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, 12.05.2025

Zelltherapiediskussion mit dem KCO am 12.05.2025

Liebe Kolleg*innen,

bei der dritten Gesprächsrunde 2025 mit dem KCO zur Indikationsstellung bei Zelltherapien waren als Repräsentanten der DAG-HSZT vertreten Peter Dreger, Matthias Stelljes und Eva Wagner; Michael Schmitt und Gerald Wulf für die GLA; Christof Scheid für die GMMG; Barbara Zimmer, Eva Hilgenfeld, Anja Knödler, Ekkehard Ost und Oliver Teuffel für das KC Onkologie, sowie Andreas Rohde für die SEG6.

Hauptthema waren Vergütungsoptionen für akademische CARTs. Michael Schmitt stellte das Heidelberger Programm eigenhergestellter CD19-CARTs vor, welches auf der Basis einer Phase I/II-Studie in einen PEI-Antrag auf Genehmigung der Abgabe nach § 4b AMG gemündet hat (*Anwendung in einer spezialisierten Klinik unter fachlicher Verantwortung eines Arztes als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten + weitere Voraussetzungen*). Dieser steht kurz vor dem endgültigen Bescheid und wird im Falle einer Genehmigung voraussichtlich die Indikationen CLL und ggf. auch ALL umfassen. A Rohde und B Zimmer wiesen darauf hin, dass nach § 4b genehmigte Arzneimittel in der sozialmedizinischen Bewertung als nachrangig gegenüber zugelassenen Produkten zu betrachten seien. Eine Ausnahme von der zentralen Zulassungspflicht besteht für ATMP, die unter bestimmten Voraussetzungen national genehmigt werden können. Eine Abgabe an andere unterliegt den Regelungen nach § 4b Abs. 3 Satz 1 AMG (s.o.). Das macht eine Befürwortung der Kostenübernahme für CART-Anwendungen im Rahmen von § 4b immer dann schwierig, wenn im gleichen Indikationsgebiert durch die EMA zugelassene CARTs verfügbar sind, oder wenn zugelassene wirksame Behandlungsoptionen in Form von Fertigarzneimitteln noch nicht ausgeschöpft sind. Dies gilt umso mehr, wenn eine Genehmigung nach § 4b Abs. 3 Satz 1 AMG *nicht* vorliegt, sondern es sich um *Heilversuche* mit Eigenherstellungen handelt, auch wenn diese nach einer standardisierten Methode („Point-of-Care“) produziert werden und aus anderen Einrichtungen klinische Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (Beispiel MB-CART19 von Miltenyi; PM:40115173).

Zum Problem der Immunglobulinsubstitution nach CART-Therapie wurde seitens des KCO auf den Zulassungsstatus der in Frage kommenden Präparate verwiesen. Für einen *rein prophylaktischen* Einsatz von Präparaten im off-label-use bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ist bei eingeschränkter Erkenntnislage eine sozialmedizinische Empfehlung nach den Kriterien von BSG 19.03.2002 (B1 KR 37/00 R) nicht möglich (s. Anlage).

Die nächste Sitzung wurde für den 07.07.2025 verabredet. Thema könnten neue Ergebnisse der Sommerkongresse sein. Zu Fallbeispielen wird eingeladen.

Herzliche Grüße

Peter Dreger

Medizinischer Dienst

Kompetenz-Centrum Onkologie

Immunglobulinsubstitution nach CAR-T-Zelltherapie

Kolloquium mit der DAG-HSZT 12.05.2025

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

Spätnebenwirkungen nach CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

- ✓ **Problematik**: Infektionsgefährdung adulter Patientinnen und Patienten nach CAR-T-Zelltherapien aufgrund von krankheits- und therapiebedingter Zytopenie und Risiken bei Hypogammaglobulinämie
- ✓ **Frage** nach Evidenz und Empfehlungen bezüglich prophylaktischer Gabe von Immunglobulinen und Indikationsstellung (zusätzlich zu bisher etablierten Strategien nach CAR-T-Zelltherapie)

- ✓ **Beispiel**: System. Review/Meta-Analyse: Reynolds et al., Hematology 192: 104134:, 2023 zu Studienauswertungen bezüglich Infektionskomplikationen (vgl. ergänzend weitere Literatur)
- ✓ **Beispiel**: retrospektive Auswertung: Cordeiro et al., Biol Blood Marrow Transplant 26 (1): 26 – 33, 2020

  nach anti-CD19 CAR-T (> d 90): n=163; 73% lebend nach ≥ 1 Jahr; Zytopenie 16%; Hypogammaglobulinämie (IgG < 400 mg/dl u./oder ivIG-Substitution) > d 90 in n=28 (n=14 mit CR); 2 Infekt./Patientenjahr: 153 events: oberer (48%), unterer (23%) Resp.trakt; bakteriell, virale Infektion; wenige Pilzinfektion; Events behandelt: 80% out patient, 20% admission, 5% ITU
- ✓ **Beispiel**: retrospektive Auswertung: Little et al., Blood advances 7 (18): 5.485 – 5.495

  late events nach anti-BCMA CAR-T-Zelltherapie (> Tag 100): n=99; multivariater Risikofaktor für Atemwegsinfektion: Hypogammaglobulinämie (HR 6,06; p=0,044), frühe Atemwegsinfektion (HR 2,95; p=0,048)

Spätnebenwirkungen nach CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

- ✓ Pennack et al., Oncol Res Treat 47: 65 – 74, 2024
  - Survery unter 26 deutschen CAR-T-Zentren; Rückantwort von 17 Zentren
  - Ergebnis: *(hier skizziert; Details siehe Publikation)*
    - Frage nach dem Management der Zentren bei Immunglobulindefizienz (IgG < 4 g/l) asymptomatischer Patienten (ohne Tendenz der Infektion oder ohne Infektion); Antwortmöglichkeit: Substitution nur bei Level < 4 g/dl: 60% ja, 40% nein; somit in der Praxis offenbar nicht einheitlich.
    - Frage nach dem Management der Zentren zum Vorgehen bei Immunglobulindefizienz und Infektion oder Anfälligkeit für eine Infektion; Antwortmöglichkeit: bei schweren Infektionen nach CAR-T-Zelltherapie: Substitution bei IgG-Level < 4 g/l: Antwort: ja 100%, nein 0%.

EBMT/JACIE/EHA *(Hayden et al., Ann Oncol 33 (3); 259 – 275, 2022)*

Kompetenz-Centrum Onkologie

- ✓ **EBMT/EHA-Empfehlung zur Infektionsprophylaxe nach CAR-T-Zelltherapie**
- ✓ Empfehlungen bei Vorliegen einer Neutropenie, zur antibakteriellen, anti-viralen, anti-Pneumocystis-gerichteten und zur anti-fungalen Prophylaxe
- ✓ Empfehlungen bezüglich einer i.v. Immunglobulin-Prophylaxe:
  - **Empfehlung für Kinder:** als Routine
  - **Empfehlung für adulte Patientinnen und Patienten:** *„Consider“* bei erwachsenen Pat. mit schweren/rekurrenten Infektionen mit bekapselten Erregern und Hypogammaglobinämie (< 4 g/l). Kommentar: die klinische Evidenz unterstützt nicht den routinemäßigen Gebrauch bei Erwachsenen nach allogener HSZT
  - Erläuterung im Text: *„(…) Due to immunological immaturity, immunoglobulin replacement is routine in paediatric CAR-T. In adults, longlived plasma cells following CD19 CAR-T may confer an immune-protective effect, but a common approach is immunoglobulin replacement for hypogammaglobulinemia (<4 g/l) with serious or recurrent/chronic infections. Data on efficacy of immunoglobulin replacement in CAR-T are limited and current recommendations are mainly extrapolated from primary immunodeficiencies (e.g. Bruton’s agammaglobulinemia). One study showed that increased serum immunoglobulin G led to significantly less sinopulmonary infection post-CAR-T. (…)”*

https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003

42 - Management of ICAHT, Infectious Complications, Hypogammaglobulinemia and B cell Aplasia

Kompetenz-Centrum Onkologie

EBMT CAR-T Handbook, 2024

In **paediatric centres, it has been the standard-of-care to perform immunoglobulin replacement following CAR-T treatment** (Maude et al. 2014). However, there is **no consensus regarding systematic immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in adult patients with secondary immunodeficiency following CAR-T therapy**. Since persistent BCA is associated with sinopulmonary infections, notably with encapsulated bacteria (Fishman et al. 2019), IGRT is performed in all patients with **hypogammaglobulinaemia plus recurrent or chronic infections, especially pneumonia.** Since the **combination of allogeneic HSCT and CAR-T therapy** is associated with an increased risk of infection-related morbidity, these vulnerable patients may require intensified (perhaps lifelong) IgG substitution regimens. It should be noted that the **liberal indication of IGRT** could significantly abrogate the rate of serious infections in patients receiving **BCMA-targeted immunotherapies**.

The duration of IgG substitution may be lifelong or last at least until recovery of functional B cells and plasma cells. **However, data regarding the efficacy of prophylactic IgG replacement in CAR-T recipients are limited** (Hill et al. 2019), and current expert recommendations (Hayden et al. 2022) are extrapolated from the data for individuals with primary immune deficiencies (Tangye et al. 2022). The long-term follow-up data from patients with Bruton agammaglobulinaemia provide a rationale to closely monitor immunoglobulin levels and acute, chronic and especially silent infections to prevent organ damage and maintain long-term quality of life. Individualised regimens aim to maintain serum immunoglobulin levels above 400 µg/l in adults, and age-adapted normal ranges for children.

(Anmerkung: Hervorhebungen im Text durch KCO)

ähnlich: u. a. European Myeloma Network, Lancet Oncol 2023 (hier: Votum für proph. IVIG bei < 400 mg/dl)

Querschnittsleitlinie BÄK, 2020

Kompetenz-Centrum Onkologie

- ✓ Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; Gesamtnovelle 2020
- ✓ 8.1.5.3.2 Immunglobulin-Substitution bei sekundärem Antikörpermangel *(Hinweis: daraus nachfolgend Auszüge)*
  - *(Patienten mit malignen Lymphomen, chronisch lymphatischer Leukämie [CLL], Multiplem Myelom [MM], Thymom [Good-Syndrom] und chronischer Immunsuppression inklusive Chemotherapie, allogener Stammzelltransplantation und Gabe von B-Zell-depletiven Therapeutika/Antikörpern.)*
  - *Ein klinisch relevantes Antikörpermangelsyndrom liegt bei den o. g. Patienten vor, wenn eine Beseitigung der Ursache nicht infrage kommt, sich die B-Zell-Funktion therapiebedingt nicht bessert, schwerwiegende oder lebensbedrohliche Infektionen trotz Antibiotikagabe auftreten oder der IgG-Spiegel unter 0,4 bis 0,5 g/l liegt [3, 9, 20, 21, 25, 52–54].*

Empfehlung: *Bei chronisch lymphatischer Leukämie- und multiplen Myelom-Patienten mit einem sekundären Antikörpermangelsyndrom und einer klinisch relevanten Infektanfälligkeit soll eine ivIg-Substitution durchgeführt werden. (1A)*

Empfehlung: *Bei chronisch immunsupprimierten Patienten, allogen Stammzelltransplantierten und Patienten mit Malignomen, die ein sekundäres Antikörpermangelsyndrom mit klinisch relevanter Infektanfälligkeit entwickeln, sollte eine ivIg-Substitution durchgeführt werden. (1C)*

- ✓ Hinweise in dieser Leitlinie
  - Empfehlungen für kritische Indikationsstellung; Patientensicherheit; Versorgungsqualität; AMG, TFG , Fachinform.
  - OLU grundsätzlich gestattet; Erstattungsfähigkeit => BSG; Haftung; Aufklärungserfordernisse
  - 8.1.5.4.2. Immunglobulin-Gaben bei nicht zugelassenen, aber etablierten, absehbaren oder Einzelfallindikationen (OLU bei Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Krankheiten unbekannter Ätiologie, Organtransplantationen): verschiedene Indikationen; hier keine zur prophylaktischen Gabe in den vorgenannten onkologischen Situationen genannt

BSG-Rechtsprechung vom 20.03.2018

Kompetenz-Centrum Onkologie

- ✓ **BSG (B1 KR 4/17 R)**

  Fall: sekundärer Immunglobulinmangel bei MGUS und rezidivierten Pneumonien; Versorgung mit IVIG-Fertigarzneimittel: Indikation zur prophylaktischen Immunglobulinsubstitution:

  „Der Kläger hat Anspruch auf Versorgung ärztlich verordneter IVIG-Fertigarzneimittel
  weder nach allgemeinen Grundsätzen der Krankenbehandlung (dazu a)
  noch nach den Grundsätzen des Off-Label-Use (dazu b) oder des Seltenheitsfalls (dazu c).
  Andere Rechtsgrundlagen als § 2 Abs 1a SGB V kommen nicht in Betracht (dazu d).“

  a) keine arzneimittelrechtliche Zulassung für diese Indikation

  b) für diese Indikation keine (positive) Regelung durch den G-BA nach § 35c SGB V (weder in Teil VI, Anlage A der AM-Richtlinie (verordnungsfähiger off-label), noch nach § 35c Abs. 2 SGB V für den Einsatz in klinischer Studie)

  bb) BSG-Urteil vom 19.03.2002 (B1 KR 37/00 R) (off-label) nicht erfüllt

  c) kein Seltenheitsfall

  d) Anforderungen nach § 2 Abs. 1a SGB V

Immunglobulineinsatz bei adulten Patienten nach CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

Medizinische Bewertung

- **Immunglobulineinsatz** bei Hypogammaglobinämie plus schwere oder wiederkehrende/chronische Infektionen: **Konsens** (EBMT, EHA u. a.); Datenlage nach CAR-T-Zelltherapie: begrenzt
- **Prophylaktische Immunglobulinsubstitution**: **Empfehlungen** (EBMT, EHA oder European Myeloma Network u.a.) bei Hypogammaglobinämie (IgG < 400 mg/dl) nach CAR-T-Zelltherapie existieren, sind allerdings nicht einheitlich; nicht evidenzbasiert prospektiv vergleichend geprüft; Datenbasis, soweit vorhanden, retrospektiv ausgewertet: limitiert
- **Besonderheiten** zu protrahierten Hypogammaglobinämien (z. B. insb. nach anti-BCMA CAR-T oder anti-BCMA BsAK), allerdings keine ausreichende prospektiv-vergleichende Datenlage zur prophylatischen Immunglobulinsubstitution
- **Studie**: randomisierte Phase 2-Studie: NCT05952804: Immunglobulinsubstitution zur Infektprävention nach CAR-T: IVIG-Ersatztherapie vs. Placebo zur Vorbeugung infektiöser Komplikationen nach anit-CD19-CAR-T-Zelltherapie; aktuell rekrutierend gemeldet. Studienverantwortlich: Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, USA

Immunglobulineinsatz bei adulten Patienten nach CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

Sozialmedizinische Bewertungen

– **Immunglobulineinsatz zugelassen:**

- bei erworbenem Immunglobulinmangel plus schwere/wiederkehrende Infektionen => z. B. Octagam®
- bei sekundärem Immunglobulinmangel mit schweren oder rezidivierten Infektionen, unwirksamer antimikrobieller Behandlung und Versagen spezifischer Antibiotika oder einer IgG < 4 g/l => z. B. Intratect®, IG vena®, Gammagard®, Privigen®, Cutaquig®
- Immunglobulinsubstitution bei immunsupprimierten Pat. und schwerem sekundärem Antikörpermangelsyndrom (immungeschwächte Pat. und solchen mit unterdrückter Immunabwehr) => Pentaglobin®
- bei Hypogammaglobinämie und wiederkehrende bakterielle Infektionen bei Pat. mit CLL, bei denen prophylaktische Antibiotika versagt haben oder kontraindiziert waren sowie bei Hypogammaglobinämie und wiederkehrende bakterielle Infektionen bei Pat. mit multiplem Myelom => Beriglobin®
- Indikationen für Cytotect®, Varitect®: siehe Fachinformation

Immunglobulineinsatz bei adulten Patienten nach CAR-T-Zelltherapie

Kompetenz-Centrum Onkologie

Sozialmedizinische Bewertungen

- **Prophylaktischer Einsatz von Anwendungen im Off-label** nach CAR-T-Zelltherapie bei Hypogammaglobinämie:
  - keine Zulassung in dieser Indikation
  - Empfehlungen vorhanden; allerdings nicht einheitlich
  - Evidenzlage bz. Nutzen unzureichend
  - keine hochwertige Phase 3-Evidenz; BSG-Kriterien 19.03.2002 (B1 KR 37/00 R) nicht erfüllt
  - Notstand nach § 2 Abs. 1a SGB V gemäß BSG 20.03.2018; B1 KR 4/17 R sozialrechtlich nicht vorliegend
  - genereller prophylaktischer Einsatz in einer off-label-Indikation sozialmedizinisch nicht darstellbar
  - begleitende anti-infektiöse Prophylaxen; weiterer Erkenntnisgewinn bz. Risikofaktoren/-personen angezeigt