

Mitglieder
DAG-HSZT/ GLA AG HCT

CART-Indikationsdiskussion mit dem KCO am 04.07.2022

Liebe Kolleg*innen,

bei der 6. Gesprächsrunde 2022 mit dem KCO zur Indikationsstellung von CART-Zelltherapien waren als Repräsentanten der DAG-HSZT vertreten Francis Ayuk, Peter Dreger und Eva Wagner; Gerald Wulf für die GLA; Katja Weisel für die GMMG; Axel Heyll, Eva Hilgenfeld, Ekkehard Ost, Oliver Teuffel und Barbara Zimmer für das KC Onkologie, sowie Pearl van Heteren für einen Fallbericht.

Hauptthema war das Work-up zur Feststellung der Patienteneignung zur CART-Zelltherapie. Hierzu stellte A Heyll eine Liste aus Sicht des MD erforderlicher Befunde vor, die zur Vorabbeurteilung der medizinischen Notwendigkeit einer CART-Therapie vorliegen sollten und sich u.a. an den aktualisierten EBMT-Guidelines orientiert (Einzelheiten s. Anlage). Diskussionsbedarf ergab sich zur Notwendigkeit einer fachneurologischen Untersuchung vor Apherese bei über 65jährigen ohne ZNS-Beteiligung durch die Grunderkrankung oder sonstige neurologische Anamnese. Hier gaben die Anwender den vielerorts nicht unerheblichen organisatorischen und zeitlichen Aufwand in Relation zur eher marginalen Risikoverminderung durch diese Maßnahme zu bedenken, eine sachgerechte internistische Vorbereitung inklusive ICE-Test vorausgesetzt.

Diese Einwände wurden im Nachgang vom KC Onkologie berücksichtigt. Unabhängig vom Alter wird nur noch bei neurologischen Auffälligkeiten ein neurologisches Konsil erwartet. Allerdings sollte zum Ausschluss neurokognitiver Defizite wegen des Risikos für ICANS bei allen Pat. über 65 Jahren oder Auffälligkeiten in der Anamnese ein Mini-Mental-Status-Test durchgeführt werden. Dieser kann von jeder Ärztin und jedem Arzt, auch in der Weiterbildung, oder entsprechend geschultem Pflegepersonal mit einem geringen zeitlichen Aufwand durchgeführt werden.

Sprecher

Prof. Dr. Peter Dreger
Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
INF 410, 69120 Heidelberg
Tel. +49 (0) 6221-56 8030
Fax +49 (0) 6221-56 6511
info@dag-hszt.de

Stellvertretender Sprecher

Prof. Dr. W. Bethge, Tübingen

Sekretär

Prof. Dr. P.-G. Schlegel, Würzburg

Schatzmeister

Prof. Dr. G. Kobbe, Düsseldorf

Vorstandsmitglieder

Prof. Dr. F. Ayuk, Hamburg
Prof. Dr. J. Schetelig, Dresden
Prof. Dr. M. Stelljes, Münster
Prof. Dr. E.M. Wagner-Drouet,
Mainz
Prof. Dr. R. Zeiser, Freiburg

Vorstandssekretariat

A. Blömeke
CSI Hamburg GmbH
Goernestr. 30, 20249 Hamburg
Tel. +49 (0) 40-30770300
Fax +49 (0) 40-30770301
info@dag-hszt.de

Heidelberg, 04.07.2022

Ein zweiter Diskussionspunkt anhand eines Beispielfalls war eine Mindestanzahl an T-Zellen im Blut als Grundvoraussetzung für ein erfolgreiches Outcome mit Ide-cel. Nach den KarMMa-Studiendaten war ein Unterschreiten einer CAR-T-Dosis von 400×10^6 mit einem ungünstigen PFS (Median bei 300 Mio CAR-T-Zellen nur 5,8 Monate, Rezidivrate nach 20 Monaten ca. 90%) vergesellschaftet. Die Argumentation der Anwender war hier, dass eine niedrige T-Zellzahl nicht gleichbedeutend sein muss mit einer niedrigen T-Zellzahl im Apherisat und diese nicht eng mit der CAR-T-Menge im Endprodukt korrelieren muss.

Das KCO hat für den MD eine Art „Weißbuch“ zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage von CART-Therapien erarbeitet, in denen etliche Ergebnisse dieser Diskussionsplattform Berücksichtigung fanden, und welche den klinischen Mitgliedern der Plattform zur Kommentierung vorgelegt wurde. Nach Verabschiedung sollen diese Hinweise zur Begutachtung auch den Anwendern zugänglich gemacht werden.

Ein weiterer Beispielfall zu einem Ide-cel-Antrag verdeutlichte die Notwendigkeit einer möglichst vollständigen Informationsübermittlung zwischen den beteiligten Akteuren zur Erlangung einer möglichst raschen Entscheidung. Bei dieser Gelegenheit wurde auch der Stellenwert psychiatrischer Komorbiditäten zur Beurteilung der Erfolgswahrscheinlichkeit diskutiert. Nach Einschätzung der Anwender sollte die diesbezügliche Evaluation den betreuenden ÄrztInnen vorbehalten bleiben und jenseits davon für die Beurteilung der Patienteneignung keine Rolle spielen.

F Ayuk stellte kurz den bisherigen Stand der Datenauswertung zu sekundären ZNS-Lymphomen vor, der nicht erwarten lässt, dass diese spezifische Problematik einen Risikofaktor für die Erfolgswahrscheinlichkeit einer CART-Therapie bei LBCL darstellt. Hinsichtlich PCNSL begründete A Heyll, warum mit der aktuellen Evidenz off-Label-Anträgen derzeit nicht entsprochen werden kann (s. 2. Teil des Foliensatzes).

Die nächste Sitzung wurde für den 08.08.2022 verabredet.

Herzliche Grüße

Peter Dreger



Medizinischer
Dienst



Kompetenz-Centrum
Onkologie

Voruntersuchungen für CAR-T-Zell-Gabe CAR-T-Zellen bei PCNSL

CAR-T-Zell-Kolloquium DAG-HSCT und KC Onkologie

4. Juli 2022

Prof. Dr. med. Axel Heyll, Leiter des Kompetenz Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste



SPECIAL ARTICLE

Volume 33 ■ Issue 3 ■ 2022

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)

P. J. Hayden^{1†}, C. Roddie^{2,3*†}, P. Bader⁴, G. W. Basak⁵, H. Bonig⁶, C. Bonini⁷, C. Chabannon⁸, F. Ciceri⁹, S. Corbacioglu¹⁰, R. Ellard¹¹, F. Sanchez-Guijo¹², U. Jäger¹³, M. Hildebrandt¹⁴, M. Hudecek¹⁵, M. J. Kersten¹⁶, U. Köhl^{17,18}, J. Kuball¹⁹, S. Mielke²⁰, M. Mohty²¹, J. Murray²², A. Nagler²³, J. Rees^{3,24}, C. Rioufol²⁵, R. Saccardi²⁶, J. A. Snowden²⁷, J. Styczynski²⁸, M. Subklewe²⁹, C. Thieblemont³⁰, M. Topp¹⁵, Á. U. Ispizua³¹, D. Chen^{3,32}, R. Vrhovac³³, J. G. Gribben³², N. Kröger³⁴, H. Einsele¹⁵ & I. Yakoub-Agha³⁵

Table 2. Screening tests before CAR-T therapy

Screening tests	EBMT/EHA recommendations	Comments
Disease confirmation	Diagnosis should be confirmed using appropriate tests	E.g. histology for NHL; immunophenotyping for ALL
Haematology	Evidence of adequate bone marrow reserve	Bone marrow reserve is difficult to evaluate in high burden r/r ALL and MM
Bilirubin = 0.2 mg/dl	<34 µmol/l in trials; higher limit acceptable (<43 µmol/l) with Gilbert's syndrome	No trial data regarding patients outside of these parameters
AST/ALT	<4× ULN a contraindication in some trials	Attempt to identify cause of liver derangement, e.g. infection, drug toxicity including antifungals, VoD, GvHD
Creatinine clearance	>30 ml/min	Physicians should consider appropriate dose reductions in cyclophosphamide and fludarabine when creatinine clearance is <60 ml/min and potentially an increased interval between LD and CAR-T return to permit clearance of fludarabine metabolites
Hepatitis B	As per national guidelines	Serology/molecular testing
Hepatitis C	As per national guidelines	Serology/molecular testing
HIV	Leukapheresis for Kymriah™ manufacturing will not be accepted from patients with a positive test for active HBV, HCV or HIV (SPC). This is not the case for Yescarta™	Kymriah™ employs lentiviral vectors for CAR gene transfer whereas Yescarta™ uses retroviral vectors. There is a theoretical concern regarding lentiviral recombination events
COVID-19	Nasopharyngeal PCR before leukapheresis should be negative	Asymptomatic patients testing positive for COVID-19 by qPCR may proceed to CAR-T manufacture, but this is done at risk and at the physician's discretion. Before proceeding, feasibility should be checked with the CAR-T manufacturer well in advance of leukapheresis
COVID-19 vaccination	Recommended	Though data are limited, patients should be vaccinated against COVID-19, where possible, before admission for CAR-T
Cardiac function	TTE to assess cardiac function and exclude significant pericardial effusions and structural abnormalities—LVEF <40% (via 4DEF or Simpson's biplane method) is a relative contraindication ECG to exclude significant arrhythmias Cardiac biomarkers (troponin and NT-proBNP) at baseline CMR to assess extent of disease in PMBCL with cardiac involvement	Consider cardio-oncology review for further assessment of treatment suitability and scope for cardiac optimisation
CNS imaging	MRI not required except in those with a history of CNS disease or current neurological symptoms	
Lumbar puncture	Lumbar puncture not required except in those with a history of CNS disease or current neurological symptoms	
Fertility	Females of childbearing potential must have a negative serum or urine pregnancy test	Test must be repeated and confirmed negative within 8 days of the CAR-T-cell infusion

Table 3. Checklist before leukapheresis

Before Apheresis	EBMT/EHA recommendations	Comments
Performance status	ECOG <2, Karnofsky >60%	At discretion of leukapheresis practitioner
Interval following exposure to chemotherapy	Allow sufficient time for recovery from cytotoxic chemotherapy/immunosuppression/steroids (see Table 4 for washout periods)	Adequate marrow recovery from prior chemotherapy required
Interval following exposure to steroids	A minimum of 3 days before leukapheresis Optimally, 7 days to minimise impact on leukapheresis	Physiological replacement doses of hydrocortisone permitted, topical and inhalational steroids also permitted
Blood oxygen saturation	≥92% on room air	
Hepatitis B, hepatitis C, HIV, syphilis and HTLV	To be done within 30 days of leukapheresis. Results must be available at the time of collection and shipment. Mandatory in some countries	In some countries, only serological testing is required; nucleic acid testing (NAT) is not necessary if all serological testing is negative
COVID-19 PCR	Not a contraindication in asymptomatic patients. Contraindication in symptomatic patients	Apheresis physician and manufacturing facility should be informed if positive PCR
COVID-19 vaccination	Recommended	Though data are limited, patients should be vaccinated against COVID-19, where possible, before admission for CAR-T
Standard electrolytes and renal function	Required	Leukapheresis can be complicated by electrolyte imbalance and fluid shifts during the procedure
Haemoglobin	Haemoglobin >80 g/l recommended Hematocrit >0.24 recommended	To help establish a good interface during leukapheresis
Absolute lymphocyte count (ALC)	≥0.2 × 10 ⁹ /l recommended	Low counts indicate insufficient haematological recovery and may predict for production failure. Higher count required in small children Of note, 0.2 × 10 ⁹ /l CD3 ⁺ count is the minimum recommended threshold
Platelet count	>30 × 10 ⁹ /l recommended	Transfuse as required, particularly for insertion of central line before leukapheresis
Full blood count (FBC)	To be repeated at the end of apheresis procedure	Apheresis can remove >30% of circulating platelets

Notwendige Angaben und Befunde - 1

- Angabe, welches der zugelassenen CAR-T-Präparate eingesetzt werden soll
- Bestätigung der RMP-Qualifikation falls noch nicht lange zurückliegend und beim Medizinischen Dienst ggf. noch nicht bekannt.
- Zur Sicherung 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.
 - Bei Lymphomen: Histopathologischer Befund bei Erstdiagnose und im letzten Rezidiv, möglichst von einem Lymphomreferenz-Zentrum. Bei Transformation aus einem FL, alle histopathologischen Befunde im Verlauf.
 - Bei Myelomen: Angaben zur Art des Myeloms, zum Paraprotein und zum zytogenetischen Befund
- 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 und
 - zum aktuellen Remissionsstatus.
- Bei Lymphomen: Aktueller (PET)-CT-Befund mit Vergleich zum Befund vor letzter Rezidivdiagnose
- Bei Myelomen: Angaben zum Verlauf des Paraproteins

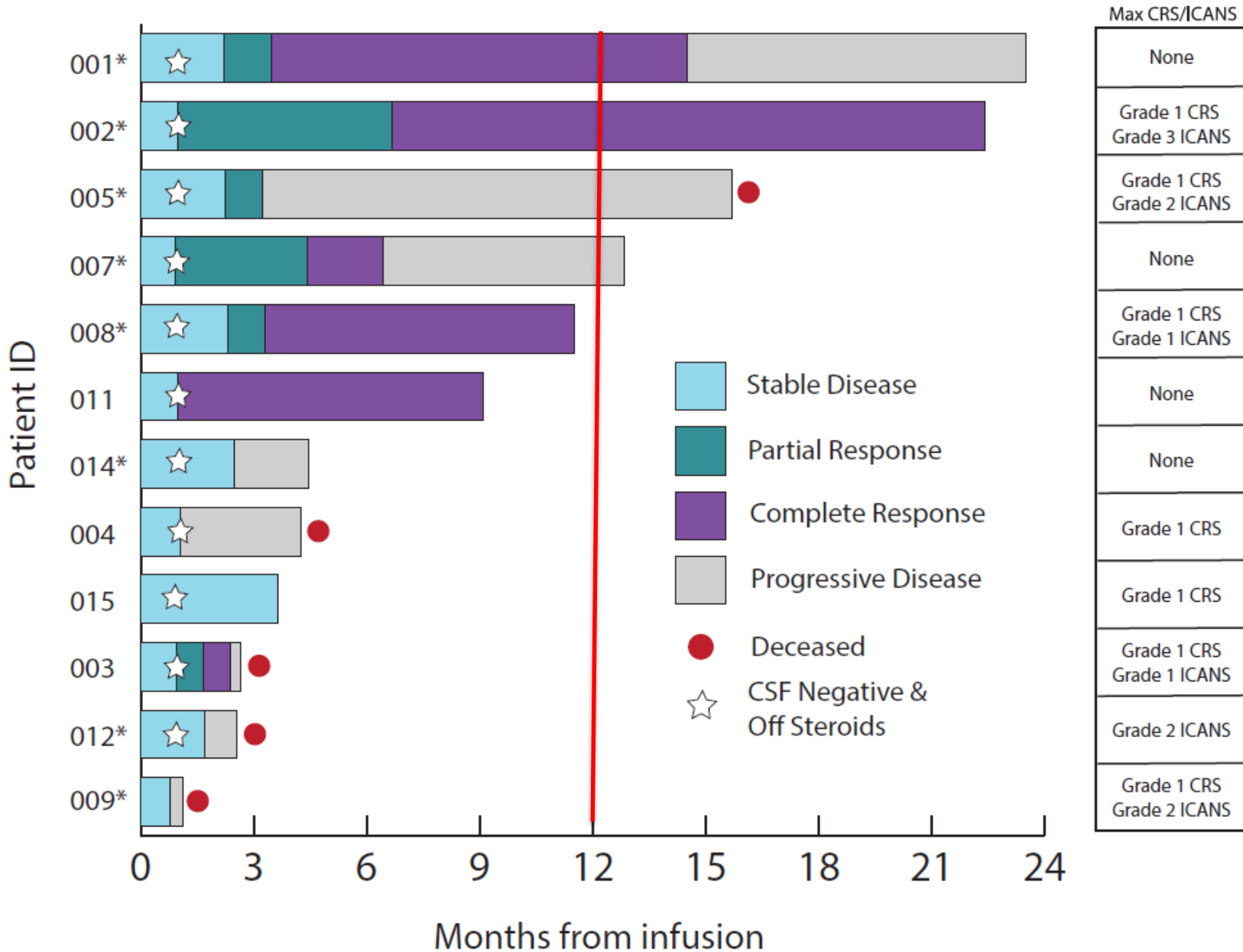
Notwendige Angaben und Befunde - 2

- Aktuelle Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund mit
 - Angaben zum AZ und Graduierung nach ECOG oder Karnofsky
 - Herz: Hinweis auf KHK, Z. n. Myokardinfarkt, Rhythmusstörungen, Ödeme? Immer EKG, bei Alter > 65 Jahre, Rauchern oder auffälliger Anamnese: Echokardiographie
 - Lunge: Belastungsdyspnoe? Auffälliger Perkussions-/Auskultationsbefund? Bei Patienten/innen > 65 Jahre, Rauchern oder auffälliger Anamnese: Blutgasanalyse von Kapillarblut unter Raumluft, ggf. Lungenfunktion und CT-Thorax
 - Neurologie: Immer grobe Prüfung des neurologischen Status einschließlich Orientierung. Bei Patienten/innen > 65 Jahre, Rauchern oder auffälliger Anamnese oder Befunden: neurologisches Konsil mit neurokognitivem Status, bei auffälliger Anamnese oder Befunden oder Z. n. ZNS-Befall zusätzlich Schädel-MRT

Notwendige Angaben und Befunde - 3

- Labor:
 - Blutbild einschließlich Differentialblutbild
 - Kreatinin, eGFR oder Kreatinin-Clearance
 - Bilirubin, Transaminasen, Quick oder INR
 - LDH
 - CRP
 - Bei Alter > 65, kardial auffälliger Anamnese oder Befunden: Troponin, NT-proBNP
 - Bei Myelom: Beta-2-Mikroglobulin
 - Virologie für Hepatitis B/C und HIV 1/2
- Bei Anhalt für akute Infektion, z. B. CRP stark erhöht, Fieber, klinische Symptome: CT-Thorax, HNO-Status, U-Status
- Protokoll des Leukämie- und Lymphomboards der Klinik mit der begründeten Empfehlung für CAR-T
- Für Rückfragen des Medizinischen Dienstes: Namen der für die Behandlung mit CAR-T verantwortlichen Ärztinnen und Ärzte mit E-Mail-Verbindung und Telefonnummer

CAR-T-Zellen bei r-r PCNSL



Mediane Nachbeobachtung 12,2 Monate

Frigault M et al., Blood 2022, Epub

R-Lenalidomid bei r-r PCNSL

Table 1. Phase 1 trial patient characteristics and responses

Pt	Age/sex	Original dx	CNS lymphoma progression after prior therapies	Response duration initial therapy, mo	Initial dexamethasone dose/d	On-study ECOG	IOL status	IOL response	Brain status	Brain response	CSF status	CSF response	OR	Overall PFS, mo
1	57/F	PCNSL/IOL (DLBCL)	Initial: IF-RT Salvage: MT-R, pemetrexate, ASCT (Bu/Cy) Intraocular MTX + R	9	None	1	Yes	PR (L/R)	No	NA	No	NA	PR	6
2	63/M	PCNSL (DLBCL)	Initial: MT-R, EA	2	None	2	No	NA	Yes	PD	No	NA	PD	1
3	58/F	PCNSL (DLBCL)	Initial: MT-R, EA	18	None	1	Yes	PR	No	NA	No	NA	PR	21
4	69/F	PCNSL (DLBCL)	Initial: MT-R, EA	8	None	1	Yes	CR	No	NA	No	NA	CR	48+
5	68/F	PCNSL (DLBCL)	Initial: MT-R Salvage: HD-MTX + R	Primary refractory	16 mg	3	No	NA	Yes	PR	Yes	CR	PR	2.5
6	47/F	Stage IV SCNSL (DLBCL)	Initial: MT-R + CHOP + EA	2	None	1	Yes	SD	Yes	CR	Yes	SD	PR	1.75
7	77/M	PCNSL (DLBCL)	Initial: R-MPV, IT-MTX + HD-AraC Salvage: ocular IF-RT, intraocular R MT-R, IF-RT	7	8 mg	2	No	NA	Yes	PR	Yes	SD	PR	1.5
8	54/F	PCNSL/IOL (DLBCL)	Initial: MPV Salvage: MT-R, HD-AraC, WBRT	14	None	1	Yes	PR	Yes	CR	No	NA	PR	9

Mediane Nachbeobachtung 12,5 Monate

Resümee: CAR-T-Zellen bei PCNSL

→ PCNSL wird in WHO-Klassifikation als eigene Entität des großzelligen B-NHL abgegrenzt

- Nicht in Zulassungsstudien eingeschlossen, wird nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet genannt, daher „off label“
- Andere Therapieprotokolle und Leitlinien als bei nodalem DLBCL
- Eigene Studiengruppen

→ Unzureichende Datenlage für CAR-T

- Nur wenige Pat. und kurze Nachbeobachtung
- Ob und wenn ja mit welcher Wahrscheinlichkeit anhaltende CR erreicht werden ist völlig offen
- Frühe Letalität nach CAR-T scheint deutlich höher zu sein als bei nodalen DLBCL
- Überlegenheit zu anderen Therapieoptionen wie R-Lena nicht gesichert

→ Konsequenzen

- Leistung der GKV für CAR-T-Gabe bei PCNSL wird vom Medizinischen Dienst nicht empfohlen
- „Serielle Heilversuche“ verlagern Finanzierung vom Hersteller auf GKV und hebeln Patientenschutzrechte aus
- Prospektive klinische Studie mit Finanzierung durch Hersteller in Kooperation mit Studiengruppe dringend geboten, falls Behandlung von Fachgesellschaften als aussichtsreich angesehen wird
- Kooperation mit KC Onkologie im Vorfeld einer Studienaktivierung denkbar

Copyright

- © 2022 Medizinischer Dienst Nordrhein
- Berliner Allee 52, 40212 Düsseldorf
- Telefon: 0211/ 1382-0; Telefax: 0211/ 1382-189
- <http://www.mdk-nordrhein.de>; E-Mail: post@mdk-nordrhein.de

- Alle Rechte vorbehalten, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des MDK Nordrhein reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.