



Mitglieder
DAG-HSZT

Zelltherapiediskussion mit dem KCO am 04.12.2023

Liebe Kolleg*innen,

bei der 7. Gesprächsrunde 2023 mit dem KCO zur Indikationsstellung von Zelltherapien waren als Repräsentanten der DAG-HSZT vertreten Peter Dreger, Eva Wagner und Matthias Stelljes; Bertram Glaß für die GLA, Hans Salwender für die GMMG; sowie Axel Heyll, Eva Hilgenfeld, Anja Knödler, Ekkehard Ost und Barbara Zimmer für das KC Onkologie.

Primär ging es um den aktuellen Fludarabin-Versorgungsengpass. Auch wenn die Datenbasis insgesamt schmal ist, bestand Einvernehmen zwischen KCO und Klinikern, dass sie rechtfertigt, bei dringlicher CART-Indikation und Nicht-Verfügbarkeit von Fludarabin für die zugelassenen Lymphom-, Myelom- und auch ALL-Anwendungen jeweils Bendamustin zur Lymphodepletion zu verwenden. Die größten Erfahrungen bestehen dabei mit einem Regime von Bendamustin 90mg/qm/d an d -4 und -3 vor CART-Gabe (Einzelheiten s. Anlage 1). Da dieses Vorgehen mit Ausnahme von Tisacel für keines der Produkte von der Fachinformation gedeckt ist, ist auf die Dokumentation der Begründung für die Abweichung und der expliziten Aufklärung des Patienten besonders zu achten. Zusätzlich könne auf die in diesem Protokoll dokumentierte Einschätzung des KCO verwiesen werden. Die jeweilige Einholung einer gesonderten Genehmigung der Kostenträger für die Änderung des Lymphodepletionsregimes wurde dagegen als nicht praktikabel erachtet.

Ein zweiter Diskussionspunkt war die Feststellung der CART- bzw. autoSCT-Eignung. A Heyll dokumentierte an einer Reihe von Studien, darunter ZUMA-7, ALYCANTE und PILOT, das Dilemma, für die Transplantationseignung belastbare Kriterien zu definieren. Die in den vergleichenden Phase-3-Studien dokumentierte partiellen Toxizitätsvorteile für die autoSCT erschweren es aus seiner Sicht, im Einzelfall zu begründen, dass ein Patient CART-, aber nicht autoSCT-geeignet ist (Anlage 2). Von Seiten der Kliniker wurden die Limitationen bei der Objektivierung der SCT-Nichteignung bestätigt, aber darauf hingewiesen, dass die Altersverteilung in Studien zu CARTs und SCT nicht kongruent ist und auf

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, 06.12.2023

eine wesentlich stärkere Selektion der höheren Altersgruppen in den Transplantationsstudien hindeutet. Zudem existieren praktisch keine Daten zur autoSCT bei Patienten >75 Jahre. Insofern seien SCT- und CART-Eignung nicht gleichzusetzen. Letztlich ist es eine Einzelfallentscheidung, und es wäre noch Bewertung des KC Onkologie wichtig, dass im Tumorkonferenzprotokoll nachvollziehbar begründet wird, weshalb ein/e Pat. zwar für CAR-T-Zell-Gabe, aber nicht für autologe SCT geeignet ist. Gleichzeitig sollte bei Pat. mit reduziertem AZ oder relevanter Komorbidität auch begründet werden, weshalb eine Therapie mit bispezifischen AK oder ADC trotz geringerer Toxizität und weniger aufwendiger Anwendung nicht bevorzugt in Betracht gezogen wird.

Am Rande kam das Problem der regelmäßigen Ablehnung der RSV-Impfung bei jüngeren Personen mit multiplen Myelom auf. A Heyll wies hierzu darauf hin, dass die Leistungsverpflichtung der GKV an eine STIKO-Empfehlung gebunden sei. Zudem sei eine wissenschaftliche Datenlage zur RSV-Impfung bei onkologischen, immunsupprimierten Pat. aufgrund des Ausschlusses in den Zulassungsstudien nicht verfügbar, so dass auch evidenzbasiert nicht argumentiert werden kann, und der Medizinische Dienst deshalb sowohl nach sozialrechtlicher als auch medizinischer Bewertung eine negative Empfehlung an die GKV geben muss. Das KC Onkologie verweist allerdings auf die DGHO-Empfehlung und stellt fest, dass diese nach ärztlicher Bewertung des/r Gutachter/in nachvollziehbar ist und empfiehlt dies auch den anderen Gutachtern/innen der MD-Gemeinschaft. Dass dieser Hinweis häufig nicht ausreichend ist, um die GKV von einer positiven leistungsrechtlichen Entscheidung zu überzeugen, ist nachvollziehbar.

Die nächste Gesprächsrunde ist für den 15.01.2024 verabredet, zu Fallbeispielen wird eingeladen.

Herzliche Grüße

Peter Dreger

NEWSletter 20.11.2023



Liebe DAG-HSZT-Mitglieder,

kurzfristig erreichten uns Meldungen einzelner Transplantationszentren zu Lieferengpässen bei Fludarabin. Eine Rückkopplung mit dem BfArM ergab folgende Sachlage:

Hintergrund sind Produktionsprobleme beim Unternehmen mit den größten Marktanteilen (Teva), deren Dauer derzeit bis Ende Januar 2024 prognostiziert wird. Die Mitbewerber (u.a. Accord, Hexal, Sanofi) können diese nicht komplett kompensieren. Insgesamt wird mit Liefereinschränkungen bis Ende April 2024 gerechnet.

Versorgungslage in Deutschland und anderen Ländern*

Engpass	DE 	FR 	NL 	SN 	IT 	SP 	UK 	USA 
manifest	++	-	-	-	-	-	-	-
drohend	-	-	-	-	-	+	+	-
aufgelöst	-	-	-	-	-	-	-	2022/2023

* Without liability. Based on personal communication by
F Morschhauser, MJ Kersten, M Jerkeman, P Corradini, PL Zinzani, A Sureda, J Gribben; M Hamadani;
December 2023



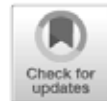
Transplantation and Cellular Therapy

journal homepage: www.tctjournal.org



Perspective

Perspective: An International Fludarabine Shortage: Supply Chain Issues Impacting Transplantation and Immune Effector Cell Therapy Delivery



Richard T. Maziarz^{1,*}, Amber Diaz², David B. Miklos³, Nirav N. Shah⁴



ELSA

Persp

Persu

Issu

Deli

Richa

b. CAR-T lymphodepletion conditioning

i. Tisagenlecleucel

1. Bendamustine → adult preferred regimen

2. Cytarabine + etoposide → alternate pediatric ALL regimen (ELI-ANA trial)

ii. All other SOC CAR-T cell products

1. For ALL and MM: prefer Flu/Cy if available; otherwise bendamustine

2. For all other indications (MCL, FL, and DLBCL): bendamustine the preferred regimen until fludarabine shortage considered resolved

3.

Lymphodepletion mit Bendamustin: Evidenz Tisacel



ORIGINAL ARTICLE

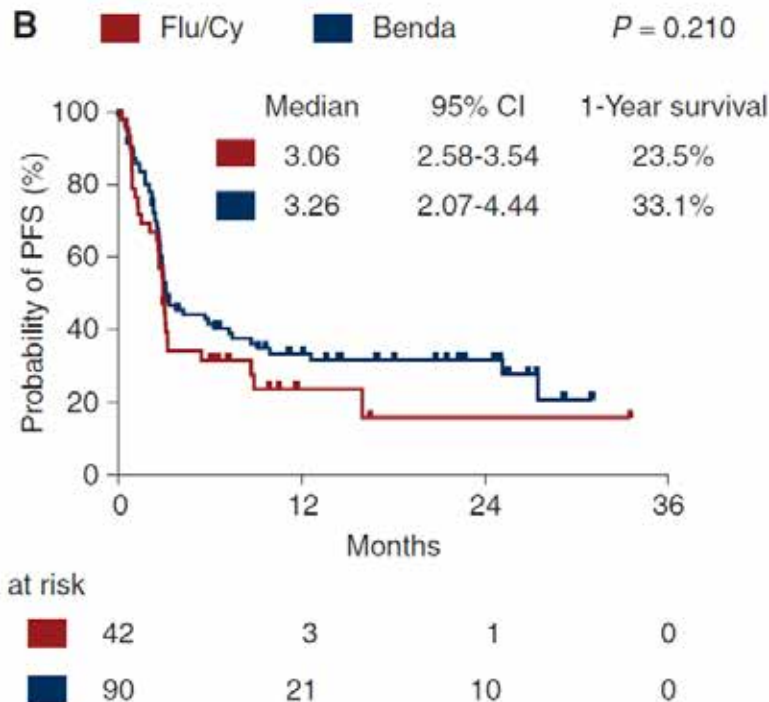
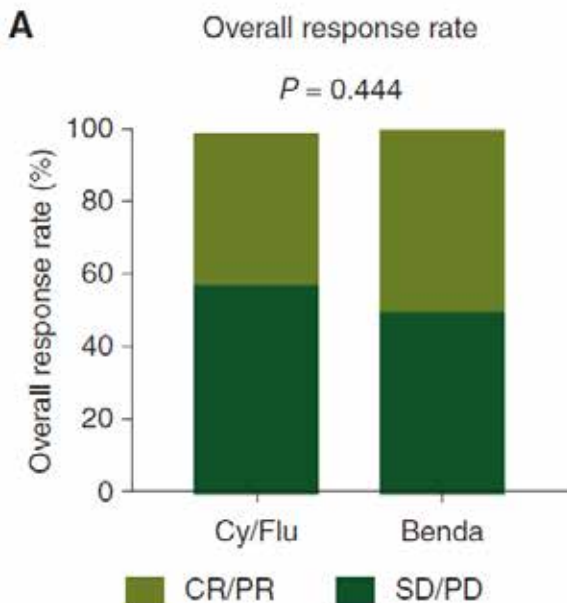
Bendamustine is safe and effective for lymphodepletion before tisagenlecleucel in patients with refractory or relapsed large B-cell lymphomas

G. Ghilardi^{1,2,3†}, E. A. Chong^{1,2,3†}, J. Svoboda^{1,2,3}, P. Wohlfarth⁴, S. D. Nasta^{1,3}, S. Williamson⁵, J. D. Landsburg^{1,3}, J. N. Gerson^{1,3}, S. K. Barta^{1,2,3}, R. Pajarillo^{1,2,3}, J. Myers⁵, A. I. Chen⁵, L. Schachter⁵, R. Yelton^{1,2}, H. J. Ballard^{1,3}, A. Hodges Dwinal⁵, S. Gier^{2,3}, D. Victoriano^{2,3}, E. Weber^{1,3}, E. Napier^{1,3}, A. Garfall^{2,3}, D. L. Porter^{1,3}, U. Jäger⁴, R. T. Maziarz⁵, M. Ruella^{1,2,3†} & S. J. Schuster^{1,2,3*†}

Bendamustine is safe and effective for lymphodepletion before tisagenlecleucel in patients with refractory or relapsed large B-cell lymphomas

G. Ghilardi^{1,2,3*}, E. A. Chong^{1,2,3*}, J. Svoboda^{1,2,3}, P. Wohli¹, J. N. Gerson^{1,2}, S. K. Barta^{1,2,3}, R. Pajarillo^{1,2,3}, J. Myers², A. Hodges-Dwinal¹, S. Gier^{2,3}, D. Victoriano^{1,2}, E. Weber^{2,3}, M. Ruella^{1,2,3} & S. J. Schuster^{1,2,3*}

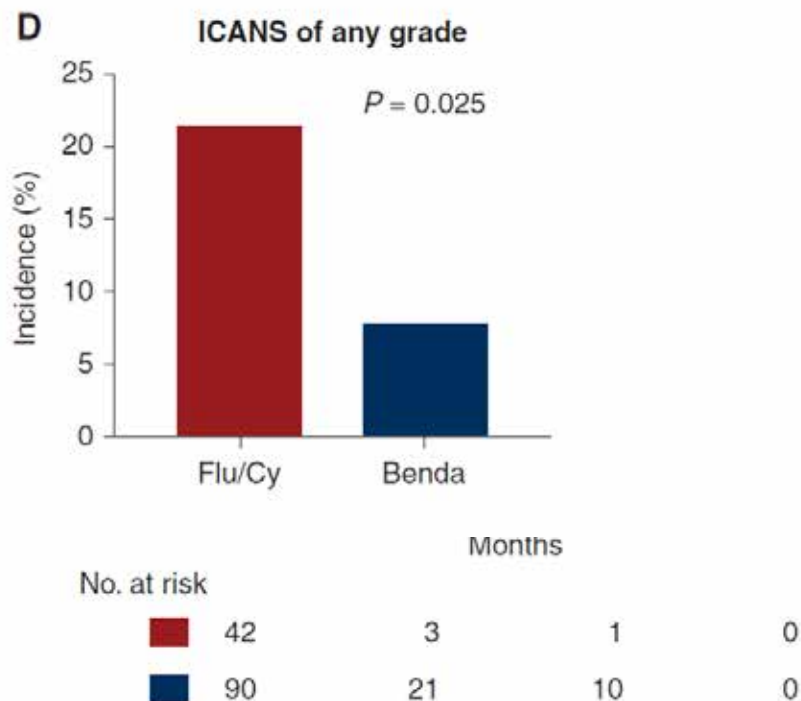
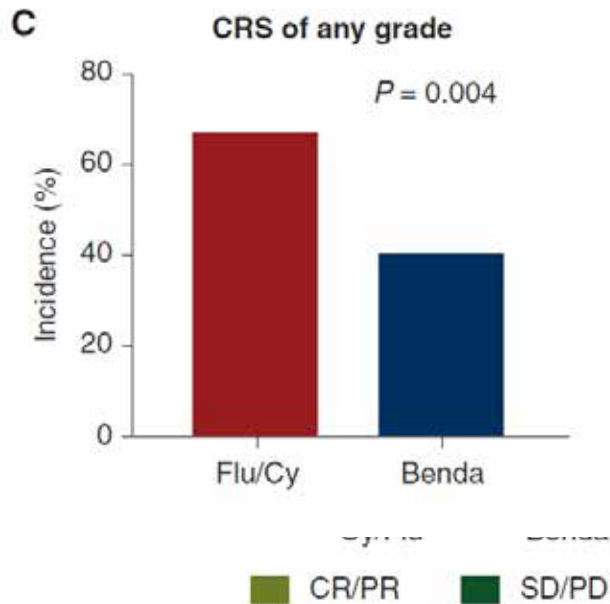
Clinical response



Bendamustine is safe and effective for lymphodepletion before tisagenlecleucel in patients with refractory or relapsed large B-cell lymphomas

G. Ghilardi^{1,2,3*}, E. A. Chong^{3,4}
 J. N. Gerson^{1,5}, S. K. Barta^{1,6,7}
 A. Hodges-Dwinal⁸, S. Gier^{2,3}, T. M. Ruella^{1,2,3} & S. J. Schuster

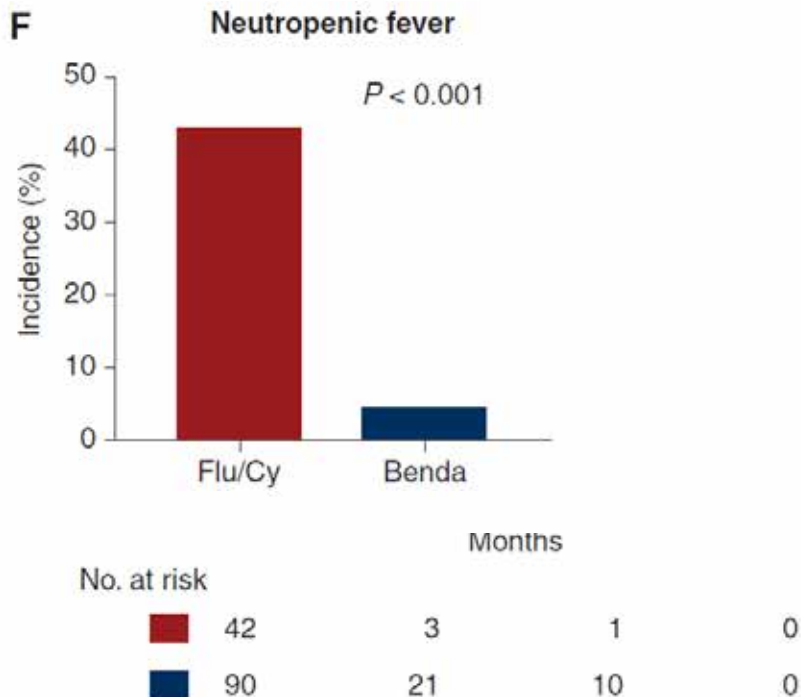
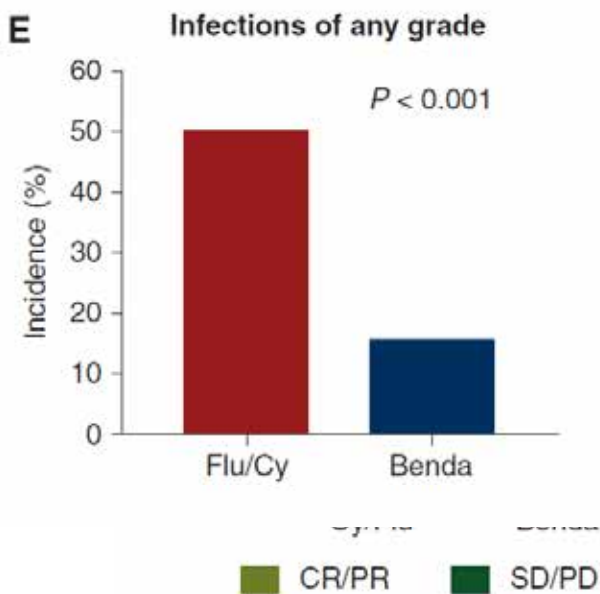
CAR-T-related adverse events



Bendamustine is safe and effective for lymphodepletion before tisagenlecleucel in patients with refractory or relapsed large B-cell lymphomas

G. Ghilardi^{1,2,3,4}, E. A. Chong^{3,4}
 J. N. Gerson^{1,2}, S. K. Barta^{1,2,3}
 A. Hodges-Dwinal¹, S. Gier^{2,3}, T. M. Ruella^{1,2,3} & S. J. Schuster

CAR-T-related adverse events



Lymphodepletion mit Bendamustin: Evidenz Axicel

Received: 1 May 2023 | Revised: 28 July 2023 | Accepted: 14 August 2023

DOI: 10.1002/ajh.27069

RESEARCH ARTICLE

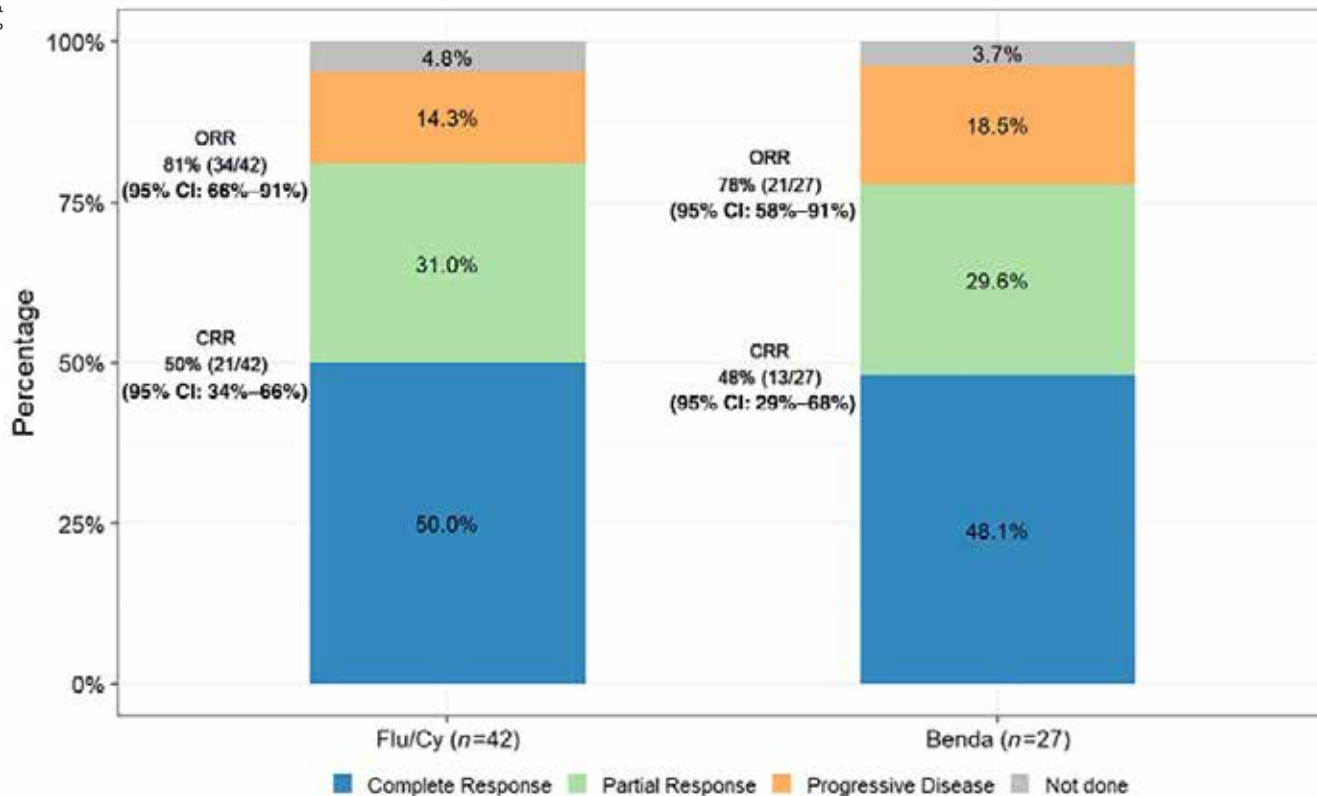


Bendamustine lymphodepletion is a well-tolerated alternative to fludarabine and cyclophosphamide lymphodepletion for axicabtagene ciloleucel therapy for aggressive B-cell lymphoma

Shin Yeu Ong^{1,2} | Stacy Pak³ | Matthew Mei¹ | Yan Wang⁴ |
Leslie Popplewell¹ | John H. Baird¹ | Alex F. Herrera¹ | Geoffrey Shouse¹ |
Liana Nikolaenko¹ | Jasmine Zain¹ | James Godfrey¹ | Myo Htut¹ |
Ahmed Aribi¹ | Ricardo Spielberger^{1,5} | Joshua Mansour^{1,5} | Stephen J. Forman¹ |
Joycelynne Palmer⁴ | Lihua E. Budde¹

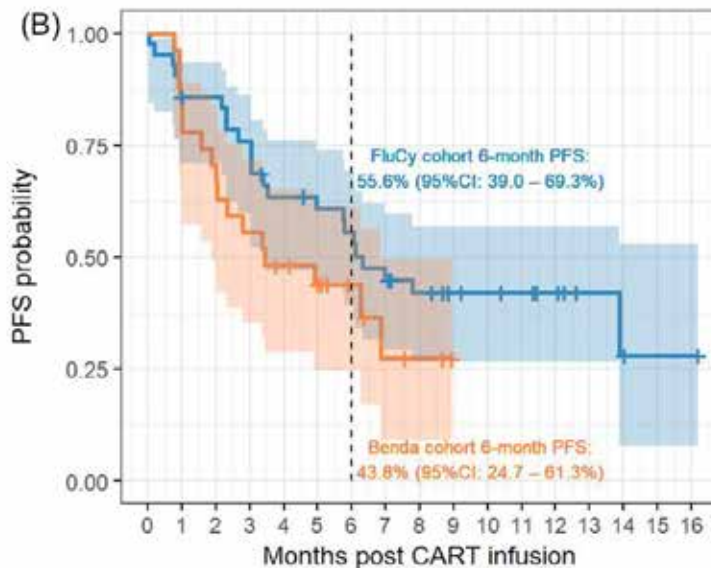
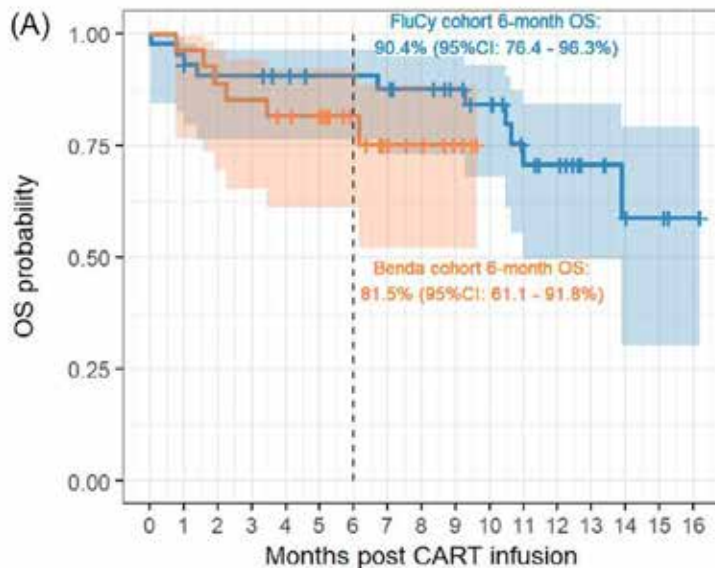
Bendamustine lymphodepletion is a well-tolerated alternative to fludarabine and cyclophosphamide lymphodepletion for axicabtagene ciloleucel therapy for aggressive B-cell lymphoma

Shin Yeu Ong^{1,2} | Stacy Pak³ | Matthew Mei¹ | Yan Wang⁴ | Leslie Popplewell¹ | John H. Baird¹ | Alex F. Herrera¹ | Geoff Liana Nikolaenko¹ | Jasmine Zain¹ | James Godfrey¹ | Myo Ht. Ahmed Aribi¹ | Ricardo Spielberger^{1,5} | Joshua Mansour^{1,5} | Step Joycelynne Palmer⁴ | Lihua E. Budde¹



Bendamustine lymphodepletion is a well-tolerated alternative to fludarabine and cyclophosphamide lymphodepletion for axicabtagene ciloleucel therapy for aggressive B-cell lymphoma

Shin Yeu Ong^{1,2} | Stacy Pak³ | Matthew Mei¹ | Yan Wang⁴ |
 Leslie Popplewell¹ | John H. Baird¹ |
 Liana Nikolaenko¹ | Jasmine Zain¹
 Ahmed Aribi¹ | Ricardo Spielberger
 Joycelyne Palmer⁴ | Lihua E. Budt



Number at risk

TABLE 2B

Multivariable Cox proportional hazards model for progression/relapse-free survival after CART T cell infusion among patients with

TABLE 2A Multivariable Cox proportional hazards model for overall survival after CART T cell infusion among patients with aBCL (n = 69).

Variable	Group	N	Number of events	Adjusted HR (95% CI)	Forest plot: Adjusted HR (95% CI)	p-value	Number of events	Adjusted HR (95% CI)	Forest plot: Adjusted HR (95% CI)	p-value
LD regimen	Flu/Cy	42	10	1.0 (Ref.)		-	24	1.0 (Ref.)		-
	Benda	27	6	1.6 (0.46, 5.6)		.459	17	1.4 (0.72, 2.8)		.318

Lymphodepletion mit Bendamustin: Evidenz Myelom-CARTs

Blood Cancer Journal

www.nature.com/bcj

CORRESPONDENCE **OPEN**



Bendamustine vs. fludarabine/cyclophosphamide lymphodepletion prior to BCMA CAR-T cell therapy in multiple myeloma

© The Author(s) 2023

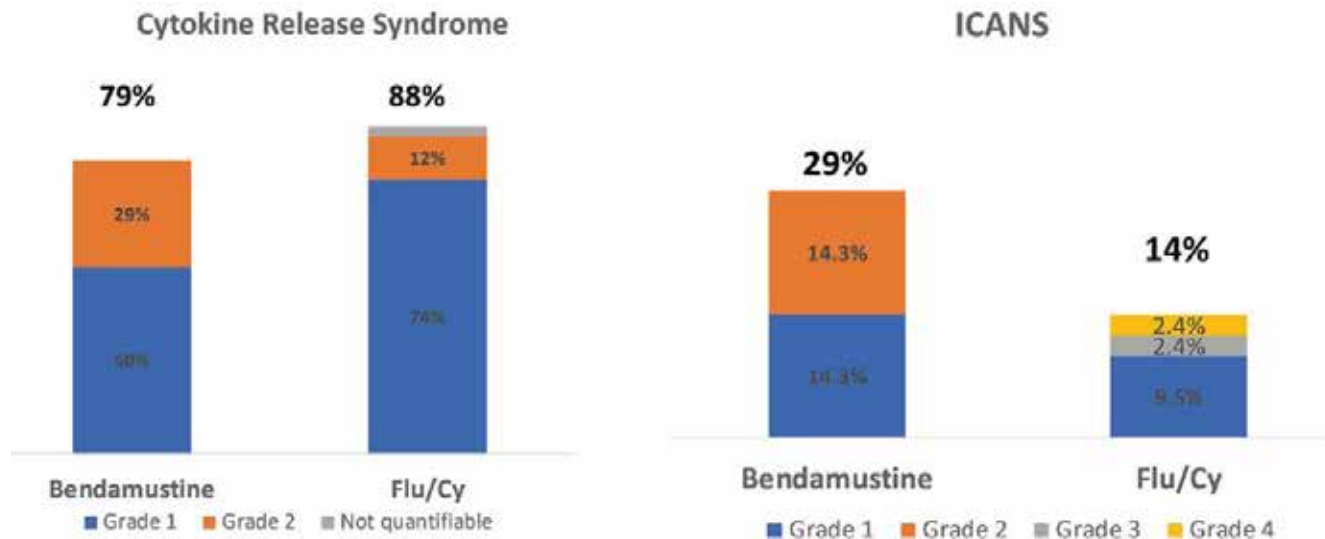
Blood Cancer Journal (2023)13:158; <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00929-0>

Surbhi Sidana ^{1,5}[✉], Hitomi Hosoya¹, Alexandria Jensen ²,
Lawrence Liu ³, Anmol Goyal¹, Vanna Hovanky¹, Bitu Sahaf^{1,4},
Sushma Bharadwaj¹, Theresa Latchford¹, Sally Arai¹, Sheryl Leahy³,
Matthew Mei ³, Lihua E. Budde³, Lori S. Muffly¹,
Matthew J. Frank¹, Saurabh Dahiya¹, Myo Htut³,
David Miklos ¹ and Murali Janakiram^{3,5}

CORRESPONDENCE [OPEN](#)[Check for updates](#)

Bendamustine vs. fludarabine/cyclophosphamide lymphodepletion prior to BCMA CAR-T cell therapy in multiple myeloma

© The Author(s) 2023



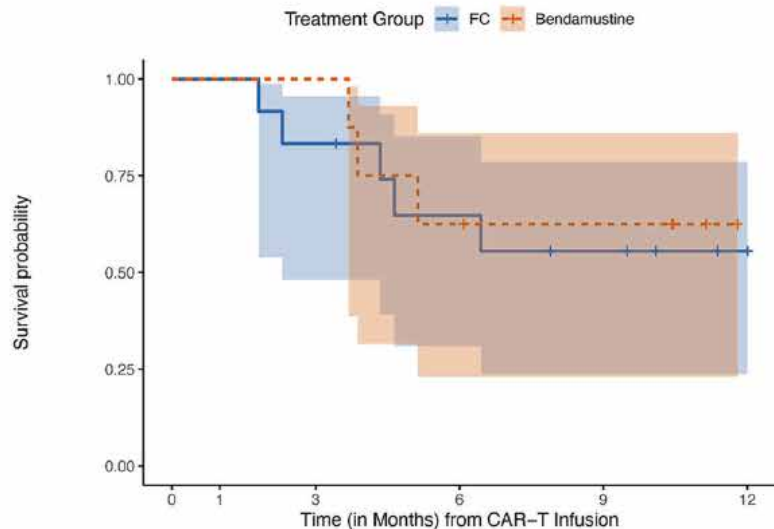
CORRESPONDENCE **OPEN**

Check for updates

Bendamustine vs. fludarabine/cyclophosphamide lymphodepletion prior to BCMA CAR-T cell therapy in multiple myeloma

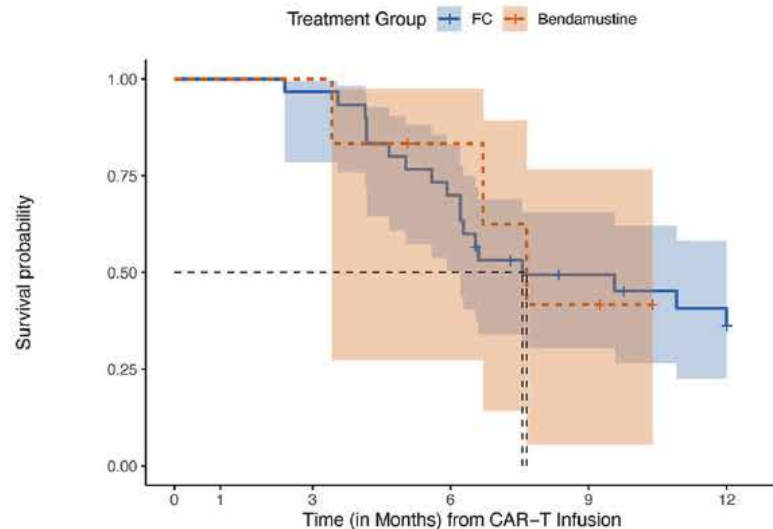
© The Author(s) 2023

Progression-Free Survival by Treatment Group: Cilta-Cel



		Number at risk					
		0	1	3	6	9	12
Treatment Group	FC	12	12	10	7	5	2
	Bendamustine	8	8	8	5	4	0
		0	1	3	6	9	12
		Time (in Months) from CAR-T Infusion					

Progression-Free Survival by Treatment Group: Ide-Cel










		Number at risk					
		0	1	3	6	9	12
Treatment Group	FC	30	30	29	21	12	9
	Bendamustine	6	6	6	4	2	0
		0	1	3	6	9	12
		Time (in Months) from CAR-T Infusion					

Bendamustin zur Lymphodepletion: Zusammenfassung

- Evidenz insgesamt dünn
 - Keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu FC hinsichtlich Ansprechrate und -dauer bei Tisacel, Axicel, Idecel, Ciltacel
 - Verträglichkeit tendenziell besser
 - Empfohlene Alternative in US-amerikanischen Guidelines und SOPs.
- ➔ Abwägen des Restrisikos der **Evidenzdefizite** gegenüber den Risiken des **Verschiebens oder Unterlassens der CART-Therapie** im Einzelfall?

Altersstruktur in Real-World-Populationen: CART vs autoHCT (LBCL)

	DE 	FR 	IT 	SP 	UK 	USA 	EBMT 
n	356	729	149	307	300	1.297	10.831
Period	2018-2021	2019-2021	2019-2022	2018-2021	2018-2020	2017-2020	2016-2020
Med. Age	60 (19-83)	63 (19-81)	58	61 (23-79)	59 (18-78)	61 (20-91)	58 (18-82)
≥ 65y	40%	n.a.	25%	n.a.	n.a.	37%	25%

AutoHCT und Alter: Caveats

PFS-Nachteile lassen sich in aller Regel weder für NHL noch MM zeigen. Aber:

- Praktisch keine Daten für die Altersgruppe >75 publiziert
- Höhere Altersgruppen stark unterrepräsentiert in den einschlägigen Studien und Real-World-Analysen: <30% der Pat. sind >60J; <20% sind >70J (Jantunen 2008, 2012; Crump 2014; Merz 2014; Muchtar 2017; van Imhoff 2017; Bishop 2022)
- Ergo: Ältere Patienten stellen in den Studien eine hoch selektionierte Population dar.

➔ Aus den fehlenden Alterseffekten der autoHCT darf nicht geschlossen werden, dass deren Verträglichkeit bei höheren Altersgruppen der Verträglichkeit der CARTs gleicht.



- Eligibility for axi-cel or liso-cel treatment, rather than for transplantation, should be the basis of indication for second-line CAR T-cell therapy in LBCL.
- Organ-specific comorbidities could affect mortality risk and should therefore be considered alongside other variables that are known to affect outcome, such as performance status, tumour parameters, geriatric assessment.
- In any case, the patients and their relatives should be thoroughly informed about their individual risk–benefit profile and should be involved in the final decision-making process.



Medizinischer
Dienst



Kompetenz-Centrum
Onkologie

Fehlende Verfügbarkeit von Fludarabin

Düsseldorf, den 04.12.2023

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

1. Alternatives Protokoll zur Lymphodepletion entsprechend der Fachinformation von Kymriah

→ **Lymphome / Myelome:**

Bendamustin täglich 90 mg/m² intravenös über 2 Tage.

Tag -3 und -2 oder Tag -5 und -4 (Ong SY et al, Am J Hematol 98: 1751-1761, 2023)?

→ Ausscheidung über Stuhl (90%) und Urin (10%), Halbwertszeit ca. 40 Minuten

→ **ALL:**

Cytarabin täglich 500 mg/m² intravenös über 2 Tage und Etoposid täglich 150 mg/m² intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis. *Tage???*

2. Aufklärung der/s Patientin über Auswahl eines alternativen Protokolls zur Lymphodepletion

3. Dokumentation über den Grund der Abweichung in der Patientenakte



Medizinischer
Dienst



Kompetenz-Centrum
Onkologie

Eignung für CAR-T-Zell-Therapie nicht aber für autologe SCT

Düsseldorf, den 04.12.2023

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

Safety Profile of Axi-Cel Was Manageable and Consistent With Previous Studies in Refractory LBCL^{1,2}

Adverse Events, n (%) ^a	Axi-Cel n=170		SOC n=168	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Any AE	170 (100)	155 (91)	168 (100)	140 (83)
Pyrexia	158 (93)	15 (9)	43 (26)	1 (1)
Neutropenia ^b	121 (71)	118 (69)	70 (42)	69 (41)
Hypotension	75 (44)	19 (11)	25 (15)	5 (3)
Fatigue	71 (42)	11 (6)	87 (52)	4 (2)
Anemia	71 (42)	51 (30)	91 (54)	65 (39)
Diarrhea	71 (42)	4 (2)	66 (39)	7 (4)
Headache	70 (41)	5 (3)	43 (26)	2 (1)
Nausea	69 (41)	3 (2)	116 (69)	9 (5)
Sinus tachycardia	58 (34)	3 (2)	17 (10)	1 (1)
Leukopenia ^c	55 (32)	50 (29)	43 (26)	37 (22)
Any serious AE	85 (50)	72 (42)	77 (46)	67 (40)

ZUMA-7 Toxizität

Reason for Death	Axi-Cel n=170	SOC n=168
Progressive disease, n (%)	47 (28)	64 (38)
Grade 5 AE during protocol-specified reporting period, n (%)	7 (4) ^d	2 (1) ^e
Definitive therapy-related mortality, n/N (%)	1/170 (1) ^f	2/64 (3) ^e

Alter Median 59 Jahre (21 – 81)

1. Neelapu SS, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-2544. 2. Locke FL, et al. *Blood.* 2017;130:2826.

^a Included are any adverse events of any grade occurring in ≥20% of patients in either the axi-cel or SOC arm. ^b Combined preferred terms of neutropenia and neutrophil count decreased. ^c Combined preferred terms of leukopenia and white blood cell count decreased. ^d COVID-19 (n=2) and lung adenocarcinoma, myocardial infarction, progressive multifocal leukoencephalopathy, sepsis, and hepatitis B reactivation (n=1 each). ^e Cardiac arrest and acute respiratory distress syndrome (n=1 each). ^f Hepatitis B reactivation.

BELINDA Toxizität

Alter Median 59 Jahre (19 – 79)

*Bishop MR et al.; N Engl J Med 2021,
DOI: 10.1056/NEJMoa2116596*

Tisagenlecleucel Arm

SOC Arm

N=162

N=160

	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
	no. (%)	no. (%)	no. (%)	no. (%)

AEs	160 (98.8)	136 (84.0)	158 (98.8)	144 (90.0)
-----	------------	------------	------------	------------

Treatment-related [†]	152 (93.8)	121 (74.7)	151 (94.4)	137 (85.6)
--------------------------------	------------	------------	------------	------------

SAEs	76 (46.9)	58 (35.8)	82 (51.3)	68 (42.5)
------	-----------	-----------	-----------	-----------

Treatment-related [†]	61 (37.7)	44 (27.2)	58 (36.3)	50 (31.3)
--------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Fatal SAEs	11 (6.8)	11 (6.8)	5 (3.1)	5 (3.1)
------------	----------	----------	---------	---------

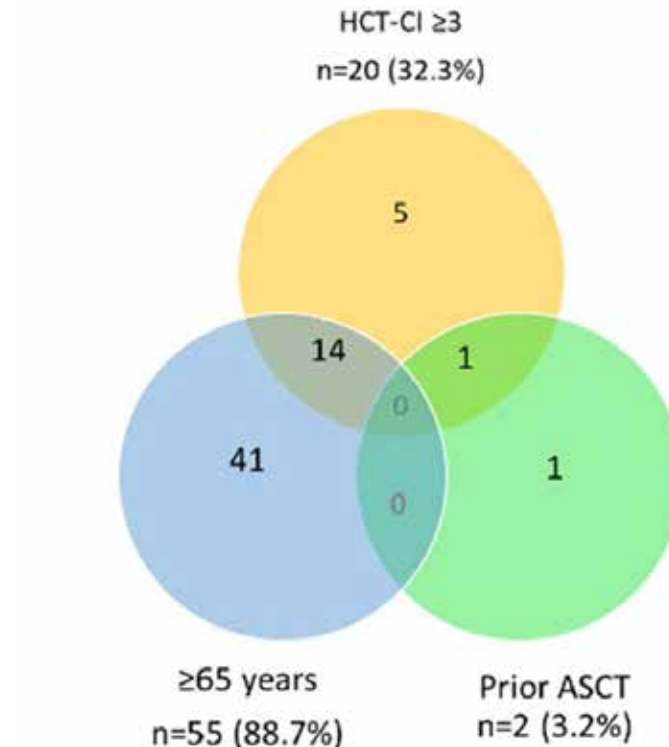
Treatment-related [†]	4 (2.5)	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
--------------------------------	---------	---------	---------	---------

AEs leading to dose adjustment/interruption [‡]	20 (12.3)	11 (6.8)	27 (16.9)	16 (10.0)
--	-----------	----------	-----------	-----------

AEs requiring additional therapy	150 (92.6)	104 (64.2)	154 (96.3)	139 (86.9)
----------------------------------	------------	------------	------------	------------

ALICANTE-trial LYSA

CAR-T-Cells (Axicel) in patients ineligible for autologous SCT



Ist Alter > 65 Jahre wirklich ein Ausschlussgrund für autologe SCT?

Einschlusskriterien: ZUMA-7 ab 18 Jahren, TRANSFORM bis 75 J., BELINDA ab 18 J.

Alter und auto SCT beim DLBCL

Übersichtsarbeit von Gisselbrecht C et al., 2018

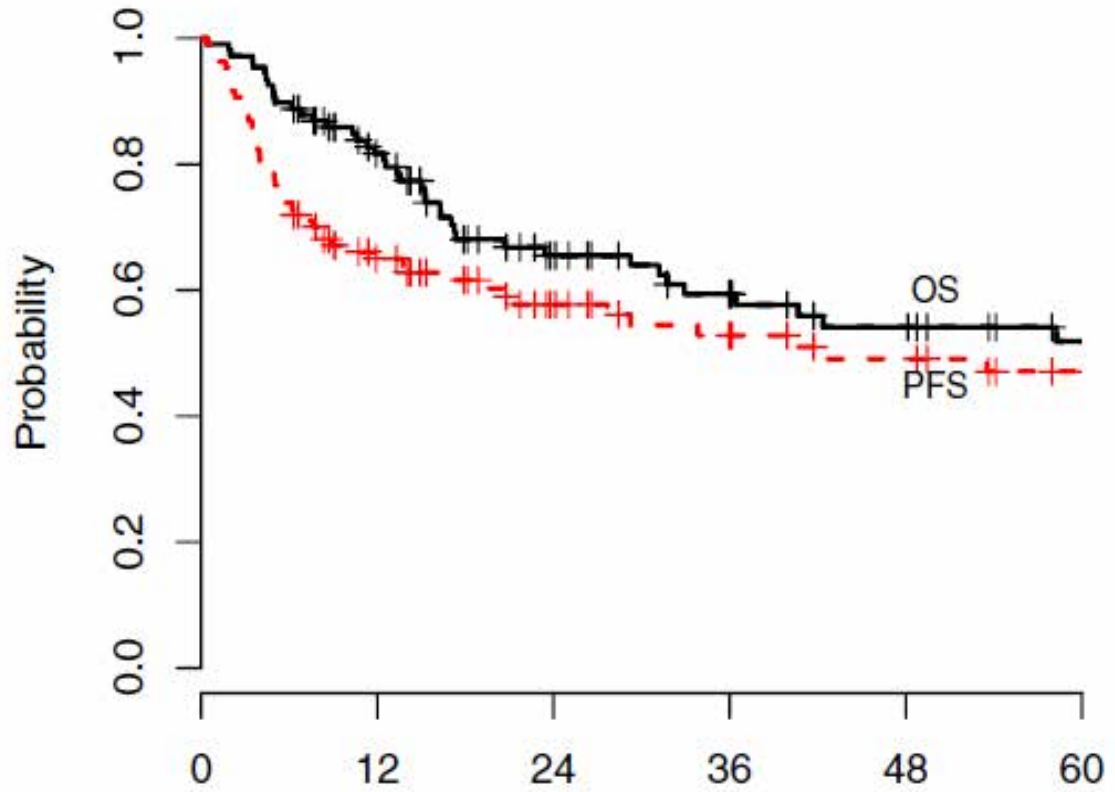
„There is no real age limit as long as the patient is still fit. The comorbidity index (Sorrer et al, 2005) is not completely helpful for eligibility in most of the reported series.

Nevertheless, very few patients aged older than 70 years are found in the registry (Jantunen et al, 2008). A retrospective study showed favourable transplant outcomes, including those concerning survival and toxicity, in a large cohort of lymphoma patients aged older than 70 years who underwent ASCT (Sun et al, 2018).

Eligibility for ASCT should be an individualized decision, and age should not be an absolute contraindication to ASCT in healthy elderly patients with lymphoma.“

(Gisselbrecht C et al., Br J Haematol 2018, 182, 633–643)

Alter und auto SCT beim DLBCL



Age at ASCT

Median age (range)	72 (70–79)
70–74	83
75–79	24

NRM Tag 100 = 2%

No. at risk	0	12	24	36	48	60
OS	107	76	48	37	30	23
PFS	107	60	40	31	26	20

ALICANTE-trial LYSA

Einschlusskriterien

- ✓ ECOG performance status of 0, 1 or **2** **nur 1 Pat. von 62!**
- ✓ Adequate vascular access for leukapheresis procedure (either peripheral or central venous line)
- ✓ Absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1 G/L
- ✓ Platelets ≥ 75 G/L
- ✓ Absolute lymphocyte count $\geq 0,1$ G/L
- ✓ Creatinine clearance (as estimated by Cockcroft Gault or MDRD) ≥ 40 mL/min
- ✓ Serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
- ✓ Total bilirubin ≤ 26 $\mu\text{mol/L}$, except in patients with Gilbert's syndrome
- ✓ Cardiac ejection fraction $\geq 45\%$
- ✓ Baseline oxygen saturation $\geq 92\%$ on room air

Lisocel 2. line DLBCL in patients ineligible for autologous SCT

- Einschlusskriterien - mindestens 1 Merkmal muss erfüllt sein:
 - 70 years or older
 - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2
 - diffusing capacity of the lung for carbon monoxide of 60% or less (adjusted for sex-specific haemoglobin concentration)
 - left ventricular ejection fraction of less than 50%
 - calculated creatinine clearance (Cockcroft and Gault) of less than 60 mL/min
 - aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase concentrations that were more than two times the upper limit of normal

- *AZ nach ECOG 2 erneut einziger Parameter der bislang nicht für CAR-T-Zellen qualifiziert*

Transplantation not intended criteria

Age, years	74 (70–78; 53–84)
Age group, years	
<70	13 (21%)
70–74	20 (33%)
≥75	28 (46%)
Screening ECOG performance status	
0	19 (31%)
1	26 (43%)
2	16 (26%)
Screening diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*	
≤60%	4 (7%)
>60%	43 (70%)
Missing	14 (23%)
Screening left ventricular ejection fraction	
<50%	1 (2%)
≥50%	60 (98%)
Screening creatinine clearance, mL/min	
<60	15 (25%)
≥60	46 (75%)
Screening alanine or aspartate aminotransferase	
≤2 × ULN	61 (100%)
>2 × ULN	0

PILOT trial Erfüllte Einschlusskriterien

Keine Untergruppenanalyse zum AZ!

CAR T in patients with large B-cell lymphoma not fit for autologous transplant

→ **Einschlusskriterien**

- Patients required to have received full-dose R-CHOP and
- have a performance status (PS) of 0–1

→ **Kriterien für „not fit for autologous transplant“**

- Treating physicians were asked to define whether patients would have been deemed fit for ASCT at the time of consideration of CAR T based on physical suitability.

Kuhnl A et al., Br J Haematol, 20 April 2023, <https://doi.org/10.1111/bjh.18810>

Ein reduzierter AZ ist auch für eine CAR-T-Zell-Therapie prognostisch sehr ungünstig!

US-amerikanisches Register für CAR-T-Zellen beim DLBCL

Characteristic	CRS Grade \geq 3, No. (%)	P*	Neurotoxicity Grade \geq 3, No. (%)	P*	Best CR at 12 Months, No. (%)	P*	PFS Rate at 12 Months (%)	P*	OS Rate at 12 Months (%)	P*
ECOG PS										
0/1 v 2-4	10 (4) v 9 (21)	.0001	65 (28) v 20 (46)	.020	155 (67) v 20 (46)	.0060	53 v 16	< .0001	73 v 40	< .0001

Nastoupil RJ et al., *J Clin Oncol* 38:3119-3128, 2020

Retrospektive Analyse von 11 US-Kliniken für CAR-T-Zellen beim Myelom

Characteristic	Best CR or Better			Best ORR			PFS		
	N (event N)	OR (95% CI)	P	N (event N)	OR (95% CI)	P	N (event N)	HR (95% CI)	P
ECOG PS at LD			.1			.4			.02
0-1	108 (49)	1.00 (referent)		108 (96)	1.00 (referent)		108 (42)	1.00 (referent)	
2-4	27 (8)	0.44 (0.16 to 1.12)		27 (21)	0.55 (0.15 to 2.13)		27 (18)	2.19 (1.16 to 4.14)	

Hansen DK et al., *J Clin Oncol* 2023,
DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01365>

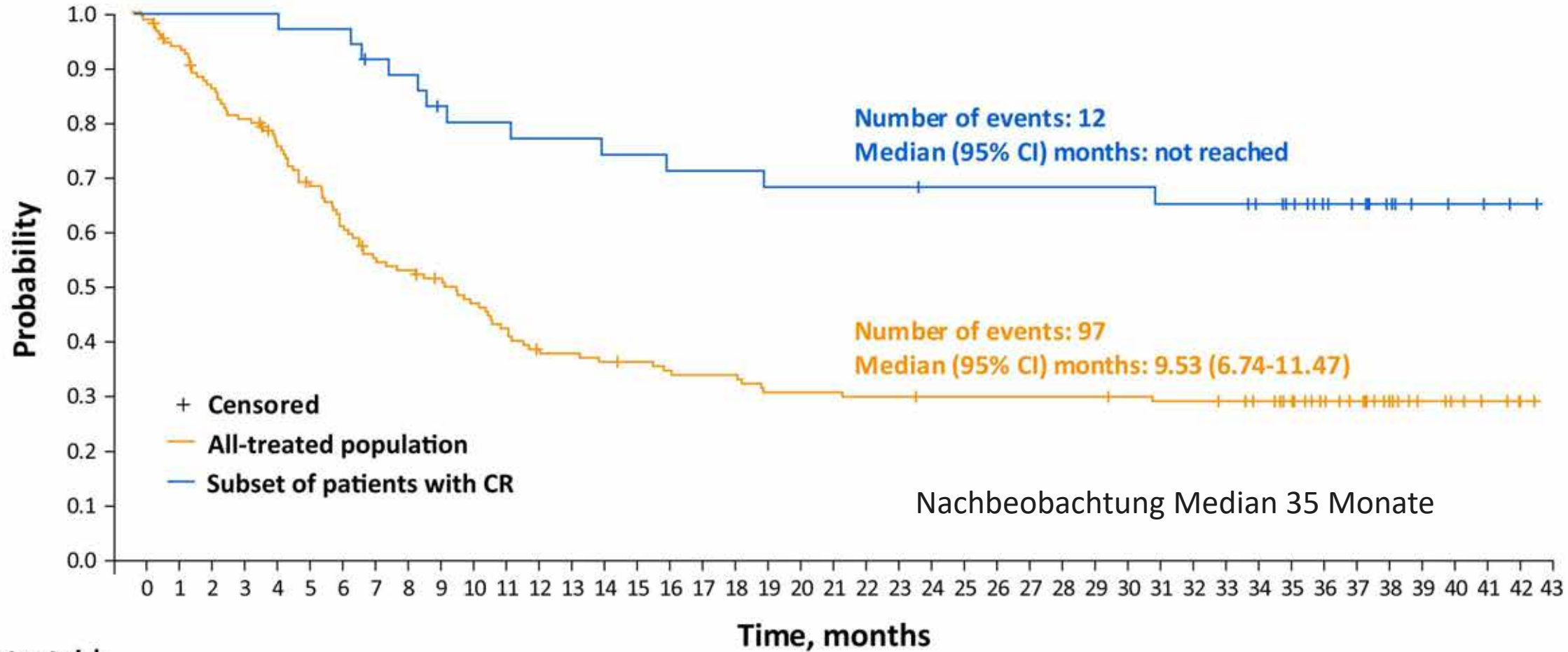
- In den Phase 3-Studien zum Vergleich CAR-T-Zellen vs. autologe SCT in der 2. Linie beim DLBCL vergleichbare Toxizität
- Keine obere Altersgrenze für autologe SCT beim DLBCL, auch nicht in ZUMA-7
- Bis auf AZ nach ECOG 2 wurde kein nachvollziehbares Einschlusskriterium in den Studien angegeben, was für CAR-T-Zellen, nicht aber für autologe SCT qualifizieren soll
 - Reduzierter AZ ist nach übereinstimmenden Registerauswertungen auch bei CAR-T-Zell-Therapie mit ungünstigen Behandlungsergebnissen verbunden.
 - AZ unterliegt in gewissen Grenzen der subjektiven Bewertung der/s Untersucherin/s
 - In der Begutachtung sehr unzuverlässige Angaben zum AZ, teilweise ECOG 0 oder 1 angegeben, obwohl Pflegegrad 2 oder 3
- Für autologe SCT und CAR-T-Zellen sind vergleichbare Parameter für Eignung und Prognose relevant
 - Schwierig zu begründen, dass ein/e Patient/in für CAR-T-Zellen, nicht aber für autologe SCT geeignet ist
 - Problem in der Begutachtung, wenn autologe SCT grundsätzlich als Alternative zu CAR-T-Zellen in Betracht kommt, Behandler/in diese aber wegen fehlender Eignung ablehnt
- Möglicherweise sinnvoller bei Pat. mit AZ nach ECOG < 1 alternative Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen?
 - Bispezifische AK: weniger CRS, kaum ICANS, keine Lymphodepletion, kürzer stationär, teilweise subkutane Injektion (Teclistamab, Talquetamab)
 - Glofitamab (vs. AxiceL ZUMA-1): CRS Grad 3/4: 3,9% (13%), ICANS Grad 3/4: 2,6% (21%), Neutrozytopenie Grad 3/4: 26,6% (78%)

Loncastuximab tesirin, ADC CD19

Zulassung ab 3. Therapielinie – Vorbehandlung Median 3 Linien (2 – 7)

B.

OS



Patients at risk

All-treated population	145	136	126	115	110	98	89	78	72	68	63	56	51	48	47	45	44	42	42	40	38	38	37	37	36	36	36	36	36	36	35	35	34	34	32	29	24	20	14	9	7	5	3	0	
Subset of patients with CR	36	36	36	36	36	35	35	33	31	29	27	27	26	26	26	25	25	24	24	24	24	23	23	23	23	22	22	22	22	22	22	22	22	21	21	20	18	14	12	8	4	3	3	1	0

Toxizität: Neutrozytopenie Grad 3/4: 26%, Thrombozytopenie Grad 3/4: 18%, kein CRS, kein ICANS

Caimi F et al., Haematologica 2023