), lokalisierte Erkrankungen sind extrem selten vorhanden, sodass das Mantelzell-Lymphom als generalisierte Erkrankung gilt und im therapeutischen Algorithmus lokale Therapieformen

Abb. 1: Fakten, klinische Präsentation und Diagnostik des Mantelzell-Lymphoms

Key facts ¹⁻³	Presentation ⁴	Diagnosis ¹⁻³
<ul style="list-style-type: none"> • Aggressive B-cell malignancy; generally incurable • Male to female ratio of 3:1 • Median age at diagnosis: 68 years • Represents ~ 6 % of NHL cases¹ • Majority of patients progress to require therapy • Deferring treatment appropriate in ~ 20 % of patients with indolent disease behaviour³ 	<p>Generally advanced ...</p>	<p>Based on histology and immunohistochemistry</p> <p>Biopsy typically shows monomorphic infiltrate of small- to medium-sized cells</p> <p>Variety of histological patterns: nodular, diffuse, pleomorphic and blastoid morphology</p> <p>IHC profile typically positive for cyclin D1, CD5, CD19 and CD20</p> <p>Expression of SOX11 may aid differentiating diagnosis in rare cases of cyclin D1-negative MCL</p>
<p>IHC = immunohistochemistry; MCL = mantle cell lymphoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma</p> <p>¹ Cheah CY et al., J Clin Oncol 2016; 34:1256–69; ² Howlader N et al., SEER Cancer Statistics Review 1975–2016, National Cancer Institute: Bethesda MD; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/ (based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER Website April 2019); ³ Maddocks K. Blood 2018; 132:1647–56; ⁴ Meusers P et al., Leukemia 1997; 11(Suppl. 2):S60–S64</p>		

keine wesentliche Rolle spielen. Neben Lymphadenopathie findet sich bei 75–80 % der Patienten eine Beteiligung des Knochenmarks, etwa 50 % der Patienten weisen eine Splenomegalie und 30 % eine Hepatomegalie auf. Ebenfalls relativ häufig ist ein Befall des Gastrointestinaltrakts, der in der stärksten Ausprägung das endoskopische Bild der sogenannten intestinalen Polypose bieten kann. Hier finden sich oft bis zu Tausende Polypen, die das gesamte Kolon und den Dünndarm betreffen und mukosale Absiedelungen des Mantelzell-Lymphoms darstellen.

Neben eindeutig makroskopischem Befall findet sich bei genauerer histologischer und molekularer Untersuchung in fast allen Fällen auch ein subklinischer Befall des GI-Trakts. Eine periphere Lymphozytose im Rahmen einer Ausschwemmung des Mantelzell-Lymphoms (die manchmal zur eigentlichen Diagnose führt) findet sich in bis zu 30 % aller Patienten; hier ist zur Abgrenzung einer CLL (die ebenfalls durch CD5-Expression gekennzeichnet ist) die Bestimmung von Cyclin D1 wichtig, da der therapeutische Zugang ein völlig anderer ist.

Diagnosekriterien beim Mantelzell-Lymphom

▶

Videostatement

Hier kommen Sie zum Videostatement von Univ.-Prof. Dr. Raderer zu **Diagnosekriterien beim MCL**

4:01 min

Subtypen des Mantelzell-Lymphoms

Die rezente WHO-Klassifikation der Tumoren der lymphatischen Gewebe unterscheidet neben dem bereits länger definierten klassischen („common type“) Mantelzell-Lymphom, dem pleomorphen und dem blastischen Mantelzell-Lymphom nunmehr auch zwei neue Entitäten, nämlich die in situ Mantelzell-Neoplasie sowie die leukämische, non-nodale Variante.

Das klassische Mantelzell-Lymphom macht das Gros aller diagnostizierten Fälle aus und zeichnet sich durch eine mediane Lebenserwar-

tung von etwa 4,5 Jahren aus. Wenngleich die meisten Patienten bereits bei Diagnose eine Indikation zur Therapie aufweisen, kann bei einzelnen Patienten doch auch ein protrahierter Verlauf festgestellt werden, der zumindest über einige Zeit die Möglichkeit einer „Watch and wait“-Strategie zulässt. Demgegenüber stellt das blastische Mantelzell-Lymphom mit 5–10 % aller Fälle zwar eine seltene, aber deutlich aggressivere Variante mit einem medianen Überleben von 15 Monaten dar. Bei diesen Patienten stellt sich die Indikation zur entsprechenden Therapie bereits unmittelbar bei Diagnose.

Sowohl die rezente definierte in situ Mantelzell-Neoplasie als auch das leukämisch-nodale Mantelzell-Lymphom stellen im Vergleich dazu indolente Verlaufsformen dar. Die in situ Neoplasie stellt keine Indikation zur weiteren Therapie dar, ist allerdings neben der histologischen Diagnose de facto eine klinische Ausschlussdiagnose, da sie sich nur bei Fehlen von klinischen Manifestationen eines Mantelzell-Lymphoms sicher diagnostizieren lässt. Die rein leukämische Variante ist ebenfalls durch das Fehlen weiterer Manifestationen gekennzeichnet und erlaubt in den meisten Fällen aufgrund des relativ indolenten Verlaufs eine oft lange dauernde reine Beobachtung dieser Patienten.

Neben der immunhistochemischen Typisierung ist die Bestimmung von Cyclin D1 von hoher diagnostischer Bedeutung, da die pathognomonische Translokation t(11;14)(q13;q32) zur aberranten Expression von Cyclin D1 mit nachfolgender Aktivierung des Zellzyklus führt. Die Expression von Sox11 kann bei Patienten mit fehlender Expression diagnostisch hilfreich sein, der genaue prognostische Wert dieses Markers ist allerdings nicht ganz klar. Eindeutig mit einer schlechteren Prognose und vermindertem Ansprechen auf die meisten Therapieformen inklusive BTK-Inhibitoren assoziiert sind allerdings p53-Mutationen.

Prognostische Faktoren des Mantelzell-Lymphoms

Das Mantelzell-Lymphom ist in der Regel eine aggressive Neoplasie, die in Einzelfällen allerdings auch langsam protrahiert verlaufen kann. Zur ersten Abschätzung der Prognose stellt, wie bereits beschrieben, der histologische Subtyp eine wichtige Information dar, wobei vor allem leukämische nicht-nodale Mantelzell-Lymphome indolent sind und meist nur beobachtet werden. Erst bei zusätzlichem Erwerb von ▶

p53-Veränderungen kommt es zu einem aggressiven Verlauf, der allerdings durch konventionelle Therapien schwer beeinflussbar scheint. In Analogie zu anderen Lymphomtypen wurden auch beim Mantelzell-Lymphom prognostische Indizes etabliert, die zwar eine Prognoseabschätzung erlauben und im Rahmen von klinischen Studien der Stratifizierung dienen können, allerdings im individuellen Fall nicht die Therapiewahl in der klinischen Praxis beeinflussen sollten. Der „Mantle Cell Lymphoma Prognostic Index“ (MIPI) erlaubt eine Trennung in 3 Ri-

sikogruppen (low – intermediate – high) bezüglich Gesamtüberleben anhand der klinischen Parameter Alter, Performancestatus, LDH und Leukozytenanzahl. Die Hinzunahme des histologischen Parameters Ki-67 mit einem Cut-off-Wert von 30 % liefert im sogenannten MIPI-c eine noch etwas feinere Auftrennung in 4 Subgruppen (Abb. 2 + 3).

Literatur beim Verfasser

Abb. 2: Prognose basierend auf dem Mantle Cell Lymphoma Prognostic Index (MIPI)

- Prognosis is routinely estimated using mantle cell international prognostic index (MIPI) based on clinical and laboratory parameters¹
- Pooled analysis of three prospective randomized studies (n = 455) identified three risk groups¹
 - Low risk (0–3 points)
 - Intermediate risk (4–5 points)
 - High risk (6–11 points)

Simplified MIPI Risk Stratification¹

Points	Age (years)	ECOG PS	LDH (ULN)	WBC (10 ⁹ /l)
0	< 50	0–1	< 0,67	< 6.700
1	50–59	–	0,67–0,99	6.700–9.999
2	60–69	2–4	1,00–1,49	10.000–14.999
3	≥ 70	–	≥ 1,50	≥ 15.000

- Pooled analysis from the MCL Younger and MCL Elderly studies (n = 508) identified the combined MIPI (MIPI-c) which has improved discriminatory power²
- MIPI-c equally weighs the MIPI risk groups and binary Ki-67 index which identified four groups with 5-year OS rates ranging between 17 % and 85 %²

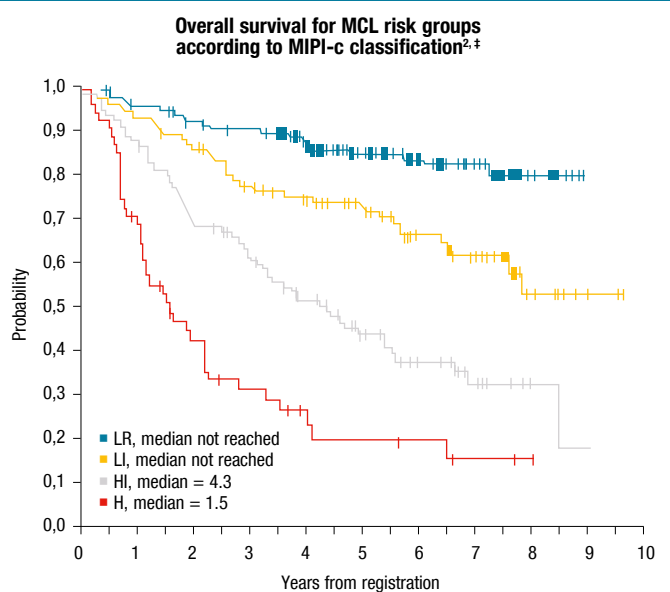
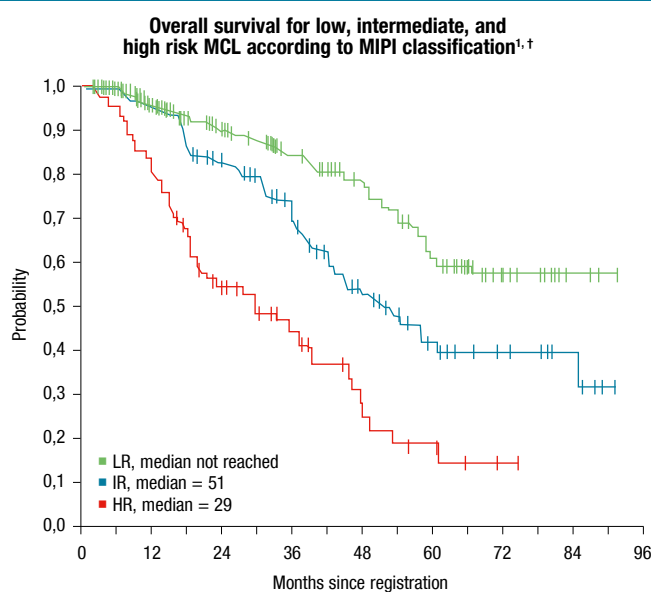
MIPI-c Risk Stratification²

MIPI risk group (weight in MIPI-c)	Ki-67 index (weight in MIPI-c)	MIPI-c risk group (sum of weights)
low (0)	< 30 % (0)	low (0)
low (0)	≥ 30 % (1)	low-intermediate (1)
intermediate (1)	< 30 % (0)	low-intermediate (1)
intermediate (1)	≥ 30 % (1)	high-intermediate (2)
high (2)	< 30 %	high-intermediate (2)
high (2)	≥ 30 %	high (3)

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = high risk; IR = intermediate risk; LDH = lactate dehydrogenase; OS = overall survival; ULN = upper limit of normal; WBC = white blood cell count

¹ Hoster E et al., Blood 2008; 111:558–65; ² Hoster E et al., J Clin Oncol 2016; 34:1386–94

Abb. 3: Gesamtüberleben basierend auf dem MIPI-c



HI = high-intermediate risk; HR = high risk; IR = intermediate risk; LDH = lactate dehydrogenase; LI = low-intermediate risk; LR = low risk; OS = overall survival; ULN = upper limit of normal; WBC = white blood cell count

¹ Pooled analysis of three prospective randomized studies (n = 455)

² Pooled analysis from the MCL Younger and MCL Elderly studies (n = 508)

¹ Hoster E et al., Blood 2008; 111:558–65; ² Hoster E et al., J Clin Oncol 2016; 34:1386–94

Therapiealgorithmus beim Mantelzell-Lymphom

AUTOR



Assoc. Prof. Dr. Thomas Melchardt, PhD
 Universitätsklinik für Innere Medizin III,
 Uniklinikum Salzburg

Videostatement

Hier kommen Sie zum Videostatement von Assoc. Prof. Dr. Melchardt zum **Therapiealgorithmus beim MCL**



7:07 min

Therapie-Outcome

Abhängig von der Vortherapie, der Dauer des Ansprechens auf die vorangegangene Therapie und der körperlichen Fitness des Patienten stehen beim Rezidiv des Mantelzell-Lymphoms verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Bei Spätrezidiven kann unter Umständen sogar eine kombinierte Chemo-Immuntherapie mit einem CD20-Antikörper ähnlich der Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden, hingegen sind bei aggressiven Verläufen zielgerichtete Therapien Mittel der ersten Wahl. Auch hier stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, wobei seitens der EMA aktuell in Europa der BTK-Inhibitor Ibrutinib (Acalabrutinib aktuell nur in den USA zugelassen) sowie Lenalidomid und Temsilolimus zugelassen sind. Bortezomib ist

offiziell nur in der ersten Linie in Kombination mit Polychemotherapie zugelassen, wobei jedoch auch ausreichend klinische Daten für spätere Therapielinien vorliegen.

Die robusteste klinische Datenlage besteht aktuell für Ibrutinib, das seine Wirksamkeit mittlerweile in mehreren prospektiven Studien mit und ohne Vergleichsarm gezeigt hat. In einer kombinierten Analyse von drei prospektiven Studien zeigte Ibrutinib ein Ansprechen in 66 % der 370 Patienten (**Abb.**) mit einer CR-Rate (*complete response*) von 20 %. Nichtsdestotrotz muss hier mittelfristig bei einer Mehrzahl der Patienten von einem Wirkungsverlust ausgegangen werden, weswegen neue Therapieoptionen dringend nötig sind.

Neues Therapiekonzept

Tecartus® (KTE-X19, autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) stellt aktuell die erste und einzige zugelassene CAR-T-Zell-Therapie beim rezidierten und mit Ibrutinib vorbehandelten Mantelzell-Lymphom dar. Die Zulassung basiert auf einer Zulassungsstudie mit 74 Patienten mit schwer vorbehandeltem Mantelzell-Lymphom (Wang, NEJM 2020). In der ZUMA-2-Studie wurde ein Ansprechen in 93 % der Patienten erreicht, wobei insgesamt 67 % sogar eine komplette Remission erreichten. Für die abschließende Beurteilung der Durabilität dieser Therapieerfolge ist eine noch längere Nachbeobachtung nötig, jedoch wurde bei einer medianen Nachbeobachtung von 17,5 Monaten der Median des PFS noch nicht erreicht (Wang, ASH 2020). Aufgrund des hohen Ansprechens in diesem schwierig zu behandelnden Patientenkollektiv stellt dies eine neue Standardoption dar, wenn sich die Patienten für eine solche intensive Therapieoption qualifizieren.

Literatur beim Verfasser

Abb.: Metaanalyse kombinierter Studien

Individual studies ^b					
Regimen	n	ORR (%)	CR (%)	DOR (months)	Reference
Bortezomib	155	33	8	9,2	Fisher RI et al., J Clin Oncol 2006
Lenalidomide	134	28	7,5	16,6	Goy A et al., J Clin Oncol 2013
Ibrutinib	111	68	21	17,5	Wang ML et al., NEJM 2013
Acalabrutinib	124	81	40	NR ^a	Wang ML et al., Lancet 2018
Venetoclax	28	75	21	NR	Davids MS et al., J Clin Oncol 2017

Meta-analysis ^{1, b}				
Regimen	n	ORR (%)	CR (%)	DOR (months)
Ibrutinib	370	66	20	18,6

Combined analysis of three open-label studies (incl. Wang 2013)

^a Median FUP: 15,2 months; ^b These studies had different baseline patient characteristics and study designs; therefore, direct comparisons cannot be made.

CR = complete response; DOR = duration of response; FUP = follow-up; NR = not reached; ORR = objective response rate; r/r = relapsed/refractory

¹ Rule S et al., Br J Haematol. 2017; 179:430–38

Stellenwert der CAR-T-Zell-Therapie beim relapsierten/refraktären MCL

AUTOR



Dr. Jakob Rudzki
Abteilung für Hämatologie
und internistische Onkologie,
Universitätsklinik für Innere
Medizin V, Innsbruck

Patienten mit relapsiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), die im Rahmen ihrer Therapiegeschichte schon einen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) erhalten haben, weisen meist eine überaus schlechte Prognose auf. In der Regel handelt es sich in dieser Situation auch um Patienten, die von einer schnellen und fulminanten Krankheitsdynamik gekennzeichnet sind und ebenso zumeist eine Chemorefraktärität aufweisen. Die objektive Ansprechrate liegt bei nur 25–42 %, mit einer medianen Überlebenszeit von 6–10 Monaten.^{1–3} Eine alternative Möglichkeit war in dieser Situation der Wechsel zu einer zellulären Therapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation, wenngleich dies nur für wenige Patienten eine durchaus valide Option darstellt. Dennoch ist anzuführen, dass diese Patienten selbst unter Einsatz einer reduzierten Konditionierungstherapie (RIC = reduced intensity conditioning therapy) eine verhältnismäßig hohe Sterblichkeitsrate haben und/oder häufig invalidisierende Spenderreaktionen (*graft versus host disease*), unabhängig vom Rezidivgeschehen (*non-relapsed mortality*), im Bereich von 10–24 % auftreten können.⁴

Therapieerfolge mit CAR-T-Zell-Therapien

Die bislang bekannte CAR-T-Zell-Therapie (anti-CD19-gerichtete CAR-T: Axicabtagen lisoleucel oder Tisagenlecleucel)^{5,6} zeigt selbst im 4-Jahres-Follow-up (ASH 2020), wie effektiv eine zielgerichtete, zellbasierte Therapie im relapsierten/refraktären Setting des großzelligen, aggressiven B-Zell-Lymphoms sein kann. Beide Zulassungsstudien – ZUMA-1 (Fa. Gilead/Kite, Santa Monica, CA, US) und JULIET (Fa. Novartis, Basel, CH) – konnten sowohl zu Beginn der Zulassung als auch im Lichte der rezent präsentierten und bereits angesprochenen long-term Follow-up-Daten überzeugen und darauf verweisen, dass in diesem Zusammenhang eine CAR-T-Zell-Therapie eine wirksame und lang anhaltende Option für einen Großteil der Patienten darstellen kann.^{5–7} Eine gezielte und mit Bedacht durchgeführte Selektion der Patienten im Sinne einer fokussierten Patientenselektion kann diese Ansprechraten nochmals deutlich verbessern, wie anhand der Präsen-

tation von C. Thieblemont der französischen Arbeitsgruppe beim ASH 2020 gezeigt werden konnte.

Analog dazu wurde auch in Österreich ein Algorithmus des CAR-T-Netzwerks der Patientenselektion angewandt und den ersten Ergebnissen nach könnte sich wohl auch bei den so ausgewählten Patienten ein ähnliches Ergebnis abzeichnen (*Datenanalyse in progress, unpublished data*).⁸ In ähnlicher Form, aber derzeit noch nicht zugelassen, spiegeln die Studiendaten von Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®, JCAR017; TRANSCEND NHL 001 Trial in r/r LBCL; BMS-Celgene-Juno; Seattle, WA, US) eine ähnlich gute Verträglichkeit und ein ebensolches Ansprechen der CAR-T-Zell-Therapie in diesem genannten Setting wider.⁹

ZUMA-2-Datenlage

Die Zulassung des Produkts KTE-X19 (Tecartus®) beruht auf der Datenanalyse der Zulassungsstudie ZUMA-2, einer multizentrischen, einarmigen Studie mit insgesamt 74 Patienten mit relapsiertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom.¹⁰

Am 24. Juli 2020 wurde über die FDA nach einer beschleunigten Zulassung (*FDA-granted accelerated approval*) die anti-CD19-gerichtete und auf genetisch veränderten T-Zellen beruhende Zell-Therapie Tecartus® (KTE-X19, Fa. Gilead/Kite, Santa Monica, CA, US) für die Behandlung der relapsierten/refraktären Mantelzell-Lymphom-Erkrankung zugelassen. Kurz darauf wurde auch der europäischen Bevölkerung diese Option mit einer bedingten Genehmigung und Markterschließung über die EMA (14. Dezember 2020) gewährt. Anders als beim DLBCL wurde hier bei hoher Wahrscheinlichkeit des Knochenmarksbefalls eine alternative Form der Produktherstellung angestrebt. Dies machte unter Verwendung des identen Konstrukts ein neues Zulassungsverfahren nötig und veränderte den Namen auf KTE-X19 und Tecartus®. Der daraus resultierende Vorteil lag jedoch darin, dass damit die potenziell vorliegenden Produktionsprobleme bei ausgeprägtem Knochenmarkbefall umgangen werden konnten und somit das Endprodukt mit höherer Wahrscheinlichkeit keine leukämischen Zellen mehr beinhaltete.

Die Datenlage war sehr überzeugend, bei einer objektiven Ansprechrate von 93 % (95%-KI: 84–98) und einer kompletten Responserate von 67 % (95%-KI: 53–78), bezogen auf 60 Patienten der primären Effektivitätsanalyse. Jedoch sind die Daten der ITT-Population mit 74 Patienten – objektive Ansprechrate 85 % und komplettes Ansprechen 59 % – ebenfalls höchst überzeugend. Die mittlere Zeit zum ersten Ansprechen lag bei einem Monat (Range: 0,8–3,1), die mittlere Zeit zum kompletten Ansprechen wurde mit 3 Monaten angegeben (Range: 0,9–9,3). Nicht erreicht wurden bis jetzt das mediane PFS (progressionsfreies Überleben), das mediane OS (Überleben) und die mediane Dauer des Ansprechens (**Abb. 1**).

Die getroffene Patientenauswahl ist durchwegs als sehr ausgewogen zu betrachten, sodass schlussendlich gesagt werden kann, dass sich

die hohen Ansprechraten nahezu in allen angeführten MCL-Morphologien, aber auch in allen BTKi-Therapiekohorten und -subgruppen zeigten (Abb. 2 + 3).

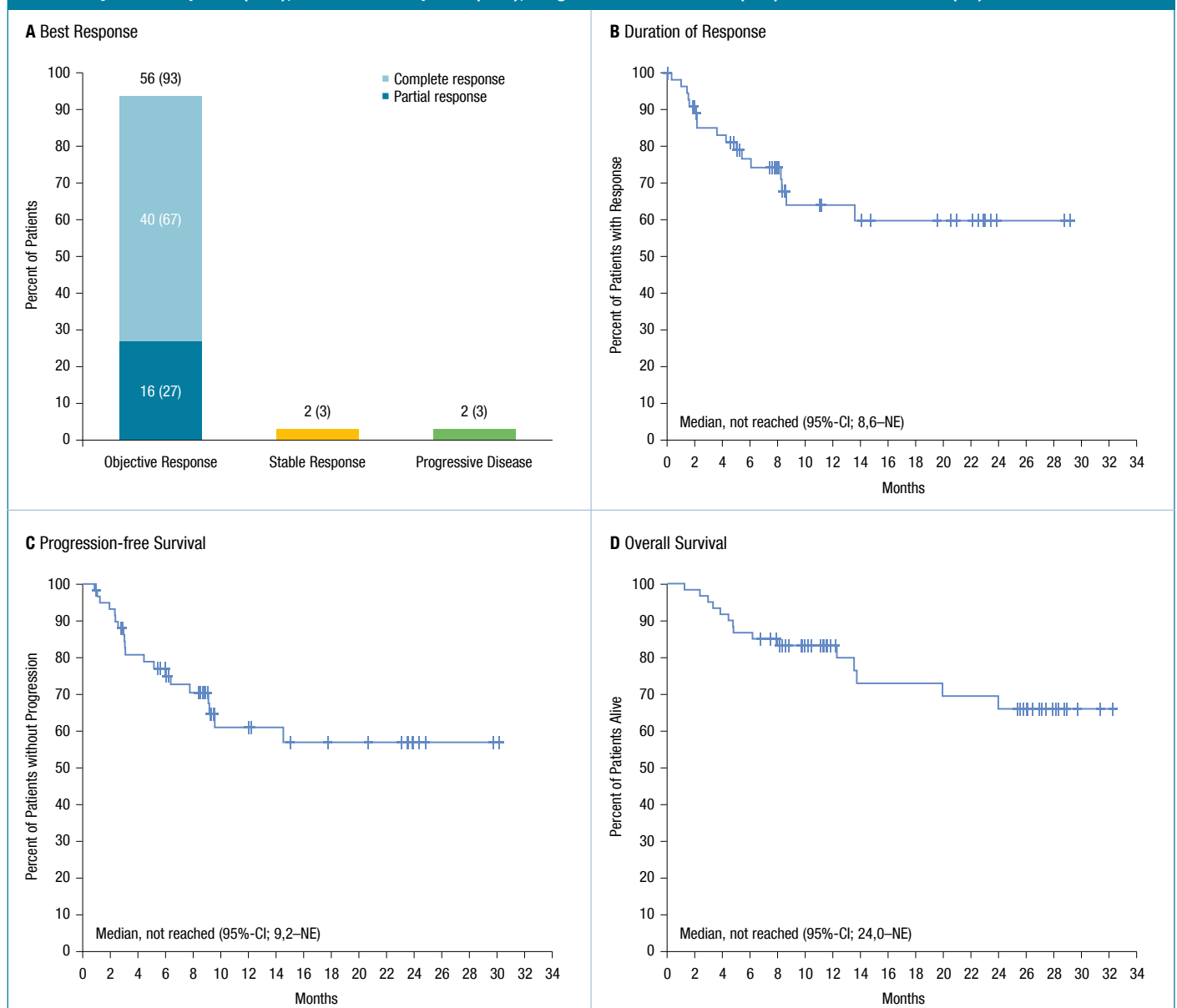
Klassische Nebenwirkungen unter KTE-X19

Die langläufig bekannten Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie wie CRS (Cytokine Release Syndrome) und neurologische Nebenwirkungen (NE – Neurologic Events bzw. auch ICANS – Immune Effector Cell-associated Neurologic Syndrome) sind auch bei diesem Produkt ein

wichtiges Thema. Die Wirkung dieser zellulären Therapie ist offenkundig, es muss aber bei Verabreichung auch bezüglich des Nebenwirkungsmanagements geschult werden, denn in Summe kommt es zu 15 % CRS \geq Grad 3 in der klassischen Form des MCL (Abb. 4).

Da aber in der ZUMA-2-Studie ebenso andere histologische Entitäten ausgewertet wurden, zeigte sich in der blastoiden Form eine geringgradige Verminderung auf 6 %, in der pleomorphen Form jedoch eine Steigerung auf 25 %.¹⁰ In ähnlicher Weise verhielt es sich auch bei den NE, so auch bei der klassischen versus blastoiden versus pleomor-

Abb. 1: Objective Response (ORR), Duration of Response (DOR), Progression-free Survival (PFS) und Overall Survival (OS) der ZUMA-2-Studie



A Beschreibt die unterschiedlichen Ansprechraten der 60 Patienten, die mit KTE-X19 behandelt wurden (objektive Ansprechrate: bestehend aus partieller Remission und kompletter Remission), stabile und progrediente Erkrankung, erfasst in der primären Datenanalyse.

B Zeigt die Kaplan-Meier-Kurve mit Dauer der Ansprechrate unter Berücksichtigung der primären Datenerhebung der 56 Patienten, die ein Ansprechen generierten,

durchgeführt und bestimmt vom unabhängigen radiologischen Review-Board-Komitee. Die Ticks markieren die „censored data“.

C + D stellen die Kaplan-Meier-Kurve des PFS und OS der 60 Patienten dar, die in der primären Analyse erfasst wurden.

Abb. 2: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten der ZUMA-2-Studie

Characteristic	Patients
Median age (range) – yr	65 (38–79)
Intermediate or high risk according to simplified MIPI – no. (%) [†] , ‡	38 (56)
Blastoid or pleomorphic morphologic characteristics of MCL – no. (%)	21 (31)
Ki-67 proliferation index $\geq 30\%$ – no./total no. (%) [‡]	40/49 (82)
TP53 mutation – no. (%)	6/36 (17)
Positive CD19 status – no./total no. (%)	47/51 (92)
Median no. of previous therapies (range) [§]	3 (1–5)
≥ 3 previous lines of therapy – no. (%)	55 (81)
Previous autologous stem-cell transplantation – no. (%)	29 (43)
Previous BTK inhibitor* therapy – no. (%) [§]	68 (100)
Ibrutinib	58 (85)
Acalabrutinib	16 (24)
Both	6 (9)
Relapsed or refractory disease – no. (%)	
Relapse after autologous stem-cell transplantation	29 (43)
Refractory to most recent previous therapy	27 (40)
Relapse after most recent previous therapy	12 (18)
Disease that relapsed or was refractory to BTK inhibitor therapy – no. (%)	68 (100)
Refractory to BTK inhibitor therapy	42 (62)
Relapse during BTK inhibitor therapy	18 (26)
Relapse after BTK inhibitor therapy	5 (7)
Could not take BTK inhibitor therapy because of adverse events [¶]	3 (4)

* BTKi = Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren

† MIPI = Mantle Cell Lymphoma Prognostic Index

‡ Dieser Wert wurde zum Zeitpunkt der Diagnose erhoben.

§ Induktions- und konsolidierende Therapie oder Erhaltungstherapie bzw. alle sequenziellen Behandlungen zwischen kompletten Remissionen wurden jeweils als ein Therapieregime gewertet.

¶ Patienten hatten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung vor Eintritt in die Studie.

Wang M et al., NEJM 2020

phen Form mit 38 % vs. 18 % vs. 50 %. Da in der ZUMA-2-Studie auch eine „bridging therapy“ erlaubt war, bestehend aus Kortison, aber auch BTKi wie Ibrutinib oder 2nd Generation BTKi wie Acalabrutinib, ergaben sich hier folgende Aussagen: CRS \geq Grad 3 lag bei mit Ibrutinib therapierten Patienten bei 17 % und bei mit Acalabrutinib therapierten Patienten bei erstaunlichen 10 %, bei den neurologischen Nebenwirkungen lag das Verhältnis von Ibrutinib und Acalabrutinib bei 31 % vs. 10 %.^{10, 11} Auch in dieser Nebenwirkung scheint den Patienten, die mit Acalabrutinib behandelt wurden, ein geringgradiger Vorteil in Bezug auf die Nebenwirkungsrate zugutezukommen. Möglicherweise liegt dies darin begründet, dass in genauer Charakterisierung des Ibrutinib-Patienten ein deutlich gesteigertes, inflammatorisch gekennzeichnetes, zirkulierendes Immunsystem und zudem auch eine deutlich höhere T-Zell-Expansion vorlagen. Genau gegensätzlich verhielten sich die genannten Parameter in der Gruppe der Acalabrutinib-Patienten.

Möglichkeiten der Patientenselektion

Die Behandlung von Patienten mit relapsierender/refraktärer Mantelzell-Lymphom-Erkrankung stellt bei ebensolcher Resistenz auf *small molecules* wie BTKi (Ibrutinib oder Acalabrutinib) eine überaus

herausfordernde Situation dar. Retrospektive Analysen zeigten, dass diese Patienten in der Regel eine überaus kurze Überlebenszeit aufweisen, mit lediglich 6–10 Monaten.^{2, 3} Das ZUMA-2-Studienergebnis hingegen verweist auf eine objektive Ansprechrate von 93 % und eine komplette Remission bei 67 % der Patienten. In der ITT-Population der Studie hatten die insgesamt 74 Patienten eine objektive Ansprechrate von nicht weniger als 85 %, wobei 59 % der Patienten eine komplette Remission nach einer einzelnen Infusion von KTE-X19 erreichten. 78 % der Patienten, die eine komplette Remission entwickelten, zeigten selbst nach 12,3 Monaten immer noch ein Ansprechen. Ein überaus bemerkenswerter Aspekt in diesem Zusammenhang ist, dass vor allem jene Patienten profitierten, die High-Risk-Features aufwiesen. In der detaillierten Analyse der Studie hatten Patienten mit einem erhöhten Ki-67-Proliferationsindex ebenso wie jene, die eine blastoide oder pleomorphe Histologie oder TP53-Mutationen aufwiesen, allesamt grundsätzlich eine sehr schlechte Prognose; dafür scheinen jedoch genau diese Patienten durch die einmalige KTE-X19-Verabreichung einen hohen Benefit zu erzielen.

Alle Patienten, die ein Ansprechen generierten, wiesen unter KTE-X19 ein robustes Ansteigen der CAR-T-Zellen nach Infusion auf, im Gegensatz zu all jenen Patienten, die dieses Phänomen nicht aufwiesen. Dies konnte unter Ausschluss einer Wirkung der „bridging therapy“ nachgewiesen werden und lässt den Schluss zu, dass „Peak“- und AUC-CAR-T-Zell“-Level mit dem Ansprechen am Tag 28 nach Gabe korrelieren (**Abb. 5**).

Somit kann wohl eine höhere Expansion letztlich in ein besseres bzw. tieferes Ansprechen umgelegt werden, welches in der Auswertung bis zu 80-fach höher ausfiel in der Gruppe derer, die eine MRD-Negativität aufwiesen, als bei jenen, die diese nicht entwickelten.

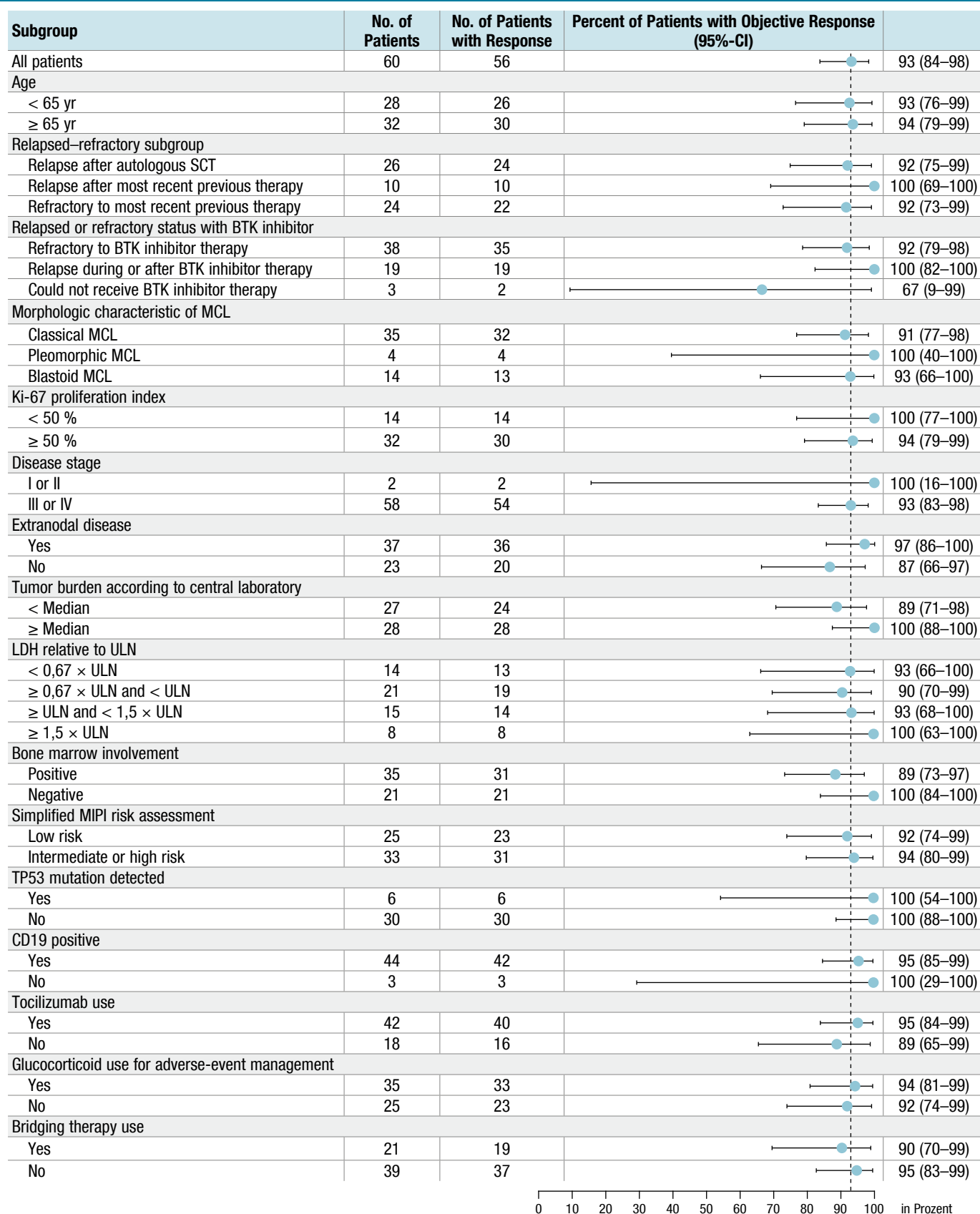
In Bezug auf die generierten Nebenwirkungen wie CRS oder NE wie im Rahmen anderer CAR-T-Zell-Therapien scheint sich kein wesentlicher Trendwechsel abzuzeichnen. Es wurde ein schwerer Fall eines zerebralen Ödems im Rahmen dieser Studie bekannt, wobei der Patient die Therapie dieser schweren Nebenwirkung gut überstand, die Nebenwirkung sich gänzlich zurückbildete und zudem keine bleibenden Handicaps zu erwarten sind. Er entwickelte eine anhaltende CR, festgestellt im 24-Monats-Follow-up.

Bemerkungen

Abschließend lässt sich festhalten, dass die einmalige Infusion der zellulären Therapie in diesem besonderen und schwer zu therapierenden Patientengut einen überaus nachhaltigen Erfolg erreichen lässt. Die Resultate der Therapieansätze bei relapsierten/refraktären MCL-Patienten sind überaus bemerkenswert, wenn bedacht wird, dass diese Patienten in der Regel unter konventionellen Therapien eine sehr kurzes Therapieansprechen aufweisen. Zieht man nun die Daten der Studien ZUMA-2 und der noch laufenden TRANSCEND NHL 001 in Betracht, so ist klar ersichtlich, dass diese auf transgenen T-Zellen beruhende Therapie deutlich bessere und zugleich nachhaltige Ergebnisse nach sich zieht.

Eine optimale Patientenselektion ist sicherlich auf der Grundlage dieser Daten nicht 100%ig möglich, aber zwei grundsätzliche Aspekte lassen sich doch ableiten: Zum einen sind jene Patienten, die im Sinne einer Therapierefrakterität rasch ihr Ansprechen auf die Vorlinie der

Abb. 3: Einzelne Subgruppenanalysen bezogen auf die objektive Ansprechrare



Die Clopper-Pearson-Intervall-Berechnung wurde angewandt, um die 95%-Konfidenzintervalle zu kalkulieren. Es handelt sich hier um eine gängige Methode der Kalkulation eines binominalen Konfidenzintervalls in der statistischen Berechnung. Die Tumorlast wurde durch Addition der einzelnen Läsionsdurchmesser generiert.

SCT = Stammzelltransplantation; LDH = lactate dehydrogenase; ULN = upper limit of normal; MIPI = mantle cell international prognostic index

Wang M et al., NEJM 2020

Abb. 4: CRS & NE (Cytokine Release Syndrome & neurologische Nebenwirkungen/Events)

Event	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<i>Number of Patients (%)</i>						
Symptom of Cytokine Release Syndrome						
Any	62 (91)	20 (29)	32 (47)	8 (12)	2 (3)	0
Pyrexia	62 (91)	15 (22)	40 (59)	7 (10)	0	0
Hypotension	35 (51)	4 (6)	16 (24)	14 (21)	1 (1)	0
Hypoxemia	23 (34)	1 (1)	10 (15)	8 (12)	4 (6)	0
Chills	21 (31)	12 (18)	9 (13)	0	0	0
Tachycardia	16 (24)	11 (16)	5 (7)	0	0	0
Headache	15 (22)	7 (10)	8 (12)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	10 (15)	5 (7)	1 (1)	3 (4)	1 (1)	0
Aspartate aminotransferase increased	9 (13)	4 (6)	0	5 (7)	0	0
Fatigue	9 (13)	6 (9)	2 (3)	1 (1)	0	0
Nausea	9 (13)	5 (7)	4 (6)	0	0	0
Neurological Event						
Tremor	24 (35)	19 (28)	5 (7)	0	0	0
Encephalopathy	21 (31)	5 (7)	3 (4)	7 (10)	6 (9)	0
Condusional state	14 (21)	3 (4)	3 (4)	8 (12)	0	0
Aphasia	10 (15)	3 (4)	4 (6)	3 (4)	0	0

Wang M et al., NEJM 2020

Abb. 5: Serum-Biomarker-Assoziation mit dem Cytokine Release Syndrome (CRS) und neurologischen Events/Nebenwirkungen (NE)

By Peak Analyte Levels				By Analyte AUC			
Function	Analyte	CRS Grade ≥ 3 vs. Grades 0–2	NE Grade ≥ 3 vs. Grades 0–2	Function	Analyte	CRS Grade ≥ 3 vs. Grades 0–2	NE Grade ≥ 3 vs. Grades 0–2
Homeostatic	IL-2			Homeostatic	IL-2		
	IL-15				IL-15		
Inflammatory	IL-1 RA			Inflammatory	IL-1 RA		
	IL-2 R-α				IL-2 R-α		
	IL-6				IL-6		
	TNF-α				TNF-α		
	GM-CSF				GM-CSF		
	IL-12p40				IL-12p40		
	Ferritin				Ferritin		
Immune Modulating	IFN-γ			Immune Modulating	IFN-γ		
	IL-10				IL-10		
Chemokine	IL-8			Chemokine	IL-8		
	CCL13				CCL13		
	CCL3				CCL3		
	CCL4				CCL4		
Effector	GZMA			Effector	GZMA		
	GZMB				GZMB		
	PRF1				PRF1		

Die linke Tabelle beschreibt den Peak Level der Serum-Biomarker, welcher assoziiert war mit CRS ≥ Grad 3 (n = 10) vs. Grad 0–2 (n = 58) und/oder NE ≥ Grad 3 (n = 21) vs. Grad 0–2 (n = 47).

Die Tabelle rechts bildet die Assoziation zwischen median AUC (area under the curve) Serum-Biomarker mit den Nebenwirkungen CRS ≥ Grad 3 vs. Grad 0–2 und NE ≥ Grad 3 vs. Grad 0–2 ab.

Die p-Werte wurden mit der Wilcoxon-Rank-Summe kalkuliert und nicht auf Multiplizität adjustiert. Peak ist definiert als Maximum Level im Serum (pg/ml) nach KTE-X19. AUC ist definiert als kumulativer Level des Serums (pg/ml) über die ersten 28 Tage nach KTE-X19.

Wang M et al., NEJM 2020

Therapie verlieren, die Idealkandidaten für diese Form der Therapie. Zum anderen sind ebenso Patienten miterfasst, die sowohl genetisch (p53-Mutationen) als auch histologisch Varianten (blastoide oder pleomorphe) des MCL aufweisen, die aller Erfahrung nach nicht gut und nicht nachhaltig auf klassische Therapieregime ansprechen – ob als Kombination von Chemotherapie mit Proteasom-Inhibitoren (VR-CAP etc.)¹² oder auf *small molecules* basierte Therapien wie Ibrutinib¹³, Acalabrutinib¹⁴ oder Kombinationen aus Ibrutinib und Venetoclax¹⁵ (laufende Phase-III-Studie SYMPATICO – NCT03112174) (Abb. 6).

Die allogene Stammzelltransplantation bleibt sicherlich zu evaluieren, wengleich die Ansprechraten bescheiden ausfallen, der Patient grundsätzlich sehr fit sein sollte und zudem die meisten Verläufe durch eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität im Sinne einer ausgeprägten Neigung zu Spenderreaktionen (*graft versus host disease*) gekennzeichnet sind.¹⁶

Abb. 6: Potenzielle Patientenselektionskriterien für CAR-T-Therapie mit KTE-X19

Behandlung gemäß der Indikation des r/r Mantelzell-Lymphoms (r/r MCL)	
r/r MCL	mit sehr frühem Rezidivereignis nach Vortherapie (< 6 Monate oder früher)
	nach Versagen der BTKi-Therapie und der Notwendigkeit der Erweiterung um eine Kombination von BTKi + BCL-2i ^{15, 17}
	mit der histologischen Morphe eines blastoiden, pleomorphen Typus von MCL
	mit molekulargenetischen und zytogenetischen Kennzeichen einer Hochrisikosituation, z. B. p53-Mutation

KTE-X19 scheint speziell für r/r MCL-Patienten mit diesen genannten Charakteristika und an sich überdurchschnittlich schlechter Prognose den größeren therapeutischen Vorteil zu generieren.

Die Zulassung der CAR-T-Zell-Therapie beim Mantelzell-Lymphom basiert auf der Zulassungsstudie ZUMA-2, die von Dr. Jakob Rudzki präsentiert wird. Anhand eines Patientenfallberichts wird die klinische Anwendung der CAR-T-Zell-Therapie mit KTE-X19 bei einer Patientin mit Mantelzell-Lymphom von Dr. Jakob Rudzki und Assoc. Prof. Dr. Thomas Melchardt beschrieben.

Einsatz der neuen Therapieoption mit CAR-T-Zellen beim Mantelzell-Lymphom: Daten der Zulassungsstudie ZUMA-2

Videostatement

Hier kommen Sie zum Videostatement von Dr. Rudzki zu den Daten der **Zulassungsstudie ZUMA-2**

14:21 min

Anwendung der CAR-T-Zell-Therapie beim Mantelzell-Lymphom: Patientenfallbericht

Videostatement

Hier kommen Sie zum **ersten Teil des Patientenfallberichts** (Dr. Rudzki)

5:20 min

4:52 min

Videostatement

Hier kommen Sie zum **zweiten Teil des Patientenfallberichts** (Assoc. Prof. Dr. Melchardt)

- ¹ Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34:1256–69
- ² Martin P et al., Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016; 127:1559–63
- ³ Jain P et al., Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Brit J Haematol* 2018; 183:578–87
- ⁴ Robinson SP et al., Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transpl* 2018; 53:617–24
- ⁵ Neelapu SS et al., Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New Engl J Med* 2017; 377:2531–44
- ⁶ Schuster SJ et al., Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *New Engl J Med* 2018; 380:NEJMoa1804980–56
- ⁷ Locke FL et al., 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* 2018; 20:31–42
- ⁸ Greinix HT et al., Ensuring center quality, proper patient selection and fair access to chimeric antigen receptor T-cell therapy: position statement of the Austrian CAR-T-Cell Network. memo – Magazine of European Medical Oncology Ausgabe 1/2020
- ⁹ Abramson JS et al., Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in r/r aggressive NHL. *J Clin Oncol* 2018; 36:7505
- ¹⁰ Wang M et al., KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New Engl J Med* 2020; 382:1331–42
- ¹¹ Lee D W et al., Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124:188–95
- ¹² Robak T et al., Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*; 19:1449–58
- ¹³ Wang M et al., Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:48–56
- ¹⁴ Wang M et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 391:659–67
- ¹⁵ Tam CS et al., Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *New Engl J Med* 2018; 378:1211–23
- ¹⁶ Lin RJ et al., Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *Brit J Haematol* 2019; 184:1006–10
- ¹⁷ Davids MS et al., Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:JC02016704320-833



ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER/
WISSENSCHAFTLICHER KOOPERATIONSPARTNER:

Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO)
Onconovum.academy – OeGHO Akademie für Aus- und Fortbildung GmbH

LECTURE BOARD:

OA Priv.-Doz. Dr. Daniel Heintel
Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Willenbacher

Impressum

Herausgeber: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Produktion:** Mag. Doris Harreither. **Redaktion:** Dr. Katharina Ostermann. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Grafik:** katharina.blieberger.at. **Coverfoto:** Alpha Tauri 3D Graphics – shutterstock.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 3.480. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind selbstverständlich gleichwertig auf alle Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.

AT-YES-0008

Der Druck dieser Ausgabe und die Programmierung des E-Learnings wurden durch einen finanziellen Beitrag der Firma Gilead Sciences GesmbH unterstützt. Auf die Inhalte hat die genannte Firma keinerlei Einfluss genommen.

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **5 von 7 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als **richtig** beantwortet, wenn **alle** möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben. **Um die DFP-Fragen richtig beantworten zu können, beachten Sie bitte die multimedialen Inhalte.**

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkteon.at/mcl oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag. Doris Harreither, MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43 1/522 52 70
- **Einsendeschluss:** 15. Oktober 2023 (für Post und Fax)

Bitte entnehmen Sie unserer Datenschutzerklärung unter www.medmedia.at/home/datenschutz/, wie wir Ihre personenbezogenen Daten verarbeiten und welche Rechte Sie haben.

				1	9				
--	--	--	--	---	---	--	--	--	--

Geburtsdatum

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ÖÄK-Arztnummer

Name

Telefon oder E-Mail

Ordinationsstempel

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

1. Das Mantelzell-Lymphom ist ein ... (1 richtige Antwort)

- T-Zell-Lymphom mit indolentem Verlauf, das hauptsächlich im höheren Lebensalter diagnostiziert wird.
- B-Zell-Lymphom mit indolentem Verlauf, das seinen Gipfel im Jugendalter hat.
- B-Zell-Lymphom mit meist aggressivem Verlauf, das typischerweise im höheren Lebensalter diagnostiziert wird.

2. Typische molekulare Charakteristika des Mantelzell-Lymphoms sind: (1 richtige Antwort)

- Expression von Cyclin D1 und Sox11
- die Translokation t(11;18)(q21;q21), die das MALT1-Gen betrifft
- EGFR- und ALK-Veränderungen

3. Patienten mit Mantelzell-Lymphom haben typischerweise ... (1 richtige Antwort)

- eine lokalisierte Erkrankung ohne Beteiligung des Knochenmarks.
- auf die Haut beschränkte Verlaufsformen ohne Tendenz zur Generalisierung.
- eine disseminierte Erkrankung mit Beteiligung des Knochenmarks und des Gastrointestinaltrakts.

4. Welche Aussage ist nicht korrekt? (1 richtige Antwort)

- Eine Behandlungsindikation besteht beim Mantelzell-Lymphom ausschließlich, wenn eine B-Symptomatik oder ein großer Tumorbulk vorliegt.
- Die Therapieintensität der Erstlinientherapie beim Mantelzell-Lymphom muss abhängig von körperlicher Fitness und Begleiterkrankungen festgelegt werden.
- Bei indolenten Verläufen kann unter Umständen ein abwartendes Procedere erwogen werden.

5. Welche Aussage ist korrekt? (1 richtige Antwort)

- Eine allogene Stammzelltransplantation ist das Mittel der Wahl beim ersten Rezidiv des Mantelzell-Lymphoms.
- Ibrutinib erreicht ein Ansprechen der Lymphomerkkrankung in über 50 % der Fälle.
- Mittels zielgerichteter Therapie kann eine dauerhafte Heilung der Mehrzahl der Patienten mit Mantelzell-Lymphom erreicht werden.

6. Mit KTE-X19 gibt es ein neues CAR-T-Produkt, das zur kommerziellen Anwendung für r/r MCL-Patienten zur Verfügung steht. Welche Aussagen sind richtig? (2 richtige Antworten)

- Patienten, die therapierefraktär auf die Vorlinie sind, haben keinen Benefit von KTE-X19.
- Patienten, die mit Ibrutinib vortherapiert wurden, haben einen möglichen Vorteil in Bezug auf das Ansprechen unter KTE-X19-Gabe.
- KTE-X19 wirkt nur bei einer bestimmten Subgruppe des r/r MCL und darf demzufolge speziell nur diesen Patienten angeboten werden.
- KTE-X19 scheint im r/r Setting des MCL durchwegs gute Ansprechraten zu generieren, ohne einen wesentlichen Unterschied in den Subgruppen zu zeigen.

7. Nach Anwendung von KTE-X19 beim r/r MCL kommt es unter anderem zu den bekannten klassischen Nebenwirkungen wie CRS und NE (Cytokine Release Syndrome und neurologische Nebenwirkungen/Events). Welche der Aussagen ist richtig? (1 richtige Antwort)

- Die CRS- und NE-Raten sind bei allen morphologischen Subtypen des r/r MCL gleich und deutlich höher als bei der bisher bekannten Anwendung von CAR-T-Zellen im r/r DLBCL.
- Ibrutinib als eine Behandlungsform des MCL kann einen therapeutischen Effekt haben, hat aber auch einen immunmodifizierenden Effekt auf das Immun-Mikroenvironment und beeinflusst daher möglicherweise die Rate von CRS und NE.
- Ibrutinib und Acalabrutinib können in gleicher Weise beim MCL eingesetzt werden und führen zu exakt gleichen Ansprechraten und Nebenwirkungseffekten beim r/r MCL und anschließender KTE-X19-Gabe.
- In der ZUMA-2-Studie war eine „bridging therapy“ erlaubt und die Datenauswertung weist eindeutig darauf hin, dass jene Patienten mit Bedarf an einer solchen Therapie einen schlechteren Verlauf unter der anschließenden CAR-T-Therapie entwickelten.