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

Stellvertretender Sprecher
Prof. Dr. W. Bethge, Tübingen

Sekretär
Prof. Dr. P.-G. Schlegel, Würzburg

Schatzmeister
Prof. Dr. G. Kobbe, Düsseldorf

Vorstandsmitglieder
Prof. Dr. F. Ayuk, Hamburg
PD Dr. G. Bug, Frankfurt/M
Prof. Dr. J. Schetelig, Dresden
Prof. Dr. M. Stelljes, Münster
Prof. Dr. E.M. Wagner-Drouet, Mainz

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

Heidelberg, 06.03.2024

Mitglieder
DAG-HSZT

Zelltherapiediskussion mit dem KCO am 19.02.2024

Liebe Kolleg*innen,

bei der 2. Gesprächsrunde 2024 mit dem KCO zur Indikationsstellung von Zelltherapien waren als Repräsentanten der DAG-HSZT vertreten Peter Dreger, Matthias Stelljes und Eva Wagner; Gerald Wulf für die GLA; Christof Scheid und Hans Salwender für die GMMG; sowie Axel Heyll, Eva Hilgenfeld, Anja Knödler, Ekkehard Ost, Oliver Teuffel und Barbara Zimmer für das KC Onkologie und Andreas Rohde für die SEG6.

Hauptthema waren CART-Lymphom-Indikationen mit dürftiger Evidenzbasis. Zur Richter-Transformation (RT) stellte P Dreger 2 Registeranalysen vom ASH-Meeting vor, bei denen mit kommerziellen CD19-CARTs bei stark vorbehandelten Patienten 2-Jahres PFS-Raten von 30-40% erreicht wurden, mit nur sehr wenigen weiteren Ereignissen nach der 24-Monatsmarke. Weitere Fallserien (u.a. Kittai et al, Blood 2020; Bachy et al, AH 2022; EMA-Dossier Breyanzi) existieren, können aber aufgrund geringer Fallzahl und kurzer Nachbeobachtung nichts Verwertbares beisteuern. Für das KC Onkologie reicht die Evidenz nicht aus, um bei RT den Routine-Einsatz von CD19-CARTs im LBCL-Label zu unterstützen, auch wenn die an 3 deutschen Zentren aktive ZUMA-25-Studie allenfalls nur einzelne Patienten aufnehmen kann. Präferenz des KC Onkologie bleibt die alloHCT. Da diese realistische Aussichten nur bietet, wenn vor der Transplantation eine CR erreicht werden kann, wird die Befürwortung von Off-Label-Ansätzen zur Erreichung dieser Voraussetzung seitens des KC Onkologie unterstützt, wie z.B. Bites und die Kombination von CPIs mit BTKi.

Nach Einschätzung der Kliniker bleibt der CART-Einsatz als alternatives Therapieprinzip gegenüber den häufig frustranen CR-Induktionsversuchen bei r/r RT zur Vorbereitung der alloHCT dennoch attraktiv. Anhand eines Beispielfalls plädierte P Dreger dafür, zumindest bei Grenzfällen, bei denen beim zugrundeliegenden Lymphom nicht eindeutig zwischen CLL und anderen indolenten BCL unterschieden werden kann, zugunsten der CART-Therapie zu votieren.

A Heyll ging auf weitere rare Indikationen ein, für die die Daten- bzw. Zulassungslage aktuell keine CART-Anwendung außerhalb von Studien rechtfertigt, namentlich untransformierte Marginalzonenlymphome und transformierte Waldenström-Erkrankungen (Einzelheiten s. Anlage). Schließlich unterstrich er anhand zweier CIBMTR-Analysen zu r/r DLBCL, die durch erfolgreiches Salvage in eine CR bzw. PR überführt worden waren und anschließend entweder eine autoHCT oder eine CART-Therapie erhielten, dass für definierte Patientengruppen die autoHCT bei nach medizinischer Bewertung im Vergleich zur CAR-T-Zell-Therapie mindestens vergleichbaren Ergebnissen aus Wirtschaftlichkeitsgründen zu präferieren sei. Im Wesentlichen sind dies Patienten mit erstem Rezidiv jenseits der 12-Monatsmarke und Patienten jenseits der zweiten Linie, jeweils unter der Voraussetzung, dass eine CR/PR erreicht werden konnte.

Bei der nächsten Gesprächsrunde am 18.03.2024 soll das Thema Myelom-CARTs (Indikation ab welcher Linie, Sequenz mit Bites) im Mittelpunkt stehen. Zu Fallbeispielen hierzu, aber auch allen anderen Fragestellungen wird eingeladen.

Herzliche Grüße

Peter Dreger

Medizinischer Dienst

Kompetenz-Centrum Onkologie

Daten vom ASH 2023

CAR-T-Zell-Kolloquium mit DAG-HSZT

Düsseldorf, den 19.02.2024

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

Axicabtagene Ciloleucel in Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: 4-Year Follow-Up From the Phase 2 ZUMA-5 Trial

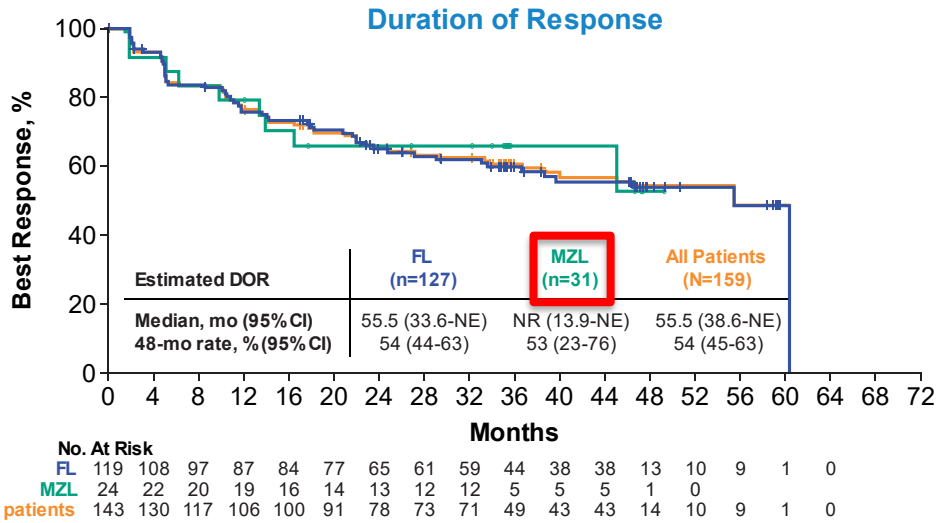
Sattva S. Neelapu, MD[1*]; Julio C. Chavez, MD[2*]; Alison R. Sehgal, MD[3]; Narendranath Epperla, MD, MS[4]; Matthew Ulrickson, MD[5]; Emmanuel Bachy, MD, PhD[6]; Pashna N. Munshi, MD[7]; Carla Casulo, MD[8]; David G. Maloney, MD, PhD[9]; Sven de Vos, MD, PhD[10]; Ran Reshef, MD[11]; Lori A. Leslie, MD[12];Olalekan O. Oluwole, MD, MPH, MBBS[13]; Ibrahim Yakoub-Agha, MD, PhD[14]; Rashmi Khanal, MD[15]; Joseph Rosenblatt, MD[16]; Weixin Peng, MS[17]; Christine Lui, MS[17]; Jacob Wulff, DrPH[17]; Rhine R. Shen, PhD[17]; Soumya Poddar, PhD[17]; Andrew Lee, MD[17]; Harry Miao, MD, PhD[17]; Olga Nikolajeva, MD[17]; and Caron A. Jacobson, MD[18]

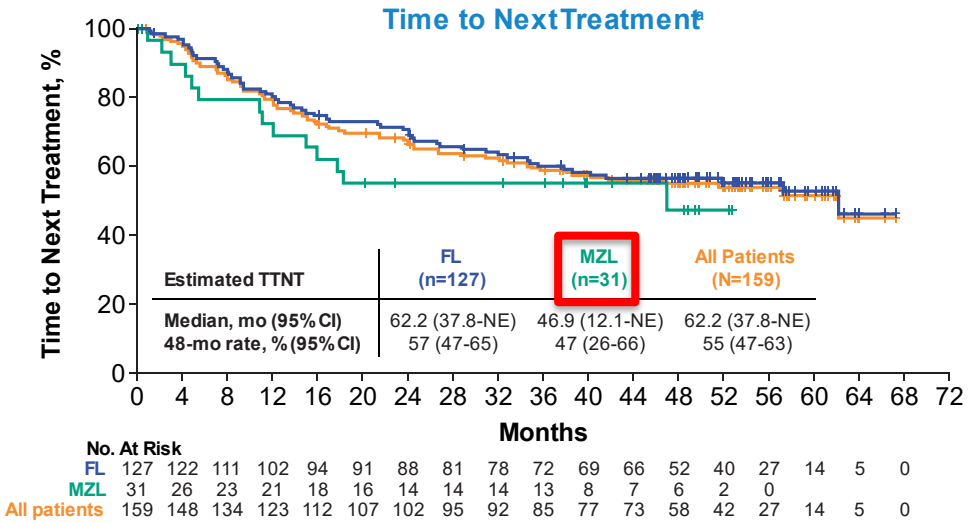
[1]The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; [2]H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA; [3]UPMC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA, USA; [4]The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH, USA; [5]Banner MD Anderson Cancer Center, Gilbert, AZ, USA; [6]Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France; [7]Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center, Washington, DC, USA; [8]University of Rochester Medical Center - James P. Wilmot Cancer Center, Rochester, NY, USA; [9]Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA; [10]Ronald Reagan University of California Los Angeles Medical Center, Santa Monica, CA, USA; [11]Columbia University Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, New York City, NY, USA; [12]John Theurer Cancer Center, Hackensack, NJ, USA; [13]Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; [14]CHU de Lille, Univ Lille, INSERM U1286, Infinite, F-59000 Lille, France; [15]Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, USA; [16]University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL, USA; [17]Kite, a Gilead Company, Santa Monica, CA, USA; and [18]Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA *Equal contributors.

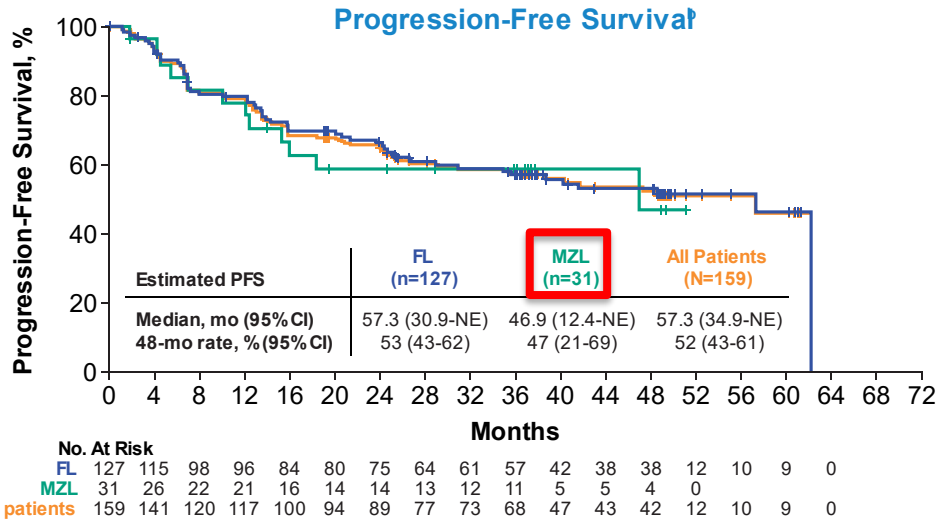
Figure 2. DOR, TTNT, PFS, and OS

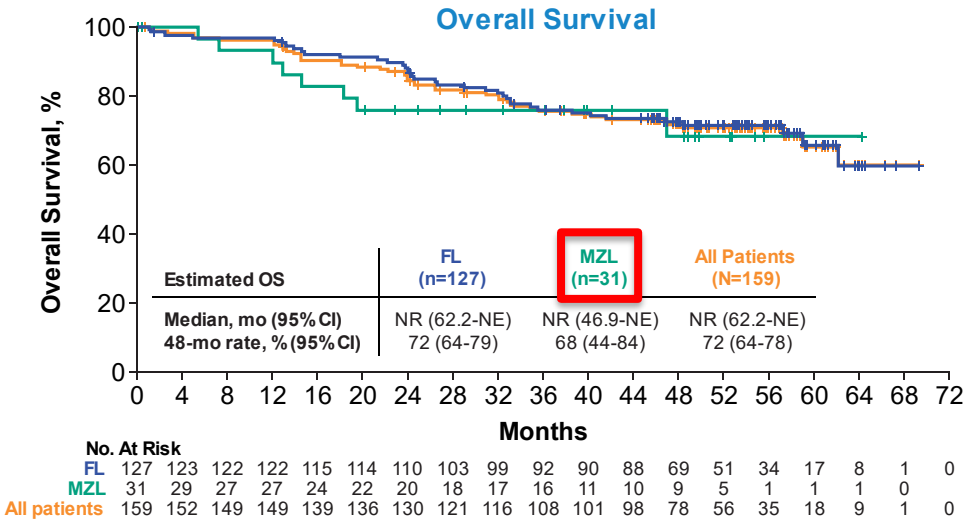
Mediane Nachbeobachtung ≥ 4 Jahre

Kompetenz-Centrum Onkologie









[a]Time to next treatment is defined as the time from the leukapheresis date to the start of subsequent anticancer therapy or death from any cause. [b]Progression events were determined by the investigator.
DOR, duration of response; FL, follicular lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; NE, not estimable; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTNT, time to next treatment.

Begutachtung beim MZL

Kompetenz-Centrum Onkologie

→ PFS und OS nach Axicel vergleichbar mit zugelassener Indikation MCL

→ Nach Angaben von Gilead ist Antrag auf Zulassungserweiterung für MZL nicht geplant, Axicel bei MZL bleibt „off label use“

Zu prüfen ist im Einzelfall:

1. Einschluss in klinische Studie möglich?
   - Kein Treffer in clinicaltrials.gov (MZL, CAR-T-cell, D)
     - Köln? Heidelberg?
2. Leistung der GKV nur nach § 2 Abs. 1a SGBV:
   - Wann sind die anerkannten Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft?
     - Nach DGHO-Leitlinie nodales MZL
     - 1. Linie: R-CVP, R-CHOP, R-Benda
     - im Rezidiv: Idelalisib, BTKI
   - § 2 Abs. 1a SGB V akzeptieren wenn:
     - *mindestens R-CHOP, je nach Intervall (> 24 Monate) erneut Chemoimmuntherapie, BTKI, Idelalisib (Ibrutinib, Idelalisib für MZL auch nicht zugelassen)*
     - *Pat. für CAR-T-Zellen geeignet*

Prognose beim MZL?

Kompetenz-Centrum Onkologie

Phase 2 Studie zu Idelalisib Monotherapie
Einschluss: refraktär für Rituximab + Alkylanzien
Progress innerhalb von 6 Monaten nach Vortherapie

Table. Response rates for MZL and LPL/WM patients who received idelalisib

	MZL (N = 15)	LPL/WM (N = 10)
ORR, % (95% CI)[a]	47 (21, 73)	80 (44, 98)
DOR, median (95% CI), months[a]	18 (3.6, 18)	20 (6.6, NE)
TTR, median (95% CI), months[a]	3.5 (1.9, 4.6)	3.7 (−0.1, 22)
PFS, median (95% CI), months[a]	6.6 (3.5, 22)	22 (1.4, 56)
OS, median (95% CI), months[b]	NE (6.4, NE)	67 (9.1, NE)

[a]Median (range) follow-up of 6.4 (1.8, 37) mos for MZL patients and 29 (1.1–81) mos for LPL/WM patients.
[b]Includes long-term follow-up; median (range) follow-up of 63 (2.4, 69) mos for MZL patients and 63 (9.1–81) mos for LPL/WM patients.
CI, confidence interval; DOR, duration of response; LPL/WM, lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia; MZL, marginal zone lymphoma; NE, not estimable; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTR, time to response.

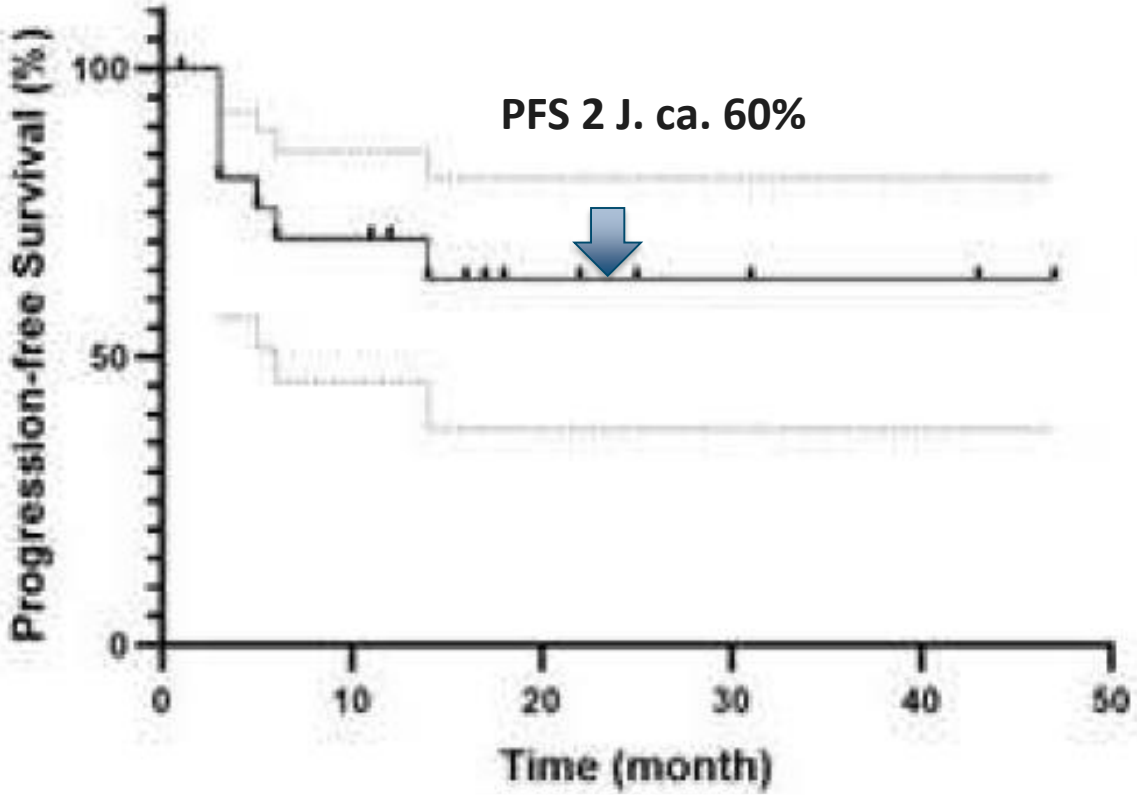
Mediane Überlebenszeit auch ohne CAR-T-Zellen > 5 Jahre!
Überlegenheit von CAR-T-Zellen für den Endpunkt OS deshalb nicht gesichert!

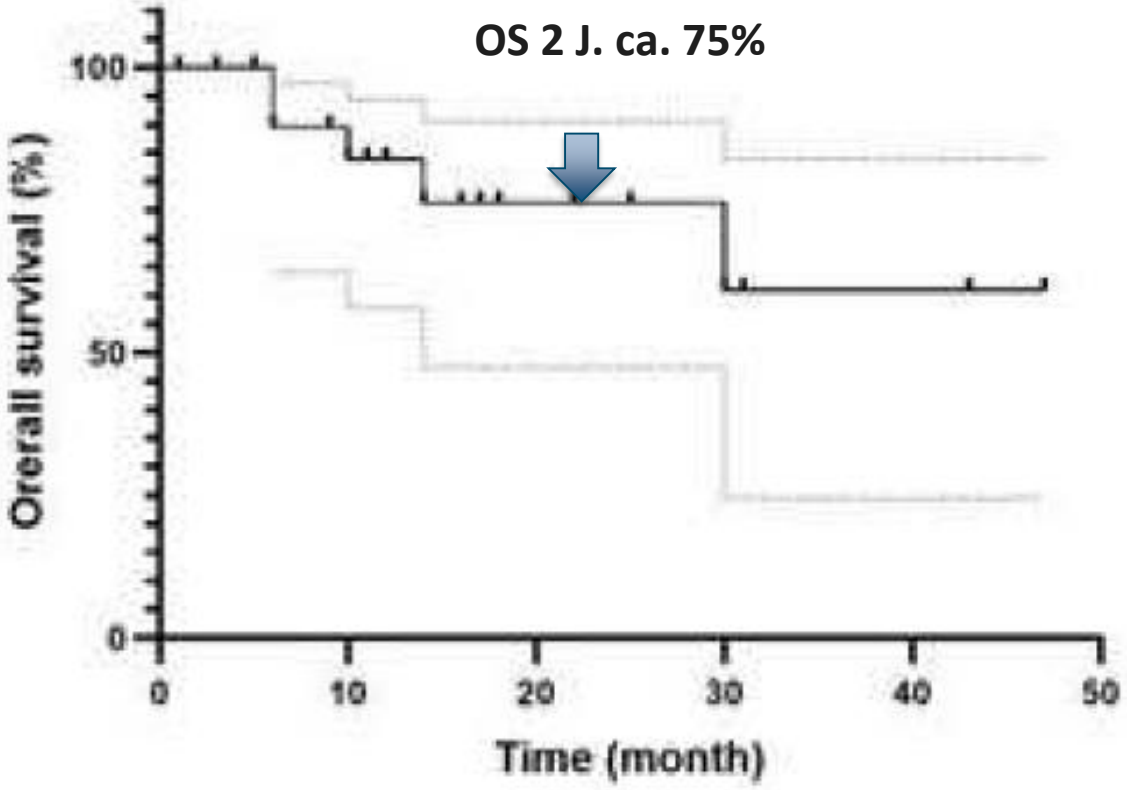
Wagner-Johnston ND et al., Abstract No 623 ASH 2019

Transformierter M. Waldenström

Kompetenz-Centrum Onkologie

Registerdaten Frankreich/USA n=22, Medianes Alter bei CAR-T-Gabe 66 J.,
Median 3. Therapielinien Vorbehandlung, auto SCT n=8, allo SCT n=1,
Zeit MW bis HT Median 4,5 J., ***Zeit von HT bis CAR-T Median 26 Monate***
Bridging n=19 (6 PD, 4 SD, 4 PR, 2CR), 13 Axicel, 9 Tisacel, CR 77%
Mediane Nachbeobachtung 17 Monate





Durot E et al. Abstract No. 627, ASH 2023

Transformierter M. Waldenström

Kompetenz-Centrum Onkologie

Retrospektive Studie, Pat. mit transformiertem Waldenström, n=77, Alter Median 66 Jahre, Therapie mit R-CHOP o.ä. n=61 (85%), auto SCT n=11, allo SCT n=3

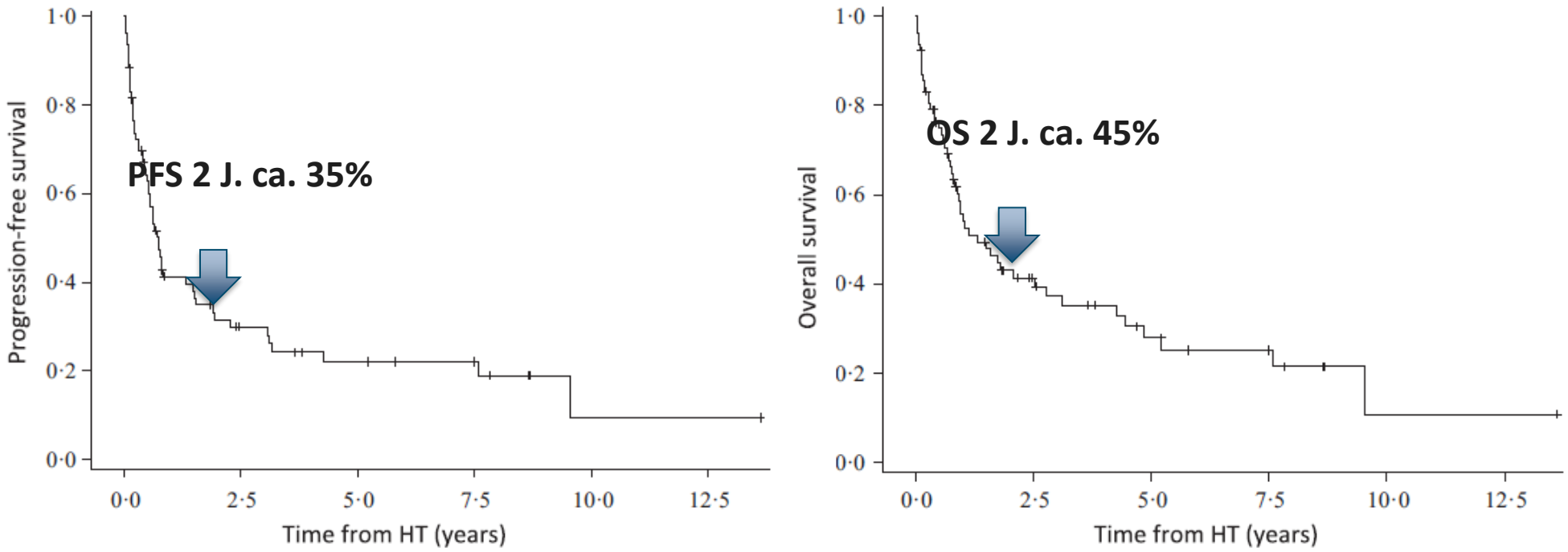


Fig 1. Progression-free survival and overall survival from histological transformation (HT).

Vergleich mit PFS- und OS-Kurven nach CAR-T-Zell-Therapie extrem verzerrt, da im CAR-T-Kollektiv seit HT im Median bereits 26 Monate verstrichen

Durot E et al., Br J Haematol 2017, 179:439-448

Transformierter M. Waldenström

Kompetenz-Centrum Onkologie

- Nachbeobachtung (Median 17 Monate) zu kurz, um Effekt der CAR-T-Zell-Therapie auf PFS und OS bewerten zu können
- Historischer Vergleich extrem verzerrt
- EMA berichtet im Assessment report zu Breyanzi, dass Pat. mit DLBCL nach Waldenström eine niedrigere Ansprechrate hatten und die maximale Dauer des Ansprechens bei 5 Monaten lag (EMA/134759/2022)
- Experimentelle Therapie, nur in klinischen Studien!
- Studieneinschluss in D möglich?

Vergleich auto SCT vs. CAR-T-Zellen bei r-r DLBCL und Erreichen einer CR (CT oder PET) nach Salvagetherapie, CIBMTR-Registeranalyse

Kompetenz-Centrum Onkologie

Table-1: Selected baseline characteristics

	CAR-T	auto-HCT	P-value
Age, years	64	59	0.14
Extra-nodal disease	58%	63%	0.37
Refractory disease to first-line	29%	20%	0.22
Prior lines of therapy, n	3	2	**<0.01**
Early treatment failure (within 12 months)	72%	58%	**0.02**
Elevated LDH before treatment	37%	31%	**0.04**
high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 or BCL6 rearrangement	14%	27%	**0.03**

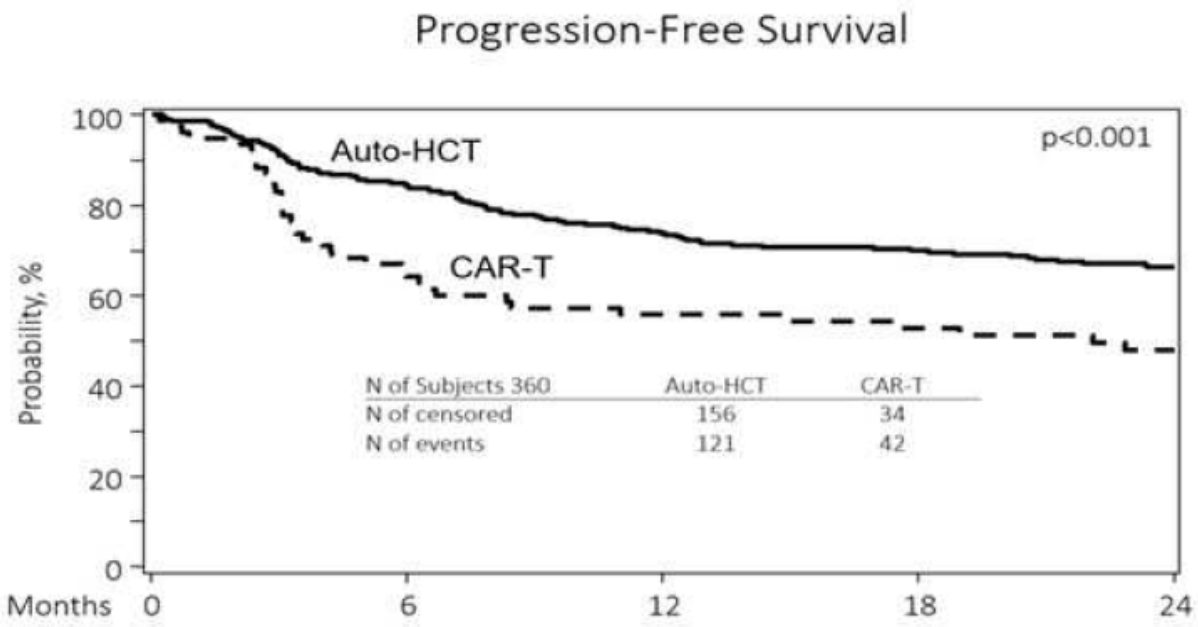


Figure-1: PFS in pts with LBCL who received auto-HCT vs. CAR-T while in CR

Shadman M et al,. Abstract No. 781, ASH 2023

Vergleich auto SCT vs. CAR-T-Zellen bei r-r DLBCL und Erreichen einer PR (CT oder PET) nach Salvagetherapie, CIBMTR-Registeranalyse

Kompetenz-Centrum Onkologie

	Auto SCT	CAR-T	p
Prior treatments			
Refractory to first-line therapy, no. (%)	160 (60)	79 (55)	.61§
Missing	6 (2)	22 (15)	
Time from diagnosis to auto-HCT or CAR-T, mo, no. (%)			.30§
≤12 mo	103 (39)	64 (44)	
>12 mo	162 (61)	81 (56)	
Missing	1 (0)	0	
Lines of therapy before auto-HCT or CAR-T			
Median (range)	2 (1-6)	3 (2-11)	<.001‡
More than 2 lines, no. %	89 (33)	97 (67)	<.001§0
Number of prior treatment lines			
1	48 (18)	0	
2	124 (47)	42 (29)	
3	55 (21)	52 (36)	
4	22 (8)	23 (16)	
5 or more	12 (4)	22 (15)	
Missing	5 (2)	6 (4)	

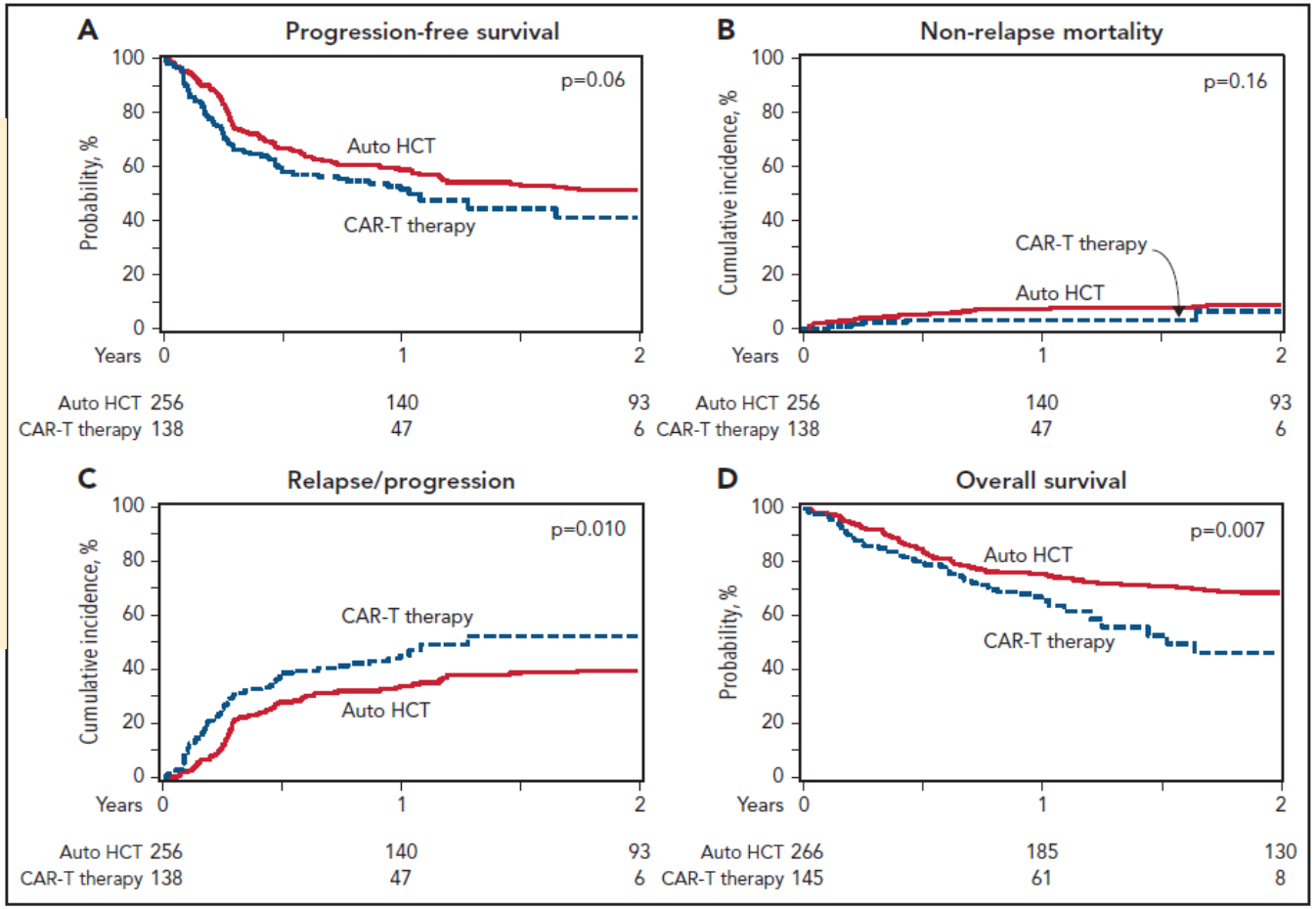


Figure 1. Auto-HCT vs CAR-T in patients with DLBCL in PR (all patients). (A) Progression-free survival. (B) Nonrelapse mortality. (C) Progression/relapse. (D) Overall survival.

Shadman M et al., Blood 139: 1330 – 1339, 2022

Stellenwert der autologen SCT beim r-r DLBCL

Kompetenz-Centrum Onkologie

- Anerkannte Therapieoption sowohl bei Erreichen einer CR als auch PR nach Salvage-Therapie
- Vorzug für CAR-T-Zellen
  - Primär refraktär oder frühes Rezidiv (< 12 Monate) Phase 3-geprüft für Axicel + Lisocel
  - Rezidiv nach autologer SCT
- Verbleiben für autologe SCT
  - Pat. mit Rezidiv > 12 Monate und CR/PR in der 2. Linie
  - Pat. mit CR/PR in der 3. Linie ohne vorherige autologe SCT in der 2. Linie
- Bei dem unteren Kollektiv Verweis auf autologe SCT in der Begutachtung