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

Mitglieder
DAG-HSZT/ GLA AG HCT

Heidelberg, 24.10.2022

CART-Indikationsdiskussion mit dem KCO am 24.10.2022

Liebe Kolleg*innen,

bei der 9. Gesprächsrunde 2022 mit dem KCO zur Indikationsstellung von CAR-T-Zelltherapien waren als Repräsentanten der DAG-HSZT vertreten Francis Ayuk, Peter Dreger, Matthias Stelljes und Eva Wagner; Christof Scheid und Hans Salwender für die GMMG; und Axel Heyll, Anja Knödler, Ekkehard Ost und Oliver Teuffel und für das KC Onkologie.

Hauptthema war die aktuell erfolgte Indikationserweiterung für Yescarta auf die Zweitlinienbehandlung von DLBCL und HGBCL, wenn das Therapieversagen während oder innerhalb der ersten 12 Monate nach Abschluss der Primärtherapie stattgefunden hat. Da PMBCL nicht in die ZUMA-7-Studie eingeschlossen waren und die EMA auf Ihrer Homepage PMBCL vom DLBCL abgrenzt und im Label für die 2. Linie – im Gegensatz zur Erstzulassung für die 3. Linie - PMBCL nicht explizit erwähnt werden, bewertete A Heyll das als „off label"-Indikation und sah – angesichts fehlender Phase 3-Daten - keine Möglichkeit für eine positive off-Label-Bewertung. Im Nachgang wies er jedoch darauf hin, dass – da PMBCL aber in die TRANSFORM-Studie eingeschlossen worden waren – Lisocel zunächst „off label" und nach Zulassung mutmaßlich „in label" in der 2. Linie eingesetzt werden könnte.

Eine ausführliche Diskussion entspann sich zum Aspekt der Bridgingtherapie zur Krankheits-/Symptomkontrolle während der Vorbereitungs-/Herstellungszeiten (zu unterscheiden von einer auf die Minimierung der Tumorlast abzielenden Salvagetherapie im eigentlichen Sinn). Während A Heyll sich hierzu eine Rolle von moderat toxischen, auf zielgerichteten Medikamenten beruhenden Regimes wie Pola-(B)R und, wie im Nachgang kommuniziert, in wohl begründeten Ausnahmefällen auch klassische Platin-haltige Chemoimmuntherapien oder VIPOR vorstellen könnte, würden sich die Anwender aufgrund der Vielfältigkeit der möglichen Szenarien eine größere Handlungsfreiheit wünschen, die auch den Einschluss extern anbehandelter Patienten in eine 2L-Strategie umfasst. Wesentliche Argumente sind in den beigefügten Foliensätzen dargelegt.

Die Diskussion soll nach Verfügbarkeit der ASH-Abstracts und interner Abstimmung der Medizinischen Dienste fortgesetzt werden.

Die nächste Gesprächsrunde wurde für den 21.11.2022 verabredet.

Herzliche Grüße

Peter Dreger

Medizinischer Dienst

Kompetenz-Centrum Onkologie

CAR-T-Zellen und Bridging

Diskusion mit DAG-HSZT

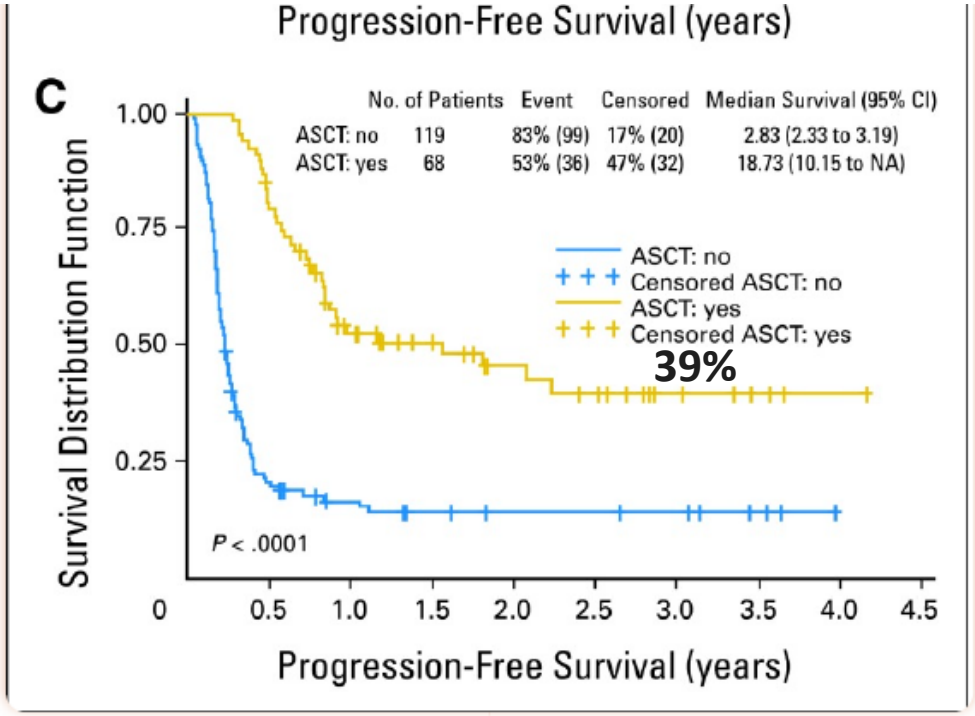
Düsseldorf, 11.11.2021

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

Bridging in 2. Linie beim DLBCL mit Platin-haltiger Salvage-Therapie (R-DHAP, R-ICE, R-GDP)

Kompetenz-Centrum Onkologie

→ Erfahrungen der CORAL-Studie, alle Pat. mit **R**-CHOP vorbehandelt, primär refraktär oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten und CR/PR nach R-DHAP oder R-ICE

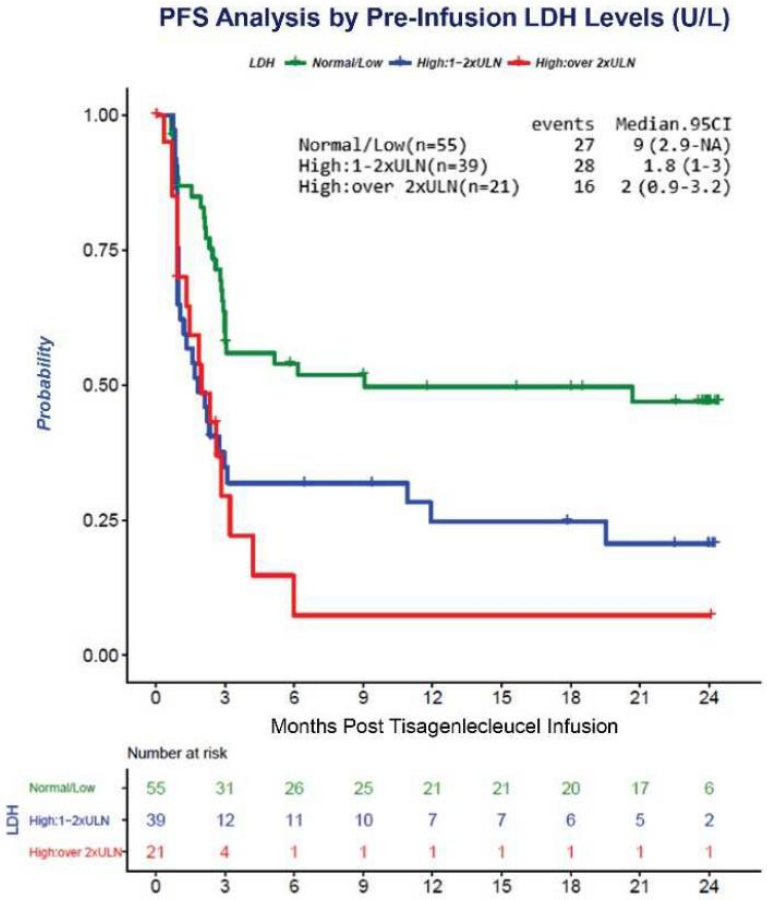


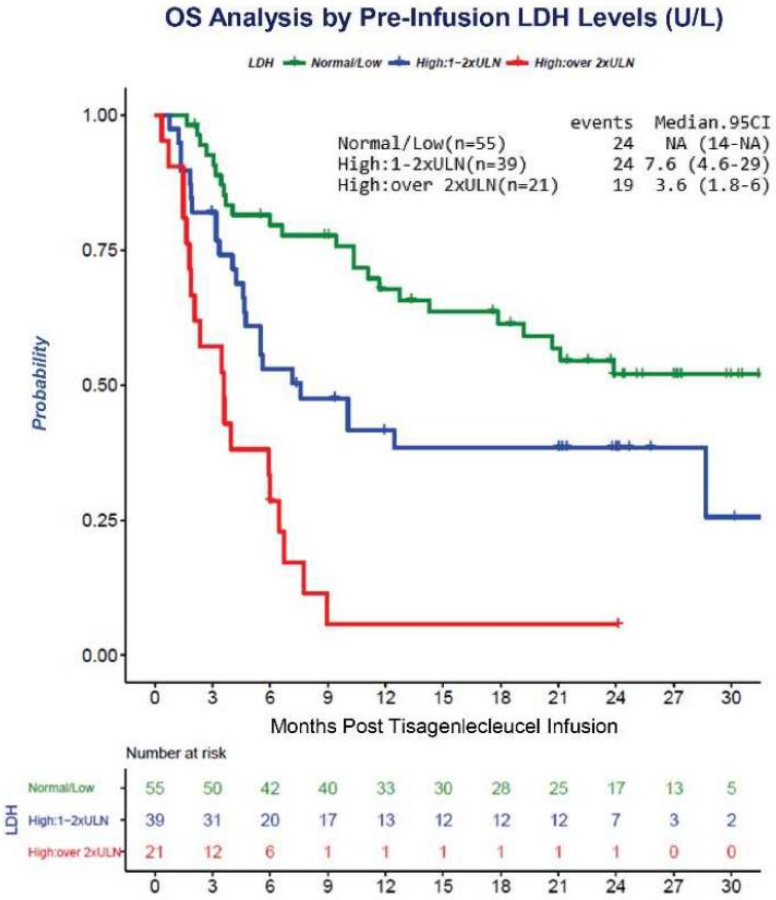
Gisselbrecht C et al., J Clin Oncol. 2010 Sep 20; 28(27): 4184–4190.

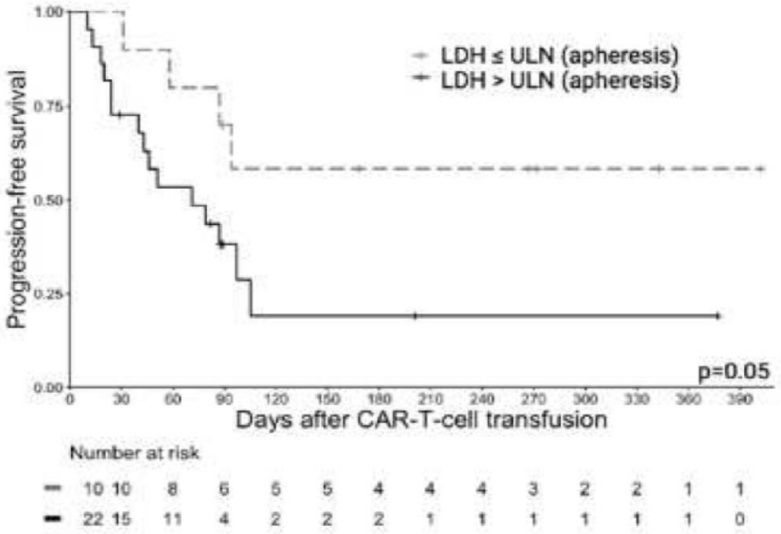
(A) Progression-free survival (PFS) according to prior exposure to rituximab (intent to treat [ITT]). (B) PFS according to time to failure from diagnosis (ITT). (C) PFS of induction ITT population according to autologous stem-cell transplantation (ASCT) or no ASCT in patients with prior rituximab and failure from diagnosis less than 12 months. NA, not available.

Optionen für Pat. mit DLBCL und LDH > 2 x ULN in der 3. Linie

Kompetenz-Centrum Onkologie





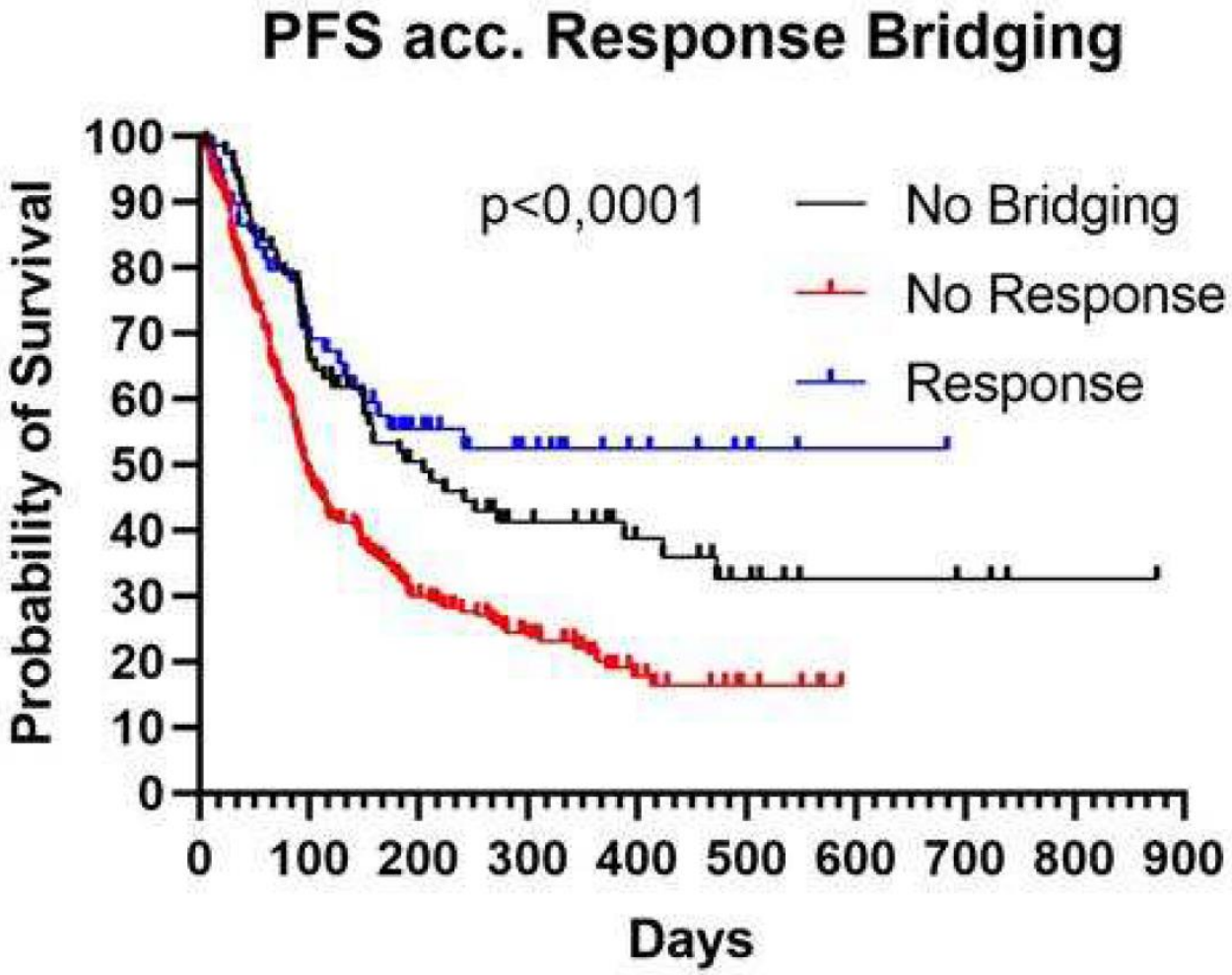


„real world data“,
Buecklein V et al.,
ASH 2020, Abstr. 1227

Westin JR et al., JULIET-trial, ASH 2019, Abstr. 4105

Optionen für Pat. mit DLBCL und LDH > 2 x ULN in der 3. Linie

Kompetenz-Centrum Onkologie



Multivariate Overall Survival			
	HR	p-value	CI 95%
Bridging non-responder (vs. Bridging responder)	2.273	0.003	1.324-3.901
No Bridging (vs. Bridging responder)	1.032	0.925	0.531-2.008
LDH at LD (>N vs. N)	1.439	0.038	1.021-2.028
ECOG (0, 1, 2, 3, 4)	1.357	0.003	1.107-1.663

Bethge WA et al., Abstr. 702, ASH 2021

Bewertungen KC Onkologie zum Bridging

Kompetenz-Centrum Onkologie

- **DLBCL 2. Linie und frühes Therapieversagen unter bzw. nach R-CHOP**
  - Möglichst kein Bridging außer Steroiden
  - Wenn Verzicht auf Bridging nicht möglich, ggf. Polatuzumab + ???? oder VIPOR
    - *Auch bei Ansprechen kein Verweis auf BEAM und autologe SCT, da nicht in klinischer Studie geprüft*
  - Wenn Bridging mit R-DHAP, R-ICE oder R-GDP und CR/PR nach Lugano-Kriterien
    - *Verweis auf BEAM und autologe SCT, da günstige Prognose (PFS nach 3 J. ca. 40%)*
    - *Wenn Rezidiv nach auto SCT bleibt immer noch Option der CAR-T-Zell-Therapie in der 3. Linie*

- **DLBCL in der 3. Linie**
  - Bei LDH > 2 x ULN, keine realistische Option auf Langzeitremission nach CAR-T-Zellen
    - *Einzige Chance für Pat. ist erfolgreiche Bridgingtherapie mit Erreichen einer CR/PR*
    - *Wegen Resistenz auf „klassische“ Salvagetherapie: Polatuzumab + ??? oder VIPOR?*

Kompetenz-Centrum Onkologie

Copyright

- © 2022 MDK Nordrhein

- Bismarckstr. 43, 40210 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.

DAG HSZT

Bridging bei 2L Axicel

- Bridging vs Salvage
- Was tun mit Bridging-Ansprechern?
- Was tun bei Pola-CHP-Refraktärität?
- Was tun bei anbehandelten Patienten?

EMA label extension:
Axicabtagene ciloleucel for 2L LBCL (October 17, 2022)

Yescarta is indicated for the treatment of adult patients with DLBCL and HGBCL that relapses within 12 months from completion of, or is refractory to, first-line chemoimmunotherapy.

…”

DAG HSZT

Bridging vs Salvage (vor CART)

Bridging:

- Therapieziel: Stabilisierung von Patient/Krankheitsaktivität über die Zeit von Indikationsstellung bis CART-Verfügbarkeit)
- Exposition: 1-2 Zyklen ohne Regimewechsel
- Dauer: CART-Verfügbarkeit definiert Zeit bis zur Anwendung (= 5-8 Wochen)

Salvage

- Therapieziel: Tumorlastminimierung zur Optimierung der CART-Wirksamkeit
- Exposition: 2+ Zyklen +/- Regimewechsel
- Dauer: Ansprechen definiert Zeit bis zur Anwendung (6+ Wochen)

DAG HSZT

Argumente pro Bridging (vor Axicel 2L)

Gegenüber klassischem Platin-CIT-Salvage:

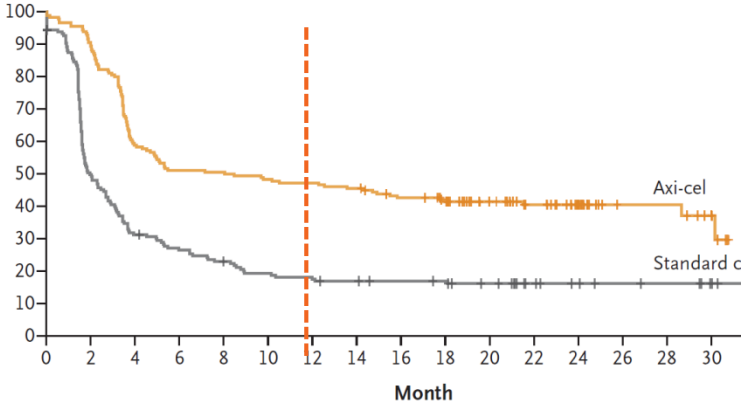
- Geringeres Risiko der Resistenzsteigerung (ORR <30% nach 3x R/O-DHAP in ORCHARRD bei R-CHOP-Versagen innerhalb des ersten Jahres; <20% bei Crump et al bei primär Refraktären)
- Weniger Tox
- BELINDA experience

Gegenüber Verzicht auf Bridging (bei dynamischem bzw. symptomatischem Tu:

- Symptomkontrolle
- Kontrolle bzw. Verringerung von Tumorvolumen und Tumor-assoziierter proinflammatorischer Aktivität
- TRANSFORM experience

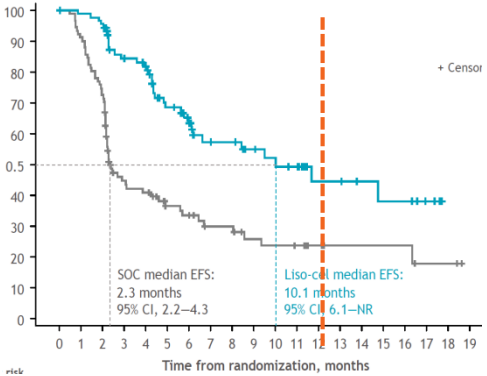
RCTs on CAR Ts vs SOC in 2L LBCL EFS

Axi-cel (ZUMA-7)
NCT 03391466*



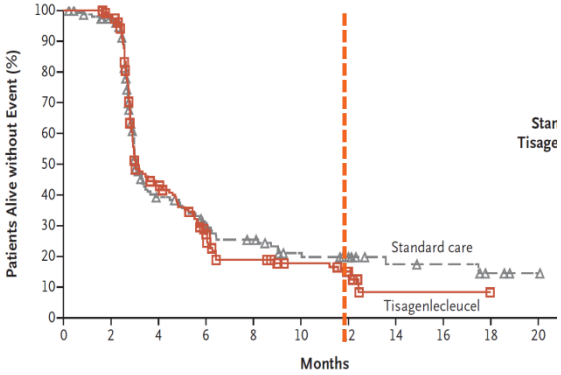
CAR (12mo)	49%
SOC (12mo)	19%
HR (95%CI)	0.40 (0.31-0.51)

Liso-cel (TRANSFORM)
NCT 03575351*



CAR (12mo)	45%
SOC (12mo)	24%
HR (95%CI)	0.35 (0.23-0.53)

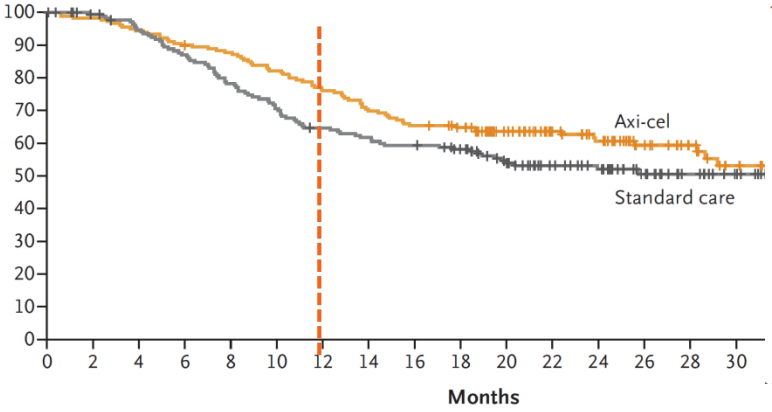
Tisa-cel (BELINDA)
NCT 03570892*

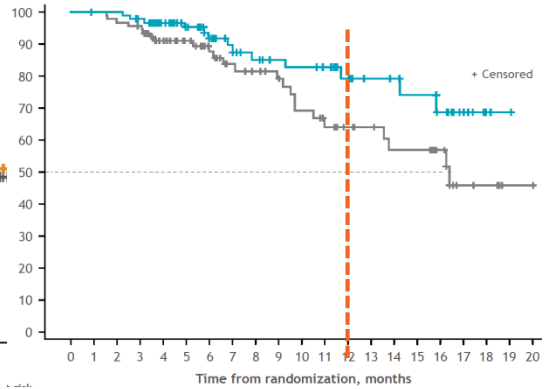


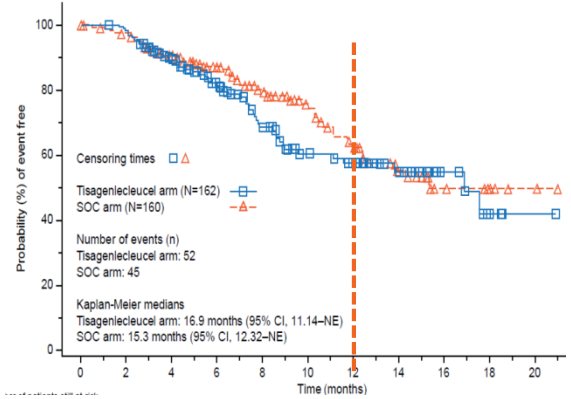
CAR (12mo)	12%
SOC (12mo)	19%
HR (95%CI)	1.07 (0.82-1.40)

RCTs on CAR Ts vs SOC in 2L LBCL OS

Causes of death	Axi-cel (ZUMA-7)		Liso-cel (TRANSFORM)		Tisa-cel (BELINDA)	
	CAR T (N=180)	SOC (N=179)	CAR T (N=92)	SOC (N=92)	CAR T (N=162)	SOC (N=160)
PD	48 (27%)	64 (36%)			43 (27%)	32 (20%)
Other	16 (9%)	14 (8%)			10 (6%)	13 (8%)
Total	64 (36%)	78 (44%)	13 (14%)	24 (26%)	52 (32%)	45 (28%)







CAR (12mo)	77%
SOC (12mo)	65%
HR (95%CI)	0.73 (0.53-1.01)

CAR (12mo)	79%
SOC (12mo)	64%
HR (95%CI)	0.51 (0.26-1.004)

CAR (12mo)	60%
SOC (12mo)	64%
HR (95%CI)	1.24 (0.83-1.25)

DAG HSZT

Wie bridgen?

Ziele

- Vermeiden von Tox und Zytopenie
- Vermeiden von T-Zell-Kompromittierung
- Vermeiden von sequenzieller CD19-Adressierung
- Möglichst gute Wirksamkeit

=> z.B. Pola-R (+ Benda nach LA)

DAG HSZT

Was tun mit sehr guten Bridging-Ansprechern?

<u>Argumente gegen Wechsel auf auto-Konzept</u>

- Datenlage zu Pola-Regimes mit nachfolgender autoHCT dünn
- Organisatorische, kommunikative und ökonomische Herausforderung (die CARTs sind produziert, die SZ müssen es erst noch werden!)
- TRANSFORM experience

DAG HSZT

TRANSFORM:

- Erlaubt waren 0-1 Zyklus einer Platin-basierten CIT => PET-neg bei 20% erreicht

Table S11: **Efficacy outcomes based on IRC assessment for patients by receipt of bridging therapy in the liso-cel group**

	Liso-cel group		
	PET-positive disease after bridging therapy (n=47)*	**PET-negative disease after bridging therapy (n=9)†**	**No bridging therapy (n=34)**
Best overall response			
Complete response	31 (66%)	8 (89%)	22 (65%)
Partial response	9 (19%)	0	8 (24%)
Stable disease	3 (6%)	0	1 (3%)
Progressive disease	2 (4%)	1 (11%)	2 (6%)
Non-evaluable	2 (4%)	0	1 (3%)
EFS, months	8·4 (4·3–NR)	NR (6·1–NR)	11·7 (4·9–NR)
PFS, months	9·5 (4·4–NR)	NR (6·1–NR)	14·8 (6·2–NR)
OS, months	NR (9·3–NR)	NR (NR–NR)	NR (NR–NR)

DAG HSZT

Was tun bei 1L Pola-R-CHP?

⇒VIPOR? VENETOCLAX, IBRUTINIB, PREDNISON, OBINUTUZUMAB, REVLIMID

In 27 pts with aggressive NHL, ORR was 56% with 37% CR

(Lakhotia et al ASH 2020)

DAG HSZT

Was tun bei Anbehandelten (z.B. mit Platin-CIT)?

- Kein Ansprechen => CART-Indikation >2L erreicht
- CR/PR nach 1-2 Zyklen (bei <30% zu erwarten): Vorgehen wie bei Ansprechen auf Pola-BR oder PET-basiert weiter verfahren?
- …

DAG HSZT

Wie verfährt man außerhalb Deutschlands?

Meinungsbild Oktober 2022 nach Indikationserweiterung:

- F (F Morschhauser)
- I (P Corradini)
- NL (MJ Kersten)
- UK (J Gribben)

=> Bridging wird allenthalben zulässige und ggf. notwendige Strategie akzeptiert

- SP (A Sureda): Finanzierung von 2L nicht absehbar…