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. R. Meisel, Düsseldorf

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

Mitglieder
DAG-HSZT

Heidelberg, 28.10.2024

Zelltherapiediskussion mit dem KCO am 28.10.2024

Liebe Kolleg*innen,

bei der 8. Gesprächsrunde 2024 mit dem KCO zur Indikationsstellung von Zelltherapien waren als Repräsentanten der DAG-HSZT vertreten Peter Dreger und Matthias Stelljes; Francis Ayuk und Gerald Wulf für die GLA; Christof Scheid für die GMMG; sowie Barbara Zimmer, Eva Hilgenfeld, Anja Knödler und Ekkehard Ost für das KC Onkologie.

Hauptthema war ein Gedanken- und Erfahrungsaustausch zu Möglichkeiten der *ambulanten* Anwendung von CART-Therapien im deutschen Versorgungskontext. C Scheid schilderte kurz die bisherigen Kölner Erfahrungen mit ambulantem bzw. tagesklinischem Carvykti an einer begrenzten Anzahl von Patienten. Basis der tagesklinischen Anwendung in Köln ist ein spezielles Vergütungsmodell in Form einer Tagesklinikpauschale, die die Abrechnung von ZEs und NUBs und somit auch CARTs erlaubt. C Scheid betonte, dass die tagesklinische Anwendung eine sorgfältige Patientenauswahl unter Berücksichtigung von klinischem Setting, CART-Produkt, Patientenwohnort, Compliance und sozialer Einbindung erfordert. Diese Notwendigkeit betonte auch B Zimmer in ihrer ausführlichen Darstellung des publizierten Wissensstandes, der überwiegend dem amerikanischen Versorgungskontext entstammt (Anlage). Für den deutschen Rechtsrahmen ergeben sich Unsicherheiten aus den Vorgaben der Fachinformationen, die zwar eine stationäre Anwendung nicht explizit einfordern, aufgrund der Detailanforderungen aber praktisch implizieren. Demgegenüber wird in den Tragenden Gründen zur QS-RL ATMP die *CART-Infusion* konkret als stationärer Vorgang benannt (während die Lymphodepletion ausdrücklich auch im ambulanten Setting erfolgen darf; § 7 (8)). Hingegen gibt es zur notwendigen *Dauer* des stationären Aufenthalts keine Festlegungen in der QS-RL ATMP.

Zum aktuellen Zeitpunkt scheinen die Ambitionen zur kurzfristigen Realisierung eines ambulanten CART-Programms außerhalb von Köln und Heidelberg begrenzt, wie auch eine erst post-hoc zugängliche DAG-HSZT Online-Umfrage ergab. Dennoch wurde erwogen, bei der aktuellen Initiative zur Verschlankung

der QS-RL auch die Option ambulanter CART-Gaben zu berücksichtigen – unter Bewahrung der grundlegenden infrastrukturellen Qualitätsanforderungen. Mit der Einführung eines ambulanten Programms gehören zur Etablierung einer geeigneten Infrastruktur auch entsprechend angepasste SOPs. Schließlich sollte aus Sicht der Anwender die ambulante Option auch bei der überfälligen Neufassung der Onkopedia-LL berücksichtigt werden.

Die nächste Gesprächsrunde wurde für den 02.12.2024 verabredet. Zu Fallbeispielen wird eingeladen.

Herzliche Grüße

Peter Dreger

Medizinischer Dienst

Kompetenz-Centrum Onkologie

CAR-T-Zelltherapie

outpatient administration

Düsseldorf, den 28.10.2024, CAR-T-Zell-Kolloquium mit DAG-HSZT

Dr. Barbara Zimmer MPH, MA, Kompetenz-Centrum Onkologie

Dr. Barbara Zimmer MPH, MA

Kompetenz-Centrum Onkologie

Erklärung zu potentiellen Interessenskonflikten

- Leiterin des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste
- Systemberatung der GKV und ihrer Verbände, Einzelfallbegutachtung
- Beratung der Medizinischen Dienste
- bis 2020: stellvertretendes Mitglied der Expertengruppe Off-label Onkologie beim BfArM
- bis 05/2024: Lehrauftrag im Public Health-Studiengang, Universitätsklinik Düsseldorf
- Mitgliedschaften: AGO, DGHO, DGS, DKG, DNEbM, verschiedene Beiräte
- Co-Editorin Cochrane Hematology, Cologne
- keine Förderungen durch die Industrie, keine Patente oder Beteiligungen

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Vorgehen

- orientierende Recherche (MEDLINE) 10/2024
- Suchstrategie und Ergebnisse: *„(outpatient) AND (CAR-T)“* 84 items
  „(outpatient) AND (CAR-T) AND (prospective)“ 5 items
- nach Sichtung der Abstracts: selektive Auswahl von Publikationen (17), orientierend dazu einige Aspekte
- methodische Einschätzung zur Studienlage:
  - Beobachtungsstudien, retrospektive Auswertungen, Fallserien, Einzelfälle
  - überwiegend US-amerikanische Kliniken mit entsprechenden Versorgungskontexten
  - Heterogenität der Konzepte (u. a. Indikation, Durchführung von Apherese, Lymphodepletion, CAR-T-Zell-Infusion, Behandlung, Arten der ambulanten Kontrolle etc.)
  - Heterogenität der Datenlage und Datenauswertung

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Outpatient in Zulassungsstudien

Tisagenlecleucel (Kymrhia®)

ELIANA-Studie (r/r ALL): 24%, JULIET-Studie (r/r DLBCL): 24 %, ELARA-Studie (r/r FL): 18%

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

TRANSCEND-Studie: 9% (mediane Zeit bis zur Hospitalisierung 5 Tage (3 – 22))

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Hansen et al., 2023: Systematischer Literaturreview *(Cancers 2023, 15, 5.746ff.)*

- Systematische Literaturrecherche in MEDLINE, EMBASE u. Cochrane Datenbank plus Handrecherche; Publikationen 01.01.2016 – 01.01.2023; definierte Ein-/Ausschlusskriterien, PRISMA
- (7.701 initiale Items); 38 Publikationen zu 21 Studien (18 davon in den USA)
- 11 Publikationen zu inpatient und outpatient (5 Studien: OUTREACH (Liso-cel), PILOT (Liso-cel), TRANSCEND NHL 001 (Liso-cel), TRANSFORM (Liso-cel), ELARA (Tisa-cel))
- 9 Studien mit Outcomedaten, einschließlich ORR, survival; 1 Studie mit QoL; 5 Studien mit Toxizitätsdaten; 7 Studien zu cost/reimbursement, sowie weitere retrospektive Studien
- DLBCL (2L+, 3L+), B-NHL (FL, MCL, DLBCL), LBCL, ALL; heterogene, überwiegend kleine Fallzahlen
- methodische Bewertung: nur einige Studien von hoher Qualität; sonst eingeschränkt; tw. high risk of bias
- Heterogenität der Patientenpopulationen, der Behandlungssettings etc.
- Selektionsbias, z. B. hinsichtlich der Patientenauswahl

(Auswahl von Studien aus Hansen et al. zu outpatient und inpatient)

Table 5. Detailed response results from the studies identified.

Study	Trial Name/ID	Study Design	Patient Population	Treatment	Follow-Up	Outpatients					Inpatients				Other Details
						n	ORR % (95% CI)	CR % (95% CI)	PR % (95% CI)	Other Details	*n*	ORR % (95% CI)	CR % (95% CI)	PR % (95% CI)	
Linhares (2022) [37], Godwin (2021) [36]	OUTREACH	Ph 2 trial	R/R LBCL (3L+)	Liso-cel	NR	57	82.4 (70.0–91.0)	58.0	25.0	SD: 5.0% Median DOR: 15.1 (3.9–NR)	25	76.0 (55.0–91.0)	44.0	32.0	SD: 12.0; median DOR: 14.8 (2.0–NR)
Sehgal (2022) [39]	PILOT	Ph 2 trial	R/R LBCL (2L+)	Liso-cel	Median: 104.3 weeks	20	80.0 (56.3–94.3)	50.0 (27.2–72.8)	30.0	Median DOR: 8.2 (2.1–NR)	41	80.0	56.0	24.0	IP/OP (n = 61); SD: 5.0%; median DOR: 12.1 (6.2–NR)
Abramson (2020) [42]	TRANSCEND NHL 001	Ph 2 trial	R/R LBCL (2L+)	Liso-cel	NR	25	80.0 (59.3–93.2)	56.0 (34.9–75.6)	24.0	Median DOR: NR (2.4–NR)	231	72.0	53.0	19.0	IP/OP (n = 256): ORR: 73.0%, CR: 53.0%
Shadman (2021) [47]	NCT03277729	Ph 1/2 trial	R/R FL	CAR-T cells	13.0 months post-infusion	18	94.0	78.0	17.0	NR	NA	NA	NA	NA	NA
			R/R MCL, CLL, DLBCL, WM/LPL			7	100.0	57.0	43.0	NR	NA	NA	NA	NA	NA
Borogovac (2022) [57]	-	Obs. study	DLBCL and ALL	Axi-cel	1.0 month	13	77.0	69.0	8.0	PR or SD: 8.0%	NR	NR	NR	NR	NR
				Tisa-cel, brexu-cel, liso-cel		8	87.5	75.0	12.5	PR or SD: 13.0%	NR	NR	NR	NR	NR
Nasta (2022) [60]	-	Obs. Study	Lymphoma	Tisa-cel	39.5 weeks	72	43.0	34.7	8.3	SD: 5.6%	NR	NR	NR	NR	NR
Shao (2021) [57]	-	Obs. study	DLBCL	Tisa-cel	29.1 weeks	12	58.0	25.0	33.0	SD: 8.3%	NR	NR	NR	NR	NR

(Auswahl von Studien aus Hansen et al. zu outpatient und inpatient)

Table 3. Safety data in inpatient and outpatient settings reported in the included studies.

First Author, Year	Trial Name/ID	Study Design	Patient Population	Treatment	Site of Care	Follow-Up	*n*	CRS-Related Toxicity (%)	Neurologic Toxicity (%)	Other AEs (%)
Linhares (2022) [37]	OUTREACH/ NCT03744676	Ph 2 trial	R/R LBCL (3L+)	Liso-cel	Outpatient vs. inpatient	NA	54 vs. 25	Any grade: 37.0 vs. 44.0	Any grade: 30.0 vs. 32.0 Grade 3–4: 13.0 vs. 4.0	Infection: Any grade, 33 vs. 32; Grade 3–4, 13.0 vs. 4.0. Prolonged cytopenia at Day 29 visit: Any grade, 33.0 vs. 32.0. Hypogammaglobulinemia: Any grade, 11.0 vs. 4.0
Fowler (2023) [67]	ELARA/ NCT03568461	Ph 2 trial	R/R FL (3L+)	Tisa-cel	Outpatient vs. inpatient	Median: 20 months	17 vs. 80	Any grade: 52.9 vs. 47.5	Any grade: 5.9 vs. 11.3 Grade 3–4: 0.0 vs. 1.3	At least 1 AE: Any grade, 82.4 vs. 92.5; Grade 3–4, 47.1 vs. 75. Hematological disorders, including cytopenias: Any grade, 64.7 vs. 77.5; Grade 3–4, 47.1 vs. 73.8. Infections: Any grade, 17.6 vs. 21.3; Grade 3–4, 0.0 vs. 7.5. Prolonged depletion of normal B cells or agammaglobulinemia: Any grade, 11.8 vs. 10.0. Tumor lysis syndrome: Any grade: 0.0 vs. 1.3; Grade 3–4, 0.0 vs. 1.3
Sehgal (2022) [39]	PILOT/ NCT03483103	Ph 2 trial	R/R LBCL (2L+ not intended for HSCT)	Liso-cel	Outpatient vs. inpatient	Median: 12.3 months	20 vs. 41	Any grade: 15.0 vs. 48.0	Any grade: 10.0 vs. 41.0	NA
Abramson (2020) [42]	TRANSCEND NHL 001/NCT02631044	Ph 3 trial	R/R LBCL (2L+)	Liso-cel	Outpatient vs. inpatient	Median: 18.8 months	25 vs. 244	Any grade: 40.0 vs. 42.0 Grade 3–4: 4.0 vs. 2.0	Any grade: 44.0 vs. 28.0 Grade 3–4: 8.0 vs. 10.0	NA
Denlinger (2022) [53] *	NA	Retrospective study	BCL	Tisa-cel vs. axi-cel	Outpatient vs. inpatient	NA	18 vs. 45	Any grade: 44.0 vs. 96.0	Any grade: 22.0 vs. 73.0	NA

* Denlinger et al. did not specify the settings; however, it seems that tisa-cel was administered in the outpatient setting and axi-cel in the inpatient setting; Abbreviations: 2L+, second line and greater; 3L+, third line and greater; AE, adverse event; axi-cel, axicabtagene ciloleucel; BCL, B-cell lymphoma; CRS, cytokine release syndrome; FL, follicular lymphoma; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; LBCL, large B-cell lymphoma; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; NA, not available; Ph., phase; R/R, relapsed/refractory; tisa-cel, tisagenlecleucel.

(Auswahl retrospektiver Studien aus 2022 aus Hansen et al.; nur outpatient)

Table 4. *Cont.*

First Author, Year	Trial Name/ID	Study Design	Patient Population	Treatment	Follow-Up	Sample Size, *n*	CRS-Related Toxicity (%)	Neurologic Toxicity (%)	Other AE (%)
Borogovac (2022) [55]	NA	Retrospective study	DLBCL, ALL, MCL	Axi-cel	NA	13	Any grade: 69.0 Grade 3–4: 8.0	Any grade: 31.0 Grade 3–4: 0.0	NA
				Tisa-cel	NA	6	Any grade: 50.0 Grade 3–4: 17.0	Any grade: 17.0 Grade 3–4: 17.0	NA
				Brexu-cel	NA	1	Any grade: 0.0 Grade 3–4: 0.0	Any grade: 100 Grade 3–4: 0.0	NA
				Liso-cel	NA	1	Any grade: 0.0 Grade 3–4: 0.0	Any grade: 0.0 Grade 3–4: 0.0	NA
Farooqui (2022) [59]	NA	Retrospective study	Refractory NHL, patients without acute kidney injury	Axi-cel	NA	69	Incidence: 85.5 Grade None: 14.5 Grade 1: 49.3 Grade 2: 34.8 Grade 3: 0.0 Grade 4: 1.4	Incidence: 52.2 Grade None: 47.8 Grade 1: 21.7 Grade 2: 18.8 Grade 3: 7.2 Grade 4: 4.3	NA
			Refractory NHL, patients with acute kidney injury	Axi-cel	NA	14	Incidence: 85.7 Grade None: 14.3 Grade 1: 35.7 Grade 2: 42.9 Grade 3: 0.0 Grade 4: 7.1	Incidence: 57.1 Grade None: 42.9 Grade 1: 7.1 Grade 2: 21.4 Grade 3: 21.4 Grade 4: 7.1	NA
Nasta (2022) [60]	NA	Retrospective study	Lymphoma (3L+)	Tisa-cel	Median: 39.5 weeks (range: 3.0–127.3)	72	None: 59.7 Grade 1: 22.2 Grade 2: 18.1	None: 94.4 Grade 1: 2.8 Grade 3–4: 2.8	NA

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Hansen et al., 2023: Systematischer Literaturreview *(Cancers 2023, 15, 5.746ff.)*

- weitere Auswertungen:
- 1 Studie zur Auswertung der Lebensqualität, 7 Studien zu economic outcome
- 17 Publikationen zu Versorgungsaspekten (u. a. Hospitalisierungs-, ICU-Rate, Zeit der Aufnahme, stationäre Dauer), Datenqualität eingeschränkt; Hospitalisierungsrate u. a. abhängig vom Kollektiv, CAR-T-Zellprodukt (von ca. 35% bis über 70% bzw. 100%); LOS und ICU-LOS bei inpatient tendentiel länger

- Diskussion:
- outpatient administration ist möglich, unter bestimmten Voraussetzungen, wie Patienteneignung, Beachtung logistischer Belange (caredriver, short distance, monitoring, multidisciplinary team, SOP etc.), weitere RWD mit längerem Follow-up zu PFS, OS erforderlich; QoL; Kosten (IP: USD 62.000 – 96.000 vs. OP: USD 16.000 – 38.000 durch reduzierte Hospitalisierungskosten), hier keine Auswertungen zu Studien mit MM und weitere erforderlich zur ALL

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Potentielle Einflüsse auf die CRS-Entwicklung

- CAR-T-Zellprodukt:
  - *CD28-Aktivierungsdomäne (Axi-cel, Brexu-cel) amplifiziert frühe CAR-T-Zell-Expansion nach Infusion*
  - *4-1BB-Aktivierungsdomäne (Tisa-cel, Liso-cel) langsamere und prolongiertere CAR-T-Zell-Expansion*
  - *frühes CRS bei Ide-cel (median 1 Tag) und Axi-cel (median 2 – 4 Tage)*
  - *spätes CRS eher bei Liso-Cel (median 5 Tage) und Cilta-cel (median 7 – 8 Tage)*
- präemptive Tocilizumab-Gabe
- Patientenselektion, hohe Tumorlast (z. B. Bulk), hohe LDH, hohe CRP- und Ferritinwerte vor CAR-T-Zellinfusion, Allgemeinzustand, Kommorbidität; nicht eindeutig: Alter

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Expert Panel Opinion American Society for Transplantation and Cellular Therapy

(Oluwole et al., Tansplant Cell Therapy 2024; 30: 131 -142)

Table 1
Outpatient CAR-T Therapy in the Real-World Setting

Study Reference	Product	Co-Stimulatory Domain	Disease	Outpatient Administration of CAR-T	Median Time to Admission in Days (Range)
Bansal et al. [14] Single-center experience	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	CD28	Lymphoma	64/72 (89%)	2 (0-25)
Nasta et al. [15] Single-center experience	Tisagenlecleucel (tisa-cel)	4-1BB	Lymphoma	68/72 (93%)	19% were admitted within 72 hours of infusion
McGann et al. [16] Single-center experience	Idecabtagene vicleucel (ide-cel), Tisagenlecleucel (tisa-cel), Lisocabtagene maraleucel (liso-cel)	4-1BB CD28	Multiple myeloma Leukemia Lymphoma	32/40 (80%)	2 (0-6)
Dholaria et al. [17] Single-center experience	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel)	CD28	Lymphoma	13 (100%)	4 (0-9)
Ahmed et al. [18] Multi-center experience	Tisagenlecleucel	4-1 BB	Lymphoma	93/157 (59%)	2.5 (0-26)
Ly et al. [19] Single-center experience	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) Tisagenlecleucel (tisa-cel) Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel)	4-1BB CD28	Lymphoma ALL	47/52 (96%)	2-4 (0-14)

CAR-T indicates chimeric antigen receptor T cell; ALL, acute lymphoblastic leukemia.

CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

Multiples Myelom *(aus Afrough et al., Acta Hamatol 2024; DOI: 10.1159/000539134)*

Table 2. Comparison of BCMA-directed CAR-T therapy outcomes in clinical trials and real-world data

	KarMMa	KarMMa-3	Ide-cel RWD	CARTITUDE-1	CARTITUDE-4
CAR-T product	Ide-cel	Ide-cel	Ide-cel	Cilta-cel	Cilta-cel
N	128	254	159	97	208
Response					
ORR, %	73	71	82	98	85
≥ CR, %	33	39	40	80	73
CRS					
Any grade/≥3, %	84/5	88/5	82/3	95/4	76/1.1
Median time to onset, days (range)	1 (1–12)	1 (1–14)	1 (0–14)	7 (1–12)	8 (1–23)
Median duration, days (range)	5 (1–63)	3.5 (1–51)	NR	4 (1–14)	3 (1–17)
ICANS					
Any grade/≥3, %	18/3	15/3	18/6	17/2	4.5/0
Median time to onset, days (range)	2 (1–10)	3 (1–317)[a]	3 (0–15)	8 (3–12)	9.5 (6–15)
Median duration, days (range)	3 (1–26)	2 (1–37)	NR	4 (1–12)	2 (1–6)
Non-ICANS and delayed NT					
Any grade/≥3, %	0	0	0	12/9	17/2
Median time to onset, days (range)	N/A	N/A	N/A	27 (11–108)	NR
Median duration, days (range)	N/A	N/A	N/A	70 (2–159)	NR
Hematologic (any grade/≥3)					
Neutropenia	91/89	78/76	97/88	96/95	90/90
Anemia	70/60	66/51	95/51	81/68	54/41
Thrombocytopenia	63/52	54/42	95/68	79/60	54/36
Grade 5 treatment-related AE, *n* (%)	4 (3)	6 (3)	8 (5) NRM	6 (6)	10 (4.8)
CRS	1 (0.7)	2 (1)	2 (1.2)	1 (1)	0
HLH	0	0	1 (0.6)[b]	0	0
Neurotoxicity	0	0	1 (0.6)	1 (1)	0
Infection/sepsis	2 (1.5)	5 (2)	3 (1.8)	3 (3)	9 (4.4)
GI hemorrhage	1 (0.7)	0	0	0	0
Cardiomyopathy	0	0	2 (1.2)	0	0
Respiratory failure (c)	0	0	0	1 (1)	1 (0.5)[c]

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Voraussetzungen in den berichteten Anwendungen

- Institutsebene
  - *systematische Einrichtung eines out-patient-Konzepts der Klinik (Struktur-, Prozess-, Ergebnisqualität)*
  - *Behandlungseinrichtung mit Kapazität und Qualifikation (nicht nur für stationäre CAR-T-Zelltherapie)*
  - *Räumlichkeiten, Infrastruktur, nahe stationärer CAR-T-Zelleinrichtung, CAR-T-Zell-Labor, Notfalleinrichtung, 24/7-Versorgung, rascher Zugang zur stationären Versorgung, zur ICU (am Standort), Labor, anderen Disziplinen (Neurologie, Radiologie etc., apparativ, wie personell), Ambulanz, Bereithaltung von Tocilizumab, Apotheke, Blutbank*
  - *Vorhaltung von erfahrenem ärztlichem/nicht-ärztlichem Personal in CAR-T-Zelltherapie mit Einbeziehung der Belange einer outpatient-Anwendung; spezialisiertes multidisziplinäres, kooperierendes, geschultes Team*
  - *on-call multidisziplinäres Team, Dienstbereitschaft*
  - *Vorhaltung entsprechender Kommunikationsstrukturen, administrativer Logistik, elektronischer Infrastruktur, Datendokumentationssysteme, Evaluation*

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Voraussetzungen in den berichteten Anwendungen

- Institutsebene
  - *Patientenschulung, Schulung des caredrivers/Betreuung*
  - *Patientenkarte, enge Kommunikation mit Patienten*
  - *klinikinterne Leitlinien*
  - *standardisierte Prozessbeschreibungen (SOP) für akute und mittelfristige Versorgung (u. a. bz. CRS, ICANS, Zytopenie, Infektion, Immunglobulinmangel, späte/seltenere Nebenwirkungen)*
  - *QM-Maßnahmen*
  - *Einbeziehung in das Risiko-Management-Programm für die Belange outpatient*
  - *administrative, regulatorische Eignung der Behandlungseinrichtung, Vergütung*

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Voraussetzungen in den berichteten Anwendungen

– Krankheitsaspekte *(hier zu Tisa-cel bei r/r B-cell lymphoma, ALL; Myers et al., J ImmTher Can 2021, 9: e002056)*

Table 1 Considerations for outpatient infusion of CAR-T cell therapy

Factor category	Factor to be assessed	Specific considerations
Disease/clinical	Preinfusion LDH*	▶ Subgroups defined for tisagenlecleucel: normal/low; high: 1–2×ULN, high: over 2×ULN†; subgroups as defined for lisocabtagene maraleucel: > or <500 U/L.‡
	Metabolic tumor volume*	▶ Patients considered high-risk due to tumor bulk >10 cm.§
	Preinfusion CRP*	▶ High CRP was associated with worse OS, but not PFS, in univariate Cox regression analysis.† ▶ High CRP associated with CRS and NE, and is lower in patients with durable response.‡
	Preinfusion ferritin*	▶ High ferritin was associated with worse OS, but not PFS, in univariate Cox regression analyses.† ▶ High CRP associated with CRS and NE, and is lower in patients with durable response.‡
	ECOG PS*	▶ ECOG PS 2–4 was associated with inferior outcomes.¶
	Presence of secondary CNS disease, multiple comorbidities and age ≥65 years	▶ Outpatient administration for these otherwise clinically challenging patients should be considered since risk of complications is not increased in these patient populations.**, ††, ‡‡, §§, ¶¶
	Disease burden	▶ Outpatient administration may not be suitable for patients with serious concurrent infection (eg, invasive fungal disease) or presence of cytopenias with fever.

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Voraussetzungen in den berichteten Anwendungen

- Patientenebene
  - *medizinische Eignung für outpatient-Anwendung*
  - *Abwesenheit von kritischen Faktoren (Infektion, Bulk, Zytopenie, adäquate Organfunktion etc.)*
  - *Patienteneinbeziehung und –vorbereitung, bereits früh vor Apherese im Rahmen des Behandlungskonzeptes*
  - *Compliance und Belastbarbeit für ambulante Anwendung*
  - *Verständnisse für die Erkrankung, Behandlung, Notwendigkeit der Kontrollen und Medikationen, Einhaltung dieser*
  - *engmaschige Klinikbesuche mit klinischen und labortechnischen Kontrollen (anfangs täglich)*
  - *Zutrauen der ambulanten Behandlung mit eigenständiger Durchführung weiterer ambulanter Kontrollen*
  - *psychische Stabilität, Selbstwahrnehmung, enge Kooperation mit der Klinik*
  - *Transportfähigkeit, Transportmöglichkeit*
  - *gesicherte Betreuung von ebenso geschulter Person*
  - *besondere Anforderungen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (hier nicht weiter diskutiert)*

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Patientenüberwachung

– *Beispiel aus LeBar et al., J Adv Pract Oncol 11 (7): 757 – 763, 2020: telemedizinisch unterstütztes Outpatient-Programm*

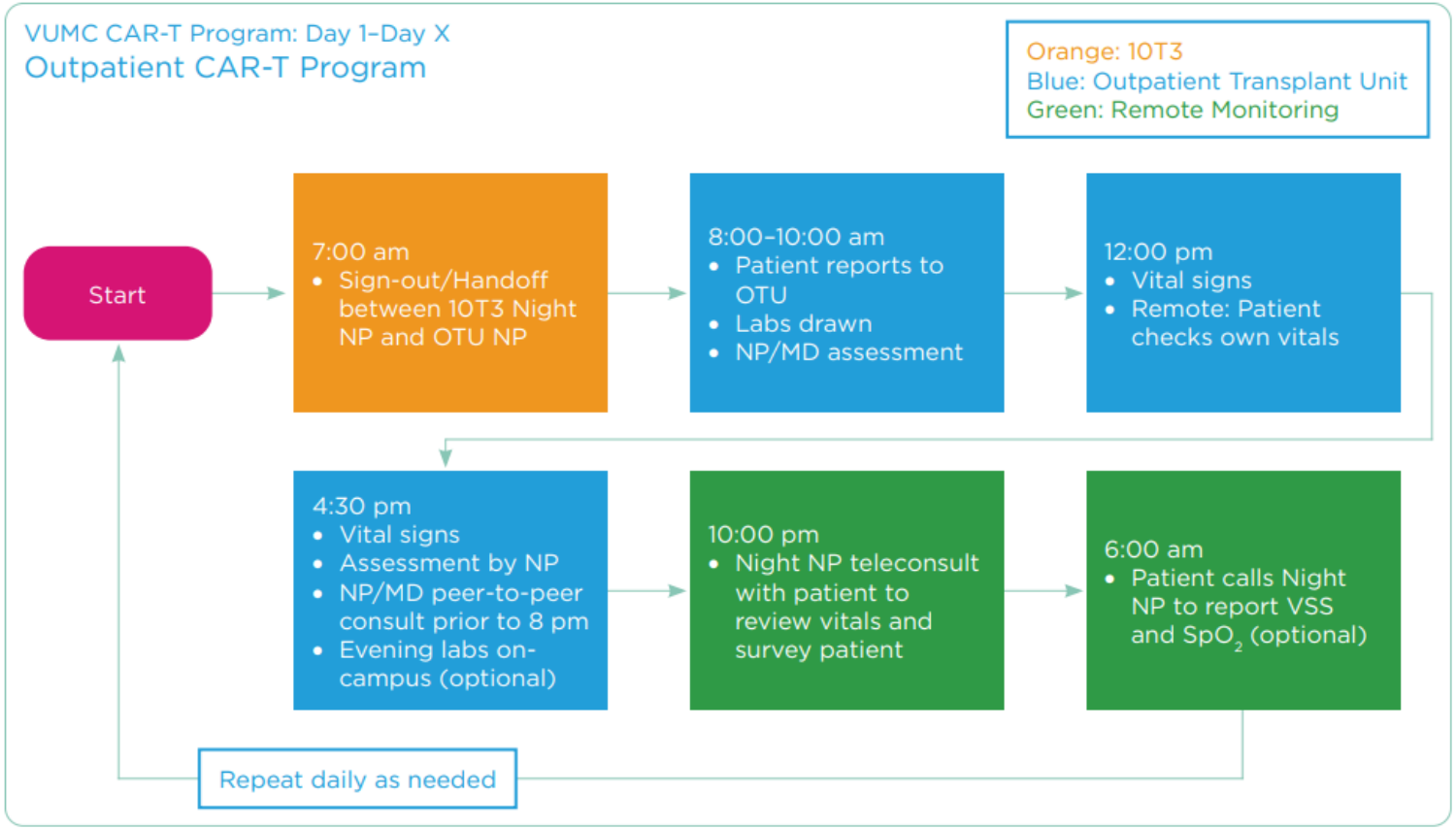


Figure 2. Outpatient CAR-T program. OTU = outpatient transplant unit.

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Expert Panel Opinion American Society for Transplantation and Cellular Therapy

(Oluwole et al., Tansplant Cell Therapy 2024; 30: 131 -142)

Table 2
Prospective Trials in Outpatient CAR-T Therapy

Study Name	Clinical Trials ID	Outcomes	Status
Remote Temperature Monitoring of Adult Subjects Undergoing Outpatient Stem Cell Transplant or CAR-T Cell Therapy	NCT05576220	Efficacy of the IDION® iTempShield device to detect fever in patients undergoing outpatient stem cell transplantation or CAR-T therapy	Not yet recruiting
Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy with YESCARTA® in the Outpatient Setting	NCT05108805	Feasibility of treating patients with YESCARTA® in the outpatient setting using telemedicine visits and remote vital sign monitoring	Recruiting
Wearable Sensors and Molecular Omics to Detect and Mitigate Cell Therapy Adverse Events	NCT05123001	Monitoring physiological and molecular changes during and after CAR-T therapy using a Biostrap wearable arm band	Recruiting
A Safety Trial of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in the Outpatient Setting (TRANSCEND-OUTREACH-007)	NCT03744676	Safety and efficacy of lisocabtagene maraleucel for treatment of relapsed/refractory NHL in the outpatient setting	Active, not recruiting

CAR-T indicates chimeric antigen receptor T cell; NHL, non-Hodgkin lymphoma.

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

Voraussetzungen in den berichteten Anwendungen

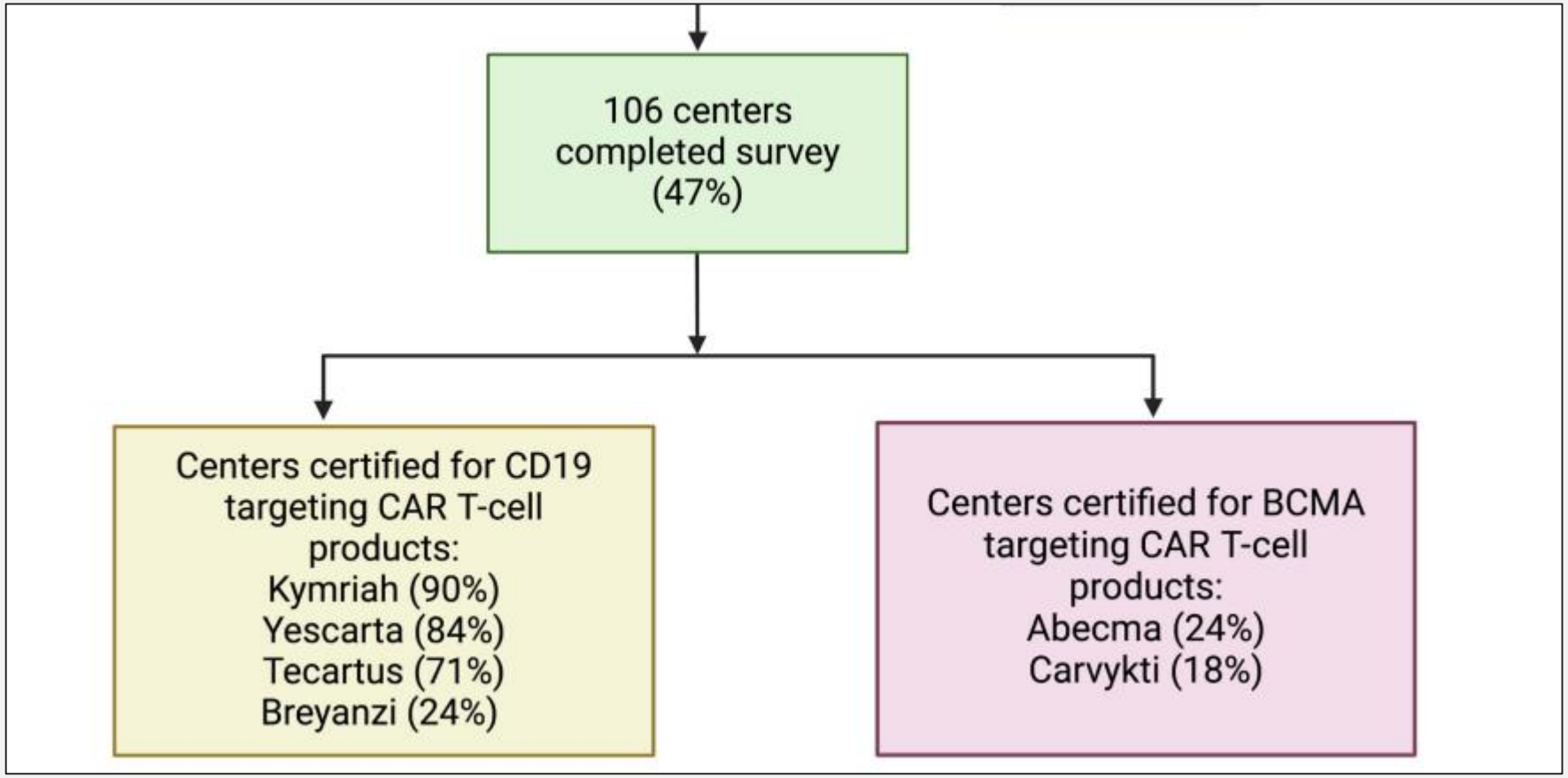
- Kliniknahe Unterkunft
  - *in 30 – 60 min bzw. 60 min Distanz zur Klinik für 30 Tage nach Infusion*
  - *Kontrollen in der ersten Woche mind. 1x täglich, danach 2 – 4x Woche*
- Begleitende Versorgung
  - *mindestens caredriver (24/7 für mind. 30 Tage), der die Bedeutung der CAR-T-Zelltherapie und potentielle Komplikationen (cave Temp. ≥ 38°, Hypoxie, RR, neurologische Zeichen, insbesondere innerhalb von 28 Tagen, CRS, ICANS) versteht und mitbetreut (Medikation, Überwachung (Vitalzeichen, Dokumentation), ggf. Admission),*
  - *Einhaltung von Terminen, gute Kommunikation mit Patient und Klinik*
  - *Aufenthalts/Lebensraum, Hygiene, Schutz vor Infektionen (cave: Neutropenie, ggf. prolongierte Zytopenie)*
  - *emotionale/logistische Unterstützung, soziale Unterstützung*

CAR-T-Zelltherapie: outpatient administration

Kompetenz-Centrum Onkologie

EBMT-Report *(Penack et al., Cell Ther Immunother 2024; DOI.org/10.3324/hematol.2023.284810)*

– Survey mit 227 EBMT CAR-T-Zell-Zentren (02 – 04/2023); Rückantwort von 106 Zentren



EBMT-Report *(Penack et al., Cell Ther Immunother 2024; DOI.org/10.3324/hematol.2023.284810)*

Kompetenz-Centrum Onkologie

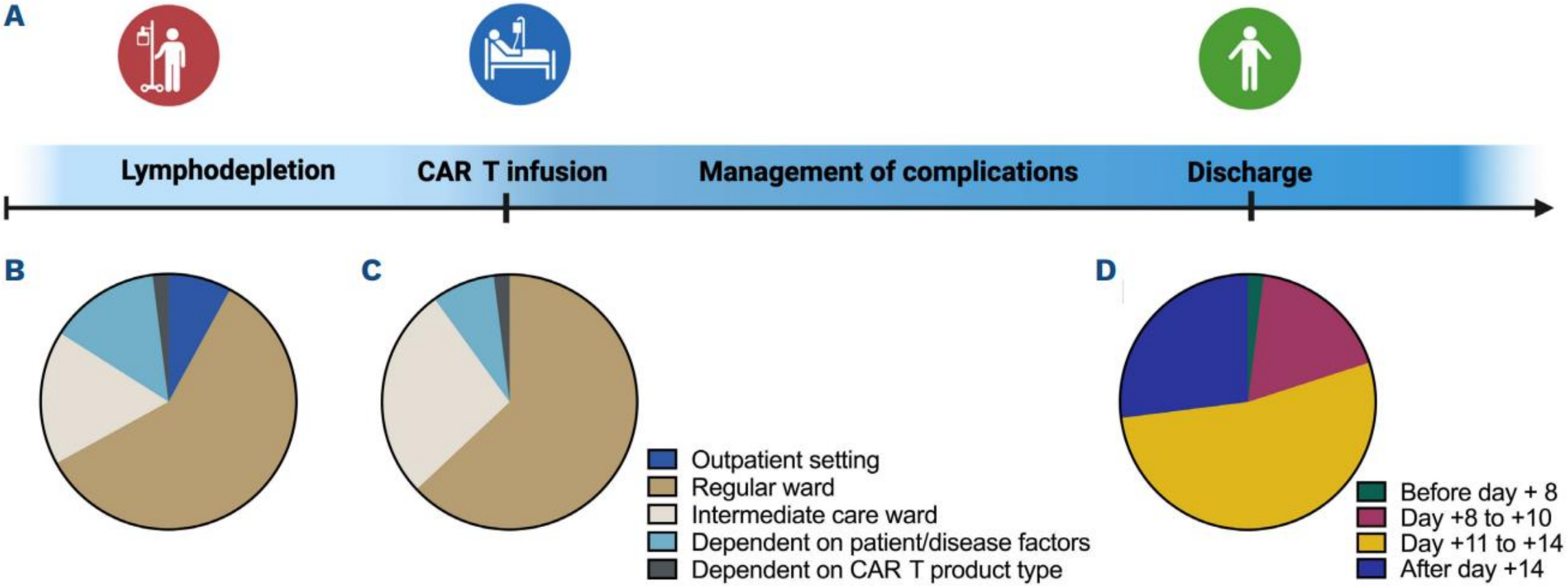


Figure 2. Clinical setting for CAR T-cell delivery at European Society for Blood and Marrow Transplantation centers. (A) Schematic diagram of chimeric antigen recepetor (CAR) T-cell patient journey. (B) Clinical setting for lymphodepletion chemotherapy. (C) Clinical setting for CAR T-cell infusion, (D) Usual timing of discharge from hospital in days post CAR T-cell infusion in patients without serious complications. Created with BioRender.com.

CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

Regulatorischer Rahmen: Fachinformationen

- *Patienten müssen* (Cita-cel*: sollen*) (Tisa-cel, Ide-cel: *sollten*) *in den ersten 10 Tagen* (Tisa-cel) (Axi-cel, Brexu-cel: *7 Tage*) (Clita-cel: *14 Tage lang täglich*) *nach der Infusion täglich* (Ide-cel (ohne *täglich*): *durch das qualifizierte Behandlungszentrum* (Cilta-cel: *in einer qualifizierten klinischen Einrichtung*) (Cilta-cel: *und dann regelmäßig für weitere 2 Wochen*) *… überwacht werden* (Liso-cel: *… sollten in der ersten Woche 2 – 3-mal nach der Infusion*)
- *Ärzte sollen* (Axi-cel, Brexu-cel: *können*) (Tisa-cel: *sollten*) *eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion (*Tisa-cel, Ide-cel) (Axi-cel, Brexu-cel: *ersten 7 Tage*) *oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen* (Liso-cel: *bei ersten Anzeichen oder Symptomen*)
- *Nach Ablauf der ersten 7 Tage … ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen* (Axi-cel, Brexu-cel, Liso-cel) (Tisa-cel: *nach Ablauf der ersten 10 Tage*) (Tisa-cel, Ide-cel: *sollte*) (Liso-cel: *über weitere 4 Wochen*)
- *Patienten müssen/sollten angewiesen werden/sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten* (Axi-cel, Tisa-cel, Brexu-cel, Cilta-cel) (Ide-cel, Tisa-cel: *2 Stunden Distanz*) (Ide-cel: *Den Patienten sollte geraten werden, für mindestens 4 Wochen …)*
- *Die Vitalzeichen und Organfunktionen müssen in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkungen überwacht werden* (Axi-cel) (Brexu-cel: *Eine Überwachung … muss … in Erwägung gezogen werden*)

unter Einhaltung der Fachinformation: ambulante Anwendung durch diese nicht grundsätzlich ausgeschlossen

CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

Regulatorischer Rahmen

- Anlage 1 zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (ATMP-QS-RL):
- §§ 2 – 7 Mindestanforderungen an die Behandlungseinrichtung
- §2 Abs. 3 S. 4: *Die Untersuchungen und Behandlungen durch Einbeziehung der vorgenannten Fachdisziplinen sollen möglichst ohne Transport der Patientin oder des Patienten erfolgen.*
- §3 Abs. 3 S. 1: *In jeder Schicht ist sicherzustellen, das in der Behandlungseinheit …*
- §6 Abs. 2: Standard Operating Procedures (SOP)
- §6 Abs. 3 S. 2: *Es ist sicherzustellen, dass (…) Monitoring unmittelbar vor Anwendung der CAR-T-Zelltherapie sowie auch nach CAR-T-Zellinfusion mindestens zweimal pro Schicht gewährleistet ist.*
- §6 Abs. 6: Intensivstation am Standort; Endoskopie, Beatmung, Nierenersatztherapie in demselben räumlich zusammenhängenden Gebäudekomplex
- §6 Abs. 8: *Es muss eine spezifische SOP für die Übergänge zwischen der Behandlung und der ambulanten onkologischen Nachsorge zu der CAR-T-Zelltherapie vorhanden sein.*
- §8 Abs. 1: *Nach der Entlassung aus der Behandlungseinrichtung, die die CAR-T-Zelltherapie erbracht hat, findet eine onkologische Nachsorge (…) unter Berücksichtigung des Nachsorgeplans (…) statt.*

CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

Regulatorischer Rahmen

- Anlage 1 zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (ATMP-QS-RL):
- §8 Abs. 3: *Die ärztliche Betreuung im Rahmen der onkologischen Nachsorge darf bis 4 Wochen nach der CAR-T-Zellinfusion nur in bzw. an einer an eine Behandlungseinrichtung, die die Voraussetzungen nach §§ 2 bis 7 erfüllt, angeschlossenen oder mit dieser kooperierenden ambulanten Einrichtung oder Hochschulambulanz erfolgen.*
- §8 Abs. 4: *Bis einschließlich 4 Wochen nach der CAR-T-Zellinfusion muss zur Überwachung von Anzeichen und Symptomen eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinder- und Jugend-Hämatologie und -Onkologie) werktäglich jederzeit verfügbar sein. Außerhalb der Werktage ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten*
- §8 Abs. 5: *Die Verfügbarkeit der Fachdisziplinen nach Absatz 4 kann auch durch Kooperationen mit zugelassenen Krankenhäusern, mit vertragsärztlichen Praxen oder medizinischen Versorgungszentren gewährleistet werden. Das ärztliche Personal der onkologischen Nachsorge in diesem Zeitraum muss an einer Schulung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zellen teilgenommen haben. Die Teilnahme an der Schulung nach Satz 2 ist nachweislich zu dokumentieren.*
- §8 Abs. 7: räumliche Infrastruktur für immunsupprimierte Patientinnen und Patienten

CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

Regulatorischer Rahmen

- Anlage 1 zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (ATMP-QS-RL):
- §9 Q-Anforderungen für zugelassene Krankenhäuser (Mindestanforderungen)
- §10 Q-Anforderungen für Leistungen durch Hochschulambulanten oder nachstationär §115a SGB V: §8
- §11 Q-Anforderungen zur vertragsärztlichen Versorgung: §8
- Vergütung: NUB-Entgelt InEK-Liste Position 164; DRG-Entgeltregelung