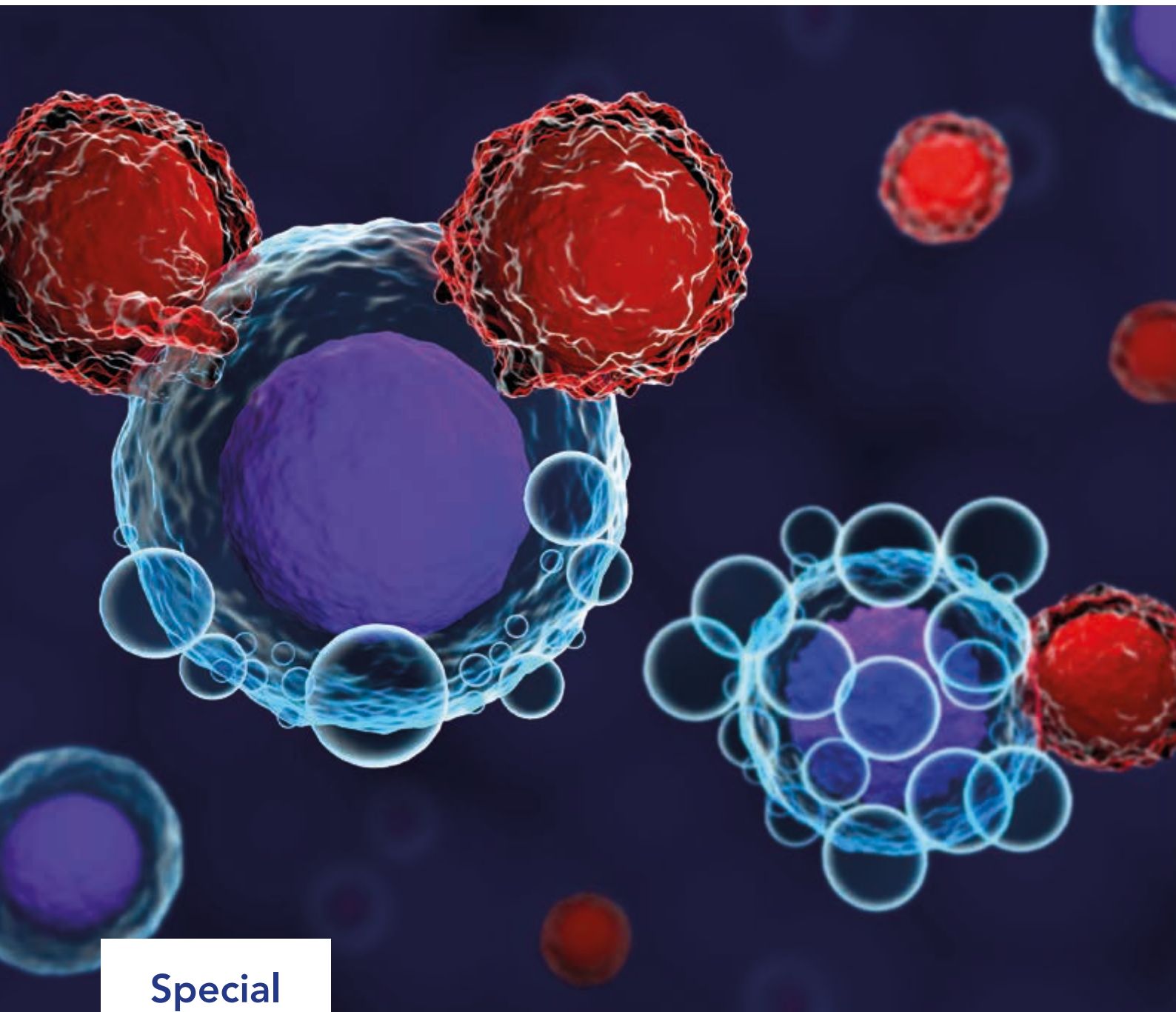


Hematologie

CAR T



Special

Ontwikkelingen van CAR T-celtherapie

Platform DARE-NL gaat meer cel- en gentherapie naar de kliniek brengen

Recente ontwikkelingen van CAR-T bij grootcellig B-cellymfoom

Immuunstatus patiënt beïnvloedt effectiviteit CAR T-therapie

Immunoglobuline suppletie therapie

bij patiënten met B-cel maligniteiten

Geaccrediteerde on demand nascholing



Scan de QR-code om de nascholing te volgen, of ga naar www.mediamed.nl

Accreditatie voor 0,5 punten
is aangevraagd bij de NIV



Dr. Anke Bruns
Internist-infectioloog/
hematoloog in het
UMC Utrecht

Dr. Ilse Verpoorte
Internist-hematoloog
in het Rivierenland
Ziekenhuis (Tiel)



In deze nascholing gaan de sprekers nader in op:

- Oorzaken en gevolgen van immunodefecten bij patiënten met CLL of MM;
- Het belang van het verlagen van het aantal infecties;
- De plaats van immunoglobuline suppletie binnen huidige richtlijnen;
- De kenmerken van de verschillende toedieningsvormen van immunoglobulinen;
- De toegevoegde waarde van thuisbehandeling en ondersteuning in de thuissituatie.

Leerdoelen

Na het volgen van deze nascholing weet u:

- Het belang van infectiepreventie bij patiënten met een B-cel maligniteit (CLL en MM);
- Hoe te handelen in het geval van terugkerende infecties en hypogammaglobulinemie;
- Welke mogelijkheden er zijn met betrekking tot personalisatie van immunoglobuline suppletie therapie.

4 Platform DARE-NL gaat meer cel- en genterapie naar de kliniek brengen



6 Ingebouwde lichtschaakelaar laat CAR T-cellen op commando immuunmodulatoren produceren



8 Recente ontwikkelingen van CAR-T bij grootcellig B-cellymfoom



10 Immuunstatus patiënt beïnvloedt effectiviteit CAR T-therapie



ISSN 2666-612X
Nederlandse editie
Speciale uitgave, mei 2022

Kernredactie
Odette Winter, Stip Redactie
E-mail: mednet@stipredactie.nl

Uitgever
Springer Healthcare
Postbus 246
3990 GA Houten
Telefoonnummer: 030-6383698
E-mail: info@mednet.nl

Coverfoto
Meletios Verras / Getty Images / iStock

Met *MedNet Hematologie* willen wij hematologen, hematologen in opleiding en ziekenhuisapothekers op de hoogte brengen van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van hematologie. *MedNet Hematologie* staat voor actualiteit, wetenschap en betrokkenheid bij de hematologie.

© 2022, Springer Healthcare

Niets uit dit tijdschrift mag worden overgenomen door druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

MedNet Hematologie is een blad dat grotendeels bestaat uit bijdragen van medisch journalisten. Noch de kernredactie, noch de redactieraad, noch de uitgever van *MedNet Hematologie* kan aansprakelijk worden gesteld voor de meningen en beweringen in deze editie.

 Springer Healthcare

Verkorte Productinformatie Yescarta ▼
Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
SAMENSTELLING: Elke voor de patiënt specifieke enkele infuszak bevat een dispersie van anti-CD19 CAR T cellen in ongeveer 68 ml voor een richtdosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen/kg lichaamsgewicht (spreiding: $1 \times 10^5 - 2 \times 10^6$ cellen/kg), met een maximum van 2×10^6 anti-CD19 CAR T cellen. **INDICATIES:** Behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie. **DOSERING:** Toediening in een gekwalificeerd behandelcentrum door een arts met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen, die is opgeleid in het beheer en management van patiënten die worden behandeld met Yescarta. Voorafgaand aan de infusie moeten er ten minste 1 dosis tocilizumab, voor gebruik in geval van cytokine-release-syndroom (CRS), en noodhulpapparatuur beschikbaar zijn. Het behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke voorgaande dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat vermeld staat op de door het Europees Geneesmiddelenbureau gepubliceerde tekortenlijst, moeten geschikte alternatieve maatregelen voor de behandeling van CRS in plaats van tocilizumab beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie. Uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik. Een enkelvoudige dosis bevat 2×10^6 CAR-positieve levensvatbare T cellen per kg lichaamsgewicht (of maximaal 2×10^6 CAR-positieve levensvatbare T cellen voor patiënten van 100 kg of meer) in ongeveer 68 ml dispersie in een infuszak. De beschikbaarheid van Yescarta moet worden bevestigd voorafgaand aan het starten van de lymfodepletie. Zie SmPC. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Overweg de contra-indicaties van de lymfodepletie-chemotherapie. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** **Algemeen:** Uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag niet worden toegediend aan andere patiënten. Vóór de infusie moet worden gecontroleerd of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de infuszak en cassette. Dien Yescarta niet toe als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenkomt met de beoogde patiënt. **Uitsluitend behandelend:** Vanwege de risico's die in verband worden gebracht met een behandeling met Yescarta, dient de infusie te worden uitgesteld als de patiënt last krijgt van één van de volgende aandoeningen: "Onoplosbare ernstige bijwerkingen (met name reacties van de longen, reacties van het hart of hypotensie) met inbegrip van bijwerkingen van eerdere chemotherapieën; "Actieve, niet onder controle gebrachte infectie; "Actieve graft-versus-hoestziekte (GVHD). **Serologische testen:** Voer screening op HBV, HCV en HIV uit voordat er cellen worden afgenomen voor de vervaardiging van Yescarta. **Bloed-, orgaan-, weefsels- en celdonatie:** Doneer geen bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie. **Lymfoom in het centraal zenuwstelsel (CZS):** Er is geen ervaring van Yescarta bij patiënten met primair CZS-lymfoom. Daarom zijn de risico's/baten bij deze populatie niet vastgesteld. **CRS:** Vrijwel alle patiënten hebben een zekere mate van CRS ervaren. Ernstige CRS, met inbegrip van levensbedreigende CRS, worden zelden vastgesteld. **Neurologische bijwerkingen:** Ernstige neurologische bijwerkingen zijn zeer vaak waargenomen bij patiënten, en konden levensbedreigend of fataal zijn. Patiënten met een voorgeschiedenis van stoornissen van het centraal zenuwstelsel, zoals insulinen of cerebrovasculaire ischemie, kunnen een verhoogd risico lopen. Zie SmPC. **Infecties en febrile neutropenie:** Controleer patiënten op tekenen en symptomen van infectie voorafgaand aan, tijdens en na infusie en dienovereenkomstig behandelen. Dien profylactische antimicrobiële middelen conform de standaardrichtlijnen van de instelling toe. Febrile neutropenie is waargenomen bij patiënten na infusie en deze aandoening kan gelijktijdig met CRS optreden. Stel bij febrile neutropenie vast of er sprake is van infectie en moet die worden behandeld met zwangerschap na behandeling met Yescarta dient te worden besproken met de behandelende arts. **Borstvoeding:** Waarschuw vrouwen die borstvoeding geven voor het potentiële risico voor het kind dat borstvoeding krijgt. **Vruchtbaarheid:** Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid. Effecten op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen zijn niet geëvalueerd in dieronderzoek. **BEÏNVOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIJENEN:** Yescarta heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege de risico's op neurologische voorvallen, met inbegrip van veranderende psychische toestand of insulinen, mogen patiënten niet rijden en geen zware of mogelijk gevaarlijke machines bedienen tot minstens 8 weken na de infusie of totdat neurologische bijwerkingen zijn verdwenen. **BIJWERKINGEN:** **Zeer vaak:** Infecties met niet-gespecificeerde pathogenen, virusinfecties, bacteriële infecties, leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, CRS, hypogammaglobulinemie, uitdroging, verminderde eetlust, hypofosfatemie, hyponatriëmie, gewichtsafname, delier, angst, encefalopathie, hoofdpijn, tremor, duizeligheid, afasie, tachycardie, aritmie, hypotensie, hyperreflexie, hoesten, benauwdheid, hypoxie, pleurale effusie, diarree, misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, droge mond, functiestoornissen motoriek, pijn in extremiteit, rugpijn, artralgie, spierpijn, vermoeidheid, pyrexie, oedeem, rillingen, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd. **Vaak:** Schimmelinfecties, coagulopathie, overgevoeligheid, hematofagocytair histiocytose, hypocalciëmie, hypalbuminemie, slapeloosheid, ataxie, neuropathie, insulinen, dyscalculie, myoclonus, hartstilstand, hartfalen, trombose, capillaireislymfoom, longoedeem, dysfagie (gemeld bij neurologische toxiciteit en encefalopathie), huiduitslag, nierinsufficiëntie, bilirubine verhoogd. **Soms:** Ruggengevoedeem, myelitis, quadriplegie. Zie SmPC. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Andere antineoplastische middelen, ATC-code: nog niet toegevoegd. **AFLEVERSTATUS:** U.R. PRIJS: Zie Z-index. **VERGOEDING:** Op versterking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringwet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/118/1299/01 **REGISTRATIEHOUDER:** Kite Pharma EU B.V., Hoofdorp **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Kite Pharmaceuticals B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam **DATUM:** Deze tekst is het laatst herzien in februari 2022. NL-CTH-2020-01-0023 v4.0. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

Platform DARE-NL gaat meer cel- en gentherapie naar de kliniek brengen

DARE-NL is een nieuwe nationale infrastructuur voor ontwikkeling van cel- en gentherapie vanuit de academie. Een KWF-subsidie van ruim vijf miljoen euro stelt de initiatiefnemers in staat om de bestaande knelpunten in de ontwikkeling en toepassing van cel- en gentherapie weg te nemen. Het ambitieniveau is hoog, realiseren zij zich. “We hebben dan ook niet voor niets gekozen voor de naam DARE-NL, we gaan de uitdaging aan.”

De beloften van cel- en gentherapie zijn groot, maar de patiënt kan nog te weinig profiteren van deze innovatieve mogelijkheden. Er is sprake van wetenschappelijke onzekerheden op het gebied van onderzoeksmethodiek, veiligheid en effectiviteit en productie van de therapieën, vanwege het complexe werkingsmechanisme en de patiëntspecifieke toepassing. De kennis en ervaring is versnipperd tussen academische medische centra, onderzoeksinstituten en andere stakeholders zoals IP-experts, juristen, health technology assesment-experts, het CBG en Zorginstituut Nederland. De gecertificeerde grondstoffen zijn beperkt beschikbaar en duur. Er is een tekort aan specialistisch getraind personeel. De wet- en regelgeving is ingewikkeld en loopt achter op de medisch-technologische ontwikkelingen. De ervaring met het registratietraject van cel- en gentherapie schiet tekort. Er zijn juridische uitdagingen vanwege de geringe kennis rondom (gedeelde) eigendomsrechten. En er is sprake van beperkt inzicht in de kostprijzen en vergoedingsmogelijkheden door zorgverzekeraars.

Vraag KWF als startpunt

Reden genoeg dus voor de initiatiefnemers van DARE-NL om tot actie te komen. “De directe aanleiding vormde een vraag van KWF aan experts welke problemen zij ervaren om innova-

ties naar de klinische praktijk te brengen”, vertelt dr. ir. Trudy Straetemans, tumorimmunoloog en universitair hoofddocent van het UMC Utrecht. Zij geeft leiding aan het projectteam van DARE-NL. “Onze inbreng leidde tot de subsidie waarmee we DARE-NL tot stand konden brengen”, zegt ze. Prof. dr. Edwin Bremer, hoofd immuno hematologie UMC Groningen, vult aan: “Er is heel veel ontwikkeling op het gebied van cel- en gentherapie maar veel te weinig daarvan bereikt de klinische praktijk. Met ons initiatief willen we dat oplossen.”

Dat het initiatief vanuit de academie komt is logisch, stelt Straetemans, want de ontwikkelingen in cel- en gentherapie spelen zich ook voor een belangrijk deel binnen de academie af. “Daar ligt de expertise in het onderzoek naar cel- en gentherapie”, zegt ze. “De toegang hier tot patiëntensamples en klinische kennis is essentieel. Maar we lopen aan tegen hindernissen. Alleen al de complexe en weinig flexibele GMP-regelgeving bijvoorbeeld waaraan moet worden voldaan voor het maken van de producten. Maar ook de internationale verschillen in wetgeving die het moeilijk maken grotere Europese studies te doen.”

De krachten bundelen

Tot nu toe werken de academische centra vooral zelfstandig aan de ontwikkeling van cel- en gentherapie. “In DARE-NL bundelen we de krachten”, zegt Bremer. “We brengen alle kennis en kunde op het gebied van cel- en gentherapie bij elkaar in één nationale infrastructuur. Dit maakt harmonisatie, stroomlijning en vereenvoudiging van het ontwikkelings- en productieproces van cel- en gentherapie mogelijk. We weten dat verbetering nodig is, want op dit moment heeft bijvoorbeeld zestig procent van de B-lymfoompatiënten geen baat bij CAR T. Daarom gaan we onderzoek doen naar nieuwe concepten om dit op te lossen. We gaan versnelling bieden door kennisdeling, harmonisatie,



Dr. ir. G.C.M. Straetemans, tumorimmunoloog en universitair hoofddocent, UMC Utrecht



Prof. dr. E. Bremer, hoofd immuno hematologie, UMC Groningen



Dr. I. Jedema, hoofd translationele celtherapie, Antoni van Leeuwenhoek

regulatorische zaken vroeg in het proces regelen en health-technology-assessmentkennis in te brengen in de projecten.”

Dr. Inge Jedema, hoofd translationele celtherapie Antoni van Leeuwenhoek, vult aan: “Ieder instituut ontwikkelt en valideert nu zijn eigen assays”, zegt ze. “Dit gebeurt pas tegen de tijd dat een ontwikkeling richting kliniek gaat. Dan moet het ineens snel en het wordt dan deels zelf gedaan en deels uitbesteed. Dat kan veel beter gestroomlijnd. We moeten dit harmoniseren en daarbij moeten we ook testen of we allemaal dezelfde kwaliteit behalen.”

Volop plannen

Zo zijn er meer plannen. De procedures voor de GMP-richtlijnen harmoniseren bijvoorbeeld. Iets dat al begint met de kwaliteit van de grondstoffen. Maar ook de ontwikkeling van een cloud-databank om de validatie van resultaten met elkaar te delen. Bremer: “Ook willen we komen tot een centrale faciliteit voor de productie en ontwikkeling van vectorbatches, het vehikel om ex vivo genetische informatie in de cel te brengen, een grondstof voor de CAR T- en CAR-NK-productie dus. Virale producten kopen bij de industrie is immers kostbaar. In DARE-NL zal Groningen een faciliteit voor het lentivirus opzetten en Amsterdam voor het retrovirus. Dit willen we uitbreiden met andere vectoren.”

Nog een ambitie is een rol spelen in de ontwikkeling in niet-virale transfectiemethodologie. “CRISPR-casttechnologie om genen uit te schakelen vergt een zorgvuldige implementatie”, zegt dr. Harry Dolstra, immunoloog en universitair hoofddocent Radboudumc. “We gaan ons ook richten op eigen ontwikkeling op dit gebied, of vormen van samenwerking hiervoor.”

Partijen betrekken

De problemen met cel- en genterapie liggen deels binnen de wetenschap maar deels ook daarbuiten: personeel, wet- en regelgeving, juridisch, financieel. “Dat hebben wij ook gesignaleerd”, zegt Straetemans. “Het verklaart de brede opzet van DARE-NL en onze inspanningen om andere partijen te betrekken die ons kunnen ondersteunen. Denk aan patiëntverenigingen, de ATMP-werkgroep Nederland en Vlaanderen en het Onco Institute. We willen afspraken maken hoe we informatie kunnen delen binnen de kaders van background intellectual property en hoe we omgaan met gezamenlijk intellectual property die uit



Dr. Harry Dolstra, immunoloog en universitair hoofddocent, Radboudumc

het consortium komt. Ook willen we kennis omtrent intellectual propertyzaken in vroege ontwikkelingsstadia bij de ATMP-onderzoekers brengen via ons platform. Met het CBG gaan we de dialoog aan om in een vroeg stadium vast te stellen welke eisen aan de kwaliteit van een product worden gesteld, zodat de data die gegenereerd worden in een fase I-studie voldoet aan de eisen die nodig zijn om een product uiteindelijk te kunnen registreren.”

Zelf mensen opleiden

Een probleem waarmee DARE-NL rekening moet houden, is het tekort aan specialistisch getraind personeel. Straetemans. “We gaan daarom zelf trainingen aanbieden en stages tussen de centra organiseren. Daarnaast vragen we aandacht om de ontwikkeling op het gebied van cel- en genterapie meer een plaats te geven in de geneeskundige en biomedische masterstudies.” Dolstra vult aan: “We zullen zelf de mensen moeten opleiden, dat realiseren we ons. Maar we zijn ervan overtuigd dat we die ook daadwerkelijk zullen vinden. Voor jonge onderzoekers die een rol willen spelen in de ontwikkeling van nieuwe cel- en genterapieën bieden we immers een buitengewoon interessante infrastructuur om zich in te ontwikkelen.”

Vijf jaar

DARE-NL gaat in juni formeel van start en gunt zichzelf vijf jaar om tot een duurzame infrastructuur te komen. “Over vijf jaar kunnen we de ontwikkelingstijd van een nieuw cel- of genterapieproduct tot aan klinische testfase significant verminderen van tien naar vijf jaar”, zegt Straetemans. “Dan kunnen we dus de toegang tot deze veelbelovende behandelingen voor patiënten verbeteren.”

Drs. F. van Wijck, wetenschapsjournalist

Het projectteam van DARE-NL bestaat uit gerenommeerde onderzoekers uit alle acht de universitaire medische centra, plus het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, het Antoni van Leeuwenhoek, Sanquin Research en het Utrechts Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht.

Ingebouwde lichtschakelaar laat CAR T-cellen op commando immuunmodulatoren produceren

Ondanks successen bij hematologische kankers zijn de resultaten van CAR T-celtherapie bij solide tumoren tot nu toe matig. Pogingen om de effecten te vergroten door systemische toediening van immuunmodulatoren lijken te stranden op ongewenste toxiciteit. De onderzoeksgroep van de biomedisch ingenieur Gabe Kwong werkt in het Amerikaanse Georgia Institute of Technology aan een methode om in CAR T-cellen de expressie van relevante gen-constructen te controleren met temperatuurgevoelige moleculaire schakelaars. In muizen gaf een combinatie van intraveneuze toegediende gouddeeltjes en lokale bestraling met nabij-infrarood licht de juiste hoeveelheid warmte. CAR T-cellen werden zo binnen het tumorweefsel op een veilige wijze aangezet tot productie van eiwitten die de natural killer cell-activiteit verhoogden en daarmee de effectiviteit van de CAR T-celtherapie verbeterden.¹

Eén belangrijke reden waarom *chimeric antigen receptor* (CAR) T-celtherapie niet goed zou functioneren in solide tumoren is de onderdrukking van de immuunresponsen door de micro-omgeving van de tumorcellen. Oplossingen worden gezocht in systemische toediening van krachtige immuunstimulerende middelen, zoals cytokines, antilichamen tegen checkpointremming (anti-PD1 en -PDL1) en zogeheten *bispecific T cell engagers* (BiTE's: bispecifieke antilichamen die de T-cellen in contact brengen met andere cellen, bijvoorbeeld natural killer (NK)-cellen). Het probleem is dat deze immuunmodulatoren niet alleen aangrijpen op de CAR T-cellen: hun toxiciteit in gezonde weefsels stelt strenge grenzen aan de toepasbare doseringen en dus aan de effectiviteit. Om dit probleem te omzeilen, worden CAR T-cellen gefabriceerd die zelf deze immuunmodulerende stoffen produceren: de CAR's worden bewapend met genen die coderen voor producten als interleukine-12, voor eiwitten gericht tegen PD-1, of voor BiTE's. Maar ze produceren die eiwitten natuurlijk ook buiten het tumorweefsel. De groep van Kwong heeft gewerkt aan een techniek met een (foto)thermische schakelaar: lokale bestraling met nabij-infrarood licht geeft ter plaatse een temperatuurverhoging tot 40-42°C. Dit activeert dan in CAR T-cellen de expressie van ingebrachte genen die coderen voor NK-cel (en CD8⁺-cel) stimulerend interleukine-15 met verhoogde effectiviteit (IL-15SA) en een NK-cel BiTE (NKG2DL), zonder schade te doen aan gezonde weefsels of aan de T-cellen zelf.

Complex construct

Beneden 45°C induceert hyperthermie onder andere de tegen cellulaire stress beschermende heat-shockeiwitten (HSP's). Eerst treedt trimerisatie op van de temperatuurgevoelige transcriptiefactor *heat shock factor 1* (HSF1), die dan vervolgens kan binden aan de heat-shockelementen (HSE's) in de buurt van de promotors van genen die coderen voor HSP's. Deze HSE's reageren overigens niet alleen op warmte, maar via weer andere

routes bijvoorbeeld ook op hypoxie, zware metalen en mechanische druk. De eerste uitdaging van het team was het construeren van een moleculaire schakelaar die vrijwel uitsluitend reageert op de juiste warmte, en dus niet op hypoxie of cadmium. Dat lukte door gewoon een hele serie (tot 7) HSE's achter elkaar te plakken. Terugbracht beneden 40°C schakelde de IL-15SA- en NKG2DL-productie in de T-cellen weer keurig uit. Als warmtebron werd licht met een nabij-infrarode (NIR) golflengte gebruikt. In vitro kon worden aangetoond dat 15-30 minuten verwarming van geconstrueerde T-cellen een 60-voudige verhoging opleverde van genexpressies, zonder schadelijk invloed op de delingsactiviteit, migratie en cytotoxiciteit van de cellen zelf. Geïnspireerd door het principe van gefractioneerde stralingsdosis in radiotherapie werd continue blootstelling vergeleken met dezelfde hoeveelheid NIR-licht pulsgewijs gegeven. Dat laatste leverde niet alleen een veel hogere genexpressie op, het verhoogde ook de overleving van de T-cellen aanzienlijk.

De volgende stap was de proef op de som in een muizenmodel: immuundeficiënte muizen met onderhuids groeiende CD19-positieve of (als controle) CD19-negatieve humane lymfoblastcellijnen en toediening van CAR T-cellen gericht tegen CD19. Om deze tumoren op de juiste temperatuur te krijgen, werd gebruikgemaakt van de bij fothermale therapie toegepaste gold nanorods (AuNR's): bacterievormige minuscule gouddeeltje met als eigenschap dat ze, na aanstraling door NIR-laserlicht, warmte uitstralen naar hun omgeving. Deze AuNR's worden 1-2 dagen van tevoren intraveneus toegediend, blijven relatief lang circuleren en hopen zich op in het vaatbed van tumorweefsels. In het tumormodel hadden αCD19-CAR T-cellen met temperatuurgevoelige IL-15SA weliswaar een significant effect op tumorgroei, maar na NIR-belichting bleek dit effect nog veel groter. Dit kon worden bevestigd in immuuncompetente muizen met B16-F10 melanomen. Het gunstige effect van thermisch controle van de BiTE werd aangetoond in immuundeficiënte muizen met tumoren uit humane borstkankercellijnen.

Toch zijn er nog de nodige hobbels waar het gaat om klinische toepassing. NIR-licht is eigenlijk alleen maar geschikt bij oppervlakkige tumoren en bovendien is de omzetting in de juiste temperatuur nu afhankelijk van de AuNR's. De auteurs zijn daarom van plan hun verdere onderzoek te richten op de mogelijkheden van gericht ultrageluid, waarmee door andere groepen met succes wordt geëxperimenteerd. Verder is het maar de vraag of deze benadering ook enig effect heeft op uitzaaingen. De auteurs menen dat ze vooral soelaas kan bieden bij gelokaliseerde primaire tumoren, zoals glioblastomen en hoofdhalstumoren.

Referentie

1. Miller IC, Zamat A, Sun L-K, et al. Enhanced intratumoural activity of CAR T cells engineered to produce immunomodulators under photothermal control. *Nature Biomed Eng.* 2021;5:1348-59.

Dr. J.H. van Dierendonck, wetenschapsjournalist

EXPANDING HORIZONS IN MULTIPLE MYELOMA



The landscape of treatments for your patients has shifted over the past number of years.

Despite this, a significant unmet need remains for your patients with relapsed/refractory multiple myeloma. At Janssen we are committed to continued research with the hope to expand the possibilities for patients.

Janssen-Cilag B.V.
Janssen-Cilag NV

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Recente ontwikkelingen van CAR-T bij grootcellig B-cellymfoom

Momenteel is axicabtagene ciloleucel (axi-cel) de enige CAR T-celtherapie die in Nederland is goedgekeurd en wordt vergoed voor de (derdelijns)behandeling van patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). Prof. dr. Marie José Kersten verwacht niet dat er buiten studieverband snel nieuwe varianten beschikbaar komen. Wel hoopt ze dat de resultaten verbeteren, door bijvoorbeeld T-cellen sneller – in het eigen lab – te maken.

In ons land wordt CAR T-celtherapie bij DLBCL ingezet als derdelijnsbehandeling. “De standaardbehandeling voor DLBCL-patiënten bij wie de ziekte terugkeert, bestaat uit salvagechemotherapie en voor patiënten die hierop reageren aanvullende hoge dosis chemotherapie, gevolgd door een autologe stamceltransplantatie”, vertelt Marie José Kersten, hoogleraar en internist-hematoloog in het Amsterdam UMC. “Komt de ziekte dan weer terug of reageert de ziekte niet op salvagechemotherapie, dan is CAR T-celtherapie een optie. Buiten studieverband is dat momenteel axi-cel.”

Er zijn recentelijk een aantal belangrijke studies naar verschillende CAR T-celtherapieën als tweedelijnsbehandeling van DLBCL gedaan, dus nog voor stamceltransplantatie. Op de recente ASH zijn (interim)resultaten gepresenteerd. Voor wie door de bomen het bos niet meer ziet: de ZUMA-7-studie vergeleek axi-cel met de huidige standaard tweedelijnsbehandeling, in de BELINDA-studie draait het om tisagenlecleucel (tisa-cel), de TRANSFORM-studie onderzoekt lisocabtagene maraleucel (liso-cel).

Resultaten van de studies

Axi-cel is een autologe anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR) T-celtherapie die momenteel door de FDA en EMA is goedgekeurd als derdelijnsbehandeling van patiënten met DLBCL. De primaire analyse van de internationale fase III ZUMA-7-studie toont aan dat axi-cel de eventvrije overleving (EFS) van



Prof. dr. M.J. Kersten, hoogleraar en internist-hematoloog, Amsterdam UMC

slechts 2 maanden (95%-BI 1,6-2,8; HR 0,398; $p < 0,0001$) was. Het objectieve responspercentage (ORR) en het percentage complete remissie (CR) waren eveneens hoger in de axi-cel-groep (ORR 83 vs. 50%; CR 65 vs. 32%).¹

Ook liso-cel bleek de eventvrije overleving (EFS) van patiënten met DLBCL na eerstelijnschemotherapie te verbeteren in ver-

.....
“Bij CAR T-celtherapie als tweede lijn ben je natuurlijk eerder klaar,
wat ook leidt tot een sneller herstel van de kwaliteit van leven”
.....

patiënten met DLBCL blijvend verbetert in vergelijking met de standaardbehandeling. Hiermee werd het primaire eindpunt van de studie bereikt. Na meer dan 2 jaar follow-up was de mediane EFS bij patiënten die axi-cel kregen 8,3 maanden (95%-BI 4,5-15,8), terwijl deze bij patiënten die standaardzorg kregen

gelijk met de standaardbehandeling. In de Verenigde Staten is liso-cel reeds goedgekeurd als derdelijnsbehandeling, in de Europese Unie nog niet. De mediane EFS en progressievrije overleving (PFS) waren significant langer in de experimentele arm dan in de controlearm. De mediane EFS was 2,3 versus 10,1

maanden (HR 0,349; $p < 0,0001$), de mediane PFS 5,7 versus 14,8 maanden (HR 0,406; $p = 0,0001$), het aandeel patiënten met CR was 39% versus 66% ($p < 0,0001$).²

Tisa-cel heeft in de JULIET-studie voordeel laten zien als derde-lijnsbehandeling. Maar verrassend genoeg niet in de tweede lijn. Dat is de conclusie van de fase III BELINDA-studie. De resultaten toonden geen verschil in EFS tussen de tisa-celarm en de standaardarm. Het CR-percentage was in beide armen 28%. ORR

logie stamceltransplantatie. Iets waar Kersten naar uitkijkt; in andere studies zijn alleen patiënten geïnccludeerd die wel voor stamceltransplantatie in aanmerking kwamen. Aan de studie doet een aantal Nederlandse centra mee: Groningen, Amsterdam, Rotterdam en Leiden. "En we verwachten dat binnenkort de HOVON161-studie van start zal kunnen gaan. Deze studie wordt geleid door dr. Tom van Meerten en voor deze studie worden voor de experimentele arm CAR T-cellen gemaakt in

"Het is niet zo dat CAR T-celtherapie voor alle patiënten met een recidief dé oplossing is"

was eveneens vergelijkbaar: 46% in de tisa-celgroep versus 43% in de controlegroep.³ "Deze tegenstrijdige resultaten kunnen een weerspiegeling zijn van variabiliteit in de patiëntenpopulatie, het al dan niet toestaan van overbruggende chemotherapie, de timing en toediening van de CAR T-cellen en de stamceltransplantatie, verschillen in definitie van het primaire eindpunt en verschillen in het CAR T-celproduct zelf", legt Kersten uit.

Weinig te kiezen

Hoewel er in Nederland tot op heden weinig te kiezen valt, is een vergelijking tussen de verschillende behandelingen hoe dan ook lastig, aldus Kersten. "Gegevens over de totale overleving zijn nog niet bekend, de follow-up is nog niet lang genoeg. Ook heeft in zowel ZUMA-7 als TRANSFORM een groot deel van de deelnemers in de controlearm buiten studieverband alsnog CAR T-celtherapie ondergaan."

De grote vraag is natuurlijk wat de beste route is: eerst salvage-chemotherapie en autologe stamceltransplantatie in de tweede lijn en pas na falen daarvan doorgaan naar de CAR T-celtherapie, wat nu het geval is, of andersom. "Aan beide routes kleven voor- en nadelen. Bij CAR T-celtherapie als tweede lijn ben je natuurlijk eerder klaar, wat ook leidt tot een sneller herstel van de kwaliteit van leven. Aan de andere kant is CAR T-celtherapie een dure behandeling", zegt Kersten. "Bovendien: zowel in de ZUMA-7 en TRANSFORM lijkt rond de 40% een plateau te ontstaan. Het is dus niet zo dat CAR T-celtherapie voor alle patiënten met een recidief dé oplossing is."

Studieresultaten afwachten

Kersten verwacht dat CAR T-celtherapie als tweedelijnsbehandeling een rol gaat krijgen voor patiënten met primair refractaire ziekte en patiënten met een snel recidief van het lymfoom. "Het zal echter nog enige tijd duren voordat de behandeling in tweede lijn wordt goedgekeurd door het zorginstituut en onderhandelingen zijn afgerond. Daarnaast is het ook belangrijk dat we de uitkomsten na een langere follow-up van de genoemde studies zullen zien."

Ook gaat er binnenkort een studie open voor oudere patiënten met een recidief die niet in aanmerking komen voor een auto-

de stamcellaboratoria van het UMC Groningen, Radboudumc en Erasmus MC. De studie moet aantonen dat deze in ieder geval gelijkwaardig zijn aan de commerciële T-cellen. Het zou nog mooier zijn als we door de CAR T-cellen sneller te maken en sneller kunnen teruggeven aan de patiënt, de resultaten van CAR T-celtherapie uit het eigen lab zelfs de uitkomsten van patiënten verder kunnen verbeteren."

Referenties

1. Locke FL, et al. Primary analysis of ZUMA7: A phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. ASH Annual Meeting & Congress 2021, abstract 2. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper148039.html>
2. Kamdar M, et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. ASH Annual Meeting & Congress 2021, abstract 91. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper147913.html>
3. Bishop MR, et al. Tisagenlecleucel vs standard of care as second-line therapy of primary refractory or relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: analysis of the phase III Belinda study. ASH Annual Meeting & Congress 2021, abstract LBA-6. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper155068.html>

Drs. M. Bedaf, wetenschapsjournalist

Immuunstatus patiënt beïnvloedt effectiviteit CAR T-therapie

Door de beloftevolle resultaten met CAR T-therapie bij hematologische maligniteiten richt veel onderzoek zich momenteel op het verder verbeteren van de behandeling. Waar de meeste onderzoekers zich focussen op de CAR T-cellen zelf, kijken onderzoekers van het Prinses Máxima Centrum naar hoe factoren gerelateerd aan de patiënt de effectiviteit van de behandeling beïnvloeden. Zij vonden al aanwijzingen dat bij kinderen met ALL de blootstelling fludarabine soms te laag is om CAR T-cellen effectief te laten zijn, vertelt medisch-immunoloog dr. Stefan Nierkens (Prinses Máxima centrum).

Sinds 2019 komen in Nederland kinderen en jong volwassenen tot en met 25 jaar met B-celprecursor acute lymfatische leukemie (BCP-ALL) in aanmerking voor CAR T-therapie als de ziekte onvoldoende reageert op chemotherapie. De overleving van kinderen

onderzoek richt zich op de functionaliteit van de CAR T-cel zelf of op de productiemethoden hiervan, vertelt Stefan Nierkens. "Veel onderzoeksgroepen kijken naar nieuwe targets, bijvoorbeeld voor solide tumoren zoals rhabdomyosarcomen en hersentumoren. De CAR is een antigeenreceptor en die moet wel ergens tegen gericht zijn. Vandaar dat nu naarstig wordt gezocht naar welke specifieke receptor je voor welke tumor moet gebruiken." Nierkens en collega's hebben een programma opgezet om speciaal voor tumoren bij kinderen nieuwe receptoren te vinden. Daarnaast proberen ze de therapie voor BCP-ALL te verbeteren vanuit een andere invalshoek. Zij kijken met name hoe de behandelresultaten worden beïnvloed door factoren in het lichaam van de patiënt zelf. Nierkens: "Als vijftig procent van de patiënten goed reageert en de andere vijftig procent niet, laat dit zien dat de potentie van die CAR zelf best hoog is. Moeilijk te behandelen patiënten blijven door CAR T-therapie heel lang tumorvrij.

.....

"Patiënten die hoog genoeg gedoseerd werden, hadden een veel betere uitkomst dan patiënten die een lage blootstelling aan fludarabine hadden"

.....

met refractaire en recidiverende BCP-ALL is sindsdien aanzienlijk verbeterd, maar desondanks is de ziektevrije overleving een jaar na behandeling ongeveer 50 procent vanwege een beperkte initiële respons op CAR T-therapie of terugkeer van de ziekte. Veel onderzoekers zoeken daarom naar manieren om de resultaten van CAR T-therapie te verbeteren. Een groot deel van dit

Dus de CAR die voor ALL wordt gebruikt, is helemaal zo slecht niet. Daarom willen we uitzoeken waarom het ene kind nu wel overleeft en het andere kind niet. Mogelijk spelen kenmerken van de kinderen zelf, met name de immuunstatus, een belangrijke rol bij hoe goed de CAR's hun effect kunnen uitoefenen." Nierkens: "Als een kind eerst zware chemotherapie heeft gekre-



Dr. S. Nierkens, medisch-immunoloog, Prinses Máxima Centrum, Utrecht

gen, ga je nadat dit heeft gefaald daar bovenop nog een keer CAR T geven. Misschien is het dan zo dat de omgeving waar de CAR T-cellen terechtkomen niet gunstig voor hen is om te expanderen en te ontwikkelen naar geheugen-CAR-T-cellen zodat ze voor lange tijd tumorcellen kunnen herkennen. Daarom richten wij ons juist op de patiënt als ontvanger van de CAR en willen we weten hoe we het micromilieu in het beenmerg van de ontvanger zo aangenaam mogelijk kunnen maken voor CAR T-cellen.”

hoe hoog de blootstelling in het bloed is en dit zo nodig aanpassen. Maar dat is duur en vrij lastig. Ook zou je de hele dosis die je aan de patiënt geeft kunnen verhogen. Nu geven we vier keer dertig milligram per vierkante meter lichaamsoppervlak, maar je zou ook vier keer veertig milligram/m² kunnen geven. Volgens onze berekeningen zitten dan bijna alle patiënten op een niveau waarop CAR T een goede kans heeft op effectiviteit. Daarbij is dit voor behandelaars veel makkelijker.” Momenteel

“Misschien hoef je geen andere CAR te maken of een heel andere CAR T-cel te gebruiken, maar moet je het immuunsuppressieve milieu behandelen”

Fludarabine

Een van de studies van Nierkens en collega's leverde al een aanwijzing op dat de immunusstatus een rol speelt bij de effectiviteit van CAR T-therapie bij kinderen met ALL. De studie onderzocht het verband tussen de blootstelling aan fludarabine en de effectiviteit van CAR T-therapie.¹ “Dit middel kennen we goed vanuit de toepassing bij stamceltransplantaties”, vertelt Nierkens. “We gebruiken dit om het beenmerg leeg te maken, en in het geval van leukemie om meteen de foute cellen te doden. We weten inmiddels dat bij een persoon met een normale hoeveelheid bloed- en immuuncellen het systeem als het ware al gevuld is, waardoor CAR T-cellen moeite hebben om te delen en te expanderen. Patiënten die met CAR T behandeld worden, krijgen eerst fludarabine en vervolgens de CAR T-cellen.” De dosering van fludarabine wordt berekend aan de hand van het lichaamsoppervlak van de patiënt en dat levert juist bij kinderen mogelijk soms een probleem op, suggereerde het onderzoek. “Doordat fludarabine wordt gegeven per oppervlakte kan met name bij kinderen de dosis heel variabel zijn. We hebben gekeken naar wat bij deze methode de blootstelling was aan het medicijn. Ofwel, hoeveel circuleert daadwerkelijk in het bloed? Dat blijkt een grote spreiding te hebben. Vervolgens hebben we uitgerekend of dit in verband stond met de kans op een relaps. Dat bleek inderdaad zo te zijn; patiënten die hoog genoeg gedoseerd werden, hadden een veel betere uitkomst dan patiënten die een lage blootstelling aan fludarabine hadden.” “Juist kinderen kunnen relatief snel ondergedoseerd worden. De blootstelling aan fludarabine lijkt dan te weinig voor een goede CAR T-functie, maar dit moet nog worden bevestigd in een onderzoek met meer patiënten”, benadrukt Nierkens. Bij volwassenen zal onderdosering van fludarabine minder een rol spelen. “Als je de dosis voor volwassenen berekent, kom je automatisch uit op een dosering die hoog genoeg is.”

Dosis verhogen

Eén optie om de effectiviteit van CAR T bij kinderen met ALL te verbeteren, is het aanpassen van de dosis fludarabine. Nierkens: “Je kunt denken aan therapeutische drug monitoring, het meten

wordt een klinische studie voorbereid, onder leiding van stamceltransplantatie arts en CAR T-expert dr. Friso Calkoen, waarbij kinderen met ALL een hogere dosis fludarabine krijgen.

Immuunsuppressieve milieu behandelen

Naast het bevestigen van de bevindingen met data uit andere centra, willen Nierkens en collega's de processen in het beenmerg die een rol spelen bij de effectiviteit van CAR T-cellen verder onderzoeken. Dit onderzoek gebeurt in samenwerking met de onderzoeksgroep van professor Monique den Boer uit het Prinses Máxima Centrum, een expert op het gebied van de interacties tussen leukemiecellen en de mesenchymale beenmergstamcellen. Nierkens: “We denken dat de manier waarop deze cellen elkaar beïnvloeden, gerelateerd is aan de influx van CAR T-cellen. We weten dat CAR T-cellen in potentie goed kunnen werken maar als de cellen terechtkomen in een immuunsuppressieve omgeving in het beenmerg, kunnen de CAR T-cellen toch niet hun werk doen. Misschien hoef je daarom niet per se een andere CAR te maken of een heel andere CAR T-cel te gebruiken, maar moet je juist het immuunsuppressieve milieu van het beenmerg behandelen.” Dat zou potentieel kunnen met al beschikbare medicijnen uit de categorie immuuncheckpointremmers. “Als blijkt dat in het beenmerg checkpoints zoals PD-L1 of anti-CTLA4 tot expressie komen, is het interessant middelen zoals nivolumab en ipilimumab te onderzoeken. Er wordt wel gedacht om bij kinderen waarbij de eerste gift van CAR T faalde, een tweede gift te combineren met een checkpointremmer. Tumoren hebben een uitgebreide immuunsuppressieve trukendoos en die moeten we beter zien te ontrafelen. Ik denk dat we nu nog te weinig weten van wat het succes van CAR T-therapie bepaalt in de patiënt zelf.”

Referentie

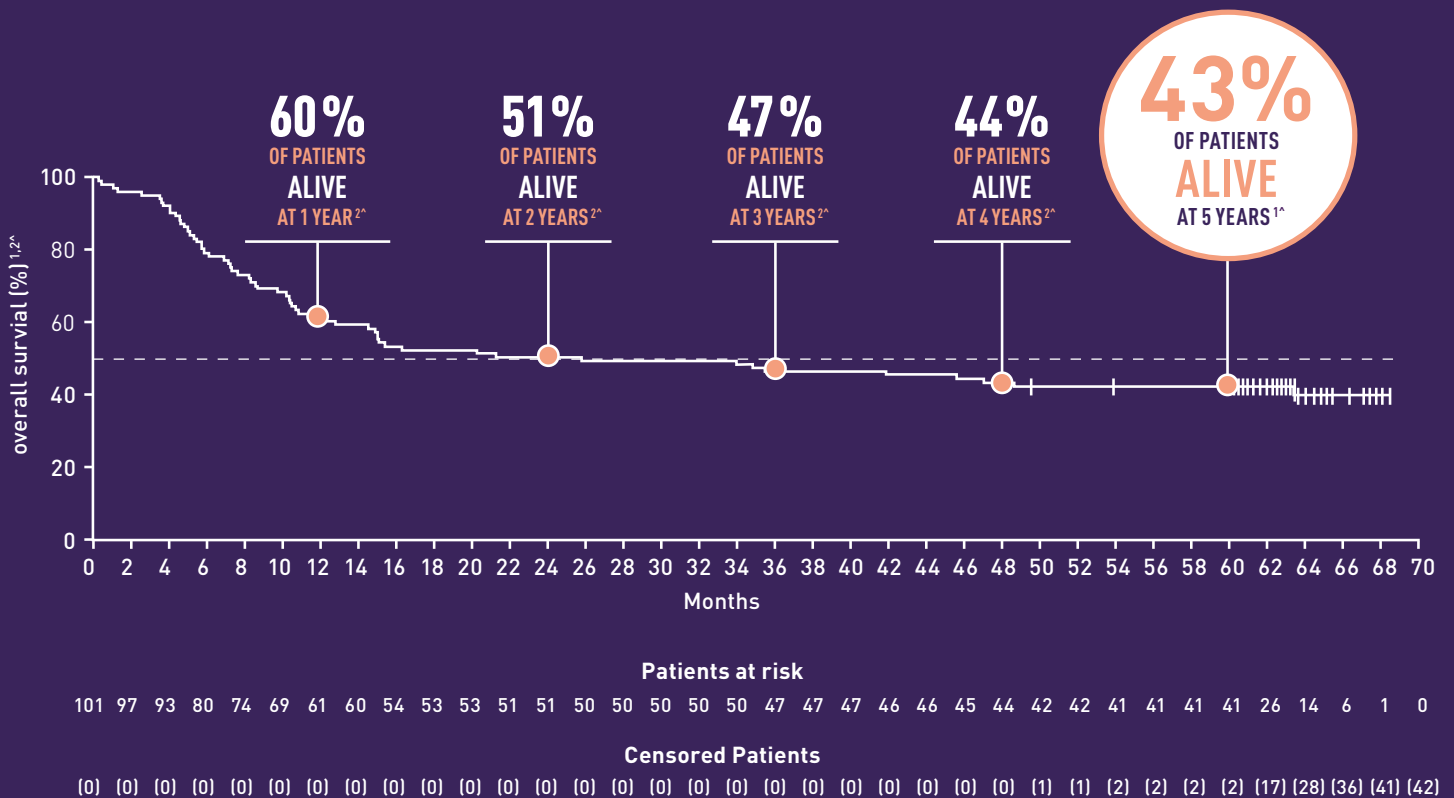
1. Dekker L, Calkoen FG, Jiang Y, et al. Fludarabine exposure predicts outcome after CD19 CAR T-cell therapy in children and young adults with acute leukemia. *Blood Adv* 2022 12;6(7):1969-76.

Drs. T. van Venrooij, wetenschapsjournalist



YESCARTA: CAR T-CELL THERAPY FOR R/R DLBCL & PMBCL WITH 5-YEAR PIVOTAL TRIAL DATA.¹

Yescarta is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy²



*Kaplan Meier OS estimate, secondary endpoint.

Abbreviations: CAR=chimeric antigen receptor, R/R= relapsed or refractory, DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma, PMBCL=primary mediastinal large B-cell lymphoma, OS=overall survival

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring.

The abbreviated prescribing information is available elsewhere in this publication.

References: 1. Jacobson CA, et al. Long-Term (4- and 5-Year) Overall Survival in ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel in Patients with Refractory Large B-Cell Lymphoma. Poster 1764 presented at the 63rd ASH Annual Meeting, December 11-14, 2021; 2. Yescarta[®] SmPC, current version.