

Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen

Stand 30.08.2024_V1

In vielen Fällen beantragen Kliniken, auch bei zulassungskonformer Anwendung und vereinbartem NUB-Entgelt, vor geplanter stationärer CAR-T-Zell-Behandlung eine Leistungszusage der GKV mit Bestätigung der medizinischen Notwendigkeit der CAR-T-Zell-Therapie. Da es sich durchweg um Pat. mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen handelt, darf die notwendige Therapie durch die Begutachtung nicht verzögert werden (siehe auch Hinweise zu „unaufschiebbaren“ Leistungen).

Diese Hinweise sollen dazu beitragen, Gutachter/innen des Medizinischen Dienstes zu ermöglichen, die Begutachtung kurzfristig abschließen zu können. Zudem besteht auch die Möglichkeit schwierige Fälle mit dem ärztlichen Team des KC Onkologie zu beraten. In diesem Fall bitten wir um Kontaktaufnahme per E-Mail an **infokco@md-nordrhein.de** und bitten alle Unterlagen anzuhängen.

Für die behandelnden Kolleginnen und Kollegen in den Kliniken wird durch diese Hinweise der Begutachtungsprozess im Medizinischen Dienst transparent. Abschnitt 9 enthält eine Liste mit allen für die Begutachtung benötigten Unterlagen. Wenn diese bei Antragstellung dem Medizinischen Dienst vollständig zur Verfügung gestellt werden, beschleunigt das die Begutachtung erheblich. Diese Hinweise ermöglichen den behandelnden Kolleginnen und Kollegen in den CAR-T-Zell-Zentren eine recht genaue Einschätzung, in welchen Fällen auch nach Bewertung des Medizinischen Dienstes die Indikation zur CAR-T-Zell-Therapie unstrittig ist, so dass häufig das „Risiko“ einer nachgelagerten Prüfung kalkulierbar ist. Wir verbinden damit die Hoffnung, dass zunehmend auf Vorab-Anträge für eine Zusage der Leistung für CAR-T-Zell-Anwendungen verzichtet wird.

Wir danken dem Vorstand der DAG-HSZT, der GLA, der GMMG, der GMALL-Studienleitung und der PASZT der GPOH für die Möglichkeit zahlreiche Aspekte der Behandlung mit CAR-T-Zellen intensiv diskutieren zu können. In vielen, wenn auch nicht allen Fällen konnten übereinstimmende Bewertungen erreicht werden. Das vorliegende Dokument gibt ausschließlich die Sichtweise des KC Onkologie wieder; abweichende Bewertungen von DAG-HSZT und den genannten Studiengruppen wurden nicht sämtlich berücksichtigt.

Falls Angaben in diesen Hinweisen nicht zutreffen sollten oder überholt sind, sind wir im KC Onkologie für eine entsprechende Mitteilung, am besten per Email sehr dankbar: **infokco@md-nordrhein.de**

Kompetenz-Centrum Onkologie
der Medizinischen Dienste

Leiter
Prof. Dr. med. Axel Heyll

stellvertretende Leiterin
Dr. med. Barbara Zimmer MPH, MA

Postanschrift
Medizinischer Dienst Nordrhein
Postfach 10 37 44
40028 Düsseldorf

Besucheranschrift
Medizinischer Dienst Nordrhein
Berliner Allee 52
40212 Düsseldorf

Telefon 0211 1382-451, -452, -459, -298
Telefax 0211 1382-461

infokco@md-nordrhein.de
www.kkonkologie.de

Datum:
05.09.2024

Ansprechpartner/-in:
Prof. Dr. Axel Heyll

Aufgrund der Zulassung neuer CAR-T-Zell-Präparate bzw. der Zulassungserweiterung bereits zugelassener CAR-T-Zell-Präparate und der ständigen Zunahme des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns werden diese Hinweise jährlich aktualisiert und auf unserer Homepage veröffentlicht: www.kconkologie.de.

Relevante inhaltliche Ergänzungen im Vergleich zur Vorversion von 2023:

- Nach entsprechender Auskunft des PEI wurden HIV+ DLBCL als zugelassen für Axi-cel eingeordnet.
- Durch Zulassung bispezifischer Antikörperpräparate, bislang für DLBCL, FL und MM, noch nicht für MCL, ergeben sich neue therapeutische Optionen, zum Bridging (sofern anderes Zielepitop als nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie) und für Pat., die für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht geeignet sind. Wichtig erscheint uns, die Therapiestrategie mit Myelom-Pat. frühzeitig abzusprechen, da andere BCMA-gerichtete Medikamente vor CAR-T-Zell-Gabe vermieden werden sollten.
- Bendamustin sollte nicht bei Pat. gegeben werden, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind. Die Datenlage dazu hat sich konsolidiert und es gibt eine entsprechende Empfehlung im CAR-T-Zell-Handbuch der EBMT.
- Der CAR-HEMATOTOX-Index wurde als Instrument zur Abschätzung der Prognose bei CAR-T-Zell-Therapie mehrfach für verschiedene Indikationen (DLBCL, MM) validiert und von EBMT und EHA als prognostisch relevant anerkannt.
- Aufgrund des zunehmenden Nachweises einer Hepatitis E-Infektion bei Pat. mit hämatologischen Neoplasien, sollte auch diese Infektion vor CAR-T-Zell-Gabe ausgeschlossen werden. Gleiches gilt für serologisch CMV- oder EBV-positive Pat., bei denen eine Reaktivierung mittels PCR auszuschließen ist.
- Angefügt wurde ein Abschnitt zur supportiven Therapie, der sich eng an die Empfehlungen von EBMT und EHA anlehnt.

Hinweis in eigener Sache: Ab 01.09.2024 wird Frau Dr. med. Barbara Zimmer MPH, MA die Leitung des KC Onkologie übernehmen, so dass ab dann alle Anfragen an die Leitung des KC Onkologie an sie zu richten sind.

Mit freundlichen Grüßen aus Düsseldorf



Prof. Dr. med. Axel Heyll
Leiter des KC Onkologie
Facharzt für Innere Medizin
Hämatologie und Internistische Onkologie
Sozialmedizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einführung und „unaufschiebbare Leistungen“	7
2 Prüfung der Grundvoraussetzungen für eine CAR-T-Zell-Behandlung durch den Medizinischen Dienst	7
2.1 Zuständigkeit des Medizinischen Dienstes.....	7
2.2 RMP-Qualifikation.....	7
2.3 Strukturmerkmale entsprechend den Anforderungen des G-BA.....	8
2.4 Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz (an den Hochschulkliniken meist als „Leukämie- und Lymphomboard“ bezeichnet).....	8
2.5 Aufklärung für CAR-T-Zell-Behandlungen.....	9
2.6 Aktuell zugelassene CAR-T-Präparate (Stand 11.07.2024, Abfrage auf der EMA-Homepage).....	11
3 Zugelassene Indikationen	12
3.1 ALL (akute lymphatische Leukämie)	12
3.1.1 Zulassungsstatus, CD19-Expression und Zulassungsstudien	12
3.1.2 Relevante Prognosefaktoren	13
3.1.2.1 Tumorlast.....	13
3.1.2.2 Vorbehandlung mit Blinatumomab	14
3.1.3 Rezidierte/Refraktäre ALL bei Kindern (bis 17 Jahren) - Stellenwert der CAR-T-Zellen.....	15
3.1.4 ALL bei Erwachsenen mit Rezidiv nach allogener SCT – Stellenwert der CAR-T-Zell-Therapie	17
3.1.5 ALL bei erwachsenen Patienten ohne Vorbehandlung mit allogener SCT - Stellenwert der CAR-T-Zell-Therapie	20
3.1.6 Notwendigkeit der Konsolidierung mit allogener SCT nach CAR-T-Zell-Therapie wegen ALL (alle Altersgruppen)	21
3.2 Großzellige B-Zell-Lymphome (meist DLBCL)	22
3.2.1 Zugelassene Unterformen des DLBCL	22
3.2.2 Anwendung ab der 3. Therapielinie, LDH, Bridgingtherapie.....	24
3.2.3 Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten.....	26
3.2.4 Gabe von Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel in der Zweitlinie nach Versagen von R-CHO(E)P oder frühem Rezidiv	28
3.2.5 Autologe Stammzelltransplantation (autologe SCT) in der Zweitlinie als Alternative zu CAR-T-Zellen bei spätem Rezidiv und Vergleich der Toxizität CAR-T-Zellen versus Standardtherapie mit autologer SCT	30
3.2.6 Ältere Pat. mit r/r DLBCL mit reduziertem AZ (nach ECOG > 1) oder anderen Risikofaktoren für eine CAR-T-Zell-Therapie.....	32
3.2.7 Allogene Stammzelltransplantation als alternative Therapieoption	34
3.2.8 Vorbehandlung mit Bendamustin	35
3.2.9 Nachweis der CD19-Expression bei Lymphomen	36
3.2.10 Abgrenzung der Therapielinien	36
3.2.11 Ansprechen auf Bridgingtherapie und Relevanz für eine zulassungskonforme CAR-T-Gabe	37
3.3 Lymphome bei Immundefizienz / Immundysregulation (Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation) u. a. HIV+ DLBCL	37
3.4 Mantelzell-Lymphom (MCL)	40

3.4.1	Zulassung	40
3.4.2	Vorbehandlung mit Bendamustin	40
3.4.3	Standards in der Erstlinientherapie und Zeitpunkt der CAR-T-Zell-Gabe	41
3.4.4	Prognosefaktoren, Bridgingtherapie,	43
3.4.5	Autologe und allogene SCT als Alternativen	44
3.5	Folikuläres Lymphom (FL)	45
3.5.1	Zugelassene Präparate, Zulassungsstudien und Preise	45
3.5.2	Vorbehandlung mit Bendamustin	46
3.5.3	Prognosefaktoren, Bridgingtherapie und Option für nicht für CAR-T-Zellen geeignete Pat.	47
3.5.4	Autologe Stammzelltransplantation (SCT) als alternative Therapieoption.....	48
3.5.5	Allogene Stammzelltransplantation (SCT)	50
3.6	Multiples Myelom.....	50
3.6.1	Zulassungsstatus	50
3.6.2	Prognosefaktoren	51
3.6.2.1	Prognosefaktoren bei Ide-cel	51
3.6.2.2	Prognosefaktoren bei Cilta-cel	52
3.6.3	Optionen zur Bridgingtherapie	52
3.6.4	Vergleich Ide-cel vs. Cilta-cel in den Phase 2-Studien bei weit fortgeschrittenem Myelom	53
3.6.5	Bispezifische Antikörper als Alternative zu CAR-T-Zellen.....	54
3.6.6	Phase 3-Studien für Ide-cel und Cilta-cel.....	54
3.6.7	Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten	55
3.6.8	Autologe und allogene SCT als Alternativen	57
4	Nicht zugelassene Indikationen	58
4.1	Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems (PCNSL).....	58
4.2	Burkitt-Lymphom.....	59
4.3	Richter-Syndrom (auch Richter-Transformation genannt)	60
4.3.1	Zulassungsstatus der CAR-T-Zell-Präparate.....	60
4.3.2	Daten zur CAR-T-Zell-Therapie	60
4.3.3	Daten zur allogenen und autologen Stammzelltransplantation	61
4.3.4	Ambulante Therapieprotokolle mit neuen Medikamenten.....	63
4.3.5	Entwicklung einer Therapiestrategie.....	63
4.4	Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder (PTLD)	64
4.5	Marginal-Zonen-Lymphom (MZL).....	65
4.6	Plasmazelleukämie (PCL)	67
5	CAR-T-Zell-Gabe bei Rezidiv nach allogener SCT.....	67
6	Bedeutung eines sekundären ZNS-Befalls und eines anderen extramedullären Befalls	69
7	Wiederholung der Behandlung mit CAR-T.....	71
7.1	Retherapie mit CAR-T-Zellen bei der ALL	71
7.2	Retherapie mit CAR-T-Zellen bei großzelligen B-Zell-Lymphomen, insbesondere DLBCL	71
7.3.	Retherapie mit CAR-T-Zellen beim multiplen Myelom	72
7.4	Ableitung für die sozialmedizinische Empfehlung.....	73
8	Eignung der Patientin oder des Patienten für eine CAR-T-Therapie	73

8.1	Ein- und Ausschlusskriterien in den Zulassungsstudien	73
8.2	Klinischer Zustand, Blutbild und Funktion von Herz, Lunge, ZNS, Niere und Leber....	75
8.2.1	Allgemeinzustand	75
8.2.1.1	Prognostische Relevanz	75
8.2.1.2	Alternative Therapieoptionen für Pat. mit reduziertem AZ	76
8.2.2	Blutbildwerte, CAR-HEMATOTOX-Index und Lymphozyten vor Leukapherese	76
8.2.3	Herzfunktion	78
8.2.4	Lungenfunktion.....	78
8.2.5	ZNS-Funktion	79
8.2.6	Nierenfunktion.....	80
8.2.7	Leberfunktion, Gerinnung	82
8.3	Ausschluss von Infektionen	82
9	Supportive Therapie nach CAR-T-Zell-Gabe	83
9.1	Hämatopoetische Wachstumsfaktoren.....	84
9.2	Immunglobuline.....	85
9.3	Prophylaktische Gabe von Antiinfektiva	85
10	Notwendige Unterlagen für den Medizinischen Dienst.....	86
11	2.6Erstellung des Gutachtens und sozialmedizinische Empfehlung an die GKV	88

Abkürzungsverzeichnis

ADC = („antibody drug conjugate“) Antikörper verbunden mit einem zytotoxischen Medikament

Axi-cel = Axicabtagen ciloleucel

ART = antiretrovirale Therapie bei HIV-Infektion

AZ = Allgemeinzustand

Brexu-cel = Brexucabtagen autoleucel

BTK = Bruton Tyrosin Kinase

CR = („complete remission“) komplette Remission

Cilta-cel = Ciltacabtagen autoleucel

DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

EFS = („event free survival“) ereignisfreies Überleben

FL = folliculäres Lymphom

G-SCF = Granulozyten Kolonie stimulierender Faktor

Ide-cel = Idecabtagen vicleucel

Liso-cel = Lisocabtagen maraleucel

MCL = Mantelzell-Lymphom

MM = multiples Myelom

NRM = („non relapse mortality“) nicht-Rezidiv-bedingte Sterblichkeit, entspricht weitgehend TRM

OS = („overall survival“) Gesamtüberleben

Pat.= Patientinnen und Patienten

PFS = („progression free survival“) progressionsfreies Überleben

POD24 = Progress innerhalb von 24 Monaten nach Erstlinientherapie

PR = („partial remission“), partielle Remission

r-r = rezidiert – refraktär

RFS = („relapse free survival“) Rezidivfreies Überleben

SCT = Stammzelltransplantation

Tisa-cel = Tisagenlecleucel

TRA = Thrombopoetin Rezeptor Agonisten

TRM = („treatment related mortality“) behandlungsbedingte Sterblichkeit

1 Einführung und „unaufschiebbare Leistungen“

Der Medizinische Dienst erhält seit Zulassung der ersten CAR-T-Zell-Präparate in zunehmender Anzahl von der GKV Aufträge zur Vorabbegutachtung geplanter stationärer Behandlungen mit CAR-T-Zellen. Geprüft werden sollen u. a. die zulassungskonforme Anwendung der CAR-T-Zellen, die medizinische Notwendigkeit der Behandlung, auch vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen und die Eignung der Pat. für diese Behandlung. Mit der Beantragung der Begutachtung durch die Kliniken, der Beauftragung des Medizinischen Dienstes durch die GKV und der Begutachtung durch den Medizinischen Dienst ist ein relevanter Zeitbedarf verbunden. Auch wenn sich der Medizinische Dienst bemüht, angesichts der Eilbedürftigkeit vieler dieser Fälle nicht die vom Gesetzgeber eingeräumte Frist von 3 Wochen auszunutzen, ist nicht auszuschließen, dass in Einzelfällen eine nach medizinischer Bewertung dringliche Behandlung kritisch verzögert wird.

In einem Urteil hat das BSG auf Besonderheiten bei „*unaufschiebbaren*“ Leistungen hingewiesen (B1 KR 14/14 R vom 8. 9. 2015). Wenn durch ein Aufschieben der Leistung der Behandlungserfolg gefährdet ist und es deshalb zeitlich nicht möglich ist, die Entscheidung der Krankenkasse abzuwarten, sind Kliniken verpflichtet, die Behandlung unverzüglich durchzuführen. Bei CAR-T-Zell-Behandlungen liegt die Verantwortung für einen rechtzeitigen Behandlungsbeginn somit allein bei der Klinik. Es steht der GKV frei, in diesen Fällen den Medizinischen Dienst mit einer nachgelagerten Prüfung zu beauftragen.

2 Prüfung der Grundvoraussetzungen für eine CAR-T-Zell-Behandlung durch den Medizinischen Dienst

2.1 Zuständigkeit des Medizinischen Dienstes

Bei Vorab-Begutachtung von Anträgen auf Leistung für eine stationäre CAR-T-Zell-Behandlung ist immer der Medizinische Dienst zuständig, in dessen Region die behandelnde Klinik liegt.¹ Dies hat entscheidende Vorteile für die Begutachtung:

- Zuständige/r Gutachter/in des Medizinischen Dienstes und behandelnde/r Ärztin/Arzt kennen ihre Ansprechpartner/innen in den Kliniken Ihrer Region und können durch direkte Kontaktaufnahme offene Fragen zum medizinischen Sachverhalt kurzfristig klären. Bewährt hat sich nach Erfahrungen des KC Onkologie der datenschutzkonforme Austausch von Dokumenten mit Sozialdaten per verschlüsselter E-Mail-Verbindung.
- Für Vorab-Prüfung und ggf. anschließende nachgelagerte Prüfung ist derselbe Medizinische Dienst verantwortlich, so dass widersprüchliche Gutachtenempfehlungen an die GKV vermieden werden.

2.2 RMP-Qualifikation

Die Kliniken müssen – wie gesetzlich vorgeschrieben – für die Anwendung kommerzieller CAR-T-Zell-Präparate vom Hersteller RMP („risk management plan“) qualifiziert sein. Bei Tisagenlecleucel (Kymriah) muss unterschieden werden für welche Klinik (Kinderklinik oder Medizinische Klinik) und damit für welche Altersgruppe die RMP-Qualifizierung gilt (Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 17 Jahren oder Erwachsene oder beide).

Die Hersteller bestätigen gegenüber den Kliniken schriftlich die RMP-Qualifikation, so dass diese von der Klinik nachgewiesen werden kann. Außerdem melden die Hersteller in der Regel neue RMP-Qualifikationen an das KC Onkologie, so dass auch von uns dazu Informationen angefordert werden können.

¹ Vereinbarung über „Spezialpräparate“ mit der SEG 6

Bei Behandlungen von Kliniken, die nicht RMP-qualifiziert sind, besteht keine Grundlage für einen Leistungsanspruch gegenüber der GKV. Allerdings darf der Hersteller diese Kliniken auch nicht beliefern, so dass entsprechende Fallkonstellationen nicht eintreten dürften.

2.3 Strukturmerkmale entsprechend den Anforderungen des G-BA

Das Ergebnis der Qualitätskontrollen nach G-BA-Richtlinie (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, ATMP-QS-RL mit Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien nach § 136a Absatz 5 SGB V)² bleibt vertraulich. Nur den Landesverbänden der GKV liegen die Prüfergebnisse vor. Bei Prüfaufträgen zu einzelnen CAR-T-Zell-Behandlungen ist es für die Gutachterinnen und Gutachter des Medizinischen Dienstes deshalb nicht möglich, zu prüfen, ob eine Klinik die Qualitätskontrolle bestanden hat.

Wir empfehlen deshalb, in den Gutachten die GKV darauf hinzuweisen, dass die beantragte Behandlung mit CAR-T-Zellen voraussetzt, dass die Klinik die Prüfung durch den Medizinischen Dienst entsprechend MD-QS-RL bestanden hat und diese Voraussetzung nur durch die GKV durch Rücksprache mit den GKV-Landesverbänden überprüft werden kann. Falls der Gutachterin oder dem Gutachter, z. B. durch persönliche Teilnahme an der Qualitätsprüfung, bekannt ist, dass die Klinik die Qualitätskontrolle bestanden hat, halten wir diesen Hinweis für verzichtbar.

2.4 Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz (an den Hochschulkliniken meist als „Leukämie- und Lymphomboard“ bezeichnet)

Die besonderen Anforderungen des G-BA zur Behandlung mit CAR-T-Zellen sind in Anlage I der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL vom 4. November 2021 festgelegt³.

Voraussetzung für eine Behandlung mit CAR-T-Zellen ist demnach immer der Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz, in der Regel eines Leukämie- und Lymphomboards. Im Protokoll der Sitzung des Leukämie- und Lymphomboards sind *„die Behandlungsempfehlungen der Tumorkonferenz nachvollziehbar zu begründen“*. Um überprüfen zu können, ob die Vorgaben des G-BA erfüllt wurden, sind folgende Angaben notwendig:

- Datum der Beratungen,
- Liste der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte mit Angaben zur Facharztqualifikation,
- Darstellung des Krankheitsverlaufs und der Behandlung,
- Angaben zur Eignung der/s Pat. für CAR-T,
- Auflistung und Bewertung der verfügbaren Therapiealternativen und
- Begründung weshalb CAR-T-Zellen im Vergleich zu anderen, ggf. in Betracht kommenden Therapiealternativen wie z. B. bispezifische Antikörper, autologe oder allogene SCT bevorzugt empfohlen werden.

Der G-BA fordert, dass Fachärztinnen und Fachärzte mindestens folgender Disziplinen vertreten sind:

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Pat. im Alter bis zu 17 Jahren Kinder-Hämatologie und – Onkologie, mit mindestens 2-jähriger Berufserfahrung an einer Klinik, die über umfangreiche Erfahrung in der Therapie von Pat. mit ALL (Pädiater und Internisten), großzelligen B-Zell-Lymphomen (nur Internisten) und multiplen Myelomen (nur Internisten) und in allogener (Pädiater und Internisten) und autologer (nur Internisten) Stammzelltransplantation verfügt (genaue Zahlen siehe G-BA ATMP-QS-RL)
- Diagnostische Radiologie.

² <https://www.g-ba.de/richtlinien/122/>

³ <https://www.g-ba.de/beschluesse/5121/>

- Strahlentherapie („sofern angezeigt“, nach unserer Bewertung ist Beteiligung der Strahlentherapie bei Lymphomen und Myelomen regelhaft geboten, da sich die Frage, ob Radiatio eine Option ist, häufig stellt, nicht hingegen bei der ALL, wo das eher selten vorkommt, wie z. B. ZNS-Bestrahlung)
- Pathologie („sofern angezeigt“) ist regelhaft verzichtbar. **Aber:** Der histopathologische Befund bei Lymphomen sollte vor der Besprechung im Leukämie- und Lymphomboard validiert worden sein, im Idealfall durch ein Lymphom-Pathologie Referenzzentrum, mindestens aber durch die Pathologie des CAR-T-Zell-Zentrums. Nach Auskunft der DAG-HSZT ist auch bei Anwesenheit einer qualifizierten Pathologin oder eines Pathologen die Validierung externer Befunde während der Besprechung im Tumorboard nicht möglich und aufgrund der Vielzahl der Tumorboards ist eine Teilnahme der Pathologie häufig terminlich nicht möglich.

Das Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz ist bei Anträgen auf Zusage der Leistung für eine geplante CAR-T-Zell-Therapie vorzulegen.

2.5 Aufklärung für CAR-T-Zell-Behandlungen

Wenn Pat. nicht die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie erfüllen und bei Ihnen ein erhöhtes Risiko bei CAR-T-Therapie deshalb nicht auszuschließen ist, sind sie detailliert über die sich daraus ergebenden erhöhten individuellen Risiken aufzuklären. Dazu genügt nicht die Unterschrift unter einem Formular mit einer „Standardaufklärung“.

Unabhängig davon, welche Behandlung empfohlen oder durchgeführt wird, sind die Patientin oder der Patient bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch die Sorgeberechtigten im Einzelfall über verfügbare alternative Therapieoptionen aufzuklären und für jede Therapiealternative sind möglichst detailliert die Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Remission und für mit der Behandlung verbundene Risiken zu benennen. Ihr oder ihm ist detailliert zu erläutern, weshalb trotz verfügbarer Therapiealternativen die CAR-T-Gabe bevorzugt empfohlen wird. Ein Aufklärungsformular ist nicht ausreichend, sondern sollte um die genannten Angaben zur individuellen Situation im Einzelfall ergänzt werden.

Bei Verfügbarkeit mehrerer zugelassener CAR-T-Zell-Präparate soll begründet werden, weshalb das empfohlene Präparat zur CAR-T-Zell-Therapie ausgewählt wurde. Wenn die Studiendaten relevante Differenzen im Hinblick auf Nutzen und Risiken anzeigen, ist die/er Pat. darüber detailliert aufzuklären. Dies gilt im Hinblick auf Unterschiede im Risiko für vital bedrohliche oder letale Toxizität⁴, als auch im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer längerfristigen Remission (z. B. Ide-cel versus Cilta-cel).

Die Aufklärung sollte schriftlich dokumentiert und von der/m Pat. mit Angabe des Datums unterzeichnet werden. In der Regel wird man sich als Behandler/in in einem kontinuierlichen Gesprächsprozess mit der/m Pat. befinden. Es ist nicht sinnvoll, Aufklärung und Einholung des Einverständnisses bereits Monate im Voraus vorzunehmen, da sich der klinische Zustand der/s Patientin/en erheblich verändern kann und wichtige, prognostisch relevante Faktoren, wie z. B. Ansprechen auf Bridgingtherapie noch nicht absehbar sind. Eine initiale Aufklärung sollte vor Reservierung eines Apheresetermins und Produktionslots erfolgen. Bei großem zeitlichen Abstand von dem Start der Lymphodepletion oder dem Auftreten schwerwiegender, nicht vorhersehbarer Komplikationen, wie z. B. eine akute Infektion, ist ein erneutes Aufklärungsgespräch in zeitlicher Nähe zur geplanten CAR-T-Zell-Therapie sinnvoll. Die Aufklärung ist andererseits so rechtzeitig vorzunehmen, dass die/er Pat. ausreichend Zeit hat, ihre oder seine Entscheidung abzuwägen. Als Mindestfrist vor planbaren Eingriffen gilt ein Tag.⁵

⁴ Cordas dos Santos DM et al.: A systematic review and metaanalysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. Nature Med doi.org/10.1038/s4191-024-03084-6

⁵ <https://www.aerzteblatt.de/archiv/188244/Aufklaerungspflicht-Teil-1-Rechtssicherheit-fuer-Aerzte-und-Patienten>

Es ist deshalb auch nicht sinnvoll, das Aufklärungsprotokoll bereits bei Anträgen auf Leistung für eine geplante stationäre CAR-T-Zell-Therapie zu prüfen. Die sachgerechte Aufklärung kann, sofern von der GKV gewünscht, nachgelagert geprüft werden.

2.6 Aktuell zugelassene CAR-T-Präparate (Stand 11.07.2024, Abfrage auf der EMA-Homepage)

CAR-T-Präparat	Handelsname	Zugelassenes Anwendungsgebiet
Axicabtagen ciloleucel „Axi-cel“	Yescarta	<ol style="list-style-type: none"> DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist Rezidiertes / refraktäres DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien Rezidiertes / refraktäres FL nach 3 oder mehr Linien systemischer Therapie
Brexucabtagen autoleucel „Brexu-cel“	Tecartus	<ol style="list-style-type: none"> Rezidiertes / refraktäres MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen Rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL bei Erwachsenen im Alter von 26 Jahren oder darüber
Ciltacabtagen autoleucel „Cilta-cel“	Carvykti	Rezidiertes / refraktäres MM nach mindestens einer Vortherapie, die einen Immunmodulator und einen Proteasominhibitor enthalten haben, mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie und refraktär auf Lenalidomid
Idecabtagen vicleucel „Ide-cel“	Abecma	Rezidiertes / refraktäres MM nach mindestens 2 Vortherapien, die einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper enthalten haben und mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie
Lisocabtagen maraleucel „Liso-cel“	Breyanzi	<ol style="list-style-type: none"> DLBCL, HGBL, PMBCL und FL 3B, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Refraktäres / rezidiertes DLBCL, PMBCL und FL Grad 3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie
Tisagenleucel „Tisa-cel“	Kymriah	<ol style="list-style-type: none"> Refraktäre oder rezidierte B-Zell-ALL mit Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv bis zum Alter von 25 Jahren Rezidiertes / refraktäres DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie Rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Altersbeschränkungen: Bis auf Tisagenleucel bei ALL sind alle Präparate nur für erwachsene Pat. zugelassen.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie, BTK: Bruton-Tyrosinkinase, DLBCL: diffus großzelliges B-Zell Lymphom, FL: Follikuläres Lymphom, HGBL: „high grade B-cell lymphoma“ (aggressives bzw. großzelliges B-Zell-Lymphom). MCL: Mantelzell-Lymphom, MM: multiples Myelom, PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom

3 Zugelassene Indikationen

3.1 ALL (akute lymphatische Leukämie)

3.1.1 Zulassungsstatus, CD19-Expression und Zulassungsstudien

Zugelassen sind Tisagenlecleucel (Kymriah) bis zum Alter von 25 Jahren und Brexucabtagen autoleucel (Tecartus) im Alter ab 26 Jahren für akute lymphatische B-Zell-Leukämie (ALL). Dazu gehören nicht eine Richtertransformation bei CLL oder ein Blastenschub bei einer myeloproliferativen Erkrankung. Es handelt sich um eigenständige Erkrankungen mit anderen Diagnosekodes.

Im Protokoll der Zulassungsstudie von Tisa-cel musste bei rezidivierter ALL innerhalb der 3 letzten Monate vor Studieneinschluss die CD19-Expression nachgewiesen worden sein. In der Zulassungsstudie von Brexucel war in allen Knochenmarkproben die CD19-Expression bestätigt worden. Auch wenn in der Fachinformation im zugelassenen Anwendungsgebiet nur die Zugehörigkeit zur B-Zell-Linie erwähnt wird, wird das CAR-T-Zell-Präparat auch in der Fachinformation als „CD19 gerichtet“ bezeichnet. Vor Behandlung mit CAR-T ist nach unserer Bewertung deshalb immer die CD19-Expression auf der Oberfläche der leukämischen Blasten, in der Regel mittels FACS (Durchflusszytometrie) nachzuweisen. Andernfalls würden wir einen zulassungskonformen Einsatz nicht bestätigen.

Laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Tisa-cel muss die ALL entweder refraktär sein (unabhängig von der Therapielinie) oder ein Rezidiv nach Transplantation bestehen oder es muss ein zweites oder späteres Rezidiv vorliegen. Refraktär bedeutet, dass durch eine protokollgemäße systemische Therapie ein ausreichendes Ansprechen nicht erreicht wurde, also eine hämatologische CR oder CRI verfehlt wurde.

Die Auswertung der ELIANA-Studie zur Gabe von Tisa-cel bei Pat. im Alter bis 25 Jahre (Altersmedian 11, 3-24 Jahre Rezidiv nach allogener SCT 61%, vorherige Therapielinien Median 3, primär refraktär) nach einer medianen Nachbeobachtung von 38,8 Monaten zeigte eine CR/CRI-Rate von 81%, ein medianes EFS von 24 Monaten und das medianes OS war noch nicht erreicht.⁶⁷ Die EFS-Rate nach 3 Jahren lag bei 52% und die OS-Rate nach 3 Jahren bei 63%. Später als 18 Monate traten weniger Rezidive auf, wenngleich ein eindeutiges Plateau noch nicht erkennbar ist. CRS Grad 3/4 trat bei 46%, „Encephalopathie“ Grad 3 bei 5% und Neutrozytopenie Grad 3/4 bei 9% auf.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Brexu-cel ist etwas weiter gefasst. Gefordert wird eine refraktäre (wie bei Tisa-cel) oder rezidierte (unabhängig von der Therapielinie) B-Linien ALL, so dass demnach das CAR-T-Zell-Präparat zulassungskonform bereits bei Rezidiv nach der ersten Therapielinie eingesetzt werden könnte. Allerdings war in der Zulassungsstudie von Brexu-cel für die Zweitlinientherapie Einschlusskriterien ein Frührezidiv innerhalb von 12 Monaten oder primäre Refraktärität. Die übrigen Einschlusskriterien (refraktär oder rezidiert nach 2 Therapielinien oder nach allogener SCT) waren identisch, so dass die einzige Differenz zu Tisa-cel in den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie das Frührezidiv in der Erstlinie nach 12 Monaten war. Ein Rezidiv später als 12 Monate in der Erstlinie entspricht bei Brexu-cel dem zugelassenen Anwendungsgebiet, obwohl Pat. mit diesem Merkmal nicht in die Zulassungsstudie eingeschlossen worden waren.

⁶ Laetsch TW, Maude S L, Rives S et al.: Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. J Clin Oncol 41 (9): 1664–1669, 2023 (doi: 10.1200/JCO.22.00642) (PMID: 36399695)

⁷ Maude SL et al.: Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378:439-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866

Die Auswertung der ZUMA-3-Studie zur Gabe von Brexu-cel bei Pat. im Alter ab 26 Jahren (Altersmedian 47 Jahre Rezidiv nach allogener SCT 38%, ≥ 2 Therapielinien 83%, primär refraktär 27%, 1.Rezidiv < 12 Monate 32%) nach einer medianen Nachbeobachtung von 26,8 Monaten zeigte eine CR-Rate von 73%, ein medianes RFS von 11,6 Monaten und ein medianes OS von 26 Monaten.⁸ Die RFS-Rate nach 2 Jahren lag bei ca. 35%. Später als 18 Monate traten nur noch wenige Rezidive auf. CRS Grad 3/4 trat bei 23%, neurologische Toxizität Grad 3/4 bei 19% und Neutrozytopenie Grad 3/4 bei 28% auf.

3.1.2 Relevante Prognosefaktoren

3.1.2.1 Tumorlast

Studien bei erwachsenen Pat. belegen, dass die Tumorlast vor CAR-T-Zell-Gabe ein signifikanter Prognosefaktor ist. Park JH et al. veröffentlichten die Ergebnisse einer Phase 1-Studie mit 53 erwachsenen Pat., die wegen rezidivierter / refraktärer ALL mit einem CD19-gerichteten CAR-T-Zell-Präparat am Memorial Sloan Kettering Cancer Center behandelt worden waren. Das mediane Alter lag bei 44 Jahren (23 – 74 Jahre). Günstige Behandlungsergebnisse wurden nur erreicht, wenn der Blastenanteil vor CAR-T-Gabe $< 5\%$ betrug (n=20, ereignisfreies Überleben nach 3 Jahren ca. 35%). Bei einem Blastenanteil $> 5\%$ lag die Rate für ereignisfreies Überleben nach 2 Jahren $< 10\%$ (n=31, p=0,01).⁹

Die ZUMA-3-Studie zu Brexu-cel (KTE-X19) bei erwachsenen ALL-Pat. (medianes Alter 46 Jahre) zeigte einen Zusammenhang zwischen der CR-Rate nach CAR-T-Gabe und dem medullären Blastenanteil bei Aufnahme in die Studie (CR-Rate bei Blastenanteil bis 75% = ca. 80% bis 90%, CR-Rate bei Blasten $> 75\%$ = 42%).¹⁰ Nur bei Erreichen einer CR kann in der Regel eine längerfristige Remission erwartet werden. Auf dem ASCO 2022 wurde eine weitere Auswertung der ZUMA-3-Studie bei einer medianen Nachbeobachtung von 26,8 Monaten vorgestellt.¹¹ Dabei zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen CR-Rate bzw. Überlebensraten und medullärem Blastenanteil vor CAR-T-Gabe (Blastenanteil im Knochenmark $> 25\%$ bis $\leq 50\%$, $> 50\%$ bis $\leq 75\%$ und $> 75\%$, CR/CRi-Rate 83%, 86% bzw. 57%, 2-Jahres-Überlebensrate 58%, 55% bzw. 37%). Bei einem medullären Blastenanteil $> 75\%$ ist Brexu-cel deutlich weniger wirksam, so dass durch eine geeignete medikamentöse Therapie der Blastenanteil unter diese Schwelle gedrückt werden sollte.

Zhang X et al. untersuchten ein chinesisches Kollektiv von 254 ALL-Pat., die in 5 Studien mit CD19-gerichteten CAR-T behandelt worden waren. Das Alter reichte von 1- 61 Jahren (43% 15 – 61 Jahre). Der Blastenanteil im Knochenmark vor CAR-T-Gabe war prädiktiv für die CR-Rate (Blasten $> 20\%$ CR-Rate 79%, Blasten $< 20\%$ CR-Rate 97%, p $< 0,001$).¹²

Eine Metaanalyse, in die 2.134 Pat. aller Altersgruppen eingeschlossen worden waren, die wegen r-r ALL mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen behandelt worden waren, bestätigte erneut den Stellenwert der Tumorlast.

⁸ Minnema MC, Yin X, Davi R et al.: Outcomes of patients aged ≥ 26 years with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and historical trials. *Leuk Lymphoma* [Epub 2024 May 24]: 1–10, 2024 (doi: 10.1080/10428194.2024.2353877) (PMID: **38785408**)

⁹ Park JH, Rivière I, Gonen M et al.: Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378 (5): 449–459, 2018 (doi: 10.1056/NEJMoa1709919) (PMID: **29385376**)

¹⁰ Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO et al.: KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 398 (10299): 491–502, 2021 (doi: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8) (PMID: **34097852**)

¹¹ https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7010

¹² Zhang X, Yang J, Li J et al.: Factors associated with treatment response to CD19 CAR-T therapy among a large cohort of B cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 71 (3): 689–703, 2022 (doi: 10.1007/s00262-021-03009-z) (PMID: **34365516**)

Lag der Blastenanteil im Knochenmark < 5%, zeigte sich in der Multivarianzanalyse ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu einem höheren Blastenanteil für die Endpunkte OS (HR 0,56, p=0,001) und EFS (HR 0,72, p=0,001).¹³

Eine Auswertung von 81 Pat. mit r-r ALL im Alter bis zu 25 Jahren, die an deutschen Kliniken mit Tisa-cel behandelt worden waren, bestätigte ebenfalls den prognostischen Stellenwert der Tumorlast.¹⁴ Lag der Blastenanteil im Knochenmark < 5%, lagen EFS und OS nach 2 Jahren bei 55,4% bzw. 59,1% im Vergleich zu 29,6% bzw. 46,3% bei einem höheren Blastenanteil (p=0,049 bzw. p=0,105). Weiterhin war bei Rezidiv nach allogener SCT der zeitliche Abstand prognostisch relevant. Betrug das Intervall zwischen allogener SCT und Rezidiv < 6 Monate, lag die Rate für EFS bzw. OS nach 2 Jahren bei 18,4% bzw. 16,0% und bei einem längeren Intervall bei 55,5% bzw. 74,8% (p<0,001 bzw. p<0,001).

In einer Auswertung von Myers RM et al. bei Kindern und Jugendlichen betrug bei einem medullären Blastenanteil < 5% das ereignisfreie Überleben nach CAR-T-Zell-Gabe bei r-r ALL nach 5 Jahren ca. 60% im Vergleich zu ca. 20% bei einem höheren Blastenanteil (p<0,0001).¹⁵ Eine weitere US-amerikanische Registeranalyse konnte ebenfalls in einem pädiatrischen ALL-Kollektiv einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Blastenanteil im Knochenmark vor CAR-T-Gabe und ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberleben belegen.¹⁶

3.1.2.2 Vorbehandlung mit Blinatumomab

Nachdem viele Untersuchungen übereinstimmend ergeben hatten, dass eine Vorbehandlung mit dem CD19-gerichteten bispezifischen Antikörper Blinatumomab prognostisch ungünstig war, konnten Myers RM et al an einem Kollektiv mit 420 pädiatrischen ALL-Pat. zeigen, dass ein ungünstiger prognostischer Einfluss einer Vorbehandlung mit Blinatumomab nur dann besteht, wenn unter Blinatumomab eine CR nicht erreicht wurde.¹⁷ Als CAR-T-Zell-Präparat wurde bei 78% Tisa-cel eingesetzt oder ein von der Struktur her identisches, nicht kommerzielles Präparat, da die Behandlung vor Zulassung von Tisa-cel durchgeführt worden war. Wurde durch Blinatumomab eine CR erreicht, unterschied sich die Prognose Blinatumomab-vorbehandelter Pat. (n=77) nicht signifikant von der Blinatumomab-naiver Pat. (n=343). Gleichzeitig bestand ein enger Zusammenhang mit der Tumorlast. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 30,1 Monaten lagen die Raten für ereignisfreies Überleben nach 40 Monaten bei Blinatumomabversagen und großer Tumorlast (medulläre Blasten > 5%) (n=26) bei 0%, bei CR nach Blinatumomab und hoher Tumorlast (n=10) bei ca. 20%, bei Blinatumomabversagen und medullären Blasten < 5% (n=8) bei ca. 30% und bei CR nach Blinatumomab und < 5% medullären Blasten (n=33) bei ca. 50% (p<0,0001). Das Zeitintervall zwischen CAR-T-Zell-

¹³ Elsallab M, Ellithi M, Hempel S et al.: Long-term response to autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Gene Ther* [Epub 2023 Feb 7]: *Cancer Gene Ther.* 2023 Feb 7;[Epub 2023 Feb 7](). [doi: 10.1038/s41417-023, 2023 (doi: 10.1038/s41417-023-00593-3) (PMID: **36750666**)

¹⁴ Bader P, Rossig C, Hutter M et al.: CD19-CAR-T cells are an effective therapy of post-transplant relapse in B- ALL patients: Real-World Data from Germany. *Blood Adv* [Epub 2023 Jan 6]: 2023 (doi: 10.1182/bloodadvances.2022008981) (PMID: **36607834**)

¹⁵ Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM et al.: Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol* 40 (9): 932–944, 2022 (doi: 10.1200/JCO.21.01405) (PMID: **34767461**)

¹⁶ Schultz LM et al.: Disease Burden Impacts Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Commercial Tisagenlecleucel: Results from the Pediatric Real World CAR Consortium (PRWCC). Abstract No. 468, ASH 2020

¹⁷ Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM et al.: Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol* 40 (9): 932–944, 2022 (doi: 10.1200/JCO.21.01405) (PMID: **34767461**)

Therapie und letzter Blinatumomabgabe lag bei 39 bis 983 Tagen (Median 131 Tage). Fast alle Pat. hatten zwischen der Therapie mit Blinatumomab und der CAR-T-Zell-Gabe weitere Behandlungen erhalten mit Chemotherapie (n=70), allogener SCT (n=22) oder Inotuzumab Ozogamicin (n=10). Diese Daten von Myers RM et al. wurden an Kindern und Jugendlichen (medianes Alter 13 Jahre) erhoben.

Gupta VK et al. untersuchten den Einfluss der Vorbehandlung mit Blinatumomab bei nachfolgender Gabe von Brexu-cel bei erwachsenen ALL-Pat. (Altersmedian ca. 45 Jahre) mit Daten eines US-amerikanischen CAR-T-Zell-Registers.¹⁸ Verglichen wurden die Ergebnisse der Brexu-cel-Therapie von Pat., die zuvor auf Blinatumomab angesprochen hatten (B-R, n=62) mit Blinatumomab Non-Respondern (B-NR, n=26) und Blinatumomab-naiven Pat. (B-N, n=64) bei vergleichbarer Verteilung der prognostisch relevanten Merkmale in den 3 Gruppen. Die CR/CRi-Rate in den 3 Kollektiven war vergleichbar (B-R 79% vs. B-NR 84% vs. B-N 78%). Die PFS-Rate nach einem Jahr war bei B-N signifikant höher (B-R 37% vs. B-NR 30% vs. B-N 60%, $p < 0,0001$). Die OS-Rate nach einem Jahr war bei B-N und B-R signifikant höher (B-R 65% vs. B-NR 32% vs. B-N 71%, $p < 0,0001$). CD19-negative Rezidive kamen bei B-NR besonders häufig vor (29%) im Vergleich zu B-R (18%) und B-N (8%).

Übereinstimmend zeigen beide Untersuchungen, dass ALL-Pat., die auf eine Vorbehandlung mit Blinatumomab nicht angesprochen haben bei nachfolgender CD-19-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie eine ungünstigere Prognose haben. Dieser Effekt scheint allerdings bei Tisa-cel deutlich ausgeprägter zu sein als bei Brexu-cel. Bei allen Pat. mit Blinatumomab-Versagen vor CAR-T-Zell-Gabe sollte vor CAR-T-Zell-Therapie eine hämatologische CR angestrebt werden, da sonst die Wahrscheinlichkeit für ein günstiges Behandlungsergebnis bei Brexu-cel signifikant geringer ist und bei Tisa-cel gegen Null geht.

3.1.3 Rezidierte/Refraktäre ALL bei Kindern (bis 17 Jahren) - Stellenwert der CAR-T-Zellen

Für allogene SCT ist das kurative Potenzial aufgrund einer viel längeren Nachbeobachtung und einer viel größeren Zahl von publizierten Pat. deutlich besser gesichert als für CAR-T-Therapie, so dass dies die Therapie der ersten Wahl zur Konsolidierung einer CR bleibt. In dieser Altersgruppe ist auch nur in seltenen Ausnahmefällen damit zu rechnen, dass ein/e Pat. für die Behandlung mit allogener SCT nicht geeignet ist. Allerdings ist bei sehr jungen Pat. mit erheblichen Spätfolgen, insbesondere bei Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung zu rechnen. Im Alter unter 4 Jahren kommt eine Ganzkörperbestrahlung deshalb grundsätzlich nicht in Betracht, während sich die Chemokonditionierung als deutlich weniger wirksam erwiesen hat (Peters C et al., 2021).¹⁹ Besonders bei kleinen Kindern sind deshalb Nutzen und Risiken von allogener SCT und CAR-T-Zell-Gabe sorgfältig gegeneinander abzuwägen und ein Konsil der ALL-BFM- oder der ALL-REZ-BFM-GPOH-Studienleitung einzuholen und dem Medizinischen Dienst vorzulegen.

Bei Therapieversagen von Blinatumomab und CAR-T-Zell-Therapie im hämatologischen Rezidiv (Blastenanteil im Knochenmark $> 5\%$) kann ein günstiges Behandlungsergebnis nicht erwartet werden, so dass in diesen Fällen die Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie fraglich ist.

Laut Zulassung könnte Tisa-cel auch bereits bei primär refraktärer ALL eingesetzt werden. Standard wäre hier aber, die Gabe von Blinatumomab (Phase 3-geprüft und auch für Kinder zugelassen) und anschließend bei Erreichen einer CR Konsolidierung mit allogener SCT. Ohne besondere medizinische Begründung mit Konsil durch die GPOH-ALL-Studienleitung ist der Verzicht auf diese Standardtherapie zugunsten einer CAR-

¹⁸ Gupta VK et al.: Impact of Prior Response to Blinatumomab on Outcomes of Brexucabtagene Autoleucl (Brexu-cel) in Adult Patients with Relapsed or Refractory (r/r) B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): Results from the Real-World Outcomes Collaborative of CAR-T in Adult ALL (ROCCA). Abstract No. 705, ASH Meeting 2023

¹⁹ Peters C, Dalle JH, Locatelli F et al.: Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol* 39 (4): 295–307, 2021 (doi: 10.1200/JCO.20.02529) (PMID: **33332189**)

T-Zell-Gabe in der Begutachtung nicht zu akzeptieren, so lange eine (mindestens) Gleichwertigkeit nicht belegt ist.

Zusammenfassend ist die CAR-T-Zell-Therapie keine Alternative zur allogenen SCT, sondern hat einen gesicherten Stellenwert bislang nur bei einem ALL-Rezidiv nach allogener SCT. Einschlusskriterien der Zulassungsstudie waren, dass zwischen allogener SCT und CAR-T-Therapie mindestens 6 Monate liegen mussten, eine akute GvHD Grad 2-4 oder eine extensive chronische GvHD nicht bestanden und eine immunsuppressive GvHD-Medikation 4 Wochen vor CAR-T-Gabe abgesetzt worden sein musste.²⁰ Oben zitierte Publikation von Bader P et al. (Abschnitt 3.1.2.1) zu den pädiatrischen „real world data“ zu Tisa-cel bei r-r belegt, dass dieses Einschlusskriterium sinnvoll gewählt wurde, da bei einem kürzeren Intervall zwischen allogener SCT und Rezidiv die Prognose ungünstig ist. Kommen weitere ungünstige Prognosefaktoren dazu wie eine hohe Tumorlast (Blastenanteil im Knochenmark > 5%) ist zweifelhaft, ob eine Therapie mit Tisa-cel medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist. In der Fachinformation von Tisa-cel wird empfohlen, bei akuter GvHD die CAR-T-Behandlung aufzuschieben und die Leukapherese frühestens 12 Wochen nach allogener SCT durchzuführen. Wir empfehlen eine zurückhaltende bzw. negative Empfehlung an die GKV, wenn eine GvHD besteht, die noch immunsuppressiv behandelt werden muss.

Die ALL-BFM-Studiengruppe konnte an einem pädiatrischen ALL-Kollektiv nachweisen, dass bei MRD-Nachweis von $> 10^{-4}$ an Tag 60 nach allogener SCT die Rezidivwahrscheinlichkeit ca. 75% und an Tag 90 100% beträgt.²¹ Daraus ergibt sich, dass bei Verfehlen einer molekularen Remission oder einem MRD-Rezidiv nach allogener SCT eine Therapieindikation besteht, um die Entwicklung eines hämatologischen Rezidivs zu verhindern.

Bei molekularem ALL-Rezidiv (=MRD-Rezidiv) oder gemischtem Chimärismus nach allogener SCT ist das Absetzen der Immunsuppression und die Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) bei Kindern und Jugendlichen ein in der ALL-BFM-SCT-2003-Studie erfolgreich geprüfetes Behandlungskonzept, was zu vergleichbaren Überlebensraten wie bei Kindern mit anhaltendem kompletten Chimärismus ohne MRD-Rezidiv führte.²² Der Verlust des kompletten Spender-Chimärismus bzw. ein zunehmender gemischter Chimärismus oder ein MRD-Rezidiv sind gesicherte ungünstige Prognosefaktoren und wenn in dem Kollektiv der Studie von Rettinger E et al. dennoch eine vergleichbare Prognose durch DLI wie bei Pat. mit kompletten Spenderchimärismus und anhaltender molekulare Remission erreicht werden konnte, ist dies nicht anders als durch den Effekt der DLI zu erklären. Die Rate an akuter GvHD war in beiden Kollektiven vergleichbar (mit DLI akute GvHD Grad 1/2 35% und Grad 3/4 9%; ohne DLI akute GvHD Grad 1/2 48% und Grad 3/4 11%). Es gibt keinen Hinweis, dass durch zulassungsüberschreitende Gabe von CAR-T-Zellen im molekularen Rezidiv ein günstigeres Behandlungsergebnis erwartet werden kann.

Obwohl sich die Zulassung von Tisa-cel auf ein hämatologisches Rezidiv bezieht, empfehlen wir bei einem molekularen Rezidiv oder einem fehlenden Erreichen einer molekularen Remission nach allogener SCT der GKV unter folgenden Bedingungen eine positive sozialmedizinische Empfehlung für Tisa-cel zu geben, da der Behandlungserfolg der CAR-T-Zell-Therapie entscheidend von der Tumorzellmasse abhängt (siehe 3.1.2.1):

²⁰ Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al.: Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378 (5): 439–448, 2018 (doi: 10.1056/NEJMoa1709866) (PMID: **29385370**)

²¹ Rettinger E, Merker M, Salzmann-Manrique E et al.: Pre-Emptive Immunotherapy for Clearance of Molecular Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia after Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (1): 87–95, 2017 (doi: 10.1016/j.bbmt.2016.10.006) (PMID: **27742575**)

²² Rettinger E, Merker M, Salzmann-Manrique E et al.: Pre-Emptive Immunotherapy for Clearance of Molecular Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia after Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (1): 87–95, 2017 (doi: 10.1016/j.bbmt.2016.10.006) (PMID: **27742575**)

1. Die Behandlung mit Reduktion der Immunsuppression und mindestens einer Gabe von DLI ist nicht erfolgreich gewesen (MRD-Anstieg nach der 1. DLI oder Verfehlen einer MRD-Negativität nach weiteren DLI) oder es wird nachvollziehbar begründet, dass eine Behandlung mit DLI nicht möglich ist, z. B. wegen GvHD (was allerdings auch eine Kontraindikation für die CAR-T-Zell-Gabe wäre).
2. Das MRD-Rezidiv bzw. die MRD-Persistenz nach Absetzen der Immunsuppression und Gabe von DLI ist durch mindestens eine MRD-Messung mit $> 10^{-4}$ gesichert. Ist der Befund nicht eindeutig, ist eine 2. Messung notwendig.
3. Die CD19-Expression auf den Blasten sollte auch beim molekularen Rezidiv aktuell gesichert sein. Zwingend notwendig ist dies, wenn die/er Pat. im Verlauf der Vortherapie Blinatumomab (oder eine andere CD19-gerichtete Therapie) erhalten hatte. Falls es mit der FACS-Untersuchung beim molekularen Rezidiv Probleme gibt, könnte ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab auch ein älterer FACS-Befund zum Nachweis der CD19-Expression akzeptiert werden. Bei Versagen einer vorherigen Blinatumomabtherapie (Verfehlen einer CR/CRi) ist ein CD19-Verlust ein möglicher Resistenzmechanismus, so dass in diesem Fall ein Nachweis des Erhalts der CD19-Expression nach Ende der Blinatumomabtherapie unverzichtbar ist.

Wenn bereits ein hämatologisches Rezidiv nach allogener SCT eingetreten ist, kann Tisa-cel zulassungskonform eingesetzt werden. Die CD19-Expression auf den Blasten sollte durch eine FACS-Untersuchung bestätigt werden. Die Daten zur prognostischen Relevanz der Tumorlast sprechen dafür, die Induktion einer CR vor CAR-T-Gabe anzustreben, mit Chemotherapie, Inotuzumab Ozogamicin oder Blinatumomab (in Anhängigkeit von der Vortherapie). Bei Verfehlen einer hämatologischen CR/CRi und Therapieversagen (Verfehlen einer CR/CRi) von Blinatumomab ist der Nutzen einer CAR-T-Zell-Therapie aufgrund geringer Erfolgsaussichten allerdings sehr fragwürdig.

Zusätzlich zum Beschluss der interdisziplinären Tumorkonferenz ist bei Behandlung in der Pädiatrie ein schriftliches Konsil der GPOH-Studienleitung für rezidierte ALL mit Bewertung der verbleibenden Therapieoptionen und Behandlungsempfehlung vorzulegen. Dies gilt insbesondere, wenn Tisa-cel ohne Vorbehandlung mit allogener SCT eingesetzt werden soll. Durch die Studienleitung ist der Verzicht auf allogene SCT nachvollziehbar zu begründen. Eine Vereinbarung zwischen der GKV und dem Vorstand der GPOH sieht vor, dass entsprechende Konsile von den behandelnden Kliniken bei den GPOH-Studienleitungen angefordert werden können und von der GKV als zentrale Referenzleistungen der GPOH-Studiengruppen durch einen Zuschlag zum Budget der Klinik mit der Studienleitung finanziert werden.

3.1.4 ALL bei Erwachsenen mit Rezidiv nach allogener SCT – Stellenwert der CAR-T-Zell-Therapie

Autologe SCT hat nach Entscheidung des G-BA bei ALL bei Erwachsenen zur Konsolidierung einer CR keinen Stellenwert²³. Vom G-BA wurde in den Tragenden Gründen allogene SCT als etabliertes Therapiekonzept für Pat. mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung nach Remissionsinduktion (Salvagetherapie) in dieser Indikation genannt. Für allogene SCT ist das kurative Potenzial aufgrund einer viel längeren Nachbeobachtung und einer viel größeren Zahl von publizierten Pat. deutlich besser gesichert als für CAR-T-Therapie, so dass eine allogene SCT bei dafür geeigneten erwachsenen Pat. die Therapie der ersten Wahl zur Konsolidierung einer CR bleibt.

Da auch bei chemotherapierefraktärer / rezidivierender Erkrankung in der Regel mit Blinatumomab oder Inotuzumab-Ozogamicin eine Remission erreicht werden kann und für fast alle Pat. ein/e HLA-kompatible/r, ggf. auch haploidenter Spender/in gefunden werden kann, ist allogene SCT in fast allen Fällen Therapie der ersten Wahl als konsolidierende Behandlung.

²³ <https://www.g-ba.de/beschluesse/1359/>

Die GMALL konnte zeigen, dass bei fehlendem Erreichen einer molekularen CR unter Induktion (definiert als MRD-Niveau $> 10^{-4}$) die Wahrscheinlichkeit für ein hämatologisches Rezidiv nach Erreichen einer hämatologischen CR ohne Konsolidierung mit allogener SCT in der Erstlinie bei ca. 90% liegt.²⁴ Ca. 60% der Rezidive treten innerhalb eines Jahres auf, der Rest innerhalb von 3 Jahren. Bei einem Rezidiv nach allogener SCT ist die Progression der ALL deutlich schneller und der Zeitablauf dürfte ähnlich sein, wie sie von der ALL-BFM-Studiengruppe beschrieben wurde (siehe Abschnitt 3.1.3).

Aufgrund des eindeutigen Zusammenhangs zwischen Tumormasse und dem Ergebnis der CAR-T-Zell-Therapie sollte eine CAR-T-Zell-Gabe möglichst – genau wie bei Kindern - schon bei einem gesicherten molekularen Rezidiv nach allogener SCT angestrebt werden. Auch bei Erwachsenen gibt es Hinweise, dass durch Gabe von DLI bei MRD-Rezidiv nach allogener SCT die Prognose verbessert werden kann. Eine EBMT-Registeranalyse bestätigt eine hohe Ansprechrate von DLI bei MRD-Rezidiv und/oder bei gemischtem Chimärismus bei „akuten Leukämien“.²⁵ Allerdings hatten von den 318 ausgewerteten Pat. nur 22% eine ALL und es fehlt eine differenzierte Auswertung für ALL und AML. Dominiotto A et al. berichteten in einem Kongressbeitrag über 6 erwachsene ALL-Pat., die wegen eines MRD-Rezidivs nach allogener SCT DLI erhalten hatten, 4 davon überlebten krankheitsfrei (Dauer leider nicht angegeben).²⁶ Matsue K et al. berichteten über 2 Pat. mit MRD-Rezidiv einer BCR-ABL-positiven ALL nach allogener SCT, die durch DLI nach 18 bzw. 8 Monaten eine anhaltende molekulare CR aufwiesen.²⁷ Eine ausführliche Diskussion mit der GMALL-Leitgruppe für Stammzelltransplantation am 01.09.2022 hat ergeben, dass der grundsätzliche Verweis auf die Gabe von DLI bei MRD-Rezidiv nach allogener SCT problematisch ist, da die Behandlungserfolge nicht so gut gesichert sind wie bei Kindern. Zu bedenken ist außerdem das Risiko einer DLI-induzierten GvHD, durch die eine CAR T-Zelltherapie bei Versagen der DLI zeitnah nicht mehr möglich ist. Die Therapieoption der Gabe von DLI sollte aber in jedem Einzelfall geprüft werden und ein Verzicht ggf. nachvollziehbar begründet werden. Falls eine BCR-ABL-positive ALL besteht, wird bei einer MRD-Persistenz oder einem MRD-Rezidiv unter Beachtung der TKI-Vortherapie und ggf. bereits nachgewiesener Resistenzen die Gabe eines TKI empfohlen. Bei weiterer MRD-Persistenz wird ein weiterer TKI eingesetzt, sofern sich aufgrund der Anamnese und der molekularpathologischen Untersuchung noch ein sinnvoller Therapieansatz ergibt. Wenn auch nach Umstellung des TKI das MRD-Niveau $> 10^{-4}$ beträgt, sollte die Gabe von CAR-T-Zellen erwogen werden.

Hat sich bereits ein volles hämatologisches Rezidiv entwickelt, ist die Gabe einer remissionsinduzierenden Chemotherapie oder Immuntherapie mit Inotuzumab-Ozogamicin oder Blinatumomab im Rahmen der Bridgingtherapie angezeigt, um die Tumorzelllast zu verringern. Versagt einer der beiden Antikörper kann ein Therapieversuch mit dem jeweils anderen Antikörper unter Beachtung ggf. vorhandener Risiken und Kontraindikationen zu erwägen. Zu beachten ist allerdings, dass nach Gabe von Blinatumomab und Verfehlen einer CR/CRi die CAR-T-Zell-Therapie auch bei Brexu-cel weniger erfolgversprechend ist (siehe Abschnitt 3.1.2.2). Von der GMALL werden aktuell Empfehlungen für die Bridgingtherapie vor CAR-T-Zell-Gabe erarbeitet.

²⁴ Gökbüget N, Kneba M, Raff T et al.: Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 120 (9): 1868–76, 2012 (doi: 10.1182/blood-2011-09-377713) (PMID: **22442346**)

²⁵ Schmid C, Labopin M, Schaap N et al.: Long-term results and GvHD after prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 57 (2): 215–223, 2022 (doi: 10.1038/s41409-021-01515-3) (PMID: **34750562**)

²⁶ *Blood* (2004) 104 (11) : 5122., <http://doi.org/10.1182/blood.V104.11.5122.5122>

²⁷ Matsue K, Tabayashi T, Yamada K et al.: Eradication of residual bcr-abl-positive clones by inducing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 29 (1): 63–6, 2002 (doi: 10.1038/sj.bmt.1703318) (PMID: **11840146**)

In eine Studie des UK Heidelberg (NCT03676504) können erwachsene Pat. bei MRD-Persistenz oder MRD-Rezidiv eingeschlossen werden (persönlicher Mitteilung von P. Dreger am 19.08.2024, insgesamt nur noch 4 Slots offen).

Zusammenfassend würden wir die Leistung der GKV für einen Heilversuch bei Rezidiv nach allogener SCT unter den folgenden Voraussetzungen empfehlen.

Bei einem MRD-Rezidiv:

1. Die Behandlung mit Reduktion der Immunsuppression und Gabe von DLI ist nicht erfolgreich gewesen (keine MRD-Reduktion $< 10^{-4}$) oder es wird nachvollziehbar begründet, weshalb auf diese Behandlung verzichtet wird. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Datenlage zum Erfolg einer DLI-Gabe nicht so gut gesichert ist wie bei Kindern und Jugendlichen. Bei einer BCR-ABL-positiven ALL sollte auch nach Umstellung des TKI eine MRD-Persistenz ($>10^{-4}$) nachgewiesen werden.
2. Die CD19-Expression auf den Blasten sollte auch beim molekularen Rezidiv aktuell gesichert sein. Zwingend notwendig ist dies, wenn die/er Patient/in im Verlauf der Vortherapie Blinatumomab (oder eine andere CD19-gerichtete Therapie) erhalten hatte. Falls es mit der FACS-Untersuchung beim molekularen Rezidiv Probleme gibt, könnte ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab auch ein älterer FACS-Befund zum Nachweis der CD19-Expression akzeptiert werden. Bei Versagen einer vorherigen Blinatumomabtherapie (Verfehlen einer CR/CRi) ist ein CD19-Verlust ein möglicher Resistenzmechanismus, so dass in diesem Fall ein Nachweis der Erhalt der CD19-Expression nach Ende der Blinatumomabtherapie unverzichtbar ist.

Bei einem hämatologischen Rezidiv:

1. Der Blastenanteil im zellreichen Knochenmark beträgt, ggf. nach erfolgreicher Bridgingtherapie nicht mehr als ca. 75% *und* es liegt kein Blinatumomabversagen in der Anamnese vor (d.h. Verfehlen einer hämatologischen CR/CRi nach Blinatumomab) *oder* durch Bridgingtherapie kann eine hämatologische CR/CRi im Knochenmark (Blastenanteil $\leq 5\%$) erreicht werden (unabhängig vom Ansprechen auf vorherige Blinatumomabtherapie). Bei einem Blastenanteil $> 75\%$, häufig verbunden mit hohen LDH-Werten und einer Leukozytose sollte die Bestellung der CAR-T-Zellen zumindest so lange abgewartet werden, bis ein Ansprechen auf die Bridgingtherapie erkennbar ist, da die Erfolgsaussichten einer CAR-T-Zell-Therapie bei einer maximalen Tumormasse sehr limitiert sind (siehe Abschnitt 3.1.2.1). Bei Versagen einer vorherigen Blinatumomabtherapie sollte das Erreichen einer CR/CRi abgewartet werden, da andernfalls eine Langzeitremission nach CAR-T-Zell-Gabe unwahrscheinlich ist.
2. Die CD19-Expression auf den Blasten wird durch FACS-Analyse aktuell bestätigt.

Eingesetzt werden kann in dieser Altersgruppe zulassungskonform Tisa-cel (im Alter bis zu 25 Jahren) oder Brexu-cel bei älteren Pat..

Da bei einem fortgeschrittenen MRD-Rezidiv oder einem hämatologischen Rezidiv Remissionen nach Bridgingtherapie nicht sehr lange andauern und die CAR-T-Zellen deshalb möglichst schnell nach Erreichen einer Remission gegeben werden müssen, kann der Antrag auf Leistung für eine geplante CAR-T-Zell-Therapie bereits vor Einleitung der Bridgingtherapie bearbeitet werden. Es kann im Gutachten bei einem Blastenanteil im Knochenmark $> 75\%$ eine positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV gegeben werden unter der Voraussetzung, dass die Bridgingtherapie erfolgreich ist (siehe Abschnitt 10). Nach Eintritt der Remission können sofort die Leukapherese durchgeführt bzw. das Leukapheresat eingesandt und die CAR-T-Zellen bestellt werden.

3.1.5 ALL bei erwachsenen Patienten ohne Vorbehandlung mit allogener SCT - Stellenwert der CAR-T-Zell-Therapie

Vereinzelte wird die Leistung der GKV für eine CAR-T-Therapie bei Pat. im Alter > 25 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer ALL beantragt, die bislang nicht mit allogener SCT behandelt worden sind. Folgende Konstellationen sind denkbar:

1. Es ist nicht gelungen die ALL durch Chemo- oder Immuntherapie in Remission zu bringen.
2. Aufgrund von reduziertem AZ, Komorbidität oder Organinsuffizienzen kommt eine allogene SCT nicht in Betracht.

Zu 1.) Bei refraktärer Erkrankung mit hoher Tumorlast ist besonders bei Pat. dieser Altersgruppe die Prognose für eine CAR-T-Zell-Therapie ungünstig (siehe 3.1.2.1).

Zusammenfassend würden wir eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung für Brexucel nur unter folgenden Bedingungen ohne Vorbehandlung mit allogener SCT für begründet halten:

- Es ist nicht gelungen, unter Chemotherapie oder Inotuzumab-Ozogamicin eine CR zu erreichen und der Blastenanteil liegt nicht über ca. 75%. Zu Blinatumomab-Vorbehandlung siehe 3.1.2.2.
- Es besteht eine Indikation für allogene SCT nach Erreichen einer CR in der 2. oder höheren Therapielinie aber ein geeigneter Spender für eine allogene SCT, einschließlich haploidentischem Familienspender ist trotz umfangreicher und rechtzeitiger Suche nicht verfügbar.
- Die Patientin oder der Patient erfüllt die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien der ZUMA-3-Studie, die im Hinblick auf die Eignung der Pat. weitgehend denen der anderen CAR-T-Zell-Studien entsprechen (siehe auch 8.1).
- Nachweis der CD19-Expression auf den Blasten.

Falls Pat. in der Erstlinientherapie zwar eine CR/CRi erreichen, aber noch eine MRD-Persistenz besteht oder ein MRD-Rezidiv, ist dies keine Indikation für eine CAR-T-Zell-Therapie. Hier kann ab einem MRD-Niveau von 10^{-3} zulassungskonform, ab einem MRD-Niveau 10^{-4} zulassungsüberschreitend Blinatumomab eingesetzt werden. Prospektive Studien haben gezeigt, dass mit Blinatumomab in dieser Indikation bei ca. 60% der Pat. Langzeitremissionen (EFS nach 3 Jahren) auch ohne Konsolidierung mit allogener SCT erreicht werden können.²⁸ Nach Publikation der ECOG-ACRIN-E1910-Studie²⁹ ist auch bei MRD-negativen Pat. nach Konsolidierung I die Gabe von 3 Zyklen Blinatumomab mit verkürzter Chemotherapie Standard. Eine entsprechende Therapieempfehlung der GMALL ist verfügbar.

Zu 2.) Einschlusskriterien der ZUMA-3-Studie waren ein AZ nach ECOG 0-1 und weitgehend identische Einschlusskriterien für Organfunktion und Komorbidität wie unter Abschnitt 8 dargestellt.³⁰ Die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde beruhte auf einem entsprechend ausgewählten Patientenkollektiv. Reduzierter AZ, relevante Komorbidität oder Organinsuffizienzen sind ungünstige Prognosefaktoren sowohl für eine CAR-T-Zell-Therapie als auch eine allogene SCT. Wir empfehlen deshalb, Pat., die die Einschlusskriterien für die ZUMA-3-Studie nicht erfüllen, wenn immer möglich in laufende klinische Studien mit ausreichend erprobten CAR-T-Zell-Produkten einzuschließen. Alternativ ist auch der Einsatz von Blinatumomab zu prüfen (siehe oben).

²⁸ Jabbour EJ et al.: Blinatumomab Is Associated with Favorable Outcomes in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia and Positive Measurable Residual Disease at a Threshold of 10^{-4} and Higher. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(9):1135-1141

²⁹ Litzow MR et al.: Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 2024; 391:320-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2312948

³⁰ Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO et al.: KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 398 (10299): 491–502, 2021 (doi: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8) (PMID: **34097852**), zu den Ein- und Ausschlusskriterien der ZUMA-3-Studie siehe auch supplemental data (nur im Internet)

Bevor eine positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV für eine CAR-T-Zell-Therapie bei ALL bei nach den bislang üblichen Einschlusskriterien für allogene SCT ungeeignete Pat. ggf. möglich ist, sollten aussagekräftige Ergebnisse klinischer Studien abgewartet werden. In Deutschland wurde eine klinische Studie der Fa. Miltenyi Biomedicine durchgeführt, deren Ergebnisse noch nicht publiziert wurden (NCT03853616, Studienzentren Berlin-Charité, Erlangen, Göttingen, Münster, Tübingen, Würzburg). In die Studie konnten Pat. eingeschlossen werden, die für eine Behandlung mit allogener SCT nicht geeignet sind („ineligible for allogeneic transplant“). Insbesondere wird interessant sein, wie Pat. charakterisiert werden, die zwar für allogene SCT nicht, wohl aber für CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind. In der Studie NCT03853616 war einziges Diskriminierungsmerkmal ein AZ nach ECOG 2, der für allogene SCT nicht ausreichend ist, allerdings bislang auch in den CAR-T-Zell-Studien kein Einschlusskriterium war und nicht mit den Empfehlungen von EBMT und EHA übereinstimmt (siehe Kapitel 8).

3.1.6 Notwendigkeit der Konsolidierung mit allogener SCT nach CAR-T-Zell-Therapie wegen ALL (alle Altersgruppen)

Bislang ist durch klinische Studien mit ausreichender methodischer Qualität nicht gesichert, ob und in welchen Fällen nach CAR-T-Zell-Gabe eine Konsolidierung mit allogener SCT die Prognose verbessert. Dies gilt auch für die 2023 publizierte Auswertung der ZUMA-3-Studie zur Brexu-cel-Therapie von erwachsenen Pat. mit r-r ALL bei einer medianen Nachbeobachtung von 29,7 Monaten.³¹ 19% der Pat. waren zur Konsolidierung mit allogener ASCT behandelt worden, von denen nur 7% vor CAR-T-Zell-Gabe bereits eine erste allogene SCT erhalten hatten. Die OS-Kurven der CR-Pat. mit oder ohne konsolidierende allogene SCT nach CAR-T-Zell-Gabe verliefen fast völlig parallel, auch wenn nur Pat. betrachtet wurden, die nicht bereits vor CAR-T-Zell-Gabe allogene transplantiert worden waren.

Besonders kritisch ist die Behandlung mit 2. allogener SCT bei Rezidiv nach allogener SCT vor CAR-T-Zell-Gabe. Die Effektivität der allogenen SCT ist eingeschränkt, da eine Standardkonditionierung mit Ganzkörperbestrahlung nicht mehr eingesetzt werden kann, sondern auf eine (häufig auch noch dosisreduzierte) Chemokonditionierung ausgewichen werden muss. Das Letalitätsrisiko ist deutlich höher. Trotz eines medianen Alters von nur 16 Jahren lag es in einer chinesischen Studie bei ca. 50%.³² Eine DRST-Registeranalyse mit 179 Pat. mit 2. allogener SCT, davon n=46 (26%) ALL, ergab bei einer medianen Nachbeobachtung von 17 Monaten eine Nicht-Rezidiv-bedingte Sterblichkeit von 30%.³³ Eine Wiederholung der allogenen SCT bei einem Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach erster allogener SCT ist aufgrund extrem ungünstiger Behandlungsergebnisse nicht angezeigt, wie alle Untersuchungen zum Stellenwert einer 2. allogenen SCT übereinstimmend belegen.³⁴ Auch bei späteren Rezidiven ist mit einer hohen behandlungsbedingten Sterblichkeit

³¹ Shah BD, Cassaday RD, Park JH et al.: Impact of prior therapies and subsequent transplantation on outcomes in adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. *J Immunother Cancer* 11 (8): *J Immunother Cancer*. 2023 Aug;11(8):. [doi: 10.1136/jitc-2023, 2023 (doi: 10.1136/jitc-2023-007118) (PMID: **37648261**)

³² doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.009. Cao XY et al.: CART therapy followed by allo-HSCT for patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia relapsing after the first hematopoietic stem cell transplantation.

³³ Christopheit M, Kuss O, Finke J et al.: Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol* 31 (26): 3259–71, 2013 (doi: 10.1200/JCO.2012.44.7961) (PMID: **23918951**)

³⁴ Andreola G, Labopin M, Beelen D et al.: Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of ≥ 10 years. *Bone Marrow Transplant* 50 (12): 1508–12, 2015 (doi: 10.1038/bmt.2015.193) (PMID: **26389832**)
Eapen M, Giral SA, Horowitz MM et al.: Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-

zu rechnen, so dass Nutzen und Risiken einer Konsolidierung mit 2. allogener SCT sehr genau abgewogen werden müssen.

In der Regel werden Behandlungen mit 2. allogener SCT dem Medizinischen Dienst erst nachgelagert zur Prüfung vorgelegt. Faktoren, die einen Hinweis auf einen möglichen Nutzen einer Konsolidierung einer CR mit 2. allogener SCT nach CAR-T-Zell-Gabe geben, könnten sein:

- MRD-Persistenz nach CAR-T-Zell-Gabe oder MRD-Rezidiv ($>10^{-4}$)
- Hohe Tumorlast vor CAR-T-Zell-Gabe, z. B. $> 75\%$ im Knochenmark vor CAR-T-Zell-Gabe.

Voraussetzung für eine positive sozialmedizinische Empfehlung für eine 2. allogene SCT ist bei allen Fallkonstellationen, dass das Intervall zwischen 1. allogener SCT und Rezidiv der ALL mehr als 6 Monate beträgt.

Es handelt sich immer um eine sehr individuelle Entscheidung, die gut abgewogen und mit der/m Pat. besprochen werden muss. Falls verfügbar sollte eine Konsil mit einer Therapieempfehlung der GMALL-Studienleitung vorgelegt werden.

3.2 Großzellige B-Zell-Lymphome (meist DLBCL)

3.2.1 Zugelassene Unterformen des DLBCL

Die Frage der zulassungskonformen Anwendung ist im Hinblick auf die Unterformen des großzelligen B-Zell-Lymphoms entsprechend der WHO-Klassifikation von 2016³⁵ schwierig zu beantworten, da „DLBCL“ einen phänotypischen Oberbegriff darstellt und keine Unterform des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) laut WHO-Klassifikation beschreibt. Zudem lag den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien für die beiden ersten für DLBCL zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate (Tisa-cel und Axi-cel) noch die inzwischen überholte WHO-Klassifikation von 2008 zugrunde. Zur Frage der Zulassung im Hinblick auf die WHO-Klassifikation 2016 hat das PEI auf Anfrage des Medizinischen Dienstes mit Brief vom 16.02.2020 Stellung genommen. Inzwischen liegt die 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation für lymphatische Neoplasien vor.³⁶ Neben Umbenennungen wurden 2 neue Entitäten definiert, die auch als Unterformen des DLBCL angesehen werden und deshalb auch durch die Zulassung für DLBCL abgedeckt sind: Fibrin assoziiertes LBCL und Flüssigkeitsüberladung assoziiertes LBCL („fluid overload“).

Von der Zulassung umfasste Unterformen des DLBCL nach WHO:

- a. *DLBCL-NOS*
- b. *Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)*: Bei Yescarta® wird diese Unterform in der Fachinformation im zugelassenen Anwendungsgebiet für die Drittlinie benannt. Das EMA-Gutachten zu Kymriah (EMA/485563/2018, 28.06.2018) enthält für die Drittlinie folgende Aussage: „DLBCL is a heterogeneous disease with several subtypes identified, each subtype having different clinical presentations and prognosis. These subtypes can be differentiated based on the location of tumour, cell of origin and molecular profiling (e.g. germinal B-cell center (GBC)-like, activated B-cell (ABC)-like, primary mediastinal large B-cell lymphoma)“. Diese Feststellungen im Gutachten zeigen, dass die EMA das PMBCL als Unterform des DLBCL betrachtet, so dass wenn sich die Zulassung bei Kymriah® auf „DLBCL“ bezieht, diese auch das PMBCL umfasst.

identical sibling transplant. Bone Marrow Transplant 34 (8): 721–7, 2004 (doi: 10.1038/sj.bmt.1704645) (PMID: **15322568**)

³⁵ Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127 (20): 2375–90, 2016 (doi: 10.1182/blood-2016-01-643569) (PMID: **26980727**)

³⁶ Alagio R et al., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia (2022) 36:1720–1748; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>

In der Fachinformation von Yescarta werden für die Zulassung ab der 3. Linie DLBCL und PMBCL und für die Zweitlinientherapie DLBCL und HGBL („high grade B-cell lymphoma“) als zugelassene Indikationen genannt. In der der Zulassungserweiterung für die Zweitlinie zugrunde liegenden ZUMA-7-Studie war PMBCL ein Ausschlusskriterium. Als Grund wurde uns vom Hersteller angegeben, dass Bestrahlung im Standardarm als Ereignis gewertet wurde und man davon ausging, dass Pat. mit PMBCL, die in der Erstlinie noch nicht bestrahlt worden waren, in der Zweitlinie nach autologer SCT eine mediastinale Bestrahlung erhalten würden. Auf Ihrer Homepage zu Yescarta grenzt die EMA 3 Unterformen des Lymphoms ab: DLBCL, PMBCL und FL.³⁷ Damit ist klar, dass die EMA bei Yescarta – im Gegensatz zum EMA-Gutachten zu Kymriah - nicht davon ausgeht, dass PMBCL eine Unterform des DLBCL ist. Außerdem ist auffällig, dass bei Erstzulassung im Anwendungsgebiet für die Drittlinie PMBCL aufgeführt wurde, nicht hingegen bei der Zulassungserweiterung für die Zweitlinie. Der Hersteller hat uns in einer Videokonferenz am 11.10.2022 mitgeteilt, dass er davon ausgeht, dass die Zulassung für die Zweitlinie PMBCL nicht umfasst. Zusammenfassend gehen wir bei Yescarta bei PMBCL in der Zweitlinie von einer zulassungsüberschreitenden Anwendung aus.

Aus der Fachinfo von Breyanzi ergibt sich eindeutig die Zulassung für PMBCL sowohl für die Zweit- als auch Drittlinie. Bei geplanter Anwendung in der Zweitlinie sollte deshalb bei der Indikation PMBCL und Anträgen auf Yescarta in der Regel auf Breyanzi verwiesen werden. Ausnahmen sind denkbar, wenn im Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz nachvollziehbar begründet wird, weshalb im Einzelfall Yescarta nach medizinischer Bewertung erhebliche Vorteile bietet, z. B. aufgrund einer deutlich schnelleren Verfügbarkeit mit Angabe der jeweiligen Lieferfristen, die von den Herstellern genannt wurden.

- c. In dem Brief des PEI vom 16.02.2020 wurde festgestellt, dass die WHO-Unterform „*Großzelliges B-Zell-Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements“ mit MYC- und BCL2-Rearrangements“* (wird ebenfalls mit C83.3 kodiert) in der WHO-Klassifikation von 2008, die den Zulassungsstudien zugrunde lag, noch nicht als eigenständige Unterform vom DLBCL abgegrenzt worden und somit ebenfalls dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisa-cel und Axi-cel ab der 3. Linie entspricht. In der WHO-Klassifikation 2016 wurde die entsprechende Unterform als „HGBL („high grade B-cell lymphoma) mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Rearrangements“ genannt und in der WHO-Klassifikation 2022 umbenannt in „*DLBCL /HGBL mit MYC- und BCL2-Rearrangements“*“.
- d. Neu abgegrenzt wurde in der WHO-Klassifikation 2016 erstmals und in der WHO-Klassifikation 2022 erneut die Entität „high grade B-cell lymphoma (HGBL), NOS“. Dieser Kategorie müssen alle HGBL zugeordnet werden, die nicht die Definition „*DLBCL /HGBL mit MYC- und BCL2-Rearrangements“* erfüllen, also keines oder nur eines der genannten Rearrangements aufweisen.³⁸ Da es sich ebenfalls um eine 2016 erstmals neu abgegrenzte Entität handelt, gehen wir davon aus, dass dafür analog die Feststellung des PEI zutrifft und Tisa-cel und Axi-cel ab der 3. Linie auch für diese Unterform zugelassen sind. Der Hersteller von Liso-cel hat dem KC Onkologie am 19.09.2023 per E-Mail mitgeteilt, dass Liso-cel in der 3. Linie nicht für HGBL zugelassen ist.
- e. *DLBCL, die sich als Transformation aus einem folliculären Lymphom (FL) entwickeln*. Diese waren in alle Zulassungsstudien eingeschlossen und entsprechen morphologisch einem DLBCL. Sie werden auch behandelt wie ein DLBCL. Es gibt Mischformen, bei denen sich ein Teil des Lymphoms histopathologisch als FL darstellt und ein Teil in ein DLBCL übergegangen ist. Diese werden ebenfalls wie ein DLBCL behandelt und sind daher ebenfalls von der Zulassung umfasst.
- f. *DLBCL, die sich als Transformation aus einem Marginalzonen-Lymphom (MZL) entwickeln*, verhalten sich biologisch ähnlich wie DLBCL aus einem FL. Zumindest Liso-cel ist für diese Indikation zugelassen. In die TRANSCEND NHL001 Studie zu Liso-cel waren auch 10 Pat. mit transformierten MZL eingeschlossen.

³⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>

³⁸ Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM: Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. Blood 140 (9): 943–954, 2022 (doi: 10.1182/blood.2020008374) (PMID: **34525177**)

Davon erreichten nach Gabe von Liso-cel 5 eine CR, von denen laut EPAR Assessment Report einige „dauerhaft“ waren. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 6,2 Monaten bei der ersten Auswertung der Studie, relativiert sich allerdings die Angabe einer „dauerhaften“ CR.

g. Außerdem verweist das PEI auf die Leitlinie der DGHO zum DLBCL (Version November 2018)³⁹ und legt nahe, dass sich die Zulassung auf alle dort genannten Unterformen des großzelligen B-Zell-Lymphoms bezieht, die „sich ähnlich verhalten“. Dies sind in der DGHO-Leitlinie entsprechend der WHO-Klassifikation:

- i. *T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom*
- ii. *Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität („leg type“)*
- iii. *Epstein-Barr-Virus-positives diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (EBV+ DLBCL, NOS, 2022 umbenannt in EBV+DLBCL)*
- iv. *Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom*
- v. *Intravaskulär großzelliges B-Zell-Lymphom*
- vi. *Plasmoblastisches Lymphom*
- vii. *Aggressive reifzellige B-Zell-Lymphome (bzw. großzelliges B-Zell-Lymphom) mit gleichzeitiger MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokation (=“double“ oder „triple hit Lymphom“), 2022 nur noch MYC- und BCL2-Translokation*
- viii. *Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS*

3.2.2 Anwendung ab der 3. Therapielinie, LDH, Bridgingtherapie

Übereinstimmend zeigen Daten verschiedener Studiengruppen, zunächst für Axi-cel und Tisa-cel, dass der LDH-Wert bei CAR-T-Zell-Gabe ab der 3. Therapielinie ein signifikanter Prognoseparameter ist und bei Pat. mit stark erhöhtem LDH-Wert, insbesondere > 2x ULN, ein günstiges Behandlungsergebnis im Sinne einer dauerhaften Remission nach CAR-T-Gabe nicht erwartet werden kann.^{40, 41, 42} Die Daten zur prognostischen Relevanz des LDH-Wertes bestätigt u. a. auch eine Publikation von Hirayama AV et al., die bei der Behandlung fortgeschrittener aggressiver B-Zell-Lymphome mit CD19-gerichteten CAR-T bei 47 Pat. den prognostischen Stellenwert des prätherapeutischen LDH-Wertes untersucht hat⁴³. Die Multivarianzanalyse zeigte eine Zunahme des Mortalitätsrisiko um 37% bei Zunahme des LDH-Wertes um 100 U/L (p=0,0006). Bei deutlich erhöhtem LDH-Wert kann nur durch Remissionsinduktion mittels erfolgreicher Bridgingtherapie nach CAR-T-Gabe eine günstige Prognose erwartet werden.⁴⁴ Auf Anfrage sandte BMS, der Hersteller von Liso-cel, am 28.07.2023 per E-Mail an das KC Onkologie eine Untergruppenanalyse zum prognostischen Stellenwert der LDH in der TRANSCEND-Studie (DLBCL ab 3. Linie). Demnach betrug das PFS nach 2 Jahren bei LDH < 500

³⁹ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/version-08042021T144707/@@guideline/html/index.html>

⁴⁰ https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/4103/424365/Correlative-Analyses-of-Patient-and-Clinical

⁴¹ Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS et al.: Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 4 (19): 4898–4911, 2020 (doi: 10.1182/bloodadvances.2020002394) (PMID: **33035333**)

⁴² Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P et al.: Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 22 (10): 1403–1415, 2021 (doi: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2) (PMID: **34516954**)

⁴³ Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA et al.: The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells. *Blood* 133 (17): 1876–1887, 2019 (doi: 10.1182/blood-2018-11-887067) (PMID: **30782611**)

⁴⁴ <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/3822/482579>

U/L 39,7% (32,5 – 46,8%) und bei LDH > 500 U/L 11,8 % (4,8 – 22,3%), so dass auch in dieser Studie der LDH-Wert von großer prognostischer Relevanz war. Zusammenfassend liegen damit Daten zu allen 3 für das DLBCL zugelassenen CAR-T-Zell-Präparaten vor, dass bei einem LDH-Wert > 500 U/l bzw. > 2 x ULN ein günstiges Behandlungsergebnis *in der oder höheren 3. Linie* nicht erwartet werden kann.

Häufig besteht bei diesen Pat. eine Resistenz auf die üblichen Protokolle mit klassischer zytostatischer Chemotherapie und CD20-Antikörper. In Betracht kommen deshalb Protokolle mit neuen Medikamenten mit anderen Wirkmechanismen:

- Polatumab, Rituximab, Bendamustin (zugelassen, aber Bendamustin keinesfalls vor Leukapherese zur Gewinnung der T-Lymphozyten einsetzen, siehe Abschnitt 3.2.8), deshalb bei noch ausstehender Leukapherese, Polatumab-R-ICE möglicherweise günstiger, wird aktuell in einer klinischen Phase-3-Studie der GLA erprobt⁴⁵). Falls Polatumab bereits in der Erstlinie als Pola-R-CHP eingesetzt wurde, ist die erneute Gabe von Polatumab im Rezidiv nicht ausreichend erprobt!
- VIPOR (Venetoclax, Ibrutinib, Prednison, Obinutuzumab, Lenalidomid), für r/r DLBCL (n=50) ORR 54%, CR 38%, non-GCB CR 62%, für GCB weniger geeignet: ORR 33%, CR 0%⁴⁶
- Bei Pat. mit PMBCL kann zum Bridging auch die Kombination Nivolumab / Brentuximab-Vedotin eingesetzt werden.⁴⁷ Die Ansprechrate beim r-r PMBCL liegt bei 70% bei einer CR-Rate von 43%.
- CD 19-gerichtete Antikörper sollten bei geplanter oder noch möglicher Gabe von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen nicht eingesetzt werden (siehe unten). Zugelassene CD19-Antikörper sind Tafasitamab und Loncastuximab tesirine (Antikörper-Drug-Konjugate).
- Neu zugelassen wurden zwei CD3-CD20-gerichtete bispezifische Antikörper zur Behandlung des r-r DLBCL, Glofitamab und Epcoritamab. Es gibt zwar keine ausreichende klinische Erfahrung mit der Gabe beider bispezifischer Antikörper vor CD19-gerichteten CAR-T-Zellen. Da sie aber mit CD20 ein anderes Zielepitop haben, ist nicht zu erwarten, dass sie mit dem Wirkmechanismus der CAR-T-Zellen interferieren. Erste Daten einer retrospektiven Registereauswertung der französischen LYSA-Gruppe geben auch keinen Hinweis auf einen negativen Einfluss der Vorbehandlung mit bispezifischen Antikörpern.⁴⁸ Problem könnte ein T-Zell-Erschöpfungssyndrom („T-cell exhaustion“) sein, so dass bei der Leukapherese die CD3+ Zellen quantitativ oder qualitativ für die CAR-T-Zell-Produktion unzureichend sind. Die durch CD3-gerichtete bispezifische Antikörper induzierte T-Zell-Erschöpfung scheint nach den verfügbaren Daten nur wenige Wochen anzuhalten.⁴⁹ Ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen der letzten Gabe des bispezifischen Antikörpers und der T-Zell-Apherese ist demnach wahrscheinlich unbedenklich.

Für die zulassungsüberschreitende Anwendung von Polatumab-R-ICE oder VIPOR u. a. empfehlen wir eine positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV, wenn Sie als Bridgingtherapie vor CAR-T-Therapie eingesetzt werden sollen. Glofitamab und Epcoritamab sind zugelassen zur Behandlung des r-r DLBCL nach mindestens 2 Therapielinien, so dass sie zulassungskonform auch zum Bridging eingesetzt werden können.

⁴⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04833114>

⁴⁶ Melani C, Lakhotia R, Pittaluga S et al.: Combination Targeted Therapy in Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 390 (23): 2143–2155, 2024 (doi: 10.1056/NEJMoa2401532) (PMID: **38899693**)

⁴⁷ Zinzani PL, Santoro A, Gritti G et al.: Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol* 37 (33): 3081–3089, 2019 (doi: 10.1200/JCO.19.01492) (PMID: **31398081**)

⁴⁸ Corochet G et al.: CAR T-Cell Therapy Remain Effective in Patients with Relapse/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma after Bispecific Antibodies Exposure: Results of a Lysa Study Based on the Descar-T Registry. *Abstr. No. 2026, ASH 2022*, Crochet G et al., *Blood* . 2024 Jul 18;144(3):334-338. doi: 10.1182/blood.2024024526

⁴⁹ Philipp N, Kazerani M, Nicholls A et al.: T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals. *Blood* 140 (10): 1104–1118, 2022 (doi: 10.1182/blood.2022015956) (PMID: **35878001**)

3.2.3 Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten

Nach CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie ist der Verlust des CD19-Rezeptors einer der am besten untersuchten Resistenzmechanismen.⁵⁰ In wie weit dieser Resistenzmechanismus auch bei anderen CD19-gerichteten Medikamenten beim DLBCL auftritt, ist bislang noch unzureichend erforscht.

Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten war in den Zulassungsstudien von Axi-cel und Tisa-cel ein Ausschlusskriterium.

In den Fachinformationen von Axi-cel und Tisa-cel heißt es dazu:

„Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah/Yescarta bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben. Kymriah/Yescarta wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer früheren Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.“

Bei Liso-cel war eine CD19-gerichtete Vortherapie kein Ausschlusskriterium in der Zulassungsstudie, sofern eine CD19-Expression auf den Tumorzellen weiterhin nachweisbar war. In der Fachinformation von Liso-cel finden sich folgende Hinweise zur Zulassungsstudie: *„Es liegt begrenzte klinische Erfahrung mit Breyanzi bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben. (...) Patienten mit einer vorangegangenen gegen CD19 gerichteten Therapie waren geeignet, sofern die CD19-Positivität durch eine Tumorbioptie zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der gegen CD19 gerichteten Therapie bestätigt wurde. (...) Elf Patienten waren mit einer gegen CD19 gerichteten Therapie vorbehandelt und zeigten ähnliche Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse wie die Gesamtpopulation. Alle Patienten wiesen vor der Breyanzi-Infusion eine CD19-Expression auf.“*

Auch wenn die Behandlungsergebnisse von 11 Pat. mit CD19-gerichteter Vorbehandlung vergleichbar waren mit denen des Gesamtkollektivs, ist angesichts der kleinen Fallzahl die Erkenntnisgrundlage aber noch unsicher.

Tafasitamab ist ein CD19-gerichtetes ADC (antibody drug conjugate). Zum Einfluss von Tafasitamab auf die CD19-Expression sind unterschiedliche Daten mit geringen Patientenzahlen verfügbar. Duell J et al. berichteten über die Untersuchung von Lymphknotengewebe von 8 Pat. mit DLBCL, die im Rahmen der Zulassungsstudie mit Tafasitamab und Lenalidomid behandelt worden waren (in der Studie waren insgesamt 80 Pat. mit Tafasitamab behandelt worden).⁵¹ Die immunhistochemische Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine Verringerung der CD19-Expression durch die Tafasitamab-Therapie. Molekularpathologische Untersuchungen bei Gewebeproben von 4 Pat. ergaben keinen Hinweis auf Resistenzmutationen wie CD19 Exon-Skipping nach Tafasitamab-Gabe. Fitzgerald KN et al. publizierten 2 Kasuistiken von einer Patientin und einem Pat., die wegen eines rezidierten DLBCL mit Tafasitamab und Lenalidomid behandelt worden waren und nach drei bzw. zwei Tafasitamab-Infusionen einen Progress zeigten.⁵² Die anschließend durchgeführten immunhistochemischen Untersuchungen des Lymphomgewebes waren an Tag 26 bzw. Tag 7 nach Tafasitamab negativ für CD19. Erst an Tag 32 bzw. Tag 25 zeigte sich wieder CD19 bei immunhistochemischer

⁵⁰ Byrne M, Oluwole OO, Savani B et al.: Understanding and Managing Large B Cell Lymphoma Relapses after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 25 (11): e344, 2019 (doi: 10.1016/j.bbmt.2019.06.036) (PMID: **31279751**)

⁵¹ Duell J, Obr A, Augustin M et al.: CD19 expression is maintained in DLBCL patients after treatment with tafasitamab plus lenalidomide in the L-MIND study. Leuk Lymphoma 63 (2): 468–472, 2022 (doi: 10.1080/10428194.2021.1986219) (PMID: **34779360**)

⁵² Fitzgerald KN, Quesada AE, von Keudell G et al.: CD19 epitope masking by tafasitamab leads to delays in subsequent use of CD19 CAR T-cell therapy in two patients with aggressive mature B-cell lymphomas. Leuk Lymphoma 63 (3): 751–754, 2022 (doi: 10.1080/10428194.2021.1992622) (PMID: **34949132**)

Untersuchung. Die Autoren vermuten eine vorübergehende „Maskierung“ des CD19-Rezeptors durch Tafasitamab, können aber auch andere Phänomene wie eine transiente Herabregulierung der CD19-Expression nicht ausschließen. Es gibt noch publizierte Kasuistiken in denen berichtet wurde, dass trotz Vorbehandlung mit Tafasitamab mit nachfolgender CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie eine CR erreicht werden konnte. Sakemura RL et al. vermuten aufgrund von In-vitro Experimenten und Tierversuchen, dass die Vorbehandlung mit Tafasitamab einen günstigen Einfluss auf eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie haben könnte durch eine Verminderung des CRS-Risikos und eine Verstärkung der Antitumor-Wirkung.⁵³ Daten prospektiver klinischer Studien zur Verifizierung dieser Hypothese sind bislang aber nicht verfügbar.

Zu Loncastuximab teserin, ebenfalls ein CD19-gerichtetes ADC existiert eine retrospektive Fallsammlung mit 14 NHL-Pat., davon 10 mit DLBCL, die anschließend bei Progress oder unzureichendem Ansprechen eine CD19-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie erhalten hatten.⁵⁴ 6 Pat. erreichten eine CR. Bei 10 Pat. wurde die CD19-Expression vor CAR-T-Zell-Gabe untersucht und in allen Fällen konnte die CD19-Expression bestätigt werden.

Zusammenfassend ergibt sich:

- Eine Bridgingtherapie oder Vorbehandlung mit Tafasitamab, Loncastuximab tesirine oder anderen CD19-gerichteten Medikamenten vor geplanter CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie ist potenziell ungünstig und sollte bei verfügbaren Therapiealternativen vermieden werden. Es besteht grundsätzlich das Risiko, dass die extrazelluläre Domäne des CD19-Rezeptors vorübergehend maskiert wird oder dauerhaft verloren geht, und damit eine CD19-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie nicht oder zumindest nicht unmittelbar anschließend gegeben werden kann. Aufgrund einer unzureichenden Datenlage ist noch nicht abzuschätzen, wie groß dieses Risiko nach CD19-gerichteten Medikamenten ist, die als Bridging beim DLBCL eingesetzt werden könnten.
- Wenn CAR-T-Zellen nach Tafasitamab oder Loncastuximab tesirine eingesetzt werden sollen, muss die Expression von CD19 auf den Lymphomzellen vor CAR-T-Zell-Gabe nachgewiesen werden. Bei Erreichen einer CR ist eine histopathologische Untersuchung mit Nachweis der CD19-Expression durch IHC nicht mehr möglich. Da die Remissionsinduktion ein Ansprechen auf Tafasitamab beweist und damit ein CD19-Verlust sehr unwahrscheinlich ist, halten wir im Falle einer CR den Nachweis der CD19-Expression für verzichtbar.
- Bei Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten sollte Liso-cel bevorzugt eingesetzt werden, da es das einzige für DLBCL zugelassene CAR-T-Zell-Präparat ist, zu dem im Rahmen der Zulassungsstudie Erfahrungen mit der Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamente gesammelt worden waren und entsprechende Hinweise in der Fachinformation gegeben werden.
- Bei Gabe von CD19-gerichteten Medikamenten müssen Pat. darüber aufgeklärt werden, dass das Risiko eines Verlustes oder einer Maskierung der CD19-Antigen-Expression auf den Lymphomzellen besteht und damit eine nachfolgende CAR-T-Zell-Behandlung nicht mehr oder nur verzögert möglich ist.

⁵³ Sakemura RL, Manriquez RC, Horvei P et al.: CD19 occupancy with tafasitamab increases therapeutic index of CART19 cell therapy and diminishes severity of CRS. *Blood* 143 (3): 258–271, 2024 (doi: 10.1182/blood.2022018905) (PMID: **37879074**)

⁵⁴ Thapa B, Caimi PF, Ardeschna KM et al.: CD19 antibody-drug conjugate therapy in DLBCL does not preclude subsequent responses to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 4 (16): 3850–3852, 2020 (doi: 10.1182/bloodadvances.2020002587) (PMID: **32797191**)

3.2.4 Gabe von Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel in der Zweitlinie nach Versagen von R-CHO(E)P oder frühem Rezidiv

Die ZUMA-7-Studie hat in der zweiten Therapielinie nach Versagen von R-CHO(E)P (CR verfehlt oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie) die Gabe von Axi-cel mit der Standardtherapie (platinhaltige Salvagechemotherapie + Rituximab und bei Erreichen einer Remission (PR/CR) Hochdosischemotherapie (BEAM oder CVB) und autologe SCT zur Konsolidierung) verglichen.⁵⁵ Im CAR-T-Zell Arm war außer der Gabe von Steroiden Bridgingtherapie nicht erlaubt. Im Standardarm war nach Versagen der konventionellen Rezidivtherapie die Gabe kommerzieller CAR-T-Präparate zulassungskonform möglich und wurde für 56% der Pat. realisiert; ein formales Crossover war jedoch nicht Studienbestandteil. Die Studie war für ihren primären Endpunkt EFS positiv mit einem deutlichen Vorteil zugunsten von Axi-cel (EFS nach 2 Jahren 41% vs. 16%, $p < 0,001$). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 47,2 Monaten zeigte sich auch ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (nach 4 Jahren 54,6% versus 46,0%, HR 0,73, 95%CI 0,54 – 0,98, $p = 0,03$).⁵⁶ Der LDH-Wert war in dieser Studie prognostisch nicht relevant. In der Studie wiesen 195 von 395 Pat. einen erhöhten LDH-Wert auf. Dem KC Onkologie wurden vom Hersteller im März 2022 Untergruppenanalysen zur Verfügung gestellt (LDH < 300 U/L, LDH > 300 U/L, LDH > 500 U/L, LDH > 750 U/L), die zeigten dass das EFS unabhängig vom LDH-Wert im Axi-cel-Arm nach 2 Jahren bei ca. 40% blieb, während der Wert im Kontrollarm mit steigendem LDH-Wert immer weiter abfiel. Allein ein hoher LDH-Wert ist deshalb keine Begründung für eine Bridgingtherapie, die nach dem ZUMA-7-Konzept (außer Steroiden) auch nicht vorgesehen war.

Eine weitere Phase 3- Studie (TRANSFORM) mit einem ähnlichen Design, in der als CAR-T-Präparat Liso-cel geprüft wurde, schloss jeweils 92 Pat. in beide Arme ein und war für den primären Endpunkt EFS ebenfalls positiv (EFS nach 12 Monaten ca. 55% nach CAR-T-Zellen und ca. 35% im Standardarm mit Salvage-Chemotherapie und autologer SCT, $p = 0,0001$)⁵⁷. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 17,5 Monaten lagen die EFS-Raten nach 18 Monaten im CAR-T-Zell-Arm bei 52,5% und im Kontrollarm bei 20,8%.⁵⁸ Die Raten für das Gesamtüberleben nach 18 Monaten betragen 73,1% bzw. 60,6%, $p = 0,0987$. 58 Pat. im Kontrollarm (63%) erhielten nach Progress eine CAR-T-Zell-Therapie. Auch in dieser Studie war der LDH-Wert prognostisch nicht relevant. Pat. mit einem LDH-Wert > 500 U/L hatten einen vergleichbaren Vorteil durch die CAR-T-Zell-Therapie wie Pat. mit niedrigeren LDH-Werten (LDH < 500 U/L HR für EFS 0,377 (0,249 – 0,602) und LDH > 500 U/L HR 0,266 (0,071 – 0,995) (Fig.2, Supplementary Appendix, Abramson JS et al., Blood 141: 1675-1684, 2023). Im Gegensatz zu ZUMA-7 war Bridging erlaubt und 63% der Pat. erhielten eine Bridgingtherapie (R-ICE, R-GDP oder R-DHAP) wegen hoher Tumorlast oder raschem Progress.

Auf Grundlage der Zuma-7 bzw. TRANSFORM-Studie wurden inzwischen beide CAR-T-Zell-Präparate für die Zweitlinientherapie des DLBCL zugelassen bei frühem Therapieversagen von R-CHOP (refraktär auf R-CHOP oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss von R-CHOP).

⁵⁵ Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al.: Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386 (7): 640–654, 2022 (doi: 10.1056/NEJMoa2116133) (PMID: **34891224**)

⁵⁶ Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ et al.: Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med [Epub 2023 Jun 5]: 2023 (doi: 10.1056/NEJMoa2301665) (PMID: **37272527**)

⁵⁷ Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al.: Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 399 (10343): 2294–2308, 2022 (doi: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6) (PMID: **35717989**)

⁵⁸ Abramson JS, Solomon SR, Arnason J et al.: Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood 141 (14): 1675–1684, 2023 (doi: 10.1182/blood.2022018730) (PMID: **36542826**)

Die 3. Phase 3-Studie mit Tisagenlecleucel (BELINDA)⁵⁹ war negativ für den primären Endpunkt EFS, obwohl das Design ähnlich war wie bei TRANSFORM. Auch in dieser Studie war Bridging mit Salvage-Chemoimmuntherapie erlaubt, die allerdings deutlich umfangreicher ausfiel als in der TRANSFORM-Studie (siehe Tabelle 1). Das negative Studienergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich umfangreiches Bridging und dadurch verzögerte Gabe der CAR-T-Zellen ungünstig auf das Behandlungsergebnis auswirkt und deshalb prolongiertes Bridging kontraproduktiv sein könnte. Eine erhebliche Hämatoxizität als Folge der Bridgingtherapie kann zudem die CAR-T-Zell-Gabe verzögern, da die Regeneration der Zellwerte abgewartet werden muss (siehe Abschnitt 8.2.2).

Studie	ZUMA-7	TRANSFORM	BELINDA
Pat. im CAR-T-Zell-Arm	180	92	162
Bridgingoptionen laut Protokoll	Nur Steroide erlaubt	Maximal 1 Zyklus R-DHAP, R-ICE oder R-GDP	Eines der Protokolle R-DHAP, R-ICE, R-GDP oder R-GemOx ohne Zyklusbegrenzung
Bridging tatsächlich erhalten	26% Steroide	63% 1 Zyklus mit Platinhaltiger Chemotherapie	83% Bridging mit Platinhaltiger Chemotherapie 48% > 1 Zyklus 12% > 1 Protokoll
Zeit bis zur CAR-T-Zell-Gabe in Tagen	Median 29 (27-34) nach Randomisation	Median 34 (24 – 104) nach Randomisation*	Median 52 (31-135) nach Leukapherese

nach Westin J et al., *Blood* 139: 2737-2746, 2022, *Kamdar M et al., *Lancet* 2022; 399: 2294-308

Tabelle 1: Vergleich Bridgingtherapie und Zeit bis zur Gabe der CAR-T-Zellen

Bislang gibt es keine klare Datenlage zur Beurteilung, ob Bridging mit einem Vorteil verbunden ist oder nicht. Es erscheint deshalb sinnvoll, dies anhand des klinischen Verlaufs zu entscheiden. Handelt es sich um ein schnell wachsendes oder klinisch stark symptomatisches DLBCL, kann eine Bridgingtherapie angezeigt sein, um die Zeit bis zum Beginn der lymphodepletierenden Therapie zu überbrücken.

Ein EBMT-Expertenkomitees unter Federführung von Prof. Dreger gibt folgende Empfehlungen zur Bridgingtherapie beim DLBCL in der 2. Linie:⁶⁰

- Durch eine Bridgingtherapie soll die CAR-T-Zell-Gabe nicht verzögert werden(, so dass in der Regel nicht mehr als ein Zyklus verabreicht werden sollte).
- Eine Bridgingtherapie kann bei dynamischen Tumorwachstum oder hohem Tumolvolumen angezeigt sein.
- Platin-haltige Standard-Salvage-Protokolle oder Protokolle mit Polatuzmab vedotin sollten bevorzugt zum Bridging eingesetzt werden.

⁵⁹ Bishop MR, Dickinson M, Purtil D et al.: Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386 (7): 629–639, 2022 (doi: 10.1056/NEJMoa2116596) (PMID: **34904798**)

⁶⁰ Dreger P, Corradini P, Gribben JG et al.: CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. *Lancet Haematol* 10 (12): e1006, 2023 (doi: 10.1016/S2352-3026(23)00307-1) (PMID: **38030311**)

- Auf CD19-gerichtete Medikamente und Medikamente mit starker Myelosuppression oder T-Zell-Toxizität, insbesondere Bendamustin sollte beim Bridging verzichtet werden.
- Strahlentherapie ist eine Bridging-Option bei lokalisierendem Lymphomwachstum.

Wir empfehlen, dass wenn eine CAR-T-Zell-Therapie in der 2. Linie geplant ist, die interdisziplinäre Tumorkonferenz am CAR-T-Zell-Zentrum über die Notwendigkeit und Art der Bridgingtherapie entscheidet und das im Protokoll dokumentiert.

Wird die Patientin oder der Patient erst nach Einleitung einer Salvagetherapie am CAR-T-Zell-Zentrum vorgestellt, ist nicht eindeutig, dass primär ein Behandlungskonzept mit CAR-T-Zellen in der Zweitlinie angestrebt wurde. In diesem Fall kann das Behandlungsergebnis nach 2 bis 3 Zyklen der Salvagetherapie abgewartet werden. Wird eine CR oder PR erreicht kann zur Konsolidierung BEAM und autologe SCT eingesetzt werden. Andernfalls können zulassungskonform CAR-T-Zellen in der 3. Linie gegeben werden.

Wir empfehlen – entsprechend der AWMF S3-Leitlinie für DLBCL, das Ansprechen mittels PET/CT nach den Lugano-Kriterien zu bewerten.⁶¹

Die Begutachtungspraxis des KC Onkologie zeigt, dass zunehmend Anträge auf Leistung für CAR-T-Zellen in der 2. Linie für Axi-cel oder für Liso-cel für Pat. gestellt werden, bei denen das DLBCL-Rezidiv mehr als 12 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie mit R-CHO(E)P zurück liegt. Für diese Pat. ist Standardtherapie unverändert Salvage-Immunchemotherapie bei Ansprechen gefolgt von Hochdosischemotherapie und autologer SCT (siehe Abschnitt 3.2.5).

Zu klären ist, wie das Intervall „*innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie*“ (Fachinfo von Axi-cel und Liso-cel) zu bestimmen ist. Wir schlagen vor, als Datum für den Abschluss der Chemoimmuntherapie das Ende des letzten Therapiezyklus zu wählen, also bei R-CHOP21 Tag 21 des letzten Zyklus und bei CHOP14 wäre es dann Tag 14. Als Datum des Rezidivs wird man in der Regel die CT- bzw. PET/CT-Untersuchung wählen, durch die das Rezidiv festgestellt wurde. Gab es einen Vorlauf mit klinischen Symptomen die *zweifelsfrei* dem Lymphomrezidiv zuzuordnen sind, z. B. palpable Lymphome, kann das Datum der klinischen Untersuchung gewählt werden. Gab es im Vorlauf einen LDH-Anstieg, kann das erstmalige Überschreiten des oberen Wertes des Normbereichs als Datum des Rezidivs gewertet werden.

3.2.5 Autologe Stammzelltransplantation (autologe SCT) in der Zweitlinie als Alternative zu CAR-T-Zellen bei spätem Rezidiv und Vergleich der Toxizität CAR-T-Zellen versus Standardtherapie mit autologer SCT

Ein gesicherter Überlebensvorteil für CAR-T-Gabe nach dem ZUMA-7- oder TRANSFORM-Konzept im Vergleich zu einer Behandlung mit Salvage-Chemoimmuntherapie und Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation wurde ausschließlich für Pat. belegt, die auf eine Induktionstherapie mit R-CHO(E)P refraktär waren oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss dieser Therapie rezidierten. Die ZUMA-7-Studie hat auch gezeigt, dass Toxizität und therapiebedingte Letalität in diesem Kollektiv (medianes Alter 59 Jahre, maximales Alter 81 Jahre) bei Standardtherapie mit Salvage-Chemoimmuntherapie und bei Ansprechen autologer SCT nicht höher war als bei CAR-T-Zell-Therapie (Toxizität \geq Grad 3 83% (auto SCT) vs. 91% (CAR-T), letale Toxizität 1% (auto SCT) vs. 4% (CAR-T). Dies bestätigen auch die Auswertungen der anderen beiden Phase 3-Studien zum Vergleich von Standardtherapie (Salvageimmunchemotherapie und bei Erreichen einer Remission Hochdosischemotherapie und autologe SCT) mit CAR-T-Zellen. In der BELINDA-Studie (Tisa-cel) bzw. der TRANSFORM-Studie (Liso-cel) betrug der Anteil von

⁶¹ Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 32 (27): 3059–68, 2014 (doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800) (PMID: **25113753**)

Grad 3-4 Toxizität von Standardtherapie versus CAR-T-Zellen 90% vs. 84% bzw. 87% vs. 93% und der Anteil letaler Komplikationen 1% vs. 2,5% bzw. 2% vs. 1%. Diese Studien begründen somit übereinstimmend nicht wegen behandlungsbedingter Risiken einer CAR-T-Zell-Therapie den Vorzug vor Salvage-Immunchemotherapie und autologer SCT zu geben.

Shadman M et al. publizierten 2022 Daten einer CIBMTR-Analyse in die 266 erwachsene Pat. (Altersmedian 58 Jahre, 18 – 80 Jahre) mit r-r DLBCL oder mit r-r HGBCL mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Fusion (18%), die zwischen 2013 und 2019 autolog transplantiert worden waren und nach der letzten Therapielinie eine PR (nach Lugano-Kriterien, 83% gesichert mittels PET/CT und Deauville Score 4 oder 5 und 17% nur CT) erreicht hatten.⁶² 60% waren refraktär auf die Erstlinientherapie. Die Pat. hatten im Median 2 Therapielinien erhalten, 18% nur 1 Therapielinie und 33% mehr als 2 Therapielinien. Als Hochdosisprotokoll wurde meist BEAM eingesetzt (76%). Bei einer medianen Nachbeobachtung von 38 Monaten lag das PFS nach 2 Jahren bei 52% und das OS nach 2 Jahren bei 69%. Betrachtet man nur Pat. mit in der PET-Untersuchung nachgewiesener metabolischer Aktivität Deauville 4 oder 5 liegen sind die Werte fast identisch (54% bzw. 71%). Die Rezidivrate nach 2 Jahren betrug 40%. Betrachtet man nur Pat. mit mehr als 2 Therapielinien Vorbehandlung lag das PFS nach 2 Jahren bei 49% und das OS nach 2 Jahren bei 63%. Später als ca. 15 Monate traten nur noch sehr wenige Rezidive auf. Die nicht Rezidiv-bedingte Sterblichkeit nach 100 Tagen betrug 4%, nach 1 Jahr 7% und nach 2 Jahren 9%. Ein Vergleich mit einer ebenfalls im CIBMTR-Register erfassten Kohorte von Pat., die 2018/2019 mit Axi-cel behandelt worden waren und ähnliche Eingangskriterien aufwiesen, zeigte bei vergleichbarem PFS und vergleichbarer nicht Rezidiv-bedingter Sterblichkeit eine signifikant höhere Rezidivrate (nach 2 Jahren 52% vs. 40%, p=0,05) und eine geringere OS-Rate (69% vs. 47%, p=0,004).

Auch die CORAL-Studie hatte bereits gezeigt, dass bei Ansprechen (CR/PR) auf Salvagechemoimmuntherapie in einer höheren als der zweiten Therapielinie eine autologe SCT mit Aussicht auf das Erreichen einer Langzeitremission durchgeführt werden (OS nach 2 Jahren 33,9%).⁶³

Das sind günstige Ergebnisse für autologe SCT. Allerdings sind Pat., die autolog transplantiert wurden, auch hoch selektioniert. Zwar waren 60% der Pat. in der CIBMTR-Analyse autolog transplantierten Pat. primär chemotherapierefraktär, aber für die CIBMTR-Analyse wurden eben nur die Pat. erfasst, die eine PR erreicht hatten. In der ZUMA-7-Studie waren von 179 in den Kontrollarm randomisierten Pat. nur 35% autolog transplantiert worden, während im CAR-T-Zell-Arm von 180 randomisierten Pat. 170 mit Axi-cel behandelt worden waren (94%). Diese Betrachtung zeigt, dass es kein aussagekräftiger Vergleich von autologer SCT mit CAR-T-Zell-Therapie ist. Dennoch ist festzuhalten, dass Pat., die unter Salvagetherapie eine PR erreicht haben, bei Behandlung mit autologer SCT ein günstiges Behandlungsergebnis mit einem PFS von ca. 50% nach 2 Jahren bei einer therapiebedingten Sterblichkeit von nur 4% erwarten können. Bei Erreichen einer CR ist die PFS-Rate noch höher. Ein Kongressbeitrag von Shadman zeigte, dass die PFS-Rate bei CR nach Salvagetherapie 2 Jahre nach autologer SCT bei 66,2% liegt und damit höher ist als bei einer CAR-T-Zell-Gruppe mit ähnlichen, aber nicht identischen Merkmalen, die unter Bridgingtherapie ebenfalls eine CR erreicht hatten (2-Jahres-PFS 47,8%, p< 0,001).⁶⁴ Auch wenn solche nicht randomisierten Vergleiche sehr zurückhaltend bewertet werden müssen, gibt es zumindest keinen Hinweis darauf, dass bei diesen Pat. mit einer CAR-T-Zell-Therapie ein günstigeres Behandlungsergebnis erreicht werden könnte.

⁶² Shadman M, Pasquini M, Ahn KW et al.: Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood* 139 (9): 1330–1339, 2022 (doi: 10.1182/blood.2021013289) (PMID: **34570879**)

⁶³ Van, Den, Neste E, Schmitz N, Mounier N et al.: Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 51 (1): 51–7, 2016 (doi: 10.1038/bmt.2015.213) (PMID: **26367239**)

⁶⁴ Shadman M et al.: Autologous Transplant (auto-HCT) Is Associated with Improved Clinical Outcomes Compared to CAR-T Therapy in Patients (pts) with Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Achieving a Complete Remission. Abstr 781, ASH 2023

Für Pat., die ein Rezidiv später als ein Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie mit R-CHO(E)P entwickeln, bleibt deshalb Salvage-Chemoimmuntherapie mit einem klinisch gut geprüften Protokoll wie R-DHAP, R-ICE oder R-GDP anerkannte Standardtherapie (siehe auch DGHO-Leitlinie). Nur wenn unter 2 bis 3 Zyklen dieser Therapie nicht mindestens eine partielle Remission erreicht wird, kann zulassungskonform eines der zugelassenen CAR-T-Präparate eingesetzt werden. Zur Bestimmung des Remissionsstatus werden eine PET/CT-Untersuchung und eine Auswertung nach den Lugano-Kriterien empfohlen.

Zusammenfassend ergibt sich, dass autologe SCT für Pat., die mehr als ein Jahr nach Ende der R-CHOP-Erstlinientherapie rezidivieren und unter einer Salvagetherapie mindestens ein Ansprechen im Sinne einer PR erreichen, Konsolidierung mit einem gut geprüften Hochdosischemotherapieprotokoll wie BEAM und autologer SCT die anerkannte Standardtherapie für die zweite Therapielinie bleibt. Auch entsprechend des Wirtschaftlichkeitsgebots ist autologe SCT der Vorzug zu geben, da die Kosten bei nur ca. 10% einer CAR-T-Zell-Gabe liegen. In der 3. Therapielinie können zulassungskonform CAR-T-Zellen eingesetzt werden. Ein Verweis auf autologe SCT ist nicht angezeigt, da regelhaft ein Rezidiv nach autologer SCT in der 2. Linie vorliegt. Sollte allerdings entgegen der Leitlinienempfehlung in der 2. Linie keine Konsolidierung mit autologer SCT durchgeführt worden sein und das 2. Rezidiv mehr als ein Jahr nach Ende der Salvagetherapie aufgetreten sein und unter erneuter Salvagetherapie mindestens eine PR erreicht worden sein, könnte aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots auf autologe SCT verwiesen werden, da es in dieser Situation keinen Hinweis auf eine Überlegenheit für CAR-T-Zellen gibt und oben dargestellte Studienergebnisse belegen, dass auch in der 3. Therapielinie durch Konsolidierung mit autologer SCT Langzeitremissionen erreicht werden können. Bei frühen Rezidiven sollte man in Analogie zu ZUMA-7 und TRANSFORM eine Präferenz für eine CAR-T-Zell-Therapie akzeptieren.

3.2.6 Ältere Pat. mit r/r DLBCL mit reduziertem AZ (nach ECOG > 1) oder anderen Risikofaktoren für eine CAR-T-Zell-Therapie

Pat. mit r-r DLBCL nach mindestens 2 Therapielinien und AZ nach ECOG ≥ 2 , die nach Bewertung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte für Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation nicht, wohl aber für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind, können in die randomisierte Phase-2-Studie DALY-2 eingeschlossen werden, an der u. a. das Universitätsklinikum Köln teilnimmt (<https://innere1.uk-koeln.de/forschung/klinische-studien/studienregister/details/studienregister/m-2020-371-daly-2/>, EudraCT 2020-003908-14, NCT04844866). Verglichen wird bei Pat. mit r-r DLBCL, die für Hochdosischemotherapie und autologe SCT nicht geeignet sind, eine CD19- und CD20-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie (Zamtocabtagen autoleucel, MB-CART2019.1) mit einem Standardprotokoll (R-GemOx, Polatuzumab-BR). Erste Daten zu diesem CAR-T-Zell-Präparat wurden auf dem EHA-Kongress im Juni 2022 präsentiert.⁶⁵

Eine weitere Option für Pat. mit r-r DLBCL und stärker eingeschränktem AZ bietet Liso-cel. In eine Studie (PILOT) wurden 61 Pat. im Alter ab 70 Jahre eingeschlossen, die an einem r-r DLBCL, HGBCL (double-hit oder triple-hit) oder FL Grad 3B erkrankt waren und PET-positive Lymphomherde aufwiesen.⁶⁶ Alle Pat. hatten eine Linie mit Systemtherapie als Vorbehandlung, meist (84%) R-CHOP. 52% hatten zusätzlich eine Bridgingtherapie erhalten. Die mediane Zeit von Erstdiagnose bis CAR-T-Zell-Gabe lag bei 13,6 Monaten. Das mediane Alter lag bei 74 Jahren, 46% waren ≥ 75 Jahre alt, Streubereich 70 – 78 Jahre. 26% (n=16) hatten einen deutlich reduzierten AZ nach ECOG 2. 82% hatten einen LDH-Wert < 500 und ein Tumolvolumen < 50 cm³ (SPD per IRC). Die CR-Rate lag bei 54%, das EFS nach 18 Monaten bei 38% und das OS nach 18 Monaten bei 61%. Die CR-Rate war bei Pat. mit AZ ECOG < 2 identisch wie bei AZ ECOG 0-1. CRS Grad 3 wurde

⁶⁵ <https://www.emjreviews.com/hematology/abstract/zamtocabtagene-autoleucel-mb-cart2019-1-an-investigational-car-t-cell-product-with-tandem-targeting-of-cd19-and-cd20-as-a-potential-treatment-option-for-patients-with-relapsed-refractory-b-cell-no-j06/>

⁶⁶ Sehgal A et al.: Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1066–77

nur bei einem/r Pat. beobachtet und neurologische Toxizität Grad 3 bei 3 Pat. (Grad 4 oder 5 waren nicht aufgetreten). Nach Bewertung des KC Onkologie kann deshalb älteren Pat. in reduziertem AZ (ECOG 2) bei einem r-r DLBCL, HGBCL oder einem FL Grad 3 und begrenzter Tumormasse (LDH < 500 und SPD < 50 cm²) Liso-cel in der 2. Linie anstelle einer Hochdosischemotherapie und autologen SCT angeboten werden. Die Blutbildwerte und Organfunktionen sollten allerdings ausreichend sein, um sich für eine CAR-T-Zell-Therapie zu qualifizieren.

Die Auswertung einer weiteren Studie (AYCANTE), die Pat. einschließen sollte, die für autologe SCT nicht geeignet waren, wurde mit Axi-cel in der Zweitlinie bei 62 Pat. mit r-r LBCL durchgeführt.⁶⁷ Bei einer medianen Nachbeobachtung von 12 Monaten lag das PFS nach 12 Monaten bei 49% und das OS bei 78%. 6 von 62 Pat. verstarben innerhalb von 2 Monaten nicht an Rezidiven, was einer nicht Rezidiv-bedingten Sterblichkeit von 9,7% entsprach. Der Grund, weshalb Pat. als ungeeignet für autologe SCT angesehen wurden, war bei 55 Pat. (89%), dass sie 65 Jahre oder älter waren, bei n=20 (32%), dass der HCT-CI bei 3 oder höher lag und bei n=2 (3%), dass sie bereits eine Behandlung mit autologer SCT erhalten hatten (Mehrfachnennungen möglich). Ein Alter > 64 Jahre ist keine Kontraindikation für autologe SCT. Sun L et al. publizierten 2018 eine retrospektive Analyse von 107 Pat. im Alter von 70-79 Jahren (Median 72 Jahre), die wegen eines r-r Lymphoms (meist DLBCL, n=62, 58%) nach im Median 2 Therapielinien zwischen 2000 und 2016 autolog transplantiert worden waren. Die nicht Rezidiv-bedingte Sterblichkeit innerhalb von 100 Tage lag bei 2%. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten lag das PFS nach 5 Jahren bei 47% und das OS bei 52%. Das Ergebnis war somit vergleichbar mit dem jüngerer Pat.. Die Arbeit enthält auch eine Tabelle zum Ergebnis einer Literaturrecherche zu anderen Publikationen, in denen über Lymphompat. im Alter > 60 Jahre (60 – 86 Jahre) berichtet wurde, die autolog transplantiert worden waren. Mit einer Ausnahme (17,6%) lag die nicht Rezidiv-bedingte Sterblichkeit innerhalb von 100 Tagen bei 0 – 8,5% mit einem Trend zu geringerer Mortalität bei den jüngeren Publikationen. Fazit der Autoren ist, dass autologe SCT bei ausgewählten älteren Pat. sicher durchgeführt werden kann. Allerdings handelt es sich mutmaßlich um sehr sorgfältig ausgewählte Pat., die in einem hohen Lebensalter noch mit autologer SCT behandelt werden. Gleiches dürfte allerdings auch für die CAR-T-Zell-Therapie gelten.

Der HCT-CI wurde von Sorrow ML et al.⁶⁸ entwickelt, um das therapiebedingte Risiko vor allogener SCT abzuschätzen. Das Risiko ist bei autologer SCT deutlich niedriger, so dass die Risikoabschätzung sicher nicht übertragbar ist. So wiesen in der Studie von Sun L et al. 46% aller Pat. einen HCT-CI von 3 oder größer auf, so dass dies offensichtlich nicht als Kontraindikation für autologe SCT angesehen wird. Auch wenn bei Rezidiv nach autologer SCT die Wiederholung in der Regel keine Option mehr ist, bedeutet dies nicht, dass diese Pat. aufgrund ihres klinischen Zustands für diese Behandlung ungeeignet sind. Zusammenfassend ist somit nicht erkennbar, dass die in die ALYCANTE-Studie eingeschlossenen Pat. für autologe SCT „ungeeignet“ waren, so dass dem Fazit der Autoren, Axi-cel sei eine Therapieoption für Pat., die für autologe SCT nicht geeignet seien, nicht gefolgt werden kann.

Auch das Risiko für letale Toxizität spricht gerade bei Pat. in reduziertem AZ für Liso-cel. Ein systematischer Review von Cordas dos Santos DM et al hat ergeben, dass die nicht Rezidiv-bedingte Sterblichkeit bei großzelligen B-Zell-Lymphomen bei Axi-cel mit 7.4% fast doppelt so hoch ist wie bei Liso-cel (3,8%).⁶⁹

Für Pat. mit DLBCL, die auch für eine Behandlung mit Liso-cel nicht in Betracht kommen, sind die bispezifischen Antikörperpräparate Glofitamab und Epcoritamab eine geeignete Alternative, da sie auch bei Pat. mit umfangreicher Vorbehandlung mit Chemoimmuntherapie längerfristige Remissionen induzieren können. Die CR-Rate für Gofitamab lag bei umfangreich vorbehandelten Pat. (≥ 3 Therapielinien Vorbehandlung 60%, Bulk > 10 cm 12%, primär refraktär 58%) mit DLBCL bei 39% und nach 20 Monaten dauerte die CR bei

⁶⁷ Houot R et al.: Axicabtagene ciloleucel in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: the phase 2 ALYCANTE trial. *Nature Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02572-5>

⁶⁸ Sorrow ML et al.: Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005 Oct 15;106(8):2912-9. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004.

⁶⁹ Cordas dos Santos DM et al.: A systematic review and metaanalysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nature Med* doi.org/10.1038/s4191-024-03084-6

ca. 50% der Pat. noch an.⁷⁰ Nach 12 Monaten lag die PFS-Rate bei 37% und das OS bei 50%. Grad 3/4-Toxizität trat bei 62% auf und war vor allem Hämatotoxizität. Von 154 Pat. verstarben 8 (5%) an Komplikationen, davon allerdings 5 an Covid19, da die Studie während der Corona-Pandemie 1/2020 bis 9/2021 durchgeführt worden war. Berücksichtigt man diese 5 Pat. nicht ergibt sich eine TRM bzw. NRM von 2%, also eher weniger als bei Axi-cel oder Liso-cel (siehe oben). Die lymphodepletierende Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid entfällt im Gegensatz zur CAR-T-Zell-Therapie, so dass relevante Toxizität eingespart wird. Das Medikament ist sofort verfügbar und die Behandlung mit Glofitamab ist auf maximal 12 Zyklen zu 21 Tagen begrenzt, so dass eine Dauertherapie vermieden wird. Das alternativ zugelassene Präparat Epcoritamab wird hingegen bis zum Progress gegeben, was sowohl im Hinblick auf die Lebensqualität als auch die Wirtschaftlichkeit ein Nachteil sein könnte. Für Pat. mit Bendamustin-Vorbehandlung ist diese Therapieoption ebenfalls in Betracht zu ziehen, da hier keine Leukapherese zur T-Zell-Gewinnung notwendig ist. Durch Vorbehandlung mit Bendamustin wird die Qualität und Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Präparate kompromittiert (siehe Abschnitt 3.2.8). Allerdings ist nicht auszuschließen, dass aufgrund von Defiziten der T-Zell-Funktion eine Vorbehandlung mit Bendamustin auch die Wirksamkeit bispezifischer Antikörper beeinträchtigen könnte. Dazu sind weitere Daten abzuwarten. Alle Pat. sind über die Option einer Therapie mit bispezifischen Antikörpern aufzuklären.

3.2.7 Allogene Stammzelltransplantation als alternative Therapieoption

Inzwischen liegen auch für CAR-T-Zell-Behandlungen Studienauswertungen mit einer längeren Nachbeobachtung vor. So zeigte eine Auswertung der JULIET-Studie für Tisa-cel bei einer medianen Nachbeobachtung von 40,3 Monaten ein progressionsfreies Überleben von ca. 30% nach 3 Jahren.⁷¹ Von der ZUMA-1-Studie mit Axi-cel liegt eine Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtung von 5 Jahren vor, die ein ereignisfreies Überleben von 30,3 % nach 5 Jahren zeigt.⁷² In beiden Studien treten aber auch noch später als 2 Jahre in den PFS-Kurven Ereignisse auf. Da die OS-Kurven deutlich besser verlaufen, handelt es sich sehr wahrscheinlich um Rezidive, so dass das kurative Potenzial immer noch nicht sicher bewertet werden kann. Diese Ergebnisse liegen in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Ergebnisse der DSHNHL-R3-Studie zur allogenen SCT beim großzelligen B-Zell-Lymphom (medianes Alter 48 Jahre, progressionsfreies Überleben nach 5 Jahren ca. 35%⁷³). Hier traten später als 1 Jahr keine Rezidive mehr auf, allerdings immer wieder Todesfälle.

Glass B et al. publizierten auf dem ASH-Meeting 2023 die erste Auswertung der ASTRAL-Studie der Deutschen Lymphom Allianz (GLA). Eingeschlossen wurden von 6/2019 bis 12/2021 60 Pat. mit „aggressiven“ r/r NHL zur Behandlung mit allogener SCT nach myeloablativer Konditionierung mit Fludarabin, Thiotepa und Cyclophosphamid, überwiegend primär refraktär (n=16) oder im 1. Rezidiv (n=25), davon n=42 mit einem B-

⁷⁰ Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al.: Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 387 (24): 2220–2231, 2022 (doi: 10.1056/NEJMoa2206913) (PMID: **36507690**)

⁷¹ Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P et al.: Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 22 (10): 1403–1415, 2021 (doi: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2) (PMID: **34516954**)

⁷² Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A et al.: Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 141 (19): 2307–2315, 2023 (doi: 10.1182/blood.2022018893) (PMID: 36821768)**36821768**

⁷³ Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al.: Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15 (7): 757–66, 2014 (doi: 10.1016/S1470-2045(14)70161-5) (PMID: **24827808**)

Zell-NHL, davon n=12 mit vorheriger CAR-T-Zell-Therapie.⁷⁴ Beim B-Zell-NHL lag die CR-Rate bei 67%. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 30 Monaten lag bei den B-Zell-NHL die PFS-Rate nach einem Jahr bei 40%, die OS-Rate bei 43% und die NRM-Rate bei 35%. Die PFS-Kurve für die B-Zell-NHL zeigt nach ca. 15 Monaten kein Ereignis mehr, so dass sich bis zu 36 Monaten ein Plateau bei ca. 35% ergibt.

Ohne vergleichende Studien kann nicht bewertet werden, welche Therapieoption mit günstigeren Behandlungsergebnissen verbunden ist. Retrospektiv vergleichende Studien des Universitätsklinikums Heidelberg und des CIMBTR deuten übereinstimmend an, dass allogene SCT mit einem höheren Risiko für therapiebedingte Letalität aber einem geringeren Rezidivrisiko beim r-r DLBCL im Vergleich zur CAR-T-Zell-Therapie verbunden ist und die Überlebensraten nach beiden Therapiemodalitäten vergleichbar sind.^{75 76} Diese Beobachtung passt zu oben dargestellten Ergebnissen der Phase-2-Studien. Vorteile der CAR-T-Therapie sind die niedrigere therapieassoziierte Mortalität und das fehlende Risiko einer schweren chronischen GvHD, die regelhaft mit einer erheblichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Wirtschaftliche Erwägungen spielen eine untergeordnete Rolle, da auch allogene SCT z. B. bei Entwicklung einer schweren chronischen GvHD mit sehr hohen Behandlungskosten verbunden sein kann. Zusammenfassend ist die bevorzugte Empfehlung für eine CAR-T-Therapie aufgrund des geringeren Risikos für letale Komplikationen und der inzwischen besser gesicherten Daten für das Langzeitüberleben bei CAR-T-Zell-Therapie gut nachzuvollziehen, so dass für das Leukämie- und Lymphomboard die entsprechende Begründung einfach ist. Dennoch sollte bei jüngeren Pat., insbesondere bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Familienspenders, das Leukämie- und Lymphomboard zur Option der allogenen SCT Stellung nehmen und die Pat. sollten auch über die Möglichkeit einer allogenen SCT aufgeklärt werden. Bei Rezidiv nach CAR-T-Zell-Gabe ist allogene SCT eine mögliche Option für fitte Pat..

3.2.8 Vorbehandlung mit Bendamustin

Bendamustin ist mit einem erhöhten Risiko für eine lang andauernde Lymphozytopenie verbunden (siehe u. a. Fachinformation), so dass es deshalb kein geeignetes Medikament bei geplanter CAR-T-Zell-Gabe ist. Bendamustin ist für die Therapie des DLBCL nicht zugelassen außer in der Kombination mit Polatumumab und Rituximab bei Pat. mit r-r DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind. In der Regel wird es zulassungsüberschreitend eingesetzt. Eine retrospektive Studie untersuchte 439 Pat. mit DLBCL, von denen 80 vor Leukapherese Bendamustin erhalten hatten.⁷⁷ Bei Bendamustin-Vorbehandlung zeigte sich eine niedrigere CD3+ Konzentration im Blut und ein niedrigerer und verzögerter CAR-T-Zell-Peak. Die Ansprechrate war signifikant niedriger bei Pat. mit vorheriger Gabe von Bendamustin (53% vs. 72%, $p < 0,01$). Das PFS (Median 3,1 Monate vs. 6,2 Monate, $p = 0,04$) und das OS (Median 10,3 vs. 23,5 Monate, $p < 0,01$) waren signifikant kürzer. Besonders ausgeprägt war der Effekt bei Pat., die innerhalb der letzten 9 Monate Bendamustin erhalten hatten (PFS Median 1,3 vs. 6,2 Monate, $p < 0,01$ und OS Median 4,6 vs. 23,5 Monate, $p < 0,01$). Auch beim MCL (Abschnitt 3.4.2) und beim FL (siehe Abschnitt 3.5.2) gibt es eindeutige Hinweise auf einen prognostisch ungünstigen Einfluss der Gabe von Bendamustin vor CAR-T-Zell-Therapie, so dass in der Gesamtschau die Datenlage gut gesichert ist. Bei Pat., die für eine CAR-T-Zell-Behandlung

⁷⁴ Glass B et al.: Results of the Astral Study: A Prospective Phase II Clinical Study of the German Lymphoma Alliance to Assess the Efficacy and Toxicity of High-Dose Chemotherapy Followed By Allogeneic Stem Cell Transplantation As Treatment of Primary Progressive and Relapsed Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. Abstract No. 231, ASH 2023

⁷⁵ Dreger P et al.: CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Advances* 4 (24): 6157-6168, 2020

⁷⁶ Hamadani M, Gopal AK, Pasquini M et al.: Allogeneic transplant and CAR-T therapy after autologous transplant failure in DLBCL: a noncomparative cohort analysis. *Blood Adv* 6 (2): 486–494, 2022 (doi: 10.1182/bloodadvances.2021005788) (PMID: **34673903**)

⁷⁷ Iacoboni G, Navarro V, Martín-López A et al.: Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol* 42 (2): 205–217, 2024 (doi: 10.1200/JCO.23.01097) (PMID: **37874957**)

geeignet sind, sollte deshalb auf eine Vorbehandlung mit Bendamustin verzichtet werden. Im EBMT/EHA-Handbuch zur CAR-T-Zell-Therapie findet sich im Abschnitt 12 zum DLBCL eine entsprechende Empfehlung: „*The application of bendamustine should be avoided prior to apheresis of autologous T cells for CAR-T cell production.*“⁷⁸ Wenn Bendamustin dennoch eingesetzt wird, sind Pat. von den behandelnden Kolleginnen und Kollegen über die fehlende Zulassung aufzuklären, der „off label use“ muss begründet werden und die prognostische Relevanz für eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie muss dargestellt werden. Aufgrund der erheblichen Auswirkungen für eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie erscheint es deshalb sinnvoll, vor Gabe von Bendamustin die Therapiestrategie mit einem CAR-T-Zell-Zentrum abzustimmen.

Bei Pat. mit Bendamustin-Vorbehandlung, insbesondere in den letzten 12 Monaten, sollten bevorzugt alternative Therapieverfahren in Betracht gezogen werden, z. B. mit bispezifischen Antikörpern wie Glofitamab (siehe Abschnitt 3.2.7). Im Gegensatz zu CAR-T-Zellen ist eine Leukapherese zur Herstellung nicht notwendig.

3.2.9 Nachweis der CD19-Expression bei Lymphomen

Die CD19-Expression auf der Oberfläche der Lymphomzellen muss nur bei Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Immuntherapien nachgewiesen werden. Andernfalls ist der Nachweis nicht obligat, und verfügbare Daten sprechen für eine Wirksamkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Therapien auch bei fehlendem Nachweis von CD19 in der Immunhistochemie (IHC) bei Pat., die keine anti-CD19-gerichtete Vortherapie aufweisen.

3.2.10 Abgrenzung der Therapielinien

In den Fachinformationen für Kymriah[®], Yescarta[®] und Breyanzi[®] ist die Zulassung beim großzelligen B-Zell-Lymphom eingegrenzt auf ein „*rezidiviertes oder refraktäres*“ Krankheitsstadium nach Vorbehandlung mit „*zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie*“ bzw. „*zwei oder mehr systemischen Therapien*“. Deshalb kommt der Definition einer „Therapielinie“ bzw. „einer systemischen Therapie“ (wir gehen davon aus, dass das hier synonym gemeint ist, da dies auch den Einschlusskriterien in den Protokollen der Zulassungsstudien entspricht) eine entscheidende Bedeutung zu, um das zugelassene Anwendungsgebiet abgrenzen zu können.

Folgende Definition wird im Internet veröffentlicht: „*Als Erstlinientherapie bezeichnet man die bevorzugte, erste Behandlungsoption einer Erkrankung (meist einer Tumorerkrankung), die nach der Diagnosestellung eingeleitet wird. Sie ist die Therapie, die sich im Sinne der evidenzbasierten Medizin am besten zur Behandlung eignet. Wenn die Krankheit nach der Erstlinientherapie wieder aufflammt oder sich fortsetzt, greift man zur Zweitlinientherapie.*“ (<https://flexikon.doccheck.com/de/Erstlinientherapie>) Demnach werden 2 Therapielinien durch das Versagen der vorherigen Therapielinie von einander „getrennt“, also eine unzureichende Wirksamkeit („refraktär“) oder ein Rezidiv des Tumors, so dass die Erkrankung fortschreitet. Außerdem wird nur das als Therapielinie gezählt, was nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin als beste Behandlungsoption einzustufen ist.

Das staatliche US-amerikanische Krebsinstitut (NCI) hat folgende Definition für „second line treatment“ (deutsch: Zweitlinientherapie) veröffentlicht: „*Treatment that is given when initial treatment (first-line therapy) doesn't work, or stops working.*“ Dies bestätigt die Doccheck-Definition zur Abgrenzung der Therapielinien. Der Begriff „Therapielinie“ ist also nicht gleichzusetzen mit „Therapieprotokoll“. In einer Therapielinie können mehrere Protokolle eingesetzt werden, z. B. ein Protokoll zur Salvagetherapie wie R-DHAP in der Zweitlinie beim DLBCL, nach Erreichen einer Remission gefolgt vom einem Protokoll mit Hochdosischemotherapie und autologer SCT zur Konsolidierung oder beim MCL wenn nach der Induktionstherapie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeschlossen wird.

⁷⁸ Kröger N et al.: The EBMT/EHA Car-T Cell Handbook, Edition 2022, ISBN 978-3-030-94352-3 ISBN 978-3-030-94353-0 (eBook), <https://doi.org/10.1007/978-3-030-94353-0>

Auch aus Sicht des KC Onkologie können nach evidenzbasierten Kriterien nur Behandlungen als "Therapielinien" bewertet werden, die dem anerkannten Therapiestandard für die Behandlung des jeweiligen Lymphoms entsprechen. Eine Ausnahme ist eine Behandlung in einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, was wir auch als „Therapielinie“ akzeptieren würden.

Schwierig zu bewerten ist, wie Therapielinien zu zählen sind, wenn Pat. zunächst wegen eines folliculären Lymphoms behandelt wurden, welches dann in ein DLBCL übergegangen ist: Alle Therapielinien oder nur solche, die nach Übergang in ein DLBCL verabreicht wurden? Nach Bewertung des KC Onkologie können alle Therapielinien nach Übergang gezählt werden und vor Übergang zusätzlich solche, die Standardtherapien beim DLBCL sind. Beispiel: Erhält ein/e Pat.. wegen eines folliculären Lymphoms R-CHOP, ist das Lymphom anschließend progredient und wird nach Progress der Übergang in ein DLBCL festgestellt, würden wir empfehlen R-CHOP mitzuzählen. Anders wäre die Situation z. B. zu bewerten, wenn die/er Pat. mit R-Bendamustin vorbehandelt ist. Dies ist keine anerkannte Standardtherapie für das DLBCL und kann deshalb nicht mitgezählt werden.

3.2.11 Ansprechen auf Bridgingtherapie und Relevanz für eine zulassungskonforme CAR-T-Gabe

Der Zulassungstext für DLBCL ab der 3. Linie kann so verstanden werden, dass das Lymphom nach mindestens 2 Therapielinien vor CAR-T-Gabe refraktär oder rezidiert sein muss. Wenn nun bei großer Tumormasse zur Remissionsinduktion vor CAR-T-Gabe eine tumorgerichtete Therapie (wird als „Bridging“ bezeichnet) verabreicht wird, und es gelingt, eine Remission zu induzieren, wäre nach diesem Verständnis eine zulassungskonforme CAR-T-Gabe nicht mehr möglich. Man müsste also erst das nächste Rezidiv abwarten, um CAR-T-Zellen zulassungskonform einsetzen zu können. Da das Erreichen einer Remission vor CAR-T-Gabe aber die Prognose dieser Therapie deutlich verbessert⁷⁹, wäre dieses Vorgehen nach medizinischer Bewertung absolut kontraproduktiv. Wir gehen davon aus, dass wenn die zugelassene Indikation einmal bestanden hat, auch bei Ansprechen auf Bridgingtherapie CAR-T-Zellen weiterhin zulassungskonform eingesetzt werden können, wie dies auch in den Zulassungsstudien vorgesehen war.

3.3 Lymphome bei Immundefizienz / Immundysregulation (Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation) u. a. HIV+ DLBCL

Dazu werden u. a. auch Lymphome gezählt, die im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion auftreten.

Nachdem die DGHO am 1. März 2024 eine Stellungnahme veröffentlicht hatte, in der sie Axi-cel zur Anwendung bei HIV+ Pat. mit DLBCL empfohlen hatte (<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis>), hatte das KC Onkologie über die SEG6 erneut beim PEI wegen des Zulassungsstatus von Axi-cel bei HIV+ DLBCL angefragt. Mit Brief vom 16.05.2024 bestätigte das PEI, dass HIV+ DLBCL von der Zulassung von Axi-cel umfasst sind.

Es gibt bislang nur wenige klinische Daten zur CAR-T-Zell-Therapie bei Pat. mit HIV-Infektion. Ein Pat. erhielt Axi-cel wegen eines r-r DLBCL. Zum Zeitpunkt der Behandlung war die Viruslast negativ.⁸⁰ Nach CAR-T-Zell-Gabe erreichte er eine CR. Allerdings war der HIV-RNA-Nachweis nur 3,5 Monate später wieder positiv und die Konzentration CD4+ T-Zellen war von 148 auf 46 / µl abgefallen.

⁷⁹ <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/3822/482579>

⁸⁰ Abbasi A, Peeke S, Shah N et al.: Axicabtagene ciloleucel CD19 CAR-T cell therapy results in high rates of systemic and neurologic remissions in ten patients with refractory large B cell lymphoma including two with HIV and viral hepatitis. J Hematol Oncol 13 (1): 1–1, 2020 (doi: 10.1186/s13045-019-0838-y) (PMID: 31900191)

Abramson JS et al berichteten über 2 Kasuistiken mit Gabe von CD19-CAR-T-Zell-Gabe bei DLBCL und HIV-Infektion.⁸¹ Beide erreichten eine metabolische CR, die in einem Fall ein Jahr anhielt (beim 2. Fall nicht angegeben). Im 1. Fall war die Viruslast nach einem Jahr negativ und die CD4+ Zellen lagen bei 133/µl. Wie sich die Viruslast und die CD4+ T-Zellen entwickelten wurde zum 2. Fall nicht angegeben.

Eine weitere Kasuistik betraf einen HIV+ Pat., der Axi-cel zur Behandlung eines rezidierten DLBCL erhalten hatte.⁸² Nachdem zunächst eine PR erreicht worden war, entwickelte sich nach 2 Monaten ein neues Rezidiv. Der Nadir der CD4+ Zellen lag bei 74/µl und erholte sich nach 6 Monaten auf 170/µl.

Auf dem ASH-Kongress 2022 wurde über eine CIBMTR-Registrierung zur CD19-CAR-T-Zell-Therapie von 21 Lymphom-Pat. mit HIV-Infektion berichtet, 20 waren mit Axi-cel behandelt worden und 19 hatten ein DLBCL.⁸³ Die Viruslast war bei 10 Pat. vor CAR-T-Zell-Gabe gemessen worden und betrug bei 8 Pat. < 100 Kopien/ml. Zur Entwicklung der Viruslast nach CAR-T-Zell-Gabe fehlen Angaben. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 6 Monaten, lag die Überlebensrate nach 6 Monaten bei 64%. 4 Pat. waren verstorben, 3 am Lymphomprogress und ein Pat. an einer bakteriellen Infektion 6 Monate nach CAR-T-Zell-Infusion.

Hattenhauer ST et al vom UK Bonn publizierten eine systematische Übersicht zu den Erfahrungen mit CAR-T-Zell-Behandlungen bei HIV-Pat.⁸⁴ Sie konnten 6 Kasuistiken mit nach ihrer Bewertung ausreichenden Daten mittels Literaturrecherche identifizieren. Die Pat. (Altersmedian 54 Jahre, Streubereich 47-66) waren wegen DLBCL mit Axi-cel überwiegend in der 4. Linie behandelt worden. 3 erreichten eine CR und einer eine PR. Nur bei einem Pat. hielt die CR ein Jahr an. Bei einer maximalen Nachbeobachtung von 4 Monaten bei den übrigen 3 Respondern entwickelte einer nach 2 Monaten ein Rezidiv. Angaben zum Verlauf der Viruslast nach CAR-T-Zell-Gabe fehlen. Wie die Autoren angesichts dieser präliminären Daten behaupten können, dass die CAR-T-Zell-Therapie bei HIV-Pat. „sicher und effektiv“ ist und ihnen diese Behandlung nicht vorenthalten werden sollte (gemeint ist wohl auch außerhalb klinischer Studien), ist für uns nicht nachvollziehbar.

Lymphome bei Pat. mit HIV-Infektion sind häufig. Ca. 10% entwickeln nach HIV-Infektion ein Lymphom⁸⁵. Die Häufigkeit ist u. a. abhängig davon, wie gut die Infektion durch die antivirale Therapie kontrolliert wird. Allein in Deutschland gibt es ca. 90.000 HIV-Infizierte.⁸⁶ Demnach sind pro Jahr mehrere hundert Pat. mit HIV-assoziierten Lymphomen zu erwarten. DLBCL und Burkitt sind die beiden häufigsten Unterformen.⁸⁷ Ein HIV-assoziiertes DLBCL gehört somit zu den häufigeren Lymphomen. Die Datenlage hat sich nach Zulassung der CAR-T-Zell-Präparate nicht entscheidend verbessert. Insbesondere fehlen Angaben, wie sich die Viruslast nach CAR-T-Zell-Gabe entwickelt, so dass nicht abgeschätzt werden kann, wie hoch trotz Fortsetzung der ART das Risiko einer Exazerbation der HIV-Infektion ist. Wenn Pat., die aufgrund ihrer Infektionserkrankung einen T-Zell-Defekt aufweisen mit einer lymphodepletierenden Therapie und CD19-gerichteten CAR-T-Zellen behandelt werden, die zu einer B-Zell-Aplasie führen, muss ein kritisch erhöhtes Infektionsrisiko durch klinische Studien ausgeschlossen werden. Die bislang vorgelegten Daten sind unzureichend, um die

⁸¹ Abramson JS, Irwin KE, Frigault MJ et al.: Successful anti-CD19 CAR T-cell therapy in HIV-infected patients with refractory high-grade B-cell lymphoma. *Cancer* 125 (21): 3692–3698, 2019 (doi: 10.1002/cncr.32411) (PMID: **31503324**)

⁸² Allred J, Bharucha K, Özütemiz C et al.: Chimeric antigen receptor T-cell therapy for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma: case report and management recommendations. *Bone Marrow Transplant* 56 (3): 679–682, 2021 (doi: 10.1038/s41409-020-01018-7) (PMID: **32764581**)

⁸³ Barta SK et al.: Observational Cohort Study of People Living with HIV (PWH) Treated with CD19-directed CAR T Cell Therapy for B-Cell Lymphoid Malignancies – Interim Results of AIDS Malignancy Consortium (AMC) Study AMC-133. Abstract No 763, ASH 2022

⁸⁴ Hattenhauer ST et al.: Enabling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients – a call for action. *HIV Med* 2023; 1-8, DOI: 10.1111/hiv.13514

⁸⁵ <https://www.uptodate.com/contents/hiv-related-lymphomas-epidemiology-risk-factors-and-pathobiology>

⁸⁶ <https://www.aidshilfe.de/hiv-statistik-deutschland-weltweit>

⁸⁷ Meister A, Hentrich M, Wyen C et al.: Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol* 101 (1): 119–126, 2018 (doi: 10.1111/ejh.13082) (PMID: **29663523**)

spezifischen Risiken dieser Behandlung für HIV+ Pat. auch nur annähernd bewerten zu können. Falls Hersteller oder Anwender der CAR-T-Zell-Präparate Pat. mit HIV-Infektion als geeignet für eine CAR-T-Zell-Therapie ansehen, sind prospektive Studien zur CAR-T-Zell-Behandlung von Pat. mit HIV-Infektion dringend geboten, um zu gesicherten Erkenntnissen zu gelangen. Möglicherweise soll durch die EBMT eine retrospektive Analyse zur CAR-T-Zell-Therapie bei Pat. mit HIV+ Lymphomen durchgeführt werden, wie uns am 19.08.2024 durch die DAG-HSJT mitgeteilt wurde.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage stellt sich die Frage nach Therapiealternativen, wenn Pat. mit HIV+ DLBCL nicht in klinische Studien eingeschlossen werden können. Bei HIV+ Pat. mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL, die unter einer Salvagetherapie eine CR oder PR erreichen, ist eine Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation eine deutlich besser untersuchte und gesicherte Therapiealternative als CAR-T-Zellen.

In einer prospektiven Studie analysierten Alvarnas JC et al. (2016)⁸⁸ 40 HIV+ Pat. mit Lymphomen, von denen 75% eine CR und 23% eine PR erreicht hatten. Von 25 Pat. mit HIV+ NHL (DLBCL n=16, Plasmablastische Lymphome n=2, Burkitt n=7) überlebten 83,5% nach 2 Jahre progressionsfrei. Die Auswertung der CD4+ Konzentration zeigte zwischen Tag +60 und +365 nach autologer SCT vergleichbare Konzentrationen wie vor der Therapie. Die Bestimmung der Viruslast zeigte um Tag 100 einen vorübergehenden Anstieg, der sich bis Tag 365 in der Regel zurückbildete. 83% hatten an Tag 365 keine nachweisbare Viruslast. Ein historischer Vergleich mittels Matched-pair-Analyse anhand von CIBMTR-Daten zeigte vergleichbare, nominell sogar bessere Raten für PFS und OS bei HIV+ Pat.. Das Resümee der Autoren lautete: „*AHCT (autologous hematopoietic cell transplantation) should be considered the standard of care for patients with HRL (HIV-related lymphoma), provided that the HIV infection is treatment responsive.*“

Eine retrospektive Registeranalyse der EBMT schloss 138 HIV+ Pat. mit Lymphomen (DLBCL 46%, Hodgkin Lymphom 21%, Burkitt 14%, Plasmablastische Lymphome 10%, andere 9%) ein, die eine erste autologe SCT erhalten hatten (Hübel K et al., 2016)⁸⁹, davon 51% in CR und 33% in PR. Im Median hatten die Pat. 2 vorherige Therapielinien erhalten. 95% erhielten eine kontinuierliche ART während und nach autologer SCT. Die HIV-Last lag bei 74% unterhalb der Nachweisgrenze und die CD4+ Zellkonzentration betrug im Median 187/µl. BEAM wurde bei 77% als Hochdosisprotokoll eingesetzt. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 4 Jahren lag das PFS nach 2 Jahren bei 68% und das OS bei 70%. Ungünstige Prognosefaktoren für PFS waren DLBCL/PBL (im Vergleich zu HL), höhere Therapielinie und keine CR/PR vor autologer SCT. Die Viruslast war prognostisch nicht relevant. Das Resümee der Autoren lautete: „*AutoSCT under ongoing cART therapy remains the treatment of choice for HIV+ patients with PBL or recurrent DLBCL or HL.*“

Diese Daten zur autologen SCT bei Pat. mit HIV+ Lymphomen zeigen, dass bei Erreichen einer CR/PR durch Konsolidierung mit BEAM und autologer SCT bei > 50% der Pat. eine längerfristige CR erreicht werden kann. Eine kritisch erhöhte Infektionsrate trat nicht auf. Bevor diese etablierte, von den Autoren als Standardtherapie eingeordnete Behandlung zugunsten einer CAR-T-Zell-Therapie verlassen werden kann, bedarf es ausreichend gesicherter Studienergebnisse zur CAR-T-Zell-Therapie bei HIV+ Lymphomen, im Idealfall vergleichender Studien wie ZUMA-7 oder TRANSFORM.

Allogene SCT kommt für Pat. mit HIV+ Lymphomen ggf. auch in Betracht. Auch wenn sich die Datenlage auf Kasuistiken und eine prospektive Studie mit kleiner Fallzahl beschränkt, ist die Nachbeobachtung länger und

⁸⁸ Alvarnas JC, Le RJ, Wang Y et al.: Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood* 128 (8): 1050–8, 2016 (doi: 10.1182/blood-2015-08-664706) (PMID: **27297790**)

⁸⁹ Hübel K et al.: Autologous Stem Cell Transplantation (autoSCT) for HIV-Associated Lymphoma in the Era of Combination Antiretroviral Therapy (cART): A Retrospective Analysis of the EBMT Lymphoma Working Party. Abstract No. 731, ASH meeting 2016

das kurative Potenzial gesichert.⁹⁰ Das Risiko für letale Infektionen ist nicht erhöht und bei Pat. die einen kompletten Chimärismus erreichen, ist die HIV-DNA meist nicht mehr nachweisbar.

Zusammenfassend ergibt sich:

- Das PEI hat bestätigt, dass die Anwendung von Axi-cel bei HIV+ DLBCL von der Zulassung umfasst ist. Deshalb liegt die Verantwortung für die Indikationsstellung zu dieser Behandlung primär bei den Kliniken und nicht bei der GKV bzw. dem Medizinischen Dienst.
- Als deutlich besser gesicherte therapeutische Alternative kommt bei HIV+ Pat. mit r-r DLBCL bei Erreichen einer CR/PR unter Salvagetherapie, ggf. zunächst auch als Bridgingtherapie vor CAR-T-Zellen gedacht, eine Konsolidierung mit BEAM und autologer SCT in Betracht, sofern die/er Pat. diese Behandlung noch nicht erhalten hatte. Im Gegensatz zur CAR-T-Zell-Therapie ist ein kuratives Potenzial gesichert.
- Wenn immer möglich, sollen Pat. mit HIV+ Lymphomen zur CAR-T-Zell-Behandlung in klinische Studien eingeschlossen werden. Nach Angaben von Gilead können in die Studien ZUMA 22 und ZUMA 25 Pat. mit HIV+ DLBCL eingeschlossen werden.
- Sollten besser gesicherte Therapiealternativen nicht (mehr) verfügbar und ein Einschluss in eine klinische Studie nicht möglich sein, ist die/er HIV+ Pat. von der Klinik über die unzureichende Datenlage vor CAR-T-Zell-Gabe detailliert aufzuklären. Das KC Onkologie empfiehlt die Aufklärung schriftlich zu dokumentieren.

3.4 Mantelzell-Lymphom (MCL)

3.4.1 Zulassung

Einzig zugelassenes CAR-T-Präparat ist Brexu-cel. Aus dem Zulassungstext ist ersichtlich, dass das MCL entweder nach 2 systemischen Therapien rezidiert oder refraktär sein muss. Eine Therapielinie muss einen BTK-Inhibitor enthalten haben. Interessant im Hinblick auf die Einschlusskriterien ist folgender Hinweis in der Vollpublikation der Zulassungsstudie: „*BTK inhibitor therapy was not required to be the last line of therapy before trial entry, and patients were not required to have disease that was refractory to BTK inhibitor therapy*“⁹¹ (Die BTK-Inhibitortherapie musste nicht die letzte Therapielinie vor dem Studieneinschluss sein und die Lymphomerkrankung musste nicht refraktär auf die BTK-Inhibitortherapie sein).

Zur Definition der Therapielinien und zur Bedeutung des Ansprechens auf Bridgingtherapie im Hinblick auf eine zulassungskonforme Anwendung gilt dasselbe wie beim DLBCL (siehe 3.2.10 und 3.2.11).

3.4.2 Vorbehandlung mit Bendamustin

Häufig wird, wie u. a. auch in der DGHO-Leitlinie für Pat. im Alter über 65 Jahren empfohlen, in der Erstlinientherapie R-Bendamustin eingesetzt. Bendamustin ist aber für die Erstlinientherapie des MCL nicht zugelassen und eine Gleichwertigkeit zum CHOP-Protokoll ist durch Phase 3-Studien nicht ausreichend gesichert. Demnach käme R-Bendamustin in der Erstlinie nach Bewertung des KC Onkologie ausnahmsweise für Pat. in Betracht, die für R-CHOP nicht geeignet sind, was aber ihre Qualifikation für eine CAR-T-Therapie ebenfalls infrage stellt.

⁹⁰ Ambinder RF, Wu J, Logan B et al.: Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant for HIV Patients with Hematologic Malignancies: The BMT CTN-0903/AMC-080 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 25 (11): 2160–2166, 2019 (doi: 10.1016/j.bbmt.2019.06.033) (PMID: **31279752**)

⁹¹ Wang M, Munoz J, Goy A et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 382 (14): 1331–1342, 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa1914347) (PMID: **32242358**)

Bendamustin ist mit einem erhöhten Risiko für eine lang andauernde Lymphozytopenie verbunden (siehe u. a. Fachinformation), so dass es deshalb kein geeignetes Medikament bei geplanter CAR-T-Zell-Gabe ist. Aus die Zulassungsstudie für Brexu-cel beim MCL (ZUMA-2, Wang M et al., s.o.) gibt deutliche Hinweise, dass eine Vorbehandlung mit Bendamustin ein ungünstiger Prognosefaktor für eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie ist. 54% der Pat. in der ZUMA-2 Studie hatten vor Einschluss Bendamustin erhalten, der mediane Abstand betrug 20,9 Monate (1 – 70 Monate). Bei Pat. mit Bendamustin betrug die CR-Rate 84% im Vergleich zu 100% ohne Bendamustin-Vorbehandlung. Innerhalb der Nachbeobachtung (Median 36 Monate) bestand bei 29% bzw. 48% eine anhaltende CR mit bzw. ohne Vorbehandlung mit Bendamustin. Auch die Dauer der CR war kürzer bei vorheriger Bendamustingabe (28,2 versus 46,7 Monate). Bei Pat. mit Bendamustin innerhalb von 6 Monaten vor Leukapherese war die Konzentration der CD4+ Zellen im Leukapheresat niedriger. Auch beim DLBCL (Abschnitt 3.2.8) und beim FL (Abschnitt 3.5.2) gibt es eindeutige Hinweise auf einen prognostisch ungünstigen Einfluss der Gabe von Bendamustin vor CAR-T-Zell-Therapie, so dass in der Gesamtschau die Datenlage gut gesichert ist.

Bei Pat., die für eine CAR-T-Zell-Behandlung geeignet sind, sollte deshalb unbedingt auf eine Vorbehandlung mit Bendamustin verzichtet werden. Im EBMT/EHA Handbuch zur CAR-T-Zell-Therapie im Abschnitt 23 zu FL, MCL und CLL findet sich im Absatz „Key Points“ folgender Hinweis. „*Bendamustine should be avoided whenever possible.*“⁹² Bendamustin ist für die Erstlinientherapie des Mantelzell-Lymphoms nicht zugelassen. Wenn Bendamustin dennoch eingesetzt wird, sind Pat. von den behandelnden Kolleginnen und Kollegen über die fehlende Zulassung aufzuklären, der „off label use“ muss begründet werden und die prognostische Relevanz für eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie muss dargestellt werden. Aufgrund der erheblichen Auswirkungen für eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie erscheint es deshalb sinnvoll, vor Gabe von Bendamustin die Therapiestrategie mit einem CAR-T-Zell-Zentrum abzustimmen.

Bei Pat. mit Bendamustin-Vorbehandlung, insbesondere in den letzten 12 Monaten, sollten bevorzugt alternative Therapieverfahren in Betracht gezogen werden. Wahrscheinlich werden bald auch bispezifische Antikörper für das r-r MCL zugelassen, bei denen im Gegensatz zu CAR-T-Zellen eine Leukapherese zur Herstellung nicht notwendig ist.

3.4.3 Standards in der Erstlinientherapie und Zeitpunkt der CAR-T-Zell-Gabe

Auf dem ASH-Kongress 2022 wurde von Dreyling M et al. die erste Auswertung der TRIANGLE-Studie des EMCLN⁹³ vorgestellt.⁹⁴ Diese Studie schloss Pat. im Alter bis zu 65 Jahren mit Mantelzell-Lymphom für die Erstlinientherapie ein und hatte 3 Arme. Im Kontrollarm folgte auf jeweils 3 Zyklen R-CHOP und R-DHAP im Wechsel, Hochdosis-BEAM und autologe SCT - nach einem Amendment - gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für 3 Jahre. In einem Studienarm wurde zusätzlich Ibrutinib zu R-CHOP in der Induktion und nach autologer SCT über 2 Jahre als Erhaltungstherapie gegeben. Im 2. Studienarm wurde Ibrutinib in gleicher Weise gegeben, aber auf autologe SCT verzichtet.

Wesentliche Ergebnisse der Studie waren:

- Für den primären Endpunkt FFS („failure free survival“) zeigte sich für beide Studienarme mit Ibrutinib ein signifikanter Vorteil im Vergleich zum Kontrollarm.
- Für OS zeigte sich ein Trend mit früher Separierung der Kurven zwischen den beiden Studienarmen und dem Kontrollarm. 79% der Pat. mit Progress im Kontrollarm erhielten Ibrutinib in der 2. Linie. Aufgrund noch unzureichender Ereignisse ist frühestens 2025 eine sichere Aussage zum OS möglich.

⁹² Kröger N et al.: The EBMT/EHA Car-T Cell Handbook, Edition 2022, ISBN 978-3-030-94352-3 ISBN 978-3-030-94353-0 (eBook), <https://doi.org/10.1007/978-3-030-94353-0>

⁹³ Europäisches Mantelzell-Lymphom Netzwerk

⁹⁴ Dreyling M et al.: Efficacy and Safety of Ibrutinib combined with Standard First-Line Treatment as Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Trangle Trial by European MCL Network. Abstr. No. 1, ASH 2022. Dreyling M et al., Lancet May 2, 2024, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00184-3)

- Die Kurven für EFS und OS verliefen in beiden Studienarmen mit Ibrutinib weitgehend deckungsgleich, so dass wahrscheinlich auf autologe SCT verzichtet werden kann. Dieser Verzicht wäre von besonderem Vorteil, da dies die einzige Therapiephase in der TRIANGLE-Studie war, in der letale Toxizität aufgetreten ist.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse gibt das KC Onkologie eine positive Empfehlung für die zulassungsüberschreitende Gabe von Ibrutinib in der Erstlinie entsprechend dem Protokoll der TRIANGLE-Studie bei Pat. im Alter bis zu 70 Jahren bei gutem AZ und fehlender, insbesondere kardialer Komorbidität. Erwartet wird, dass Pat. über den fraglichen Stellenwert der autologen SCT bei Behandlung nach dem TRIANGLE-Protokoll aufgeklärt werden.

Damit stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt CAR-T-Zellen bei Rezidiv nach Gabe von Ibrutinib entsprechend dem TRIANGLE-Protokoll in der Erstlinie gegeben werden sollen. In Übereinstimmung mit der DAG-HSZT gibt das KC Onkologie für folgende Untergruppen eine positive sozialmedizinische Empfehlung für die Gabe von Brexu-cel in der Zweitlinie bei Rezidiv nach dem TRIANGLE-Protokoll in der Erstlinie:

- Nachweis einer TP53-Mutation und/oder
- POD 24 (Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der Induktionstherapie und damit unter der Ibrutinib-Erhaltung)

Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose und es ist unwahrscheinlich, dass sie mit anderen Medikamenten eine länger anhaltende Remission erreichen.

Pat. mit MCL und TP53-Mutation sprechen schlecht auf Chemoimmuntherapie an und rezidivieren früh.⁹⁵ Das gilt auch für die Therapie mit Lenalidomid.⁹⁶ In der Zulassungsstudie von Brexu-cel hatten 6 Pat. (von 68) eine nachgewiesene TP53-Mutation. Im Vergleich zu 30 anderen Studienpat., deren zytogenetische Untersuchung keine TP53-Mutation gezeigt hatte, waren die Ergebnisse sogar tendenziell etwas günstiger: TP53+ vs. TP53-, CR-Rate 100% vs. 67%, PFS nach 6 Mo. 100% vs. 76% und OS nach 12 Mo. 100% vs. 83% (Tabelle S5, Wang M et al., DOI: 10.1056/NEJMoa1914347, Supplementary Appendix). Angesichts der kleinen Zahlen und der kurzen Nachbeobachtung sollten die Ergebnisse sehr zurückhaltend interpretiert werden, allerdings ergibt sich bislang kein Hinweis auf eine ungünstigere Prognose nach Brexu-cel bei Pat. mit MCL und TP53-Mutation.

POD 24 belegt eine Resistenz auf Ibrutinib, da sich das Rezidiv unter Ibrutinib-Erhaltung entwickelt hat. Pat. mit Ibrutinib-Resistenz haben ebenfalls eine sehr ungünstige Prognose.⁹⁷ „Sinngemäß“ entspricht Ibrutinib-Resistenz der zugelassenen Indikation mit dem Unterschied, dass Ibrutinib bislang erst ab der 2. Therapielinie eingesetzt wurde und deshalb Ibrutinib-Resistenz nach der ersten Therapielinie noch nicht vorkam. In der Zulassungsstudie zu Brexu-cel waren 38 Pat. refraktär auf BTK-Inhibitortherapie und 19 waren nach BTK-Inhibitorgabe rezidiert. Die Ansprechrate war vergleichbar (92% vs. 100%) (Figure 2, Wang M et al., DOI: 10.1056/NEJMoa1914347). Daten zu anderen Endpunkten wurden nicht mitgeteilt.

Bei den übrigen Pat. (Rezidiv später als 2 Jahre nach Abschluss der Chemoimmuntherapie mit R-CHOP+I/R-DHAP und kein Nachweis einer TP53-Mutation) ist auf alternative Therapiemöglichkeiten zu verweisen (erneut Ibrutinib, Rituximab/Lenalidomid, Temsirolimus, Bortezomib-haltige Protokolle) und auf die zulassungskonforme Gabe von Brexu-cel ab der dritten Therapielinie. Auch der neue BTK-Inhibitor Pirtobrutinib

⁹⁵ Eskelund CW et al.: TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-1910

⁹⁶ Eskelund CW et al.: Lenalidomide plus bendamustine-rituximab does not overcome the adverse impact of TP53 mutations in mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2018

⁹⁷ Martin P, Maddocks K, Leonard JP et al.: Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 127 (12): 1559–63, 2016 (doi: 10.1182/blood-2015-10-673145) (PMID: **26764355**)

wurde von der EMA für das r-r MCL nach Vorbehandlung mit einem (anderen) BTK-Inhibitor, wie z. B. Ibrutinib zugelassen.⁹⁸

Bei älteren Pat. ist Standard in der Erstlinientherapie 8 x R-CHOP14 und bei Ansprechen eine Rituximab-Erhaltungstherapie bis zum Progress.⁹⁹ In der zweiten Linie steht dann Ibrutinib als zugelassenes Medikament zur Verfügung, so dass zulassungskonform ab der 3. Linie die Option einer Behandlung mit Brexu-cel geprüft werden kann.

3.4.4 Prognosefaktoren, Bridgingtherapie,

In der Zulassungsstudie von Brexu-cel gibt die Untergruppenanalyse einen Hinweis, dass eine hohe Tumormasse mit einer niedrigeren CR-Rate nach CAR-T-Therapie verbunden ist.¹⁰⁰ Eine europäische Registeranalyse zeigte, dass ein erhöhter LDH Wert (neben einem eingeschränkten AZ nach ECOG 1-2 im Vergleich zu ECOG 0 und einer TP53-Mutation) ein ungünstiger Prognoseparameter für progressionsfreies und Gesamtüberleben ist.¹⁰¹ Bei hoher Tumormasse sollte deshalb eine Bridgingtherapie in Erwägung gezogen werden.

Als möglicherweise geeignete Protokolle für eine Bridgingtherapie zur Remissionsinduktion beim MCL und Resistenz auf Ibrutinib kommen nach einer Übersichtsarbeit von Burkhart M et al. in Betracht¹⁰²:

- Rituximab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason (ORR 100%, aber nur 5 Pat.)
- Venetoclax (n=20, ORR 53%, CR18%, mediane Dauer der Remission 8,1 Monaten, medianes PFS 3,2 Monate, medianes OS 9,4 Monate)
- R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin), Ansprechrate 83%, aber Bendamustin ungünstig vor Leukapherese zur T-Zell-Gewinnung

Weitere denkbare Optionen, die allerdings nicht in Kollektiven mit Ibrutinib-Resistenz erprobt wurden, so dass die angegebenen Ansprechraten nicht repräsentativ sind, sind:

- Ibrutinib, Obinutuzumab, Venetoclax (Phase1/2-Studie, n=24, ORR 84%, CR/CRu 38%)¹⁰³
- Hochdosis-Cytarabin, Bortezomib, Dexamethason, Rituximab (n=8, ORR 50%, CR25%)¹⁰⁴

Eine neue Therapieoption bei Resistenz auf Ibrutinib ist Pirobrutinib, zugelassen und ab 09/2024 wahrscheinlich in D verfügbar:

⁹⁸ Thompson PA, Tam CS: Pirtobrutinib: a new hope for patients with BTK inhibitor–refractory lymphoproliferative disorders. *Blood* 2023 Jun 29;141(26):3137-3142. doi: 10.1182/blood.2023020240.

⁹⁹ Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al.: Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 367 (6): 520–31, 2012 (doi: 10.1056/NEJMoa1200920) (PMID: **22873532**)

¹⁰⁰ Wang M, Munoz J, Goy A et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 382 (14): 1331–1342, 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa1914347) (PMID: **32242358**)

¹⁰¹ Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G et al.: Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 6 (12): 3606–3610, 2022 (doi: 10.1182/bloodadvances.2021006922) (PMID: **35271707**)

¹⁰² Burkhart M, Karmali R: Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *J Pers Med* 12 (3): 2022 (doi: 10.3390/jpm12030376) (PMID: **35330376**)

¹⁰³ Le, Gouill S, Morschhauser F, Chiron D et al.: Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. *Blood* 137 (7): 877–887, 2021 (doi: 10.1182/blood.2020008727) (PMID: **33181832**)

¹⁰⁴ Weigert O, Weidmann E, Mueck R et al.: A novel regimen combining high dose cytarabine and bortezomib has activity in multiply relapsed and refractory mantle cell lymphoma - long-term results of a multicenter observation study. *Leuk Lymphoma* 50 (5): 716–22, 2009 (doi: 10.1080/10428190902856790) (PMID: **19347767**)

- Pirobrutinib nach Vortherapie mit Ibrutinib: ORR 58%, CR 20%¹⁰⁵ Bei Pat., die unter Pirobrutinib eine CR erreichen, ist bislang noch nicht belegt, dass der Wechsel auf eine CAR-T-Zell-Therapie mit einer günstigeren Prognose verbunden ist.

Für diese Protokolle empfehlen wir eine positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV, falls ihr Zulassungsüberschreitender Einsatz für eine Bridgingtherapie vorgesehen ist. Mangels vergleichender Studien ist es schwierig, eine Aussage zu treffen, welchem Protokoll der Vorzug zu geben ist. Unter Berücksichtigung der Vorbehandlung und ggf. im Einzelfall bestehender Kontraindikation sollte von den behandelnden Kolleginnen und Kollegen ein geeignetes Protokoll ausgewählt werden.

3.4.5 Autologe und allogene SCT als Alternativen

Autologe SCT war bis zur Publikation der Daten der TRIANGLE-Studie Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit MCL im Alter bis zu 65 Jahren bzw. bei fitten Pat. bis zum Alter von 70 Jahren. Bei BTK-Inhibitor-Resistenz des MCL fehlen Daten zum Stellenwert einer autologen SCT, wenn diese Behandlung primär nicht eingesetzt wurde.

Die Daten zur allogenen SCT beim MCL sind begrenzter als beim DLBCL. Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren liegt mit 30% bis 50%¹⁰⁶ in einer ähnlichen Größenordnung wie beim DLBCL. Mit ca. 20% ist die behandlungsbedingte Sterblichkeit deutlich höher als bei CAR-T-Zell-Gabe. Die mediane Nachbeobachtung bei erster Publikation der Auswertung der Zulassungsstudie von Brexu-cel lag bei nur 12,3 Monaten (nach 12 Monaten lag die Rate für progressionsfreies Überleben bei 61%)¹⁰⁷ Inzwischen wurde eine Auswertung mit einer medianen Nachbeobachtung von 35,6 Monaten publiziert.¹⁰⁸ Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 25,8 Monate und nach 4 Jahren lebten noch ca. 40% ohne Progression. Allerdings wurden auch noch nach mehr als 4 Jahren Rezidive beobachtet und ein Plateau ist nicht erkennbar, so dass immer noch nicht zu bewerten ist, ob diese Therapie eine kurative Perspektive eröffnet.

Liebers N et al. veröffentlichten auf dem ASH-Meeting 2023 eine Propensity Score-matched Analyse des EBMT-Registers zum Vergleich Brexu-cel versus allogene SCT bei Pat. mit r-r MCL und BTK-Inhibitor-Resistenz.¹⁰⁹ Bei vergleichbarem PFS und OS zeigte sich ein 7,7-fach höheres Risiko für TRM (nach 4 Jahren ca. 25% vs. ca. 8%). Die Rezidivrate dürfte bei allogener SCT deutlich niedriger sein, so dass sonst ein vergleichbares PFS nicht resultieren könnte. Damit ergibt sich ein ähnlicher Zusammenhang wie beim DLBCL (siehe 3.2.7).

¹⁰⁵ Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL et al.: Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 41 (24): 3988–3997, 2023 (doi: 10.1200/JCO.23.00562) (PMID: **37192437**)

¹⁰⁶ Marangon M, Visco C, Barbui AM et al.: Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma in the Era of New Drugs and CAR-T Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 13 (2): 2021 (doi: 10.3390/cancers13020291) (PMID: **33466784**)

¹⁰⁷ Wang M, Munoz J, Goy A et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 382 (14): 1331–1342, 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa1914347) (PMID: **32242358**)

¹⁰⁸ Wang M, Munoz J, Goy A et al.: Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol [Epub 2022 Jun 4]: JCO2102370–JCO2102370*, 2022 (doi: 10.1200/JCO.21.02370) (PMID: **35658525**)

¹⁰⁹ Liebers N et al.: A Propensity Score-Matched Analysis on the Outcomes of Brexucabtagene Autoleucel from Zuma-2 Study and Allogeneic Stem Cell Transplantation from the EBMT Database in Relapsed and Refractory Post-Btki Mantle Cell Lymphoma. *ASH 2023, Abstract No. 705*

In der ESMO-Leitlinie wird die allogene SCT bei jüngeren Pat. mit rezidiviertem MCL als potenziell kurative Behandlung empfohlen.¹¹⁰ Bei Pat. in gutem AZ bis zum Alter von ca. 60 Jahren mit HLA-kompatiblen Spender/innen ist deshalb eine Behandlung mit allogener SCT als einzig gesichert potenziell kurative Therapieoption in Betracht zu ziehen und Pat. sind entsprechend aufzuklären.

3.5 Follikuläres Lymphom (FL)

3.5.1 Zugelassene Präparate, Zulassungsstudien und Preise

Für die Behandlung von Pat. mit FL sind aktuell 3 CAR-T-Präparate zugelassen:

- Tisagenlecleucel: FL refraktär / rezidiert nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
- Axicabtagen ciloleucel: FL refraktär / rezidiert nach 3 oder mehr Linien systemischer Therapie
- Anmerkung zu Lisocabtagen maraleucel: In Analogie zum DLBCL ausschließlich zugelassen für die seltene Unterform FL Grad 3B, refraktär / rezidiert nach 2 oder mehr Linien systemischer Therapie oder FL Grad 3B innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert bzw. gegenüber dieser Therapie refraktär.

Die "niedrigste" Schwelle für eine zulassungskonforme Anwendung von CAR-T-Zellen bietet demnach Tisacel, da hier Refraktärität auf bzw. Rezidiv nach "nur" 2 Linien einer systemischen Therapie gefordert werden, während es bei Axi-cel 3 sein müssen.

Besteht ein vollständiger oder teilweiser Übergang des FL in ein DLBCL, gelten die Zulassungskriterien für DLBCL (siehe Abschnitt 3.2). Nach Beobachtung des KC Onkologie gibt es auch immer wieder Verläufe, bei denen die histopathologische Diagnose mehrfach zwischen FL und DLBCL wechselt. Wir empfehlen diese Verläufe wie ein DLBCL einzuordnen, da bei diesen Pat. eine Transformation in ein DLBCL nicht alle Lymphomherde betrifft, diese aber wie ein transformiertes DLBCL zu behandeln sind.

Neelapu SS et al. publizierten 2024 die Auswertung der ZUMA-5 Studie mit einer medianen Nachbeobachtung von 41,7 Monaten.¹¹¹ Die 2-Jahresraten für r-r FL-Pat., die mit Axi-cel behandelt worden waren betragen für PFS 54% und OS 76%. Ein klares Plateau ist bislang nicht erkennbar, auch später als 36 Monate traten Rezidive auf.

Dreyling M et al. (2024) veröffentlichten die Auswertung der ELARA-Studie zur Gabe von Tisa-cel bei Pat. mit r-r FL mit einer medianen Nachbeobachtung von 29 Monaten.¹¹² Nach 2 Jahren lagen PFS bei 57,4% und OS bei 87,7%. Die Kurven sind sehr ähnlich denen der ZUMA-5-Studie und auch hier ist ein klares Plateau nicht erkennbar.

Da die klinische Wirksamkeit von Axi-cel und Tisa-cel vergleichbar ist und die Toxizität von Tisa-cel eher geringer ist, greift aufgrund der großen Preisdifferenz das Wirtschaftlichkeitsgebot. Kymriah (Tisa-cel) ist mit

¹¹⁰ Dreyling M, Campo E, Hermine O et al.: Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28 (suppl_4): iv62, 2017 (doi: 10.1093/annonc/mdx223) (PMID: **28881919**)

¹¹¹ Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 143 (6): 496–506, 2024 (doi: 10.1182/blood.2023021243) (PMID: **37879047**)

¹¹² Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M et al.: Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood* 143 (17): 1713–1725, 2024 (doi: 10.1182/blood.2023021567) (PMID: **38194692**)

239.000€ deutlich günstiger als Yescarta (Axi-cel) mit 272.000€ (Stand 07/2024, bitte immer wieder überprüfen, da Preisänderungen jederzeit möglich sind). Deshalb bedarf es einer besonderen Begründung, wenn trotz des deutlichen Preisvorteils Axi-cel eingesetzt werden soll.

Zur Definition der Therapielinien und zur Bedeutung des Ansprechens auf Bridgingtherapie im Hinblick auf eine zulassungskonforme Anwendung gilt dasselbe wie beim DLBCL (3.2.10 und 3.2.11).

3.5.2 Vorbehandlung mit Bendamustin

Im Gegensatz zum Mantelzell-Lymphom ist die Gleichwertigkeit von R-CHOP und R-Bendamustin beim FL Grad 1 und 2 im Hinblick auf die Überlebensraten bei unterschiedlichen Toxizitätsprofilen gesichert, so dass die „gleichwertige“ Empfehlung beider Protokolle (Nr. 7.5) in der AWMF-S3-Leitlinie¹¹³ nach medizinischer Bewertung sachgerecht ist, auch wenn Bendamustin beim follikulären Lymphom für die Erstlinientherapie nicht und für das Rezidiv nur eingeschränkt zugelassen ist.

Das gilt allerdings nicht für das FL Grad 3. Das FL Grad 3B wird leitliniengerecht wie ein DLBCL behandelt. Das FL Grad 3A war in die Studien zum Vergleich von R-CHOP und R-Bendamustin in der Erstlinie nur FL Grad 1 und 2 eingeschlossen worden waren (BRIGHT-Studie¹¹⁴ und Rummel-Studie¹¹⁵). Deshalb ist Evidenzbasierte Erstlinien-Chemoimmuntherapie beim FL Grad 3 nur R-CHOP und nicht R-Bendamustin, so dass R-Bendamustin nicht als „Vortherapie“ entsprechend der Zulassung der CAR-T-Zell-Präparate akzeptiert werden kann.

Die 3-Jahres-Auswertung der ZUMA-5-Studie hat einen starken Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen PFS bzw. Gesamtüberleben und einer Vorbehandlung mit Bendamustin bei Pat. mit follikulärem Lymphom gegeben.¹¹⁶ Figure 3 der Originalpublikation zeigt den Zusammenhang des PFS mit einer Vorbehandlung mit Bendamustin. Bei Bendamustingabe innerhalb von 6 Monaten vor Leukapherese lag das PFS nach 3 Jahren bei 25%, bei früherer Gabe von Bendamustin bei 50% und bei Pat. ohne Bendamustin-Vorbehandlung bei 70%. Ein vergleichbarer Trend ergab sich beim Gesamtüberleben nach 3 Jahren (50% bzw. 70% bzw. 89%). Auch beim MCL (Abschnitt 3.4.2) und beim DLBCL (siehe Abschnitt 3.2.8) gibt es eindeutige Hinweise auf einen prognostisch ungünstigen Einfluss der Gabe von Bendamustin vor CAR-T-Zell-Therapie, so dass in der Gesamtschau die Datenlage gut gesichert ist. Bei Pat., die für eine CAR-T-Zell-Behandlung geeignet sind, sollte deshalb auf eine Vorbehandlung mit Bendamustin verzichtet werden und R-CHOP als Protokoll für die erste Systemtherapie ausgewählt werden. Im EBMT/EHA Handbuch zur CAR-T-Zell-Therapie im Abschnitt 23 zu FL, MCL und CLL findet sich im Absatz „Key Points“ folgender Hinweis. „*Bendamustine should be avoided whenever possible.*“¹¹⁷ Wenn Bendamustin dennoch eingesetzt wird, sind Pat. von den behandelnden Kolleginnen und Kollegen über die fehlende Zulassung aufzuklären, der „off label use“ muss begründet werden

¹¹³ <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-033OL.html>

¹¹⁴ Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B et al.: First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 37 (12): 984–991, 2019 (doi: 10.1200/JCO.18.00605) (PMID: **30811293**)

¹¹⁵ Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al.: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381 (9873): 1203–10, 2013 (doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2) (PMID: **23433739**)

¹¹⁶ Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 143 (6): 496–506, 2024 (doi: 10.1182/blood.2023021243) (PMID: **37879047**)

¹¹⁷ Kröger N et al.: The EBMT/EHA Car-T Cell Handbook, Edition 2022, ISBN 978-3-030-94352-3 ISBN 978-3-030-94353-0 (eBook), <https://doi.org/10.1007/978-3-030-94353-0>

und die prognostische Relevanz für eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie muss dargestellt werden. Aufgrund der erheblichen Auswirkungen für eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie erscheint es deshalb sinnvoll, vor Gabe von Bendamustin die Therapiestrategie mit einem CAR-T-Zell-Zentrum abzustimmen.

Bei Pat. mit Bendamustin-Vorbehandlung, insbesondere in den letzten 12 Monaten, sollten bevorzugt alternative Therapieverfahren in Betracht gezogen werden, z. B. mit bispezifischen Antikörpern wie Mosunetuzumab (siehe Abschnitt 3.5.3). Im Gegensatz zu CAR-T-Zellen ist eine Leukapherese zur Herstellung nicht notwendig.

3.5.3 Prognosefaktoren, Bridgingtherapie und Option für nicht für CAR-T-Zellen geeignete Pat.

Die Auswertung der ZUMA-5-Studie von 2024 hat einen Zusammenhang zwischen der Tumormasse und dem PFS gezeigt. Lag das TMTV (totale metabolische Tumolvolumen) unterhalb des Medians (438,5 ml) betrug das PFS nach 3 Jahren 71,2% im Vergleich zu 37,3% bei größerer Tumormasse.¹¹⁸

Die Auswertung der ELARA-Studie von 2024 bestätigte diesen Zusammenhang. Bei Pat. mit niedriger Tumormasse (TMTV < 240 ml) lag das PFS nach 2 Jahren bei 78,8% im Vergleich zu 42,9% bei Pat. mit hoher Tumormasse.¹¹⁹

Diese Daten sprechen dafür, bei Pat. mit großer Tumormasse einen Remissionsversuch durch Bridgingtherapie zu unternehmen, um bessere Ausgangsbedingungen für eine CAR-T-Zell-Therapie zu schaffen. Als Protokolle kommen neben R-CHOP, sofern noch nicht verabreicht oder bei langer anschließender Remission, Rituximab-Lenalidomid oder Idelalisib (ab 2. Rezidiv) in Betracht. R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) ist zwar auch ein klinisch geprüftes, wirksames Salvageprotokoll, sollte aber wegen der ausgeprägten T-Zell-Toxizität von Fludarabin nicht vor der Leukapherese für eine CAR-T-Therapie eingesetzt werden. Besonders bei kurzer Remissionsdauer kommen auch für DLBCL geprüfte Salvageprotokolle in Betracht (R-DHAP, R-ICE, R-GDP).

Neu zugelassen ist die Kombination Zanubrutinib / Obinutuzumab für die Therapie des FL ab der 3. Linie, die ebenfalls als Bridgingtherapie in Betracht kommt, sofern noch kein BTK-Inhibitor verabreicht wurde. Die CR-Rate lag bei 39%. Nach 3 bis 4 Zyklen ist in der Regel das Ansprechen erreicht.¹²⁰

Mosunetuzumab ist ein CD3- und CD20-gerichteter bispezifischer Antikörper, der für die Behandlung des r-r FL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien zugelassen ist. Bei Resistenz auf Chemoimmuntherapie, R-Lenalidomid und ggf. auch Idelalisib (relativ toxisch und möglicherweise weniger wirksam als Mosunetuzumab) kommt er als Bridgingtherapie in Betracht, da er nicht CD19-gerichtet ist. Aufgrund eines möglichen T-Zell-Erschöpfungssyndroms sollte allerdings zwischen der letzten Gabe vom Mosunetuzumab und der Leukapherese zur CAR-T-Zell-Produktion ein Abstand von mindestens 4 Wochen liegen. Die

¹¹⁸ Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 143 (6): 496–506, 2024 (doi: 10.1182/blood.2023021243) (PMID: **37879047**)

¹¹⁹ Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M et al.: Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood* 143 (17): 1713–1725, 2024 (doi: 10.1182/blood.2023021567) (PMID: **38194692**)

¹²⁰ Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 41 (33): 5107–5117, 2023 (doi: 10.1200/JCO.23.00775) (PMID: **37506346**)

CR-Rate lag bei 60%. 2 bis 3 Zyklen Mosunetuzumab sind ausreichend, da dann das maximale Ansprechen in der Regel erreicht ist.¹²¹

Bei Pat., die für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht geeignet sind, ist eine Gabe von 8 Zyklen (wenn dann eine CR erreicht wurde) oder 17 Zyklen (wenn nach 8 Zyklen noch keine CR) Mosunetuzumab oder die Kombination Zanubrutinib / Obinutuzumab (siehe oben) eine alternative Therapieoption. Bei Pat., die gut auf diese Behandlungen ansprechen, ist bislang nicht belegt, dass der Wechsel auf eine CAR-T-Zell-Therapie mit einer günstigeren Prognose verbunden ist.

3.5.4 Autologe Stammzelltransplantation (SCT) als alternative Therapieoption

Das Kollektiv der Zulassungsstudie von Tisagenlecleucel war umfangreich vorbehandelt (Median 4 Therapielinien)¹²². Erstaunlicherweise hatten von 97 Pat. (Altersmedian 57 Jahre, maximal 64 Jahre) nur 35 (36%) eine Vorbehandlung mit autologer SCT erhalten.

Eine Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer SCT ist eine umfassend erprobte Therapie beim r-r FL. Ergebnisse liegen aus 2 Phase-3 Studien der GLSG-Studiengruppe vor (Jurinovic V et al., 2018), in denen die Rezidivtherapie ausgewertet wurde.¹²³ Die mediane Nachbeobachtung betrug 11,2 Jahre. eingeschlossen waren 162 Pat. (Altersmedian 50 Jahre, 19 – 60 Jahre), die alle als Zweitlinientherapie bei Rezidiv nach (R-)CHOP oder MCP protokollgemäß mit autologer SCT behandelt werden sollten. Diese wurden 2 Kohorten zugeteilt: POD24 (Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Erstlinientherapie, n=113) 70% und späteres Rezidiv 30% (n=49). Tatsächlich autolog transplantiert wurden 63 Pat., 52 in der POD24-Gruppe und 11 in der Gruppe mit späterem Rezidiv. Während bei POD24-Rezidiv in der Leitlinie autologe SCT empfohlen wird, trifft das auf spätere Rezidive nicht zu, was den höheren Anteil mit autologer SCT in der POD24-Gruppe wahrscheinlich erklärt. In der POD24-Gruppe hatten 95% aller Pat., die autolog transplantiert worden waren eine CR oder PR erreicht, in der Gruppe mit einem späteren Rezidiv waren es 78%. Im Gesamtkollektiv der autolog transplantierten Pat. hatten 52% nach 5 Jahren ohne Progress überlebt. In der PFS-Kurve trat nur ein Ereignis später als 9 Jahre auf und die Kurve endet bei 15 Jahren mit einer PFS-Rate von ca. 35%. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei 78% und nach 15 Jahren bei ca. 50%. Betrachtet man nur die autolog transplantierten 52 Pat. in der POD24-Gruppe liegt das 5-Jahres PFS bei 51% und das 5-Jahres-OS bei 77%, so dass sich kein relevanter Unterschied zum Gesamtkollektiv ergibt. Eine/r von den 63 transplantierten Pat. verstarb innerhalb von 3 Monaten nach autologer SCT an einer Sepsis, so dass die Rate für letale Toxizität bei 1,6% lag.

Puckrin R et al. publizierten eine Auswertung des kanadischen Transplantationsregisters mit 162 Pat. (Altersmedian 55 Jahre, 25 – 74 Jahre) die wegen eines r-r FL autolog transplantiert worden waren, davon 67% im 1. Rezidiv, 20% im 2. Rezidiv und 12% in einem späteren Rezidiv.¹²⁴ POD24 traf auf 57% zu. Die mediane Nachbeobachtung lag bei 12,5 Jahren. Das PFS nach 12 Jahren lag bei 57%, das späteste Rezidiv trat nach 9

¹²¹ Budde L E , Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23 (8): 1055–1065, 2022 (doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7) (PMID: **35803286**)

¹²² Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 28 (2): 325–332, 2022 (doi: 10.1038/s41591-021-01622-0) (PMID: **34921238**)

¹²³ Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (6): 1172–1179, 2018 (doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.022) (PMID: **29605716**)

¹²⁴ Puckrin R et al.: Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2023; 201:319–325

Jahren auf. 3 Todesfälle traten vor 2010 auf und die/er 4. Pat. ist 2020 an einer Covid19-Infektion verstorben. Bei Pat., die im 1. oder 2. Rezidiv autolog transplantiert worden waren, lag das PFS nach 12 Jahren bei 61%, bei Transplantation im 3. oder höheren Rezidiv bei 34%. Bei Pat. mit POD24 lag betrug das PFS nach 12 Jahren 50% und bei Pat. mit einem späteren Rezidiv 67%. Die nicht Rezidiv-bedingte Sterblichkeit bis Tag 100 betrug 2% (n=4). Die Autoren sehen ein kuratives Potenzial.

Eine spanische Registeranalyse hat gezeigt, dass Pat. mit rezidiviertem follikulären Lymphom von einer Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer SCT profitieren, unabhängig davon, ob sie zuvor mit CD20-Antikörpern behandelt worden waren¹²⁵. Entscheidend ist das Ansprechen auf die vorherige Salvage-Chemoimmuntherapie. Bei Pat., die in CR2 oder CR3 autolog transplantiert worden waren und zuvor Rituximab erhalten hatten, lag die Rate für progressionsfreies Überleben nach 12 Jahren bei 51% (medianes Alter 47 Jahre, maximales Alter 73 Jahre). Die Autoren bewerten autologe SCT beim r-r FL als Behandlung mit einem „akzeptablen und gut untersuchten Sicherheitsprofil“ und bezeichnen diese Therapieoption als „altes Werkzeug“, was auch in der Ära neuer Medikamente weiterhin sehr nützlich ist.

Die Phase 3-Studien zum Vergleich einer CAR-T-Zell-Therapie mit der Standardtherapie (Salvage-Chemoimmuntherapie und bei Ansprechen autologe SCT) in der Zweitlinie beim DLBCL haben übereinstimmend gezeigt, dass schwere Toxizität (Grad 3/4) und letale Toxizität bei beiden Behandlungsmethoden vergleichbar häufig ist (siehe Abschnitt 3.2.5). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass beim FL die Toxizität einer Behandlung mit Hochdosischemotherapie und autologer SCT anders ist als beim DLBCL.

Durch Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer SCT im Rezidiv wird wahrscheinlich das Gesamtüberleben verlängert, so dass diese Therapie bei jüngeren Pat. empfohlen wird (siehe DGHO-Leitlinie).¹²⁶ Auch in der S3-AWMF-Leitlinie zum follikulären Lymphom wird unter bestimmten Voraussetzungen (bei Ansprechen auf Chemoimmuntherapie, besonders bei Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Einleitung der Erstlinientherapie) eine Behandlung mit autologer SCT empfohlen.¹²⁷ Die behandlungsbedingte Sterblichkeit wird in der S3-Leitlinie mit < 1% angegeben und es wird darauf hingewiesen, dass 10 Jahre nach autologer SCT „nur noch sehr selten“ Rezidive auftreten.

Zusammengefasst sind die Behandlungsergebnisse bei Pat. mit rezidiviertem follikulärem Lymphom nach Erreichen einer CR oder PR, die mit autologer SCT konsolidiert werden, sehr günstig mit einer hohen Rate an Langzeitremissionen (> 10 Jahre) und einem minimalen Risiko für letale Komplikationen. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Behandlungsergebnisse mit CAR-T-Zellen günstiger sind, so dass bei Erreichen einer CR oder PR unter der Salvage-Chemoimmuntherapie auf autologe SCT aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots verwiesen werden kann (Kosten nur ca. 10% einer CAR-T-Zell-Therapie), sofern ein/e Patient/in diese Behandlung noch nicht erhalten hat. Die Vorbehandlung mit autologer SCT hat keinen Einfluss auf die CR-Rate bei späterer CAR-T-Therapie¹²⁸, so dass diese immer noch mit vergleichbaren Erfolgsaussichten möglich ist. Als Salvageprotokolle kommen dieselben Schemata in Betracht, die oben als Optionen für eine Bridgingtherapie genannt wurden (Abschnitt 3.5.3).

Wenn eine CR oder PR unter Salvage-Chemoimmuntherapie verfehlt wird oder die Patientin bzw. der Patient bereits eine Behandlung mit autologer Stammzelltransplantation erhalten hatte, ist der CAR-T-Zell-Therapie der Vorzug zu geben.

¹²⁵ Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D et al.: Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (10): 1631–1640, 2017 (doi: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021) (PMID: **28533060**)

¹²⁶ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>

¹²⁷ <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-033OL.html>

¹²⁸Fowler NH et al., s. o.

3.5.5 Allogene Stammzelltransplantation (SCT)

Eine Auswertung des deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) schloss 146 Pat. mit allogener SCT (medianes Alter 48 Jahre, maximales Alter 71 Jahre) mit rezidiviertem, umfangreich vorbehandelten (Median 3 Therapielinien) FL ein.¹²⁹ Bei einer medianen Nachbeobachtung von 9,1 Jahren betrug die Rate des ereignisfreien Überlebens nach 10 Jahren für das Gesamtkollektiv 40% mit einem Plateau. Bei Verwendung von Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung erreichten Pat. mit refraktärer Erkrankung eine Rate für ereignisfreies Überleben von ca. 55% nach 10 Jahren bei stabilem Plateau.

Pat. in gutem AZ bis zum Alter von ca. 60 Jahren müssen über diese Therapieoption aufgeklärt werden. Im Gegensatz zur CAR-T-Zell-Gabe ist diese Behandlung mit einem gesicherten kurativen Potenzial verbunden. Die behandlungsbedingte Sterblichkeit ist aber deutlich höher als nach CAR-T-Therapie. In der DRST-Auswertung lag sie nach 2 Jahren bei 35%. Ein Verweis auf diese Behandlung durch den Medizinischen Dienst ist deshalb nicht begründet.

3.6 Multiples Myelom

3.6.1 Zulassungsstatus

Die Zulassung beider CAR-T-Zell-Präparate wurde nach Einreichung der Phase 3-Studien von der EMA geändert.

Ide-cel ist jetzt für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen:

„Für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.“

Das bedeutet nicht, dass das Myelom gegen die 3 Substanzklassen refraktär sein muss. Dies gilt nur für die letzte Therapielinie, da das Myelom unter dieser Therapie progredient gewesen sein muss. Es sollte geprüft werden, ob jeweils ein Medikament aller 3 Substanzklassen konsequent entsprechend Leitlinien und Fachinformation in wenigstens einer Therapielinie verabreicht wurde. Wird ein Medikament nach kurzer Zeit wieder abgesetzt, ohne dass dies plausibel begründet wird, z. B. durch Toxizität oder einen Myelomprogress und war dies das einzige Medikament einer der drei geforderten Substanzgruppen, bestehen Zweifel an der zulassungskonformen Anwendung der beiden zugelassenen CAR-T-Präparate und diese kann im Gutachten nicht bestätigt werden.

Cila-cel ist für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen:

„für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.“

Es genügt also eine Vortherapie mit einem Proteasominhibitor, z. B. Bortezomib, ohne Nachweis einer Resistenz. Gefordert ist außerdem eine Resistenz („refraktär“) auf Lenalidomid (womit natürlich auch die Bedingung einer Vorbehandlung mit einem immunmodulatorischen Medikament erfüllt ist). Typischerweise zeigt sich eine Resistenz auf Lenalidomid durch einen Myelomprogress unter einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Denkbar wäre also z. B. eine Induktion mit 4 Zyklen Dara-VRD, gefolgt von Melphalan200 und autologer SCT, ggf. 2 weitere Zyklen Dara-VRD und anschließend Lenalidomid-Erhaltung. Bei Progress unter Lenalidomid kann dann zulassungskonform Cilta-cel eingesetzt werden. Ein Problem ergibt sich, wenn Lenalidomid werden schwerwiegender Toxizität (in der Regel Grad 3 oder 4) dauerhaft abgesetzt werden

¹²⁹ Heinzlmann F, Bethge W, Beelen DW et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. Bone Marrow Transplant 51 (5): 654–62, 2016 (doi: 10.1038/bmt.2015.348) (PMID: 26855152)

musste und sich erst im Anschluss der Progress entwickelt. In diesem Fall ist das Myelom nicht refraktär auf Lenalidomid und die/er Pat. könnte niemals mit Cilta-cel behandelt werden, da wegen der schwerwiegenden Toxizität Lenalidomid auch im weiteren Verlauf als kontraindiziert eingestuft wird. Wir empfehlen zu prüfen, ob im Arztbericht nachvollziehbar dargelegt wurde, dass Lenalidomid wegen kritischer Toxizität abgesetzt wurde. In diesem Fall empfehlen wir im Gutachten darzulegen, dass für die/en Pat. Lenalidomid nicht mehr zur Verfügung steht und dass deshalb nach medizinischer Bewertung eine Situation besteht, die mit der zugelassenen Indikation vereinbar ist.

Zur Definition der Therapielinien und zur Bedeutung des Ansprechens auf Bridgingtherapie im Hinblick auf eine zulassungskonforme Anwendung gilt dasselbe wie beim DLBCL (3.2.10 und 3.2.11).

3.6.2 Prognosefaktoren

3.6.2.1 Prognosefaktoren bei Ide-cel

Ungünstige Prognosefaktoren beim multiplen Myelom und Gabe Ide-cel sind nach Auswertung der Zulassungsstudie (KarMMa):

- Stadium III nach R-ISS und
- Gabe von weniger als 450 Mio CAR-T-Zellen¹³⁰.

Die Untergruppenauswertung der Studie hat ergeben, dass Voraussetzung für das Erreichen einer längerfristigen Remission der Eintritt einer kompletten Remission nach CAR-T-Zell-Gabe ist. Im Stadium R-ISS III erreichen aber weniger als 10% eine CR. Neben einem Hochrisikokaryotyp (del(17p), t(4;14) oder t(14;16)) oder einem erhöhten LDH-Wert wird das Stadium R-ISS III von der Konzentration des beta-2-Mikroglobulins (b-2-MG) bestimmt¹³¹. Liegt diese < 5,5 mg/L ist ein Stadium R-ISS III ausgeschlossen. B-2-MG ist ein Marker für die Tumorzellmasse¹³². Deshalb ist es sinnvoll bei Pat. mit erhöhtem b-2-MG eine Bridgingtherapie zur Remissionsinduktion durchzuführen, was auch in der Zulassungsstudie von Idecabtagen vicleucel erlaubt war und anschließend zu prüfen, ob der Wert für b-2-MG unter 5,5 mg/L abgefallen ist.

Laut Fachinformation von Ide-cel enthält das CAR-T-Präparat 260 bis 500 Mio CAR-T-Zellen. Die Autoren der Zulassungsstudie haben herausgearbeitet, dass das Behandlungsergebnis maßgeblich von der Anzahl der CAR-T-Zellen abhängt. So betrug das mediane progressionsfreie Überleben bei 150 Mio CAR-T-Zellen 2,8 Monate, bei 300 Mio CAR-T-Zellen 5,8 Monate und bei 450 Mio CAR-T-Zellen 12,1 Monate. Für das Erreichen einer möglichst langen Remission sollte deshalb eine CAR-T-Zellzahl im oberen Bereich der zugelassenen Dosis, also von 400 – 500 Mio angestrebt werden. In der Gruppe mit 300 Mio CAR-T-Zellen waren nach 12 Monaten bereits ca. 80% der Pat. progredient und nach 22 Monaten waren es ca. 90%. Eine längere Remission ist bei dieser CAR-T-Zell-Zahl also nicht zu erwarten. Zur Produktion der CAR-T-Zellen werden durch Leukapherese T-Zellen entnommen. Vom Hersteller wurden dem KC Onkologie am 18.07.2022 Auswertungen der Zulassungsstudie KarMMa vorgelegt, die zeigten, dass in der Kohorte mit 450 Mio CAR-T die niedrigste Konzentration von CD3+ Zellen im Blut bei ca. 100/µl lag. Wir empfehlen deshalb den Nachweis einzufordern, dass diese Mindestkonzentration erreicht wird. Dies ist der Fall, wenn die Konzentration der gesamten Lymphozyten bei 200/µl liegt oder eine FACS-Analyse vorgelegt wird, die die Mindestkonzentration

¹³⁰ Munshi NC, Anderson, L D J, Shah N et al.: Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384 (8): 705–716, 2021 (doi: 10.1056/NEJMoa2024850) (PMID: **33626253**)

¹³¹ Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al.: Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 33 (26): 2863–9, 2015 (doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267) (PMID: **26240224**)

¹³² Bataille R, Grenier J, Sany J: Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment--a prospective study of 160 patients. *Blood* 63 (2): 468–76, 1984 (PMID: **6362753**)

für CD3+ von 100/µl belegt. So lange die Konzentration unterhalb dieser Schwellenwerte liegt, sind die Voraussetzungen für eine CAR-T-Zell-Behandlung ungünstig und es sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung für die GKV wäre dann nicht möglich.

Zusammenfassend ergibt sich, dass in folgenden Fällen eine uneingeschränkt positive sozialmedizinische Empfehlung nicht möglich ist:

- Im Stadium R-ISS III sind die Daten für Ide-cel sehr ungünstig (CR-Rate < 10%). Bislang ist in diesem Stadium eine klinisch ausreichende Wirksamkeit BCMA-gerichteter CAR-T-Zellen nicht belegt. In Betracht zu ziehen ist deshalb eine geeignete Bridgingtherapie, um die Tumorzellmasse zu verringern und damit einen signifikanten Abfall des beta-2-Mikroglobulin mit dem Übergang in das Stadium R-ISS II zu erreichen.
- Bei Idecel ist bei einer Konzentration der gesamten Lymphozyten < 200/µl oder einer Konzentration für CD3+ von < 100/µl in der FACS-Analyse nicht gewährleistet, dass eine optimale Anzahl von CAR-T-Zellen (400 – 500 Mio) produziert werden kann.

3.6.2.2 Prognosefaktoren bei Cilta-cel

In der Zulassungsstudie von Cilta-cel (CARTITUDE-1)¹³³ betrug die Anzahl der „viablen“ (lebensfähigen) CAR-T-Zellen 0,5 bis 1 x 10⁶ pro kg, was bei 80 Kg einer Dosis von 40 bis 80 Mio CAR-T-Zellen entspricht und damit deutlich unter der Dosis von Ide-cel liegt. Bei diesem andersartigen CAR-T-Zell-Konstrukt (zwei BCMA-Bindungsstellen) gibt es keinen Hinweis darauf, dass innerhalb des zugelassenen Dosisbereichs das Behandlungsergebnis von der CAR-T-Zell-Dosis abhängt.

Für die CARTITUDE-1-Studie wurde eine weitere Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtung von 27,7 Monaten publiziert.¹³⁴ Nach 3 Jahren betrug die Rate für PFS ca. 50% und für OS ca. 65%. Negative Prognosefaktoren für die Endpunkte PFS und OS waren Stadium ISS III, Hochrisiko-Zytogenetik (definiert wie bei R-ISS: t(4;14), t(14;16) und/oder del(17p)) und hohe Tumorlast (≥ 60% Plasmazellen im Knochenmark).

Dies würde dafür sprechen, bei einem hohen medullären Anteil von Myelomzellen bzw. einer großen Tumorzellmasse vor Gabe von Cilta-cel zur Remissionsinduktion eine Bridgingtherapie durchzuführen.

3.6.3 Optionen zur Bridgingtherapie

Angesichts der Fülle der für die Myelomtherapie zugelassenen Medikamente ist es nicht möglich, bestimmte Protokolle für die Bridgingtherapie zu empfehlen. Da laut Zulassung das Myelom nicht auf Elotuzumab refraktär bzw. mit Elotuzumab vorbehandelt sein muss, kommen Elotuzumab-haltige Protokolle in Betracht, sofern das Medikament noch nicht eingesetzt wurde. Ein häufig eingesetztes Medikament zum Bridging ist auch Carfilzomib, ggf. (zulassungsüberschreitend) in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (ORR 52%).¹³⁵ Eine Ansprechrate von 52% bei einem medianen PFS von 6,2 Monaten wurde mit

¹³³ Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398 (10297): 314–324, 2021 (doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8) (PMID: **34175021**)

¹³⁴ Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG et al.: Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol* [Epub 2022 Jun 4]: JCO2200842–JCO2200842, 2022 (doi: 10.1200/JCO.22.00842) (PMID: **35658469**)

¹³⁵ Pennipede D, Mohyuddin GR, Hawkins R et al.: Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (KcD) for the treatment of triple-class relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Eur J Haematol* 107 (6): 602–608, 2021 (doi: 10.1111/ejh.13697) (PMID: **34378251**)

der Medikamentenkombination CED (Cylophosphamid, Etoposid, Dexamethason) erreicht und zum Bridging empfohlen (Etoposid zulassungsüberschreitend).¹³⁶ Gerade bei Pat., die noch nicht umfangreich mit „klassischen“ Zytostatika, insbesondere Alkylanzien vorbehandelt wurden, könnte dies eine sinnvolle Therapieoption sein. Bei Myelomen mit t(11;14) kommt auch ein Venetoclax-haltiges Protokoll in Betracht (ebenfalls zulassungsüberschreitend).

Mit sehr aggressiven Platin-haltigen Chemotherapieprotokollen wie DTPACE oder Protokollen mit hoch dosiertem Cyclophosphamid wie mCBAD können bei Pat. mit triple refraktärem Myelom Ansprechraten von ca. 50% - 80% erreicht werden.¹³⁷ Verbunden sind die Protokolle mit einer hohen Rate schwerer Neutropeniezytopenie Grad 3/4 von ca. 90%. Vor CAR-T-Zell-Therapie muss unbedingt die Regeneration der Blutbildwerte abgewartet werden (siehe dazu 8.2.2).

Eine neue Therapieoption könnte auch die Gabe des bispezifischen Antikörpers Talquetamab sein, der gegen CD3 und GPRC5D gerichtet ist. In einem Kollektiv mit umfangreich vorbehandelten Myelompat. (Median 6 Linien Vorbehandlung) wurde eine Ansprechrate von 70% beschrieben (23% CR).¹³⁸ Bei einem anderen Zielepitop ist eine Interferenz mit dem BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Präparats unwahrscheinlich. Aufgrund eines möglichen T-Zell-Erschöpfungssyndroms sollte zwischen der letzten Antikörper-Gabe und der Leukapherese ein Abstand von mindestens 4 Wochen liegen.

3.6.4 Vergleich Ide-cel vs. Cilta-cel in den Phase 2-Studien bei weit fortgeschrittenem Myelom

Bei ähnlich kurzer Nachbeobachtung (Median 12,4 Monate, bei Ide-cel 13,3 Monate) war das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Zulassungsstudie von Cilta-cel günstiger (PFS nach 12 Monaten 77% im Vergleich zu ca. 30% (Gesamtkollektiv) und ca. 50% (bei 450 Mio CAR-T-Zellen bei Ide-cel)). Selbst bei Gabe der optimalen Dosis von 450 Mio CAR-T-Zellen waren bei Ide-cel nach 18 Monaten schon ca. 80% der Pat. progressiv oder verstorben.¹³⁹ Für die CARTITUDE-1-Studie wurde eine weitere Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtung von 27,7 Monaten publiziert.¹⁴⁰ Nach 3 Jahren betrug die Rate für PFS ca. 50% und für OS ca. 65%. In beiden Phase 2-Studien lag der Altersmedian bei 61 Jahren, hatten die Pat. im Median 6 vorherige Therapielinien erhalten und der Anteil der Pat. mit triplerefraktärem Myelom war in beiden Studien fast identisch (88% bei Cilta-cel und 84% bei Ide-cel). Der Anteil von Pat. mit Hochrisiko-Zytogenetik nach R-ISS war bei Ide-cel etwas höher (Ide-cel 35% und Cilta-cel 24%). Die prognostischen Merkmale beider Kollektive waren somit sehr ähnlich verteilt, so dass dieser Vergleich für eine deutlich bessere Tumorkontrolle durch Cilta-cel spricht. Allerdings sind indirekte Vergleiche durch ein hohes Verzerrungspotenzial belastet. Schwere Toxizität, besonders für ZNS, ist bei Cilta-cel ausgeprägter (Neurotoxizität Grad 3/4 9% im

¹³⁶ Kauer J, Sester LS, Kriegsmann K et al.: Cyclophosphamide etoposide dexamethasone as salvage and bridging therapy in relapsed refractory and extramedullary multiple myeloma. *Hematol Oncol* 41 (3): 453–462, 2023 (doi: 10.1002/hon.3123) (PMID: **36680428**)

¹³⁷ Stalker ME, Mark TM: Clinical Management of Triple-Class Refractory Multiple Myeloma: A Review of Current Strategies and Emerging Therapies. *Curr Oncol* 29 (7): 4464–4477, 2022 (doi: 10.3390/curroncol29070355) (PMID: **35877215**)

¹³⁸ Chari A, Minnema MC, Berdeja JG et al.: Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 387 (24): 2232–2244, 2022 (doi: 10.1056/NEJMoa2204591) (PMID: **36507686**)

¹³⁹ Munshi NC, Anderson, L D J, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384 (8): 705–716, 2021 (doi: 10.1056/NEJMoa2024850) (PMID: **33626253**)

¹⁴⁰ Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG et al.: Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol* [Epub 2022 Jun 4]: JCO2200842–JCO2200842, 2022 (doi: 10.1200/JCO.22.00842) (PMID: **35658469**)

Vergleich zu 3% bei Ide-cel). Auch die nicht Rezidiv-bedingte Sterblichkeit ist bei Cilta-cel höher (15,2% vs. 6,3%).¹⁴¹

3.6.5 Bispezifische Antikörper als Alternative zu CAR-T-Zellen

Für Pat., bei denen ein erhöhtes Risiko für eine CAR-T-Zell-Therapie besteht und die weder aktuell noch im weiteren Krankheitsverlauf für eine CAR-T-Zell-Therapie in Betracht kommen, stehen als alternative Therapieoption bispezifische Antikörper zur Verfügung, die wahrscheinlich weniger toxisch sind und vergleichbare mediane PFS-Zeiten aufweisen wie Ide-cel. Unbedingt vermieden werden muss, dass zunächst bispezifische BCMA-Antikörper und danach CAR-T-Zellen gegeben werden (siehe Abschnitt 3.6.7). Die umgekehrte Reihenfolge ist einzuhalten! Bei Teclistamab, einem BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörper, der subkutan verabreicht wird, wurde bei 165 Pat. mit umfangreich vorbehandeltem Myelom (Median 6 vorherige Therapielinien) eine Ansprechrates von 63% beschrieben (CR 39%).¹⁴² Das mediane PFS lag bei 11,3 Monate und nach 18 Monaten lag das PFS bei ca. 30%. CRS Grad 3/4 und Neurotoxizität Grad 3/4 traten jeweils bei nur 1 Pat. auf (<1%). Es verstarben 19 von 165 Pat. an nicht Progressions-bedingten Komplikationen, davon 13 an Infektionen. 12 hatten eine COVID19-Infektion und eine/r eine Streptokokken-Pneumonie. Da die Studie während der Corona-Epidemie 3/2020 bis 08/2021 durchgeführt worden war, ist es nicht möglich anhand dieser Daten das aktuelle Risiko für letale Infektionen zu bewerten. Die anderen für die Therapie des r-r Myeloms zugelassenen bispezifischen Antikörper (Elranatamab, auch BCMA-gerichtet, und Talquetamab, GPRC5D-gerichtet) erreichen ebenfalls Ansprechraten von >60%, ein medianes PFS von ca. 12 Monaten bei nur sehr seltenem oder fehlendem Auftreten von CRS oder ICANS Grad 3/4.¹⁴³ Im Hinblick auf die Bewertung des Infektionsrisikos Gleiches für Elranatamab und Talquetamab dasselbe wie für Teclistamab, da deren Phase 1/2-Studien ebenfalls während der Corona-Epidemie durchgeführt wurden. Insgesamt ist die CAR-T-Zell-„typische“ Toxizität bei bispezifischen Antikörpern sehr wahrscheinlich erheblich geringer. Allerdings besteht ein hohes Infektionsrisiko. Wie hoch dieses Risiko über die gesamte Dauer der Therapie ist, wie häufig letale Infektionen sind und wie sich das Infektionsrisiko im Vergleich zur CAR-T-Zell-Therapie darstellt, muss im Rahmen weiterer Studien untersucht werden.

3.6.6 Phase 3-Studien für Ide-cel und Cilta-cel

In die Phase 3 zu Ide-cel beim r-r Myelom (KarMMa-3) wurden 386 Pat. eingeschlossen, 254 in den Ide-cel-Arm und 132 in den Kontrollarm nach einer Vorbehandlung mit 2 bis 4 Therapielinien.¹⁴⁴ Im Kontrollarm erhielten Pat. Standardprotokolle mit Immunchemotherapie, u. a. mit den Medikamenten Daratumumab, Pomalidomid, Carfilzomib, Elotuzumab und im Studienarm Ide-cel nach lymphodepletierender Therapie mit Fludarabin 30 mg/m² und Cyclophosphamid 300 mg/m² jeweils über 3 Tage. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben (PFS). Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt (PFS Median Ide-Cel 13,3 Mo. vs. Kontrolle 4,4 Mo., HR 0,49, 95%CI 0,38 – 0,65; p<0,001). Die PFS-Kurven fielen in beiden Armen

¹⁴¹ Cordas dos Santos DM et al.: A systematic review and metaanalysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nature Med* doi.org/10.1038/s4191-024-03084-6

¹⁴² Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWJ et al.: Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 387 (6): 495–505, 2022 (doi: 10.1056/NEJMoa2203478) (PMID: **35661166**)

¹⁴³ Wang M, Wang C, Deng J et al.: Bispecific Antibodies for Multiple Myeloma: Recent Advancements and Strategies for Increasing Their Efficacy. *Front Biosci (Landmark Ed)* 29 (6): 216–216, 2024 (doi: 10.31083/j.fbl2906216) (PMID: **38940040**)

¹⁴⁴ Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al.: Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 388 (11): 1002–1014, 2023 (doi: 10.1056/NEJMoa2213614) (PMID: **36762851**)

nach ca. 30 Monaten unter 10% ab. Damit dürfte klar sein, dass Ide-cel kein kuratives Potenzial hat. Die Daten zum Gesamtüberleben waren unreif und wurden noch nicht entblindet. Die explorative Untergruppenanalyse für den Endpunkt PFS zeigt, dass beim Stadium R-ISS III die Gabe von Ide-cel mit keinem relevanten Vorteil im Vergleich zur Kontrollgruppe verbunden ist (HR 0,86, 0,39 – 1,92).

In die Phase 3-Studie zu Cilta-cel (CARTITUDE-4) wurden 419 Pat. (n=208 Cila-cel und n=211 Kontrollarm) nach 1 bis 3 Therapielinien, Lenalidomid-Resistenz, Vorbehandlung mit einem Proteasominhibitor und einem IMiD und einem AZ nach ECOG 0 oder 1 eingeschlossen.¹⁴⁵ Im Kontrollarm wurde nach Wahl der/s behandelnden Ärztin/Arzt Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason eingesetzt. Auch diese Studie war für Ihren primären Endpunkt PFS positiv (Median bei Cilta-cel nicht erreicht versus 11,8 Monate, nach 12 Monaten 75,9% versus 48,6%, HR 0,26, 95%CI 0,18 – 0,38, p<0,001). Bei einer medianen Nachbeobachtung von 15,9 Monaten waren die Daten zum Gesamtüberleben noch unreif (HR 0,78, 95%CI 0,5 – 1,2, p=0,26, nach 12 Monaten 84,1% vs. 83,6%). Häufigste Toxizität Grad 3/4 war in beiden Armen Hämatotoxizität und Infektionen: Car-T-Zell-Arm versus Kontrollarm Neutrozytopenie 90% vs. 82%, Thrombozytopenie 41% vs. 19% und Infektionen 27% vs. 25%. Extrahämato-logische Toxizität Grad 3/4 trat in beiden Armen selten auf. Im CAR-T-Zell-Arm trat bei 76% CRS insgesamt und bei 1% Grad 3/4 auf. Bei Neurotoxizität waren es 21% bzw. 3% und bei ICANS 5% bzw. < 1%.

Ca. 15% der Pat. in CARTITUDE-4 waren triplerefraktär. Die Untergruppenanalyse für PFS (supplemental figure 1) zeigt, dass diese Pat. besonders von Cilta-cel profitierten (HR 0,15; 0,05 – 0,39).

In der Zusammenschau der Daten ergibt sich, dass bei vergleichbarer Grad 3/4 Hämatotoxizität unter Inkaufnahme eines höheren Risikos für Grad 3/4 ZNS-Toxizität und eines höheren Risikos für nicht Rezidivbedingte Sterblichkeit mit Cilta-cel im Vergleich zur Standardtherapie eine signifikante Verlängerung des PFS und bei der Untergruppe mit triple refraktären Myelomen möglicherweise auch des OS erreicht werden kann.

3.6.7 Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten

Übereinstimmend deuten alle Untersuchungen darauf hin, dass eine Behandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten das Behandlungsergebnis einer nachfolgenden BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Therapie ungünstig beeinflusst. Deshalb sollte eine solche Vorbehandlung vermieden werden. Leider kommt es aber immer wieder vor, dass Pat. erst am CAR-T-Zell-Zentrum nach einer solchen Vorbehandlung vorgestellt werden. Das KC Onkologie vermutet in vielen Fällen Aufklärungsdefizite, dass also betroffene Pat. vor Gabe BCMA-gerichteter Medikamente nicht über die mögliche Beeinträchtigung der Prognose bei einer nachfolgenden CAR-T-Zell-Therapie aufgeklärt wurden. Die Frage ist in diesen Fällen, bei welchen Konstellationen eine BCMA-gerichtete Vortherapie sich nicht so ungünstig auf eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie auswirkt, dass noch eine relevante Wahrscheinlichkeit für ein günstiges Behandlungsergebnis besteht.

Ferreri CJ et al. stellten auf dem ASH-Kongress (Abstract No. 766) im Dezember 2022 die Auswertung einer US-amerikanischen Registerstudie zur Gabe von Ide-cel nach Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten (n=50) im Vergleich zu einem Kollektiv ohne eine solche Vorbehandlung (n=153) vor. Wesentliche Ergebnisse dieser Analyse waren (mit den Einschränkungen einer retrospektiv vergleichenden Studie):

- Jede Form der BCMA-gerichteten Vorbehandlung ist mit einer signifikanten Einschränkung des PFS verbunden (Median 3,2 vs. 9,0 Monate, p=0,002). Der Umfang der Vorbehandlung bei Gabe von BCMA-gerichteten Medikamenten war allerdings größer (Median 9 vs. 6 Therapielinien), so dass eine Verzerrung möglich ist.

¹⁴⁵ San-Miguel J, Dhakal B, Yong K et al.: Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med [Epub 2023 Jun 5]: 2023 (doi: 10.1056/NEJMoa2303379) (PMID: **37272512**)

- Die Art des Medikaments scheint eine Rolle zu spielen. Bei Vorbehandlung mit ADC (Antibody Drug Conjugate, z. B. Belantamab Mafodotin) ist die Prognose weniger stark beeinträchtigt als nach Gabe von bispezifischen Antikörpern (CD3- und BCMA-gerichtet, z. B. Teclistamab)
- Bei ADC spielt der Abstand zwischen BCMA-gerichteter Vorbehandlung und nachfolgender CAR-T-Zell-Therapie eine Rolle. Beträgt der Abstand mehr als 6 Monate, ist die Prognose günstiger.

Cohen AD et al. werteten Daten einer Phase 2-Studie (CARTITUDE-2) im Hinblick auf den Einfluss einer BCMA-gerichteten Vortherapie für eine nachfolgende Behandlung mit Cilta-cel aus.¹⁴⁶ 20 Pat. waren mit BCMA-gerichteten Medikamenten vorbehandelt, 13 mit ADC und 7 mit bispezifischen Antikörpern. CR-Rate und PFS waren in der mit ADC vorbehandelten Gruppe günstiger (39% bzw. Median 9,5 Monate) als in der Gruppe mit vorheriger Gabe bispezifischer Antikörper (nur einer von 7 Pat. erreichte eine CR = 14% und medianes PFS 5,3 Monate). Diese Daten erscheinen besonders relevant, da sie im Rahmen einer prospektiven Studie erhoben wurden.

Merz M et al. vom UK Leipzig stellten auf dem ASH-Kongress 2022 eine Kasuistik zu einer 54-jährigen Patientin vor, die vor Therapie mit Ide-cel zunächst mit Teclistamab und anschließend noch mit Belantamab mafodotin behandelt worden war und nach CAR-T-Zell-Gabe eine vgPR erreichte, die sich anschließend noch verbessert habe.¹⁴⁷ Ob eine CR erreicht wurde und wie lange diese anhielt wurde nicht mitgeteilt.

Eine retrospektive Fallsammlung vom Mount Sinai Hospital in New York untersuchte Behandlungsergebnisse von 58 auswertbaren Pat. mit multiplem Myelom, die zuvor mit bispezifischen T-Zell-gerichteten Antikörpern behandelt worden waren und anschließend u. a. auch BCMA-gerichtete CAR-T-Zellen erhielten.¹⁴⁸ Allerdings waren nur 9 Pat. mit BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpern behandelt worden, davon nur zwei, die anschließend erneut eine BCMA-gerichtete Therapie erhielten. Nur ein Pat. hatte einen bispezifischen BCMA-gerichteten Antikörper und danach BCMA-gerichtete CAR-T-Zellen erhalten und eine PR erreicht. Diese Studie untersuchte somit nicht speziell die Frage einer BCMA-gerichteten Vortherapie.

In der Fachinformation von Carvykti ist folgender Hinweis enthalten: *„Die Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKTI bei Patienten, die zuvor andere Anti-BCMA-Behandlungen erhalten haben, ist nicht bekannt.“* In der Fachinformation von Abecma steht: *„Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Abecma bei Patienten vor, die zuvor eine gegen BCMA gerichtete Therapie erhielten.“* Zudem war eine Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten ein Ausschlusskriterium für die Zulassungsstudie von Abecma. Damit ist eindeutig, dass sich die positive Nutzen-Risiko-Bewertung durch die Zulassungsbehörde EMA für beide CAR-T-Zell-Präparate auf ein Patientenkollektiv bezog, welches nicht mit BCMA-gerichteten Medikamenten vorbehandelt worden war.

Die verfügbaren Daten sprechen für die umgekehrte Reihenfolge: erst BCMA-gerichtete CAR-T-Zellen und bei Progress ggf. BCMA-gerichtete bispezifische Antikörper. Grajales-Cruz AF et al. beschrieben bei Gabe von Teclistamab eine Ansprechrate von insgesamt 63% (CR/sCR 36%) bei 22 Pat. mit vorhergehender BCMA-gerichteter Therapie, davon 20 mit vorheriger CAR-T-Zell-Gabe.¹⁴⁹ Dima D et al. berichteten über eine Ansprechrate von 60% bei 25 Pat. unter Teclistamab, die zuvor BCMA-gerichtete CAR-T-Zellen erhalten

¹⁴⁶ Cohen AD, Mateos MV, Cohen YC et al.: Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. Blood 141 (3): 219–230, 2023 (doi: 10.1182/blood.2022015526) (PMID: **36095849**)

¹⁴⁷ Merz M et al.: Rapid Response to Idecabtagene Vicleucel in a Myeloma Patient Refractory to Multiple Prior Lines of Anti-BCMA Directed Therapies. Abstr. No. 652, ASH 2022

¹⁴⁸ Mouhieddine TH, Van OO, Melnekoff DT et al.: Sequencing T-cell redirection therapies leads to deep and durable responses in patients with relapsed/refractory myeloma. Blood Adv 7 (6): 1056–1064, 2023 (doi: 10.1182/bloodadvances.2022007923) (PMID: **36018226**)

¹⁴⁹

hatten.¹⁵⁰ Ein Grund für die Reihenfolge erst CAR-T-Zellen und dann bispezifische Antikörper könnte die höhere Wahrscheinlichkeit eines BCMA-Verlustes nach bispezifischen AK als nach CAR-T-Zellen (43% vs. 6%) sein (<https://dailynews.ascopubs.org/doi/car-t-cell-versus-bispecific-antibody-therapy-relapsed-refractory-multiple-myeloma>, Abruf 17.07.2024).

Nach Bewertung des KC Onkologie ist deshalb vor Beginn einer BCMA-gerichteten Therapie notwendig, gemeinsam mit der/m Pat. die Therapiestrategie festzulegen und bei Pat., die geeignet sind und diese Behandlung wünschen immer mit der CAR-T-Zell-Therapie zu beginnen.

Auf Grundlage dieser Daten empfiehlt das KC Onkologie Bedenken bezüglich der Eignung der/s Pat. zu äußern, wenn vor CAR-T-Zell-Gabe bispezifische Antikörper (gegen CD3 und BCMA gerichtet wie Teclistamab) gegeben wurden oder bei Gabe von ADC der Zeitraum kürzer als 6 Monate war. Da Belantamab mafodotin nach negativer Phase 3-Studie nicht mehr in der EU zugelassen ist, gibt es aktuell kein BCMA-gerichtetes zugelassenes ADC mehr. Bei Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpern muss die BCMA-Expression vor CAR-T-Zell-Gabe nachgewiesen werden. Bei Vorbehandlung mit einem BCMA-gerichteten ADC ist ein BCMA-Verlust hingegen nicht zu erwarten.

3.6.8 Autologe und allogene SCT als Alternativen

Autologe SCT ist Standard in der Erstlinientherapie des MM bis zum Alter von 65 Jahren und wird in allen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. Bei Pat., die bei Erstdiagnose nicht älter als 65 Jahre waren und nicht mit autologer SCT in der Erstlinie behandelt worden sind, ist diese Behandlung im Rezidiv eine anerkannte Therapieoption bei vergleichbaren Überlebenszeiten wie bei Anwendung in der Erstlinie.¹⁵¹ Diese Therapie ist deutlich besser klinisch geprüft als CAR-T-Zellen. Bei erster autologer SCT im 1. Rezidiv wird auch bei Vorbehandlung mit neuen Medikamenten ein medianes progressionfreies Überleben von 36 Monaten erreicht.¹⁵² Auch wenn CAR-T-Zellen erst ab dem 3. Rezidiv verabreicht wurden, ist völlig offen, mit welcher Behandlung ein günstigeres Ergebnis erzielt werden kann, sofern beide Behandlungen erstmals eingesetzt werden. Nach aktueller Datenlage ist davon auszugehen, dass weder autologe SCT noch das CAR-T-Zell-Präparat Ide-cel kurativ wirksam sind. Aufgrund unzureichender Nachbeobachtung lässt sich dazu für Cilta-cel keine Aussage machen. Die Wirtschaftlichkeit spricht eindeutig für den Vorzug der autologen SCT. Pat. im Alter bis zu 65 Jahren bei Erstdiagnose, die noch keine Behandlung mit Hochdosis-Melphalan und autologer SCT erhalten haben, können auf autologe SCT verwiesen werden. Hierbei sollten Gründe für den Verzicht auf autologe SCT in der Erstlinie berücksichtigt werden. Zudem ist eine erfolgreiche Stammzellapherese zur autologen SCT im Rezidiv notwendig, was nach intensiver Vortherapie mit hämatotoxischen Medikamenten wie Lenalidomid. Wenn z.B. nach intensiver Vortherapie mit hämatotoxischen Medikamenten wie Lenalidomid nicht immer gelingt. Wenn selbst nach Gabe von Plerixafor eine ausreichende Anzahl CD34+ autologer Stammzellen nicht apheresiert werden kann, ist eine autologe SCT nicht möglich.

Allogene SCT bei Pat. mit fortgeschrittenem MM jenseits des 1. Rezidivs zeigt keine überzeugenden Behandlungsergebnisse aufgrund einer für allogene SCT ungewöhnlich hohen Rezidivrate und einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Mortalität.¹⁵³ Aufgrund der ungünstigen Ergebnisse sollte diese Behandlung auf

¹⁵⁰ Dima D et al.: Real-World Safety and Efficacy of Teclistamab for Patients with Heavily Pretreated Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. Abstr. No. 91, ASH meeting 2023

¹⁵¹ Kumar SK, Buadi FK, Rajkumar SV: Pros and cons of frontline autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. *Blood* 133 (7): 652–659, 2019 (doi: 10.1182/blood-2018-08-825349) (PMID: **30587528**)

¹⁵² Perrot A et al.: Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial. Sabstract No. 731, ASH 2020

¹⁵³ Kumar S, Zhang MJ, Li P et al.: Trends in allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a CIBMTR analysis. *Blood* 118 (7): 1979–88, 2011 (doi: 10.1182/blood-2011-02-337329) (PMID: **21690560**)

klinische Studien beschränkt bleiben. Ein Verweis auf allogene SCT als Alternative zur CAR-T-Therapie ist nicht begründet.

4 Nicht zugelassene Indikationen

4.1 Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems (PCNSL)

Diese Unterform wird in den Fachinformationen unter dem zugelassenen Anwendungsgebiet nicht genannt. Nach der neuen WHO-Klassifikation 2022 gehören primäre ZNS-Lymphome zu der Kategorie „primär großzellige B-Zell-Lymphome an immunologisch privilegierten Orten“, die damit von dem DLBCL-NOS abgegrenzt wird¹⁵⁴. Dazu gehören neben großzelligen B-Zell-Lymphomen im ZNS auch solche in Hoden und Auge. Diesen ist gemeinsam, dass sie an Orten wachsen, in denen die übliche Immunantwort nicht stattfindet. Diese Lymphomformen weisen besondere Mutationen auf. Es handelt sich um biologisch eigenständige Lymphomarten. PCNSL war in allen CAR-T-Zell-Zulassungsstudien für DLBCL ein Ausschlusskriterium. In dem Brief des PEI wird diese Unterform des großzelligen B-Zell-Lymphoms nicht als Unterform des DLBCL erwähnt. In der DGHO-Leitlinie zum DLBCL wird das primäre ZNS-Lymphom vom DLBCL abgegrenzt. Auch das ZNS-Lymphom wird mit C 83.3 kodiert, allerdings hatte die Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012 beim DIMDI beantragt, einen eigenen ICD-Kode für das ZNS-Lymphom einzuführen, dem das DIMDI offensichtlich nicht gefolgt ist.¹⁵⁵ Dies belegt, dass nicht nur die DGHO, sondern auch die neurologische Fachgesellschaft das primäre ZNS-Lymphom als eigene Entität abgrenzt.

Im Januar 2023 wurde eine Metaanalyse veröffentlicht, die die Daten von 15 Studien auswertete, in denen Pat. mit PCNSL (n=30) und sekundärem ZNS-Befall (SCNSL, n=98) eingeschlossen wurden, die mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen, beim PCNSL überwiegend mit Tisa-cel (63%), mit Axi-cel 7% und der Rest mit Studien-Präparaten, behandelt worden waren.¹⁵⁶ Bei einer medianen Nachbeobachtung von 12 (PCNSL) bzw. 10 (SCNSL) Monaten lag bei Pat. mit PCNSL die CR-Rate an Tag 180 bei 37% und war damit identisch wie die CR-Rate bei Pat. mit SCNSL. Die ZNS-Toxizität war bei beiden Untergruppen nicht relevant verschieden und war vergleichbar mit den Toxizitätsdaten von Kollektiven mit systemischen LBCL ohne ZNS-Beteiligung.

Choquet S et al. veröffentlichten eine retrospektive Auswertung französischer Registerdaten zur CAR-T-Zell-Therapie von 27 Pat. mit PCNSL, die nach 3 Therapielinien Vorbehandlung im Median (n=14 mit autologer SCT) mit CAR-T-Zellen behandelt worden waren (n=16 Tisa-cel, n=9 Axi-cel).¹⁵⁷ Vor CAR-T-Zell-Gabe waren 14 Pat. nach Bridgingtherapie in CR oder PR. Die CR-Rate lag im Gesamtkollektiv bei 64% (bei Tisa-cel 50%, bei Axi-cel 89%), bei Pat. mit vorheriger CR/PR bei 86%. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 20,8 Monaten betrug das PFS im Median 8,4 Monate und nach einem Jahr 63% mit einem klaren Plateau. Das Erreichen einer CR/PR vor CAR-T-Zell-Gabe war prognostisch signifikant (RFS nach 12 Monaten 79% vs. 24%, p=0,02). Diese Daten sprechen dafür, vor CAR-T-Zell-Therapie eine CR/PR anzustreben.

¹⁵⁴Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36 (7): 1720–1748, 2022 (doi: 10.1038/s41375-022-01620-2) (PMID: 335732829)

¹⁵⁵ <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/klassifikationen/icd-10-gm/vorschlaege/vorschlaege2012/070-primaeercerebraleslymphom-kiefer.pdf>

¹⁵⁶ Cook MR et al.: Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv* 7 (1): 32-39, 2023

¹⁵⁷ Choquet S, Soussain C, Azar N et al.: CAR T-cell therapy induces a high rate of prolonged remission in relapsed primary CNS lymphoma: Real-life results of the LOC network. *Am J Hematol* 99 (7): 1240–1249, 2024 (doi: 10.1002/ajh.27316) (PMID: 38586986)

Nach Mitteilung der DAG-HSZT sind CAR-T-Zell-Studien für das PCNSL in Planung. Da die Daten der Metaanalyse für Pat. mit PCNSL aufgrund der noch kurzen Nachbeobachtung und der geringen Patientenzahl noch unsicher sind, aber potenziell die Möglichkeit einer Langzeitremission eröffnen und – soweit unter den genannten Einschränkungen zu bewerten - nicht ungünstiger als beim von der Zulassung umfassten SCNSL sind, empfehlen wir eine positive sozialmedizinische Empfehlung für einen Heilversuch, sofern die/er Pat. für eine Behandlung mit CAR-T-Zellen geeignet ist. Der optimale Zeitpunkt ist eine Resistenz auf das bzw. ein Rezidiv nach dem MATRIX-Protokoll (bzw. bei älteren Pat. MARTA-Protokoll). Bei Pat., die für diese Protokolle nicht geeignet sind, bestehen Zweifel, ob sie für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind. Sobald Studien zur CAR-T-Zell-Therapie des PCNSL aktiv sind, empfehlen wir auf Studienteilnahme zu verweisen (Studienteilnahme geht vor Heilversuch!).

4.2 Burkitt-Lymphom

Das Burkitt-Lymphom wird in der Fachinformation unter dem zugelassenen Anwendungsgebiet nicht genannt. Nach dem EMA-Gutachten zu Kymriah war bei den Zulassungsstudien zum großzelligen B-Zell-Lymphom Burkitt-Lymphom ein Ausschlusskriterium. Weder im Studienprotokoll noch im EMA-Gutachten zu Yescarta wird Burkitt-Lymphom erwähnt, so dass es wohl auch nicht in die Zulassungsstudie eingeschlossen worden war. In einer der Studien, die der Zulassung von Breyanzi zugrunde lagen, wird im EMA-Gutachten Burkitt-Lymphom als Ausschlusskriterium erwähnt und Behandlungsergebnisse zum Burkitt-Lymphom wurden im EMA-Gutachten nicht mitgeteilt. In der DGHO-Leitlinie zum DLBCL wird das Burkitt-Lymphom nicht als Unterform des DLBCL erwähnt. Dies wäre auch nicht sachgerecht, da – wie in der DGHO-Leitlinie ausgeführt – das Burkitt-Lymphom „nach anderen Prinzipien behandelt“ wird als das DLBCL. Das Burkitt-Lymphom wird mit einem eigenen ICD 10-GM-Kode verschlüsselt (C83.7).

Die Datenlage zur CD19-gerichteten CAR-T-Zell-Therapie von Pat. mit Burkitt-Lymphom ist begrenzt. In einer Pilotstudie wurden 6 Pat. mit refraktärem Burkitt-Lymphom mit einem CD19- und CD20-gerichteten CAR-T-Produkt behandelt, von denen 2 ein Langzeitüberleben erreichen (22+ und 37+ Monate).¹⁵⁸ Einer der beiden Pat. erhielt aber zur Konsolidierung eine allogene SCT und der andere wurde in eine weitere Studie zur Behandlung mit autologer SCT und einer weiteren CAR-T-Zell-Gabe eingeschlossen, so dass letztendlich der Stellenwert der ersten CAR-T-Zell-Gabe nicht zu bewerten ist.

Samples LS et al. veröffentlichten auf dem ASCO-Meeting 2023 eine retrospektive Auswertung von Registerdaten zu 13 Pat. (Altersmedian 38 Jahre), die wegen eines rezidivierten, refraktären Burkitt-Lymphoms mit kommerziellen CAR-T-Zell-Präparaten behandelt worden waren (Axi-cel n=8, Tisa-cel n=3, Liso-cel n=2).¹⁵⁹ Bei 6 bestand eine Beteiligung des ZNS und 5 waren zuvor mit autologer SCT behandelt worden. Die CR-Rate nach einem Monat lag bei 54%. Nach 28 Tagen waren 23% verstorben. 1 Pat. verstarb an ICANS. Nur bei 4 Pat. hielt die CR länger als 6 Monate an. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate und mindestens 1 Jahr überlebten 61,5%.

Liu R et al. berichteten beim ASH Meeting 2023 über Erfahrungen mit 19 Pat. (Altersmedian 37 Jahre), die wegen eines rezidivierten/refraktären Burkitt-Lymphoms mit CAR-T-Zellen (Art des Produkts nicht angegeben) in Peking behandelt worden waren.¹⁶⁰ Die CR-Rate betrug 26%, das PFS nach einem Jahr 15,8% und das Gesamtüberleben nach einem Jahr 21,1%. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 4,3 Monaten überlebten nur 4 Pat. rezidivfrei, davon 2 nach Konsolidierung mit allogener SCT und einer mit autologer SCT. CRS Grad 3/4 entwickelten 16% und ICANS Grad 3/4 26%. Ein ungünstiger Risikofaktor war ein hoher LDH-Wert vor Leukapherese.

¹⁵⁸ Zhou X, Ge T, Li T et al.: CAR19/22 T cell therapy in adult refractory Burkitt's lymphoma. *Cancer Immunol Immunother* 70 (8): 2379–2384, 2021 (doi: 10.1007/s00262-021-02850-6) (PMID: **33459843**)

¹⁵⁹ Samples LS et al.: Outcomes among adult recipients of CD19 CAR T-cell therapy for Burkitt lymphoma. Abstr. 7571, ASCO 2023

¹⁶⁰ Liu R et al.: CAR-T-cell therapy provides an opportunity for further consolidation treatment for relapsed or refractory adult Burkitt lymphoma patients. Abstr. No. 627, ASH 2023

Die verfügbaren Daten geben Hinweise, dass die Behandlung von Pat. mit rezidierten / refraktären Burkitt-Lymphomen mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen bei (im Vergleich zum DLBCL) meist jungen Pat. mit einer erhöhten letalen Toxizität verbunden ist und Remissionen von mehr als einem Jahr in der Regel nicht erreicht werden.

Die besten Daten zur CAR-T-Zell-Therapie beim Burkitt-Lymphom wurden von Wu J et al. publiziert.¹⁶¹ Eingesetzt wurde ein CD19- und CD22-gerichtetes CAR-T-Zell-Produkt. Eingeschlossen wurden 28 Pat. mit r-r Burkitt-Lymphom, die entweder nur CAR-T-Zellen erhielten (Arm A, n=15) oder bei denen die CAR-T-Zell-Therapie mit dem BEAM-Hochdosisprotokoll und der Rückgabe autologer Stammzellen kombiniert wurde (Arm B, n=13). Die CR-Rate lag bei 33% (Arm A) bzw. 85% (Arm B). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 12,5 Monaten lag die PFS-Rate nach einem Jahr in Arm A bei 33% und in Arm B bei 83%. Die CRS-Rate war in beiden Armen vergleichbar. Die Ergebnisse von ARM B sind ermutigend, aber zugelassene CD19-/CD22-gerichtete CAR-T-Zell-Präparate sind nicht verfügbar und die Kombination einer CAR-T-Zell-Therapie mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzellgabe muss im Hinblick auf ihre Sicherheit zunächst weiter in prospektiven Studien geprüft werden, wie auch die Autoren feststellen.

Die Erkenntnisse zur CAR-T-Behandlung des Burkitt-Lymphoms mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen sind noch so begrenzt, dass diese Behandlung auf klinische Studien beschränkt bleiben muss und es keine Grundlage für die sozialmedizinische Empfehlung von Heilversuchen gibt. Neue Erkenntnisse sind bei Auswertung der ZUMA-25-Studie zu erwarten.

4.3 Richter-Syndrom (auch Richter-Transformation genannt)

4.3.1 Zulassungsstatus der CAR-T-Zell-Präparate

Das Richter-Syndrom bezeichnet die Transformation einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) in ein aggressives B-Zell-Lymphom bzw. ein Hodgkin-Lymphom. Eine Variante des Richter-Syndroms gleicht in den Lymphknoten morphologisch dem DLBCL. Die molekularpathologische Signatur unterscheidet sich aber bei klonaler Identität mit der CLL deutlich vom DLBCL-NOS, was belegt, dass es eine andere Erkrankung ist, sofern es sich nicht um einen der selteneren Fälle eines de-novo DLBCL bei klonal unabhängiger CLL handelt.¹⁶² Die Prognose ist erheblich ungünstiger als bei DLBCL, NOS. Das Richter-Syndrom wird in der Fachinformation unter dem zugelassenen Anwendungsgebiet nicht genannt. In den Zulassungsstudien von Axi-cel und Tisa-cel zum großzelligen B-Zell-Lymphom war ein Richter-Syndrom ein Ausschlusskriterium. In der DGHO-Leitlinie zum DLBCL wird das Richter-Syndrom nicht erwähnt. Dies ist auch plausibel, da es anders behandelt wird als das DLBCL. Das Richter-Syndrom wird mit dem ICD 10-GM-Kode für CLL verschlüsselt (C91.1).

4.3.2 Daten zur CAR-T-Zell-Therapie

Von Kittai AS et al. wurde 2024 eine retrospektive Analyse von 69 Pat. (medianes Alter 64 Jahre, Streubreich 27 – 80 Jahre) veröffentlicht, die wegen eines Richtersyndroms mit Axi-cel (64%), Tisa-cel (25%), Liso-cel (10%) oder Brexu-cel (1%) behandelt worden waren¹⁶³. Nur 3 Pat. (4%) waren zuvor mit allogener SCT

¹⁶¹ Wu J, Cao Y, Zhang Q et al.: Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Immunotherapy for Relapsed and Refractory Adult Burkitt Lymphoma. *Front Immunol* 13: 879983–879983, 2022 (doi: 10.3389/fimmu.2022.879983) (PMID: **35669773**)

¹⁶² Rossi D, Spina V, Gaidano G: Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood* 131 (25): 2761–2772, 2018 (doi: 10.1182/blood-2018-01-791376) (PMID: **29692342**)

¹⁶³ Kittai AS, Bond DA, William B et al.: Clinical activity of axicabtagene ciloleucel in adult patients with Richter syndrome. *Blood Adv* 4 (19): 4648–4652, 2020 (doi: 10.1182/bloodadvances.2020002783) (PMID: **33002129**)

behandelt worden. Angaben zum Verlauf dieser Pat. fehlen. CRS \geq Grad 3 und ICANS \geq Grad 3 trat bei 16% bzw. 37% auf. Besonders hoch war der Anteil mit ICANS \geq Grad 3 mit 43% bei Axi-cel und Brexu-cel im Vergleich zu 25% bei Tisa-cel und Liso-cel. Die CR-Rate lag bei 46%. Unterschiede zwischen den CAR-T-Zell-Präparaten wurden nicht angegeben. Bei einer medianen Nachbeobachtung von nur 24 Monaten betrug das mediane PFS 4,7 Monate und nach 2 Jahren 29%. Das mediane Gesamtüberleben betrug 8,5 Monate und nach 2 Jahren 38%. Ein Plateau war in der PFS- und OS-Kurven nicht erkennbar, auch wenn die Mehrzahl der Rezidive und Todesfälle in den ersten 12 Monaten auftrat. Ungünstige Prognosefaktoren durch Multivariationsanalyse ermittelt waren für PFS erhöhte LDH- oder CRP-Werte vor CAR-T-Zell-Gabe und für OS eine höhere Anzahl von Therapielinien für das Richter-Syndrom, ein höherer Ki67-Index, erhöhte LDH- und erhöhte CRP-Werte.

Shadman M et al. stellen auf dem ASH-Kongress 2023 eine CIBMTR-Registeranalyse zu 48 Pat. (medianes Alter 68 Jahre) vor, die wegen Richter-Syndrom eine Behandlung mit Tisa-cel erhalten hatten.¹⁶⁴ 23 Pat. erreichten eine CR, von denen 70% zwei Jahre ohne Progress überlebten. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 31 Monaten betrug das mediane PFS 7 Monate und das mediane OS 14 Monate. Nur 7 Pat. (15%) waren zuvor mit allogener SCT behandelt worden. Angaben zum Verlauf bei diesen Pat. fehlen. Das PFS nach 2 Jahren lag bei 39%. Allerdings traten bei den CR-Pat., später als 2 Jahre in der PFS-Kurve noch 3 Ereignisse auf, so dass das kurative Potenzial nicht zu bewerten ist. CRS Grad 3/4 trat bei 5 Pat. (11%) und ICANS Grad 3 bei 4 Pat. (9%) auf. Bislang wurden in der CIBMTR-Auswertung 25 Todesfälle registriert, davon 13 aufgrund eines Progresses und 12 aus anderen Ursachen, wie Infektionen (davon auch 3 mit COVID19). Demnach beträgt die NRM innerhalb der Nachbeobachtung 25%.

In der ersten Breyanzi-Zulassungsstudie TRANSCEND¹⁶⁵ war der Einschluss von DLBCL nach Transformation aus einem niedrig-gradigen Lymphom, somit auch ein Richter-Syndrom, möglich. Nach der Vollpublikation haben 5 Pat. nach Transformation aus einer CLL oder einem SLL (small lymphocytic lymphoma), was einem Richtersyndrom entspricht, an der Studie teilgenommen. Der Verlauf dieser 5 Pat. wurde in der Vollpublikation der Studie nicht separat berichtet. Im EPAR Assessment Report der EMA vom 27.02.22 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf) wird berichtet, dass von den 5 Pat. mit Richter-Syndrom nur einer eine CR und 2 eine PR erreicht hatten und die maximale Dauer der Remission bei 2 Monaten lag. Diese ungünstigen Resultate waren keine ausreichende Grundlage für die EMA, das Richter-Syndrom im zugelassenen Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. In der nachfolgenden Zulassungsstudie TRANSFORM (Kamdar et al., 2022) für Breyanzi in der zweiten Therapielinie war ein Richter-Syndrom gemäß den Angaben im Supplement ein Ausschlusskriterium, so dass offensichtlich auch der Hersteller aufgrund der ungünstigen Ergebnisse der ersten Zulassungsstudie das Interesse an dieser Indikation verloren hat.

4.3.3 Daten zur allogenen und autologen Stammzelltransplantation

Cwynarski K et al. veröffentlichten 2012 eine Auswertung des EBMT-Registers zu 59 Pat., die wegen eines Richter-Syndroms transplantiert worden waren, davon 34 autolog und 25 allogene (Altersmedian 57 Jahre, 31 – 70 Jahre).¹⁶⁶ Von den allogenen transplantierten Pat. lebten bei einer medianen Nachbeobachtung von von 29 Monaten nach 3 Jahren 36%, ca. 25% hatten rezidivfrei überlebt und später als 2 Jahre war nur 1 Re-

¹⁶⁴ Shadman M et al.: Real-world tisagenlecleucel outcomes in Richter-transformed chronic lymphocytic leukemia: a CIBMTR analysis. Poster 3497, ASH 2023

¹⁶⁵ Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al.: Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 396 (10254): 839–852, 2020 (doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0) (PMID: **32888407**)

¹⁶⁶ Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L et al.: Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 30 (18): 2211–7, 2012 (doi: 10.1200/JCO.2011.37.4108) (PMID: **22547610**)

zidiv aufgetreten. Die nicht Rezidiv-bedingte Sterblichkeit nach 3 Jahren lag bei 26%. Signifikante Prognosefaktoren in der Multivarianzanalyse für das Überleben nach allogener SCT waren der Remissionsstatus vor allogener SCT (PD vs. CR/PR, HR 3,55, $p=0,02$), das Alter bei Transplantation (≥ 60 Jahre vs. jünger, HR 4,89, $p=0,005$) und die Art der Konditionierung (RIC vs. MC HR 0,32, $p=0,043$), so dass eine dosisreduzierte Konditionierung bevorzugt werden sollte.

Die Auswertung des EBMT-Registers zu dem autologen Transplantationen ergab, dass diese Behandlung kein kuratives Potenzial hat, da über den gesamten Zeitraum bis zu 5 Jahren kontinuierlich in gleich bleibender Häufigkeit neue Rezidive auftraten. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 30 Monaten überlebten 45 % überlebten 3 Jahre rezidivfrei (was eher besser ist als bei den Auswertungen zur CAR-T-Zell-Therapie!) und nach 5 Jahren fällt die Kurve auf ca. 25% ab. Das OS nach 3 Jahren liegt bei 59%. Die NRM erreicht bei 24 Monaten ein Plateau von 12%.

Guièze R et al. publizierten 2024 eine aktuellere Analyse des EBMT-Registers zur allogenen SCT von 66 Pat. (Altersmedian 56 Jahre), die wegen Richter-Syndrom allogene transplantiert worden waren, überwiegend nach dosisreduzierter Konditionierung (66%).¹⁶⁷ Nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,6 Jahren lag das PFS nach 5 Jahren bei 24% und das OS bei 30%. Später als 2 Jahre trat nur noch ein Rezidiv auf. Der Remissionsstatus vor allogener SCT war prognostisch relevant (PFS nach 3 Jahren bei CR 39%, sonst 21%, $p=0,032$). Pat. mit mehr als einer Vorbehandlung wegen Richter-Syndrom hatten eine ungünstige Prognose (PFS nach 3 Jahren 18% vs. 41%, $p=0,09$). Die NRM nach einem Jahr betrug 23% und nach 5 Jahren 41%. Häufigste Todesursachen waren GvHD (30%) Infektionen (28%) und Rezidiv/Progress (20%).

Eine CIBMTR-Auswertung von 118 Pat. (Altersmedian 61 Jahre), die allogene und 53 Pat. (Altersmedian 65 Jahre), die autolog wegen eines Richter-Syndroms transplantiert worden waren, zeigte für die allogene SCT bei einer medianen Nachbeobachtung von 4 Jahren nach 3 Jahren ein PFS von 43% und ein OS von 52%.¹⁶⁸ Die Prognose war stark abhängig vom Remissionsstatus vor allogener SCT: PFS nach 3 Jahren bei CR 66%, PR 43% und refraktäre Erkrankung 5% ($p<0,0001$). Die NRM im 1. Jahr nach allogener SCT betrug 23% und nach 2 Jahren 27%. Später als 2 Jahre gab es in der PFS-Kurve nur ein Ereignis. Eher noch günstiger als in der EBMT-Auswertung waren die Ergebnisse bei autologer SCT: PFS nach 3 Jahren 48% (auch hier später als 2 Jahre nur 1 Rezidiv), OS 57% und NRM innerhalb des 1. Jahres 10% und nach 2 Jahren 15%. Später als 2 Jahre gab es nur ein Ereignis in der PFS-Kurve. Das vergleichsweise gute Ergebnis der autologen SCT begründen die Autoren damit, dass autologe SCT bevorzugt bei Pat. mit günstigeren Prognosefaktoren eingesetzt worden war, u. a. mehr Pat. in CR/PR, wenig Vorbehandlung mit neuen Medikamenten wie BTK-Inhibitoren oder Venetoclax und weniger Hochrisiko-Karyotypen wie 17p-Deletion.

Die einzige Behandlung mit einem gesicherten kurativen Potenzial für Pat. mit Richtersyndrom ist somit allogene SCT, denn später als 2 Jahre nach allogener SCT treten fast keine Rezidive mehr auf. Allogene SCT wird auch in allen anerkannten Leitlinien für geeignete Pat. empfohlen (z. B. AWMF-Leitlinie zur CLL, Langversion 1.0, März 2018, Abschnitt 8.3.1, AWMF-Registernummer 018-032OL). Zur Verbesserung des PFS und Verringerung der TRM sollte eine CR/PR angestrebt werden, die allogene SCT bei geeigneten Pat. zügig, möglichst ohne umfangreiche Vorbehandlung für das Richter-Syndrom angestrebt werden und eine dosisreduzierte Konditionierung eingesetzt werden.

¹⁶⁷ Guièze R, Eikema DJ, Koster L et al.: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with Richter transformation: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 59 (7): 950–956, 2024 (doi: 10.1038/s41409-024-02256-9) (PMID: **38503942**)

¹⁶⁸ Herrera AF, Ahn KW, Litovich C et al.: Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome. *Blood Adv* 5 (18): 3528–3539, 2021 (doi: 10.1182/bloodadvances.2021004865) (PMID: **34496026**)

4.3.4 Ambulante Therapieprotokolle mit neuen Medikamenten

Die Kölner CLL-Studiengruppe prüfte die Kombination Zanubrutinib mit dem PD-L1-Inhibitor Tislelizumab an 48 Pat. mit Richter-Syndrom (Altersmedian 67 Jahre, 45 – 82 Jahre), die im Median 3 CLL-gerichtete Vorbehandlungen erhalten hatten, darunter auch 67% mit einem BTK-Inhibitor.¹⁶⁹ 21% hatten zuvor eine gegen das Richter-Syndrom gerichtete Therapie erhalten, wie R-CHOP. Die Ansprechrate lag bei 58%, die CR-Rate bei 40%. Die mediane Dauer des Ansprechens war bei einer medianen Nachbeobachtung von 14 Monaten noch nicht erreicht. Die Ansprechrate war identisch bei Pat. mit Vorbehandlung gegen das Richter-Syndrom (60%) und bei Pat. ohne solche Vortherapie (58%). Bei Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor war die Ansprechrate geringer (48% vs. 70%). Das mediane PFS lag bei 10 Monaten und das PFS nach einem Jahr bei 47%. Das mediane OS war noch nicht erreicht und betrug nach 12 Monaten 66%. Infektionen (79%) und gastrointestinale Toxizität waren am häufigsten (56%). Letale Toxizität wurde bei 3 Pat. beobachtet. Alle verstarben infolge einer Sepsis.

Diese Kombination wird von der deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG) am UK Köln in einer klinischen Studie der Phase 2 (NCT04271956) durch die zusätzliche Gabe eines neuen BCL2-Inhibitors (Sonrotoclax) weiterentwickelt. An der Studie nehmen 9 deutsche Kliniken teil (Berlin Charité, UK Köln, UK Dresden, UK Essen, UK Kiel, H-O.T Praxis Landshut, Brüderkrhs. St. Josef, Paderborn, UK Rostock, UK Ulm). Eingeschlossen werden Pat. für die Erstlinientherapie des Richter-Syndroms.

Eine andere Option ist die Kombination von Venetoclax, Atezolizumab und Obinutuzumab, die an 28 Pat. mit Richter Syndrom in einer Phase 2-Studie von Frustaci AM et al. erprobt wurde.¹⁷⁰ Ein/e Pat. verstarb früh an einer Infektion und 2 waren wegen Rücknahme der Einwilligung nicht auswertbar. Die ORR (berechnet auf alle 28 Pat.) lag bei 67,9% und die CR-Rate bei 28,6%. Die mediane Dauer von Remission, PFS und OS betragen 11,7 bzw. 16,2 bzw. 31,6 Monate. Ein Pat. verstarb nach 9 Zyklen an einer Sepsis.

Auf dem EHA-Kongress 2024 wurde von Kater AP et al. eine erste Auswertung der EPCORE CLL-1 Studie vorgestellt.¹⁷¹ 35 Pat. mit Richter-Syndrom, Altersmedian 69 Jahre, 17 (49%) bereits wegen Richter-Syndrom vorbehandelt, waren mit Epcoritamab, einem CD3-/CD20-gerichteten bispezifischen Antikörper behandelt worden. 26 Pat., die mindestens eine volle Dosis Epcoritamab erhalten hatten, waren für den Endpunkt Ansprechen auswertbar. Die Ansprechrate lag bei 50% und die CR-Rate bei 35%. Die mediane Dauer bis zum Erreichen einer CR betrug 2,4 Monate. Nach 9 Monaten waren 53% der CR-Pat. weiter in anhaltender CR. CRS trat bei 80% der Pat. auf, allerdings wurde nur bei einem Pat. (3%) Schweregrad 3 erreicht. ICANS (nur Grad 1 oder 2) wurde nur bei 4 Pat. beobachtet. Das PFS nach 9 Monaten betrug 64%.

Für Glofitamab wurden von Carlo-Stella C et al. 2023 ähnliche Daten zu Glofitamab beim Richter-Syndrom, allerdings bei einer geringeren Pat.-Zahl (n=11) vorgestellt¹⁷²: Altersmedian 71, alle refraktär auf letzte Vortherapie, 6 primär refraktär, Ansprechrate 64%, CR 46% (n=5), davon 4 mehr als 18 Monate in anhaltender CR, CRS 73%, bis auf 1 Pat. Grad 1 oder 2, ICANS Grad 1 n=4 und Grad 3 n=1. Soweit ohne direkt vergleichende Studie, geringer Pat.-Zahl und kurzer Nachbeobachtung zu bewerten, sind die Ergebnisse denen von Epcoritamab ähnlich, was angesichts des identischen Wirkmechanismus nicht erstaunlich ist.

4.3.5 Entwicklung einer Therapiestrategie

Entscheidend für ein günstiges Behandlungsergebnis ist, dass nach Diagnose eines Richter-Syndrom frühzeitig eine geeignete Therapiestrategie entwickelt und mit der/m Pat. abgesprochen wird.

¹⁶⁹ Al-Sawaf O, Ligtoet R, Robrecht S et al.: Tislelizumab plus zanubrutinib for Richter transformation: the phase 2 RT1 trial. *Nat Med* 30 (1): 240–248, 2024 (doi: 10.1038/s41591-023-02722-9) (PMID: **38071379**)

¹⁷⁰ Frustaci AM et al.: Results of MOLTO, a multicenter, open label, phase II clinical trial evaluating venetoclax, atezolizumab and obinutuzumab combination in Richter syndrome. Abstract. No. 7502, ASCO 2023

¹⁷¹ Kater AP et al.: Single-agent epcoritamab leads to deep responses in patients with Richter's transformation: primary results from the EPCORE CLL-1 trial. Abstr. No. S163, EHA 2024

¹⁷² Carlo-Stella C et al.: Glofitamab monotherapy induces complete remissions and a manageable safety profile with Richter's transformation. Abstr. No. 028, Conference on malignant lymphoma, Lugano, 2023

Allogene SCT ist die einzige Therapieoption mit einem gesicherten kurativen Potenzial. Günstige Ergebnisse sind allerdings nur zu erwarten, wenn zuvor eine Remission, möglichst eine CR erreicht wird. Es sollte eine umfangreiche Vorbehandlung des Richter-Syndroms vermieden werden und eine dosisreduzierte Konditionierung eingesetzt werden.

Die Ergebnisse der autologen SCT sind im Hinblick auf PFS und NRM eher etwas günstiger als bei CAR-T-Zell-Therapie, soweit das ohne direkt vergleichende Studien zu bewerten ist. Die Erkenntnislage ist aufgrund einer deutlich längeren Nachbeobachtung erheblich besser gesichert. Zudem spricht die Wirtschaftlichkeit klar für autologe SCT (nur ca. 10% der Kosten einer CAR-T-Zell-Therapie).

Zur Remissionsinduktion vor allogener oder autologer SCT stehen Protokolle mit klassischer Chemoimmuntherapie wie R-CHOP oder R-DHAP, R-GDP, u. a. sowie die unter 4.3.4 genannten Protokolle mit neuen Medikamenten zur Verfügung. Die Auswahl des Protokolls sollte sich auch danach richten, welche Medikamente bereits in der CLL-Therapie eingesetzt wurden. Da das Erreichen einer Remission, idealerweise einer CR eine wichtige Voraussetzung für eine geplante Behandlung mit autologer oder allogener SCT ist, empfehlen wir eine positive sozialmedizinische Empfehlung für alle unter 4.3.4 genannten Protokolle einschließlich Epcoritamab oder Glofitamab.

Pat., die weder für allogene noch autologe SCT in Betracht kommen, sollten mit einer rein ambulanten medikamentösen Therapie behandelt werden. Dazu werden dieselben Protokolle eingesetzt, die oben zur Induktion empfohlen wurden. Besonders attraktiv erscheint für diese Pat., die Teilnahme an der GCLLSG-Studie mit der Kombination Zanubrutinib/Tislelizumab/Sonrotoclast.

Falls eine Resistenz des Richter-Syndroms für klassische Chemoimmuntherapie wie R-CHOP, R-DHAP, o. ä., eine der Kombinationen mit neuen Medikamenten wie Zanubrutinib/Tislelizumab, Venetoclax/Atezolizumab/Obinutuzumab oder die von der GCLLSG geprüfte Kombination mit Sonrotoclast und einem der bispezifischen Antikörper Epcoritamab oder Glofitamab besteht, könnte ab der 3. Therapielinie des Richter-Syndroms ein Heilversuch mit CAR-T-Zellen in Betracht gezogen werden. Wenn eine PR oder CR nicht erreicht wird, ist eine Konsolidierung mit allogener oder autologer SCT nicht angezeigt, so dass dann die anerkannten Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind. Bevorzugt sollte Tisa-cel eingesetzt werden, da dieses Präparat am umfangreichsten und erfolgreichsten beim Richter-Syndrom geprüft wurde. Es erscheint eher nicht sinnvoll einen Heilversuch mit CAR-T-Zellen zu unternehmen, wenn das Richter-Syndrom sehr weit fortgeschritten ist und umfangreich vorbehandelt wurde. Dass CAR-T-Zellen in dieser Situation eine klinisch relevante Wirksamkeit entfalten ist nicht belegt. In der CIBMTR-Analyse von Shadman waren nur sehr weniger Pat. mit autologer (13%) oder allogener (15%) SCT vorbehandelt. Im Median hatten die Pat. nur 3 vorherige Therapielinien erhalten. In der Studie von Kittai AS et al. war kein/e Pat. mit autologer SCT und nur 4% mit allogener SCT vorbehandelt und hatten im Median 2 vorherige Therapielinien für das Richter-Syndrom erhalten. Die Multivarianzanalyse in der Studie von Kittai AS et al. ergab, dass eine größere Anzahl von vorherigen Therapielinien für das Richter-Syndrom sowie ein hoher LDH- und/oder CRP-Wert ungünstige Prognosefaktoren für den Endpunkt OS waren. Allerdings waren 50% in der CIBMTR-Analyse primär therapierefraktär, so dass Tisa-cel auch in dieser Indikation wirksam ist.

4.4 Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder (PTLD)

PTLD können bei Pat. nach Organtransplantationen oder allogenen Stammzelltransplantationen auftreten und sind häufig mit einer EBV-Reaktivierung verbunden. In die Zulassungsstudien waren PTLD nicht eingeschlossen, und in der DGHO-Leitlinie zum DLBCL werden sie ebenfalls nicht erwähnt. Genau wie das Richter-Syndrom haben sie eine deutlich ungünstigere Prognose und einen ganz anderen klinischen Verlauf als primäre DLBCL, NOS. Die WHO führt PTLD deshalb als eigenständige Entität. Eine Unterform des PTLD ist das monomorphe PTLD, der dann auch die Formen zugerechnet werden, die morphologisch einem DLBCL entsprechen.¹⁷³

¹⁷³ DeStefano CB et al.: Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. Br J Haematol, 2018, 182, 330–343

Es gibt nur sehr wenig Erfahrung mit der CAR-T-Therapie bei PTLD. Eine Kongresspublikation berichtet über 4 Fälle, von denen 3 innerhalb von 15 - 44 Tagen nach CAR-T-Gabe verstorben sind.¹⁷⁴

Andere Autoren berichten über 3 Pat. mit PTLD, die alle nicht auf die Therapie mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen angesprochen hatten und kurzfristig verstorben waren.¹⁷⁵

In einer Übersichtsarbeit wurden 13 Fälle, darunter einer aus der eigenen Klinik zur CAR-T-Zell-Therapie (Axi-cel n=9, Tisa-cel n=2) bei Pat. mit PTLD zusammengetragen.¹⁷⁶ Alle Pat. hatten eine Transplantation solider Organe erhalten, meist Niere (n=9), seltener Leber (n=3) oder Herz (n=1). 12 Pat. hatten als PTLD morphologisch ein DLBCL und einer hatte ein Burkitt-Lymphom entwickelt. Alle Pat. waren zuvor mit R-CHOP oder ähnlichen Protokollen zur Therapie des PTLD behandelt worden. 8 Pat. erreichten eine CR nach CAR-T-Zell-Gabe, darunter auch der Pat. mit dem Burkitt-Lymphom. 10 Pat. haben zwischen 3 und 16 Monaten überlebt, darunter auch der Pat. mit dem Burkitt-Lymphom. 3 sind innerhalb von 4 Monaten verstorben, eine am Rezidiv und zwei an Toxizität (Encephalopathie bzw. Infektion). Die Autoren geben die Empfehlung für eine CAR-T-Zell-Therapie bevorzugt Pat. auszuwählen, die eine weniger intensive immunsuppressive Behandlung erhalten und keine Transplantatabstoßung erlebt haben.

Diese Daten geben einen Hinweis, dass die Prognose auch nach CAR-T-Zell-Therapie wahrscheinlich ungünstiger ist als bei primären DLBCL. Aufgrund der Seltenheit von PTLD ist eher unwahrscheinlich, dass für dieses Kollektiv jemals prospektive klinische Studien zur CAR-T-Zell-Therapie entwickelt werden. Mit Tabeleleucel steht zudem ein für EBV+ PTLD zugelassenes Medikament zur Verfügung, welches allerdings exorbitant teuer ist. In Deutschland beschäftigt sich die Deutsche Studiengruppe Posttransplantationslymphome (DPTLD SG) mit der Behandlung von PTLD (<https://lymphome.de/studiengruppen/deutsche-studiengruppe-posttransplantationslymphome-dptldsg>). Nach unserer Bewertung wäre es sinnvoll die aktuellen Therapieempfehlungen der DPTLD SG zu berücksichtigen, die sich bis jetzt noch nicht zur CAR-T-Zell-Therapie für PTLD geäußert haben. Wenn ein Heilversuch bei einem PTLD DLBCL sozialmedizinisch empfohlen wird, wäre es wichtig bei der/m Behandler/in darauf hinzuwirken, dass diese Behandlung im DPTLD SG-Register dokumentiert wird.

4.5 Marginal-Zonen-Lymphom (MZL)

In die ZUMA-5-Studie, die der Zulassung von Axi-cel für das folliculäre Lymphom zugrunde lag, wurden auch 24 Pat. mit MZL eingeschlossen.¹⁷⁷ Der EMA lagen diese Daten vor, wie das Gutachten zur Zulassung von Axi-cel für das folliculäre Lymphom belegt (EMA/622447/2022). Dennoch wurde von der EMA Axi-cel nur für das folliculäre Lymphom zugelassen. Die MZL-Pat. wiesen ungünstige Prognosefaktoren auf: hohe Tumorlast nach GELF-Kriterien 48%, 3 oder mehr Linien Vortherapie 69%, POD24 nach 1. Chemoimmuntherapie 57% und refraktär auf letzte Therapielinie 79%. Die CR-Rate für Pat. mit MZL lag bei 65%. Die 3-Jahresauswertung zeigt, dass die Kurven für PFS und OS für die MZL-Pat. weitgehend parallel zu denen der Pat. mit folliculärem Lymphom verlaufen.¹⁷⁸ Die PFS-Rate nach 2 Jahren lag bei 56%, so dass ca. 40% der Pat. innerhalb von 2 Jahren progredient waren. Die OS-Kurve für die MZL-Pat. liegt von 2 bis 5 Jahren stabil bei ca. 70%. Von den 24 Pat. sind bei einer medianen Nachbeobachtung von 32 Monaten nur 6 im Zeitraum von

¹⁷⁴ <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/role-of-car-t-cell-therapy-in-post-transplant-lymphoproliferative-disorder/>

¹⁷⁵ Krishnamoorthy S et al.: CAR-T therapy in solid organ transplant recipients with treatment refractory posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant.* 2021;21:809–814

¹⁷⁶ Hernani R, Sancho A, Amat P et al.: CAR-T therapy in solid transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease: case report and literature review. *Curr Res Transl Med* 69 (4): 103304–103304, 2021 (doi: 10.1016/j.ret-ram.2021.103304) (PMID: **34303899**)

¹⁷⁷ Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23 (1): 91–103, 2022 (doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X) (PMID: **34895487**)

¹⁷⁸ Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 143 (6): 496–506, 2024 (doi: 10.1182/blood.2023021243) (PMID: **37879047**)

7,3 bis 19,5 Monaten nach CAR-T-Zell-Gabe verstorben, davon 2 an einer Infektion, 2 gesichert am Lymphom-Progress, einer wahrscheinlich am Lymphom-Progress und in einem Fall war die Todesursache nicht bekannt. Zusammenfassend belegen diese Daten, dass die Prognose der MZL-Pat. im Hinblick auf das Gesamtüberleben günstig ist, obwohl ca. 40% innerhalb der ersten 2 Jahren rezidivieren und das Kollektiv überwiegend sehr ungünstige Prognosefaktoren aufwies. Zudem ist unklar, ob Lymphom-Progress wirklich die dominierende Todesursache ist. Auf dieser Datengrundlage ist nicht erkennbar, ob eine CAR-T-Zell-Therapie das Gesamtüberleben verlängert.

Arcaïni L et al. entwickelten einen Prognoseindex für MZL-Pat.. Ungünstige Prognosefaktoren sind demnach LDH oberhalb des Normbereichs, Hämoglobin < 12 g/dl, Gesamtlymphozyten < 1.000/µl, Thrombozyten < 100.000/µl und nodaler oder disseminierter MZL-Subtyp.¹⁷⁹ Ausgewertet wurden Pat. vom Beginn der ersten Systemtherapie an. Die Überlebenskurve für Pat., die 0 bis 2 Risikofaktoren aufwiesen, lag nach 8 Jahren noch bei > 80% und bei Pat. mit 3-5 Risikofaktoren bei ca. 70% (p<0,0001). Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs dürfte also deutlich über 10 Jahren liegen und ist damit eher günstiger sein als die von Pat. mit follikulärem Lymphom. Selbst nach morphologischer Transformation in ein DLBCL ist die Prognose noch immer – z. B. verglichen mit dem Richter-Syndrom bei CLL – ungewöhnlich günstig mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 65%.¹⁸⁰ Für in ein DLBCL transformierte MZL ist allerdings Liso-cel zugelassen (siehe Abschnitt 3.2.1).

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die Behandlung mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen die – im Vergleich zu vielen anderen NHL - überdurchschnittlich günstige Prognose von Pat. mit einem MZL, auch im fortgeschrittenen Stadium verbessern kann. Grundsätzlich empfehlen wir deshalb mit einer positiven sozialmedizinischen Empfehlung für Heilversuche zurückhaltend zu sein, so lange keine Langzeitauswertung der ZUMA-5-Studie verfügbar ist. Voraussetzung ist in jedem Fall, dass die anerkannten Behandlungsmöglichkeiten der Systemtherapie ausgeschöpft sind, wie R-CHOP, Zanubrutinib und Idelalisib. Idelalisib ist für das rezidierte / refraktäre MZL zwar nicht zugelassen, wird aber u. a. in der DGHO-Leitlinie empfohlen, da damit „lang anhaltende Remissionen“ erzielt werden können (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nodales-marginalzonen-lymphom/@@guideline/html/index.html>, 10.07.2024). Die Ansprechrate unter Idelalisib betrug in einer Phase 2-Studie bei MZL-Pat. (47% hatten 3 oder mehr vorherige Therapielinien) 47% und das mediane PFS 6,6 Monate (Wagner-Johnston ND et al, 2019).¹⁸¹ Trotz einer medianen Nachbeobachtung von 63 Monaten war der Median im Gesamtüberleben bei den MZL-Pat. noch nicht erreicht. Das zeigt, auch wenn immer wieder Rezidive auftreten, leben diese Pat. doch erstaunlich lange. Aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots ist Idelalisib einer CAR-T-Zell-Therapie vorzuziehen, so lange eine Überlegenheit der CAR-T-Zell-Therapie nicht gesichert ist. Außerdem muss erkennbar sein, dass die Prognose ohne Gabe von CAR-T-Zellen sehr limitiert ist. Allein der Nachweis eines Progresses ist nicht ausreichend. Ein Anhalt könnte ggf. oben dargestellter Prognoseindex von Arcaïni L bieten. Eine generelle Empfehlung für die sozialmedizinische Begutachtung ist nicht möglich. Es handelt sich immer um eine sehr differenzierte Einzelfallentscheidung.

¹⁷⁹ Arcaïni L, Bommier C, Alderuccio JP et al.: Marginal zone lymphoma international prognostic index: a unifying prognostic index for marginal zone lymphomas requiring systemic treatment. *EClinicalMedicine* 72: 102592–102592, 2024 (doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102592) (PMID: **38633575**)

¹⁸⁰ Alderuccio JP et al.: Risk Factors for Transformation to Higher-Grade Lymphoma and Its Impact on Survival in a Large Cohort of Patients With Marginal Zone Lymphoma From a Single Institution. *J Clin Oncol* 36:3370-3380; 2018

¹⁸¹ Wagner-Johnston ND et al.: Long-Term Follow-up of Idelalisib Monotherapy in Patients with Double-Refractory Marginal Zone Lymphoma or Lymphoplasmacytic Lymphoma/ Waldenström's Macroglobulinemia. Abstr. No. 623, ASH 2019

4.6 Plasmazelleukämie (PCL)

Eine primäre Plasmazell-Leukämie (PCL) liegt vor, wenn 5% aller kernhaltigen Zellen im Blutaussstrich Plasmazellen sind.¹⁸² Bei einer sekundären PCL bleibt es bei der älteren Definition, dass entweder im Blutaussstrich 20% Plasmazellen vorhanden sein müssen oder die Anzahl der Plasmazellen mindestens 2.000/ μ l beträgt.¹⁸³ PCL war ein Ausschlusskriterium in der Zulassungsstudien von Ide-cel.¹⁸⁴ Der Ausschluss bezog sich sowohl auf Pat., bei denen aktuell eine PCL bestand, als auch auf solche mit einer PCL in der Anamnese („*history of plasma cell leukemia*“). In der Zulassungsstudie zu Cilta-cel wird PCL in den Ein- und Ausschlusskriterien nicht genannt, es wird aber auch nicht berichtet, dass auch nur ein/e Pat. mit PCL in die Studie eingeschlossen worden war.¹⁸⁵ Die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde bezog sich also nicht auf Pat. mit dieser Form einer malignen Plasmazellerkrankung. PCL wird mit einem eigenen ICD-10-Kode verschlüsselt (C90.1) und wird in der Fachinformation nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet genannt. Damit liegt ein zulassungsüberschreitender Medikamenteneinsatz vor, wenn die zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate bei Pat. mit einer PCL eingesetzt werden. Die Erkenntnislage ist aktuell noch extrem limitiert und beschränkt sich überwiegend auf Einzelfallberichte (Kasuistiken oder Studien in die einzelne Pat. mit Plasmazell-Leukämie eingeschlossen worden waren), vorwiegend aus China.¹⁸⁶ Galarza GM et al. publizierten eine retrospektive Untersuchung in die 15 Pat. mit PCL eingeschlossen worden waren, die wegen einer geplanten CAR-T-Zell-Therapie eine Leukapherese erhalten hatten.¹⁸⁷ 11 (primäre PCL n=4, sekundäre PCL n=7) davon hatten anschließend Ide-cel erhalten. An Tag +90 hatten viele Pat. noch Zytopenien (45% Neutrozytopenie und 72% G-CSF-Gabe, 54% Thrombozytopenie und 27% TRA-Gabe). Von den 11 Pat. erreichten 3 eine PR, 3 eine vgPR und eine/r eine CR. Das mediane PFS betrug 3,7 Monate ohne Unterschied zwischen primärer oder sekundärer PCL. Das mediane OS lag bei 6,7 Monate mit einem schlechteren Ergebnis für sekundäre PCL (4,6 vs. 8,1 Monate, p=0.042). Die PFS-Kurven zeigen, dass alle Pat. innerhalb von 8 Monaten verstarben oder rezidivieren. Die Autoren selbst bezeichnen das Ergebnis als „dismail“ (enttäuschend). Die Regeneration der Blutbildwerte ist stark verzögert, die CR-Rate liegt unter 10% und die Dauer der Remission beträgt bei allen Pat. nur wenige Monate. Es ist nicht ansatzweise erkennbar, dass mit der CAR-T-Zell-Gabe die Prognose der Pat. verbessert werden konnte. Uns ist nicht eine publizierte Kasuistik bekannt, bei der eine Remission von wenigstens einem Jahr nach CAR-T-Zell-Gabe beschrieben wurde. Es ist deshalb auf Teilnahme an klinischen Studien zu verweisen.

5 CAR-T-Zell-Gabe bei Rezidiv nach allogener SCT

In der Zulassungsstudie zur ALL für Tisa-cel mussten zwischen allogener SCT und CAR-T-Zell-Gabe mindestens 6 Monate liegen. Ein Ausschlusskriterium waren eine akute GvHD Grad 2-4, eine extensive chronische GvHD oder eine bestehende immunsuppressive Therapie aufgrund einer GvHD.

¹⁸² de Larrea CF et al.: Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer Journal* (2021) 11:192 ; <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00587-0>

¹⁸³ Fernández dLC, Kyle RA, Durie BG et al.: Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 27 (4): 780–91, 2013 (doi: 10.1038/leu.2012.336) (PMID: **23288300**)

¹⁸⁴ Munshi NC, Anderson LDJ, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384 (8): 705–716, 2021 (doi: 10.1056/NEJMoa2024850) (PMID: **33626253**)

¹⁸⁵ Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398 (10297): 314–324, 2021 (doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8) (PMID: **34175021**)

¹⁸⁶ Li C et al.: A phase I study of anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Clin Transl Med* 2021;11:e346.

¹⁸⁷ Galarza GM et al.: Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Chimeric Antigen Receptor T-Cell for Plasma Cell Leukemia (PCL): A Multicenter Experience. *Transplantation and Cellular Therapy* 302S (2024) S370 - S398, Abstr. No. 523

In den Lymphom- und Myelomstudien war Vorbehandlung mit allogener SCT ein Ausschlusskriterium, bis auf die JULIET-Studie zu Tisagenlecleucel beim DLBCL ab der 3. Therapielinie. Allerdings wird in der Vollpublikation dieser Studie nicht berichtet, dass auch nur ein/e Pat. in der Studie mit allogener SCT vorbehandelt worden war. Die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde bezieht sich also auch in dieser Studie auf ein Kollektiv ohne Vorbehandlung mit allogener SCT.

Inzwischen gibt es wenige Berichte zur Gabe von CAR-T-Zellen bei Rezidiv nach allogener SCT bei Pat. mit großzelligem B-Zell-Lymphom.

Jain T et al publizierten 2019 eine Sammelkasuistik mit 4 Fällen zur CAR-T-Gabe bei großzelligem B-Zell-Lymphom und Rezidiv nach allogener SCT.¹⁸⁸ 2 Pat. verstarben am Progress 77 bzw. 108 Tage nach CAR-T-Zell-Gabe. 2 Pat. befinden sich in anhaltender Remission 4 bzw. 9 Monate nach CAR-T-Zell-Gabe.

Bethge WA et al. veröffentlichten 2022 eine Auswertung von 356 Pat. mit großzelligem B-Zell-Lymphom, die zwischen 11/2018 und 04/2021 mit CAR-T-Zellen behandelt worden und im DRST dokumentiert waren.¹⁸⁹ Darunter waren auch 13 Pat. mit Rezidiv nach allogener SCT. Die behandlungsbedingte Sterblichkeit in dieser Untergruppe war signifikant höher als bei Pat. ohne Vorbehandlung mit allogener SCT (HR 2,4, 2,35 – 245). Bei einer medianen Nachbeobachtung von 11 Monaten waren PFS (HR 1,00, 0,51 – 1,95) und OS (HR 1,08, 0,49 – 2,36) dennoch nicht niedriger als im Gesamtkollektiv. Die breiten 95%-Konfidenzintervalle zeigen allerdings, dass angesichts der geringen Zahl mit allogener SCT vorbehandelten Pat. sichere Aussagen noch nicht möglich sind.

In eine CIBMTR-Registeranalyse waren 7 Pat. mit DLBCL eingeschlossen worden, die nach einem Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation mit Axi-cel behandelt worden waren.¹⁹⁰ Es zeigten sich bei einer medianen Nachbeobachtung von 12,9 Monaten keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte PFS und OS im Vergleich zu Pat. ohne eine Vorbehandlung mit allogener SCT. Allerdings lag bei Pat., die mit allogener SCT vorbehandelt worden waren die PFS-Rate nach 12 Monaten bei 0%, so dass keiner der 7 Pat. mindestens 12 Monate progressionsfrei überlebt hat.

Aus Heidelberg liegt eine retrospektive Analyse zu 3 Pat. mit multiplem Myelom vor, die bei Rezidiv nach allogener SCT mit Ide-cel behandelt worden waren. Es traten keine relevanten Komplikationen wie CRS und ICANS auf und es wurde auch keine GvHD ausgelöst, obwohl alle 3 Pat. nach allogener SCT eine GvHD entwickelt hatten.. Alle 3 Pat. sprachen zunächst mindestens im Sinne einer vgPR an, allerdings waren 2 davon schon innerhalb von 6 Monaten rezidiert.¹⁹¹

Der wichtigste Prognosefaktor bei Rezidiv nach allogener SCT ist die Zeit bis zur Rezidivdiagnose. Pat. mit einem späten Rezidiv haben eine günstigere Prognose und es ist deshalb wahrscheinlicher, dass der Nutzen

¹⁸⁸ Jain T, Sauter CS, Shah GL et al.: Safety and feasibility of chimeric antigen receptor T cell therapy after allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed/ refractory B cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 33 (10): 2540–2544, 2019 (doi: 10.1038/s41375-019-0476-y) (PMID: **31114023**)

¹⁸⁹ Bethge WA, Martus P, Schmitt M et al.: GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* [Epub 2022 Mar 22]: 2022 (doi: 10.1182/blood.2021015209) (PMID: **35316325**)

¹⁹⁰ Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L et al.: Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* 38 (27): 3119–3128, 2020 (doi: 10.1200/JCO.19.02104) (PMID: **32401634**)

¹⁹¹ John L et al.: Idecabtagene Vicleucel Is Well Tolerated and Effective in Relapsed/Refractory Myeloma Patients with Prior Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* 2023 Oct;29(10):609.e1-609.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2023.06.010. Epub 2023 Jun 20.

einer CAR-T-Therapie durch Vorbehandlung mit allogener SCT nicht oder zumindest weniger kompromittiert wird. Wir empfehlen, so lange keine konklusiven Daten klinischer Studien publiziert wurden, in Analogie zu den Einschlusskriterien der ALL-Studie bei einem rezidivfreien Intervall von mindestens 6 Monaten nach allogener SCT die Vorbehandlung mit allogener SCT nicht als Hindernis für eine uneingeschränkt positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV anzusehen, sofern eine behandlungsbedürftige GvHD nicht besteht. Andernfalls sollte auf Teilnahme an klinischen Studien verwiesen werden, bei denen Vorbehandlung mit allogener SCT kein Ausschlusskriterium ist.

Laut Fachinformation werden alle zugelassenen CAR-T-Präparate aus „autologen“ T-Zellen hergestellt. Besteht nach allogener SCT noch ein kompletter (z. B. bei extramedullärem Rezidiv) oder inkompletter Sponderchimärismus, werden bei Leukapherese T-Zellen der/s allogenen Spenders/in gewonnen. Eine ausführliche Diskussion mit der DAG-HSZT hat ergeben, dass alle von der/m Pat. selbst entnommenen Zellen des Blutes als „autolog“ zu bezeichnen sind, auch wenn sie biologisch von der/m allogenen Spender/in abstammen, so dass in jedem Fall unabhängig vom Chimärismusbefund von einer zulassungskonformen CAR-T-Herstellung auszugehen ist.

6 Bedeutung eines sekundären ZNS-Befalls und eines anderen extramedullären Befalls

Bei ALL und großzelligen B-Zell-Lymphomen kommt es häufig im Rezidiv zu einem sekundären ZNS-Befall. In den Zulassungsstudien waren ein noch nicht sanierter ZNS-Befall oder bereits eine Anamnese eines ZNS-Befalls häufig Ausschlusskriterien.

In der Fachinformation von Tisa-cel war darauf hingewiesen worden, dass 3 von 4 Pat. mit ALL und ZNS-Befall mit Tisa-cel erfolgreich behandelt worden waren, so dass dies von Anfang an eine positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV ermöglicht hatte.

Zunächst verfügbare Daten zum sekundären ZNS-Befall beim großzelligen B-Zell-Lymphom zeigten, dass CR-Rate oder PFS von Pat. mit ZNS-Befall nicht relevant anders ist als die von Pat. ohne dieses Merkmal.^{192,193} Eine aktuelle Publikation mit längerer Nachbeobachtung hat allerdings ergeben, dass stabile Langzeitremissionen bei diesen Pat. nicht zu erwarten sind. Eine Registerauswertung von 10 US-amerikanischen Zentren, in die 61 Pat. (Altersmedian 56 Jahre) mit sekundärem ZNS-Befall (20 nur ZNS-Rezidiv, 41 auch weitere Rezidivmanifestationen) erhielten eine CAR-T-Zell-Therapie (Axi-cel 49%, Tisa-cel 31%, Liso-cel 18%). Die CR-Rate betrug 57%. Bei einer medianen Nachbeobachtung 14,1 Monaten betrug das PFS nach einem Jahr 16% und lag bei 18 Monaten unter 10%. Das OS nach 12 Monaten betrug 59%. Einziger Hinweis in der Multivarianzanalyse auf mögliche Prognosefaktoren für PFS war der Allgemeinzustand vor CAR-T-Zell-Gabe (ungünstig ECOG ≥ 2 , $p=0,06$). Ungünstige Prognosefaktoren für OS waren kardiale Komorbidität ($p=0,049$) und AZ nach ECOG ≥ 2 , $p=0,005$). Leider wurde die Bedeutung des Remissionsstatus vor CAR-T-Zell-Gabe als Prognosefaktor nicht untersucht. Allerdings ist wahrscheinlich, dass das Erreichen einer CR/PR vor einer CAR-T-Zell-Therapie relevant ist, da dies für primäre ZNS-Lymphome als entscheidender günstiger Prognosefaktor nachgewiesen werden konnte (siehe Abschnitt 4.1). Auch in den Kasuistiken mit erfolgreicher CAR-T-Zell-Therapie bei sekundärem ZNS-Befall, wurde regelhaft beschrieben, dass vor CAR-T-Zell-Gabe eine CR in MRT und Liquor erreicht wurde, u. a. durch intrathekale Therapie bei Meningeosis lymphomatosa.

¹⁹² Bannani NN et al.: Experience with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) in Patients with Secondary CNS Involvement: Results from the US Lymphoma CAR T Consortium. Abstr. No. 627, ASH 2019

¹⁹³ Ayuk FA et al.: Real-World Results of CAR-T Cell Therapy for Large B Cell Lymphoma with CNS Involvement: A GLA/DRST Study. Abstract No 705, ASH 2022, Blood (2022) 140 (Supplement 1): 10394–10395., <https://doi.org/10.1182/blood-2022-166104>.

Ayuk F, Gagelmann N, von Tresckow B et al.: Real-world results of CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma with CNS involvement: a GLA/DRST study. Blood Adv 7 (18): 5316–5319, 2023 (doi: 10.1182/bloodadvances.2023010336) (PMID: **37450376**)

Zum Mantelzell-Lymphom wurde inzwischen eine Kasuistik mit Meningeosis lymphomatosa veröffentlicht. Nach intrathekaler Triple-Therapie mit MTX, Cytarabin und Dexamethason, Lymphodepletion mit Fludarabin/Cyclophosphamid und Gabe von Brexu-cel bestand an den Tagen 28 und 90 nach CAR-T-Zell-Gabe eine CR im Liquor und bei den Lymphomherden außerhalb des ZNS.¹⁹⁴ Zum weiteren Verlauf fehlen Angaben. Zudem liegt eine persönliche Mitteilung von Prof. Dreger, UK Heidelberg vor, dass bei einem ähnlichen Fall mit Brexu-cel zunächst eine Remission erreicht wurde, der Pat. aber später an einem ZNS-Rezidiv verstorben ist.

Beim folliculären Lymphom ist ein ZNS-Befall noch seltener. Da dieselben CAR-T-Präparate wie beim DLBCL eingesetzt werden, ist eine Wirksamkeit ähnlich wie beim DLBCL möglich. Es wird empfohlen bei entsprechenden Aufträgen zusammen mit der Klinik die aktuelle Literatur zu recherchieren. Da die Datenlage unverändert begrenzt sein dürfte, sollte die Behandlung nach Möglichkeit unter Einschluss in eine klinische Studie durchgeführt werden.

Beim multiplen Myelom ist ein ZNS-Befall noch viel seltener. In den Zulassungsstudien von Ide-cel und Cilta-cel war ein ZNS-Befall ein Ausschlusskriterium. Es gibt Publikationen zu Kasuistiken, darunter eine Sammelkasuistik mit 4 Pat. mit multiple Myelom und ZNS-Beteiligung, die mit BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen behandelt worden waren.¹⁹⁵ 3 der 4 Pat. erreichten eine CR. 3 rezidierten oder verstarben innerhalb eines Jahres. Ein Patient lebt in anhaltender CR für 220 Tage. Bei allen Pat. konnte eine Vermehrung der CAR-T-Zellen auch im Liquor nachgewiesen werden, allerdings in deutlich niedrigerer Konzentration als im Blut. Wang Y et al. berichtete über einen Pat., der nach CAR-T-Zell-Gabe eine CR erreicht hatte, die nach 4 Monaten anhält.¹⁹⁶ In allen Fällen wurden CAR-T-Zellen aus chinesischer Eigenproduktion eingesetzt, so dass die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf die in der EU zugelassenen BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Produkte übertragen werden können. Bislang fehlt jeder Hinweis, dass längerfristige Remissionen erreicht werden können. Allerdings ist inzwischen auch klar, dass mit Ide-cel längerfristige Remissionen unabhängig vom ZNS-Befall nicht erreicht werden können. Der klinische Verlauf der aus China berichteten Pat. unterschied sich somit nicht relevant von den aus den klinischen Studien bekannten Behandlungsergebnissen von Ide-cel. Nach Möglichkeit sollte die Behandlung in klinischen Studien erfolgen.

Besonders nach allogener SCT treten häufig extramedulläre ALL-Rezidive auf. Zur CAR-T-Zell-Therapie solcher extramedullärer Rezidive ist die Datenlage limitiert. Fabrizio et al. publizierten eine „real world“ Auswertung der Daten von 184 Pat. mit rezidivierender/refraktärer B-Zell ALL, die mit Tisa-cel behandelt worden waren.¹⁹⁷ Von 15 Pat., die einen extramedullären Befall (ohne ZNS) hatten, erreichten 10 ein komplettes Ansprechen. Bei einer medianen Nachbeobachtung von ca. 11 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Rezidiv-freien Überleben zwischen Pat. mit medullärem, extramedullärem Befall (ohne ZNS, zentrales Nervensystem) und ZNS-Befall. Bei den Pat. mit extramedullärem Befall (ohne ZNS) und ZNS-Befall wurde keine vermehrte Toxizität beobachtet. Holland EM et al. publizierten eine retrospektive Auswertung der Daten von 17 ALL-Pat. mit extramedullären Rezidiven, überwiegend nach allogener SCT, deren Ansprechen nach CAR-T-Gabe mittels PET/CT ermittelt worden war. 10 erreichten eine CR ihrer extramedullären

¹⁹⁴ Vu K, Frank MJ: CAR T-cell therapy for mantle cell lymphoma with central nervous system relapse. *Blood Adv* 7 (3): 375–378, 2023 (doi: 10.1182/bloodadvances.2022008031) (PMID: **35895518**)

¹⁹⁵ Wang Y, Zu C, Teng X et al.: BCMA CAR-T Therapy Is Safe and Effective for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma With Central Nervous System Involvement. *J Immunother* 45 (1): 25–34, 2022 (doi: 10.1097/CJI.0000000000000391) (PMID: **34874329**)

¹⁹⁶ Wang T et al.: Clinical Outcomes of BCMA CAR-T Cells in a Multiple Myeloma Patient With Central Nervous System Invasion. *Frontiers Oncol* 12: 854448, 2022

¹⁹⁷ Fabrizio VA, Phillips CL, Lane A, et al.: Tisagenlecleucel outcomes in relapsed/refractory extramedullary ALL: a Pediatric Real World CAR Consortium Report. *Blood Adv* 6 (2): 600–610, 2022 (PMID: 34794180) (doi: 10.1182/bloodadvances.2021005564).

Manifestationen außerhalb des ZNS¹⁹⁸. In einer Studie von Jacoby et al. wurden 8 Pat. behandelt (insgesamt n=20), die ein extramedulläres B-ALL-Rezidiv hatten. Die Remissionsrate durch CAR-T-Zellen lag in dieser Studie bei 90 %, einschließlich des Verschwindens aller extramedullärer Läsionen.¹⁹⁹ Zhang et al. berichten von CAR-T-Zell-Behandlungen bei zwei jungen Frauen, die nach allogener hämatopoetische Stammzelltransplantation ein extramedulläres Rezidiv erlitten hatten und durch eine CD19-CAR-T-Zell-Therapie wieder eine komplette Remission erreichten.²⁰⁰ Über Langzeitverläufe ist bislang nichts bekannt, so dass der Nutzen der CAR-T-Gabe bei extramedullärem Rezidiv nach allogener SCT nicht abschließend zu bewerten ist.

Sowohl bei sekundären ZNS-Befall im Rezidiv, als auch bei extramedullärem Rezidiv spricht die Datenlage für eine akzeptable CR-Rate, die sich nicht relevant von Pat. mit medullärem bzw. nodalem Rezidiv unterscheidet. Allerdings ist insbesondere nach der Publikation von Epperla N et al. fraglich, ob ein relevanter Anteil dieser Remissionen bei sekundärem ZNS-Befall dauerhaft ist. Es wäre sehr wichtig, diese Pat. in klinische Studien einzuschließen, um Nutzen und Risiken auf einer gesicherten Grundlage bewerten zu können. Sofern ein Studieneinschluss nicht möglich ist, muss im Einzelfall die sozialmedizinische Empfehlung abgewogen werden. Günstige Prognosefaktoren, wie guter Allgemeinzustand oder Erreichen einer CR/PR vor geplanter CAR-T-Zell-Gabe würden für eine eher günstige Nutzen-Risiko-Relation sprechen.

7 Wiederholung der Behandlung mit CAR-T

7.1 Retherapie mit CAR-T-Zellen bei der ALL

Zur zweiten Behandlung mit CAR-T-Zellen bei Progress oder Rezidiv nach erster CAR-T-Zell-Therapie veröffentlichten Holland EM et al. Daten zu 18 Pat. mit B-Linien-ALL.²⁰¹ Nur 5 Pat. erreichten eine CR. Alle 5 CR-Pat. rezidierten innerhalb von 9 Monaten und verstarben innerhalb von 13 Monaten (siehe auch Studie von Gauthier J et al., Abschnitt 7.2).

Bei ALL-Rezidiven nach CD19-gerichteten CAR-T-Zellen gibt es Hinweise darauf, dass möglicherweise die Kombination mit CD22-gerichteten CAR-T-Zellen Vorteile bieten könnte.²⁰² Sinnvoll wäre deshalb in dieser Situation der Verweis auf Teilnahme an entsprechenden klinischen Studien.

7.2 Retherapie mit CAR-T-Zellen bei großzelligen B-Zell-Lymphomen, insbesondere DLBCL

¹⁹⁸ Holland EM, Yates B, Ling A, et al.: Characterization of extramedullary disease in B-ALL and response to CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 6 (7): 2167-2182, 2022 (PMID: 34920453) (doi: 10.1182/bloodadvances.2021006035).

¹⁹⁹ Jacoby E, Bielora B, Avigdor A, et al.: Locally produced CD19 CAR T cells leading to clinical remissions in medullary and extramedullary relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 93 (12): 1485-1492, 2018 (PMID: 30187944) (doi: 10.1002/ajh.25274)

²⁰⁰ Zhang H, Hu Y, Wei G, et al.: Successful chimeric antigen receptor T cells therapy in extramedullary relapses of acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 55 (7): 1476-1478, 2020 (PMID: 31848448) (doi: 10.1038/s41409-019-0778-8)

²⁰¹ Holland EM, Molina JC, Dede K et al.: Efficacy of second CAR-T (CART2) infusion limited by poor CART expansion and antigen modulation. *J Immunother Cancer* 10 (5): *J Immunother Cancer*. 2022 May;10(5):. [doi: 10.1136/jitc-2021, 2022 (doi: 10.1136/jitc-2021-004483) (PMID: **35534047**)

²⁰² Li W, Ding L, Shi W et al.: Safety and efficacy of co-administration of CD19 and CD22 CAR-T cells in children with B-ALL relapse after CD19 CAR-T therapy. *J Transl Med* 21 (1): 213–213, 2023 (doi: 10.1186/s12967-023-04019-4) (PMID: **36949487**)

Es gibt nur wenige publizierte Daten zur erneuten Behandlung mit CAR-T-Zellen bei Rezidiv nach CAR-T-Zell-Gabe. Locke F et al berichteten über 13 Pat., die wegen Rezidiv eines großzelligen B-Zell-Lymphoms erneut Axi-cel erhalten hatten²⁰³. Die mediane Dauer der ersten Remission betrug 96 Tage (56 bis 275 Tage). 7 der 13 Pat. erreichten eine Remission (4CR, 3PR) mit einer medianen Dauer von nur 81 Tagen. Eine CR nach 2. CAR-T-Gabe erreichten nur Pat., die auch nach erster CAR-T-Gabe eine CR erreicht hatten (4 von 6 mit vorheriger CR). Nur ein/e Patient/in war noch 255 Tage nach 2. CAR-T-Gabe in Remission. Die Autoren schlussfolgern, dass besonders bei Pat. mit CR bei 1. CAR-T-Gabe eine erneute CAR-T-Gabe einen vorübergehenden („transient“) Effekt haben kann. Sie weisen auf die Notwendigkeit weiterer Studien hin.

Gauthier J et al. werteten retrospektiv Daten von 44 Pat. aus, die wegen einer B-Zell-Neoplasie (NHL n=21, ALL n=14, CLL) mit einer zweiten Gabe CD19-gerichteter CAR-T-Zellen behandelt worden waren.²⁰⁴ Bei 36 Pat. konnte die CAR-T-Zell-Dosis im Vergleich zur 1. Gabe gesteigert werden. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 28 Monaten betrug das mediane PFS 61 Tage bei NHL, 28 Tage bei ALL und 80 Tage bei CLL. Beim NHL waren ca. 90% innerhalb von ca. 18 Monaten rezidiert und bei der ALL innerhalb von ca. 8 Monaten.

7.3. Retherapie mit CAR-T-Zellen beim multiplen Myelom

Zu Retherapie mit Ide-cel gibt es Daten aus der Phase 2-Zulassungsstudie KarMMA (siehe Abschnitt 3.4.1). Insgesamt erhielten 28 Pat. wegen Myelomprogress eine zweite Gabe Ide-cel. Der Abstand zur ersten Gabe wird in der Publikation nicht angegeben. Ein Studienarzt hat dem KC Onkologie mitgeteilt, dass es sich regelhaft um frühe Rezidive handelte. Kein Pat. erreichte eine CR, 1 Pat. eine vgPR, 5 Pat. eine PR, 5 Pat. eine SD und 15 Pat. waren progredient (Tab. S4 im Supplement). Die Dauer des Ansprechens betrug zwischen 1,9 und 6,8 Monaten. Alle Pat., die angesprochen hatten, hatten beim 2. Mal eine höhere CAR-T-Zell-Dosis erhalten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 1,0 Monate (1,0 – 2,1 Monate).

Aus den Daten der Auswertung der LEGEND-2-Studie (Liu R et al.), die an 45 Pat. die Behandlung bei Progress nach BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen (chinesisches Präparat) retrospektiv untersuchte, lässt sich eine Überlegenheit einer erneuten CAR-T-Zell-Gabe nicht herauslesen.²⁰⁵ So zeigten Pat., die mit Proteasom-inhibitoren bei Rezidiv nach BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen behandelt worden waren, ein signifikant besseres PFS hatten als Pat., die erneut CAR-T-Zellen erhielten. Außerdem war das mediane PFS bei erneuter CAR-T-Zell-Gabe mit 3,9 Monaten extrem enttäuschend. Von 10 Pat., die erneut BCMA-gerichtete CAR-T-Zellen erhalten hatten waren 9 nach ca. 14 Monaten rezidiert oder verstorben (1 Pat. bei ca. 9 Monaten zensiert). Auch die Ansprechrate unter PI-Therapie war mit 80% signifikant höher als mit erneuter CAR-T-Zell-Gabe (30%, p=0,002).

In der Fachinfo von Ide-cel steht folgender Warnhinweis: „*Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer erneuten Behandlung von Patienten mit einer zweiten Dosis Abecma vor. Das Ansprechen auf eine erneute Behandlung mit Abecma war unregelmäßig und von kürzerer Dauer im Vergleich zur ersten Behandlung. Bei erneut behandelten Patienten wurden darüber hinaus tödliche Verläufe beobachtet.*“

Ob die Behandlungsergebnisse günstiger sind, wenn statt Ide-cel als 2. CAR-T-Zell-Präparat Cilta-cel eingesetzt wird, kann mangels klinischer Daten nicht bewertet werden, auch wenn aufgrund der günstigeren Behandlungsergebnisse mit Cilta-cel – soweit ohne direkt vergleichende Studien zu bewerten - ein solcher

²⁰³ Locke FL et al.: Retreatment (reTx) of patients (pts) with refractory large B-cell lymphoma with axicabtageneclolucel (axi-cel) in ZUMA-1. Abstract No 8012, ASH 2020

²⁰⁴ Gauthier J, Bezerra ED, Hirayama AV et al.: Factors associated with outcomes after a second CD19-targeted CAR T-cell infusion for refractory B-cell malignancies. Blood 137 (3): 323–335, 2021 (doi: 10.1182/blood.202006770) (PMID: **32967009**)

²⁰⁵ Liu R et al.: Outcomes in patients with multiple myeloma receiving salvage treatment after BCMA-specific CAR-T therapy. Br J Haematol 2024;204:1780–1789.

Therapieansatz vom Ansatz her nachvollziehbar ist. Zur Retherapie mit Clita-cel ist in der Fachinfo folgender Hinweis enthalten: „*Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKI bei erneut behandelten Patienten vor.*“ Publikationen zur Gabe von Cilta-cel nach Versagen von Cilta-cel oder Ide-cel haben wir nicht gefunden. Somit fehlen Erkenntnisse zur Gabe von Cilta-cel nach Ide-cel, so dass es keine Grundlage für eine positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV gibt, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es klinisch geprüfte Alternativen gibt.

Günstige klinische Daten zur Therapie eines Myelomrezidivs nach CAR-T-Zell-Therapie gibt es für bispezifische Antikörper (siehe Abschnitt 3.6.5), so dass auf diese Therapie zu verweisen ist. Es gibt bislang keinen Hinweis darauf, dass in dieser Situation ein günstigeres Behandlungsergebnis mit Cilta-cel erreicht werden könnte und das Wirtschaftlichkeitsgebot spricht gegen Cilta-cel.

7.4 Ableitung für die sozialmedizinische Empfehlung

Somit gibt es bislang keine Daten, die belegen, dass bei Pat. mit DLBCL, ALL und Myelom bei Rezidiv nach CAR-T-Zelltherapie durch erneute CAR-T-Zell-Gabe die Prognose durch länger andauernde Remissionen verbessert werden kann. Auf Grundlage oben zitierter Daten ist von einer rein palliativen Therapie mit sehr begrenzter Wirksamkeit auszugehen, so dass auf wirtschaftlichere Alternativen zu verweisen ist. Allerdings handelte es sich hier ausschließlich um frühe Rezidive innerhalb eines Jahres nach CAR-T-Zell-Gabe. Bei sehr späten Rezidiven sind günstigere Ergebnisse denkbar. Wir empfehlen eine Literaturrecherche um zu prüfen, ob Erkenntnisse verfügbar sind, die in Einzelfällen eine positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV begründen können. In jedem Fall sollte bevorzugt die Möglichkeit einer Studienteilnahme geprüft werden. Voraussetzung für eine erneute CAR-T-Gabe ist die Persistenz der CD19-Expression bzw. BCMA-Expression auf den malignen Zellen, die belegt werden muss.

8 Eignung der Patientin oder des Patienten für eine CAR-T-Therapie

8.1 Ein- und Ausschlusskriterien in den Zulassungsstudien

Grundlage für die Zulassung der CAR-T-Präparate ist eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde, die sich auf das Kollektiv der Zulassungsstudien bezieht, welches durch die Ein- und Ausschlusskriterien des Protokolls der Zulassungsstudie definiert wird. Wie bei allen Zulassungen werden diese Ein- und Ausschlusskriterien nicht 1:1 in die Fachinformation übernommen, so dass den behandelnden Ärztinnen und Ärzten ein Ermessensspielraum zugebilligt wird, um im Einzelfall zu entscheiden, ob Nutzen und Risiken noch in einem angemessenen Verhältnis stehen. Je weiter von den Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie abgewichen wird, umso mehr steht das von der Zulassungsbehörde bescheinigte positive Nutzen-Risiko-Verhältnis infrage und umso wichtiger wird es nach Publikationen zu suchen, die ähnliche Fälle beschreiben, die ebenfalls nicht in den Zulassungsstudien abgebildet worden waren. Hinzuweisen ist auf § 9 der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA: „*Die arzneimittelrechtliche Zulassung ist dabei eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Verordnungsfähigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.*“ Damit hat der G-BA festgestellt, dass nicht allein schon die zulassungskonforme Anwendung eines Medikaments eine Leistungsverpflichtung der GKV begründet.

Die Kenntnis der Ein- und Ausschlusskriterien ist deshalb relevant für die Behandlungsentscheidung im Einzelfall. Daten des US-amerikanischen CAR-T-Registers haben bei Pat. mit großzelligen B-Zell-Lymphomen und Behandlung mit Axi-cel gezeigt, dass Pat., die die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie erfüllen eine deutlich günstigere Prognose haben, als solche mit reduziertem AZ oder Komorbiditäten, die als

Ausschlusskriterium galten (progressionsfreies Überleben nach 18 Monaten ca. 50% versus ca. 25%).²⁰⁶ Jacobsen CA et al. publizierten eine weitere Auswertung des CIBMTR zur Behandlung von Pat. mit r-r DLBCL mit Axi-cel.²⁰⁷ Bei einer medianen Nachbeobachtung von 13 Monaten betrug das mediane Überleben bei Pat., die die Einschlusskriterien der ZUMA-1-Studie sämtlich erfüllten 28,0 Monate (22,4 – nicht auswertbar) im Vergleich zu 16,5 Monaten (15,1 – 21,8) bei Pat., die Ausschlusskriterien der ZUMA-1-Studie aufwiesen.

Zum Umfang der Voruntersuchungen und den für eine CAR-T-Zell-Therapie erforderlichen Schwellenwerten gibt es eine Empfehlung der EBMT und der EHA.²⁰⁸

Zu den Prognosefaktoren für eine CAR-T-Zell-Therapie beim DLBCL ist ein Cochrane-Review der deutschen Arbeitsgruppe in Arbeit, welches aber noch nicht veröffentlicht wurde (<https://www.cochrane-library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015162/information>).

Ein EBMT-Expertenkomitees unter Federführung von Prof. Dreger gibt zu Alter und Komorbidität im Hinblick auf eine CAR-T-Zell-Therapie folgende Empfehlung, die sich primär auf die Gabe von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen in der 2. Linie beim DLBCL bezieht, aber in vergleichbarer Weise auch auf andere Indikationen zutrifft: *„Higher chronological age in itself should not be an exclusion criterion for second-line CAR T-cell therapy in patients with LBCL. By contrast, renal, hepatic, and cardiovascular comorbidities could affect mortality risk and should therefore be considered alongside other variables known to affect outcome, such as performance status, tumour parameters, geriatric assessment and— where validated—biomarker scores such as HAEMATOTOX and the Endothelial Activation and Stress Index. In any case, the patient and their relatives should be thoroughly informed about their individual risk–benefit profile and should be involved in the final decision-making process.“*²⁰⁹

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien von CAR-T-Zellen für die Therapie von Pat. mit Lymphomen einschließlich multiplem Myelom, von denen das Studienprotokoll veröffentlicht wurde („nein“ bedeutet, dass das Merkmal nicht vorliegen durfte, also ein Ausschlusskriterium war):

Studie	ZUMA-1 N Engl J Med 2017;377:2531-44	JULIET NCT02445248	ZUMA-2 N Engl J Med 2020;382:1331-42	KarMMa N Engl J Med 2021;384:705-16.	CARTITUDE-1 J Clin Oncol 2023, 41(6):1265-1274
CAR-T-Präparat	Axicabtagen ciloleucel	Tisagen- lecleucel	Brexucabtagen autoleucel	Idecabtagen vicleucel	Ciltacabtagen autoleucel
Diagnose	DLBCL	DLBCL	MCL	MM	MM

²⁰⁶ Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L et al.: Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. J Clin Oncol 38 (27): 3119–3128, 2020 (doi: 10.1200/JCO.19.02104) (PMID: **32401634**)

²⁰⁷ Jacobson CA, Locke FL, Ma L et al.: Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. Transplant Cell Ther 28 (9): 581–581, 2022 (doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.026) (PMID: **35609867**)

²⁰⁸ Hayden PJ, Roddie C, Bader P et al.: Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Ann Oncol 33 (3): 259–275, 2022 (doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003) (PMID: **34923107**)

²⁰⁹ Dreger P, Corradini P, Gribben JG et al.: CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. Lancet Haematol 10 (12): e1006, 2023 (doi: 10.1016/S2352-3026(23)00307-1) (PMID: **38030311**)

Granulozyten/ μ l	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	≥ 750
Lymphozyten/ μ l	≥ 100	≥ 300	≥ 100		≥ 300
CD3+/ μ l					
Thrombozyten/ μ l	≥ 75.000	≥ 50.000	≥ 75.000	≥ 50.000	≥ 50.000
		≥ 8			
Kreatinin		$\leq 1,5$ ULN			
eGFR/Krea.Cl. ml/min	≥ 60	≥ 60	≥ 60	≥ 45	≥ 40
Bilirubin mg/dl (außer Meulengracht)	$< 1,5$	$\leq 2,0$	$< 1,5$	$\leq 1,5$ ULN	$\leq 2,0$
OT/PT	$\leq 2,5$ ULN	≤ 5 ULN	$\leq 2,5$ ULN	$\leq 2,5$ ULN	$\leq 3,0$ ULN
PTT				$> 1,5$ ULN	
Gabe von Antikoagulantien		nein		nein	
Aktive Hepatitis B/C	nein	nein	nein	nein	nein
HIV1/2	nein	nein	nein	nein	nein
Akute Infektion	nein	nein	Nein	nein	nein
AZ n. ECOG	0 oder 1	0 oder 1	0 oder 1	0 oder 1	0 oder 1
Unzureichende Fähigkeit zur Kooperation	nein		nein	nein	nein
Echo LVEF	$\geq 50\%$	$\geq 40\%$	$\geq 50\%$	$\geq 45\%$	$\geq 45\%$
Perikarderguss	nein		nein		
Z. n. KHK oder Myokardinfarkt	nein in letzten 12 Monaten	Nein in letzten 6 Monaten	nein in letzten 12 Monaten	nein in letzten 6 Monaten	nein in letzten 6 Monaten
Schwere Arrhythmie		nein			nein
O ₂ -Sätt. % Kapillarblut unter Raumluft	> 92	> 91	> 92	≥ 92	<u>Sauerstoffbedarf</u>
Pleuraerguss	nein		nein		
ZNS Z. n. Apoplex, Ischämie, Blutung	nein		nein	nein	nein in letzten 6 Monaten
Z. n. Grand Mal	nein		nein	nein	nein in letzten 6 Monaten
Demenz, MS, o.ä.			nein	nein	
ZNS-Beteiligung	nein	nein	nein	nein	nein
Embolien, Thrombosen in letzten 6 Monaten	nein		nein		
Autoimmunerkrankung wie Crohn, RA, SLE mit Organschäden oder notwendiger Immunsuppression	nein	nein (MS)	nein		nein in den letzten 3 Jahren
Katheter in Perikard, Pleura, Peritoneum, Nephrostoma	nein		nein		
Z. n. allogener SCT	nein	nein	nein	nein	nein, nur in letzten 6 Mo., keine GVHD, keine Immunsuppression
Z. n. CD19-gerichteter Therapie	nein	nein	nein		
Z. n. BCMA-gerichteter Therapie				nein	nein
Z. n. CAR-T-Zelltherapie	nein	nein	nein	nein	nein
Z. n. Therapie mit Genprodukten	nein	nein	nein	nein	

8.2 Klinischer Zustand, Blutbild und Funktion von Herz, Lunge, ZNS, Niere und Leber

8.2.1 Allgemeinzustand

8.2.1.1 Prognostische Relevanz

Einheitlich wird in allen CAR-T-Studien sowie von EBMT und EHA ein AZ nach ECOG von 0 oder 1 bzw. ein Karnofsky-Index von 70% - 100% gefordert. U. a. beide Auswertungen des US-amerikanischen CAR-T-Registers für die Gabe von CAR-T-Zellen bei DLBCL (siehe Abschnitt 8.1) hatten gezeigt, dass AZ wahrscheinlich

der wichtigste Prognosefaktor ist und alle Endpunkte bei CAR-T-Behandlungen (Toxizität, CR-Rate, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) signifikant beeinflusst. Dasselbe gilt auch bei Pat. mit multiplem Myelom. Eine Registeranalyse von 11 US-Kliniken mit 191 Pat. zeigte, dass bei Behandlung mit Ide-cel ein AZ nach ECOG > 1 ein signifikant ungünstiger Prognosefaktor für den Endpunkt PFS ist.²¹⁰

8.2.1.2 Alternative Therapieoptionen für Pat. mit reduziertem AZ

Bei Pat. mit AZ nach ECOG 2 und r-r DLBCL ist nach den Daten der PILOT-Studie bei begrenzter Tumormasse (LDH < 500 U/L und SPD < 50 cm²) und sonst ausreichender Organfunktion eine Behandlung mit Liso-cel eine Therapieoption (siehe Abschnitt 3.2.6).

Bei Pat. mit r-r multiplem Myelom und Risiken für eine CAR-T-Zell-Therapie sind bispezifische Antikörper eine Therapieoption (siehe Abschnitt 3.6.5).

8.2.2 Blutbildwerte, CAR-HEMATOTOX-Index und Lymphozyten vor Leukapherese

Neben CRS und ICANS in der Frühphase nach CAR-T-Zell-Gabe sind prolongierte Zytopenien die kritischste und häufigste Toxizität in der späteren Phase, wie die DGHO-Leitlinie und zahlreiche Publikationen bestätigen.^{211,212} Ein Risikofaktor sind erniedrigte Zellwerte bereits vor Beginn der lymphodepletierenden Therapie.

Zur Abschätzung des Risikos für eine prolongierte kritische Panzytopenie wurde von Rejeski K et al. der CAR-HEMATOTOX-Index entwickelt, der auf Grundlage folgender Parameter vor Beginn der lymphodepletierenden Therapie ermittelt wird: Thrombozyten, neutrophile Granulozyten, Hämoglobin, CRP und Ferritin. Daraus wird der Score ermittelt (Tabelle aus der Originalpublikation):

Baseline Features	0 Point	1 Point	2 Points
Platelet Count	> 175,000/ μ l	75,000 – 175,000/ μ l	< 75,000/ μ l
Absolute Neutrophil Count (ANC)	> 1200/ μ l	< 1200/ μ l	-
Hemoglobin	> 9.0 g/dl	< 9.0 g/dl	-
C-reactive protein (CRP)	< 3.0 mg/dl	> 3.0 mg/dl	-
Ferritin	< 650 ng/ml	650 – 2000 ng/ml	> 2000 ng/ml
Low: 0-1 High: \geq 2			

Figure 4. CARHEMATOTOX. Determined before lymphodepletion, the score comprises 5 markers of hematotoxicity with additional weighting of the baseline platelet count and ferritin levels. The score discriminates between a high (CAR-HEMATOTOX score \geq 2) and low (CAR-HEMATOTOX score 0-1) risk for hematotoxicity.

²¹⁰ Hansen DK, Sidana S, Peres LC et al.: Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. J Clin Oncol 41 (11): 2087–2097, 2023 (doi: 10.1200/JCO.22.01365) (PMID: **36623248**)

²¹¹ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guide-line/html/index.html>

²¹² Sharma N, Reagan PM, Liesveld JL: Cytopenia after CAR-T Cell Therapy-A Brief Review of a Complex Problem. Cancers (Basel) 14 (6): 2022 (doi: 10.3390/cancers14061501) (PMID: **35326654**)

Primär wurde der CAR-HEMATOTOX-Score an zwei Pat.-Kollektiven mit großzelligen B-Zell-Lymphomen validiert, die mit Axi-cel oder Tisa-cel behandelt worden waren.²¹³ Pat. mit Hochrisikomerkmale (≥ 2 Punkte) hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine prolongierte schwere Neutrozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie nach CAR-T-Zell-Gabe. Die Ansprechrate war niedriger und die Dauer der Hospitalisation war länger. Zudem zeigte sich auch ein deutlicher Trend zu niedrigeren PFS ($p=0,072$) und OS ($p=0,094$) bei einem Score ≥ 2 Punkte. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einer nachfolgenden Untersuchung an 248 Pat. mit DLBCL, PMBCL und transformierten niedrig malignen NHL zeigen, dass der CAR-HEMATOTOX-Score auch prädiktiv ist für das Auftreten vital bedrohlicher, insbesondere bakterieller Infektionen (40% vs. 8%, $p<0,0001$).²¹⁴ Bestätigt wurde bei ≥ 2 Punkten ein erhöhtes Risiko für eine längere Hospitalisation (20 vs. 16 Tage, $p<0,0001$), für eine höhere Rate nicht Rezidiv-bedingter Sterblichkeit (8,0% vs. 3,7%, $p=0,09$), für ein kürzeres PFS (Median 3,4 vs. 12,6 Monate, $p=0,0003$) und ein kürzeres OS (Median 9,1 Monate vs. nicht erreicht, $p<0,0001$). Von EHA und EBMT wurde der CAR-HEMATOTOX-Index als wichtiges Instrument zu Ermittlung der Prognose anerkannt.²¹⁵ Inzwischen wurde der CAR-HEMATOTOX-Score auch bei Pat. mit multiplem Myelom und Behandlung mit BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen validiert.²¹⁶ Neben derselben prognostischen Relevanz für eine schwere prolongierte Neutrozytopenie zeigte sich in der Hochrisikogruppe (≥ 2 Punkte) eine signifikant erhöhte Rate schwerer Infektionen (40% vs. 5%, $p < 0,001$), eine erhöhte Rate ICANS Grad 3/4 (16% vs. 0%), eine niedrigere Ansprechrate (\geq vgPR: 44% vs. 70%, $p=0,01$), eine höhere nicht Rezidiv-bedingte Mortalität innerhalb des ersten Jahres (13% vs. 5%, $p=0,019$) meist bedingt durch Infektionen, eine kürzeres PFS (Median 5 Monate vs. 15 Monate, $p<0,001$) und ein kürzeres OS (Median 10,5 Monate vs. nicht erreicht, $p<0,001$).

Aufgrund der hohen prognostischen Relevanz sollte der HEMATOTOX-Score vor Durchführung einer CAR-T-Zell-Therapie immer erhoben werden und bei der Entscheidung für CAR-T-Zellen oder therapeutische Alternativen berücksichtigt werden. Außerdem sollte die/er Pat. darüber aufgeklärt werden.

Durch Bridgingtherapien können vorübergehende Zytopenien verursacht werden. Der CAR-HEMATOTOX-Score spricht dafür, die Regeneration der Blutbildwerte vor Beginn der lymphodepletierenden Therapie abzuwarten, bis diese im unkritischen Bereich liegen.

Der HEMATOTOX-Score kann Werte zwischen 0 und 7 ergeben. Eindeutig ist, dass „0“ ideal ist, während Pat. mit einem Score von 7 nicht mit CAR-T-Zellen behandelt werden sollten. „1“ ist sicher auch noch akzeptabel. „2“ wurde bereits der Hochrisikogruppe zugeordnet. Bei Bewertung der Eignung einer/s Pat. für eine CAR-T-Zell-Therapie sollten auch noch die anderen relevanten Prognosefaktoren berücksichtigt werden. Ist der AZ nicht eingeschränkt, sind die Organfunktionen ausreichend und besteht keine relevante Komorbidität, insbesondere keine Infektionen, würde allein ein HEMATOTOX-Score von 2, ggf. auch 3 die Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht in jedem Fall in Frage stellen.

²¹³ Rejeski K, Perez A, Sesques P et al.: CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 138 (24): 2499–2513, 2021 (doi: 10.1182/blood.2020010543) (PMID: **34166502**)

²¹⁴ Rejeski K, Perez A, Iacoboni G et al.: The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL. *J Immunother Cancer* 10 (5): J Immunother Cancer. 2022 May;10(5):. [doi: 10.1136/jitc-2021, 2022 (doi: 10.1136/jitc-2021-004475) (PMID: **35580927**)

²¹⁵ Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M et al.: Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood* 142 (10): 865–877, 2023 (doi: 10.1182/blood.2023020578) (PMID: **37300386**)

²¹⁶ Rejeski K, Hansen DK, Bansal R et al.: The CAR-HEMATOTOX score as a prognostic model of toxicity and response in patients receiving BCMA-directed CAR-T for relapsed/refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 16 (1): 88–88, 2023 (doi: 10.1186/s13045-023-01465-x) (PMID: **37525244**)

Für eine erfolgreiche Apherese zur CAR-T-Zell-Produktion ist eine ausreichende T-Lymphozyten-Konzentration notwendig. Die Vorgaben in den einzelnen Studienprotokollen weichen deutlich voneinander ab. EBMT und EHA empfehlen, dass bei Leukapherese zur CAR-T-Gewinnung die Konzentration CD3+ Lymphozyten 200/μl betragen sollte, was einer Gesamtlymphozytenkonzentration von ca. 300/μl entspricht. Für die sozialmedizinische Empfehlung spielt die Konzentration an Lymphozyten bzw. CD3+ Zellen nur bei Anträgen auf Leistung für Ide-cel eine Rolle, da laut Fachinformation 260 Mio CAR-T-Zellen ausreichend sind, damit aber keine günstigen Behandlungsergebnisse zu erzielen sind. Hier sollte die Konzentration mindestens bei 200 Lymphozyten/μl oder mindestens 100 CD3+ Zellen/μl liegen, um eine CAR-T-Zell-Zahl von 400 – 500 Mio zu erreichen (siehe 3.6.2.1). Bei allen anderen CAR-T-Zell-Präparaten gibt es keinen Hinweis darauf, dass die nach Fachinformation mindestens zu liefernde CAR-T-Zell-Zahl unzureichend ist. Wenn es dem Hersteller nicht gelingt, aufgrund einer unzureichenden Zahl von T-Zellen die in der Fachinformation genannte Mindestmenge an CAR-T-Zellen zu liefern, besteht auch keine Leistungsverpflichtung der GKV. Das gilt auch für den Fall, dass das CAR-T-Zell-Präparat dennoch der Klinik zur Verfügung gestellt wird. Deshalb ist – außer bei Ide-cel - die Lymphozytenkonzentration für die abschließende sozialmedizinische Empfehlung nicht entscheidend.

8.2.3 Herzfunktion

Bei Pat. > 65 Jahre, Rauchern oder Anamnese mit KHK; Myokardinfarkt oder Rhythmusstörung sollte ein EKG und ein Echokardiographiebefund vorliegen, der eine LVEF von mindestens 40% (Grenzwert auch von EBMT vorgeschlagen) belegt und einen relevanten Perikarderguss ausschließt. EBMT und EHA empfehlen außerdem zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz die Bestimmung von Troponin und NT-proBNP sowie ein EKG zum Ausschluss von Rhythmusstörungen. Nach unserer Bewertung ist die Bestimmung von Troponin und NT-proBNP bei unauffälliger Anamnese und unauffälliger klinischer Untersuchung nicht notwendig. Bei jüngeren Pat., die nicht rauchen, genügt eine unauffällige Anamnese und klinische Untersuchung (keine Ödeme, keine Belastungsdyspnoe, keine Arrhythmie). In der Registeranalyse von Jacobson CA et al. war das Gesamtüberleben nach CAR-T bei einer „Herzerkrankung“ signifikant schlechter. Die Registeranalyse von Nastoupil RJ et al. zeigte diesen Zusammenhang für „LVEF<50%“ nicht. Möglicherweise war der Grenzwert zu hoch gewählt.

8.2.4 Lungenfunktion

Bei Pat. > 65 Jahre, Rauchern oder Auffälligkeiten in der Anamnese, sollte eine Blutgasanalyse von Kapillarblut unter Raumluft vorliegen, die eine Sauerstoffsättigung von $\geq 92\%$ (Grenzwert auch von EBMT/EHA vorgeschlagen) belegt.²¹⁷ Im Zweifelsfall sollte eine Lungenfunktionsuntersuchung vorgelegt werden. Bei auffälligen Befunden oder Dyspnoe ist außerdem ein CT-Thorax zum Ausschluss von Infiltraten und Pleuraergüssen vorzulegen. Bei Nachweis von Perikard-, Pleura- oder Peritonealergüssen ist das Risiko für letale Komplikationen bei anschließender CAR-T-Zell-Therapie wahrscheinlich um mehr als das Doppelte erhöht.²¹⁸ Es ist deshalb entscheidend diese vor CAR-T-Zell-Gabe abzuklären und zu sanieren. Bei jüngeren Pat., die nicht rauchen, genügt eine unauffällige Anamnese und unauffällige klinische Untersuchung (keine Belastungsdyspnoe, unauffällige Auskultation und Perkussion der Lunge). In der Registeranalyse von Jacobson CA et al. war das Überleben (OS und PFS) nach CAR-T-Zell-Gabe bei einer „Lungenerkrankung“ nicht signifikant verändert.

²¹⁷ Hayden PJ, Roddie C, Bader P et al.: Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol* 33 (3): 259–275, 2022 (doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003) (PMID: **34923107**)

²¹⁸ Mirza AS et al.: Incidence and Management of Effusions Before and After CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma. *Transplant Cellular Ther* 27 (2021) 242.e1_242.e6

8.2.5 ZNS-Funktion

Bei Pat. > 65 Jahre oder Auffälligkeiten in der Anamnese sollte ein neurokognitiver Test durchgeführt werden. Geeignet ist z. B. der Mini Mental Status Test. Werden hier nicht mindestens 27 von 30 Punkten erreicht ist weitergehende Diagnostik notwendig (neurologisches Konsil, MRT). Der Test kann von jeder/m Ärztin/Arzt oder geschultem Pflegepersonal durchgeführt werden. Formulare sind im Internet verfügbar. Es gibt zunehmend Hinweise, dass sich nach CAR-T-Zell-Therapie erhebliche demenzielle oder psychiatrische Defizite entwickeln und dauerhaft persistieren können. In eine prospektive Studie zur Erforschung der kognitiven Funktion nach CAR-T-Zell-Therapie wegen malignem Lymphom wurden 115 Pat. mit einem medianen Alter von 61 Jahren eingeschlossen.²¹⁹ Bei 86 konnte die kognitive Funktion an Tag 90 und bei 70 an Tag 360 untersucht werden. Die globale kognitive Funktion hatte sich bei 12% an Tag 90 und bei 25% an Tag 360 signifikant verschlechtert. Die Gedächtnisfunktion hatte sich an Tag 90 bei ca. 15% und an Tag 360 bei ca. 30% verschlechtert. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines ICANS Grad 2-4 und einer Verschlechterung der neurokognitiven Funktion beschrieben.

Ein EBMT-Expertenkomitees unter Federführung von Prof. Dreger weist darauf hin, dass Pat. im Alter ab 65 Jahren in der ZUMA-1-Studie ein deutlich höheres Risiko hatten, ein ICANS zu entwickeln als jüngere Pat. (44% vs. 28%).²²⁰

Bei Pat., die aufgrund einer Demenzerkrankung relevante kognitive Einschränkungen aufweisen, steht deshalb die Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie in Frage. Bei diesen Pat. sind auch alternative Behandlungsmöglichkeiten ohne relevantes Risiko für ICANS und eine Verschlechterung der Demenz, wie z. B. Antikörper—Drug-Konjugate (Tafasitamab, Loncastuximab) oder bispezifische Antikörper wie Glofitamab, Epcoritamab, Teclistamab oder Talquetamab von der interdisziplinären Tumorkonferenz in Betracht zu ziehen. Sollte dennoch eine bevorzugte Empfehlung für eine CAR-T-Zell-Therapie trotz Demenzerkrankung von der interdisziplinären Tumorkonferenz ausgesprochen werden, ist dies – auch in Abwägung zu alternativen Therapieoptionen – nachvollziehbar zu begründen und die/er Pat. und ggf. eine Vertrauensperson mit Vorsorgevollmacht über das Risiko von ICANS und eines Fortschreitens der Demenz durch die CAR-T-Zell-Therapie aufzuklären.

Eine ausreichende neurokognitive Funktion ist auch eine maßgebliche Voraussetzung für die notwendige Compliance bei einer CAR-T-Zell-Behandlung. So ist z. B. die frühzeitige Diagnose eines ICANS ohne Mitarbeit der/s Pat. nicht möglich. Die EBMT empfiehlt bei allen Pat. den ICE-Score als Ausgangsbefund vor CAR-T-Gabe zu erheben.

In den (eher seltenen) Fällen, in denen neurokognitive Einschränkungen oder neurologische Ausfälle Symptom eines ZNS-Befalls des Lymphoms sind, ist dies entsprechend zu bewerten.

Bei auffälligen anamnestischen Angaben, z. B. Hinweis auf Krampfanfälle oder TIA, auffälligen neurologischen Befunden, neurokognitiven Einschränkungen oder Z. n. ZNS-Befall sind der Befund einer Schädel-MRT (auch von EBMT empfohlen) und ggf. auch ein neurologisches Konsil vorzulegen.

Bei jüngeren Pat. genügt eine unauffällige neurologische Anamnese mit orientierender Prüfung auf neurologische Defizite.

²¹⁹ Barata A, Hoogland AI, Kommalapati A et al.: Change in Patients' Perceived Cognition Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Lymphoma. *Transplant Cell Ther* 28 (7): 401–401, 2022 (doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.015) (PMID: **35580732**)

²²⁰ Dreger P, Corradini P, Gribben JG et al.: CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. *Lancet Haematol* 10 (12): e1006, 2023 (doi: 10.1016/S2352-3026(23)00307-1) (PMID: **38030311**)

8.2.6 Nierenfunktion

Einheitlich wird in den Studienprotokollen eine eGFR von mindestens 60 ml/min/1,73m² gefordert, bis auf die KarMMa-Studie, bei der 45 ml/min/1,73m² gefordert wird. Das ist plausibel, da beim multiplen Myelom eine Einschränkung der Nierenfunktion krankheitsbedingt häufig ist. Die Auswertung des US-amerikanischen CAR-T-Registers durch Jacobson CA et al. hat ergeben, dass eine „*moderate bis schwere* Nierenerkrankung“ das Überleben (OS und PFS) signifikant ungünstig beeinflusst, während nach der Auswertung von Nastoupil LJ et al. eine GFR < 60 ml/min/1,73 m² die Prognose beim großzelligen B-Zell-Lymphom nicht relevant beeinflusst. Die eGFR sollte mindestens im Bereich von 35 bis 40 liegen, da laut Fachinformation eine „*Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 30ml/min*“ eine „*Gegenanzeige*“ für die Gabe von Fludarabin ist. Ggf. muss die Kreatinin-Clearance bestimmt werden, da diese die Nierenfunktion zuverlässiger erfasst als die Errechnung der GFR.

In der Fachinfo von Tisa-cel wird auf die Möglichkeit hingewiesen, bei Unverträglichkeit von Cyclophosphamid alternativ zur Lymphodepletion Bendamustin (täglich 90 mg/m² über 2 Tage) bei Pat. mit DLBCL oder FL einzusetzen. Der Fachinformation von Bendamustin ist zu entnehmen, dass bei einer Kreatinin-Clearance >10 ml/min eine Dosisreduktion nicht notwendig ist, die Erfahrungen bei Pat. mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion aber begrenzt sind. Eine retrospektiv vergleichende Studie zeigte eine geringere hämatologische Toxizität von Bendamustin im Vergleich zu Fludarabin/Cyclophosphamid bei Gabe zur Lymphodepletion vor CAR-T-Zell-Gabe bei DLBCL bei vergleichbaren Überlebensraten.²²¹ Die deutlich umfangreichere klinische Prüfung der Lymphodepletion mit Fludarabin/Cyclophosphamid, der methodisch unzureichende Beleg der Gleichwertigkeit im Hinblick auf die Überlebensraten und die Empfehlung in nur einer Fachinformation bei inzwischen 6 zugelassenen CAR-T-Zell-Präparaten sprechen für den bevorzugten Einsatz von Fludarabin und Cyclophosphamid zur Lymphodepletion. Bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73m² und sonst „*fitter/m*“ Patientin/en wäre die Gabe von Bendamustin zur Lymphodepletion vor Tisa-cel aber durchaus nachvollziehbar. Bei anderen CAR-T-Zell-Präparaten wäre die Lymphodepletion mit Bendamustin ein „*off label use*“ und wohl nur in Einzelfällen als GKV-Leistung zu empfehlen, wenn eine klare Indikation für eine CAR-T-Zell-Therapie besteht, andere gleichwertige Therapien nicht verfügbar sind, sonst keine weiteren Risikofaktoren für eine CAR-T-Zell-Therapie bestehen und die Kreatinin-Clearance >10 ml/min aber < 30 ml/min beträgt. Laut Fachinformation ist eine Dosisreduktion von Bendamustin bei einer CrCl > 10 ml/min nicht notwendig, so dass bis zu diesem Schwellenwert die volle Dosis gegeben werden kann (siehe Fachinformation von Tisa-cel) und eine eingeschränkte Wirksamkeit nicht befürchtet werden muss.

Die Datenlage bei Pat. mit terminaler Niereninsuffizienz ist noch extrem limitiert. Hunter BD et al. berichteten über 4 Pat., die bei terminaler Niereninsuffizienz dialysepflichtig waren und mit zugelassenen CAR-T-Zell-Präparaten wegen DLBCL (n=3) bzw. MCL (n=1) behandelt worden waren²²². Eine Patientin mit DLBCL war HIV-positiv. In allen Fällen wurden zur Lymphodepletion Cyclophosphamid und Fludarabin in reduzierter Dosis eingesetzt. Eine Patientin (HIV+) verstarb nach 4 Monaten am Rezidiv, ohne dass das Erreichen einer Remission angegeben wird, zwei erreichten eine PR bzw. CR und rezidierten nach 90 bzw. 271 Tagen und eine Patientin mit DLBCL war nach 9 Monaten in anhaltender CR. Nur bei letzterer Patientin war der Verlauf komplikationslos, sonst wurde relevante Toxizität beobachtet (u. a. CRS, ICANS, Hypertension, Überwässerung), die in einem Fall zur Einweisung auf die Intensivstation führte.

²²¹ Ghilardi G et al.: Bendamustine is safe and effective for lymphodepletion before tisagenlecleucel in patients with refractory or relapsed large B-cell lymphomas. *Ann Oncol* 33 (9): 916-928, 2022

²²² Hunter BD et al.: Successful administration of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy in patients requiring hemodialysis. *Experimental Hematology & Oncology* (2022) 11:10, <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00266-1>
Wood AC et al.: Outcomes of CD19 targeted CAR T-cell Therapy for Patients with Reduced Renal Function Including Dialysis. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.09.009>

Wood AC et al berichteten über 2 Pat. mit terminaler Niereninsuffizienz, die bei DLBCL mit CAR-T-Zellen behandelt worden waren.²²³ Eine Patientin hatte einen sehr komplikationsreichen Verlauf nach Gabe von Tisacel, u. a. Grad 4 ICANS, Colitis, erreichte an Tag 30 eine CR und rezidierte an Tag 271. Ein Patient mit MCL erhielt Brexu-cel. Auch hier war der Verlauf komplikationsreich (CRS Grad 2, Hypertension, Überwässerung). Er erreichte an Tag 30 eine PR und rezidierte an Tag 90.

Sidana S et al. berichten über eine retrospektive Untersuchung an einer Kohorte von 214 Pat. aus 11 Kliniken, die wegen eines r/r multiplen Myeloms mit Ide-cel behandelt worden waren.²²⁴ Davon hatten 28 Pat. eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min. Bei 17 Pat. lag die CrCl im Bereich von 30 – 50 ml, was nach unserer Bewertung im Hinblick auf eine CAR-T-Zell-Therapie ausreichend ist. Es verbleiben 11 Pat., darunter ein/e Dialysepflichtige/r mit einer CrCl < 30 ml/min. Alle Pat. erhielten Fludarabin zur Lymphodepletion. Die Fludarabindosis wurde in den beteiligten Kliniken in unterschiedlicher Weise reduziert. Erstaunlich ist, dass auch in der Gruppe mit CrCl \geq 50 ml/min bei 51% der Pat. die Fludarabindosis um mehr als 20% reduziert wurde. Bei der Auswertung zur Toxizität wurde unterschieden zwischen Pat. mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (n=11, CrCl < 30 ml/min), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (n=17, 30 bis < 50 ml/min) und den im selben Zeitraum behandelten Pat. mit besserer Nierenfunktion (n=186). Auffällig war, dass CRS Grad 3/4 (9,1% vs. 5,9% vs. 2,2%, p=0,2) und ICANS Grad 3/4 (20% vs. 6,2% vs. 5,6%, p=0,2) in der Gruppe mit der am stärksten eingeschränkten Nierenfunktion am häufigsten war, was aufgrund der geringen Fallzahl aber nicht signifikant war. Zu der/m Dialysepflichtigen fehlen spezielle Angaben. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 9,6 Monaten waren PFS und OS in allen 3 Gruppen vergleichbar.

Die Behandlung von Pat. mit terminaler Niereninsuffizienz mit CAR-T-Zellen scheint nach diesen Berichten eine größere Herausforderung mit einem wahrscheinlich deutlich höheren Toxizitätsrisiko zu sein. Zudem ist unklar, wie weit die Fludarabindosis bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden sollte. In der Literatur wurden Dosisreduktionen von bis zu 50% berichtet.²²⁵ Ob damit eine ausreichende Lymphodepletion erreicht werden kann, ist fraglich. Bislang fehlen jedenfalls Berichte, dass Langzeitremissionen bei Pat. mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet wurden, so dass bislang von einer nicht gesicherten Nutzen-Risiko-Relation auszugehen ist.

Besonders kritisch aufgrund einer weitgehend fehlenden Datenlage sind CAR-T-Zell-Behandlungen bei dialysepflichtigen Pat.. Von Prof. Bethge liegt eine persönliche Mitteilung vor, dass in Tübingen 2 Pat. unter Dialyse „ohne Probleme“ mit CAR-T-Zellen behandelt werden konnten. Dazu folgt noch eine Publikation. Wahrscheinlich wird es für diese Situation auch zukünftig keine Studien geben, so dass zu hoffen ist, dass neue Erkenntnisse durch Registeranalysen bzw. „real world data“ gewonnen werden können.

Eine Nierenfunktion mit einer eGFR < 35 – 40 ml/min/1,73m² oder einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min verhindert eine „uneingeschränkt positive“ Empfehlung an die GKV, da dies laut Fachinformation eine Kontraindikation für die Gabe von Fludarabin darstellt. Bislang ist auch nicht geklärt, ob die Lymphodepletion mit Bendamustin oder einer reduzierten Fludarabindosis günstiger ist. In diesen Fällen sollte auf die Eigenverantwortung der Klinik verwiesen werden, die für die sachgerechte Behandlung der/s Pat. verantwortlich ist. In jedem Fall sollte im Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz, möglichst unter Beteiligung der Nephrologie und der Pharmakologie, in diesen Fällen das Problem der hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion adressiert werden, sämtliche in Betracht kommenden Therapiealternativen wie z. B. bispezifische

²²³ Wood AC, Perez AP, Arciola B et al.: Outcomes of CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Patients with Reduced Renal Function Including Dialysis. *Transplant Cell Ther* 28 (12): 829–829, 2022 (doi: 10.1016/j.jtct.2022.09.009) (PMID: **36174934**)

²²⁴ Sidana S, Peres LC, Hashmi H et al.: Idecabtagene vicleucel chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma with renal impairment. *Haematologica* 109 (3): 777–786, 2024 (doi: 10.3324/haematol.2023.283940) (PMID: **37731379**)

²²⁵ Wood AC et al., siehe oben

Antikörper (lymphodepletierende Therapie nicht erforderlich!) diskutiert werden und der Vorzug für eine CAR-T-Zell-Therapie begründet werden. Wenn die Ausführungen im Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz bei einer nachgelagerten Prüfung nachvollzogen werden können, sollte eine positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV gegeben werden.

8.2.7 Leberfunktion, Gerinnung

Nach den Vorgaben der Zulassungsstudien sollte der Bilirubinwert nicht höher als 1,5 – 2 mg/dl sein. Ausnahme ist eine angeborene Konjugationsschwäche im Sinne eines Morbus Meulengracht. Die Auswertungen des US-amerikanischen CAR-T-Registers durch Nastoupil LJ et al. haben ergeben, dass ein Bilirubinwert > 1,5 mg/dl die 12-Monatsüberlebensrate signifikant senkt (20% vs. 69%, p=0,003). Die Auswertung von Jacobson CA et al. bestätigt, dass eine Einschränkung der Leberfunktion das Risiko zu versterben signifikant erhöht (HR 2.38 (1.50-3.79)). Ein erhöhter Bilirubinwert ist deshalb kritisch zu bewerten. Der Bilirubinwert sollte nicht höher als 1,5 mg/dl sein. Nur bei sonst idealen Voraussetzungen für eine CAR-T-Zell-Therapie ist ggf. noch ein Bilirubinwert bis 2,0 mg/dl ggf. akzeptabel. Noch höhere Werte verhindern eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung an die GKV. Transaminasenerhöhungen sind weniger kritisch. Bei sehr hohen Transaminasenwerten (> 4 ULN) sollte zumindest abgewartet werden, bis die Werte wieder deutlich rückläufig sind.

Gerinnungswerte und Gabe von Antikoagulantien wurden nicht in allen Studien für die Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die Vermeidung einer Therapie mit Antikoagulantien ist mutmaßlich der Grund, weshalb Embolien und Thrombosen in den letzten 6 Monaten in 2 Studien als Ausschlussgrund galten. Die Steuerung einer effektiven Antikoagulation nach CAR-T-Gabe ist angesichts des hohen Risikos für prolongierte Thrombozytopenien eine Herausforderung.

Ein erniedrigter Quickwert oder eine verlängerte PTT aufgrund einer verminderten Syntheseleistung der Leber verhindern eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung an die GKV.

8.3 Ausschluss von Infektionen

Es ist ein virologischer Befund zum Ausschluss einer aktiven Hepatitis B/C und einer HIV 1/2-Infektion vorzulegen. Bei Pat. mit erheblicher Einschränkung der Funktion des Immunsystems sollte anstelle einer serologischen Testung eine PCR-Untersuchung auf das jeweilige Virusantigen durchgeführt werden.

Aufgrund zunehmend festgestellter Infektionen von Hepatitis E bei Pat. mit hämatologischen Neoplasien ist diese ebenfalls auszuschließen.²²⁶ Bei Hepatitis E ist allein der PCR-Test aussagekräftig. Wenn er positiv ausfällt, ist dies keine Kontraindikation für eine CAR-T-Zell-Therapie. Es sollten dann aber PCR-Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um eine Exazerbation der Infektion erkennen und behandeln zu können (persönlich Mitteilung Prof. Ayuk, UK Hamburg).

In der Zulassungsstudie von Tecartus war eine Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Anamnese zulässig, wenn eine Viruslast durch quantitative PCR und/oder Nukleinsäuretests nicht nachweisbar war. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die Erhöhung der Transaminasen um mehr als das 2,5-fache der oberen Norm. Inzwischen liegen Berichte zu Pat. mit chronischer Hepatitis B vor, die belegen, dass auch bei negativer Viruslast eine Reaktivierung der Hepatitis B nach CAR-T-Zell-Therapie möglich ist, manchmal sogar trotz Entecavir-

²²⁶ von Felden J, Alric L, Pischke S et al.: The burden of hepatitis E among patients with haematological malignancies: A retrospective European cohort study. *J Hepatol* 71 (3): 465–472, 2019 (doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.022) (PMID: 31108159)

Prophylaxe.²²⁷²²⁸ Auch tödliche Verläufe einer reaktivierten Hepatitis B nach CAR-T-Zell-Therapie wurden beschrieben.²²⁹ Wir empfehlen deshalb erst dann von einer Ausheilung einer Hepatitis B oder C auszugehen, wenn in der PCR keine Virus-DNA bzw. –RNA mehr nachweisbar ist und die Transaminasen im Normbereich liegen. Zudem sollten nach CAR-T-Zell-Therapie bei Pat. mit durchgemachter Infektion regelmäßige Untersuchungen auf Hepatitis B-DNA bzw. Hepatitis C-RNA durchgeführt werden, um ggf. frühzeitig eine antivirale Therapie einleiten zu können.

Immer auszuschließen ist eine HIV1/2-Infektion, wie in den Fachinformationen aller CAR-T-Zell-Präparate empfohlen wird. Nach der WHO-Klassifikation werden DLBCL, die im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion aufgetreten sind, der Unterform Lymphome bei Immundefizienz / Immundysregulation zugerechnet. Diese Unterform war in den Zulassungsstudien zu allen zugelassenen CAR-T-Zell-Präparaten ausgeschlossen. Die Datenlage ist unverändert für eine gesicherte Bewertung von Nutzen und Risiken unzureichend (siehe Abschnitt 3.3).

Bei Pat., die serologisch CMV+ oder EBV+ sind, sollte mittels PCR eine CMV-Reaktivierung ausgeschlossen werden (EBMT/EHA-Empfehlung).

In der Regel sollte auch ein PCR-Test (nasopharyngealer Abstrich) zum Ausschluss einer COVID19-Infektion vorgelegt werden, besonders wenn die Infektion endemisch ist (EBMT/EHA-Empfehlung).

Bei deutlich erhöhtem CRP, Fieber oder anderen Hinweisen auf akute Infektionen ist nach einem Fokus zu suchen, u. a. Thorax-CT, Urinstatus, HNO-Status.

Bei einer akuten bakteriellen oder mykotischen Infektion, die noch nicht ausgeheilt ist, sollte laut Fachinformation die CAR-T-Zell-Therapie aufgeschoben werden. Eine akute, nicht ausgeheilte Infektion schließt eine positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV definitiv aus. Besonders bei Pilzinfektion dauert es lange bis sich die pulmonalen Infiltrate vollkommen zurückbilden. Wenn die Zeichen einer akuten Infektion abgeklungen sind (kein Fieber mehr, CRP normalisiert) und die Infiltrate deutlich rückläufig sind, kann unter antimykotische Prophylaxe z. B. mit Posaconazol bei dringender Indikation die Einleitung einer CAR-T-Zell-Behandlung verantwortet werden.

9 Supportive Therapie nach CAR-T-Zell-Gabe

Zunehmend erhält der Medizinische Dienst Aufträge zur Überprüfung der supportiven Therapie bei nachgelagerten Prüfungen einer stationären CAR-T-Zell-Behandlung oder es werden bei ambulanter Behandlung

²²⁷ Cao W, Wei J, Wang N et al.: Entecavir prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in patients with CAR T-cell therapy. *Blood* 136 (4): 516–519, 2020 (doi: 10.1182/blood.2020004907) (PMID: **32291456**)

²²⁸ Ma Y, Yang L, Bao Y, et al.: Case Report: Post-CAR-T Infusion HBV Reactivation in Two Lymphoma Patients Despite Entecavir Preventive Therapy. *Front Immunol* 12: 751754, 2021 (PMID: 34691067) (doi: 10.3389/fimmu.2021.751754)

²²⁹ Wei J, Zhu X, Mao X, et al.: Severe early hepatitis B reactivation in a patient receiving anti-CD19 and anti-CD22 CAR T cells for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *J Immunother Cancer* 7 (1): 315, 2019 (PMID: 31753002) (doi: 10.1186/s40425-019-0790-y).

Anträge auf Leistung für verschiedene Medikamente zur supportiven Therapie gestellt. Dazu gibt es Empfehlung von EBMT und EHA, die auch für den Medizinischen Dienst eine gute Orientierung bieten.²³⁰

9.1 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Gewarnt wird von EBMT/EHA vor der Gabe von G-CSF bei Auftreten von CRS oder ICANS. Ggf. kann zur Verkürzung der Dauer einer schweren Neutrozytopenie ($< 500/\mu\text{l}$) ab Tag +14 nach CAR-T-Zellen G-CSF gegeben werden, wenn CRS oder ICANS abgeklungen oder nicht aufgetreten sind. Bei Pat. mit besonders hohem Infektionsrisiko und niedrigen Granulozytenwerten kann auch schon ab Tag 5 G-CSF gegeben werden. Bei persistierender Neurozytopenie an Tag +28 ($< 500/\mu\text{l}$) sollte G-CSF in Erwägung gezogen werden.

Diese Behandlungen mit G-CSF entsprechen auch dem Zulassungsstatus von G-CSF-Präparaten, denn die lymphodepletierende Therapie kann als „zytotoxische Chemotherapie“ bezeichnet werden.

Zu TRA geben EBMT/EHA keine Empfehlung. Häufig erreichen den Medizinischen Dienst Anträge für eine Behandlung mit Eltrombopag bei persistierender Thrombozytopenie nach CAR-T-Zell-Gabe. Dazu sind inzwischen Daten retrospektiver Studien verfügbar.

Wesson W et al.²³¹ berichteten über 185 Pat. die in 2 US-amerikanischen Kliniken mit CAR-T-Zellen behandelt worden waren. 42 hatten wegen persistierender Thrombozytopenie Grad 4 ($< 25.000/\mu\text{l}$) an Tag +21 bzw. +30 (je nachdem in welcher der beiden Kliniken sie behandelt worden waren) nach CAR-T-Zell-Gabe Eltrombopag in einer Tagesdosis von initial 50mg bzw. 75 mg, gesteigert bis auf maximal 150 mg erhalten. Pat. die Eltrombopag bekamen erhielten fast alle (95%) zusätzlich G-CSF wegen schwerer Granulozytopenie. Die Zahl der Blutungsereignisse in der Eltrombopag-Gruppe war höher als bei den anderen Pat. (3 vs. 1, $p=0,053$). Thrombosen traten nach Eltrombopag nicht auf. An Tag +150 bestand kein Unterschied im Hinblick auf die Zytopenie zwischen beiden Gruppen. Im Median dauerte die Behandlung mit Eltrombopag 63 Tage (32 – 172 Tage). PFS und OS waren signifikant schlechter in der Eltrombopag-Gruppe, was aufgrund des CAR-HEMATOTOX-Index auch zu erwarten war. Zur Notwendigkeit und Anzahl von Thrombozytentransfusionen fehlen Angaben.

Drillet G et al.²³² berichteten über die Gabe von TRA bei 11 (Eltrombopag, Tagesdosis 75 mg, $n=10$ und Romiplostim $n=1$) von 71 Pat. mit schwerer Thrombozytopenie nach CAR-T-Zellen in einer französischen Klinik. Im Median vergingen von der CAR-T-Zell-Gabe bis zum Beginn der TRA-Therapie 27 Tage und die mediane Dauer der TRA-Therapie betrug 97 Tage. 10 der 11 Pat. wurden transfusionsunabhängig. Nach 3 Monaten TRA-Therapie lagen die Thrombozytenwerte im Median bei $68.000/\mu\text{l}$ (17.000 – 162.000).

Letztendlich ist nicht zu bewerten, ob und in welchem Ausmaß die Erholung der Thrombozytenwerte durch Eltrombopag beschleunigt wurde. Eltrombopag ist für die Behandlung der Thrombozytopenie weder nach Chemotherapie noch nach CAR-T-Zell-Gabe zugelassen. Eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Eltrombopag kommt nur bei einer lebensbedrohlichen Thrombozytopenie und Versagen einer Transfusions-therapie in Betracht, z. B. wenn die Thrombozytenwerte durch Transfusionen nicht ausreichend stabilisiert

²³⁰ Hayden PJ, Roddie C, Bader P et al.: Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol* 33 (3): 259–275, 2022 (doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003) (PMID: **34923107**)

²³¹ Wesson W, Ahmed N, Rashid A et al.: Safety and efficacy of eltrombopag in patients with post-CAR T cytopenias. *Eur J Haematol* 112 (4): 538–546, 2024 (doi: 10.1111/ejh.14141) (PMID: **38044594**)

²³² Drillet G, Lhomme F, De GS et al.: Prolonged thrombocytopenia after CAR T-cell therapy: the role of thrombopoietin receptor agonists. *Blood Adv* 7 (4): 537–540, 2023 (doi: 10.1182/bloodadvances.2022008066) (PMID: **35930692**)

werden können, Transfusionen in sehr hoher Frequenz oder über einen sehr langen Zeitraum gegeben werden müssen (z. B. keine Erholung der Thrombozytenwerte mehr als 3 Monate nach CAR-T-Zell-Gabe) oder trotz Thrombozytentransfusionen vital bedrohliche Blutung auftreten. In solchen Ausnahmefällen kann der GKV eine positive sozialmedizinische Empfehlung für einen Heilversuch mit Etrombopag gegeben werden.

9.2 Immunglobuline

Pat. haben nach erfolgreicher CAR-T-Zell-Therapie eine schwere und prolongierte B-Zell-Aplasie, die mit sehr niedrigen Immunglobulinkonzentrationen verbunden sein kann.

EBMT/EHA empfehlen bei schwerer Hypogammaglobulinämie (IgG < 4 g/l) bei Kindern wegen des noch unreifen Immunsystems immer und bei Erwachsenen nur wenn zusätzlich schwere oder rezidivierende bzw. chronische Infektionen besonders mit verkapselten Bakterien (Escherischia coli, Meningokokken, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, u. a.) auftreten eine Substitution von Immunglobulinen. Entsprechend zugelassene Immunglobulinpräparate sind verfügbar, so dass ein „off label use“ nicht notwendig ist.

9.3 Prophylaktische Gabe von Antiinfektiva

EBMT/EHA empfehlen:

- Antibiotika-Prophylaxe nur im Falle einer prolongierten Neutrozytopenie, z. B. mit Levofloxacin oder Ciprofloxacin
- Valaciclovir oder Aciclovir bis zu einem Jahr nach CAR-T-Zell-Gabe und Wiederanstieg der CD4+-Lymphozyten auf 200/ μ l
- Cotrimoxazol zur Pneumocystis-Prophylaxe 480 mg/Tag oder 960 mg 3x pro Woche von Beginn der lymphodepletierenden Therapie bis zu einem Jahr nach CAR-T-Zell-Gabe und Wiederanstieg der CD4+-Lymphozyten auf 200/ μ l. Bei schwerer Neutrozytopenie < 500/ μ l sollte mit der Cotrimoxazol-Gabe gewartet werden bis dieser Wert erreicht ist.
- Eine Prophylaxe mit Antimykotika wird nicht routinemäßig empfohlen. Bei schwerer Neutrozytopenie < 500/ μ l, prolongierter Neutrozytopenie (> 14 Tage), Z. n. hochdosierter Steroidtherapie > 3 Tage oder Z. n. allogener SCT sollte eine Prophylaxe erwogen werden, z. B. mit Posaconazol 300 mg/Tag.

10 Notwendige Unterlagen für den Medizinischen Dienst

Es beschleunigt den Ablauf der Begutachtung, wenn bei Antrag auf Leistung der GKV für eine geplante CAR-T-Zell-Therapie folgende Unterlagen dem Medizinischen Dienst zur Verfügung gestellt werden und nicht nachgefordert werden müssen. Kliniken können dies als Checkliste nutzen.

- Angabe, welches der zugelassenen **CAR-T-Zell-Präparate** eingesetzt werden soll
- Zur Sicherung der **Diagnose**
 - Bei **ALL**
 - Zytologischer Knochenmarkbefund bei Erstdiagnose und nach dem letzten Rezidiv
 - Befund der letzten FACS-Analyse zum Nachweis der CD19-Expression der Blasten
 - Befunde von Zytogenetik und Molekulargenetik
 - Angaben zum aktuellen Remissionsstatus: medullärer Blastenanteil, bei hämatologischer CR MRD-Befund
 - Bei **Lymphom**:
 - Histopathologischer Befund bei Erstdiagnose und im letzten Rezidiv, möglichst von einem Lymphomreferenz-Zentrum. Bei Transformation in ein höher malignes Lymphom, z. B. FL, alle histopathologischen Befunde im Verlauf
 - Befunde von Zytogenetik und Molekulargenetik, insbesondere Nachweis krankheitstypischer Befunde wie „double hit“ bei DLBCL oder t(11;14) bei MCL,
 - Nachweis der CD19-Expression nur bei Vorbehandlung mit CD19-gerichteten AK wie Tafasitamab
 - Bei **Myelom**:
 - Angaben zur Art des Myeloms und zum Paraprotein
 - zytogenetischer Befund
 - Nachweis der BCMA-Expression bei Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten
- Angaben zum **Krankheitsverlauf**
 - Wenn nicht aus dem Protokoll des Leukämie- und Lymphomboards ersichtlich: Aktueller Arztbericht zur Beurteilung des Verlaufs mit detaillierten Angaben
 - zur durchgeführten tumorspezifischen Therapie,
 - zum Ansprechen auf die jeweiligen Therapielinien
 - zum Staging bzw. Ann Arbor Stadium bei Erstdiagnose und im Verlauf
 - zum aktuellen Remissionsstatus.
- Bei **Lymphomen**
 - Aktueller **(PET)-CT-Befund** mit Vergleich zum Befund vor letzter Rezidivdiagnose
- Bei **Myelomen**
 - Angaben zum Verlauf des **Paraproteins**
 - Angabe des **Stadiums nach R-ISS**
- Aktuelle **Anamnese** und **klinischer Untersuchungsbefund** mit
 - Angaben zum **AZ** und Graduierung nach ECOG oder Karnofsky
 - **Herz**: Raucher? Hinweis auf KHK, Z. n. Myokardinfarkt, Rhythmusstörungen, Ödeme? Bei Alter > 65 Jahre, Rauchern oder auffälliger Anamnese Befunde von EKG und Echokardiographie

- **Lunge:** Raucher? Belastungsdyspnoe? Auffälliger Perkussions-/Auskultationsbefund? Bei Pat. > 65 Jahre, Rauchern oder auffälliger Anamnese: Befund einer Blutgasanalyse von Kapillarblut unter Raumluft, ggf. Lungenfunktion und CT-Thorax
 - **Neurologie:** Immer neurologische Anamnese (Hinweis auf Krampfanfälle, TIA?) und grobe Prüfung des neurologischen Status. Bei Pat. > 65 Jahre oder Auffälligkeiten in der Anamnese Bewertung des neurokognitiven Status, vorzugsweise Befund des Mini Mental Status Test. Bei auffälliger Anamnese, auffälligen neurologischen Befunden, neurokognitiven Defiziten oder Z. n. ZNS-Befall zusätzlich Befund eines aktuellen Schädel-MRT, ggf. bei auffälligen klinischen Befunden oder relevanten Befunden im MRT auch neurologisches Konsil
- **Labor,** aktuelle Befunde von:
 - Blutbild einschließlich Differentialblutbild
 - Kreatinin, eGFR oder Kreatinin-Clearance
 - Bilirubin, Transaminasen, Quick oder INR
 - LDH
 - CRP
 - Ferritin (zur Berechnung des CAR-HEMATOTOX-Index nach Rejeski K et al.)
 - Bei **Myelom** zusätzlich: Beta-2-Mikroglobulin
 - **Virologie** für CMV und EBV (wenn serologisch CMV+ oder EBV+ zum Ausschluss einer Reaktivierung), Hepatitis B/C/E, HIV1/2, bei erheblicher Einschränkung der Funktionen des Immunsystems keine serologische Testung sondern PCR-Tests auf Virusantigen, in Abhängigkeit von der aktuellen Inzidenz auch Covid19 (PCR nasopharyngeal)
 - Bei Anhalt für **akute Infektion**, z. B. CRP stark erhöht, Fieber, klinische Symptome: CT-Thorax, HNO-Status, U-Status, ggf. auch erweiterte Virusserologie z. B. bei erhöhten Transaminasewerten: u. a. Hepatitis E
 - **Protokoll des Leukämie- und Lymphomboards** der Klinik mit der begründeten Empfehlung für CAR-T-Zellen
 - bei Verfügbarkeit alternativer Therapieoptionen Begründung, weshalb präferentielle Empfehlung für CAR-T-Zellen
 - Bei Verfügbarkeit mehrerer zugelassener CAR-T-Zell-Präparate Begründung für das ausgewählte CAR-T-Zell-Präparat, insbesondere wenn die Studiendaten relevante Differenzen im Hinblick auf Nutzen und Risiken anzeigen.
 - bei relevanten Risikofaktoren für CAR-T-Zell-Therapie: individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung
 - Für Rückfragen des Medizinischen Dienstes
 - Name der/s für die Behandlung mit CAR-T verantwortlichen Ärztin und Arztes
 - Verschlüsselte E-Mail-Verbindung
 - Telefonnummer
 - Eine **verschlüsselte E-Mail-Verbindung** zwischen Klinik und Medizinischem Dienst ist sehr hilfreich um patientenbezogene Dokumente und Gutachten datenschutzkonform austauschen zu können.
 - **Einverständniserklärung der/s Pat. zur Weiterleitung der wesentlichen Gründe oder des vollständigen Gutachtens an die behandelnden Ärztinnen/e**, andernfalls kann nur der gesetzlich vorgeschriebene Umfang, also das Ergebnis der Begutachtung weitergegeben werden. Ohne Kenntnis mindestens der wesentlichen Gründe oder besser noch des gesamten Gutachtens dürfte ein medizinisch begründeter Widerspruch kaum möglich sein.

11 Erstellung des Gutachtens und sozialmedizinische Empfehlung an die GKV

Wir empfehlen bei Auftragseingang durchzusehen, welche Angaben bzw. Unterlagen fehlen, den behandelnden Kolleginnen und Kollegen sofort eine entsprechende Nachricht zukommen zu lassen und das Gutachten erst zu erstellen, wenn alle notwendigen Informationen vorliegen.

Es folgt eine Checkliste, was in den einzelnen Abschnitten des Gutachtens zu beachten ist und eine Empfehlung, wie das Ergebnis der Begutachtung formuliert werden kann.

Darstellung des Sachverhalts

- Beschreibung der Diagnose
 - Bei ALL:
Zytologischer Knochenmarkbefund bei Erstdiagnose und nach dem letzten Rezidiv und Befund der letzten FACS-Analyse zum Nachweis der CD19-Expression der Blasten.
Angaben zur Art der ALL, zur Zytogenetik und zur Molekulargenetik
 - Bei Lymphomen:
Histopathologischer Befund bei Erstdiagnose und im letzten Rezidiv, Erwähnung ob Referenzpathologie von einem Lymphomreferenz-Zentrum vorliegt.
Bei Transformation aus einem FL, histopathologische Befunde im Verlauf.
Zytogenetische Befunde, insbesondere Nachweis krankheitstypischer Befunde wie „double hit“ bei DLBCL oder t(11;14) bei MCL
Angaben zum Tumorstadium nach Ann Arbor
Nachweis der CD19-Expression nur bei Vorbehandlung mit CD19-gerichteten AK wie Tafasitamab
 - Bei Myelomen:
Angaben zur Art des Myeloms, zum Paraprotein und zum zytogenetischen Befund, R-ISS-Stadium primär und zum Zeitpunkt der Antragstellung
- Krankheitsverlaufs mit
 - Angaben zur durchgeführten tumorspezifischen Therapie (Medikamente, Anzahl der Zyklen, Zeitraum) und zum Ansprechen in den einzelnen Therapielinien
 - Angaben zum Zeitpunkt und zur Lokalisation der einzelnen Rezidive bzw. Progression
 - Angabe zum aktuellen Remissionsstatus.
- Bei Lymphomen: Aktueller (PET)-CT-Befund mit Vergleich zum Befund vor letzter Rezidivdiagnose
- Bei Myelomen: Angaben zum Verlauf des Paraproteins
- Aktuelle Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund mit
 - Angaben zum AZ und Graduierung nach ECOG oder Karnofsky
 - Raucherstatus
 - Herz: Hinweis auf KHK, Z. n. Myokardinfarkt, Rhythmusstörungen, Ödeme? bei Alter > 65 Jahre, Rauchern, auffälliger Anamnese, Befunde von EKG und Echokardiographie
 - Lunge: Belastungsdyspnoe? Auffälliger Perkussions-/Auskultationsbefund? Bei Pat. > 65 Jahre, Rauchern, auffälliger Anamnese: Befund einer Blutgasanalyse von Kapillarblut unter Raumluft, ggf. Lungenfunktion und CT-Thorax
 - Neurologie: Immer neurologische Anamnese (Hinweis auf Krampfanfälle, TIA?) und grobe Prüfung des neurologischen Status. Bei Pat. > 65 Jahre oder Auffälligkeiten in der Anamnese Befund des Mini Mental Status Test zur Bewertung der neurokognitiven Funktion. Bei auffälliger Anamnese, auffälligen neurologischen Befunden oder Z. n. ZNS-Befall zusätzlich Befund eines aktuellen Schädel-MRT, ggf. bei auffälligen klinischen Befunden oder relevanten Befunden im MRT auch neurologisches Konsil
- Labor, aktuelle Befunde von:
 - Blutbild einschließlich Differentialblutbild
 - Kreatinin, eGFR oder Kreatinin-Clearance
 - Bilirubin, Transaminasen, Quick oder INR
 - LDH
 - CRP

- Ferritin
- Bei Myelom: Beta-2-Mikroglobulin
- Virologie für Hepatitis B/C/E, HIV 1/2, CMV und EBV wenn serologisch positiv, in Abhängigkeit von der aktuellen Inzidenz ggf. auch Covid19
- Bei Anhalt für akute Infektion, z. B. CRP stark erhöht, Fieber, klinische Symptome: CT-Thorax, HNO-Status, U-Status
- Angaben zu relevanter Komorbidität
- Wiedergabe der Empfehlung des Leukämie- und Lymphomboards der Klinik für CAR-T
- Welches CAR-T-Zell-Präparat soll eingesetzt werden?

Medizinische Bewertung

- Eignung der/s Pat. für CAR-T
 - Erfüllt die/er Pat. die wichtigsten Einschlusskriterien für CAR-T wie AZ, ausreichende Funktionen von Lunge, Herz, Leber, Niere, Ausschluss aktive Hepatitis B/C, HIV-Infektion, Covid19-Infektion, CMV- oder EBV-Reaktivierung, aktuell kein Hinweis auf aktive Infektion?
 - Bestehen relevante Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien
 - Wenn ja: Gibt es Literatur zu entsprechenden Konstellationen, so dass trotzdem eine erfolgreiche CAR-T-Therapie wahrscheinlich ist?
 - Weist der/ie Pat. Prognosefaktoren auf, die eine erfolgreiche CAR-T-Therapie sehr unwahrscheinlich machen, z. B. LDH > 2ULN bei 3. oder höherer Linie beim DLBCL (nicht bei Axi-cel oder Liso-cel in der 2. Linie!), Stadium R-ISS III beim Myelom bei Ide-cel
 - Gibt es bestimmte Bedingungen, die erfüllt sein müssen, um eine CAR-T-Zell-Therapie mit Aussicht auf Erfolg durchführen zu können, z. B. Ansprechen auf Bridgingtherapie, Ausheilung von Infektionen?
 - Gibt es Begleiterkrankungen, die den Erfolg einer CAR-T-Zell-Therapie in Frage stellen können?
- Therapeutische Optionen
 - Sind CAR-T-Zellen Therapie der 1. Wahl? Gibt es z. B. für autologe oder allogene SCT ggf. bessere Evidenz? Bei Pat. mit Risikofaktoren für CAR-T-Zellen: sind bispezifische Antikörper ggf. eine Alternative?
- Kann Empfehlung des Leukämie- und Tumorboards für CAR-T-Zellen nachvollzogen werden?

Sozialrechtliche Einordnung

- Wiedergabe des für den vorliegenden Fall maßgeblichen Anwendungsgebiets in der Fachinformation
- Bewertung ob „in label“ oder „off label“
- Bestätigung, dass Klinik für das beantragte CAR-T-Präparat vom Hersteller RMP-qualifiziert wurde

Ergebnis der Begutachtung

Im Fazit des Gutachtens wird der GKV zunächst bestätigt, dass

- die Klinik für das beantragte CAR-T-Medikament vom Hersteller RMP-qualifiziert wurde und
- die geplante Anwendung dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht (wenn das nicht zutrifft, Begutachtung entsprechend Begutachtungsanleitung zum „off label use“).

Außerdem wird darauf hingewiesen, dass

- das vorgelegte Vorab-Gutachten zur geplanten CAR-T-Therapie auf Grundlage der von der Klinik übermittelten Unterlagen erstellt wurde, es nur eine „Momentaufnahme“ darstellt und angesichts der weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung der/s Pat. sich der medizinische Sachverhalt bis zum Beginn der CAR-T-Zell-Behandlung entscheidend verändern kann und
- für die Durchführung der geplanten CAR-T-Zelltherapie die Klinik eine Qualitätskontrolle nach der G-BA-Richtlinie (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, ATMP-QS-RL nach § 136a Absatz 5 SGB V) bestanden haben muss und nur die GKV über die GKV-Landesverbände prüfen kann, ob die Klinik diese Voraussetzung erfüllt.

Zum Abschluss des Gutachtens sollte danach eine der folgenden sozialmedizinischen Empfehlungen an die GKV gegeben werden:

1. Wenn zulassungskonform und Voraussetzungen für CAR-T günstig
 - Positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV mit dem Hinweis, dass eine schnelle Leistungszusage nach Bewertung des Medizinischen Dienstes angezeigt ist, um den zeitnahen Therapiebeginn zu ermöglichen, andernfalls die Gefahr der Verschlechterung der Voraussetzungen durch Komplikationen wie Progress, Infektion, u. a. besteht.
2. Wenn zulassungskonform und Voraussetzungen für CAR-T unter bestimmten Voraussetzungen günstig
 - Positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV unter der Voraussetzung, dass z. B. Remission nach Bridgingtherapie eintritt oder bestimmte Befunde, die noch nicht erhoben wurden, wie Ausschluss einer aktiven Hepatitis B/C oder einer HIV 1/2-Infektion noch nachgeholt werden müssen. Es wird vorgeschlagen, den Eintritt der Bedingungen nachgelagert zu prüfen. Nur wenn ein weiteres Vorab-Gutachten von Klinik oder GKV gewünscht werden, sollen die entsprechenden Befunde zusammen mit den aktuellen Laborwerten und einem aktuellen klinischen Untersuchungsbefund (zur orientierenden Prüfung, ob sich nichts Entscheidendes verändert hat) vorgelegt werden, sobald diese verfügbar sind.
3. Wenn die geplante Anwendung zulassungskonform ist, aber die Voraussetzungen ungünstig sind:
 - Es wird bestätigt, dass die geplante CAR-T-Therapie der Zulassung entspricht.
 - Eine „*uneingeschränkt*“ positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV ist nicht möglich, da im vorliegenden Fall eine deutlich ungünstigere Nutzen-Risiko-Relation als beim Kollektiv der Zulassungsstudie besteht (näher erläutern).
 - Wenn immer möglich: Hinweis auf Studienteilnahme
 - Welche therapeutischen Alternativen stehen der/m Pat. zur Verfügung?
 - Empfehlung: Wenn Klinik trotz der Bedenken des Medizinischen Dienstes die CAR-T-Zell-Therapie weiterhin als notwendig ansieht, soll sie diese durchführen und abrechnen. Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit können nachgelagert geprüft werden.
 - Die Verantwortung für die Auswahl der/s Pat. zur CAR-T-Therapie liegt dann allein bei der Klinik.
 - Eine erneute Vorab-Begutachtung ist in diesem Fall nicht sinnvoll.

Falls ein „off label use“ geplant ist wird in der Regel auf Teilnahme an klinischen Studien verwiesen.

In Abschnitt 3 wurden Fallkonstellationen benannt, bei denen eine Empfehlung für eine zulassungsüberschreitende CAR-T-Zell-Gabe in Betracht gezogen werden sollte:

- gesichertes molekulares Rezidiv nach allogener SCT bei B-Linien-ALL, je nach Alter Gabe von Tisa-cel oder Brexu-cel
- Mantelzell-Lymphom und Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der Induktionstherapie entsprechend TRIANGLE-Protokoll, Gabe von Brexu-cel
- Mantelzell-Lymphom mit TP53-Mutation und Rezidiv nach TRIANGLE-Protokoll, Gabe von Brexu-cel