

Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT e.V.) zur Anwendung von Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Zell-Therapien

Autologe und allogene Chimeric Antigen Receptor T-Zellen (CAR T-Zellen) bilden die Grundlage eines äußerst vielversprechenden immuntherapeutischen Ansatzes, fortgeschrittene, insbesondere hämatologische Neoplasien zu behandeln. Sie gehören zu einer neuen Kategorie von Arzneimitteln - sogenannten *Arzneimitteln für neuartige Therapien* bzw. *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP). Verschiedene Gruppen haben vor allem bei mehrfach rezidierten und refraktären CD19-positiven B-Zell-Malignomen wie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) oder den B-Zell-Lymphomen eine sehr vielversprechende Wirksamkeit von autologen CAR-T-Zellen gezeigt. Das Feld entwickelt sich relativ rasch, und andere maligne Bluterkrankungen wie das Multiple Myelom mit anderen Zielantigenen wie B-Cell Maturation Antigen (BCMA) sind ebenfalls in der klinischen Prüfung. Während in den USA durch die US Food and Drug Administration (FDA) bereits zwei CAR T-Zell-Produkte [Kymriah (Tisagenlecleucel) für die Behandlung refraktärer akuter lymphatischer Leukämien im Kindes- und Adoleszenalter sowie refraktärer großzelliger B-Zell-Lymphome; Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) für mehrfach rezidierte oder refraktäre großzellige B-Zell Lymphome] zugelassen wurden, gibt es für Europa derzeit (Juni 2018) noch keine Zulassung.

Autologe CAR-T-Zellen sind ein Beispiel für eine personalisierte Medizin, da jedes Produkt ausschließlich für einen bestimmten Empfänger hergestellt und präpariert wird. Dies ähnelt den Anforderungen bei der seit ca. 60 Jahren angewandten Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, für die eine komplexe Organisation und entsprechende Expertise in klinischer Betreuung, Zellsammlung und Zellprozessierung notwendig sind. Im Vergleich zu den USA und in der letzten Zeit auch zu Asien, hier insbesondere China, wo zunehmende klinische Studienaktivität hinsichtlich CAR-T-Zellen beobachtet wird, sind die Aktivitäten in Europa und in Deutschland relativ gering (Abb. 1); viele Zentren in Europa warten ungeduldig auf die Zulassung durch die EMA oder auf die Teilnahme als Co-Investigatoren in Industrie-gesponserten klinischen Studien. Nach den europäischen Regulatorien für ATMP fallen die CAR-T-Zellen in die Subkategorie „Gene Therapy Medicinal Products“. Eine Zulassung der ersten CAR-T-Zell Therapien durch die European Medicine Agency (EMA) ist bereits am 28.6.2018 erfolgt ([details of the positive opinion from the EMA](#)). Es lässt sich konstatieren, dass praktische Erfahrungen mit CAR-T-Zellen in Deutschland und Europa zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur in geringem Maße vorhanden sind.

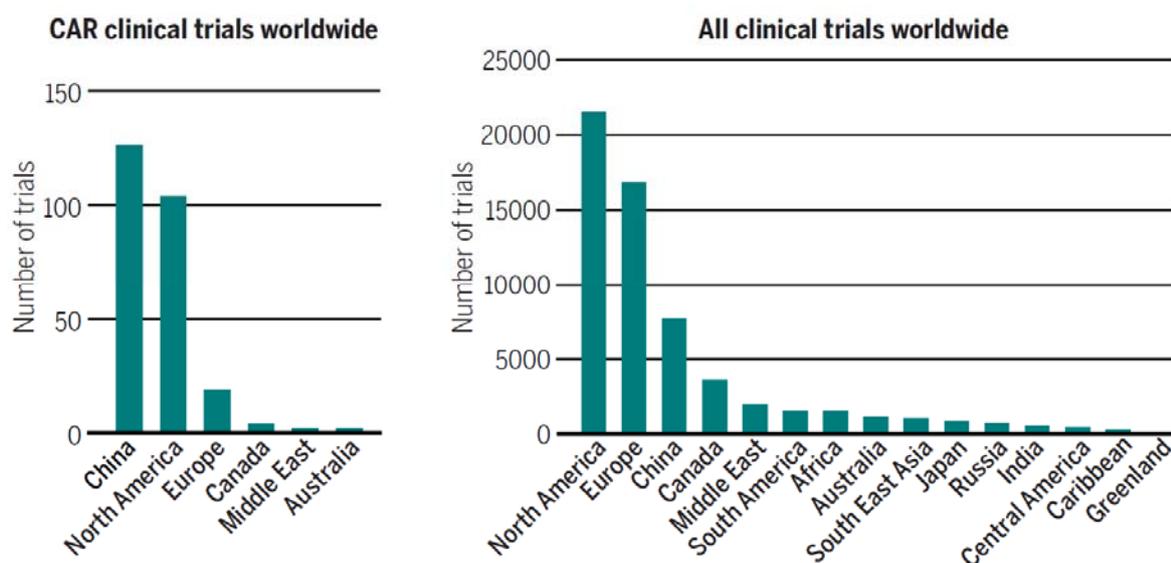


Abbildung 1: CAR T Zell Studien weltweit zum Vergleich (rechts) aller klinischen Studien (aus C. June Science 359, 1361–1365,2018)

Wirkmechanismen der CAR-T-Zellen

Chimäre Antigen-Rezeptoren bestehen aus einer extrazellulären Bindungsdomäne, die über eine Linkerregion mit einer transmembranösen Domäne und einer intrazellulären Signalsequenz verbunden ist. Über die Bindungsdomäne, die in der Regel aus einem Antikörperfragment besteht, wird die Tumorzelle erkannt, die das entsprechende Antigen auf der Oberfläche tragen muss (z.B. CD19). Die transmembranösen Domäne verankert und präsentiert die chimären Antigen-Rezeptoren auf der Oberfläche der T-Zellen. Entscheidend für die Wirksamkeit, die Amplifizierung und das Überleben der CAR-modifizierten T-Zellen sind die Aktivierungssequenzen, die von T-Zell-Rezeptoren abgeleitet wurden (Abb. 2). CARs der 1. Generation benutzten ausschließlich CD3zeta als Signalsequenz, womit zwar eine ausreichende Effektorfunktion (Abtötung der Tumorzelle) gewährleistet wurde, die CAR-T-Zellen sich jedoch nicht effizient vermehrten. Erst durch das Hinzufügen sogenannter co-stimulierender Signaldomänen wurde eine starke in-vivo Amplifizierung der CAR-T-Zellen erreicht, welche die Voraussetzung für ihre heute erreichte klinische Effizienz darstellt. In den CARs der 2. Generation werden zusammen mit CD3zeta Proteinabschnitte von CD28 oder von 4-1 BB zur Co-Stimulation verwendet, bei den CARs der 3. Generation zusätzlich zu CD28/CD3zeta noch Aktivierungsdomänen aus dem OX40 oder dem ICOS Gen, um das langfristige Überleben der CAR-T-Zellen zu verbessern. Neuere Entwicklungen sogenannter 4. Generations CARs kombinieren CARs der 2. Generation mit der Expression proinflammatorischer Zytokine oder kostimulatorischer Moleküle wie Interleukin-12 (IL-12) oder 4-1BB-Ligand (4-1BBL). In klinischen Studien werden derzeit CARs der 2., 3. als auch der 4. Generation eingesetzt.

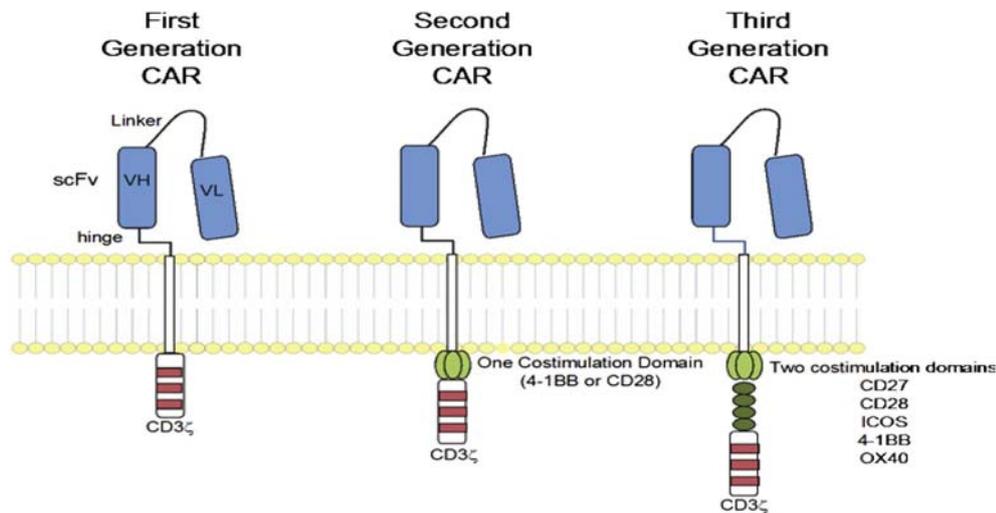


Abbildung 2: CAR T Zellen der 1., 2., und 3. Generation (aus Maude et al. Blood 2015;125:4017-4023)

Herstellung & Anwendung

Gegenwärtig werden die meisten CAR-T-Zellen aus patienteneigenen T-Zellen (autolog) hergestellt. Bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation erfolgt die Herstellung ebenfalls aus Leukapheresen des Patienten, was sich hinsichtlich der Sicherheit in Bezug auf GvH Reaktivitäten im Vergleich zu allogenen Spender T-Zellen als vorteilhaft erwiesen hat. Es gibt prinzipiell aber auch die Möglichkeit, CAR-T-Zellen aus allogenen „third-party“ T-Zellen herzustellen. Dies soll in Zukunft die Möglichkeit sogenannter CAR-T-Zell-Banken und damit der „off-the-shelf“ Anwendung eröffnen, wodurch CAR-T-Zellen unmittelbar – ohne Zeitverlust – für die Applikation zur Verfügung stünden.

Autologe oder allogene T-Lymphozyten werden mittels Apherese gesammelt (Abb. 3). Nach ex-vivo Aktivierung mit CD3/CD28 in Anwesenheit geeigneter Zytokine (z.B. IL-2, IL-7 oder IL-15) werden die T-Zellen mit retro- oder lentiviralen Vektoren oder nicht viralen Vektoren (z.B. Transposons) transduziert bzw. transfiziert. Die genetisch modifizierten T-Zellen werden vor Applikation ex vivo expandiert, und der Patient erhält vorab eine lymphodepletierende Chemotherapie, in der Regel eine Kombination aus Cyclophosphamid und Fludarabin, welche die Expansion der transduzierten T-Zellen nach Infusion fördert. Nach Erkennung der Tumorzelle durch die CAR-T-Zellen beginnen letztere infolge der spezifischen Aktivierung zu proliferieren, d.h. sie vermehren sich im Patienten, was die Voraussetzung für ihre Wirksamkeit ist. Klinische Daten legen nahe, dass die Persistenz der CAR-T-Zellen für den langfristigen Erfolg wichtig zu sein scheint. Im Falle der CD19-CAR-T-Zellen führt dies jedoch zu einer lebenslangen B-Zell Aplasie.

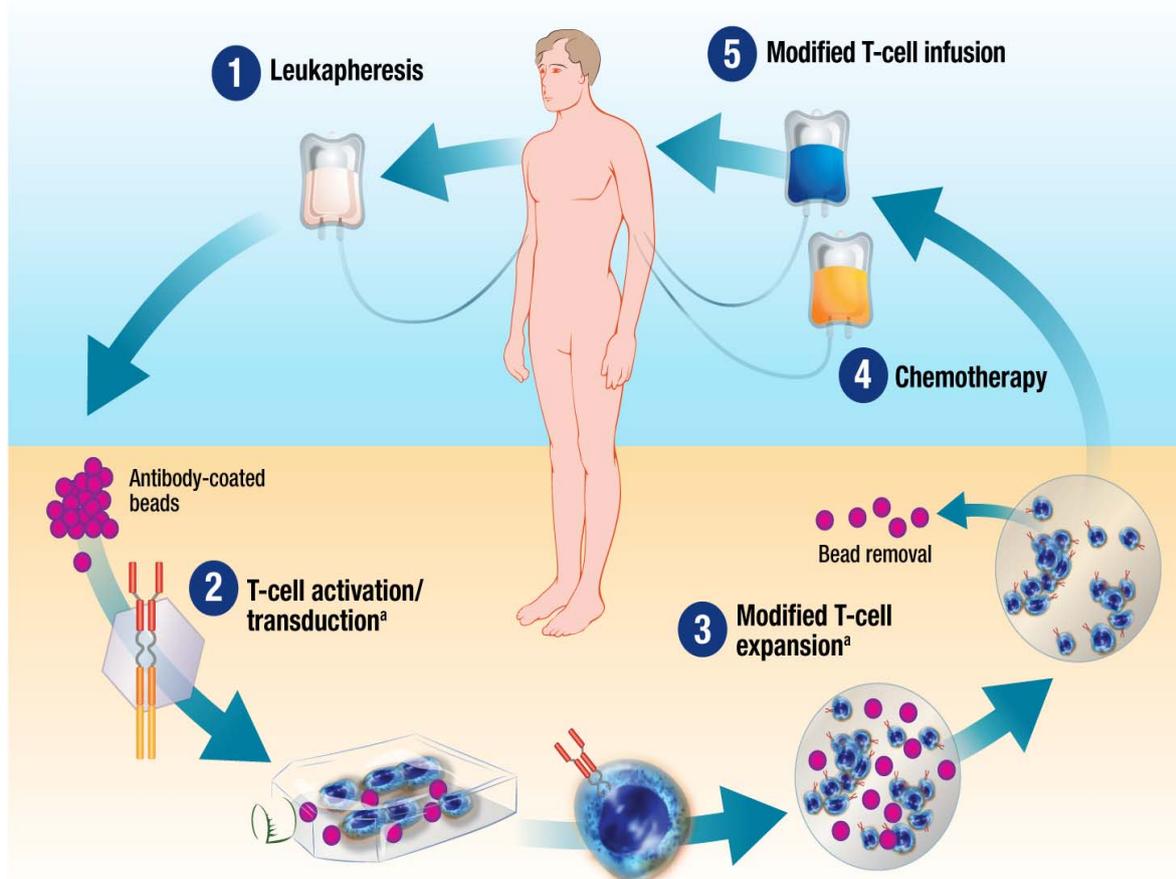


Abbildung 3: Herstellung von CAR –T Zellen

Ergebnisse

Die umfangreichsten Ergebnisse, überwiegend aus kleineren Phase-I/II Studien, liegen bis dato für B-Zell Erkrankungen wie die ALL, für NHL, CLL und Multiples Myelom vor. In den Tabellen 1&2 ist eine Auswahl der wichtigsten gegenwärtig verfügbaren klinischen Studien und deren Ergebnisse hinsichtlich Effizienz und Toxizität aufgelistet.

Zusammengefasst erlauben die Studiendaten die Feststellung, dass bei der kindlichen refraktären ALL Remissionsraten zwischen 59% und 100% mit einer medianen Remissionsdauer von 6 bis 18 Monaten erreicht werden. Auch bei refraktären großzelligen B-Zell Lymphomen und der chronischen lymphatischen Leukämie werden objektive Remissionen zwischen 33% und 73% berichtet. Mit CAR T-Zellen, die das B-Zell-Maturationsantigen BCMA als Zielantigen haben, wurden bei Myelomen Remissionsraten bis zu 100% beschrieben, einschließlich 27% kompletter Remissionen. CAR-T-Zellen gegen andere Zielantigene wie CD30

(Hodgkin-Lymphom) sowie CD123 und anti-FLT3 (akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom) befinden sich noch in frühen Phasen der klinischen Prüfung.

Toxizität der CAR T-Zell-Therapien

Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS)

Das CRS ist die am häufigsten auftretende Komplikation (50 – 100%) nach CAR T-Zell-Therapie, wobei zwischen bis zu 50% der Patienten eine schwere Form entwickeln, die durch massive Zytokinausschüttung insbesondere von IL-6, IL-10 und Interferon zu hohem Fieber führt mit klinischen Symptomen wie Myalgie, Fatigue, Anorexie, Capillary-Leak-Syndrom und Blutdruckabfall, die nicht selten so dramatisch sind, dass eine intensivmedizinische Behandlung notwendig wird. Die symptomatische Behandlung der schweren Fälle mit anti-IL-6 Antikörpern (Tocilizumab) wurde erfolgreich eingesetzt und ist in den USA von der FDA inzwischen für diese Indikation zugelassen.

Neurologische Toxizität

Eine andere typische Toxizität der CAR T-Zell Therapie sind die Enzephalopathie (CART-related encephalopathy syndrome (CRES) mit epileptischen Anfällen sowie anderen neurologischen Symptome wie Kopfschmerzen, Aphasie, Apraxie, Fazialisparese, Tremor, Halluzinationen oder Delirium, welche insgesamt in 12 bis 55% der Fälle auftreten. In einzelnen CD19 CAR-T-Zell-Patienten kam es zudem zu fatalen Hirnödemen. Als zugrundeliegender Mechanismus dieser neurologischen Toxizität wird eine immungetriggerte Endothelschädigung sowie eine Störung der Blut-Hirn-Schranken Funktion vermutet. In wie weit eine ZNS-Infiltration von CAR T-Zellen oder „Bystander“ T-Zellen zur Neurotoxizität beitragen, ist derzeit unklar. Während ein CRS in der Regel gut auf eine anti-IL-6 Therapie mit Tocilizumab anspricht, ist diese Therapie bei Patienten mit Neurotoxizitäten in den meisten Fällen unwirksam. Unter Steroidtherapien sind jedoch in den meisten Patienten komplette Remissionen der neurologischen Symptome zu erreichen.

Tumorlysesyndrom

Das Tumorlysesyndrom kann das Resultat der vorgeschalteten Konditionierungstherapie sein, aber auch durch den direkten zytotoxischen Effekt der CAR T-Zellen bei hoher Tumorlast hervorgerufen werden.

Auswirkung auf klinische Forschung mit CAR T-Zellen

Klinische Studien mit ATMPs müssen gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt werden. Die besonderen Charakteristika von ATMP im Rahmen von GCP sind in den Direktiven 2001/20/CE und 2005/28/CE für klinische Studien in Europa und GCP-spezifisch für ATMP geregelt. Die Zulassung klinischer Studien mit ATMPs unterscheidet sich von den klassischen, medizinischen Produkten hinsichtlich des

verlängerten Zeitrahmens sowie durch die notwendige Berücksichtigung des Einsatzes „Genetisch veränderter Organismen“ (GvO, englisch genetically modified organisms, GMOs)“ und der jeweiligen Risikostufen nach Gentechnikgesetz und Gentechnik-Sicherheitsverordnung.

Voraussetzungen für die Entwicklung klinischer Programme zur Verwendung von CAR T-Zellen

Aus dem bisher dargelegten wird deutlich, dass die klinische Anwendung von CAR T-Zellen eine gut koordinierte Interaktion verschiedener Bereiche der Krankenversorgung sowie das Vorhandensein einer entsprechenden Infrastruktur erfordert, um sowohl Effektivität als auch Patientensicherheit zu garantieren. Mitglieder dieser multidisziplinären Teams sind Ärzte der Stammzelltransplantation, Hämatologen, Onkologen, Organspezialisten, Intensivmediziner, Neurologen, Transfusionsmediziner und Transplantkoordinatoren.

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation DAG-KBT e.V. empfiehlt daher folgende Voraussetzungen für eine sichere und erfolgreiche Durchführung einer CAR-T-Zell Therapie:

Zentren, die eine CAR-T-Zelltherapie herstellen oder durchführen wollen, sollten ein Qualitätssicherungssystem, das die gesetzlichen und regulatorischen Anforderungen an die gute Herstellungspraxis (GMP) und die gute klinische Praxis (GCP) erfüllt (z.B. eine Akkreditierung nach den JACIE Kriterien). Dies allein gewährt eine qualitätsgesicherte überprüfbare Behandlungsqualität und schließt ein:

- a) Eine Spezifikation und Qualifikation aller Prozesse, Geräte und Materialien zur Entnahme, Kennzeichnung, Prozessierung (sofern nicht extern durchgeführt) und Lagerung von Ausgangszellen und genetisch veränderten Zellen im Rahmen einer diese Tätigkeiten abdeckenden Herstellungserlaubnis sollte vorhanden sein.
- b) Festlegung, Schulung und Dokumentation der klinischen Standardabläufe für den Einschluss, die Behandlung und die Überwachung von Patienten im Rahmen von Studien und krankheitsspezifischen Programmen, die sich an den Richtlinien der Fachgesellschaften orientieren.
- c) Spezifikation und kontinuierliche Qualifikation von Personal mit spezifischer Fachverantwortung im Bereich Qualitätssicherung, Management komplexer klinischer Programme, GMP/ATMP-Herstellung, GCP-Umsetzung/Pharmakovigilanz, Applikation und Überwachung zell-/genbasierter Therapien und onkologischer Pflege.
- d) Vorhandensein und kontinuierliche Revision eines risikobasierten Qualifizierungsmasterplans, der auf der Basis regulatorischer Vorgaben und des aktuellen Wissensstandes alle zentralen Aspekte der Herstellung und Anwendung umfasst und insbesondere die Sicherstellung von angemessenen personellen, räumlichen und materiellen Ressourcen für eine interdisziplinäre und ggf. intensivmedizinische Akutversorgung von Komplikationen beinhaltet.
- e) Teilnahme an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren),

die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international koordiniert werden.

f) Ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen.

g) Ausreichend Personalausstattung zur Planung, Koordination und Organisation des Ablaufprozesses (Kordinator).

h) 24-Stunden-Überwachung und Anwesenheit von ärztlichem und pflegerischem Personal in der Frühphase der Applikation auf einer Station mit mindestens Intermediate Care-Standard.

i) Jederzeit gewährleistete intensivmedizinische Versorgung mit der Möglichkeit zur invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie sowie Verfügbarkeit einer 24 stündigen neurologischen Akutversorgung.

j) Ausreichend nachgewiesene ärztliche und pflegerische Erfahrung in der Administration kryokonservierter Zellen.

k) Möglichkeit zur sachgerechten Lagerung , Behandlung und Entsorgung von Abfall nach Gentechnik-Sicherheitsverordnung.

Diese Voraussetzungen sind in der Regel bereits in großen Zentren etabliert, die allogene Stammzelltransplantationen durchführen.

Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT e.V) :
Nicolaus Kröger, Peter Bader, Hermann Einsele, Dietrich Beelen , Peter Dreger, Wolfgang Bethge, Robert Zeiser, Guido Kobbe, Martin Bornhäuser, Eva Wagner –Drouet, Johannes Schetelig , Matthias Stelljes, Lutz Uharek

Tabelle 1 Ergebnisse der wichtigsten Studien zu autologen CD19 CAR T-Zell bei Akuter Lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Referenz	Name/CAR Charakteristik	Population	Lymphodepletion	Ansprechen und Dauer	Toxizität
Kinderhospital Philadelphia^{1,2}	CTL019 4-1BB-CD3z	Pädiatrisch n = 53	Wahl durch Leitung der Klinischen Prüfung	CR: 94% RFS nach 12 Monaten: 45% OS nach 12 Monaten: 78%	CRS: 90% (28% Grad 3-4) Neurotox: 43%
ELIANA Trial³	CTL019 4-1BB-CD3z	Pädiatrisch Refraktär (> 5% Blasten) n = 68	Fludarabin (Flu) + Cyclophosphamid (Cy)	CR MRD-negativ: 83% RFS nach 6 Monaten: 75% OS nach 1 Jahr: 79%	CRS: 78% (48% Grad 3-4) Neurotox Grad 3: 43%
Seattle Kinderhospital⁴	JCAR017 4-1BB-CD3z	Pädiatrisch und Erwachsene n = 45	Cy 2 – 4 g/m ² ± Flu 30 mg/m ² x 4	CR MRD-negativ: 93%	CRS: 93% (23% Grad 3-4) Neurotox: 49% (21% Grad 3-4)
Memorial Sloan Kettering⁵	JCAR015 CD28-CD3z	Erwachsene in morphologischer CR (< 5% Blasten) oder MRD+ n = 51	Hochdosis Cy (2 - 3 g/m ²) 900 mg/m ²	CR 77% (morphologisch) medianes EFS: unbeeinflusst (MRD+) vs. 6,3 Monate (morphologisch CR) (p = 0.005)	CRS Grad 3-4 = 21% Neurotox nicht berichtet
NIH/NCI⁶	CD28-CD3z	Adoleszent und pädiatrisch n = 39	Flu 25 mg/m ² x 3 + Cy 900 mg/m ²	CR: 59% RFS nach 18 Monaten: 45,5%	CRS Grad 4 bis 16% Neurotox: 28%
Fred Hutchinson Krebsforschungszentrum⁷	JCAR014 4-1BB-CD3z	Erwachsene n = 29	Cy 60 mg/kg oder Flu 25 mg/m ² x 3 + Cy 60 mg/kg	CR: 83% (nur Cy) CR = 100% (Flu + Cy) CR MRD-: 86%	CRS: 83% CRS Grad 3-5: 23% (1 Todesfall) Neurotox Grad 3-4: 50%
HYLDH/Shanghai⁸	4-1BB-CD3z	Pädiatrisch und Erwachsene Rezidiv/refraktär/MRD+ n = 51	Flu 30 mg/m ² x 3 + Cy 250 mg/m ² /d x 3	CR in R/R Patienten: 90% RC bei MRD+: 100%	CRS: 100% CRS Grad 5: 4% Neurotox Grad 3- 4): 16% (R/R)
Chinesische multizentrische klinische Prüfung⁹	4SCAR19 CD3z-CD28-4-1BB-CD27 +iCasp9	Pädiatrisch und Erwachsene n = 125 Kohorte 1: < 50% meduläre Blasten (n = 69) Kohorte 2: ≥ 50% Blasten (n = 33)	Cy oder Flu-Cy	CR Kohorte 1: 91,3% CR Kohorte 2: 75,8%	CRS: 74% CRS Grad 3-4 = 2,5% Neurotox nicht berichtet

CAR: Chimärer Antigen Rezeptor; ALL: Akute Lymphatische Leukämie; Cy: Cyclophosphamid; EHA: Europäische Hämatologische Gesellschaft; EFS: Ereignisfreies Überleben; Flu: Fludarabin; MRD: Minimal residuelle Erkrankung; CR: Komplette Remission; OS: Gesamtüberleben; ASH: Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie; NIH: Nationales Gesundheitsinstitut der USA; NCI: Nationales Krebsinstitut der USA; RFS: rückfallfreies Überleben; CRS: Zytokin-Freisetzungs-Syndrom; **HYLDH: Hebei Yanda Lu Daopei Hospital**

Tabelle 2 Ergebnisse der wichtigsten Studien mit autologen CAR T-Zellen bei NHL, CLL und Myelom

Referenz	Name/CAR Charakteristik	Population	Lymphodepletion	Ansprechen und Dauer	Toxizität
NIH/NCI ¹⁰	CD19 CD28-CD3z	B-NHL n = 22	Flu 25 mg/m ² x 5 + Cy 60 mg/kg x 1 – 2	CR: 55% PR: 18%	Fieber: 91% Neurotox Grad 3-4: 55%
Fred Hutchinson Krebsforschungszentrum ¹¹	JCAR014 4-1BB-CD3z	B-NHL n = 32	Flu 25 mg/m ² x 3 + Cy 60 mg/kg	CR: 33%	Schwere CRS: 13% Neurotox Grad ≥ 3: 28%
Klinische Prüfung JULIET ¹²	CTL019 4-1BB-CD3z	DLBCL n = 141	Flu 25 mg/m ² + Cy 250 mg/m ² x 3 oder Bendamustin 90 mg/m ² x 2	CR: 43% PR 16% CR nach 3 Monaten: 37% PR nach 3 Monaten: 8%	CRS: 57% Neurotox Grad 3-4: 13%
ZUMA-1 ¹³ Update ASH 2016 (LBA-6)	KTE-C19	Aggressives NHL n = 111	Cyclophosphamid (500 mg/m ²) und Fludarabin (30 mg/m ²) x 3	ORR: 76% CR: 47% PR: 29%	CRS Grad 3-4: 20% Neurotox: 29% 1 Todesfall (Makrophagenaktivierungssyndrom MAS)
Klinische Prüfung TRANSCEND ¹⁴	JCAR017 4-1BB-CD3z	NHL Rückfall/refraktär n = 67	Flu + Cy	CR: 52% CR nach 3 Monaten: 39%	CRS Grad 3-4: 2% Neurotox Grad 3-4: 16%
Universität von Pennsylvania ¹⁵	CTL019 4-1BB-CD3z	CLL n = 14	Wahl durch Leitung der Klinischen Prüfung	CR MRD-: 28% PR: 28% Medianes RFS: 7 Monate	CRS: 64% (43% Grad 3-4) Neurotox: 43%
Fred Hutchinson Krebsforschungszentrum ¹⁶	JCAR014 4-1BB-CD3z	CLL n = 24	Cy ± Flu	ORR nach 1 Monat: 71% CR MRD negativ: 4/24 Pat.	CRS: 83% (8% Grad 3-4) Neurotox: 33% (25% Grad 3-5)
Klinische Prüfung LEGEND- 2 Xi'an Jiaotong Universität ¹⁷	BCMA 4-1BB-CD3z	Myelom n = 22	Cy 300 mg/m ² x 3	ORR: 100% CR MRD negativ: 27% VGPR: 64%	CRS: 74% (14% Grad 3-4) Neurotox nicht berichtet
NIH/NCI ¹⁸	BCMA 4-1BB-CD3z	Myelom n = 12	Flu 30 mg/m ² x 3 + Cy 300 mg/m ² x 3	ORR: 30% CR: 1 Patient VGPR: 2 Patienten	Probate CRS bei 50% Neurotox nicht berichtet

CAR: Chimärer Antigen Rezeptor; ASCO: Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie; Cy: Cyclophosphamid; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; MCL: Mantelzelllymphom; FL: folliculäres Lymphom; Flu: Fludarabin; MRD: minimal residuelle Erkrankung; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission; OS: Gesamtüberleben; ASH: Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie; NIH: Nationales Gesundheitsinstitut; NCI: Nationales Krebsinstitut der USA; OOR: objektive Ansprechrate; RFS: Rückfall-freies Überleben; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom

References

1. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368:1509-1518.
2. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507-1517.
3. J. B. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. *EHA abstract*. 2017.
4. Gardner RA, Finney O, Annesley C, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017;129:3322-3331.
5. Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood*. 2011;118:4817-4828.
6. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015;385:517-528.
7. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016;126:2123-2138.
8. Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia*. 2017;31:2587-2593.
9. Chang L-J, Dong L, Liu Y-C, et al. Safety and Efficacy Evaluation of 4SCAR19 Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells Targeting B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia - Three-Year Follow-up of a Multicenter Phase I/II Study. *Blood*. 2016;128:587-587.
10. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels. *J Clin Oncol*. 2017;35:1803-1813.
11. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med*. 2016;8:355ra116.
12. Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, et al. GLOBAL PIVOTAL PHASE 2 TRIAL OF THE CD19-TARGETED THERAPY CTL019 IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)—AN INTERIM ANALYSIS. *Hematological Oncology*. 2017;35:27-27.
13. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther*. 2017;25:285-295.
14. Abramson J, Palomba ML, Gordon L, et al. HIGH CR RATES IN RELAPSED/REFRACTORY (R/R) AGGRESSIVE B-NHL TREATED WITH THE CD19-DIRECTED CAR T CELL PRODUCT JCAR017 (TRANSCEND NHL 001). *Hematological Oncology*. 2017;35:138-138.
15. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*. 2015;7:303ra139.
16. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *J Clin Oncol*. 2017;35:3010-3020.
17. Fan F, Zhao W, Liu J, et al. Durable remissions with BCMA-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory/relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35:ASCO abstract.

18. Ali SA, Shi V, Maric I, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood*. 2016;128:1688-1700.
19. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T Cell Therapy in Refractory Large B Cell Lymphoma . *NEJM* 2017 Dec 28;377(26):2531-2544
20. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory Large B Cell Lymphoma . *NEJM* 2017 Dec 28;377(26):2545-2554
21. Maude SL, Laetsch TW , Buechner J et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia . *NEJM* 2018 Feb 1;378(5):439-448
22. Park JH, Rivière I, Gonen M,et al Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *NEJM* 2018 Feb 1;378(5):449-459.