



Een nieuwe behandeloptie voor R/R mantelcellymfoom

Mantelcellymfoom is een zeldzame vorm van B-cel non-Hodgkinlymfoom, die in Nederland jaarlijks bij ongeveer 100 overwegend oudere mensen wordt vastgesteld. Patiënten met recidiverend/refractair mantelcellymfoom hebben momenteel een slechte prognose. De eerste fase II-studie met CAR-T-celtherapie is inmiddels afgerond. Op basis van de uitkomsten van deze ZUMA-2 studie hebben de FDA en de EMA deze behandeling recent goedgekeurd voor patiënten met recidiverend/refractair mantelcellymfoom.

Mantelcellymfoom kent over het algemeen een agressief beloop. De behandeling bestaat in eerste instantie uit een combinatie van chemotherapie en immuuntherapie met rituximab. Bij jonge patiënten kan een stamceltransplantatie volgen.¹ De komst van de zogeheten Bruton'styrosinekinaseremmers (BTK-remmers) ibrutinib en acalabrutinib heeft de behandeling van patiënten met recidiverend/refractair mantelcellymfoom verder verbeterd.^{2,3} Echter, een deel van de patiënten zal na verloop van tijd opnieuw progressie vertonen op de behandeling met een BTK-remmer. De prognose is dan ongunstig; de mediane algehele overleving ('overall survival', OS) bedraagt voor deze patiënten met een salvage behandeling 6 tot 10 maanden.^{4,5} Daarom wordt er gezocht naar nieuwe vormen van therapie voor patiënten met R/R mantelcellymfoom. Voortbordurend op behaalde successen bij andere agressieve B-cellymfomen is ook bij mantelcellymfoom de effectiviteit van CAR-T-celtherapie onderzocht.

BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL IN DE ZUMA-2-STUDIE De ZUMA-2 studie is een multicenter fase II-studie uitgevoerd onder 74 patiënten met R/R mantelcellymfoom. De patiënten vertoonden allen progressie na minimaal twee eerdere lijnen van behandeling, waaronder anti-CD20 gerichte therapie en een BTK-remmer. De meerderheid van de patiënten (81%) had bij inclusie drie of meer eerdere lijnen van behandeling ondergaan en 43% van de patiënten vertoonde progressie na een autologe stamceltransplantatie. De CAR-T-celtherapie bestond uit brexucabtagene autoleucel, een anti-CD19 gerichte CAR. In een eerdere studie bij 22 patiënten met verschillende vormen van B-cellymfoom vertoonde een patiënt met recidiverend mantelcellymfoom namelijk een complete en langdurige respons op behandeling met dit CAR-T-celproduct.⁶ Het lukte bij 71 patiënten (96%) om na leukaferese voldoende brexucabtagene autoleucel te kweken; 68 patiënten (92%) kregen de CAR-T-cellen vervolgens daadwerkelijk toegediend (2×10^6 cellen/kg). Twee patiënten overleden voordat de CAR-T-cellen konden worden toegediend, één patiënt ontwikkelde in de periode tussen leukaferese en toediening boezemfibrilleren, hetgeen een exclusie-criterium voor de toediening van de CAR-T-cellen was. De primaire uitkomstmaat van de ZUMA-2 studie was het percentage patiënten dat een objectieve respons vertoonde op de eenmalige toediening van brexucabtagene autoleucel. De duur van de respons, de progressievrije overleving ('progression-free survival', PFS) en de algehele overleving (OS) van de patiënten waren secundaire uitkomstmaten van de studie.

**OP BASIS VAN DE UITKOMSTEN VAN DE ZUMA-2 STUDIE
HEBBEN ZOWEL DE FDA ALS EMA IN 2020 HET GEBRUIK VAN
BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL GOEDGEKEURD VOOR DE
BEHANDELING VAN VOLWASSEN PATIENTEN MET RECIDIVEREND
OF REFRACTAIR MANTELCELLYMFROOM NA TWEE OF MEER LIJNEN
SYSTEMISCHE THERAPIE, WAARONDER EEN BTK-REMMER.**

Ten tijde van de eerste publicatie van de uitkomsten van de ZUMA-2-studie was de follow-up van 60 van de 68 patiënten die behandeld waren met brexucabtagene autoleucel minimaal 7 maanden. Van deze patiënten vertoonden er 56 (93%) een objectieve respons, van wie 40 (67%) een complete respons bereikten.⁷ Dit responspercentage is bevestigd na minimaal 1 jaar follow-up (mediaan 17 maanden) van deze 60 patiënten.⁸ De mediane tijd tot respons bedroeg 1,0 maand, de mediane tijd tot een complete respons 3,0 maanden. Na 12 maanden was 61% van de patiënten nog zonder progressie en 81% van de patiënten nog in leven; na 15 maanden waren dit respectievelijk 59,2% en 76,0% van de patiënten. Bij de patiënten met een complete respons was de mediane PFS nog niet bereikt, bij de patiënten met een partiele respons bedroeg deze 3,1 maanden en bij de patiënten zonder respons 1,1 maanden.

BIJWERKINGEN Van alle behandelde patiënten vertoonde 99% minstens één bijwerking van graad 3 of hoger. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger waren neutropenie (85%), trombocytopenie (53%), anemie (53%) en infecties (34%). Cytokine-release-syndroom (CRS) kwam voor bij 91% van de patiënten; CRS van graad 3 of hoger bij 15% van de patiënten. Doorgaans ontstond CRS zo'n twee dagen na het toedienen van brexucabtagene autoleucel ($\geq$ graad 3 na 4 dagen) en werd (succesvol) behandeld met tocilizumab (59%), glucocorticosteroiden (22%) of vasoconstrictieve middelen (16%). De behandeling ging bij 63% van de patiënten gepaard met neurologische bijwerkingen (31% met $\geq$ graad 3) waaronder tremor, encefalo-pathie, verwarren en afasie. Infecties ($\geq$ graad 3) kwamen voor bij 32% van de patiënten, met name pneumonie (9%).

CONCLUSIE Op basis van de uitkomsten van de ZUMA-2 studie hebben zowel de FDA als EMA in

2020 het gebruik van brexucabtagene autoleucel goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. In Nederland is het middel in januari 2021 in de sluis geplaatst en vinden er momenteel prijsonderhandelingen plaats.¹⁰ De toepassing van brexucabtagene autoleucel wordt momenteel ook onderzocht bij volwassen patiënten met chronisch lymfatische leukemie en kleincellig lymfocytair lymfoom in de ZUMA-8-studie, en bij kinderen en jongvolwassenen met acute lymfatische leukemie en B-cel non-Hodgkinlymfoom in de ZUMA-4-studie.

REFERENTIES

1. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1256–1269.
2. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–516.
3. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391:659–667.
4. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016;127:1559–1563.
5. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma — a “real world” study. *Hematol Oncol* 2017;35:528–535.
6. 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.
7. Wang M, Munoz J, Goy AH, et al. Brexucabtagene autoleucel CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382:1331–1342.
8. Wang M, Munoz J, Goy AH, et al. One-year follow-up of ZUMA-2, the multicenter, registrational study of brexucabtagene autoleucel in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Gepresenteerd tijdens ASH 2020 Virtual Annual Meeting; abstract 1120.