

## **Stellungnahme der DAG-HSZT zur FDA-Mitteilung zum möglicherweise erhöhten Risiko für T-Zell-Malignome nach Behandlung mit BCMA- und CD19-gerichteten CAR-T-Zellen**

In einer Mitteilung vom 28.11.2023 informierte die Amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA), dass sie Berichte über maligne T-Zellerkrankungen, einschließlich CAR-positiver T-Zelllymphome, nach Therapien mit BCMA- oder CD19-gerichteten autologen CAR-T Zellprodukten erhalten habe. Gemäß der Meldung betrafen die Berichte sowohl klinische Studien als auch Routineanwendungen. Demzufolge geht die FDA davon aus, dass ein Risiko für T-Zell-Malignome bei allen derzeit zugelassenen autologen BCMA- und CD19-gerichteten CAR-T Zelltherapien besteht.

In ihrer Mitteilung macht die FDA darauf aufmerksam, dass das mit integrierenden (lentiviralen und retroviralen) Vektoren assoziierte Risiko sekundärer Malignome (infolge einer möglichen Insertionsmutagenese) bereits obligat in den Arzneimittelinformationen der sechs zugelassenen autologen CAR-T-Zelltherapien enthalten ist. Mit der Zulassung der bisherigen CAR-T Zellprodukte ist eine Nachbeobachtung der Patienten für mindestens 15 Jahre vorgeschrieben. Zudem sollen Patienten lebenslang hinsichtlich des Auftretens neuer Malignome monitoriert werden.

Die Mitteilung der FDA enthält keine Hinweise auf die den gemeldeten malignen T-Zellerkrankungen zugrunde liegenden Mechanismen. Nicht auszuschließen ist, dass das bekannte Risiko sekundärer T-Zelllymphome nach überstandenen B-Zell-Lymphomen<sup>1</sup> im Zuge der CAR-T Zelltherapie erhöht wird, z.B. durch die Lymphodepletion, die verstärkte Proliferation der T-Zellen in vitro und in-vivo sowie die u.a. im Rahmen des Zytokinfreisetzungssyndroms bedingte Stresshämatoopoese.

Die Inzidenz von CAR-T Zelltherapie assoziierter, sekundärer T-Zell-Malignome ist noch unklar; berichtet wurde von 19 der FDA gemeldeten Fällen.<sup>2</sup> Eine genaue Ermittlung des tatsächlichen, mit der CAR-T Zelltherapie assoziierten Risikos muss unter Berücksichtigung vorangegangener zytotoxischer Therapien, des durch die Therapie erreichten längeren Überlebens der Patienten sowie möglicher weiterer prädisponierender Faktoren erfolgen. Die hierfür erforderliche Datenlage könnte erweitert und verbessert werden, indem Rezidive und Progression von Lymphomen sowie anderen sekundären malignen Erkrankungen nach CAR-T-Zelltherapie regelmäßig histologisch und ggf. molekulargenetisch auf einen eventuellen Zusammenhang mit der CAR-T Zelltherapie hin untersucht und dokumentiert werden. Zur Abschätzung des tatsächlichen Risikos ist ein Survey der EBMT zu sekundären T-Zell-Malignomen angekündigt. Eine Stellungnahme der EMA wird für Mitte Januar 2024 wartet.

**Unter Berücksichtigung der aktuell verfügbaren Daten stimmen wir mit der Einschätzung der FDA überein, dass der Gesamtnutzen der CAR-T Zelltherapien in den zugelassenen Indikationen die Risiken überwiegt.** Im Sinne unserer Patienten und unserer Mitglieder werden wir im Rahmen der Fachgesellschaft die Weiterentwicklung eng beobachten und weitergehende wissenschaftliche Untersuchung aktiv unterstützen.

# DAG-HSZT Position

---



Im Dezember 2023

Francis Ayuk  
Peter Dreger  
für den Vorstand der DAG-HSZT

<sup>1</sup>Chihara D et al Blood 2021

<sup>2</sup>Furlow B. Lancet Oncol 2023