

CAR-T-celtherapie in de praktijk: kinderen met ALL



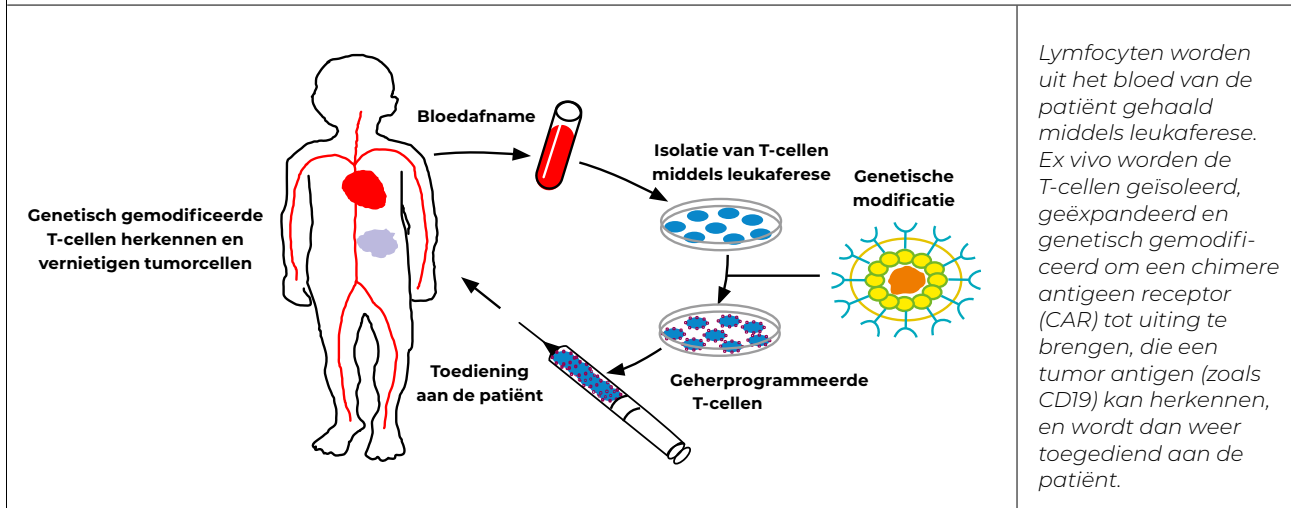
Prof. dr. Josef Vormoor

CAR-T-celtherapie is sinds 2018 een door de EMA toegestane behandeloptie voor kinderen en jongvolwassenen met recidiverend/refractair acute lymfatische leukemie. In Nederland is deze behandeling sindsdien toegepast in het Prinses Máxima Centrum in Utrecht. Tijdens het symposium 'Innovaties in cellulaire therapie' gaf kinder-oncoloog prof. dr. Josef Vormoor (Prinses Máxima Centrum) een overzicht van de tot nu toe behaalde resultaten in de klinische praktijk. Kinderoncoloog prof. dr. Michel Zwaan (Prinses Máxima Centrum) gaat hier verder op in en blikt ook vooruit naar de mogelijke toekomstige implicaties van CAR-T binnen de kinderoncologie.

Het is een revolutionaire tijd voor de behandeling van pediatrische patiënten binnen de oncologie, sinds de toevoeging van immunotherapie aan de conventionele therapeutische opties voor deze patiënten. Tot op heden is CAR-T-celtherapie gericht tegen het B-lymfocyt antigen CD19 de meest succesvolle immuuntherapie. CAR-T-cellen zijn genetisch gemodificeerd met een receptor, die een tumor antigen kan herkennen (zie Figuur 1).¹ Op deze manier kunnen CAR-T-cellen een tumorcel aanvallen en vernietigen. CD19-gerichte CAR-T-cellen kunnen ingezet worden bij B-cellymfomen en leukemieën. Vooral bij pediatrische patiënten met ver gevorderde B-cel acute lymfatische leukemie (B-ALL) en weinig behandel-mogelijkheden is gebleken dat CAR-T-celtherapie van meerwaarde kan zijn. Tisagenlecleucel (tisa-cel) is momenteel de enige goedgekeurde CD19-gerichte CAR-T-celtherapie, voor pediatrische en jongvolwassen patiënten tot en met de leeftijd van 25 jaar met refractaire B-ALL, gebaseerd op de resultaten van de multicenter fase II-studie ELIANA.² Kinderoncoloog prof. dr. Josef Vormoor meldde dat er in het Prinses Máxima Centrum bij 26 patiënten in totaal 31 afareseprocedures zijn gedaan om CD3-positieve T-cellen te verzamelen. Inmiddels zijn bij 19 patiënten infusies uitgevoerd met de anti-CD19 CAR-T-cellen die gemaakt zijn door de CD3-positieve cellen te voorzien van tisa-cel (cut-off 01-10-2020). Bij drie patiënten is tweemaal een infusie met CAR-T-cellen uitgevoerd.

EFFECTIVITEIT De effectiviteit van de CAR-T-celtherapie in de 'real world' is vergelijkbaar met die zoals waargenomen in de ELIANA-studie. De event-free survival na 12 maanden was in de ELIANA-studie 57% tegenover 52% in de Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) database. Van de in Nederland behandelde patiënten is circa 40% na 12 maanden nog 'event-free', aldus Vormoor. De algehele overleving na 12 maanden bedroeg in de ELIANA-studie 77% tegenover eveneens 77% in de CIBMTR-database (nog geen officiële data bekend over de Nederlandse patiënten). Vormoor stelt verder dat de Nederlandse patiënten met een recidief in drie groepen zijn te verdelen: 4 patiënten recideerden binnen 2 maanden na de behandeling, waarschijnlijk als gevolg van een falende expansie van de CAR-T-cellen; bij 2 patiënten trad na ongeveer 6 maanden een CD19-negatief recidief op met aanhoudende B-cel aplasie; en bij 3 patiënten werd na 9 tot 10 maanden een CD19-positief recidief waargenomen.

BIJWERKINGEN Met betrekking tot bijwerkingen veroorzaakte de CAR-T-celtherapie bij 9 patiënten (41%) cytokine-release-syndroom (CRS). Daarmee is de incidentie van CRS lager bij deze patiënten dan in de ELIANA-studie (77%) en ook iets lager dan de 55% die

FIGUUR 1. PRODUCTIE EN TOEDIENING VAN CAR-T-CELLEN.¹

recentelijk is geconstateerd bij 255 'real world' patiënten uit de CIBMTR-database.^{2,3} De Nederlandse gevallen van CRS waren niet levensbedreigend en werden succesvol behandeld met tocilizumab en dexamethason. Immuuntherapie-gerelateerde neurotoxiciteit (ICANS) werd bij de patiënten die behandeld zijn in het Prinses Máxima Centrum niet waargenomen, waar dit wel bij 27% van de patiënten uit CIBMTR-database en 40% van de patiënten in de ELIANA-studie voorkwam. De redenen voor een lagere incidentie van CRS en ICANS zijn waarschijnlijk gebaseerd op het feit dat de meeste patiënten in Nederland met een lagere ziektelast zijn getransplanteerd dan de patiënten in de ELIANA-studie (zie beneden). Bij 13 van de 22 Nederlandse patiënten (59%) trad febriele neutropenie op en bij 17% aanhoudende neutropenie (>28 dagen). Bij één patiënt was sprake van reactivering van een virale infectie (varicella zoster).

BRIDGING In de dagelijkse praktijk staan nog diverse vragen open over het optimale gebruik van CAR-T-celtherapie bij kinderen en jongvolwassenen met recidiverend/refractair ALL. Zo is nog onbekend hoe de tijd tussen het vaststellen van de indicatie voor CAR-T-celtherapie en de feitelijke start van de therapie het beste is te overbruggen. Vormoor vertelt dat er voor dergelijke 'bridging'-therapie 3 mogelijkheden zijn, namelijk conventionele chemotherapie, behandeling met het antilichaam-drug conjugaat inotuzumab ozogamicine of behandeling met de bi-specifieke T-cel engager blinatumomab. Conventionele chemotherapie valt voor veel patiënten af, doordat zij hier niet meer op responderen. Een risico van bridging therapie met blinatumomab is dat dit hierdoor mogelijk CD19-negatieve celklonen worden geselecteerd.⁴ De behandeling met

inotuzumab leidt tot een diepe remissie, wat mogelijk een negatieve invloed heeft op de expansie van de CAR-T-cellen na toediening.⁵ Bij de Nederlandse patiënten is (tot nu toe) overigens geen duidelijke (negatieve) invloed waargenomen van bridging met inotuzumab of blinatumomab op de effectiviteit van de CAR-T-celtherapie. Al met al lijkt de keuze voor een optimale bridging afhankelijk van onder andere de eerdere vormen van therapie, de kinetiek van progressie en remissie en het immunofenotype en het moleculaire profiel van de leukemie.

ZIEKTELAST EN STAMCELTRANSPLANTATIE

Samenhangend met het voorgaande is ook de vraag wat de invloed is van de ziektelast op de effectiviteit van de CAR-T-celtherapie. CAR-T-celtherapie is effectiever (en veroorzaakt minder CRS) bij een lage ziektelast.⁶ Anderzijds heeft een zeer lage minimale restziekte mogelijk een negatieve invloed op de expansie van de toegediende CAR-T-cellen.⁷ Dit maakt dat het (nog) niet duidelijk is op welk moment in de ziektegeschiedenis de behandeling met CAR-T-cellen het beste kan worden gestart. Toekomstige studies moeten hier meer inzicht in geven. Momenteel wordt in Utrecht de CAR-T-celtherapie meestal gestart vanaf het moment dat er meetbare ziekte is. Tenslotte is er nog de vraag of – en zo ja welke – patiënten na een CAR-T-celtherapie in aanmerking (moeten) komen voor stamceltransplantatie. In Utrecht hebben 5 van de 19 patiënten die CAR-T-celtherapie hebben ondergaan hierna een allogene stamceltransplantatie kregen: 1 patiënt wegens een recidief en 4 patiënten met als doel het effect van de CAR-T-celtherapie te consolideren. Welke patiënten baat hebben bij een stamceltransplantatie na de CAR-T-celtherapie zouden toekomstige studies moeten uitwijzen.

In gesprek met:

Prof. dr. Michel Zwaan

*kinderoncoloog,
Prinses Máxima Centrum*

Prof. dr. Michel Zwaan is kinderoncoloog in het Prinses Máxima Centrum in Utrecht. Hij vertelt over de huidige toepassingen en mogelijke toekomstige ontwikkelingen van CAR-T-celtherapie binnen de kinderoncologie.

Wat is tot nu toe uw ervaring met CAR-T-celtherapie bij kinderen?

“We zien een flink stijgende leercurve met betrekking tot CAR-T-celtherapie bij kinderen. Patiënten waarvoor we weinig andere opties over hadden, blijken nu toch langdurig gered te zijn door het gebruik van deze CAR-T-cellen. Verder komen we grofweg twee problemen tegen: een groep waarbij de CAR-T-cellen niet goed tot expansie komen, wat meestal aanleiding geeft tot een klinisch recidief, en een aantal patiënten waarbij zich een CD19-negatief recidief heeft ontwikkeld. Het ‘real-world’ gebruik van de CAR-T-cellen, is wel anders dan de officiële geregistreerde studies. Zo werden er in de registratiestudies patiënten geïnccludeerd met een beenmergreCIDief (met minstens 5% lymfoblasten tijdens screening). Wij zien dat we in de praktijk veel meer patiënten includeren met een relatief lage ziektelast. Dat wordt ook meer staande praktijk, omdat er dan ook minder bijwerkingen zijn.”

Wat is de impact geweest van het toevoegen van CAR-T aan de behandel mogelijkheden voor deze patiënten?

“Die is heel groot. Zo blijken de CAR-T-cellen bijvoorbeeld ook zeer effectief bij kinderen met een centraal zenuwstelsel-recidief. De alternatieve behandeling voor centraal zenuwstelsel lokalisatie is een transplantatie met craniospinale bestraling, wat voor kinderen een onaantrekkelijk optie is vanwege de langetermijntoxiciteit. Daarbij geldt ook hoe jonger bestraald, des te ernstiger de langetermijntoxiciteit.



Dan is de behandeling met CAR-T-cellen voor deze patiëntengroep een heel aantrekkelijk alternatief. Daarnaast is er een groep kinderen die al eerder getransplanteerd is en voor wie de voordelen van een extra transplantatie misschien niet opwegen tegen de potentiële voordelen van CAR-T-celtherapie. Dit is dus een hele goede toevoeging aan ons therapeutische armamentarium.

Alhoewel we nog aan het leren zijn, ben ik ook zeker overtuigd van de mogelijkheid om CAR-T-celtherapie op te schuiven naar eerste recidief of zelfs naar upfront behandeling voor specifieke ziekte categorieën. Vooral als we straks meer ervaring hebben zou je na CAR-T-celtherapie nog kunnen transplanteren. Zo draai je de volgorde om ten opzichte van de huidige praktijk, waarin we vaak starten met transplantatie.”

Wat zijn de uitdagingen van CAR-T-celtherapie bij kinderen die u in de praktijk tegenkomt?

“Het belangrijkste is dat we nog helemaal niks weten over de echte langetermijntoxiciteit van deze behandeling. De langetermijntoxiciteit van transplantatie hebben we goed in kaart, want die patiënten zijn al lang gevolgd. Daarom moet ook alles wat ik over lange termijn na CAR-T zeg met enige slag om de arm gehouden worden, omdat we vooral deze patiëntengroep heel erg lang moeten volgen. Via onder andere de EBMT zijn er inmiddels ook programma's gestart om deze patiënten langdurig te volgen, ook in het kader van een post-marketing verplichting.

Daarnaast is op dit moment ook de productietijd een uitdaging. Het duurt circa 4 weken voor je de CAR-T-cellen weer terugkrijgt. Er komen wel steeds meer mogelijkheden om CAR-T-cellen ook decentraal te produceren en ze dus zelf in-house te maken, waarmee de productietijd een stuk korter wordt. Dat kan voor sommige patiënten, waarbij je de ziektelast moeilijk kan controleren met bridging therapie, echt van belang zijn.”

Hoe zal de rol van CAR-T zich volgens u in de toekomst verder gaan ontwikkelen?

“Ik verwacht dat CAR-T-celtherapie steeds meer naar voren zal verschuiven. In de CASSIOPEIA-studie in Nederland krijgen hoogrisico ALL-patiënten, die na inductie en consolidatie onvoldoende respons vertonen, momenteel CAR-T-celtherapie aangeboden in plaats van stamceltransplantatie. Het doel van deze single-arm studie is om deze patiënten te vergelijken met historische controles die getransplanteerd zijn. In een andere studie bekijken we of hoogrisico-patiënten bij een eerste recidief na inductie chemotherapie CAR-T-cellen kunnen krijgen. Je ziet dus een duidelijke verschuiving naar front-line therapie, met name bij hoogrisico patiëntgroepen.

Ten tweede zie je dat iedereen toch aan het inzetten is op de gedecentraliseerde in-house productie van CAR-T-cellen tegen een plethora van antigenen voor de verschillende tumortypen. Dat betekent ook dat immuunmonitoring heel belangrijk is voor tumoren bij kinderen, want uiteindelijk moet je proberen om antigenen te selecteren die vrij selectief zijn voor kindertumoren en daar is lang niet voldoende kennis over. Er wordt momenteel dan ook uitgebreid ingezet op immuunmonitoring om die antigenen goed te karakteriseren, ook voor relatief zeldzame kindertumoren. Ik denk dat dat de komende decennia nog verder ontwikkeld zal gaan worden. Wij hebben ook

recentelijk een uitrusting gekocht om gedecentraliseerd CAR-T-cellen te maken, dus we zijn momenteel bezig een programma te ontwikkelen om die gedecentraliseerde productie te realiseren in een samenwerking tussen het de afdeling Hematologie van het UMC Utrecht en het Prinses Máxima Centrum. Tot slot hoop ik dat er in de toekomst meerdere anti-lichaamcombinaties worden geproduceerd, die niet alleen gericht zijn op CD19, waardoor er een groter arsenaal ter beschikking komt. Bovendien zouden de indicaties uitgebreid moeten worden. Er is bijvoorbeeld een hoge medische behoefte bij infants, die een hele slechte prognose hebben, maar nog zeer beperkt toegang tot CAR-T-celtherapie. Daar is denk ik een hoge medical need.”

REFERENTIES

1. Juan Men Rives S. CAR-T immunotherapy in paediatric haemato-oncology... present and future. *An Pediatr (Barc)* 2020;93(1):1-3.
2. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-348.
3. Pasquini MC, Hu Z-H, Curan K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020;4:5414-5424.
4. Pillai V, Muralidharan K, Meng W, et al. CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. *Blood Adv* 2019;3:3539-3549.
5. Brivio E, Chanttrain CF, Gruber TA, et al. Inotuzumab ozogamicin in infants and young children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a case series. *Br J Haematol* 2021;online ahead of print.
6. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:449-459.
7. 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.

PROF. DR. MICHEL ZWAAN
KINDERONCOLOOG, PRINSES MÁXIMA CENTRUM



Beluister hier de gehele podcast met prof. dr. Zwaan over de (mogelijke) toepassingen van CAR-T-celtherapie binnen de kinderoncologie.

