

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

Stand 31.08.2023

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:
31.08.2023

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 alle 3 bis 6 Monate aktualisiert und auf unserer Homepage veröffentlicht: www.kconkologie.de

Abschnitte, die im Vergleich zur Vorversion vom 10.10.2022 inhaltlich relevant geändert oder ergänzt wurden:

Abschnitt 2.4.3.1

- Ergänzung zur 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasien
- Primäres ZNS-Lymphom
- Richter-Syndrom
- Lymphome bei Immundefizienz/Immundysregulation, hier: HIV-Infektion
- Ergänzung eines Abschnitts zum Marginalzonen-Lymphom

Abschnitt 3.2.2

- Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten

Abschnitt 3.2.3

- Bridgingtherapie
- Bestimmung des Zeitintervalls „innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Chemoimmuntherapie“ und Empfehlung für Pat. bei denen dieses Intervall etwas länger ist.

Abschnitt 3.3.1

- Ergänzung zur TRIANGLE-Studie und Konsequenzen für nachfolgende CAR-T-Zell-Behandlungen

Abschnitt 3.4.2

- Untergruppenanalyse zu triple refraktären Pat. in der CARTITUDE-4-Studie
- Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten

Abschnitt 5

- Sekundärer ZNS-Befall

Abschnitt 9

- Notwendige Unterlagen für den Medizinischen Dienst: Überarbeitung der Liste

Mit freundlichen Grüßen aus Düsseldorf



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

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung und „unaufschiebbare Leistungen“	5
2	Prüfung der Grundvoraussetzungen für eine CAR-T-Zell-Behandlung durch den Medizinischen Dienst	5
2.1	Zuständigkeit des Medizinischen Dienstes	5
2.2	RMP-Qualifikation	5
2.3	Strukturmerkmale entsprechend den Anforderung des G-BA	6
2.4	Zulassungskonforme Anwendung	7
2.4.1	Aktuell zugelassene CAR-T-Präparate (Stand 15.08.2023)	7
2.4.2	ALL (akute lymphatische Leukämie)	8
2.4.3	Großzellige B-Zell-Lymphome (meist DLBCL)	8
2.4.4	Mantelzell-Lymphom (MCL)	17
2.4.5	Multiples Myelom	18
2.4.6	Follikuläres Lymphom (FL)	19
2.5	Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz (an den Hochschulkliniken meist als „Leukämie- und Lymphomboard“ bezeichnet)	19
3	Medizinische Bewertung bei einzelnen Indikationen	21
3.1	ALL (akute B-lymphatische Leukämie)	21
3.1.1	Relevante Prognosefaktoren	21
3.1.2	Rezidierte/Refraktäre ALL bei Kindern (bis 17 Jahren)	23
3.1.3	ALL bei Erwachsenen mit Rezidiv nach allogener SCT	25
3.1.4	ALL bei erwachsenen Patienten ohne Vorbehandlung mit allogener SCT	27
3.1.5	Notwendigkeit der Konsolidierung mit allogener SCT nach CAR-T-Zell-Therapie wegen ALL (alle Altersgruppen)	28
3.2	Großzelliges B-Zell-Lymphom	29
3.2.2	Zulassungskonforme Anwendung ab der 3. Therapielinie, LDH, Bridgingtherapie, Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten	29
3.2.3	Gabe von Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel in der Zweitlinie nach Versagen von R-CHO(E)P oder frühem Rezidiv	33
3.2.4	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	36
3.2.5	Allogene Stammzelltransplantation als Alternative	37
3.3	Mantelzell-Lymphom (MCL)	38
3.3.1	Bridgingtherapie	38
3.3.2	Autologe und allogene SCT als Alternativen	40
3.4	Multiples Myelom (MM)	41
3.4.1	Prognosefaktoren, CAR-T-Zell-Zahl, R-ISS-Stadium, Bridgingtherapie	41
3.4.2	Autologe und allogene SCT als Alternativen	46
3.5	Follikuläres Lymphom (FL)	47
3.5.1	Prognosefaktoren und Bridgingtherapie	47
3.5.2	Autologe Stammzelltransplantation (SCT)	47
3.5.3	Allogene Stammzelltransplantation (SCT)	49
4	CAR-T-Gabe bei Rezidiv nach allogener SCT	50

5	Bedeutung eines sekundären ZNS-Befalls und eines anderen extramedullären Befalls	51
6	Eignung der Patientin oder des Patienten für eine CAR-T-Therapie	53
6.1	Ein- und Ausschlusskriterien in den Zulassungsstudien	53
6.2	Klinischer Zustand und Funktion von Herz, Lunge und ZNS	55
6.3	Blutbildwerte	57
6.4	Nierenfunktion	57
6.5	Leberfunktion, Gerinnung	59
6.6	Ausschluss von Infektionen	59
6.7	Einschluss in klinische Studie bei reduziertem AZ und/oder relevanter Komorbidität	60
7	Aufklärung für CAR-T-Zell-Behandlungen	60
8	Wiederholung der Behandlung mit CAR-T	61
9	Notwendige Unterlagen für den Medizinischen Dienst	63
10	Erstellung des Gutachtens und sozialmedizinische Empfehlung an die GKV	65

Abkürzungsverzeichnis

Axigel = Axicabtagen ciloleucel

Brexucel = Brexucabtagen autoleucel

Ciltacel = Ciltacabtagen autoleucel

EFS = („event free survival“) ereignisfreies Überleben

Idecel = Idecabtagen vicleucel

Lisocel = Lisocabtagen maraleucel

OS = („overall survival“) Gesamtüberleben

Pat.= Patientinnen und Patienten

PFS = („progression free survival“) Progressionsfreies Überleben

r-r = rezidiert - refraktär

SCT = Stammzelltransplantation

Tisacel = Tisagenlecleucel

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. Auf 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.

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.

¹ Vereinbarung über „Spezialpräparate“ mit der SEG 6

2.3 Strukturmerkmale entsprechend den Anforderung 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-QK-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 <https://www.g-ba.de/richtlinien/122/>

2.4 Zulassungskonforme Anwendung

2.4.1 Aktuell zugelassene CAR-T-Präparate (Stand 15.08.2023)

CAR-T-Präparat	Handelsname	Zugelassenes Anwendungsgebiet
Axicabtagen ciloleucel „Axixel“	Yescarta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rezidiertes / refraktäres DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien 2. Rezidiertes / refraktäres FL nach 3 oder mehr Linien systemischer Therapie 3. DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist
Brexucabtagen autoleucel „Brexucel“	Tecartus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rezidiertes / refraktäres MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen 2. Rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL bei Erwachsenen im Alter von 26 Jahren oder darüber
Ciltacabtagen autoleucel „Ciltacel“	Carvykti	Rezidiertes / refraktäres MM nach mindestens 3 Therapien, die einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper enthalten haben und mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie
Idecabtagen vicleucel „Idecel“	Abecma	Rezidiertes / refraktäres MM nach mindestens 3 Therapien, die einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper enthalten haben und mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie
Lisocabtagen maraleucel „Lisocel“	Breyanzi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Refraktäres / rezidiertes DLBCL, HGBL, PMBCL und FL Grad 3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie 2. DLBCL, PMBCL und FL 3B, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.
Tisagenleleucel „Tisacel“	Kymriah	<ol style="list-style-type: none"> 1. Refraktäre oder rezidierte B-Zell-ALL mit Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv bis zum Alter von 25 Jahren 2. Rezidiertes / refraktäres DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie 3. Rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Altersbeschränkungen: Bis auf Tisagenleleucel 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

2.4.2 ALL (akute lymphatische Leukämie)

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 Tisacel 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 Tisacel 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.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Brexucel ist etwas weiter gefasst. Gefordert wird eine refraktäre (wie bei Tisacel) 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 Brexucel 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 Tisacel 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 Brexucel dem zugelassenen Anwendungsgebiet, obwohl Pat. mit diesem Merkmal nicht in die Zulassungsstudie eingeschlossen worden waren.

2.4.3 Großzellige B-Zell-Lymphome (meist DLBCL)

2.4.3.1 Histopathologische Diagnose

Die Frage der zulassungskonformen Anwendung ist im Hinblick auf die Unterformen des großzelligen B-Zell-Lymphoms entsprechend der WHO-Klassifikation von 2016³ 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 (Tisacel und Axicel) 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

³ 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)

5. Ausgabe der WHO-Klassifikation für lymphatische Neoplasien vor.⁴ 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“).

Folgende Unterformen laut WHO sind von der Zulassung umfasst:

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.

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 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.⁵ 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*“ 2022 umbenannt in „*DLBCL / HBCL 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 entspricht.

d. 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

⁴ 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>

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>

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.

e. Außerdem verweist das PEI auf die Leitlinie der DGHO zum DLBCL (Version November 2018)⁶ 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*

Nicht von der Zulassung umfasst sind:

a) Primäres DLBCL 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 wird⁷. 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.⁸ 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 Tisacel (63%), mit Axicel 7% und der Rest mit Studien-

⁶ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/version-08042021T144707/@@guideline/html/index.html>

⁷ Alaggio 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)

⁸ <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/icd-10-gm/vorschlaege/vorschlaege2012/070-primarercerebraleslymphom-kiefer.pdf>

Präparaten, behandelt worden waren.⁹ 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.

Auf dem IMCL-Kongress 2023 (Abstract No. 016) wurde von Choquet S et al. eine retrospektive Auswertung französischer Registerdaten zur CAR-T-Zell-Therapie von 25 Pat. mit PCNSL vorgestellt, die nach 3 Therapielinien Vorbehandlung im Median (n=14 mit autologer SCT) mit CAR-T-Zellen behandelt worden waren (n=16 Tisacel, n=9 Axicel). Vor CAR-T-Zell-Gabe waren 13 Pat. nach Bridgingtherapie in CR oder PR. Die CR-Rate lag im Gesamtkollektiv bei 56% (bei Tisacel 44%, bei Axicel 78%), bei Pat. mit vorheriger CR/PR bei 64%. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 14,2 Monaten betrug das PFS nach einem Jahr 41% mit einem klaren Plateau.

Nach Mitteilung der DAG-HSZT ist eine CAR-T-Zell-Studie der GLA zum PCNSL mit einem Eigenprodukt des UK Heidelberg in Planung, nachdem Anfragen an die Hersteller ergaben, dass diese an einer solchen Studie derzeit nicht interessiert sind. 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 die GLA-Studie zur CAR-T-Zell-Therapie des PCNSL aktiv ist, empfehlen wir auf Studienteilnahme zu verweisen (Studienteilnahme geht vor Heilversuch!). Da das CAR-T-Zell-Produkt am UK Heidelberg hergestellt wird, wird die Klinik die Zahlung der Eigenkosten bei der GKV beantragen. Wir empfehlen der GKV mitzuteilen, dass sich die Kosten deutlich unter denen der kommerziell verfügbaren Präparate bewegt und andernfalls ein Heilversuch mit kommerziell verfügbaren CAR-T-Zell-Präparaten empfohlen werden müsste. (Zum sekundären ZNS-Befall siehe Abschnitt 5.)

b) 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).¹⁰ 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.

⁹ 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

¹⁰ 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**)

Die besten Daten zur CAR-T-Zell-Therapie beim Burkitt-Lymphom wurden von Wu J et al. publiziert.¹¹ 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.

c) Richter-Syndrom (auch Richter-Transformation genannt)

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 sich um eine andere Erkrankung handelt, sofern es sich nicht um einen der selteneren Fälle eines de-novo DLBCL bei klonal unabhängiger CLL handelt.¹² Die Prognose ist erheblich ungünstiger als bei DLBCL, NOS, und die Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt. Das Richter-Syndrom wird in der Fachinformation unter dem zugelassenen Anwendungsgebiet nicht genannt. In den Zulassungsstudien von Axicel und Tisacel 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).

Die Erkenntnisse zur CAR-T-Behandlung des Richter-Syndroms sind unverändert noch sehr begrenzt. Auf dem ASH-Kongress 2020 wurden von Benjamini O et al. (Abstract No. 545) die Daten von 8 Pat. mit refraktärem Richter-Syndrom vorgestellt, die im Rahmen einer klinischen Studie mit einem CD19-gerichteten CAR-T-Zell-Präparat behandelt worden waren. Die mediane Nachbeobachtung betrug 6, die maximale Nachbeobachtung 10 Monate. Zum Auswertungszeitpunkt lebten noch 5 der 8 Pat. in anhaltender CR für 4 bis 10 Monate, davon 2 nach anschließender allogener SCT.

Von Kittai AS et al. wurde 2020 eine retrospektive Analyse von 9 Pat. (medianes Alter 64 Jahre, Streubereich 40 – 77 Jahre) veröffentlicht, die wegen eines Richtersyndroms mit Axicel behandelt worden waren¹³. Bei einer medianen Nachbeobachtung von nur 6 Monaten war ein Pat. verstorben, 1 war erneut progredient nach ca. 6 Monaten, die anderen 7 befinden sich in anhaltender CR oder PR, davon 1 nach allogener SCT

Bensaber H et al. veröffentlichten auf dem ASH-Kongress 2022 (Abstract No. 627)¹⁴ eine Auswertung des CAR-T-Zell-Registers der französischen Lymphomstudiengruppe (LYSA) zu 12 Pat., die wegen eines Richter-Syndroms mit einem kommerziellen CD19-gerichteten CAR-T-Zell-Präparat (Axicel oder Tisacel) behandelt worden waren. 42% erreichten eine CR. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 1,6 Monaten lebten

¹¹ 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**)

¹² 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**)

¹³ 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**)

¹⁴ *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 3803–3804, <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158807>

noch 8 der 12 Pat.. 2 waren am CRS und 2 am Progress verstorben. Es fehlen Angaben zur Dauer der Remission, zum PFS und zum OS, was auf die sehr kurze Nachbeobachtung zurückzuführen sein dürfte.

In der ersten Breyanzi-Zulassungsstudie TRANSCEND¹⁵ 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.

Für die anderen für das DLBCL zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate gehen wir ebenfalls von einer fehlenden Zulassung für das Richter-Syndrom aus, da Pat. mit dieser Erkrankung nicht in die Zulassungsstudien eingeschlossen worden waren und das Richter-Syndrom als Entität ebenfalls nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet genannt wird.

Zusammenfassend sind die Daten zur Therapie mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen beim Richter-Syndrom begrenzt, die zudem eher ungünstige Behandlungsergebnisse anzeigen. Eine Grundlage für eine positive sozialmedizinische Empfehlung für Heilversuche mit CAR-T-Zellen besteht nicht. Entsprechende Behandlungen sollten auf klinischer Studien begrenzt bleiben.

Die einzige potenziell kurative Behandlung für Pat. mit Richtersyndrom ist allogene SCT, die in allen anerkannten Leitlinien empfohlen wird (z. B. AWMF-Leitlinie zur CLL, Langversion 1.0, März 2018, Abschnitt 8.3.1, AWMF-Registernummer 018-032OL). Geeignete Pat. sind auf diese Behandlung zu verweisen.

d) 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 hat deshalb für PTLD eine eigene Klassifikation veröffentlicht. Eine Unterform des PTLD ist das monomorphe PTLD, der dann auch die Formen zugerechnet werden, die morphologisch einem DLBCL entsprechen (DeStefano CB et al., 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.¹⁶

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.¹⁷

Diese Daten sind ein deutlicher Hinweis, dass die Prognose auch nach CAR-T-Zell-Therapie wesentlich ungünstiger ist als bei primären DLBCL, so dass diese Behandlung auf klinische Studien beschränkt bleiben muss.

¹⁵ 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**)

¹⁶ <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/role-of-car-t-cell-therapy-in-post-transplant-lymphoproliferative-disorder/>

¹⁷ 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

e) Lymphome bei Immundefizienz / Immundysregulation (Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation)

Dazu werden u. a. auch Lymphome gezählt, die im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion auftreten. Bei allen Zulassungsstudien für CAR-T-Zell-Präparate war eine HIV-Infektion ein Ausschlusskriterium. In den Fachinformationen wird darauf hingewiesen, dass keine oder nur wenige Daten zur CAR-T-Zell-Therapie bei Pat. mit HIV-Infektion vorliegen und vor Leukapherese eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden muss. Da diese Pat. häufig nicht ausreichend CD4+ T-Zellen aufweisen, besteht bereits eine Immunsuppression, so dass fraglich ist, ob die HIV-Infektion noch zu kontrollieren ist und das Risiko für letale Infektionen noch akzeptabel ist, wenn nach CAR-T-Zell-Gabe eine B-Zell-Aplasie hinzukommt und damit ein kombinierter Immundefekt entsteht. Der Ausschluss dieser Pat. aus den Zulassungsstudien ist deshalb nachvollziehbar.

Es gibt bislang nur wenige klinische Daten zur CAR-T-Zell-Therapie bei Pat. mit HIV-Infektion. Ein Pat. erhielt Axicel wegen eines r-r DLBCL. Zum Zeitpunkt der Behandlung war die Viruslast negativ.¹⁸ 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 / μ l abgefallen. Abramson JS et al berichteten über 2 Kasuistiken mit Gabe von CD19-CAR-T-Zell-Gabe bei DLBCL und HIV-Infektion.¹⁹ 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/ μ l. Wie sich die Viruslast und die CD4+ T-Zellen entwickelten wurde zum 2. Fall nicht angegeben. Eine weitere Kasuistik betraf einen Pat., der Axicel zur Behandlung eines rezidierten DLBCL erhalten hatte.²⁰ Nachdem zunächst eine PR erreicht worden war, entwickelte sich nach 2 Monaten ein neues Rezidiv. Der Nadir der CD4+ Zellen lag bei 74/ μ l und erholte sich nach 6 Monaten auf 170/ μ l.

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 Axicel behandelt worden und 19 hatten ein DLBCL.²¹ 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..²² 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 Axicel 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

¹⁸ 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**)

¹⁹ 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**)

²⁰ 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**)

²¹ 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

²² Hattenhauer ST et al.: Enabeling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients – a call for action. *HIV Med* 2023; 1-8, DOI: 10.1111/hiv.13514

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 Lymphom²³. 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.²⁴ Demnach sind pro Jahr mehrere hundert Pat. mit HIV-assoziierten Lymphomen zu erwarten. DLBCL und Burkitt sind die beiden häufigsten Unterformen.²⁵ Ein HIV-assoziiertes DLBCL gehört somit zu den häufigeren Lymphomen. Die Datenlage hat sich nach Zulassung der CAR-T-Zell-Präparate nicht entscheidend verbessert. Nutzen und Risiken dieser Behandlung sind unverändert nicht abzuschätzen. 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. Eine positive sozialmedizinische Empfehlung für eine CAR-T-Zell-Therapie von Pat. mit HIV-Infektion im Rahmen der GKV-finanzierten Versorgung ist nicht zu begründen.

f) Marginal-Zonen-Lymphom (MZL)

In die ZUMA-5-Studie, die der Zulassung von Axicel für das folliculäre Lymphom zugrunde lag, wurden auch 24 Pat. mit MZL eingeschlossen.²⁶ Der EMA lagen diese Daten vor, wie das Gutachten zur Zulassung von Axicel für das folliculäre Lymphom belegt (EMA/622447/2022). Dennoch wurde von der EMA Axicel nur für das folliculäre Lymphom zugelassen. Die Auswertung zeigt, dass das PFS bei Pat. mit MZL schlechter ist als bei solchen mit folliculärem Lymphom. Nach 18 Monaten lag das PFS bei ca. 40% und nur 3 Pat. hatten zu diesem Zeitpunkt noch rezidivfrei überlebt. Allerdings hatte das PFS keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Nach 2 Jahren lebten noch ca. 80% aller Pat. mit folliculärem Lymphom und MZL, obwohl 67% der Pat. mit MZL mit mehr als 3 Therapielinien vorbehandelt waren. Das zeigt, dass Pat. mit mehrfach rezidiviertem MZL dennoch eine relativ günstige Prognose haben und es bislang keinen Hinweis darauf gibt, dass durch CAR-T-Zellen dauerhafte Remissionen erreicht werden können oder die Behandlung mit CAR-T-Zellen mit einer Verlängerung der Überlebenszeit verbunden ist. 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%.²⁷

In die TRANSCEND NHL001 Studie zu Lisocel waren auch 10 Pat. mit transformierten MZL eingeschlossen. Davon erreichten nach Gabe von Lisocel 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, hat die Angabe einer „dauerhaften“ CR allerdings keine große Bedeutung.

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 fortgeschrittenen MZL verbessern kann, so dass sich eine Grundlage für eine positive sozialmedizinische Empfehlung für Heilversuche nicht ergibt und diese Behandlung zunächst in klinischen Studien geprüft werden sollte.

2.4.3.2 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

²³ <https://www.uptodate.com/contents/hiv-related-lymphomas-epidemiology-risk-factors-and-pathobiology>

²⁴ <https://www.aidshilfe.de/hiv-statistik-deutschland-weltweit>

²⁵ 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**)

²⁶ 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/S1473-2045(21)00591-X) (PMID: **34895487**)

²⁷ 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

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 Vortherapien aufweisen.

2.4.3.3 Abgrenzung der Therapielinien

In den Fachinformationen für Kymriah®, Yescarta® und Breyanzi® ist die Zulassung beim großzelligen B-Zell-Lymphom eingegrenzt auf ein „rezidiertes 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.

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 und deren Wiederholung medizinisch nicht sinnvoll ist. Beispiel: Erhält eine Pat. oder ein Pat. wegen eines folliculären Lymphoms R-CHOP und ist das Lymphom unter R-CHOP oder innerhalb von 24 Monaten nach Abschluss von R-CHOP progredient und wird nach Progress der Übergang in ein DLBCL festgestellt, würden wir empfehlen R-CHOP mitzuzählen. Es handelt sich um ein Standardprotokoll für die Therapie des DLBCL und eine Wiederholung von R-CHOP ist bei einem darauf refraktären Lymphom oder einem frühen Rezidiv nicht sinnvoll. Anders wäre die Situation z. B. zu bewerten, wenn die Pat. mit R-Bendamustin vorbehandelt ist. Dies ist keine anerkannte Standardtherapie für das DLBCL und kann deshalb nicht mitgezählt werden.

2.4.3.4 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 Tumor-

masse 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 verbessert²⁸, wäre dieses Vorgehen nach medizinischer Bewertung absolut kontraproduktiv. Wir gehen davon aus, 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.

2.4.4 Mantelzell-Lymphom (MCL)

Einzig zugelassenes CAR-T-Präparat ist Brexucabtagen autoleucel. 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*“²⁹ (Die BTK-Inhibitorthherapie musste nicht die letzte Therapielinie vor dem Studieneinschluss sein und die Lymphomerkkrankung musste nicht refraktär auf die BTK-Inhibitorthherapie sein).

Problematisch ist nach Erfahrungen des KC Onkologie, dass viele Pat. mit MCL vorher nicht angemessen behandelt worden sind, wenn der Antrag auf Leistung für CAR-T an die GKV gerichtet wird. 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 vorzugsweise für Pat. in Betracht, die für R-CHOP nicht geeignet sind, was aber ihre Qualifikation für eine CAR-T-Therapie ebenfalls infrage stellen würde. Zudem ist Bendamustin mit einem erhöhten Risiko für eine lang andauernde Lymphozytopenie verbunden (siehe u. a. Fachinformation), so dass es auch deshalb kein besonders gut geeignetes Medikament bei geplanter CAR-T-Zell-Gabe ist. Tatsächlich gibt es inzwischen retrospektive Studien, die eine Vorbehandlung mit Bendamustin vor CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie beim DLBCL als ungünstigen Prognosefaktor beschreiben, besonders wenn Bendamustin innerhalb von 9 Monaten vor Leukapherese verabreicht wurde.³⁰ Da ein frühes Rezidiv beim MCL niemals ausgeschlossen werden kann, bleibt unverständlich, weshalb angesichts fehlender Zulassung und ungünstiger Datenlage für R-CHOP geeignete Pat. dennoch mit R-Bendamustin behandelt werden. Fraglich bleibt auch, ob die Pat. im Hinblick auf den möglichen ungünstigen Einfluss auf eine nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie adäquat aufgeklärt werden. Bei jüngeren Pat. besteht die Standardtherapie in der Erstlinie, auch nach der DGHO-Leitlinie, aus einer Induktion mit R-CHOP und R-DHAP im Wechsel gefolgt von Hochdosischemotherapie mit BEAM und autologer SCT (zur TRIANGLE-Studie siehe Abschnitt 3.3). Bei Pat. mit MCL und Resistenz gegenüber Ibrutinib gibt es keine gesicherten Daten zur anschließenden Gabe von R-CHOP, R-DHAP oder autologer SCT. Es ist deshalb problematisch darauf zu verweisen, nicht verabreichte Standardtherapien „nachzuholen“. Letztendlich wird man also trotz der geschilderten Mängel auch R-Bendamustin als Systemtherapie entsprechend der Zulassung von Brexucel akzeptieren.

Zur Definition der Therapielinien und zur Bedeutung des Ansprechens auf Bridgingtherapie im Hinblick auf eine zulassungskonforme Anwendung gilt dasselbe wie beim DLBCL (2.4.3.3 und 2.4.3.4).

²⁸ <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/3822/482579>

²⁹ 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**)

³⁰ Iacoboni G 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. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 1592–1594, <https://doi.org/10.1182/blood-2022-169783>

2.4.5 Multiples Myelom

2.4.5.1 Laut Zulassung geforderte Vorbehandlung

Laut Zulassung müssen als Vorbehandlung „*mindestens 3 Therapien, die einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper enthalten haben*“ eingesetzt worden sein. Bedeutet dies, dass diese Medikamente in der Vorbehandlung mindestens einmal verabreicht worden sein müssen oder dass eine Resistenz gegen diese Medikamente vorgelegen haben muss, also ein Progress unter bzw. fehlendes Ansprechen auf diese 3 Substanzklassen? Laut Vollpublikation der Zulassungsstudien von Idecabtagen vicleucel waren 84% und von Ciltacabtagen autoleucel 88% der Pat. triplerefraktär, was bedeutet, dass das Myelom refraktär auf einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen CD38-Antikörper war.³¹ Ein geringer Anteil (16% bzw. 14%) war aber nicht triplerefraktär und auch den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie lässt sich nicht entnehmen, dass eine Refraktärität auf alle drei Substanzklassen vorgelegen haben muss. Wenn also z. B. Bortezomib in der Erstlinientherapie zur Induktion verabreicht wurde, würde dies für die Bedingung einer Vorbehandlung mit einem Proteasom-inhibitor ausreichen. Es sollte aber 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 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.

Zur Definition der Therapielinien und zur Bedeutung des Ansprechens auf Bridgingtherapie im Hinblick auf eine zulassungskonforme Anwendung gilt dasselbe wie beim DLBCL (2.4.3.3 und 2.4.3.4).

2.4.5.2 Plasmazellleukämie

Eine primäre Plasmazell-Leukämie liegt vor, wenn 5% aller kernhaltigen Zellen im Blutaussstrich Plasmazellen sind.³² Bei einer sekundären Plasmazell-Leukämie 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.³³ Plasmazell-Leukämie war ein Ausschlusskriterium in den Zulassungsstudien beider zugelassener CAR-T-Zell-Präparate (Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel). Die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde bezog sich also nicht auf Pat. mit dieser Form einer malignen Plasmazellerkrankung. Plasmazell-Leukämie wird mit einem eigenen ICD-10-Kode verschlüsselt (C90.1) und wird in der Fachinformation nicht im zugelassenen Anwendungsbiet genannt. Damit liegt ein zulassungsüberschreitender Medikamenteneinsatz vor, wenn die zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate bei Pat. mit einer Plasmazell-Leukämie eingesetzt werden. Die Erkenntnislage ist aktuell noch extrem limitiert und beschränkt

³¹ 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**)

³² 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>

³³ 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**)

sich auf Einzelfallberichte (Kasuistiken oder Studien in die einzelne Pat. mit Plasmazell-Leukämie eingeschlossen worden waren), vorwiegend aus China.³⁴ Uns ist kein Einzelfall bekannt, bei dem eine Remission von wenigstens einem Jahr nach CAR-T-Zell-Gabe beschrieben wurde. Es ist deshalb auf Teilnahme an klinischen Studien zu verweisen.

2.4.6 Follikuläres Lymphom (FL)

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
- Lisocabtagen maraleucel: FL Grad 3B, refraktär / rezidiert nach 2 oder mehr Linien systemischer Therapie.

Die "niedrigste" Schwelle für eine zulassungskonforme Anwendung von CAR-T-Zellen bieten demnach Tisacel oder Lisocel (nur für Grad 3B zugelassen!), da hier Refraktärität auf bzw. Rezidiv nach "nur" 2 Linien einer systemischen Therapie gefordert werden, während es bei Axicel 3 sein müssen. Im Gegensatz zum Mantelzell-Lymphom ist die Gleichwertigkeit von R-CHOP und R-Bendamustin im Hinblick auf die Überlebensraten bei unterschiedlichen Toxizitätsprofilen gesichert, so dass die „gleichwertige“ Empfehlung beider Protokolle (Nr. 7.5) in der AWMF-S3-Leitlinie³⁵ nach medizinischer Bewertung sachgerecht ist, auch wenn Bendamustin auch beim follikulären Lymphom für die Erstlinientherapie nicht und für das Rezidiv nur eingeschränkt zugelassen ist.

Lisocabtagen maraleucel ist nur zugelassen für die seltene Unterform des FL Grad 3B bei Refraktärität auf bzw. Rezidiv nach 2 Therapielinien. Bei den beiden anderen für FL zugelassenen CAR-T gilt diese Einschränkung nicht, so dass sie bei den histologischen Graden, 1, 2, 3A und 3B zulassungskonform verabreicht werden können.

Besteht ein vollständiger oder teilweiser Übergang des FL in ein DLBCL, gelten die Zulassungskriterien für DLBCL (siehe Abschnitt 2.4.3).

2.5 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 festgelegt³⁶.

Voraussetzung für eine Behandlung mit CAR-T-Zellen bei Lymphomen und Myelomen 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

³⁴ 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.

³⁵ <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-033OL.html>

³⁶ <https://www.g-ba.de/beschluesse/5121/>

- Begründung weshalb CAR-T-Zellen im Vergleich zu anderen, in Betracht kommenden Therapiealternativen wie z. B. autologe oder allogene SCT bevorzugt empfohlen wird.

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.
- 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“, nach unserer Bewertung ist Beteiligung der Pathologie bei Lymphomen geboten, wenn eine Referenzpathologie nicht vorliegt, nicht hingegen bei Myelomen und der ALL)

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

3 Medizinische Bewertung bei einzelnen Indikationen

3.1 ALL (akute B-lymphatische Leukämie)

3.1.1 Relevante Prognosefaktoren

Zwei 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 rezidivierender / 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).³⁷

Die ZUMA-3-Studie zu Brexucabtagen autoleucel (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%).³⁸ 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.³⁹ Dabei zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen CR-Rate bzw. Überlebensraten und medullärem Blastenanteil vor CAR-T-Gabe (Blastenanteil im Knochenmark >25% bis ≤50%, >50% bis ≤ 75% und > 75%, CR/CRi-Rate 83%, 86% bzw. 57%, 2-Jahres-Überlebensrate 58%, 55% bzw. 37%). Bei einem medullären Blastenanteil > 75% ist Brexucabtagen autoleucel 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).⁴⁰

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. 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).⁴¹

³⁷ 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**)

³⁸ 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**)

³⁹ https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7010

⁴⁰ 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**)

⁴¹ 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-

Eine Auswertung von 81 Pat. mit r-r ALL im Alter bis zu 25 Jahren, die an deutschen Kliniken mit Tisagenlecleucel behandelt worden waren, bestätigte ebenfalls den prognostischen Stellenwert der Tumorlast.⁴² 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. $p<0,001$).⁴³

Auch bei Kindern und Jugendlichen ist die Tumorlast ein signifikanter Prognosefaktor. In einer Auswertung von Myers RM et al. betrug bei einem medullären Blastenanteil < 5% das ereignisfreie Überleben nach CAR-T-Zell-Gabe bei rezidivierender oder refraktärer ALL nach 5 Jahren ca. 60% im Vergleich zu ca. 20% bei einem höheren Blastenanteil ($p<0,0001$).⁴⁴ 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.⁴⁵

Nachdem viele Untersuchungen übereinstimmend ergeben hatten, dass eine Vorbehandlung mit dem CD19-gerichteten bispezifischen Antikörper Blinatumomab prognostisch ungünstig war, konnten Myers RM et al zeigen, dass ein ungünstiger prognostischer Einfluss einer Vorbehandlung mit Blinatumomab nur dann besteht, wenn unter Blinatumomab eine CR nicht erreicht wurde.⁴⁶ 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-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, sind bei Erwachsenen aber sicher nicht günstiger.

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**)

⁴² 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**)

⁴³

⁴⁴ 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**)

⁴⁵ 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

⁴⁶ 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**)

3.1.2 Rezidierte/Refraktäre ALL bei Kindern (bis 17 Jahren)

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).⁴⁷ 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 ist eine CAR-T-Zell-Therapie im hämatologischen Rezidiv (Blastenanteil im Knochenmark > 5%) aussichtslos, so dass diese Behandlung als medizinisch nicht notwendig und unwirtschaftlich zu bewerten ist (siehe 3.1.1).

Laut Zulassung könnte Tisagenlecleucel 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-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.⁴⁸ Oben zitierte Publikation von Bader P et al. zu den pädiatrischen „real world data“ zu Tisagenlecleucel 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 Tumormasse (Blastenanteil im Knochenmark > 5%) ist zweifelhaft, ob eine Therapie mit Tisagenlecleucel medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist. In der Fachinformation von Tisagenlecleucel 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.⁴⁹ Daraus ergibt sich, dass bei Verfehlen einer molekularen Remission oder einem MRD-Rezidiv nach

⁴⁷ 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**)

⁴⁸ 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**)

⁴⁹ 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**)

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.⁵⁰ Der Verlust des kompletten Spender-Chimärismus bzw. ein zunehmender gemischter Chimärismus oder ein MRD-Rezidiv sind gesicherte ungünstige Prognosefaktoren und wenn in dem Rettinger-Kollektiv dennoch eine vergleichbare Prognose durch DLI wie bei Pat. mit kompletten Spenderchimärismus und anhaltender molekularer 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 Tisagenlecleucel 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 Tisagenlecleucel zu geben, da der Behandlungserfolg der CAR-T-Zell-Therapie entscheidend von der Tumorzellmasse abhängt (siehe 3.1.1):

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 Tisagenlecleucel zulassungskonform eingesetzt werden. Die Daten zur prognostischen Relevanz der Tumorlast sprechen allerdings 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 eine CAR-T-Zell-Therapie aufgrund fehlender Erfolgsaussichten allerdings nicht angezeigt (siehe Abschnitt 3.1.1).

Zusätzlich zum Beschluss der interdisziplinären Tumorkonferenz (siehe Abschnitt 2.5) 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 Tisagenlecleucel 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

⁵⁰ 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**)

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.

3.1.3 ALL bei Erwachsenen mit Rezidiv nach allogener SCT

Autologe SCT hat nach Entscheidung des G-BA bei ALL bei Erwachsenen zur Konsolidierung einer CR keinen Stellenwert⁵¹. Vom G-BA wurde in den Tragenden Gründen allogene SCT als etabliertes Therapiekonzept für Pat. mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung nach Remissionsinduktion (Salvage-Therapie) 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 chemotherapieresistenter / 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.

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.⁵² 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 3.1.2).

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 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 aktuelle EBMT-Registeranalyse bestätigt eine hohe Ansprechrate von DLI bei MRD-Rezidiv und/oder bei gemischtem Chimärismus bei „akuten Leukämien“.⁵³ Allerdings hatten von den 318 ausgewerteten Pat. nur 22% eine ALL und es fehlt eine differenzierte Auswertung für ALL und AML. Dominietto 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).⁵⁴ 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.⁵⁵ 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-

⁵¹ <https://www.g-ba.de/beschluesse/1359/>

⁵² 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**)

⁵³ 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**)

⁵⁴ *Blood* (2004) 104 (11) : 5122., <http://doi.org/10.1182/blood.V104.11.5122.5122>

⁵⁵ 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**)

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-Vorthherapie 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 nicht mehr erfolgversprechend ist (siehe Abschnitt 3.1.1). Von der GMALL werden aktuell Empfehlungen für die Bridgingtherapie vor CAR-T-Zell-Gabe erarbeitet.

In eine Studie des UK Heidelberg (NCT 03676504) können erwachsene Pat. bei MRD-Persistenz oder MRD-Rezidiv eingeschlossen werden (persönlicher Mitteilung von P. Dreger am 13.06.2023: Kinder mit ALL können (noch) nicht eingeschlossen werden, pro Jahr können insgesamt nicht mehr als 20 Pat. eingeschlossen werden, die Nachsorge der Pat. ist in der Regel heimatnah in qualifizierten CAR-T-Zell-Zentren möglich).

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 Vorthherapie 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.
3. Es wird eine Stellungnahme der Studienleitung des UK Heidelberg vorgelegt, in der begründet wird, weshalb die Patientin bzw. der Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden kann.

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 3.1.1). Bei Versagen einer vorherigen Blinatumomabtherapie sollte das Erreichen einer CR/CRi abgewartet werden, da andernfalls keine Langzeitremission nach CAR-T-Zell-Gabe zu erwarten ist.

2. Die CD19-Expression auf den Blasten wird durch FACS-Analyse aktuell bestätigt.

Eingesetzt werden kann in dieser Altersgruppe zulassungskonform Tisagenlecleucel (im Alter bis zu 25 Jahren) oder Brexucabtagen autoleucel 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 Kapitel 10). Nach Eintritt der Remission können sofort die Leukapherese durchgeführt bzw. das kryokonservierte Leukapheresat eingesandt und die CAR-T-Zellen bestellt werden.

3.1.4 ALL bei erwachsenen Patienten ohne Vorbehandlung mit allogener SCT

Vereinzelt 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 3.1.1).

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

- Es ist nicht gelungen, unter Chemotherapie und Inotuzumab-Ozogamicin eine CR zu erreichen, so dass eine allogene SCT nicht angezeigt ist, und der Blastenanteil liegt nicht über ca. 75%.
- Ein Blinatumomabversagen schließt eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung bei fehlender CR/CRi aus.
- 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 6.1).
- 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.⁵⁶

⁵⁶ 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

Zu 2.) Einschlusskriterien der ZUMA-3-Studie waren ein AZ nach ECOG 0-1 und weitgehend identische Einschlusskriterien für Organfunktion und Komorbidität wie unter 6.1 dargestellt.⁵⁷ Die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde beruhte also 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, in laufende klinische Studien einzuschließen. Alternativ ist auch der Einsatz von Blinatumomab zu prüfen (siehe oben).

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 6).

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

Bislang ist durch klinische Studien mit auseichender methodischer Qualität nicht gesichert, ob und in welchen Fällen nach CAR-T-Zell-Gabe eine Konsolidierung mit allogener SCT die Prognose verbessert. Bei Pat., die noch nicht mit allogener SCT behandelt worden sind, kann eine entsprechende Konsolidierung abgeschlossen werden, sofern eine Eignung für diese Behandlung besteht.

Problematisch ist die Situation bei Rezidiv nach allogener SCT. 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%.⁵⁸ 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%.⁵⁹ 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

⁵⁷ 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)

⁵⁸ 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.

⁵⁹ 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**)

zum Stellenwert einer 2. allogenen SCT übereinstimmend belegen.⁶⁰ Auch bei späteren Rezidiven ist mit einer hohen behandlungsbedingten Sterblichkeit 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 mehr als 2 Monate nach CAR-T-Zell-Gabe oder MRD-Rezidiv ($>10^{-4}$)
- Ende der B-Zell-Aplasia oder fehlender direkter Nachweis der CAR-T-Zellen innerhalb von 2 Monaten nach CAR-T-Zell-Gabe
- Hohe Tumorlast vor CAR-T-Zell-Gabe. Fraglich ist, was der Grenzwert für den Blastenanteil im Knochenmark sein könnte. $< 5\%$ ist sicher keine Begründung, da hier auch gute Chancen auf eine Langzeitremission ohne konsolidierende allogene SCT bestehen. $> 75\%$ könnte eine Begründung sein, da die Chancen auf das Erreichen einer Langzeitremission gering sind. Allerdings ist noch nicht gesichert, dass sie durch Konsolidierung mit allogener SCT verbessert werden können. Hier sollte gemeinsam mit der/m Patientin/en der nicht gesicherte Nutzen gegen das hohe Letalitätsrisiko einer 2. allogenen SCT abgewogen werden. Bei Brexucabtagen autoleucl waren die CR/CRi-Raten und 2 Jahresüberlebensraten bei einem medullären Blastenanteil $>25\%$ bis $\leq 50\%$ und $>50\%$ bis $\leq 75\%$ identisch. Zum Bereich $>5\%$ und $\leq 75\%$ liegen aktuell noch nicht ausreichend Daten vor, so dass in diesem Graubereich die Notwendigkeit zur Konsolidierung mit 2. allogener SCT nicht bestätigt werden kann und angesichts des ungesicherten Nutzens bei einem hohen Letalitätsrisikos bei 2. allogener SCT Zurückhaltung geboten ist.

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.

3.2 Großzelliges B-Zell-Lymphom

3.2.2 Anwendung ab der 3. Therapielinie, LDH, Bridgingtherapie, Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten

Übereinstimmend zeigen Daten verschiedener Studiengruppen, dass der LDH-Wert bei CAR-T-Zell-Gabe ab der 3. Therapielinie ein signifikanter Prognoseparameter ist und sowohl mit Tiscler als auch Axicel 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.^{61, 62, 63} Die Daten zur prognostischen

⁶⁰ 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, Giralt SA, Horowitz MM et al.: Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. Bone Marrow Transplant 34 (8): 721–7, 2004 (doi: 10.1038/sj.bmt.1704645) (PMID: **15322568**)

⁶¹ https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/4103/424365/Correlative-Analyses-of-Patient-and-Clinical

⁶² Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS et al.: Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagen ciloleucl in large B-cell lymphoma. Blood Adv 4 (19): 4898–4911, 2020 (doi: 10.1182/bloodadvances.2020002394) (PMID: **33035333**)

⁶³ Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P et al.: Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucl 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**)

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-Werts untersucht hat⁶⁴. 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.⁶⁵ Auf Anfrage sandte BMS, der Hersteller von Lisocel, 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 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.

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 bei Gabe von Bendamustin Risiko einer lang anhaltenden Lymphozytopenie, somit ungünstig vor Leukapherese zur Gewinnung der T-Lymphozyten, deshalb bei noch ausstehender Leukapherese, Polatumab-R-ICE möglicherweise günstiger, wird aktuell in einer klinischen Phase-3-Studie der GLA erprobt⁶⁶)
- VIPOR (Venetoclax, Ibrutinib, Prednison, Obinutuzumab, Lenalidomid), für r/r DLBCL (n=13) ORR 62%, CR 54%⁶⁷
- Bei Pat. mit PMBCL kann zum Bridging auch die Kombination Nivolumab / Brentuximab-Vedotin eingesetzt werden.⁶⁸ Die Ansprechrate beim r-r PMBCL liegt bei 70% bei einer CR-Rate von 43%.
- Neu zugelassen zur Therapie des r-r DLBCL nach 2 oder mehr Therapielinien ist Glofitamab, ein bispezifischer CD3-/CD20-gerichteter Antikörper. Aufgrund der möglichen T-Zell-Erschöpfung bei Therapie mit bispezifischen Antikörpern halten wir einen Sicherheitsabstand von ca. 4 Wochen vor T-Zell-Apherese für sinnvoll (siehe unten). Allerdings würden wir Glofitamab nicht vorrangig zum Bridging einsetzen, da die Erfahrungen damit noch sehr begrenzt sind.
- 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) (siehe unten).

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.

Vorbehandlung mit bispezifischen, nicht CD 19-gerichteten Antikörpern

Ob eine Vortherapie mit bispezifischen Antikörpern wie Glofitamab (CD3 und CD20) das Behandlungsergebnis einer nachfolgenden CAR-T-Zell-Therapie beim DLBCL beeinträchtigen können, ist bislang noch nicht abschließend geklärt. Erste Daten einer retrospektiven Registerauswertung der französischen LYSA-Gruppe

⁶⁴ 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**)

⁶⁵ <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/3822/482579>

⁶⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04833114>

⁶⁷ Melani C et al.: Phase 1b/2 Study of Vipor (Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Lenalidomide) in Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma: Safety, Efficacy and Molecular Analysis. Abstr. No. 626, ASH 2020

⁶⁸ 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**)

geben allerdings keinen Hinweis auf einen negativen Einfluss der Vorbehandlung mit bispezifischen Antikörpern.⁶⁹ Ausgewertet wurden die Daten von 28 Pat. mit B-Zell-Lymphomen, davon 23 mit HGBL, die mit bispezifischen Antikörpern vorbehandelt worden waren, davon 26 mit CD3/CD20 gerichteten AK. Als CAR-T-Zell-Präparate wurden überwiegend Axicel (n=16) und Tisacel (n=9) eingesetzt. In der HGBL-Gruppe betrug die CR-Rate 45,8%. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 12,3 Monaten lag das PFS bei Pat. mit HGBL nach einem Jahr bei 37,2% und das OS bei 53,5%. Zum Vergleich: In der DRST-Analyse von Bethge WA et al. lag die CR-Rate bei 37% und das PFS nach einem Jahr bei 30% und das OS bei 52%. Die durch CD3-gerichtete bispezifische Antikörper induzierte T-Zell-Erschöpfung („T-cell exhaustion“) scheint nach den verfügbaren Daten nur weniger Wochen anzuhalten.⁷⁰ Ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen der letzten Gabe des bispezifischen Antikörpers und der T-Zell-Apherese ist demnach wahrscheinlich unbedenklich.

Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten

Nach CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie ist der Verlust des CD19-Rezeptors einer der am besten untersuchten Resistenzmechanismen.⁷¹ 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 Axicel und Tisacel ein Ausschlusskriterium.

In den Fachinformationen von Axicel und Tisacel 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 Lisocel war eine CD19-gerichtete Vortherapie kein Ausschlusskriterium in der Zulassungsstudie, sofern eine CD19-Expression auf den Tumorzellen weiterhin nachweisbar war. In der Fachinformation von Lisocel 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.

⁶⁹ 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

⁷⁰ 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**)

⁷¹ 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**)

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).⁷² 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.⁷³ 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 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.

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 Lisocel 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 Medikamenten 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.

⁷² 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**)

⁷³ 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**)

3.2.3 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 Axicel mit der Standardtherapie (platinhaltige Salvagechemotherapie + Rituximab und bei Erreichen einer Remission (PR/CR) Hochdosischemotherapie (BEAM oder CVB) und autologe SCT zur Konsolidierung) verglichen.⁷⁴ 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 Axicel (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, $p = 0,03$).⁷⁵ 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 Axicel-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 Lisocel 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, $p = 0,0001$)⁷⁶. 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%.⁷⁷ 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 (HR für EFS, LDH < 500 U/L HR 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).

⁷⁴ 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**)

⁷⁵ 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**)

⁷⁶ 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**)

⁷⁷ 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)⁷⁸ 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.

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

Da somit die Frage ob ein Bridging notwendig ist und wenn ja, welches Protokoll eingesetzt werden soll, prognostisch relevant sein kann, sollte die interdisziplinäre Tumorkonferenz am CAR-T-Zell-Zentrum die Notwendigkeit einer Bridgingtherapie bewerten und ein geeignetes Protokoll vorschlagen.

Wir schlagen vor, Bridgingprotokolle in folgende Kategorien einzuteilen und entsprechend der Notwendigkeit und Dringlichkeit einer Zytoreduktion vor CAR-T-Zell-Therapie auszuwählen:

Stufe 0

- Verzicht auf Bridging

Stufe 1

- Steroide (nach ZUMA-7 Dexamethason 20 - 40 mg für 1 - 4 Tage)

Stufe 2

- Polatuzumab+R (+ ggf. Bendamustin)
 - Bendamustin nicht vor Leukapherese zur T-Zell-Gewinnung geben wegen ausgeprägter Lymphotoxizität

⁷⁸ 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**)

- Bendamustin verstärkt Thrombozytopenie, verlängert PFS, eher geringer Einfluss auf Ansprechrate

Stufe 3

- R-DHAP, R-ICE, R-GDP
 - Cave Hämatotoxizität, Nephrotoxizität bei Cisplatin (R-DHAP, R-GDP)
- VIPOR (Venetoclax, Ibrutinib, Prednison, Obinutuzumab, Lenalidomid)
 - Hämatotoxizität wahrscheinlich geringer als bei Platin-haltiger Salvagetherapie
 - ORR 56%, CR 37% bei r-r großzelligen B-NHL (Melani C et al., ASH 2020, Abstract No. 626)

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 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.⁷⁹

Die Begutachtungspraxis des KC Onkologie zeigt, dass zunehmend Anträge auf Leistung für CAR-T-Zellen in der 2. Linie für Axicel oder für Lisocel 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-Immunochemotherapie bei Ansprechen gefolgt von Hochdosischemotherapie und autologer SCT (siehe 3.2.4).

Zu klären ist, wie das Intervall „*innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie*“ (Fachinfo von Axicel und Lisocel) 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.

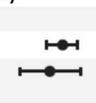
Ist das Zeitintervall im Einzelfall etwas größer als 12 Monate, ist zu klären, ob es eine Datengrundlage gibt, in Einzelfällen dennoch eine Behandlung mit CAR-T-Zellen sozialmedizinisch zu empfehlen. Zu Beginn der Rekrutierung der ZUMA-7-Studie am 25.01.2018 galt als Einschlusskriterium: Rezidiv 12 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie. Erst nach einem Amendment vom 19.03.2019 (bis zum Ende der Rekrutierung am 04.10.2019) galt als Einschlusskriterium: Rezidiv 12 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie. Nach Angaben des Herstellers gegenüber dem KC Onkologie wurden nur 8 Pat. mit Rezidiv > 12 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie in jeden Arm eingeschlossen (16 von 359 = 4,5%). Die Gruppe ist zu gering für relevante Aussagen.

74% der in die ZUMA-7-Studie eingeschlossenen Pat. waren primär refraktär und die meisten der Rezidive sind somit innerhalb von 9 Monaten nach Abschluss der Chemoimmuntherapie aufgetreten, wenn man voraussetzt, dass die Erstlinientherapie mit R-CHOP ca. 3 Monate dauert. Deshalb ist das Gesamtkollektiv der Pat. der ZUMA-7-Studie nicht repräsentativ für Pat. mit einem Rezidiv 12 Monate oder etwas später nach Abschluss der Chemoimmuntherapie.

⁷⁹ 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**)

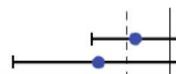
Zum primären Endpunkt EFS (ereignisfreien Überleben) wurde folgende Untergruppenanalyse von ZUMA-7 publiziert (nach links bedeutet, dass Axicel besser ist) (Locke FL et al., 2022):

Response to first-line therapy at randomization			
Primary refractory disease	85/133	106/131	0.43 (0.32–0.57)
Relapse ≤12 mo after initiation or completion of first-line therapy	23/47	38/48	0.34 (0.20–0.58)



Zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde folgende Untergruppenanalyse publiziert (Westin JR et al., 2023):

Response to first-line therapy at randomization			
Primary refractory disease	66/133	72/131	0.77
Relapse ≤12 mo after initiation or completion of first-line therapy	16/47	23/48	0.59



Somit ist der Vorteil sowohl im EFS als auch im OS in der Untergruppe mit rezidiviertem DLBCL tendenziell eher größer als in der Untergruppe mit primär refraktärem DLBCL (für EFS HR 0,34 vs. 0,43 und für OS HR 0,59 vs. 0,77).

Auch in der TRANSFORM-Studie zeigte die Untergruppenanalyse für den primären Endpunkt EFS ein ähnliches Ergebnis (Kamdar M et al., 2022):

Previous chemotherapy response status			
Chemo refractory (progressive or stable disease)	15/25 (60%)	16/18 (89%)	0.34 (0.16–0.73)
Chemo sensitive (partial or complete response)	20/67 (30%)	47/74 (64%)	0.32 (0.19–0.54)



Der Vorteil im EFS durch CAR-T-Zellen war in der Untergruppe mit rezidiviertem DLBCL fast identisch wie in der Untergruppe mit primär refraktärem DLBCL (HR 0,32 vs. HR 0,34).

Deshalb scheint Refraktärität auf Chemoimmuntherapie nicht entscheidend für den Vorteil durch CAR-T-Zell-Therapie für die Endpunkte EFS und OS zu sein. Demnach ist gut möglich, dass auch Pat. mit einem Rezidiv, was etwas später als 12 Monate nach Ende der Chemoimmuntherapie auftritt, einen Vorteil für EFS und OS durch Therapie mit Axicel oder Lisocel haben. Besonders sinnvoll erscheint die Gabe von Axicel oder Lisocel bei rasch proliferierenden und damit auch klinisch besonders bedrohlichen DLBCL, was regelhaft mit einem erhöhten LDH-Wert verbunden ist, da sowohl in der ZUMA-7- als auch der TRANSFORM-Studie der LDH-Wert prognostisch nicht relevant war, während der LDH-Wert ab der 3. Therapielinie große prognostische Relevanz besitzt und Pat. mit deutlich erhöhtem LDH-Wert (> 2 ULN) keine realistische Chance auf eine Langzeitremission haben. Außerdem besteht bei diesen Pat. ein erhöhtes Risiko, dass das DLBCL rasch progredient ist und nicht mehr kontrolliert werden kann, so dass eine Chance für eine 3. Therapielinie nicht mehr besteht. Das Konzept in diesen Fällen möglichst zeitnah Axicel oder Lisocel zu geben und auf umfangreiches Bridging mit Chemoimmuntherapie zu verzichten erscheint vor dem Hintergrund der aktuell verfügbaren Datenlage plausibel, auch bei Pat., bei denen zwischen dem Ende der Chemoimmuntherapie und der Rezidivdiagnose etwas mehr als 12 Monate liegen.

Zusammenfassend empfehlen wir, bei Pat. mit einem Rezidiv, was etwas später als 12 Monate nach dem Ende der Chemoimmuntherapie aufgetreten ist und die einen erhöhten LDH-Wert aufweisen im Einzelfall eine positive sozialmedizinische Empfehlung für eine Therapie mit Axicel oder Lisocel in Erwägung zu ziehen.

3.2.4 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 ≥ 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 (Tisacel) bzw. der TRANSFORM-Studie (Lisocel) betrug der Anteil von 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. Für Pat., die ein Rezidiv später als ein Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie mit R-CHO(E)P entwickeln, bleibt 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 eine mindestens eine partielle Remission nicht erreicht wird (siehe DGHO-Leitlinie zum DLBCL, Version Juli 2022), 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.

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 (nach Bewertung des KC Onkologie fehlt eine gesicherte Datengrundlage, um ein solches Kollektiv abgrenzen zu können), können in die randomisierte Phase-2-Studie DALY-2 eingeschlossen werden, an der u. a. das Universitätsklinikum Köln teilnimmt (<https://in-nere1.uk-koeln.de/forschung/klinische-studien/studienregister/details/studienregister/m-2020-371-daly-2/>, Eudra-CT 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.⁸⁰

Auch bei Ansprechen auf Salvagechemoimmuntherapie in einer höheren als der zweiten Therapielinie kann bei Erreichen einer PR/CR autologe SCT mit Aussicht auf das Erreichen einer Langzeitremission durchgeführt werden.⁸¹ Hier kann allerdings die CAR-T-Zell-Therapie zulassungskonform eingesetzt werden und auch angesichts der Daten der ZUMA-7- und der TRANSFORM-Studie würden wir nicht mehr empfehlen, in diesen Fällen auf autologe SCT aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots zu verweisen.

3.2.5 Allogene Stammzelltransplantation als Alternative

Inzwischen liegen auch für CAR-T-Zell-Behandlungen Studienauswertungen mit einer längeren Nachbeobachtung vor. So zeigte eine Auswertung der JULIET-Studie für Tisacel bei einer medianen Nachbeobachtung von 40,3 Monaten ein progressionsfreies Überleben von ca. 30% nach 3 Jahren.⁸² Von der ZUMA-1-Studie mit Axicel liegt eine Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtung von 5 Jahren vor, die ein

⁸⁰ <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/>

⁸¹ 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**)

⁸² 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**)

ereignisfreies Überleben von 30,3 % nach 5 Jahren zeigt.⁸³ 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%⁸⁴), so dass ohne vergleichende Studien nicht bewertet werden kann, welche Therapieoption mit günstigeren Behandlungsergebnissen verbunden ist. 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. Retrospektiv vergleichende Studien des Universitätsklinikums Heidelberg und des CIMBTR deuten übereinstimmend darauf hin, 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.⁸⁵ ⁸⁶ 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 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. auch über die Option einer allogenen SCT aufgeklärt werden.

3.3 Mantelzell-Lymphom (MCL)

3.3.1 Prognosefaktoren, Bridgingtherapie, TRIANGLE-Studie

In der Zulassungsstudie von Brexucel gibt die Untergruppenanalyse einen Hinweis, dass eine hohe Tumormasse mit einer niedrigeren CR-Rate nach CAR-T-Therapie verbunden ist.⁸⁷ 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.⁸⁸ Bei hoher Tumormasse sollte deshalb eine Bridgingtherapie in Erwägung gezogen werden.

⁸³ 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**

⁸⁴ 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**)

⁸⁵ 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

⁸⁶ 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**)

⁸⁷ 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**)

⁸⁸ 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**)

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 Betracht⁸⁹:

- Rituximab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason (ORR 100%, aber nur 5 Pat.)
- Venetoclax (ORR ca. 53%)
- R-BAC (Rituximab, Bendamustin, Cytarabin), Ansprechrate 83%, aber Bendamustin ungünstig vor Leukapherese zur T-Zell-Gewinnung, da hohes Risiko für prolongierte Lymphozytopenie

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%)⁹⁰
- Hochdosis-Cytarabin, Bortezomib, Dexamethason, Rituximab (n=8, ORR 50%, CR25%)⁹¹

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.

Auf dem ASH-Kongress 2022 wurde von Dreyling M et al. die erste Auswertung der TRIANGLE-Studie des EMCLN⁹² vorgestellt.⁹³ 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.
- Die Kurven für EFS und OS verliefen in beiden Studienarmen mit Ibrutinib weitgehend deckungsgleich, so dass demnächst 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,

⁸⁹ Burkhart M, Karmali R: Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. J Pers Med 12 (3): 2022 (doi: 10.3390/jpm12030376) (PMID: **35330376**)

⁹⁰ 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**)

⁹¹ 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**)

⁹² Europäisches Mantelzell-Lymphom Netzwerk

⁹³ 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 Triangle Trial by European MCL Network. Abstr. No. 1, ASH 2022

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 Brexucabtagen autoleucel in der Zweitlinie bei Rezidiv nach dem TRIANGLE-Protokoll in der Erstlinie:

- Nachweis einer TP53-Mutation
- POD 24 (Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der Induktionstherapie mit 3x R-CHOP + Ibrutinib und 3 x R-DHAP 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.⁹⁴ Das gilt auch für die Therapie mit Lenalidomid.⁹⁵ In der Zulassungsstudie von Brexucel 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 Brexucel 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.⁹⁶ „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 Brexucel waren 38 Pat. refraktär auf BTK-Inhibitorthherapie und 19 waren nach BTK-Inhibitorgabe rezidiviert. 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 Brexucabtagen autoleucel ab der dritten Therapielinie.

3.3.2 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 (siehe auch Abschnitt 2.4.4).

⁹⁴ 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

⁹⁵ Eskelund CW et al.: Lenalidomide plus bendamustine-rituximab does not overcome the adverse impact of TP53 mutations in mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2018

⁹⁶ 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**)

Die Daten zur allogenen SCT beim MCL sind begrenzter als beim DLBCL. Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren liegt mit 30% bis 50%⁹⁷ 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 Brexucabtagen autoleucl lag bei nur 12,3 Monaten (nach 12 Monaten lag die Rate für progressionsfreies Überleben bei 61%)⁹⁸ Inzwischen wurde eine Auswertung mit einer medianen Nachbeobachtung von 35,6 Monaten publiziert.⁹⁹ 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. In der ESMO-Leitlinie wird die allogene SCT bei jüngeren Pat. mit rezidiviertem MCL als potenziell kurative Behandlung empfohlen.¹⁰⁰ 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.

3.4 Multiples Myelom (MM)

3.4.1 Prognosefaktoren, CAR-T-Zell-Zahl, R-ISS-Stadium, Bridgingtherapie, Phase 3-Studien, triple-refraktäre Pat. in CARTITUDE-4, gebotene Aufklärung der Pat.

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

- Stadium III nach R-ISS und
- Gabe von weniger als 450 Mio CAR-T-Zellen¹⁰¹.

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) bestimmt¹⁰². Liegt diese < 5,5 mg/L ist ein Stadium R-ISS III ausgeschlossen. B-2-MG ist ein Marker

⁹⁷ 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**)

⁹⁸ 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**)

⁹⁹ 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**)

¹⁰⁰ 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**)

¹⁰¹ Munshi NC, Anderson, L D J, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucl in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384 (8): 705–716, 2021 (doi: 10.1056/NEJMoa2024850) (PMID: **33626253**)

¹⁰² 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**)

für die Tumorzellmasse¹⁰³. 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.

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%).¹⁰⁴ Eine Ansprechrate von 52% bei einem medianen PFS von 6,2 Monaten wurde Heidelberg mit der Medikamentenkombination CED (Cyclophosphamid, Etoposid, Dexamethason) erreicht und zum Bridging empfohlen (Etoposid zulassungsüberschreitend).¹⁰⁵ 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).

Laut Fachinformation von Idecel 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 Langzeitremission 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 Langzeitremission 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 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.

In der Zulassungsstudie von Ciltacel (CARTITUDE-1)¹⁰⁶ 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 Idecel 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.

¹⁰³ 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**)

¹⁰⁴ 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**)

¹⁰⁵ 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**)

¹⁰⁶ 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**)

Bei ähnlich kurzer Nachbeobachtung (Median 12,4 Monate, bei Idecel 13,3 Monate) war das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Zulassungsstudie von Ciltacel günstiger (PFS nach 12 Monaten 77% im Vergleich zu ca. 30% (Gesamtkollektiv) und ca. 50% (bei 450 Mio CAR-T-Zellen bei Idecel)). Der Anteil der Pat. mit trip-lerefraktären Myelom war in beiden Studien fast identisch (88% bei Ciltacel und 84% bei Idecel). Auch wenn dieser Vergleich eher für Ciltacel spricht, sind solche indirekten Vergleiche durch ein hohes Verzerrungspotenzial belastet. Auch in diesem Protokoll war die Gabe einer Bridgingtherapie gestattet.

Für die CARTITUDE-1-Studie wurde eine weitere Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtung von 27,7 Monaten publiziert.¹⁰⁷ 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 ($\geq 60\%$ Plasmazellen im Knochenmark). Dies lässt darauf schließen, dass die Kombination aus zwei negativen Prognosefaktoren, nämlich Hochrisiko-Zytogenetik und Stadium ISS III (entspricht Stadium R-ISS III) wie bei Idecel eine besonders ungünstige Prognose anzeigt. Damit gelten dieselben Bedenken im Hinblick auf eine ausreichende klinische Wirksamkeit beim Stadium R-ISS III auch für Ciltacel.

In eine Studie der Phase 3 zu Idecel beim r-r Myelom wurden 386 Pat. eingeschlossen, 254 in den Idecel-Arm und 132 in den Kontrollarm nach einer Vorbehandlung mit 2 bis 4 Therapielinien.¹⁰⁸ Im Kontrollarm erhielten Pat. Standardprotokolle mit Immunchemotherapie, u. a. mit den Medikamenten Daratumumab, Pomalidomid, Carfilzomib, Elotuzumab und im Studienarm Idecel 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 0,26, 95%CI 0,18 – 0,38; p<0,001). Die PFS-Kurven fielen in beiden Armen nach ca. 30 Monaten unter 10% ab. Damit dürfte klar sein, dass Idecel 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 Idecel mit keinem relevanten Vorteil im Vergleich zur Kontrollgruppe verbunden ist (HR 0,86, 0,39 – 1,92) und
- der Effekt von Idecel im Vergleich zur Standardtherapie nicht davon abhängt, ob die/er Patient/in mit 2, 3 oder 4 Therapielinien vorbehandelt wurde (HR 0,51, HR 0,44, HR 0,58).

Diese Phase 3-Studie begründet keinen zulassungsüberschreitenden Einsatz von Idecel in der 3. Therapielinie, da ein Überlebensvorteil bislang nicht gesichert ist und die Daten dafür sprechen, dass der therapeutische Effekt von Ide-Cel für den Endpunkt PFS in der 3. und 4. Therapielinie vergleichbar ist.

In die Phase 3-Studie zu Ciltacel (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.¹⁰⁹ 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 Ciltacel nicht erreicht versus 11,8 Monate, nach 12 Monaten 75,9% versus 48,6%, HR 0,26, 95%CI 0,18 –

¹⁰⁷ 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**)

¹⁰⁸ 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**)

¹⁰⁹ 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**)

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 Ciltacel profitierten (HR 0,15; 0,05 – 0,39). Aufgrund dieses ein-drucksvollen Vorteils im PFS hatten wir den Hersteller um Vorlage einer Untergruppenanalyse für diese Pat. gebeten. Diese wurde uns per Mail am 02.08.2023 von Janssen-Cilag zur Verfügung gestellt. Bis zum 31.08.2023 hatten wir aber nicht die Erlaubnis erhalten, diese Daten in unseren Begutachtungshinweisen zu veröffentlichen.

Mit sehr aggressiven Platin-haltigen Chemotherapieprotokollen wie DTPACE oder Protokollen mit hoch do-siertem Cyclophosphamid wie mCBAD können bei Pat. mit triple refraktärem Myelom Ansprechraten von ca. 50% - 80% erreicht werden, das medianes PFS liegt aber bei nur ca. 6 Monaten und das mediane OS bei ca. 12 Monaten.¹¹⁰ Verbunden sind die Protokolle mit einer hohen Rate schwerer Neutropeniezytopenie Grad 3/4 von ca. 90%. Auszunehmen ist wahrscheinlich die Gabe von Venetoclax bei t(11;14) mit günstige-ren Ergebnissen. Wegen der relativ hohen Ansprechrate eignen sich diese Protokolle ggf. für eine Bridging-therapie. Aufgrund des kurzfristig zu erwartenden erneuten Progresses erscheint es nach medizinischer Be-wertung möglicherweise sinnvoller, in Remission eine CAR-T-Zell-Therapie durchzuführen, als ein weiteres Rezidiv abzuwarten.

In der Zusammenschau der Daten ergibt sich, dass bei vergleichbarer Grad 3/4 Hämatotoxizität und einem geringen Risiko für Grad 3/4 CRS und ICANS mit Ciltacel im Vergleich zur Standardtherapie eine signifikante Verlängerung des PFS und bei der Untergruppe mit triple refraktären Myelomen möglicherweise auch des OS erreicht werden kann. Aufgrund dieser Daten wäre in ausgewählten Einzelfällen bei Eignung der/s Pat. für eine CAR-T-Zell-Therapie eine positive sozialmedizinische Empfehlung für einen Einsatz von Ciltacel bei Triplerefraktärität bereits nach 2 Therapielinien nach medizinischer Bewertung zu begründen.

Um triplerefraktär zu sein, muss das Myelom unter einem IMiD, einem Proteasominhibitor und einem CD38-Antikörper progredient gewesen sein. Eine typische Konstellation wäre Progress unter Lenalidomid-Erhaltung in der Erstlinie und erneuter Progress unter Carfilzomib, Daratumumab und Dexamethason in der Zweitlinie.

Zum Stadium R-ISS III enthält die Untergruppenanalyse der CARTITUDE-4-Studie keine Angaben, so dass diesbezüglich weiterhin Bedenken im Hinblick auf eine klinisch relevante Wirksamkeit für BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Präparate bestehen bleiben.

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

- Im Stadium R-ISS III sind die Daten für Idecel sehr ungünstig (CR-Rate < 10%) und für Ciltacel gibt es keine Daten, die ein günstigeres Behandlungsergebnis belegen. Bislang ist in diesem Stadium eine klinisch ausreichende Wirksamkeit BCMA-gerichteter CAR-T-Zellen nicht belegt. In Betracht zu zie-hen 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.

¹¹⁰ 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/curron-col29070355) (PMID: **35877215**)

- Bei Idecel ist bei einer Konzentration der gesamten Lymphozyten $< 200/\mu\text{l}$ oder einer Konzentration für CD3+ von $< 100/\mu\text{l}$ in der FACS-Analyse nicht gewährleistet, dass eine optimale Anzahl von CAR-T-Zellen (400 – 500 Mio) produziert werden kann.
- Bei Ciltacel kann bei triplerefraktärem Myelom in ausgewählten Einzelfällen bei Eignung der/s Pat. für eine CAR-T-Zell-Therapie (siehe Abschnitt 6) eine positive sozialmedizinische Empfehlung bereits nach 2 Therapielinien begründet werden.

Angesichts der relevanten Unterschiede in den Behandlungsergebnissen der Phase 2- und Phase 3-Studien zu Idecel und Ciltacel halten wir eine detaillierte Aufklärung der Pat. über die Studienergebnisse der beiden alternativ in Betracht kommenden zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate für geboten.

3.4.2 Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten

Übereinstimmend zeigen alle Untersuchungen, dass eine Behandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten das Behandlungsergebnis einer nachfolgenden BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Therapie wahrscheinlich 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 Idecel nach Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten (n=50) im Vergleich zu einem Kollektiv ohne eine solche Vorbehandlung (n=153) vor. Wesentlich 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.
- 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 Ciltacel aus.¹¹¹ 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 (14% (nur einer von 7 Pat. erreichte eine CR) bzw. Median 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 Idecel zunächst mit Teclistamab und anschließend noch mit

¹¹¹ 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)

Belantamab mafodotin behandelt worden war und nach CAR-T-Zell-Gabe eine vgPR erreichte, die sich anschließend noch verbessert habe.¹¹² 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.¹¹³ 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.

Auf Grundlage dieser Daten empfiehlt das KC Onkologie eine uneingeschränkt positive sozialmedizinische Empfehlung nur dann, wenn als Vorbehandlung BCMA-gerichtete ADC wie Belantamab Mafodotin eingesetzt wurden, das Ende der ADC-Gabe mindestens 6 Monate zurückliegt und in dieser Zeit eine weitere Therapielinie verabreicht wurde (bei Gabe nachfolgender Therapielinien bilden sich Resistenzmechanismen häufig zurück). Bedenken würden wir 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 oder ADC die letzte Therapielinie war.

3.4.3 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.¹¹⁴ 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

¹¹² 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

¹¹³ 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**)

¹¹⁴ 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**)

Monaten erreicht.¹¹⁵ Bei einer medianen Nachbeobachtung von 13,3 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Zulassungsstudie von Idecel im Gesamtkollektiv nur 8,8 Monate ohne Hinweis auf ein Plateau.¹¹⁶ 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 Idecel kurativ wirksam sind. Aufgrund unzureichender Nachbeobachtung lässt sich dazu für Ciltacel 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.

Allogene SCT bei Pat. mit fortgeschrittenem MM jenseits des 1. Rezidivs zeigt keine überzeugenden Behandlungsergebnisse aufgrund einer hohen Rezidivrate und einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Mortalität.¹¹⁷ Aufgrund der ungünstigen Ergebnisse sollte diese Behandlung auf klinische Studien beschränkt bleiben. Ein Verweis auf allogene SCT als Alternative zur CAR-T-Therapie ist nicht begründet.

3.5 Follikuläres Lymphom (FL)

3.5.1 Prognosefaktoren und Bridgingtherapie

Der Vollpublikation der ELARA-Zulassungsstudie für Tisagenlecleucel ist entnehmen, dass 64% der Pat. bei Studieneinschluss eine große Tumormasse („bulky disease“) hatten und 45% eine Bridgingtherapie zur „Stabilisierung“ erhielten.¹¹⁸ Der Nachweis einer „bulky disease“ schien die CR-Rate nicht relevant beeinflusst zu haben (67% vs. 73%). Auch ein erhöhter LDH-Wert zeigte nur eine geringe Tendenz zu einer niedrigeren CR-Rate (61% vs. 75%). Der wichtigste (ungünstige) Prognosefaktor war ein Rezidiv des FL innerhalb von 2 Jahren nach Einleitung der Erstlinientherapie (CR-Rate 59% vs. 88%). Dieser ist durch Bridgingtherapie nicht zu beeinflussen. Letztlich ist nicht klar, ob es beim FL eine sinnvolle Indikation für eine Bridgingtherapie gibt.

3.5.2 Autologe Stammzelltransplantation (SCT)

Das Kollektiv der Zulassungsstudie von Tisagenlecleucel war umfangreich vorbehandelt (Median 4 Therapielinien)¹¹⁹. Erstaunlicherweise hatten von 97 Pat. (Altersmedian 57 Jahre, maximal 64 Jahre) nur 35 (36%) eine Vorbehandlung mit autologer SCT erhalten. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 9,9 Monaten betrug die Rate für das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten 76%.

¹¹⁵ 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. Sbatract No. 731, ASH 2020

¹¹⁶ 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**)

¹¹⁷ 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**)

¹¹⁸ 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**)

¹¹⁹ 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**)

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).¹²⁰ 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.¹²¹ Die behandlungsbedingte Sterblichkeit wird in der S3-Leitlinie mit < 1% angegeben und es wird darauf hingewiesen, dass 10 Jahre nach autologer SCT kaum noch Rezidive auftreten.

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 waren¹²². 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 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 3.2.4). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass beim FL die Toxizität einer Behandlung mit Hochdosischemotherapie und autologer SCT anders ist als beim DLBCL.

Zusammengefasst sind die Behandlungsergebnisse bei Pat. mit rezidiviertem follikulärem Lymphom nach Erreichen einer CR, die mit autologer SCT in CR 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 unter der Salvage-Chemoimmuntherapie auf autologe SCT aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots verwiesen werden kann, 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-Therapie¹²³, so dass diese immer noch mit vergleichbaren Erfolgsaussichten möglich ist. Als Salvageprotokolle 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).

Wenn eine CR 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.

¹²⁰ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>

¹²¹ <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-033OL.html>

¹²² 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**)

¹²³Fowler NH et al., s. o.

3.5.3 Allogene Stammzelltransplantation (SCT)

Eine Auswertung des deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) zeigte günstige Ergebnisse bei allogener SCT von Pat. (medianes Alter 48 Jahre, maximales Alter 71 Jahre) mit rezidiviertem, umfangreich vorbehandelten (Median 3 Therapielinien) FL.¹²⁴ 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.

¹²⁴ 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)

4 CAR-T-Gabe bei Rezidiv nach allogener SCT

In der Zulassungsstudie zur ALL für Tisacel 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.

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. 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.¹²⁵ 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.¹²⁶ 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 24, 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. 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 Axicel behandelt worden waren.¹²⁷ 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.

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 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.

¹²⁵ 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**)

¹²⁶ 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**)

¹²⁷ 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**)

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 Spenderchimärismus, 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.

5 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 Ausschlusskriterien.

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

Inzwischen gibt es auch Daten zum sekundären ZNS-Befall beim großzelligen B-Zell-Lymphom, die zeigen, dass die Prognose von Pat. mit ZNS-Befall nicht relevant anders ist als die von Pat. ohne dieses Merkmal.^{128,129} Obwohl dazu keine konklusiven Daten vorliegen, ist es üblich und möglicherweise für die Prognose relevant vor einer CAR-T-Zell-Therapie eine Remission des ZNS-Befalls zu erreichen, bei menigealem Befall auch durch i. th. Therapie.

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 Brexucabtagen autoleucel bestand an den Tagen 28 und 90 nach CAR-T-Zell-Gabe eine CR im Liquor und bei den Lymphomherden außerhalb des ZNS.¹³⁰ Zum weiteren Verlauf fehlen leider Angaben. Zudem liegt eine persönliche Mitteilung von Prof. Dreger, UK Heidelberg vor, dass bei einem ähnlichen Fall Brexucabtagen autoleucel erfolgreich eingesetzt wurde.

Beim follikulären Lymphom ist ein ZNS-Befall noch seltener. Da dieselben CAR-T-Präparate wie beim DLBCL eingesetzt werden, ist eine Wirksamkeit ähnlich wie beim DLBCL sehr gut möglich. Es wird empfohlen bei entsprechenden Aufträgen zusammen mit der Klinik die aktuelle Literatur zu recherchieren. Da die Datenglage unverändert begrenzt sein dürfte, sollte die Behandlung nach Möglichkeit unter Einschluss in eine klinische Studie durchgeführt werden. Ist ein Studieneinschluss nicht möglich würde dies vor dem Hintergrund der Daten zum DLBCL eine „uneingeschränkt positive“ Empfehlung an die GKV nicht verhindern.

Beim multiplen Myelom ist ein ZNS-Befall noch viel seltener. In den Zulassungsstudien von Idecel und Cil-tacel war ein ZNS-Befall ein Ausschlusskriterium. Es gibt Publikationen zu Kasuistiken, darunter eine Sammelkasuistik mit 4 Pat. mit multiplem Myelom und ZNS-Beteiligung, die mit BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen

¹²⁸ Bannani NN et al.: Experience with Axicabtagene Ciloleucel (Axicel) in Patients with Secondary CNS Involvement: Results from the US Lymphoma CAR T Consortium. Abstr. No. 627, ASH 2019

¹²⁹ 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>

¹³⁰ 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**)

behandelt worden waren.¹³¹ 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.¹³² 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 Idecel 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 Idecel. Nach Möglichkeit sollte die Behandlung in klinischen Studien erfolgen. Ist ein Studieneinschluss nicht möglich, steht es im Ermessen der Gutachterin oder des Gutachters bei sonst sehr günstigen Voraussetzungen eine „uneingeschränkt positive“ Empfehlung an die GKV zu geben.

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 rezidivierter/refraktärer B-Zell ALL, die mit Tisacel behandelt worden waren.¹³³ Von 15 Pat., die einen extramedullären Befall (ohne ZNS) hatten, erreichten 10 ein komplettes Ansprechen. Es 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 Manifestationen außerhalb des ZNS¹³⁴. 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.¹³⁵ 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.¹³⁶ 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. Die Daten können aber in Einzelfällen eine uneingeschränkt positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV begründen.

¹³¹ 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**)

¹³² 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

¹³³ 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).

¹³⁴ 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).

¹³⁵ Jacoby E, Bielgorai 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)

¹³⁶ 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)

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

6.1 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 Axicel 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%).¹³⁷ Jacobsen CA et al. publizierten eine weitere Auswertung des CIBMTR zur Behandlung von Pat. mit r-r DLBCL mit Axicel.¹³⁸ 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.¹³⁹

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):

¹³⁷ 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**)

¹³⁸ 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**)

¹³⁹ 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**)

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
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 Antikoagu- lantien		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 Myokar- dinfarkt	nein in letzten 12 Monaten	Nein in letzten 6 Mo- naten	nein in letzten 12 Monaten	nein in letzten 6 Mo- naten	nein in letzten 6 Mo- naten
Schwere Arrhythmie		nein			nein
O2-Sätt. % Kapillarblut unter Raumluft	> 92	> 91	> 92	≥ 92	<u>Sauerstoffbe- darf</u>
Pleuraerguss	nein		nein		
ZNS Z. n. Apoplex, Is- chämie, 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 Organ- schäden oder notwendiger Immunsuppression	nein	nein (MS)	nein		nein in den letz- ten 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 Gen- produkten	nein	nein	nein	nein	

6.2 Klinischer Zustand und Funktion von Herz, Lunge und ZNS

6.2.1 Allgemeinzustand

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 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 multiplen Myelom. Eine Registeranalyse von 11 US-Kliniken mit 191 Pat. zeigte, dass bei Behandlung mit Idecel ein AZ nach ECOG > 1 ein signifikant ungünstiger Prognosefaktor für den Endpunkt PFS ist.¹⁴⁰ Ein AZ nach ECOG > 1, entsprechend einem Karnofsky-Index < 70%, schließen deshalb eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung aus.

6.2.2 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. 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.

6.2.3 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.¹⁴¹ Im Zweifelsfall sollte eine Lungenfunktionsuntersuchung vorgelegt werden. Bei auffälligen Befunden oder Dyspnoe ist außerdem ein CT-Thorax zum Ausschluss von Infiltraten und Pleurergüssen 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.¹⁴² 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. wurde das Überleben (OS und PFS) nach CAR-T-Zell-Gabe bei einer „Lungenerkrankung“ nicht signifikant verändert.

¹⁴⁰ 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**)

¹⁴¹ 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**)

¹⁴² 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

6.2.4 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.¹⁴³ 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.

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) 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, bestehen keine Bedenken.

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.

¹⁴³ 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**)

6.3 Blutbildwerte

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.^{144,145} Ein Risikofaktor scheinen erniedrigte Zellwerte bereits vor Beginn der lymphodepletierenden Therapie zu sein. Zur Vermeidung einer prolongierten Zytopenie und wegen des damit verbundenen erhöhten Infektions- und Blutungsrisikos sollten vor CAR-T-Zell-Gabe ausreichende Granulozyten- und Thrombozytenwerten vorliegen. Die entsprechenden Einschlusskriterien zu den Blutbildwerten in den Zulassungsstudien sind deshalb plausibel. Die Auswertung des US-amerikanischen CAR-T-Registers von Nastoupil LJ et al. hat ergeben, dass beim DLBCL Thrombozyten $< 75.000/\mu\text{l}$ die 12-Monatsüberlebensrate ungünstig beeinflussen (48% vs. 70%, $p=0,001$).¹⁴⁶ Obige Tabelle zeigt, dass die Schwelle von neutrophilen Granulozyten $1.000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $50.000/\mu\text{l}$ vor CAR-T-Gabe nicht unterschritten werden sollte. Durch Bridgingtherapien können vorübergehende Zytopenien verursacht werden. Nur wenn die genannten Grenzwerte dauerhaft unterschritten werden, würde dies eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung an die GKV verhindern.

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 $200/\mu\text{l}$ betragen sollte, was einer Gesamtlymphozytenkonzentration von ca. $300/\mu\text{l}$ entspricht. Für die sozialmedizinische Empfehlung spielt die Konzentration an Lymphozyten bzw. CD3+ Zellen nur bei Anträgen auf Leistung für Idecabtagen vicleucel 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 3.4.1). 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 Idecel - die Lymphozytenkonzentration für die abschließende sozialmedizinische Empfehlung nicht entscheidend.

6.4 Nierenfunktion

Einheitlich wird in den Studienprotokollen eine eGFR von mindestens $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ gefordert, bis auf die KarMM-Studie, bei der $45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ 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 $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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 30 ml/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 Tisacel wird auf die Möglichkeit hingewiesen, bei Unverträglichkeit von Cyclophosphamid alternativ zur Lymphodepletion Bendamustin (täglich 90 mg/m^2 über 2 Tage) bei Pat. mit DLBCL oder FL

¹⁴⁴ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>

¹⁴⁵ 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)

¹⁴⁶ Nastoupil RJ et al., s.o.

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.¹⁴⁷ 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 Tisacel nachvollziehbar.

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 waren¹⁴⁸. 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.

Wood AC et al berichteten über 2 Pat. mit terminaler Niereninsuffizienz, die bei DLBCL mit CAR-T-Zellen behandelt worden waren.¹⁴⁹ 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 Brexucel. Auch hier war der Verlauf komplikationsreich (CRS Grad 2, Hypertension, Überwässerung). Er erreichte an Tag 30 eine PR und rezidierte an Tag 90.

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.¹⁵⁰ 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 eher ungünstigeren Nutzen-Risiko-Relation auszugehen ist.

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. In Fällen mit einer eingeschränkteren Nierenfunktion ist auf die unzureichende Datenlage, ein wahrscheinlich höheres Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen und den fehlenden Nachweis von Langzeitemissionen und damit eines kurativen Potenzials hinzuweisen. Empfohlen wird der Einschluss in klinische Studien.

¹⁴⁷ 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

¹⁴⁸ 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>

¹⁴⁹ 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**)

¹⁵⁰ Wood AC et al., siehe oben

6.5 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. hat 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 und Bilirubinwerte >2,0 mg/dl 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. Bei verlängerter PTT oder erniedrigtem Quickwert nimmt das Blutungsrisiko zu. Dies ist mutmaßlich auch 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.

6.6 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.

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-Prophylaxe.¹⁵¹¹⁵² Auch tödliche Verläufe einer reaktivierten Hepatitis B nach CAR-T-Zell-Therapie wurden beschrieben.¹⁵³ Wir empfehlen deshalb erst dann von einer Ausheilung einer Hepatitis B oder C auszugehen, wenn ohne antivirale Therapie in der PCR keine Virus-DNA bzw. -RNA mehr nachweisbar ist und die Transaminasen im Normbereich liegen. Zudem sollten nach CAR-T-Zell-Therapie 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

¹⁵¹ 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**)

¹⁵² 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)

¹⁵³ 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).

und ist nicht von der Zulassung umfasst. Die Daten sind nicht ausreichend, um einen Heilversuch sozialmedizinisch empfehlen zu können (siehe Abschnitt 2.4.3.1).

In Abhängigkeit von der aktuellen Inzidenz sollte auch ein PCR-Test zum Ausschluss einer COVID19-Infektion vorgelegt werden.

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. Anders zu bewerten ist eine antimykotische Prophylaxe wegen einer durchgemachten Pilzinfektion nach Rückbildung der Infiltrate bei ausreichender Lungenfunktion.

6.7 Einschluss in klinische Studie bei reduziertem AZ und/oder relevanter Komorbidität

Eine EU-weite klinische Studie zur CAR-T-Zell-Therapie mit einem Produkt der Fa. Miltenyi (CD19- und CD20-gerichtet) wird unter Beteiligung von mehreren Kliniken in Deutschland durchgeführt (UK Augsburg, Berlin-Buch, UK Bochum, UK Dresden, UK Erlangen-Nürnberg, UK Essen, UK Hamburg, UK Heidelberg, UK Köln, UK München, UK Münster, UK Regensburg, UK Tübingen) (NCT 04844866). In diese Studie sollen erwachsene Pat. mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL für die Zweitlinie eingeschlossen werden, die aufgrund von reduziertem AZ und/oder relevanter Komorbidität nicht für eine Behandlung mit Hochdosischemotherapie und autologer SCT in Betracht kommen oder in der Erstlinie bereits mit autologer SCT behandelt worden sind. Verglichen wird die CAR-T-Zell-Therapie mit Salvage-Chemoimmuntherapie mit R-GemOx oder Polatuzumab-Vedotin/Rituximab/Bendamustin. Falls Pat. die unter 6.2 bis 6.5 genannten Mindestvoraussetzungen nicht erfüllen, sollten Sie auf die Möglichkeit zur Studienteilnahme hingewiesen werden. Die Rekrutierungsphase ist bis September 2023 geplant. Einzelheiten abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov>.

7 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 insbesondere für Pat. mit multiplem Myelom aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsergebnisse in den Phase 2- und Phase 3-Studien der alternativ in Betracht kommenden, zugelassenen BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Präparate (Idecel und Ciltacel).

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. Sinnvoll ist die endgültige Aufklärung und Einholung des Einverständnisses deshalb erst in zeitlicher Nähe zur geplanten CAR-T-Zell-Therapie. Die Aufklärung ist andererseits so rechtzeitig vorzunehmen, dass die/er Pat. ausreichend Zeit hat, ihre oder seine Entscheidung abzuwägen. Optimal dürfte deshalb ein Zeitraum von ca. 2 bis 5 Tagen vor Beginn der lymphodepletierenden Therapie für die abschließende Aufklärung sein. Als Mindestfrist vor planbaren Eingriffen gilt ein Tag.¹⁵⁴

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.

8 Wiederholung der Behandlung mit CAR-T

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 Axicel erhalten hatten¹⁵⁵. 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.

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.¹⁵⁶ Nur 5 Pat. erreichten eine CR. Alle 5 CR-Pat. rezidierten innerhalb von 9 Monaten und verstarben innerhalb von 13 Monaten.

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.¹⁵⁷ Sinnvoll wäre deshalb in dieser Situation der Verweis auf Teilnahme an entsprechenden klinischen Studien.

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.¹⁵⁸ Bei 36

¹⁵⁴ <https://www.aerzteblatt.de/archiv/188244/Aufklaerungspflicht-Teil-1-Rechtssicherheit-fuer-Aerzte-und-Patienten>

¹⁵⁵ Locke FL et al.: Retreatment (reTx) of patients (pts) with refractory large B-cell lymphoma with axicabtageneclorleucel (axi-cel) in ZUMA-1. Abstract No 8012, ASH 2020

¹⁵⁶ 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**)

¹⁵⁷ 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**)

¹⁵⁸ 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.2020006770) (PMID: **32967009**)

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.

Zu Retherapie mit Idecel gibt es Daten aus der Phase 2-Zulassungsstudie KarMMa (siehe Abschnitt 3.4.1). Insgesamt erhielten 28 Pat. wegen Myelomprogress eine zweite Gabe Idecel. 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). In der Fachinfo von Idecel 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.“* Damit ist klar, dass eine Retherapie mit Idecel eine sehr ungünstige Nutzen-Risiko-Relation aufweist und sozialmedizinisch nicht empfohlen werden kann. Ob die Behandlungsergebnisse günstiger sind, wenn statt Idecel als 2. CAR-T-Zell-Präparat Ciltacel eingesetzt wird, kann mangels klinischer Daten nicht bewertet werden, auch wenn aufgrund der günstigeren Behandlungsergebnisse mit Ciltacel – soweit ohne direkt vergleichende Studien zu bewerten – ein solcher Therapieansatz plausibel ist. In der Fachinformation von Ciltacel fehlen Angaben zur Retherapie mit Ciltacel.

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.

9 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
 - Nach Rücksprache mit der DAG-HSZT zunächst ausgesetzt: Nachweis der BCMA-Expression nur 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
 - Bei **Myelom** zusätzlich: Beta-2-Mikroglobulin
 - **Virologie** für CMV (wenn serologisch CMV+ zum Ausschluss einer Reaktivierung), Hepatitis B/C, HIV1/2, bei erheblicher Einschränkung der Funktionen des Immunsystems keine serologische Testung sondern PCR-Tests auf Virusantigen, in Abhängigkeit von der aktuellen Inzidenz ggf. 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 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.

10 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, ggf. auffälligen Werten von Troponin oder NT-proBNP, 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
- Bei Myelom: Beta-2-Mikroglobulin
- Virologie für Hepatitis B/C, HIV 1/2, CMV, 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-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 Axicel oder Lisocel in der 2. Linie!), Stadium R-ISS III beim Myelom
 - 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?
- 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
 - 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 Kapitel 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 Tisacel oder Brexucel
- Mantelzell-Lymphom und Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der Induktionstherapie entsprechend TRIANGLE-Protokoll, Gabe von Brexucel
- Mantelzell-Lymphom mit TP53-Mutation und Rezidiv nach TRIANGLE-Protokoll, Gabe von Brexucel
- Multiples Myelom, triple-refraktär, Z. n. 2. Rezidiv/Progress, Gabe von Ciltacel