DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 22; Ausgabe 03 / 2024

# Schwere Nebenwirkungen nach Gentherapie mit CAR-T-Zellen [CME]

In den letzten Jahren haben Gentherapien, die zu den sog. Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP = „Advanced Therapy Medicinal Products“) gehören, zunehmende Bedeutung erlangt, insbesondere für die Behandlung von Tumor- und Autoimmunerkrankungen [1], [2], [3], [4]. Zu den ATMP gehören neben Gentherapeutika somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, die heute auch bereits in Kombinationen (kombinierte ATMP) eingesetzt werden [1], [5], [6].

Als *Gentherapeutikum* wird ein biologisches Arzneimittel zur Anwendung im oder am Menschen mit folgenden Merkmalen bezeichnet: Es enthält einen Arzneistoff mit einer rekombinanten Nukleinsäure, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen [1], [2], [6]. Die Herstellung von CAR-T-Zellen wird in verschiedenen Publikationen beschrieben [6], [7], [8], [9]. Ihre therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die das Gentherapeutikum enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert. Derzeit zugelassene Gentherapeutika, regulatorische Anforderungen an die Zulassung sowie praktische Hinweise für ihre Anwendung sind kürzlich in einer Broschüre des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) beschrieben worden [6].

ATMP gelten als innovativ, verfügen über ein großes therapeutisches Potenzial, sind aber meist sehr teuer (vgl. [1], [2]) und können mitunter auch schwere Nebenwirkungen auslösen [1], [2], [6], [10]. Bereits 2022 wurde von Novartis über 2 Todesfälle infolge eines akuten Leberversagens bei 2 Kindern nach Therapie mit Zolgensma® (Onasemnogene Abeparvovec) berichtet [10]. Zolgensma® wird zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie eingesetzt – einer Erbkrankheit, bei der sich Nervenzellen im Rückenmark und Hirnstamm zurückbilden, wodurch eine fortschreitende Muskelschwäche und ein Muskelschwund ausgelöst werden.

Zu den Gentherapien gehört auch die Verabreichung von „Chimeric Antigen Receptor“ (CAR)-T-Zellen, die heute bereits für die Behandlung vor allem rezidivierter oder therapierefraktärer hämatologischer Neoplasien (z.B. Leukämien, maligne Lymphome, multiples Myelom) und solider Tumoren verordnet werden, inzwischen aber auch bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [11]. Es handelt sich hierbei um eine Form der Immuntherapie, bei der durch virale Transduktion zur Herstellung eines genetischen Konstruktes ein CAR in T-Lymphozyten integriert wird und auf deren Oberfläche gelangt, um an bestimmte Zielstrukturen auf Tumorzellen anzudocken, z.B. Idecabtagene vicleucel (Abecma®) an das „B-cell maturation antigen“ (BCMA) bei Patienten mit Multiplen Myelom. Dadurch werden T-Zellen stimuliert, mit dem Ziel, die Tumorzellen zu zerstören [6], [12], [7].

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Aktuelle Berichte über schwere Nebenwirkungen nach Therapie mit CAR-T-Zellen haben jetzt dazu geführt, dass zunächst die „US Food and Drug Administration“ (FDA) die 6 derzeit kommerziellen pharmazeutischen Hersteller von CAR-T-Zellen aufgefordert hat, in einer „Black-Box“-Warnung (informiert auf Beipackzetteln von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln über schwerwiegende Nebenwirkungen) darauf hinzuweisen, dass nach dieser Therapie maligne T-Zellerkrankungen (Leukämien und Lymphome) auftreten können [13], [11]. Diese Warnung beruhte auf Berichten aus der FDA Datenbank zum „Adverse Events Reporting System“ (FAERS) über das Auftreten von 22 malignen T-Zell-Neoplasien unter insgesamt 8.000 mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten [12], [13], [11]. Von der FDA wurde deshalb empfohlen, dass Patienten, die eine Therapie mit CAR-T-Zellen erhalten hatten, über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet werden sollten, um schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Krebserkrankungen, rechtzeitig zu entdecken [5], [12], [11].

Inzwischen hat auch die „European Medicines Agency“ (EMA) Verdachtsfallberichte zu T-Zell-Lymphomen nach einer Therapie mit CAR-T-Zellen veröffentlicht, und auch das PEI hat am 26. Januar 2024 in einer Information für medizinische Fachkreise auf diese schwerwiegenden Nebenwirkungen hingewiesen [14], [15]. In Deutschland sind derzeit insgesamt 6 zentral von der EMA zugelassene Produkte verfügbar, die eingesetzt werden zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (Tisagenlecleucel = Kymriah®), des Multiplen Myeloms (Abecma®, Ciltacabtagene autoleucel = Carvykti®), des großzelligen B-Zell Lymphoms (Lisocabtagene maraleucel = Breyanzi®, Axicabtagene ciloleucel = Yescarta®) sowie des Mantelzell-Lymphoms (Brexucabtagene autoleucel = Tecartus®). Bei allen 6 CAR-T-Zell-Produkten galten bereits zum Zeitpunkt ihrer Zulassung sekundäre maligne Erkrankungen als mögliches potenzielles Risiko, und sie wurden deshalb in sogenannte Risikomanagementpläne aufgenommen [1], [12], [11]. Das PEI hat als verantwortlicher Berichterstatter (Rapporteur) für CAR-T-Zellen in der EMA eine federführende Rolle übernommen – sowohl im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz als auch im Ausschuss für Humanarzneimittel. Das PEI ist somit verantwortlich für die umfassende Bewertung der bisher berichteten Fälle mit malignen Erkrankungen nach CAR-T-Zell-Therapie, aber auch für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der derzeit verfügbaren CAR-T-Zell-Produkte. Es hat deshalb kürzlich am 26.1.2024 auch ein Signalbewertungsverfahren zu CAR-T-Zell-Therapien gestartet (13). Nur bei 3 der derzeit zugelassenen CAR-T-Zell-Produkte (Kymriah®, Yescarta®, Tecartus®) wurde bisher ein hoher therapeutischer Nutzen als bestätigt angesehen [1].

Von der FDA wurden bei insgesamt 22 Patienten bis zum 31. Dezember 2023 maligne T-Zell-Erkrankungen innerhalb von 2 Jahren nach Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie beobachtet [13]. Diese malignen T-Zell-Erkrankungen umfassten T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, T-„Large Granular Lymphocyte“-Leukämien (T-LGL) sowie periphere und kutane T-Zell-Lymphome [5]. Bei 14 dieser Patienten traten die T-Zell-Neoplasien innerhalb von 2 Jahren nach Gabe der CAR-T-Zellen auf. Bei 3 dieser Patienten konnte durch genetische Sequenzierung im malignen T-Zell-Klon das CAR-Transgen nachgewiesen werden, sodass die CAR-T-Zell-Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Entstehung der T-Zell-Neoplasie beteiligt war. Es ist derzeit noch unklar, wie lange bei Patienten nach CAR-T-Zell-Therapie derartige T-Zell-Neoplasien auftreten können. Empfohlen werden deshalb eine engmaschige ärztliche Überwachung der Patienten, Meldung aller auftretenden T-Zell-Neoplasien

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

sowie Kontaktaufnahme mit dem pharmazeutischen Hersteller des CAR-T-Zell-Produkts, um Zellen des behandelten Patienten hinsichtlich Nachweis des CAR-Transgens zu untersuchen [5]. Angesichts des zunehmenden Einsatzes von CAR-T-Zellen, insbesondere bei hämatologischen Neoplasien und Autoimmunerkrankungen, wird deshalb angestrebt, die Integration des CAR-Konstrukts innerhalb spezifischer Loci des Genoms vorzunehmen, um das Risiko für maligne Erkrankungen infolge Integration in onkogene Loci zu vermeiden [5].

Wir werden in der nächsten AMB-Ausgabe ausführlicher sowohl auf den aktuellen therapeutischen Stellenwert von CAR-T-Zellen bei Autoimmunerkrankungen [3] eingehen als auch die aktuellen Empfehlungen zur Behandlung von Nebenwirkungen unter/nach CAR-T-Zell-Therapien besprechen [16]
.

## Literatur


1. Vokinger, K.N.: Therapeutischer Nutzen und Therapiekosten von Gentherapien. In: Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., Seifert, R. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2024. Springer Berlin, Heidelberg, New York, S. 53. (Link zur Quelle)
2. Vokinger, K.N., et al.: N. Engl. J. Med. 2023, 388, 292. (Link zur Quelle)
3. Schett, G., et al.: Lancet 2023, 402, 2034. (Link zur Quelle)
4. Paul-Ehrlich-Institut: Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise. (Link zur Quelle)
5. Verdun, N., und Marks, P.: N. Engl. J. Med. 2024, 390, 584. (Link zur Quelle)
6. Paul-Ehrlich-Institut:Gentherapeutika. (Link zur Quelle)
7. ONKO Internetportal Deutsche Krebsgesellschaft: Fragen und Antworten zur CAR-T-Zell Therapie. (Link zur Quelle)
8. https://ashpublications.org/blood/article/141/20/2430/495161/How-I-treat-refractory-CRS-and-ICANS-after-CAR-T (Link zur Quelle)
9. https://www.medizin5.uk-erlangen.de/ueber-uns/klinische-versorgung/car-t-zellen/ (Link zur Quelle)
10. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/136631/Novartis-bestaetigt-Todesfaelle-nach-Gentherapie-Zolgensma (Link zur Quelle)
11. https://www.targetedonc.com/view/fda-initiates-investigation-of-car-t-immunotherapies ( Link zur Quelle)
12. Food and Drug Administration. Considerations for the development of chimeric antigen receptor (CAR) T Cell Products (Guidance for Industry). (Link zur Quelle)
13. https://www.biopharmadive.com/news/fda-car-t-black-box-warning-secondary-cancer/705322/ (Link zur Quelle)
14. EMA: https://www.aabb.org/news-resources/news/article/2024/01/19/ema-begins-safety-review-of-car-t-cell-therapies (Link zur Quelle)
15. Paul-Ehrlich-Institut: www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/240126-signalverfahren-prac-car-t-zellen.pdf?__blob=publicationFile&v=4 (Link zur Quelle)


Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

16. Jain, M.D., et al.: Blood 2023, 141, 2430. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.