



HTA Austria
Austrian Institute for
Health Technology Assessment
GmbH

CAR-basierte Immuntherapie

mit Fokus auf CAR-NK Zellen

Projektteam

Projektleitung: Dr. Reinhard Jeindl
Projektbearbeitung: Dr. Reinhard Jeindl
Julia Mayer-Ferbas, BSc, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, MA
Visualisierungen: DI Smiljana Blagojevic
Interne Begutachtung: PD Dr. Claudia Wild
Externe Begutachtung: Assoz.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in Maria Theresa Krauth, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenz: reinhard.jeindl@aihta.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Jeindl R, Mayer-Ferbas J. CAR-basierte Immuntherapie mit Fokus auf CAR-NK-Zellen. HTA-Informationssdienst Rapid Review Nr.: 013, 2024. Wien: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

© 2024 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH
Garnisongasse 7/Top20 | 1090 Wien – Österreich
<https://www.aihta.at/>

Für den Inhalt verantwortlich:

Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild, Geschäftsführung

Die **HTA-Informationssdienst Rapid Reviews** dienen der Veröffentlichung der Ergebnisse zu Anfragen von österreichischen Sozialversicherungen.

Die **HTA-Informationssdienst Rapid Reviews** werden über den Dokumentenserver „<https://eprints.aihta.at/view/types/his.html>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

HTA-Informationssdienst Rapid Review Nr.:013;

© 2024 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt.....	3
1 Zusammenfassung der Ergebnisse	5
Hintergrund und Fragestellung.....	5
Ergebnisse.....	8
Diskussion.....	13
Schlussfolgerung.....	14
2 Anhang.....	15
Literaturauswahl.....	15
Suchstrategie	16
Suchstrategie Studienregister	18
Laufende Studien.....	19
3 Literatur.....	26

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagramm)	15
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: PICOS-Tabelle zu den Forschungsfragen.....	6
Tabelle 1-2: Einsatzgebiete und Entwicklungsstatus der CAR-basierten Immuntherapien	10
Tabelle 2-1: Laufende Studien zur CAR-NK Immuntherapie bei onkologischen Erkrankungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (ICD10:C81-C96)	19
Tabelle 2-2: Laufende Studien zur CAR-NK-Immuntherapie bei onkologischen Erkrankungen an genau bezeichneten Lokalisationen (ICD10:C00-C75).....	23
Tabelle 2-3: Laufende Studien zur CAR-NK-Immuntherapie bei nicht-onkologischen Erkrankungen.....	25

1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Hintergrund und Fragestellung

Chimäre Antigenrezeptoren (engl. chimeric antigen receptors, CAR) sind durch gentechnische Verfahren hergestellte, künstliche Antigenrezeptoren. Verschiedene Zellen des Immunsystems können mit diesen künstlichen Antigenrezeptoren ausgestattet werden und dadurch gezielt ein spezifisches Oberflächenantigen der Tumorzellen erkennen und angreifen [1].

Der Prozess setzt sich dabei aus mehreren Schritten zusammen: zunächst werden den Patient*innen T-Zellen aus dem Blut entnommen. Anschließend erfolgt in einem gentechnischen Labor die Modifizierung der Zellen, damit diese CAR exprimieren. Nachdem die so entstandenen CAR-T-Zellen in großen Mengen vermehrt wurden, werden diese mittels Infusion wieder an die Patient*innen zurückgegeben, um gezielt gegen Krebszellen zu wirken [1].

Die ersten Immunzellen, bei welchen dieser gentechnisch modifizierende Ansatz mittels chimären Antigenrezeptoren eingesetzt wurde, waren T-Zellen. Zwei CAR-T-Zelltherapien wurden 2018 erstmals durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen: Kymriah® bei Patient*innen mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-ALL) oder diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), und Yescarta® für Patient*innen mit DLBCL oder primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) [2]. Weitere, durch die EMA zugelassene, CAR-T-Zelltherapien sind Tecartus® (Mantelzell-Lymphom), Abecma® (multiples Myelom), Breyanzi® (DLBCL, PMBCL, follikuläres Lymphom Grad 3B), Carvykti® (multiples Myelom) [3, 4].

Bisher sind CAR-T-Zellen vorwiegend bei hämatologischen Malignomen untersucht worden, und zielten dabei auf den Cluster of Differentiation (CD)¹ CD19 ab. Zu den neueren CAR-T-Zell-Targets gehören unter anderem CD20, CD22 und das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA). Bisher sind CAR-T-Zell-Therapien nur für Blutkrebs zugelassen, aber für solide Tumore gibt es laufende Studien, bei welchen wiederum unterschiedliche Antigene angegriffen werden [2]. Neben T-Zellen wird die CAR-basierte Immuntherapie außerdem bei weiteren Immunzellen erforscht, unter anderem bei natürlichen Killerzellen (NK) oder Makrophagen (CAR-NK oder CAR-M Zelltherapien) [6].

Für detailliertere Beschreibungen der CAR-T-Zelltherapie und der Indikationen dürfen wir auf zwei vorangegangene Berichte des Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) verweisen:

- CAR-T Zelltherapie: Kontrastierung der Zulassungsstudien mit Daten aus Versorgungsstudien, HTA-Projektbericht 146 (2022) [2],
- CAR-T-Zell-Therapien in Entwicklung, Update (2022) [3].

CAR: chimäre Antigenrezeptoren zur Erkennung von Tumorzellen

Ablauf: Entnahme von Immunzellen, genetische CAR-Modifikation, Vermehrung und Rückführung

seit 2018 erste Zulassungen für CAR-T-Zelltherapien

bei Blutkrebs und bestimmten Lymphomen eingesetzt

Ziel: Oberflächenantigene (CD19, CD20, CD22, BCMA) von Tumorzellen erkennen

laufende Studien zu weiteren Immunzellen, Oberflächenantigenen und Indikationen

¹ „CD: Inhomogene Gruppe von Oberflächenmerkmalen auf Zellen. Die CD-Moleküle unterscheiden sich sowohl strukturell als auch funktionell stark voneinander und dienen u. a. der interzellulären Kommunikation oder als Rezeptor. Einige CD-Moleküle sind spezifisch für bestimmte Zelltypen und werden deshalb zur Identifizierung oder zur Targeted Therapy genutzt.“ [5]

**Frage:
Welche CAR-
Immunzellen werden
derzeit untersucht?
Wie ist der
Entwicklungsstand
von CAR-NK-Zellen?**

Der vorliegende Rapid Review soll folgende Fragen beantworten:

- Forschungsfrage 1: Welche potenziellen Immunzellen werden derzeit als Kandidaten für die CAR-basierte Zelltherapie untersucht?
- Forschungsfrage 2: Wie weit ist die Entwicklung der CAR-basierten Immuntherapie mittels CAR-NK-Zellen?

Eine systematische Analyse der Wirksamkeit oder Sicherheit verschiedener CAR-basierter Immuntherapien ist im Rahmen dieses Projekts nicht vorgesehen.

Tabelle 1-1: PICOS-Tabelle zu den Forschungsfragen

Popu- lation	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (z.B. Leukämien, Lymphome, Myelome) [ICD10:C81-C96] ■ Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen an genau bezeichneten Lokalisationen (solide Tumore, z.B. Ovarialkarzinom, kolorektales Karzinom) [ICD10:C00-C75] ■ Patient*innen mit weiteren Erkrankungen, bei welchen CAR-basierte Immuntherapie untersucht wird (z.B. Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes, autoimmune Myositis)
Interven- tion	<p>Forschungsfrage 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-basierte Immuntherapie (ohne Einschränkung auf Zelltyp) <p>Forschungsfrage 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-NK Zellen (CAR-modifizierte natürliche Killerzellen) <p>Ausschluss: CAR-NKT Zellen (CAR-modifizierte natürliche Killer-T-Zellen), CAR-pNK (periphere natürliche Killer-Zellen)</p>
Compara- tor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Standardtherapie ■ keine Therapie
Out- come	<p>Forschungsfrage 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ verwendeter Zelltyp für chimäre Antigenrezeptoren <p>Forschungsfrage 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Trefferanzahl in Studienregister ■ Einsatzbereiche, Indikationen ■ Entwicklungsstand (Studienphase) ■ Studienpopulation ■ Verwendete Targets (z.B. CD19, CD22) ■ Angaben zur Herstellung
Study de- sign	<p>Forschungsfrage 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ jegliches Studiendesign <p>Forschungsfrage 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Systematische Übersichtsarbeiten, Reviews ■ laufende Studien mit jeglichem Studiendesign <p>Ausschluss: Studien zu CAR-NK-Zellen in Tiermodellen</p> <p>Publikationszeitraum: 2019-2024, laufende Studien</p>

Zur Beantwortung der ersten Forschungsfrage wurde zunächst mittels Handsuche nach Immunzellen gesucht, bei welchen der CAR-basierte Ansatz erforscht wird. Anschließend wurde am 20.03.2024 nach derzeit laufenden klinischen Studien zu den einzelnen Immunzellen in folgendem Studienregister gesucht:

- ClinicalTrials.gov

Am 29.02.2024 wurde eine Expert*innenkonsultation durchgeführt, um eine Fokussierung auf eine dieser Immunzellen zu legen. Dabei wurde entschieden, den Fokus der vorliegenden Arbeit auf CAR-NK Zellen zu legen.

Da durch Handsuche keine systematische Übersichtsarbeit zu CAR-NK-Zellen gefunden werden konnte, wurde am 03.04.2024 eine systematische Suche in folgenden vier Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE via Ovid
- Cochrane Library
- Epistemonikos
- INAHTA Database

Durch diese Suche wurden 967 Referenzen identifiziert, und mittels Rayyan [7] analysiert. Innerhalb dieser Referenzen fanden sich keine systematischen Übersichtsarbeiten zu CAR-NK-Zellen (Suchbegriffe: *systematic review*, *systematic*, *SR*). Mittels Suchbegriffen zur Studienphase im Titel und im Abstract (Suchbegriffe *phase 1* bis *phase 4*) konnten 15 Publikationen identifiziert werden, davon war eine Publikation spezifisch zu CAR-NK-Zellen (vgl. Immuntherapie mit CAR-NK Zellen).

Handsuche nach CAR-basierten Immunzellen

anschließend: Suche nach laufenden Studien

basierend auf Expert*innenkonsultation: Fokus auf CAR-NK

systematische Suche in vier Datenbanken: 967 Treffer

keine systematische Übersichtsarbeit

basierend auf Studienphase eine Publikation zu CAR-NK-Zellen zusätzlich ausgewählt

Ergebnisse

Übersicht zu Immunzellen für die CAR-basierte Zelltherapie

Immunzellen für den CAR-basierten Ansatz:

Mittels Handsuche konnten die folgenden Immunzellen identifiziert werden, bei welchen der CAR-basierte Ansatz erforscht wird (vgl. Tabelle 1-2).

- | | |
|---|--|
| CAR-T-Zellen | <ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-T-Zellen (CAR-T): genetisch modifizierte, körpereigene T-Zellen. Am intensivsten sind diese bei hämatologischen Malignomen mit Target CD19 untersucht. Zu den neueren CAR-T-Zell-Targets gehören unter anderem CD20, CD22 und das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA). Bisher sind nur CAR-T-Zell-Therapien für Blutkrebs zugelassen, auf dem Gebiet der soliden Tumore gibt es laufende Studien [2]. |
| CAR-DNT-Zellen | <ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-doppelt negative T-Zellen (CAR-DNT): doppelt negative T-Zellen sind ein Subtyp reifer T-Zellen, die CD3 und entweder $\alpha\beta+$ oder $\gamma\delta+$ T-Zellrezeptoren (TCR), aber nicht CD4, CD8 oder CD56 exprimieren. Zu den genannten Vorteilen dieser Zellen zählen die „off the shelf“-Verfügbarkeit durch allogene Zellgewinnung (spenderunabhängige Antikrebsaktivität). Kryokonservierbarkeit und verminderte Graft-versus-Host-Reaktion [8]. |
| CAR-$\gamma\delta$-T-Zellen | <ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-Gamma-delta T-Zellen (CAR-$\gamma\delta$-T): in präklinischen Studien wurden $\gamma\delta$-T-Zellen mit CAR modifiziert, um CAR- $\gamma\delta$-T-Zellen zu erzeugen. Die Transduktion von polyklonalen $\gamma\delta$-T-Zellen mit einem CD19-gerichteten CAR führte zu einer verstärkten IFN-γ- und TNF-α-Antwort und einer systemischen Verringerung der Leukämieast in vivo. CAR-$\gamma\delta$-T-Zellen könnten als Antigenpräsentationszellen fungieren, um eine endogene Immunität zu induzieren und so die Antigenheterogenität in soliden Tumoren zu bewältigen. Die in-vivo-Wirksamkeit wurde jedoch noch nicht in Neuroblastomen oder anderen soliden Tumormodellen untersucht und bedarf daher weiterer Untersuchungen [9]. |
| CAR-Tregs | <ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-regulatorische T-Zellen (CAR-Tregs): CAR-modifizierte T-regulatorische Zellen stellen einen eigenen Zweig innerhalb der CAR-T-Zelltherapien dar. Während CAR-T-Zellen in erster Linie darauf abzielen, Krebszellen zu bekämpfen, indem sie Zytotoxizität induzieren und entzündungsfördernde Zytokine freisetzen, verfolgen CAR-Tregs einen immunsuppressiven Ansatz, indem sie die Immunantwort regulieren, um pathologische Immunantworten zu verhindern [10]. |
| CAR-B-Zellen | <ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-B-Zellen (CAR-B): B-Zellen konnten mittels CRISPR-Technik (“Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats”), und durch die CRISPR-assoziierte Protein 9 (Cas9) homolog gerichtete Modifikation, zu CAR-B-Zellen modifiziert werden. CARs, die mit der CD79β-Signaldomäne ausgestattet sind, die eine Komponente des B-Zell-Rezeptor (BCR)-Komplexes für die Aktivierung ist, können in primäre murine B-Zellen eingebracht werden, um eine robuste Oberflächenexpression und Antigenerkennung unabhängig vom endogenen BCR zu induzieren. B-Zellen könnten durch Ausnutzung der endogenen BCR-Signalgebung als Träger für CAR-basierte Therapien in Frage kommen, obwohl die Funktionalität menschlicher B-Zellen (z. B. Proliferationsfähigkeit und Antikörpersekretion) in künftigen Studien untersucht werden sollte [9]. |
| CAR-Makrophagen/
Monozyten | <ul style="list-style-type: none"> ■ CAR-Makrophagen/ CAR-Monozyten (CAR-M): CAR-M-Zellen bestehen, ähnlich wie CAR-T- und CAR-NK-Zellen, aus extrazellulären |

Signaldomänen, die spezifische Tumorantigene identifizieren, Transmembranbereichen, und intrazellulären Domänen. Gegenwärtig können durch diese extrazellulären Signaldomänen mehrere häufige Tumorziele, wie CD19 und HER2, identifiziert werden. Die CAR-M-Forschung befasst sich mit der Aktivierung und Verstärkung der phagozytischen Wirkung durch verschiedene intrazelluläre Domänen [11, 12].

- **CAR-natürliche Killerzellen (CAR-NK):** natürliche Killerzellen sind in der Lage, abnormale Tumorzellen zu erkennen und abzutöten. NK-Zellen besitzen keine Antigen-spezifischen Rezeptoren und gehören zum angeborenen Immunsystem. Im Gegensatz zu T-Zellen benötigen NK-Zellen gemeinsame Signale von verschiedenen aktivierenden und hemmenden Rezeptoren, um Tumorzellen anzugreifen. Sie können eine schnelle Zytotoxizität bedingen. Für CAR-NK-Zellen wurden verschiedene nicht-autologe Quellen verwendet (darunter NK-92, Nabelschnurblut-abgeleitete und allogene NK-Zellen). Damit haben CAR-NK-Zellen ein Potenzial für „off the shelf“-Verfügbarkeit [9]. Der CAR-basierte Ansatz wird auch für periphere natürliche Killerzellen untersucht (CAR-pNK), mit dem Einsatzgebiet für solide Tumore [13].
- **CAR-natürliche Killer-T-Zellen (CAR-NK/T):** phänotypisch haben NKT-Zellen Gemeinsamkeiten mit T-Zellen (TCR, CD4 und CD8) sowie mit NK-Zellen (KN1.1, CD16 und CD56). Die NKT-Zellen lassen sich in drei Typen einteilen: Typ 1 invariante natürliche Killerzellen (iNKT), Typ 2 NKT, und Typ 3 „NKT-like cells“ [14].
- **CAR-invariante natürliche Killer T-Zellen (CAR-iNKT):** invariante natürliche Killerzellen sind eine Form der natürlichen Killer-T-Zellen. Sie sind seltene, aber pleiotrope (Pleiotropie oder Polyphänie bezeichnet in der Genetik die Ausprägung unterschiedlicher phänotypischer Merkmale, die durch ein einzelnes Gen hervorgerufen wird) immunregulatorische und Effektorzellen, die eine starke Antitumorreaktion zeigen. iNKT-Zellen werden als Plattform für die CAR-basierte Immuntherapie untersucht, da sie den Vorteil haben, keine Graft-versus-Host-Reaktion zu verursachen [15].
- **CAR-Zytokin-induzierte-Killerzellen (CAR-CIK):** zytokin-induzierte Killerzellen konnten mittels eines Transposon-Verfahrens (sog. „Sleeping Beauty Transposon System“) zu CAR-CIK-Zellen modifiziert werden. Die modifizierten CAR-CIK-Zellen mit Target CD33 zeigten in vitro und in vivo in Xenotransplantationsmodellen von akuter myeloischer Leukämie eine antileukämische Aktivität [16].
- **CAR-dendritische Zellen (CAR-DC):** dendritische Zellen sind Antigen-präsentierende Zellen, die naive T-Zellen vorbereiten und Gedächtnisreaktionen reaktivieren können. CAR modifizierte dendritische Zellen wurden in einem präklinischen Modell zur akuten myeloischen Leukämie untersucht, um die Unterstützung von CAR-T-Zellen (durch die Bereitstellung immunmodulatorischer Zytokine) zu untersuchen [9].
- **CAR-tumorinfiltrierende Lymphozyten (CAR-TIL):** tumorinfiltrierende Lymphozyten (Immunzellen, die sich im Tumor befinden) können modifiziert werden, sodass sie CAR exprimieren. Dazu werden Tumorproben und autologe TILs expandiert und mit einem lentiviralen Vektor transduziert [17].

CAR-NK-Zellen**CAR-NK/T-Zellen****CAR-iNKT-Zellen****CAR-CIK-Zellen****CAR-DC-Zellen****CAR-TIL**

Tabelle 1-2: Einsatzgebiete und Entwicklungsstatus der CAR-basierten Immuntherapien

CAR-basierter Ansatz	Einsatzgebiete (inklusive laufender Studien)	Entwicklungsstatus
CAR-T-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Malignome ■ solide Tumore ■ nicht-onkologische Erkrankungen 	Phase 1 Phase 2 Phase 3 Phase 4
CAR-DNT-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Malignome ■ nicht-onkologische Erkrankungen 	Phase 1
CAR-γδ-T-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Malignome ■ solide Tumore ■ nicht-onkologische Erkrankungen 	Phase 1 Phase 2
CAR-Tregs	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Erkrankungen ■ nicht-onkologische Erkrankungen 	Phase 1 Phase 2
CAR-B-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Malignome 	Phase 1
CAR-Makrophagen/ Monozyten	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Malignome ■ solide Tumore 	Phase 1 Phase 2
CAR-NK-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Malignome ■ solide Tumore ■ nicht-onkologische Erkrankungen 	Phase 1 Phase 2
CAR-NK/T-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ solide Tumore 	Phase 1 Phase 2
CAR-iNKT-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Malignome 	Phase 1
CAR-CIK-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Malignome 	Phase 1 Phase 2
CAR-DC-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> ■ hämatologische Malignome ■ solide Tumore 	Phase 1
CAR-TIL	<ul style="list-style-type: none"> ■ solide Tumore 	Phase 1

Immuntherapie mit CAR-NK Zellen

NK-Zellen sind aufgrund ihrer Funktion im Immunsystem zunehmend in den Fokus für den CAR-basierten Ansatz gerückt. Im Gegensatz zu T-Lymphozyten, die ihre Ziele über spezifische T-Zell-Rezeptoren erkennen, verwenden NK-Zellen angeborene Rezeptoren, um fehlende HLA-Proteine auf malignen Zellen zu erkennen. Da CAR-NK-Zellen keine T-Zell-Rezeptoren aufweisen, ist das Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion reduziert, was eine allogene Transplantation von NK-Zellen ermöglicht [18]. Sie sind außerdem interessante Kandidaten für CAR-basierte Immuntherapien, da sie zytotoxisch wirken und dabei CAR-mediierte und CAR-unabhängige Antitumoraktivität zeigen können [19].

Eine mögliche Quelle für NK-Zellen für die CAR-basierte Immuntherapie stellt Nabelschnurblut dar [20]. Weitere Quellen sind NK-Zellen, welche aus induzierten pluripotenten Stammzellen (engl. induced pluripotent stem cells, iPSC) abgeleitet sind, NK-Zellen aus dem peripheren Blut, NK-Zellen aus der NK-92 Zelllinie, und hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen aus Nabelschnurblut. Laut einem Review zu NK-Zellen für die Immuntherapie gibt es laufende Studien für CAR-NK-Zellen aus Nabelschnurblut, iPSC, peripheres Blut und der NK92-Zelllinie [21]. Laut einem Review zu CAR-T und CAR-NK-Zellprodukten stellt NK-92 die einzige klinisch zugelassene NK-Zelllinie dar [18].

Aus den bereits publizierten Studien ist die folgende Studie zu nennen:

- Eine Phase 1/Phase 2-Studie von CAR-NK-Zellen bei CD19-positiven lymphoiden Tumoren. In dieser Studie wurden die NK-Zellen aus Nabelschnurblut gewonnen, und nach CAR-Transduktion an elf Patient*innen mit rezidivierten oder refraktären CD19-positiven Non-Hodgkin-Lymphom oder chronischer lymphatischer Leukämie verabreicht. In dieser Studie sprachen acht Patient*innen (73%) auf die Behandlung an. In dieser Studie kam es zu keinem Zytokin-Freisetzungssyndrom, keiner Neurotoxizität, oder Graft-versus-Host-Reaktion [22].

Insgesamt konnten für die CAR-NK-Zelltherapie 59 laufende Studien identifiziert werden:

- Für die Indikationsgruppe der **bösartigen Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes** (ICD10:C81-C96) konnten 37 laufende Studien identifiziert werden (vgl. Tabelle 2-1). Zu den **Einsatzgebieten** zählen das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), die akute myeloische Leukämie (AML), die akute lymphoblastische Leukämie (ALL), die chronische lymphatische Leukämie (CLL), das multiple Myelom (MM) bzw. die Plasmazell-Leukämie (PCL), oder die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN). Großteils wird für diese genannten Indikationen zusätzlich angegeben, dass der Einsatz von CAR-NK-Zellen bei refraktären oder rezidivierenden Krebsformen untersucht wird. Einige der Studien beziehen sich bei der Indikation auf Übergruppen, wie myelodysplastische Syndrome, (B-Zell) Non-Hodgkin Lymphome, oder CD19-positiv Leukämien und Lymphome. Die laufenden Studien befinden sich vorwiegend in frühen **Studienphasen**: Phase 1 (n=27), Phase 2 (n=9), oder ohne Angabe (n=1). Die **Studienpopulationen** reichen von zwei bis 168 inkludierten Patient*innen. Die verwendeten **Targets** der CAR-NK-Zellen umfassen CD5, CD19, CD22, CD33, CD123, BCMA, CLL-1, NKG2D, IL15. Weiters gibt es CAR-NK-Zellen, welche an eine Kombination gerichtet sind (CD19/CD22, CD33/CLL1, oder

**NK-Zellen:
suchen maligne Zellen
auf fehlende HLA-
Proteine ab**

**keine Graft-versus-
Host-Reaktion (da NK-
Zellen keine T-Zell-
Rezeptoren haben)**

**Gewinnung von NK-
Zellen: allogene, aus
Nabelschnurblut, aus
pluripotenten
Stammzellen, aus der
NK-92 Zelllinie, oder
aus peripherem Blut**

**publizierte Studie:
CAR-NK-Zellen bei 11
Patient*innen mit
CD19-positivem Non-
Hodgkin-Lymphom/
chron. lymph.
Leukämie klinisch
untersucht**

**laufende Studien
(n=59):**

**37 Studien:
(refraktäre oder
rezidivierende) DLBCL,
AML, ALL, CLL, MM,
PCL, BPDCN**

**Phase 1/Phase 2
Studien**

**19 Studien:
solide Tumore (Lunge,
Leber, Pankreas,
Magen, Darm, Niere,
Weichteilgewebe,
Knochen, Hirn, Brust,
Eierstock, Prostata)**

**Phase 1/Phase 2
Studien**

**3 Studien:
COVID-19, Lupus
erythematodes,
Autoimmunerkrankung
en**

Phase 1/Phase 2

CD19/CD70). Für sieben dieser laufenden Studien wurde in Bezug auf die **Herstellung** im Studienprotokoll eine Gewinnung aus Nabelschnurblut angegeben.

- Für die Indikationsgruppe der **soliden Tumore** (ICD10:C00-C75) konnten 19 laufende Studien mit CAR-NK-Zellen identifiziert werden (vgl. Tabelle 2-2). Zu den **Einsatzgebieten** bei soliden Tumoren zählen das kleinzellige Bronchialkarzinom, hepatozelluläres Karzinom, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, kolorektales Karzinom, Nierenzellkarzinom, Mesotheliom, Osteosarkom, Glioblastom, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom und Prostatakarzinom. Einige laufende Studien geben als Indikation „(fortgeschrittene) solide Tumore“ an, ohne genauere Angaben zum Karzinom zu geben. Die laufenden Studien befinden sich in frühen **Studienphasen**; zwölf Phase-1 Studien, fünf Phase-2 Studien und zwei Studien ohne Angabe. Die **Studienpopulationen** reichen dabei von neun bis 200 Patient*innen. Zu den **Targets** der CAR-NK-Zellen zählen unter anderem NKG2D, Anti-5T4, Anti-Mesothelin, ROBO1 Specific (BiCAR), DLL3, CLDN6/GPC3/Mesothelin/AXL, PD-L1, TROP2, IL15, Anti-PSMA. Für drei der laufenden Studien wurde zudem im Studienprotokoll zur **Herstellung** angegeben, dass die NK-Zellen aus Nabelschnurblut gewonnen werden.
- Für die Indikationsgruppe zu **nicht-onkologischen** Indikationen konnten drei laufende Studien zu CAR-NK-Zellen identifiziert werden (vgl. Tabelle 2-3). Zu den **Einsatzgebieten** zählen dabei COVID-19, systemischer Lupus erythematodes (SLE), oder Autoimmunerkrankungen. Die **Studienphasen** sind Phase 2 (COVID-19) und frühe Phase 1 (SLE, Autoimmunerkrankungen). Die **Studienpopulationen** umfassen 90 (COVID-19), zwölf (SLE) und 15 (Autoimmunerkrankungen) Patient*innen. Die **Targets** dieser Studien sind NKG2D-ACE2 (COVID-19) und Anti-CD19 (SLE, Autoimmunerkrankungen). Zur **Herstellung** oder Gewinnung der NK-Zellen werden in diesen drei Studienprotokollen keine Angaben gemacht.

Diskussion

Neben T-Zellen wird die CAR-basierte Immuntherapie inzwischen bei einer Vielzahl an weiteren Zelltypen des Immunsystems untersucht. Die identifizierten Zellen umfassen unter anderem CAR-DNT, CAR- $\gamma\delta$ -T, CAR-Tregs, CAR-B, CAR-Makrophagen/Monozyten, CAR-NK, CAR-NK/T, CAR-iNKT, CAR-CIK, CAR-DC und CAR-TILs. Zu den möglichen genannten Vorteilen von CAR-NK-Zellen gegenüber CAR-T-Zellen zählen verminderte Graft-versus-Host-Reaktionen und die Möglichkeit von allogenen „off the shelf“-Therapien.

Da die autologe CAR-T-Zelltherapie zeitaufwändig und kostenintensiv ist, könnte mit der allogenen CAR-NK-Zelltherapie (oder einer anderen allogenen CAR-basierten Immuntherapie) eine Therapiemöglichkeit geschaffen werden, welche bereits im Voraus zubereitet und den Erkrankten frühzeitig verabreicht werden könnte. In einigen Studienprotokollen wird festgehalten, dass die Gewinnung der NK-Zellen aus Nabelschnurblut erfolgt.

Die American Society of Hematology (ASH) verleiht jährlich die „E. Donnell Thomas Lecture and Prize“ Auszeichnung, für bedeutende Entdeckungen auf dem Gebiet der Hämatologie. Die zuletzt vergebene Auszeichnung (Juni 2023) ging an Forschung zur Optimierung von Zelltherapien, insbesondere die Verwendung von CAR-NK-Zellen mit genetischer Veränderung von natürlichen Killerzellen aus Nabelschnurblut [23]. Diese Auszeichnung unterstreicht das mögliche Potenzial und die damit verbundenen Hoffnungen dieses therapeutischen Ansatzes.

In Bezug auf die Einsatzgebiete fällt auf, dass die Indikationen eine breite Palette von Malignomen umfassen. Vorwiegend werden CAR-NK-Zellen für bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes untersucht. Im Vergleich zu den Indikationen, für welche die CAR-T-Zelltherapie bereits zugelassen ist, gibt es im Studienregister zur CAR-NK-Zelltherapie auch solide Tumore und nicht-onkologische Erkrankungen.

Verglichen mit CAR-T-Zellen befinden sich CAR-NK-Zellen jedoch noch in einem frühen Entwicklungsstadium. Aktuell sind über 1600 Studien zu CAR-T-Zellen im Studienregister registriert. Im Vergleich dazu sind 59 Studien zu CAR-NK-Zellen registriert (davon 32 in der Patient*innenrekrutierung und zwei mit Studienstatus „abgeschlossen“). Der Großteil der laufenden Studien zu CAR-NK-Zellen wird in China (n=38) durchgeführt, gefolgt von den USA (n=9). In Deutschland und im Iran läuft aktuell je eine Studie. Bei sechs der Studien aus dem Studienregister zu CAR-NK-Zellen wurde kein Standort angegeben.

Zu den beschriebenen Nachteilen der CAR-NK-Zellen im Vergleich zu CAR-T-Zellen zählt deren kürzere Lebensdauer im Blut. Damit ist die Dauer der therapeutischen Wirkung eingeschränkt. Außerdem gibt es im Vergleich zu CAR-T-Zellen weniger Langzeitdaten über ihre klinische Wirksamkeit und Sicherheit.

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit bestehen darin, dass keine systematische Analyse oder kritische Bewertung der publizierten Studien durchgeführt wurde. Die für diesen Bericht durchgeführten Literatursuchen sind limitiert, da für CAR-NK-Zellen (im Gegensatz zu CAR-T-Zellen) noch keine MeSH-Terms (Medical Subject Headings) vorliegen. Innerhalb der bereits publizierten Studien wurden nur jene analysiert, welche im Abstract explizit

CAR-basierter Ansatz bei einer Vielzahl an Immunzellen untersucht

frühzeitige Verabreichung durch allogene CAR-NK-Zellen postuliert

ASH-Fachgesellschaft: CAR-NK-Zellen aus Nabelschnurblut zu bedeutsamer Entdeckung ausgezeichnet

auch häufigere Indikationen/ Malignome untersucht

CAR-NK-Zellen: 59 Studien registriert, vorwiegend in China und USA

Nachteile: kürzere Lebensdauer der NK-Zellen; weniger Langzeitdaten

Limitationen

eine Studienphase erwähnten. Dadurch ist nicht auszuschließen, dass weitere möglicherweise relevante Literatur nicht gesichtet wurde.

Schlussfolgerung

**CAR-NK-Zellen in
frühem
Entwicklungsstadium
für Wirksamkeit und
Sicherheit: weitere
Studien notwendig**

Insgesamt zeigen die vorliegenden Daten, dass die CAR-NK-Zelltherapie eine weitere Ergänzung und Alternative zur CAR-T-Zelltherapie darstellen könnte. Weitere Ergebnisse aus laufenden Studien sind abzuwarten, um fundierte Aussagen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit treffen zu können. Grundsätzlich sind dazu randomisierte, kontrollierte Studien mit ausreichend langem Follow-up und großen Studienpopulationen wünschenswert.

2 Anhang

Literatursauswahl

Insgesamt standen 76 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2-1 dargestellt:

**Aus 76 Referenzen:
59 für die Analyse
ausgewählt**

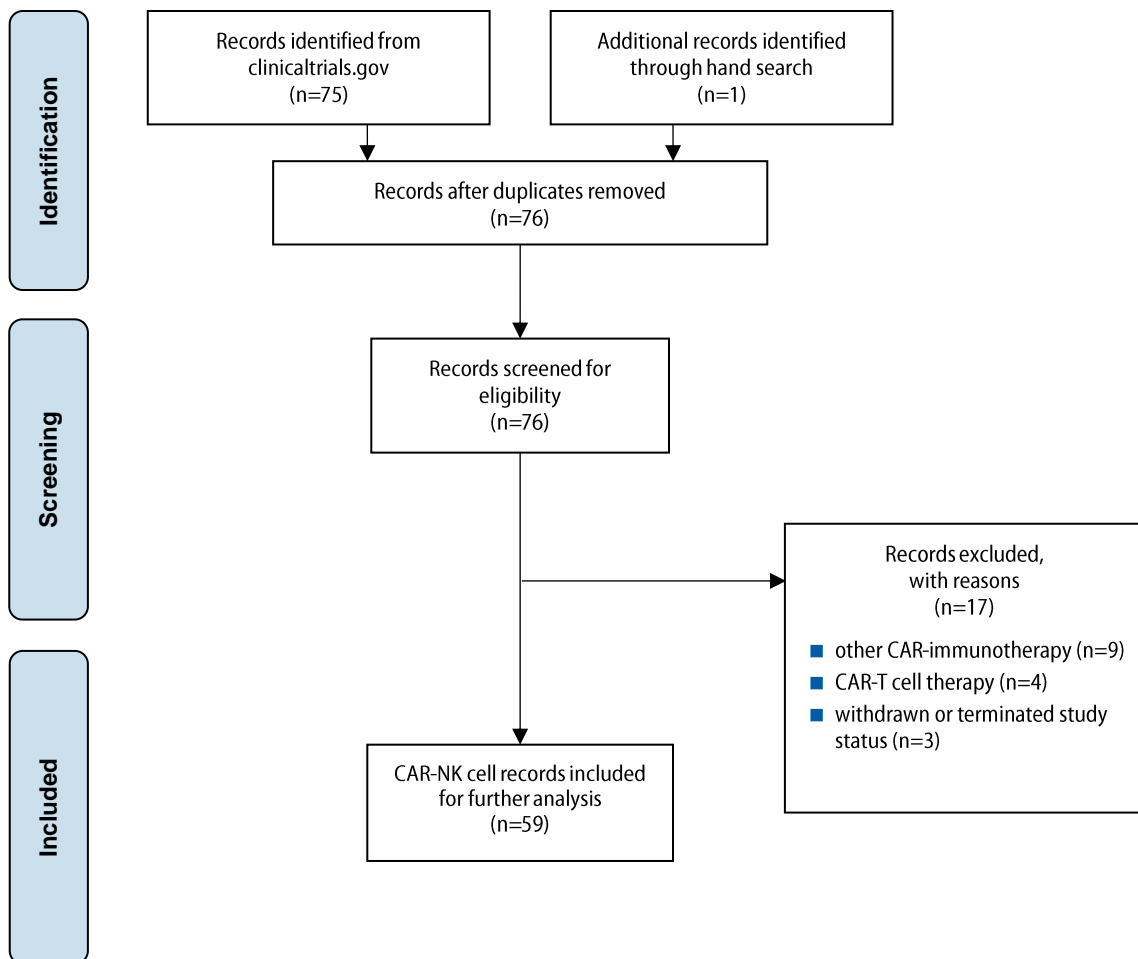


Abbildung 2-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagramm)

Suchstrategie

Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 27, 2024>

Search Strategy:

1	exp Receptors, Chimeric Antigen/ (4981)
2	chimeric antigen* receptor*.mp. (11113)
3	exp Receptors, Antigen, T-Cell/ (47693)
4	(chimeric antigen* adj2 T cell*).mp. (4472)
5	CAR-T cell*.mp. (9339)
6	CAR?T cell*.mp. (180)
7	3 or 4 or 5 or 6 (53859)
8	2 not 7 (1234)
9	1 or 8 (6215)
10	exp Killer Cells, Natural/ (48598)
11	natural killer.mp. (53880)
12	10 or 11 (73142)
13	9 and 12 (736)
14	(CAR* adj5 natural killer*).mp. (637)
15	(Chimeric antigen* receptor* adj5 NK*).mp. (345)
16	CAR-NK*.mp. (564)
17	CAR?NK*.mp. (9)
18	14 or 15 or 16 or 17 (1225)
19	13 or 14 (1232)
20	7 and 18 (535)
21	19 not 20 (869)
22	19 not 21 (363)
23	13 or 22 (820)
24	limit 23 to (english or german) (806)
25	remove duplicates from 24 (803)

03.04.2024

The Cochrane Library

Search Name: CAR-NK Zelltherapie

Last Saved: 03/04/2024 17:11:35

Comment: RJ 030424

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Receptors, Chimeric Antigen] explode all trees
#2	(chimeric) (Word variations have been searched)
#3	(#1 OR #2)
#4	MeSH descriptor: [Killer Cells, Natural] explode all trees
#5	("natural killer")
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6
#8	(CAR? NEAR killer*)
#9	(CAR? NEAR "NK cell") (Word variations have been searched)
#10	(CAR-NK*) (Word variations have been searched)
#11	(CAR?NK*) (Word variations have been searched)
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	English:la
#14	German:la
#15	#13 OR #14
#16	#12 AND #15
#17	(clinicaltrials OR trialsearch OR ANZCTR OR ensaiosclinicos OR Actrn OR chicttr OR cris OR ctri OR registroclinico OR clinicaltrialsregister OR DRKS OR IRCT OR Isrctn OR rctportal OR JapicCTI OR JMACCT OR jrct OR JPRN OR Nct OR UMIN OR trialregister OR PACTR OR R.B.R.OR REPEC OR SLCTR OR Tcr)
#18	#16 NOT #17

59 Hits

Epistemonikos

Full query: (title:(CAR-NK OR "CAR NK" OR ((CAR OR chimeric) AND "natural killer")) OR abstract:(CAR-NK OR "CAR NK" OR ((CAR OR chimeric) AND "natural killer")))

145 Hits

03.04.2024

HTA (INAHTA)

Suchstrategie Studienregister

ClinicalTrials.gov (Expert search)

Datum der Suche: 20.03.2024

Suchstrategie:

AREA[InterventionSearch] CAR NK

75 trials identified

Laufende Studien

Tabelle 2-1: Laufende Studien zur CAR-NK Immuntherapie bei onkologischen Erkrankungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (ICD10:C81-C96)

Type of CAR-NK	Indication	NCT Number	Title	Status	Phases	Enrollment	Completion Date	Location
Anti-CD19	Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	NCT05563545	Anti-CD19 CAR-Engineered NK Cells in the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	Completed	Phase 1	2	25.11.2022	China
Anti-CD22	Relapsed and Refractory B Cell Lymphoma	NCT03692767	Study of Anti-CD22 CAR NK Cells in Relapsed and Refractory B Cell Lymphoma	Unknown status	Early Phase 1	9	01.11.2021	no location data
Anti-CD19	Relapsed and Refractory B Cell Lymphoma	NCT03690310	Study of Anti-CD19 CAR NK Cells in Relapsed and Refractory B Cell Lymphoma	Unknown status	Early Phase 1	9	01.11.2021	no location data
Anti-CD19	R/R Non-Hodgkin Lymphoma.	NCT04639739	Anti-CD19 CAR NK Cell Therapy for R/R Non-Hodgkin Lymphoma.	Unknown status	Early Phase 1	9	01.12.2023	China
Anti-BCMA	Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT06242249	Anti-BCMA CAR-NK Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Not yet recruiting	Phase 1 Phase 2	10	30.06.2026	Iran
Anti-CD19/CD22	Relapsed and Refractory B Cell Lymphoma	NCT03824964	Study of Anti-CD19/CD22 CAR NK Cells in Relapsed and Refractory B Cell Lymphoma	Unknown status	Early Phase 1	10	01.01.2021	no location data
Anti-CD19	Prior to Stem Cell Transplant, CD19 Positive Leukemia and Lymphoma	NCT02892695	PCAR-119 Bridge Immunotherapy Prior to Stem Cell Transplant in Treating Patients With CD19 Positive Leukemia and Lymphoma	Unknown status	Phase 1 Phase 2	10	01.09.2019	China
Allogenic CD-19	Acute Lymphoblastic Leukemia B-cell Lymphoma Chronic Lymphocytic Leukemia	NCT05739227	Safety and Efficacy of Allogenic CD19-CAR-NK Cells in Treatment of r/r B-cell Hematologic Malignancies	Recruiting	Early Phase 1	12	01.05.2025	China

Anti-CD19	Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	NCT05673447	The Study of Anti-CD19 CAR NK Cells in the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	Recruiting	Early Phase 1	12	30.12.2024	China
Allogenic CD123	Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia	NCT05574608	Allogenic CD123-CAR-NK Cells in the Treatment of Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia	Recruiting	Early Phase 1	12	30.10.2024	China
targeted CD19	r/r B-cell Malignancies	NCT05645601	CAR-NK Targeted CD19 for r/r B-cell Malignancies	Recruiting	Phase 1	12	30.12.2024	China
CD123	R/R acute myeloid leukemia	NCT06201247	Off-the-shelf CD123 CAR-NK for R/R AML	Recruiting	Early Phase 1	12	30.06.2025	China
Anti-CD19	Relapsed/Refractory B-cell Malignancies	NCT05410041	Anti-CD19 CAR-Engineered NK Cells in the Treatment of Relapsed/Refractory B-cell Malignancies	Recruiting	Phase 1	15	01.05.2024	China
Human BCMA-targeted	R/R MM or PCL	NCT06045091	To Evaluate the Safety and Efficacy of Human BCMA Targeted CAR-NK Cells Injection for Subjects With R/R MM or PCL	Recruiting	Early Phase 1	18	30.09.2027	China
Anti-CD33/CLL1	acute myeloid leukemia	NCT05215015	Study of Anti-CD33/CLL1 CAR-NK in Acute Myeloid Leukemia	Unknown status	Early Phase 1	18	30.11.2022	China
BCMA	multiple myeloma	NCT05652530	Clinical Study of the Safety and Efficacy of BCMA CAR-NK	Recruiting	Early Phase 1	19	30.11.2023	China
Adoptive BCMA	relapse/refractory multiple myeloma	NCT03940833	Clinical Research of Adoptive BCMA CAR-NK Cells on Relapse/Refractory MM	Unknown status	Phase 1 Phase 2	20	01.05.2022	China
CLL-1	Relapsed/Refractory AML	NCT06307054	CLL-1 CAR-NK Cells for Relapsed/Refractory AML	Recruiting	Phase 1	24	15.03.2027	China
targeting CLL1	Acute Myeloid Leukemia	NCT06027853	Natural Killer(NK) Cell Therapy Targeting CLL1 in Acute Myeloid Leukemia	Recruiting	Phase 1	24	31.08.2026	China
HLA Haploidentical targeting CD19	Refractory/Relapsed B-cell NHL	NCT04887012	Clinical Study of HLA Haploidentical CAR-NK Cells Targeting CD19 in the Treatment of Refractory/Relapsed B-cell NHL	Recruiting	Phase 1	25	01.05.2024	China
Anti-BCMA	Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT05008536	Anti-BCMA CAR-NK Cell Therapy for the Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Unknown status	Early Phase 1	27	01.09.2023	China

Anti-CD33	Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia	NCT05008575	Anti-CD33 CAR NK Cells in the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia	Unknown status	Phase 1	27	01.12.2023	China
Cord Blood Derived Anti-CD19	B Lymphoid Malignancies	NCT04796675	Cord Blood Derived Anti-CD19 CAR-Engineered NK Cells for B Lymphoid Malignancies	Unknown status	Phase 1	27	10.03.2024	China
modified AT19 Cells for CD19+	Relapsed/Refractory Hematological Malignancies	NCT04796688	Universal Chimeric Antigen Receptor-modified AT19 Cells for CD19+ Relapsed/Refractory Hematological Malignancies	Unknown status	Phase 1	27	10.03.2024	China
NKG2D	r/rAML	NCT05734898	NKG2D CAR-NK & r/rAML	Recruiting	Not Applicable	30	01.09.2024	China
CD19-targeted UCAR-NK	B Cell Hematologic Malignancies	NCT05654038	A Study of Universal CD19-Targeted UCAR-NK Cells Combined With HSCT for B Cell Hematologic Malignancies	Recruiting	Phase 1 Phase 2	30	31.12.2024	China
CD123-targeted	Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm	NCT06006403	Safety and Efficacy of CD123-targeted CAR-NK for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm	Recruiting	Phase 1 Phase 2	36	31.08.2026	China
Umbilical & Cord Blood Derived	B Lymphoid Malignancies	NCT03056339	Umbilical & Cord Blood (CB) Derived CAR-Engineered NK Cells for B Lymphoid Malignancies	Completed	Phase 1 Phase 2	44	06.03.2023	United States
Cord Blood-derived targeting CD19	Refractory/Relapsed B-cell NHL	NCT05472558	Clinical Study of Cord Blood-derived CAR-NK Cells Targeting CD19 in the Treatment of Refractory/Relapsed B-cell NHL	Recruiting	Phase 1	48	10.09.2025	China
Cord Blood-derived targeting CD19/CD70	Refractory/Relapsed B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	NCT05842707	Study of Cord Blood-derived CAR NK Cells Targeting CD19/CD70 in Refractory/Relapsed B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	Recruiting	Phase 1 Phase 2	48	18.01.2029	China

Cord Blood-derived targeting CD19/CD70	Refractory/Relapsed B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	NCT05667155	Clinical Study of Cord Blood-derived CAR NK Cells Targeting CD19/CD70 in Refractory/Relapsed B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	Recruiting	Phase 1	48	30.12.2025	China
CD5 CAR Engineered IL15- Transduced Cord Blood-Derived	Relapsed/Refractory Hematological Malignances	NCT05110742	Phase I/II Study of CD5 CAR Engineered IL15-Transduced Cord Blood-Derived NK Cells in Conjunction With Lymphodepleting Chemotherapy for the Management of Relapsed/Refractory Hematological Malignances	Not yet recruiting	Phase 1 Phase 2	48	30.12.2027	United States
Intravenous Allogeneic	AML or MDS	NCT04623944	NKX101, Intravenous Allogeneic CAR NK Cells, in Adults With AML or MDS	Recruiting	Phase 1	90	01.07.2039	United States
CAR.70- Engineered IL15- transduced Cord Blood-derived	Relapse/Refractory Hematological Malignances	NCT05092451	Phase I/II Study of CAR.70- Engineered IL15-transduced Cord Blood-derived NK Cells in Conjunction With Lymphodepleting Chemotherapy for the Management of Relapse/Refractory Hematological Malignances	Recruiting	Phase 1 Phase 2	94	31.08.2026	United States
CD33/CLL1 dual	Acute Myeloid Leukemia	NCT05987696	Natural Killer(NK) Cell Therapy in Acute Myeloid Leukemia	Not yet recruiting	Phase 1	102	31.08.2026	China
Intravenous Allogeneic	B-cell Cancers	NCT05020678	NKX019, Intravenous Allogeneic Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cells (CAR NK), in Adults With B-cell Cancers	Recruiting	Phase 1	150	01.12.2038	United States
FT576 (Allogenic CAR NK cells with BCMA expression)	multiple myeloma	NCT05182073	FT576 in Subjects With Multiple Myeloma	Recruiting	Phase 1	168	01.02.2040	United States

Tabelle 2-2: Laufende Studien zur CAR-NK-Immuntherapie bei onkologischen Erkrankungen an genau bezeichneten Lokalisationen (ICD10:C00-C75)

Type of CAR-NK	Indication	NCT Number	Title	Status	Phases	Enrollment	Completion Date	Location
NKG2D	Refractory Metastatic Colorectal Cancer	NCT05213195	NKG2D CAR-NK Cell Therapy in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer	Recruiting	Phase 1	38	30.06.2025	China
NKG2D CAR-NK92	Solid Tumors	NCT05528341	NKG2D-CAR-NK92 Cells Immunotherapy for Solid Tumors	Recruiting	Phase 1	20	01.11.2025	China
NKG2D	ovarian cancer	NCT05776355	NKG2D CAR-NK & Ovarian Cancer	Recruiting	Not Applicable	18	01.09.2024	China
Anti-5T4	advanced solid tumors	NCT05194709	Study of Anti-5T4 CAR-NK Cell Therapy in Advanced Solid Tumors	Unknown status	Early Phase 1	40	30.12.2022	China
Anti-Mesothelin	epithelial ovarian cancer	NCT03692637	Study of Anti-Mesothelin Car NK Cells in Epithelial Ovarian Cancer	Unknown status	Early Phase 1	30	01.11.2021	no location data
ROBO1 Specific	solid tumors	NCT03940820	Clinical Research of ROBO1 Specific CAR-NK Cells on Patients With Solid Tumors	Unknown status	Phase 1 Phase 2	20	01.05.2022	China
DLL3	extensive stage small cell lung cancer	NCT05507593	Study of DLL3-CAR-NK Cells in the Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer	Recruiting	Phase 1	18	01.07.2023	China
NKG2D-Ligand Targeted	metastatic solid tumors	NCT03415100	Pilot Study of NKG2D-Ligand Targeted CAR-NK Cells in Patients With Metastatic Solid Tumours	Unknown status	Phase 1	30	01.12.2019	China
CLDN6/GPC3/Mesothelin/AXL	advanced solid tumors	NCT05410717	CLDN6/GPC3/Mesothelin/AXL-CAR-NK Cell Therapy for Advanced Solid Tumors	Recruiting	Phase 1	200	31.05.2034	China
n.r.	Advanced Hepatocellular Carcinoma	NCT05845502	Single-arm, Open-label Clinical Study of SZ003 in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma	Not yet recruiting	Not Applicable	12	04.05.2025	no location data
n.r.	Ovarian Epithelial Carcinoma	NCT05856643	Single-arm, Open-label Clinical Study of SZ011 in the Treatment of Ovarian Epithelial Carcinoma	Not yet recruiting	Early Phase 1	12	30.12.2025	no location data
n.r.	Advanced Triple Negative Breast Cancer	NCT05686720	Single-arm, Open-label Clinical Study of SZ011 in the Treatment of Advanced Triple Negative Breast Cancer	Not yet recruiting	Early Phase 1	12	01.06.2024	China
ROBO1 Specific BiCAR	pancreatic cancer	NCT03941457	Clinical Research of ROBO1 Specific BiCAR-NK Cells on Patients With Pancreatic Cancer	Unknown status	Phase 1 Phase 2	9	01.05.2022	China

irradiated PD-L1	Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer	Recruiting	Phase 2	55	31.12.2025	United States
TROP2 CAR Engineered IL15-transduced Cord Blood-derived	Platinum Resistant Ovarian Cancer, Mesonephric-like Adenocarcinoma, and Pancreatic Cancer	NCT05922930	Study of TROP2 CAR Engineered IL15-transduced Cord Blood-derived NK Cells Delivered Intraperitoneally for the Management of Platinum Resistant Ovarian Cancer, Mesonephric-like Adenocarcinoma, and Pancreatic Cancer	Recruiting	Phase 1 Phase 2	51	01.07.2028	United States
Anti-PSMA	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	NCT03692663	Study of Anti-PSMA CAR NK Cell (TABP EIC) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Recruiting	Early Phase 1	9	01.06.2024	China
TROP2 CAR Engineered IL15-transduced Cord Blood-derived	Advanced Solid Tumors	NCT06066424	Phase 1 Dose Escalation and Expansion Study of TROP2 CAR Engineered IL15-transduced Cord Blood-derived NK Cells in Patients With Advanced Solid Tumors (TROPIKANA)	Recruiting	Phase 1	54	30.04.2040	United States
CAR.70-engineered IL15-transduced Cord Blood-derived	Advanced Renal Cell Carcinoma, Mesothelioma and Osteosarcoma	NCT05703854	Study of CAR.70-engineered IL15-transduced Cord Blood-derived NK Cells in Conjunction With Lymphodepleting Chemotherapy for the Management of Advanced Renal Cell Carcinoma, Mesothelioma and Osteosarcoma	Recruiting	Phase 1 Phase 2	50	30.09.2027	United States
(NK-92/5.28.z Cells)	Patients With Recurrent HER2-positive Glioblastoma	NCT03383978	Intracranial Injection of NK-92/5.28.z Cells in Combination With Intravenous Ezabenlimab in Patients With Recurrent HER2-positive Glioblastoma (CAR2BRAIN)	Unknown status	Phase 1	42	30.06.2026	Germany

Tabelle 2-3: Laufende Studien zur CAR-NK-Immuntherapie bei nicht-onkologischen Erkrankungen

Type of CAR-NK	Indication	NCT Number	Title	Status	Phases	Enrollment	Completion Date	Location
NKG2D-ACE2	COVID-19	NCT04324996	A Phase I/II Study of Universal Off-the-shelf NKG2D-ACE2 CAR-NK Cells for Therapy of COVID-19	Unknown status	Phase 1 Phase 2	90	31.08.2022	China
Anti-CD19	Systemic Lupus Erythematosus	NCT06010472	An Exploratory Clinical Study of Anti-CD19 CAR NK Cells in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus	Recruiting	Early Phase 1	12	25.08.2025	China
CD19	Relapsed/Refractory B-cell Related Autoimmune Diseases	NCT06318533	A Clinical Study of CD19 CAR NK Cells for the Treatment of Relapsed/Refractory B-cell Related Autoimmune Diseases	Recruiting	Early Phase 1	15	13.03.2026	China

3 Literatur

- [1] Amboss GmbH. CAR-T-Zell-Therapie. 2022 [cited 11.04.2024]. Available from: <https://blog.amboss.com/de/car-t-zell-therapie>.
- [2] Panhuber A., Titieni-Schuhmann A., Goetz G. and Wild C. CAR-T Zelltherapie: Kontrastierung der Zulassungsstudien mit Daten aus Versorgungsstudien. HTA-Projektbericht 146.: 2022 [cited 11.04.2024]. Available from: <https://eprints.aihta.at/1415>.
- [3] Sehic O. and Wild C. CAR-T-Zell-Therapien in Entwicklung - Update 2022, AIHTA Policy Brief Nr.: 006a/ 1. Update.: 2022 [cited 11.04.2024]. Available from: <https://eprints.aihta.at/1368/>.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel. 2023 [cited 30.04.2024]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6402/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ciltacabtagene%20autoleucel-D-919.pdf.
- [5] Pschyrembel Online. Cluster of Differentiation (CD). 2024 [cited 24.04.2024]. Available from: <https://www.pschyrembel.de/Cluster%20of%20Differentiation/AOU6N>.
- [6] Chen Y. J., Abila B. and Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? [Review]. *Cancers*. 2023;15(3):663.
- [7] Ouzzani M., Hammady H., Fedorowicz Z. and Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):210. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
- [8] Xiao X., Liu H., Qiu X., Chen P., Li X., Wang D., et al. CD19-CAR-DNT cells (RJMty19) in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma: a phase 1, first-in-human study. *eClinicalMedicine*. 2024;70. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102516.
- [9] Qin V. M., D’Souza C., Neeson P. J. and Zhu J. J. Chimeric Antigen Receptor beyond CAR-T Cells. *Cancers*. 2021;13(3):404.
- [10] Requejo Cier C. J., Valentini N. and Lamarche C. Unlocking the potential of Tregs: innovations in CAR technology. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2023;10.
- [11] Chen Y., Yu Z., Tan X., Jiang H., Xu Z., Fang Y., et al. CAR-macrophage: A new immunotherapy candidate against solid tumors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;139:111605. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111605>.
- [12] Yang B., Wang X., Wei X. and Ma J. Development of a novel HER2-CAR monocyte cell therapy with controllable proliferation and enhanced anti-tumor efficacy. *Chin Med J (Engl)*. 2024. Epub 20240119. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002944.
- [13] Liu W. N., So W. Y., Harden S. L., Fong S. Y., Wong M. X. Y., Tan W. W. S., et al. Successful targeting of PD-1/PD-L1 with chimeric antigen receptor-natural killer cells and nivolumab in a humanized mouse cancer model. *Science Advances*. 8(47):eadd1187. DOI: 10.1126/sciadv.add1187.
- [14] Hadiloo K., Tahmasebi S. and Esmaeilzadeh A. CAR-NKT cell therapy: a new promising paradigm of cancer immunotherapy. *Cancer Cell International*. 2023;23(1):86. DOI: 10.1186/s12935-023-02923-9.
- [15] Liu Y., Wang G., Chai D., Dang Y., Zheng J. and Li H. iNKT: A new avenue for CAR-based cancer immunotherapy. *Translational Oncology*. 2022;17:101342. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101342>.
- [16] Rotiroti M. C., Buracchi C., Arcangeli S., Galimberti S., Valsecchi M. G., Perriello V. M., et al. Targeting CD33 in Chemoresistant AML Patient-Derived Xenografts by CAR-CIK Cells Modified with an Improved SB Transposon System. *Mol Ther*. 2020;28(9):1974-1986. Epub 20200530. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.05.021.
- [17] Forsberg E. M. V., Riise R., Saellström S., Karlsson J., Alsén S., Bucher V., et al. Treatment with Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor Tumor-Infiltrating Lymphocytes (CAR-TILs) Is Safe and Associated with Antitumor Efficacy in Mice and Companion Dogs. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3). Epub 20230120. DOI: 10.3390/cancers15030648.

- [18] Albinger N., Hartmann J. and Ullrich E. Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany. [Review]. *Gene Therapy* 28(9):513-527, 2021 09. 2021;1(9):513-527.
- [19] Michels A., Hartmann J. and Buchholz C. J. Chimäre Antigenrezeptoren (CARs) in der Onkologie: eine Übersicht zu klinischer Anwendung und neuen Entwicklungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2020;63(11):1331-1340. DOI: 10.1007/s00103-020-03222-8.
- [20] Liu E., Tong Y., Dotti G., Shaim H., Savoldo B., Mukherjee M., et al. Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia* 32(2):520-531, 2018 02. 2018;1(2):520-531.
- [21] Laskowski T. J., Biederstadt A. and Rezvani K. Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy. [Review]. *Nature Reviews Cancer* 22(10):557-575, 2022 10 , , , US , Non-PHS Ca. 2022;1(10):557-575.
- [22] Liu E., Marin D., Banerjee P., Macapinlac H. A., Thompson P., Basar R., et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med*. 2020;382(6):545-553. Epub 2020/02/06. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607.
- [23] American Society of Hematology. E. Donnall Thomas Lecture and Prize Recipients. 2024 [cited 25.04.2024]. Available from: <https://www.hematology.org/awards/honorific/donnall-thomas-lecture-prize-recipients>.