

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

Stand 10.10.2022

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 Patientinnen und Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen handelt, darf die notwendige Therapie durch die Begutachtung nicht verzögert werden (siehe auch Hinweise zu „unauf-schiebbaren“ 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.

Wir danken dem Vorstand der DAG-HSZT und der GMALL-Studienleitung für die Möglichkeit zahlreiche Aspekte der Behandlung mit CAR-T-Zellen intensiv diskutieren zu können. In vielen, wenn auch nicht allen Fällen konnte eine übereinstimmende Bewertung erreicht werden.

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**

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.kkonkologie.de](http://www.kkonkologie.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](mailto:infokco@md-nordrhein.de)  
[www.kkonkologie.de](http://www.kkonkologie.de)

Datum:  
17.10.2022

Ansprechpartner/-in:  
Prof. Dr. Axel Heyll

Mit freundlichen Grüßen aus Düsseldorf

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Heyll', written in a cursive style.

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung und „unaufschiebbare Leistungen“</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Prüfung der Grundvoraussetzungen für eine CAR-T-Zell-Behandlung durch den Medizinischen Dienst</b>	<b>5</b>
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 05.10.2022)	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)	14
2.4.5	Multiples Myelom	15
2.4.6	Folikuläres Lymphom (FL)	16
2.5	Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz (an den Hochschulkliniken meist als „Leukämie- und Lymphomboard“ bezeichnet)	16
<b>3</b>	<b>Medizinische Bewertung bei einzelnen Indikationen</b>	<b>17</b>
3.1	ALL (akute B-lymphatische Leukämie)	17
3.1.1	Relevante Prognosefaktoren	17
3.1.2	Rezidierte/Refraktäre ALL bei Kindern (bis 17 Jahren)	19
3.1.3	ALL bei Erwachsenen mit Rezidiv nach allogener SCT	20
3.1.4	ALL bei erwachsenen Patienten ohne Vorbehandlung mit allogener SCT	23
3.1.5	Notwendigkeit der Konsolidierung mit allogener SCT nach CAR-T-Zell-Therapie wegen ALL (alle Altersgruppen)	24
3.2	Großzelliges B-Zell-Lymphom	25
3.2.2	Zulassungskonforme Anwendung ab der 3. Therapielinie, LDH, Bridgingtherapie, Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten	25
3.2.3	Gabe von Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel in der Zweitlinie nach Versagen von R-CHO(E)P oder frühem Rezidiv	26
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	29
3.2.5	Allogene Stammzelltransplantation als Alternative	30
3.3	Mantelzell-Lymphom (MCL)	31
3.3.1	Bridgingtherapie	31
3.3.2	Autologe und allogene SCT als Alternativen	31
3.4	Multiples Myelom (MM)	32
3.4.1	Prognosefaktoren, CAR-T-Zell-Zahl, R-ISS-Stadium, Bridgingtherapie	32
3.4.2	Autologe und allogene SCT als Alternativen	35
3.5	Folikuläres Lymphom (FL)	35
3.5.1	Prognosefaktoren und Bridgingtherapie	35
3.5.2	Autologe Stammzelltransplantation (SCT)	36
3.5.3	Allogene Stammzelltransplantation (SCT)	37
<b>4</b>	<b>CAR-T-Gabe bei Rezidiv nach allogener SCT</b>	<b>37</b>

<b>5</b>	<b>Bedeutung eines sekundären ZNS-Befalls und eines anderen extramedullären Befalls</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Eignung der Patientin oder des Patienten für eine CAR-T-Therapie</b>	<b>40</b>
6.1	Ein- und Ausschlusskriterien in den Zulassungsstudien	40
6.2	Klinischer Zustand und Funktion von Herz, Lunge und ZNS	43
6.3	Blutbildwerte	44
6.4	Nierenfunktion	44
6.5	Leberfunktion, Gerinnung	45
6.6	Ausschluss von Infektionen	46
6.7	Einschluss in klinische Studie bei reduziertem AZ und/oder relevanter Komorbidität	46
<b>7</b>	<b>Aufklärung für CAR-T-Zell-Behandlungen</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Wiederholung der Behandlung mit CAR-T</b>	<b>47</b>
<b>9</b>	<b>Notwendige Unterlagen für den Medizinischen Dienst</b>	<b>47</b>
<b>10</b>	<b>Erstellung des Gutachtens und sozialmedizinische Empfehlung an die GKV</b>	<b>49</b>

## 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 Patientin oder des Patienten 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.<sup>1</sup> 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 Austausch per E-Mail, möglichst mit verschlüsselter Verbindung, sonst anonymisiert (wegen Datenschutz).
- 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.

---

<sup>1</sup> Vereinbarung über „Spezialpräparate“ mit der SEG 6

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.

### **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)<sup>2</sup> 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 dies nur durch die GKV durch Rücksprache mit den GKV-Landesverbänden überprüft werden kann.

---

<sup>2</sup> <https://www.g-ba.de/richtlinien/122/>

## 2.4 Zulassungskonforme Anwendung

### 2.4.1 Aktuell zugelassene CAR-T-Präparate (Stand 05.10.2022)

CAR-T-Präparat	Handelsname	Zugelassenes Anwendungsgebiet
Axicabtagen ciloleucel	Yescarta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rezidiertes / refraktäres DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien</li> <li>2. Rezidiertes / refraktäres FL nach 3 oder mehr Linien systemischer Therapie</li> <li>3. DLBCL oder HGBL bei Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Chemoimmuntherapie in der Erstlinie oder Resistenz auf diese Therapie (CHMP-Votum vom 15.09.2022)</li> </ol>
Brexucabtagen autoleucel	Tecartus	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rezidiertes / refraktäres MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen</li> <li>2. Rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL bei Erwachsenen im Alter von 26 Jahren oder darüber</li> </ol>
Ciltacabtagen autoleucel	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	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	Breyanzi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Refraktäres / rezidiertes DLBCL</li> <li>2. Refraktäres / rezidiertes PMBCL</li> <li>3. Refraktäres / rezidiertes FL Grad 3B</li> </ol> jeweils nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie
Tisagenleleucel	Kymriah	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Refraktäre oder rezidierte B-Zell-ALL mit Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv bis zum Alter von 25 Jahren</li> <li>2. Rezidiertes / refraktäres DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie</li> <li>3. Rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie</li> </ol>

**Altersbeschränkungen:** Bis auf Tisagenlecleucel bei ALL sind alle Präparate nur für erwachsene Patienten 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 Tisagenlecleucel musste bei rezidivierter ALL innerhalb der 3 letzten Monate vor Studieneinschluss die CD19-Expression nachgewiesen worden sein. In der Zulassungsstudie von Brexucabtagen autoleucel 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 Tisagenlecleucel 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 Brexucabtagen autoleucel ist etwas weiter gefasst. Gefordert wird eine refraktäre (wie bei Tisagenlecleucel) oder rezidierte (auch 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 Brexucabtagen autoleucel 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 Transplantation) waren identisch, so dass die einzige Differenz zu Tisagenlecleucel in den Einschlusskriterien das Frührezidiv in der Erstlinie nach 12 Monaten ist. Ein Rezidiv später als 12 Monate in der Erstlinie wäre deshalb formal zulassungskonform, obwohl Patientinnen und Patienten 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 2016<sup>3</sup> 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 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.

---

<sup>3</sup> 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**)



**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 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.

Im CHMP-Votum vom 15.09.2022, was mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit als zugelassenes Anwendungsgebiet in der Fachinformation gleichlautend übernommen werden wird, werden DLBCL und HGBL („high grade B-cell lymphoma“) als zugelassene Indikationen für die Zweitlinie genannt. Mit „DLBCL“ wäre nach unserer Bewertung auch PMBCL umfasst, was auch der Aussage im EMA-Gutachten zur Erstzulassung von Tisagenlecleucel entsprechen würde (s. o.). In der Zulassungserweiterung für die Zweitlinie zugrunde liegenden ZUMA-7-Studie war aber PMBCL ein Ausschlusskriterium. Als Grund wurde uns vom Hersteller angegeben, dass Bestrahlung im Standardarm als Ereignis gewertet wurde und man davon ausging, dass Patientinnen und Patienten 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.<sup>4</sup> Damit ist klar, dass die EMA bei Yescarta 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 ebenfalls bei PMBCL in der Zweitlinie von einer zulassungsüberschreitenden Anwendung aus.

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*“ (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 follikulären 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 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)<sup>5</sup> 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)*

---

<sup>4</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>

<sup>5</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/version-08042021T144707/@guideline/html/index.html>

- 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“)*
- viii. *Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS*

**Nicht** von der Zulassung umfasst sind:

a. **Primäres DLBCL des zentralen Nervensystems (PCNSL)**

Diese Unterform wird in der Fachinformation 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 wird<sup>6</sup>. 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.<sup>7</sup> Dies belegt, dass nicht nur die DGHO, sondern auch die neurologische Fachgesellschaft das primäre ZNS-Lymphom als eigene Entität abgrenzt. Inzwischen wurden Daten einer klinischen Studie der Phase 1/2 mit 12 Patienten/innen und einer Registeranalyse mit 9 Patienten/innen mit rezidiviertem / refraktärem PCNSL und Behandlung mit einem zugelassenen CAR-T-Präparat (überwiegend Tisagenlecleucel) publiziert.<sup>8,9</sup> Von den 12 Patienten/innen hatten nach einer medianen Nachbeobachtung von 12,2 Monaten nur 3 eine anhaltende CR nach ca. 9, 12 und 22 Monaten. Von den 9 Patienten/innen hatte nur eine mindestens 12 Monate progressionsfrei überlebt. Angesichts der geringen Anzahl von Patienten/innen und der kurzen Nachbeobachtung ist nicht zu bewerten, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit dauerhafte Remissionen möglich sind. Dazu sind Daten prospektiver Studien mit einer ausreichenden Anzahl von Patienten/innen und einer längeren Nachbeobachtung abzuwarten. Die Studien der Freiburger Gruppe zum primären ZNS-Lymphom (German Cooperative Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) Study Group) haben gezeigt, dass in Deutschland ausreichend Patientinnen und Patienten sogar für klinische Studien der Phase 3 rekrutiert werden können.<sup>10</sup> Angesichts der hohen Rezidivrate bei primären ZNS-Lymphomen ist eine

---

<sup>6</sup>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)

<sup>7</sup> <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/icd-10-gm/vorschlaege/vorschlaege2012/070-primaeer-cerebraleslymphom-kiefer.pdf>

<sup>8</sup> Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K et al.: Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Blood* 139 (15): 2306–2315, 2022 (doi: 10.1182/blood.2021014738) (PMID: 35167655)

<sup>9</sup> Alcantara M, Houillier C, Blonski M et al.: CAR T-cell therapy in primary central nervous system lymphoma: the clinical experience of the French LOC network. *Blood* 139 (5): 792–796, 2022 (doi: 10.1182/blood.2021012932) (PMID: 34871363)

<sup>10</sup> <https://www.uniklinik-freiburg.de/medizin1/forschung/klinische-forschung/zns-lymphome.html>

prospektive Phase 2 Studie zur CAR-T-Therapie mit einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen und Patienten realisierbar. Es liegt deshalb in der Verantwortung der Hersteller, möglichst in Kooperation mit den Studiengruppen eine solche Studie zu realisieren. Nach Bewertung des KC Onkologie ist es nicht akzeptabel auf Grundlage einer unzureichenden Datenbasis mit seriellen „individuellen“ Heilversuchen die CAR-T-Therapie von PCNSL in die Regelversorgung einzuführen. Die Erkenntnisse zur CAR-T-Behandlung des primären ZNS-Lymphoms sind noch so begrenzt, dass diese Behandlung zunächst auf klinische Studien beschränkt bleiben muss. Nach Mitteilung der DAG-HSZT ist eine CAR-T-Zell-Studie zum PCNSL mit einem Eigenprodukt des UK Heidelberg in Planung, nachdem eine Anfrage an die Hersteller ergeben hat, dass diese an einer solchen Studie nicht interessiert sind. (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 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).

Es gibt zur CAR-T-Therapie von Patientinnen und Patienten mit Burkitt-Lymphom nur Publikationen von Kasuistiken und kleineren Fallserien bzw. Pilotstudien. In einer Pilotstudie wurden 6 Patienten/innen mit refraktärem Burkitt-Lymphom mit einem CD19- und CD20-gerichteten CAR-T-Produkt behandelt, von denen 2 ein Langzeitüberleben erreichen (22+ und 37+ Monate).<sup>11</sup> Einer der beiden Patienten 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-Gabe nicht zu bewerten ist. Die Erkenntnisse zur CAR-T-Behandlung des Burkitt-Lymphoms sind ebenfalls 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 in ein aggressives B-Zell-Lymphom bzw. ein Hodgkin-Lymphom. Eine Variante des Richter-Syndroms gleicht in den Lymphknoten morphologisch dem DLBCL, die Molekularpathologie unterscheidet sich aber deutlich.<sup>12</sup> 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 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 Patientinnen und Patienten 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 Patienten/innen 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 Patientinnen und Patienten (medianes

---

<sup>11</sup> 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**)

<sup>12</sup> 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**)

Alter 64 Jahre, Streubereich 40 – 77 Jahre) veröffentlicht, die wegen eines Richtersyndroms mit Axicabtagen Ciloleucel behandelt worden waren<sup>13</sup>. Bei einer medianen Nachbeobachtung von nur 6 Monaten war ein Patient verstorben, 1 war erneut progredient nach ca. 6 Monaten, die anderen 7 befinden sich in anhaltender CR oder PR, davon 1 nach allogener SCT.

Anhand dieser präliminären Daten kann der Stellenwert der CAR-T-Gabe beim Richter-Syndrom nicht annähernd abgeschätzt werden, so dass auch diese Behandlung auf klinische Studien beschränkt bleiben muss.

d. **Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder (PTLD)**

PTLD können bei Patientinnen und Patienten 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.<sup>14</sup> Die ist ein deutlicher Hinweis, dass die Prognose auch nach CAR-T-Therapie wesentlich ungünstiger ist als bei primären DLBCL, so dass diese Behandlung auf klinische Studien beschränkt bleiben muss.

### 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 Antikörpern oder CAR-T-Zellen nachgewiesen werden. Andernfalls ist der Nachweis nicht obligat und verfügbare Daten sprechen für eine Wirksamkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Therapie auch bei fehlendem Nachweis von CD19 in der Immunhistochemie (IHC) bei Patientinnen und Patienten, die keine anti-CD19-gerichtete Vortherapien aufweisen.

### 2.4.3.3 Abgrenzung der Therapielinien

In den Fachinformationen für Kymriah® und Yescarta® 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 unzu-

---

<sup>13</sup> 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**)

<sup>14</sup> <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/role-of-car-t-cell-therapy-in-post-transplant-lymphoproliferative-disorder/>

reichende 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 Patientinnen und Patienten zunächst wegen eines follikulären 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 Patientin oder ein Patient wegen eines follikulären 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 Patientin oder der Patient 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 kann so verstanden werden, dass das Lymphom nach mindestens 2 Therapielinien vor CAR-T-Gabe refraktär oder rezidiert sein muss. Wenn nun bei großer Tumormasse zur Remissionsinduktion vor CAR-T-Gabe eine Salvageimmunchemotherapie (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 verbessert<sup>15</sup>, wäre dieses Vorgehen nach medizinischer Bewertung absolut kontraproduktiv.

In den Zulassungsstudien waren die Vorgaben für eine zytoreduktive Therapie („Bridgingtherapie“) vor lymphodepletierender Therapie und CAR-T-Gabe unterschiedlich. In den Zulassungsstudien von Tisagenlecleucel (JULIET) und Lisocabtagen maraleucel (TRANSCEND) war eine zytoreduktive Therapie in das Ermessen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte gestellt und dürfte vornehmlich bei großer Tumorzellmasse in Erwägung gezogen worden sein. Tatsächlich hatten in der JULIET-Studie 90% und in der TRANSFORM-Studie

---

<sup>15</sup> <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/3822/482579>

57% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Bridgingtherapie erhalten.<sup>16 17</sup> In dem Protokoll der Zulassungsstudie von Axicabtagen ciloleucel (ZUMA-1) war hingegen die Gabe einer Bridgingtherapie nicht vorgesehen.

Übereinstimmend zeigen Daten verschiedener Studiengruppen, dass der LDH-Wert bei CAR-T-Gabe ab der 3. Therapielinie ein signifikanter Prognoseparameter ist und sowohl bei Tisagenlecleucel als auch Axicabtagen ciloleucel Patienten/innen mit stark erhöhtem LDH-Wert ein günstiges Behandlungsergebnis im Sinne einer dauerhaften Remission nach CAR-T-Gabe nicht erwartet werden kann.<sup>9 18, 19</sup> In diesen Fällen kann nur durch Remissionsinduktion mittels erfolgreicher Bridgingtherapie nach CAR-T-Gabe eine günstige Prognose erreicht werden.<sup>8</sup>

Zusammenfassend ist festzustellen, dass insbesondere bei sehr hohen LDH-Werten (> 2 ULN = 2 x oberer Wert des Normbereichs) und großer Tumorzellmasse eine Remissionsinduktion durch eine erfolgreiche Bridgingtherapie die einzige Möglichkeit ist, mit realistischen Aussichten auf eine Langzeitremission eine CAR-T-Therapie durchzuführen. In den Protokollen der Zulassungsstudien von Tisagenlecleucel und Lisocabtagen Maraleucel war diese Option auch vorgesehen. Wir gehen deshalb davon aus, dass eine erfolgreiche Bridgingtherapie mit Erreichen einer Remission eine zulassungskonforme Anwendung der zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate nicht ausschließt.

#### 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*“<sup>20</sup> (Die BTK-Inhibitorthherapie musste nicht die letzte Therapielinie vor dem Studieneinschluss sein und die Lymphomerkrankung musste nicht refraktär auf die BTK-Inhibitorthherapie sein).

Problematisch ist nach Erfahrungen des KC Onkologie, dass viele Patientinnen und Patienten 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 Patienten/innen 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 ausrei-

---

<sup>16</sup> 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**)

<sup>17</sup> 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**)

<sup>18</sup> [https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement\\_1/4103/424365/Correlative-Analyses-of-Patient-and-Clinical](https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/4103/424365/Correlative-Analyses-of-Patient-and-Clinical)

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

<sup>20</sup> 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**)

chend gesichert. Demnach käme R-Bendamustin in der Erstlinie nach Bewertung des KC Onkologie vorzugsweise für Patientinnen und Patienten 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-Gabe ist. Bei jüngeren Patienten/innen 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. Auch hier wird immer wieder vom Standard abgewichen und z. B. mit R-Bendamustin behandelt, ohne dass das nach medizinischer Bewertung nachvollzogen werden kann. Bei Patienten/innen 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 Brexucabtagen autoleucel 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).

## 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 oder ein frühes Rezidiv nach einer entsprechenden Therapie? Laut Vollpublikation der Zulassungsstudien von Idecabtagen vicleucel waren 84% und von Ciltacabtagen autoleucel 88% der Patientinnen und Patienten triplerefraktär, was bedeutet, dass das Myelom refraktär auf einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen CD38-Antikörper war.<sup>21</sup> 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

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 Patientinnen und Patienten mit dieser Form einer malignen

---

<sup>21</sup> 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)

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 zulassungs-überschreitender Medikamenteneinsatz vor, wenn die zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate bei Patientinnen und Patienten mit einer Plasmazell-Leukämie eingesetzt werden. Die Erkenntnislage ist aktuell noch extrem limitiert und beschränkt sich auf Einzelfallberichte (Kasuistiken oder Studien in die einzelne Patientinnen und Patienten mit Plasmazell-Leukämie eingeschlossen worden waren), vorwiegend aus China.<sup>22</sup> 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 Patienten/innen 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 Tisagenlecleucel oder Lisocabtagen maraleucel (nur für Grad 3B zugelassen!), da hier Refraktärität auf bzw. Rezidiv nach „nur“ 2 Linien einer systemischen Therapie gefordert werden, während es bei Axicabtagen ciloleucel 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-Leitlinie<sup>23</sup> 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 festgelegt<sup>24</sup>.

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,

---

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-033OL.html>

<sup>24</sup> <https://www.g-ba.de/beschluesse/5121/>



- Darstellung des Krankheitsverlaufs und der Behandlung,
- Angaben zur Eignung der/s Pat. für CAR-T,
- Auflistung und Bewertung der verfügbaren Therapiealternativen und
- 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 Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten, die wegen rezidivierter / 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).<sup>25</sup>

Die ZUMA-3-Studie zu Brexucabtagen autoleucel (KTE-X19) bei erwachsenen ALL-Patienten/innen (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%).<sup>26</sup> Nur bei Erreichen einer CR kann in der Regel eine längerfristige Remission

---

<sup>25</sup> 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**)

<sup>26</sup> 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**)

erwartet werden. Auf dem ASCO 2022 wurde eine weitere Auswertung der ZUMA-3-Studie bei einer medianen Nachbeobachtung von 26,8 Monaten vorgestellt.<sup>27</sup> 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 also nicht ausreichend 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-Patienten/innen, 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%,  $p < 0,001$ ).<sup>28</sup>

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 ( $p < 0,0001$ ).<sup>29</sup> 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.<sup>30</sup>

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.<sup>31</sup> Wurde durch Blinatumomab eine CR erreicht, unterschied sich die Prognose Blinatumomab-vorbehandelter Patienten/innen ( $n=77$ ) nicht signifikant von der Blinatumomab-naiver Patienten/innen ( $n=343$ ). 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 Patienten/innen 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.

---

<sup>27</sup> [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.7010](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7010)

<sup>28</sup> 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**)

<sup>29</sup> 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**)

<sup>30</sup> 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

<sup>31</sup> 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 Patientinnen und Patienten 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 eine Patientin oder ein Patient für die Behandlung mit allogener SCT nicht geeignet ist.

Bei Therapieversagen von Blinatumomab ist eine CAR-T-Zell-Therapie im hämatologischen Rezidiv 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 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.<sup>32</sup> 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.

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 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.

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.<sup>33</sup> Daraus ergibt sich, dass bei Verfehlen einer molekularen Remission oder einem MRD-Rezidiv nach 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

---

<sup>32</sup> 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**)

<sup>33</sup> Bader P, Kreyenberg H, von, Stackelberg A et al.: Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. J Clin Oncol 33 (11): 1275–84, 2015 (doi: 10.1200/JCO.2014.58.4631) (PMID: **25605857**)

ein in der ALL-BFM-SCT-2003-Studie erfolgreich geprüfetes Behandlungskonzept, was zu vergleichbaren Überlebensraten wie bei Kindern ohne MRD-Rezidiv führte.<sup>34</sup>

In eine Studie des UK Heidelberg (NCT 03676504) können Patientinnen und Patienten im Alter ab 3 Jahren bei MRD-Persistenz oder MRD-Rezidiv eingeschlossen werden.

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 Patient/in 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 der Erhalt der CD19-Expression nach Ende der Blinatumomabtherapie unverzichtbar ist.
4. 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.

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 nicht angezeigt (siehe Abschnitt 3.1.1) und deshalb als unwirtschaftlich abzulehnen.

### **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 Stellenwert<sup>35</sup>. Vom G-BA wurde in den Tragenden Gründen allogene SCT als etabliertes Therapiekonzept für Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung nach Remissionsinduktion (Salvagetherapie) in dieser Indikation genannt. Für allogene SCT ist das kurative Potenzial aufgrund einer viel längeren Nachbeobachtung und einer viel größeren Zahl von publizierten Patientinnen und Patienten deutlich besser gesichert als für CAR-T-Therapie, so dass eine CAR-T-Zell-Therapie auch bei dafür geeigneten erwachsenen Patientinnen und Patienten die Therapie der ersten Wahl zur Konsolidierung einer CR bleibt.

---

<sup>34</sup> 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**)

<sup>35</sup> <https://www.g-ba.de/beschluesse/1359/>

Da auch bei chemotherapierefraktärer / rezidivierter Erkrankung in der Regel mit Blinatumomab oder Inotuzumab-Ozogamicin eine Remission erreicht werden kann und für fast alle Patientinnen und Patienten 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.<sup>36</sup> 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“.<sup>37</sup> Allerdings hatten von den 318 ausgewerteten Patientinnen und Patienten nur 22% eine ALL und es fehlt eine differenzierte Auswertung für ALL und AML. Dominiotto A et al. berichteten in einem Kongressbeitrag über 6 erwachsene ALL-Patienten/innen, die wegen eines MRD-Rezidivs nach allogener SCT DLI erhalten hatten, 4 davon überlebten krankheitsfrei (Dauer leider nicht angegeben).<sup>38</sup> Matsue K et al. berichteten über 2 Patienten mit MRD-Rezidiv einer BCR-ABL-positiven ALL nach allogener SCT, die durch DLI nach 18 bzw. 8 Monaten eine anhaltende molekulare CR aufwiesen.<sup>39</sup> 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-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-Vortherapie 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

---

<sup>36</sup> 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**)

<sup>37</sup> 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**)

<sup>38</sup> *Blood* (2004) 104 (11) : 5122., <http://doi.org/10.1182/blood.V104.11.5122.5122>

<sup>39</sup> 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**)

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 Patientinnen und Patienten im Alter ab 3 Jahren bei MRD-Persistenz oder MRD-Rezidiv eingeschlossen werden.

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 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 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 hämatologische CR/CRi nach Blinatumomab) *oder* durch Bridgingtherapie kann eine hämatologische CR/CRi im Knochenmark 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 Patientinnen und Patienten.

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 dann im Gutachten 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

Vereinzelte wird die Leistung der GKV für eine CAR-T-Therapie bei Patienten/innen 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 Patientinnen und Patienten dieser Altersgruppe die Prognose für eine CAR-T-Zell-Therapie ungünstig (siehe 3.1.1). Vor positiver sozialmedizinischer Empfehlung an die GKV für die Leistung für eine CAR-T-Zell-Therapie bei erwachsenen Patienten/innen ohne vorherige Behandlung mit allogener SCT sollte durch die behandelnde Klinik ein schriftliches Konsil der GMALL-Studienleitung in Zusammenarbeit mit der GMALL-Leitgruppe für Stammzelltransplantation vorgelegt werden, in dem die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten dargestellt und bewertet werden und detailliert begründet wird, weshalb auf eine Behandlung mit allogener SCT verzichtet werden soll (Mail-Adresse: gmall@em.uni-frankfurt.de). Es besteht eine entsprechende Absprache zwischen KC Onkologie und GMALL-Studienleitung (Dr. Nicola Göckbuget).

Zusammenfassend würden wir eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung für Brex-tucabtagen 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 Patienten weitgehend denen der anderen CAR-T-Zell-Studien entsprechen (siehe auch 6.1).
- Nachweis der CD19-Expression auf den Blasten.

Falls Patientinnen und Patienten 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 zulassungskonform 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 Patientinnen und Patienten Langzeitremissionen (EFS nach 3 Jahren) auch ohne Konsolidierung mit allogener SCT erreicht werden können.<sup>40</sup>

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.<sup>41</sup> Die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde beruhte also auf einem entsprechend ausgewählten Patientenkollektiv.

---

<sup>40</sup> 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

<sup>41</sup> 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**), zu den Ein- und Ausschlusskriterien der ZUMA-3-Studie siehe auch supplemental data (nur im Internet)

Reduzierter AZ, relevante Komorbidität oder Organinsuffizienzen sind ungünstige Prognosefaktoren sowohl für eine CAR-T-Zell-Therapie als auch eine allogene SCT. Wir empfehlen deshalb, Patientinnen und Patienten, 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).

In Deutschland ist eine klinische Studie der Fa. Miltenyi Biomedicine aktiv (NCT03853616, Studienzentren UK Berlin-Charité, UK Erlangen, Göttingen, Münster, Tübingen, Würzburg), in die Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden können, die für eine Behandlung mit allogener SCT nicht geeignet sind („ineligible for allogeneic transplant“). 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 Patientinnen und Patienten ggf. möglich ist, sollten aussagekräftige Ergebnisse klinischer Studien abgewartet werden.

### **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 Patientinnen oder Patienten, die noch nicht mit allogener SCT behandelt worden sind, kann eine entsprechende Konsolidierung angeschlossen 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%.<sup>42</sup> 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 zum Stellenwert einer 2. allogenen SCT übereinstimmend belegen.<sup>43</sup> Oben bereits zitierte chinesische Studie zeigte für dieses Kollektiv ebenfalls ein sehr ungünstiges Behandlungsergebnis, da nach einem Jahr bereits 55% der Patientinnen und Patienten trotz eines medianen Alters von nur 16 Jahren verstorben waren (im Vergleich zu 25% bei einer länger anhaltenden Remission nach 1. allogener SCT).

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-Aplasie oder fehlender direkter Nachweis der CAR-T-Zellen innerhalb von 2 Monaten nach CAR-T-Zell-Gabe

---

<sup>42</sup> 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.

<sup>43</sup> 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  $\geq 10$  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**)



- 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 die CR/CRi-Raten und 2 Jahresüberlebensraten bei einem medullären Blastenanteil >25% bis ≤50% und >50% bis ≤ 75% identisch. Zum Bereich >5% und ≤ 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 Zulassungskonforme Anwendung ab der 3. Therapielinie, LDH, Bridgingtherapie, Vorbehandlung mit CD19-gerichteten Medikamenten

Übereinstimmend zeigen Daten verschiedener Studiengruppen, dass der LDH-Wert bei CAR-T-Gabe ab der 3. Therapielinie ein signifikanter Prognoseparameter ist und sowohl mit Tisagenlecleucel als auch Axicabtagen Ciloleucel bei Patienten/innen mit stark erhöhtem LDH-Wert, insbesondere > 2x ULN, ein günstiges Behandlungsergebnis im Sinne einer dauerhaften Remission nach CAR-T-Gabe nicht erwartet werden kann.<sup>44, 45, 46</sup> Die Daten zur prognostischen 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 Patientinnen und Patienten den prognostischen Stellenwert des prätherapeutischen LDH-Wertes untersucht hat<sup>47</sup>. 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.<sup>48</sup>

Häufig besteht bei diesen Patienten/innen eine Resistenz auf die üblichen Protokolle mit klassischer zytostatischer Chemotherapie und CD20-Antikörper. In Betracht kommen deshalb Protokolle mit neuen Medikamenten mit anderen Wirkmechanismen:

---

<sup>44</sup> [https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement\\_1/4103/424365/Correlative-Analyses-of-Patient-and-Clinical](https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/4103/424365/Correlative-Analyses-of-Patient-and-Clinical)

<sup>45</sup> Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS et al.: Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 4 (19): 4898–4911, 2020 (doi: 10.1182/bloodadvances.2020002394) (PMID: **33035333**)

<sup>46</sup> 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**)

<sup>47</sup> 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**)

<sup>48</sup> <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/3822/482579>

- 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 erprobt<sup>49</sup>)
- VIPOR (Venetoclax, Ibrutinib, Prednison, Obinutuzumab, Lenalidomid), für r/r DLBCL (n=13) ORR 62%, CR 54%<sup>50</sup>
- Tafasitamab sollte bei Tisagenlecleucel und Axicabtagen Ciloleucel nicht zum Bridging vor CAR-T eingesetzt werden. Es ist ein CD19-gerichteter Antikörper. CD19-gerichtete Medikamente waren in den Zulassungsstudien ein Ausschlusskriterium. Die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde kann deshalb nicht auf Patienten/innen mit Vorbehandlung mit Tafasitamab bezogen werden. Es ist bei diesen beiden CAR-T-Präparaten bislang nicht gesichert, ob und in welcher Weise eine Vorbehandlung mit Tafasitamab den Nutzen einer nachfolgenden CAR-T-Therapie beeinträchtigt. Dieser Zusammenhang ist bei Begutachtungsaufträgen darzustellen. Über diesen Sachverhalt müssen Patienten/innen vor Gabe von Tafasitamab aufgeklärt werden.

In der Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel 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 Tumorbiopsie 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.“* Bei Lisocabtagen maraleucel war eine CD19-gerichtete Vortherapie also kein Ausschlusskriterium in der Zulassungsstudie, sofern eine CD19-Expression auf den Tumorzellen weiter nachweisbar war. Die Behandlungsergebnisse von 11 Patientinnen und Patienten mit CD19-gerichteter Vorbehandlung waren vergleichbar, angesichts der kleinen Fallzahl ist die Erkenntnisgrundlage noch unsicher. Wenn CAR-T-Zellen nach Tafasitamab eingesetzt werden sollen, ist deshalb vorzugsweise Lisocabtagen Maraleucel einzusetzen. Wenn eine CD19-Expression vor CAR-T-Zell-Gabe immunhistochemisch oder durch FACS nachgewiesen wurde, würde dies eine „uneingeschränkt positive“ Empfehlung an die GKV nicht verhindern. Bei Erreichen einer CR unter Lisocabtagen maraleucel ist eine histopathologische Untersuchung mit Nachweis der CD19-Expression durch ICH nicht mehr möglich. Da die Remissionsinduktion ein Ansprechen auf Tafasitamab beweist und damit die Entwicklung eines Resistenzmechanismus sehr unwahrscheinlich ist, halten wir im Falle einer Remission den Nachweis der CD19-Expression für verzichtbar. Auch bei geplanter Gabe von Lisocabtagen maraleucel müssen Patienten/innen vor Gabe von Tafasitamab oder anderen CD19-gerichteten Medikamenten darüber aufgeklärt werden, dass das Risiko eines Verlustes der CD19-Antigen-Expression auf den Lymphomzellen besteht und damit eine nachfolgende CAR-T-Zell-Behandlung nicht mehr möglich ist.

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.

### **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 Beginn der Erstlinientherapie) die Gabe von Axicabtagen Ciloleucel mit der

---

<sup>49</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04833114>

<sup>50</sup> 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

Standardtherapie (platinhaltige Salvagechemotherapie + Rituximab und bei Erreichen einer Remission (PR/CR) Hochdosischemotherapie (BEAM oder CVB) und autologe SCT zur Konsolidierung) verglichen.<sup>51</sup> Im CAR-T-Arm war außer der Gabe von Steroiden Bridgingtherapie nicht erlaubt. Im Standardarm war nach Versagen der konventionellen Rezidivtherapie die Gabe kommerzieller CAR-T-Präparate erlaubt (Crossover-Rate 56%). Die Studie war für ihren primären Endpunkt EFS positiv mit einem eindrucksvollen Vorteil zugunsten von Axicabtagen Ciloleucel (EFS nach 2 Jahren 41% vs. 16%,  $p < 0,001$ ). Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein klarer Trend zugunsten von Axicabtagen Ciloleucel (HR 0.73, 95% CI: 0.53–1.01). Erstaunlich ist, dass der LDH-Wert in dieser Studie prognostisch nicht relevant war, so dass allein ein hoher LDH-Wert keine Begründung für eine Bridgingtherapie ist, was nach dem ZUMA-7-Konzept auch nicht vorgesehen war. Der Hersteller hat bei der EMA die Erweiterung der Zulassung für diese Indikation beantragt. Nach unserer Bewertung sind damit die Kriterien des BSG-Urteils vom 19.03.2002 (B1 KR 37/00 R) für eine Leistung der GKV für den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Axicabtagen Ciloleucel erfüllt. Voraussetzung für eine positive sozialmedizinische Empfehlung ist:

1. Großzelliges B-Zell-Lymphom und refraktär auf Erstlinientherapie mit R-CHO(E)P oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie<sup>52</sup>
2. Die Behandlung folgt dem Konzept der ZUMA-7-Studie mit Verzicht auf eine Bridgingtherapie (bis auf Steroide)
3. Patient/in erfüllt auch die übrigen Einschlusskriterien der ZUMA-7-Studie, insbesondere zum klinischen Zustand und zur Komorbidität (siehe auch Abschnitt 6).
4. Die übrigen Voraussetzungen sind genau wie bei der zulassungskonformen CAR-T-Behandlung erfüllt, wie RMP-Qualifikation für Axicabtagen-Ciloleucel und Protokoll der interdisziplinären Tumorkonferenz.

Aufgrund des CHMP-Votums vom 15.09.2022 ist davon auszugehen, dass kurzfristig durch die EU-Kommission die entsprechende Zulassungserweiterung vollzogen wird (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/yescarta-0>).

Eine weitere Phase 3- Studie (TRANSFORM) mit einem ähnlichen Design, in der als CAR-T-Präparat Lisocabtagen Maraleucel geprüft wurde, 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-Chemoimmuntherapie und autologer SCT,  $p=0,0001$ )<sup>53</sup>. Die Daten sind aber nicht so gut gesichert wie bei ZUMA-7, da die Nachbeobachtung noch sehr kurz war (Median 6,2 Monate) und nur etwa die Hälfte der Patienten/innen der ZUMA-7-Studie eingeschlossen worden waren ( $n=184$ ). Im Gegensatz zu ZUMA-7 war Bridging erlaubt und 63% der Patientinnen und Patienten erhielten eine Bridgingtherapie (R-ICE, R-GDP oder R-DHAP) wegen hoher Tumorlast oder raschem Progress.

---

<sup>51</sup> 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**)

<sup>52</sup> Zu Beginn der Rekrutierung am 25.01.2018 galt als Einschlusskriterium: Rezidiv 12 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie. Erst ab 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. Es 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. Insgesamt waren 74% der Pat. primär refraktär und 26% hatten ein Frührezidiv. Entscheidendes Einschlusskriterium wäre deshalb primär refraktär oder Rezidiv 12 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie. Die Arzneimittelbehörde hat sich aber anders entschieden. Im CHMP-Votum vom 15.09.2022 lautet die Empfehlung zur Zulassungserweiterung auf Grundlage der ZUMA-7-Studie „within 12 months from completion of (...) first-line chemoimmunotherapy“. Wir empfehlen deshalb der Entscheidung des CHMP zu folgen, da dessen Empfehlung mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit in die Fachinformation übernommen werden wird.

<sup>53</sup> 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**)

Die 3. Phase 3-Studie mit Tisagenlecleucel (BELINDA)<sup>54</sup> 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 83% der Patientinnen und Patienten auch erhalten hatten. Eine plausible Erklärung wäre, dass – zumindest im Vergleich zu ZUMA-7 – in diese Studie bevorzugt Patientinnen und Patienten mit rasch progredientem DLBCL aufgenommen worden waren, bei denen man deshalb davon ausging, bis zum Zeitpunkt der möglichen CAR-T-Zell-Gabe nicht mit erneuter Chemoimmuntherapie warten zu können. Somit würde es sich um nach anderen Kriterien ausgewählte Patientinnen und Patienten als bei ZUMA-7 handeln, was aber das divergierende Ergebnis zur TRANSFORM-Studie nicht erklärt.

Zusammenfassend gelten folgende Empfehlung zur CAR-T-Zell-Therapie in der zweiten Linie bei einem frühen Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie) oder Versagen von R-CHO(E)P:

- Falls auf Bridgingtherapie (außer Steroiden) verzichtet wird, empfehlen wir unter oben genannten Bedingungen bis zur Zulassungserweiterung eine positive Empfehlung an die GKV für den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Axicabtagen Ciloleucel. Wegen sehr kurzer Nachbeobachtung und einer sehr kleinen Zahl von Patientinnen und Patienten im CAR-T-Zell-Arm ohne Bridging (n=43) bei insgesamt auch nur halb so großem Patientenkollektiv sind die Daten für Lisocabtagen Maraleucel deutlich weniger gut gesichert, so dass wir hier noch keine ausreichende Grundlage für eine positive Empfehlung zum „off label use“ an die GKV sehen.
- Nach Therapieversagen einer Bridgingtherapie bzw. Salvage-Chemoimmuntherapie in der 2. Therapielinie (Progress unter Therapie oder keine CR/PR nach 2 bis 3 Zyklen<sup>55</sup>), können alle 3 für die Therapie des DLBCL zugelassenen CAR-T-Zell-Präparate (Axicabtagen Ciloleucel, Lisocabtagen Maraleucel und Tisagenlecleucel) zulassungskonform eingesetzt werden.
- Erreicht ein Patient oder eine Patientin nach Bridgingtherapie bzw. Salvage-Chemoimmuntherapie in der 2. Therapielinie eine CR/PR ist aktuell noch nicht gesichert, dass mit einer CAR-T-Zell-Therapie ein günstigeres Behandlungsergebnis als mit dem aktuellen Therapiestandard (Hochdosischemotherapie und autologe SCT) erreicht werden kann. Aufschluss über diese Frage könnte eine Untergruppenanalyse der TRANSFORM-Studie geben, in dem die Behandlungsergebnisse der Patientinnen und Patienten in beiden Armen miteinander verglichen werden, die nach Bridgingtherapie bzw. Salvage-Chemoimmuntherapie eine CR/PR erreicht hatten. Eine entsprechende Anfrage des KC Onkologie liegt dem Hersteller vor und man ist bemüht, dazu konklusive Daten zu liefern. Sollte sich in dieser Untergruppenanalyse ein signifikanter Vorteil im EFS für Lisocabtagen Maraleucel zeigen, wäre eine positive sozialmedizinische Empfehlung denkbar. Aktuell empfehlen wir aber zunächst Zurückhaltung,
  - 1. da die CORAL-Studie gezeigt hat, dass von den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eines DLBCL innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinientherapie bei Erreichen einer CR/PR unter Salvage-Chemoimmuntherapie und Konsolidierung mit BEAM und autologer SCT nach 3 Jahren 39% progressionsfrei überleben<sup>56</sup>, was auch im Vergleich mit den Ergebnissen der CAR-T-Zell-Therapie in den Phase 3-Studien nicht schlecht ist<sup>57</sup> und

---

<sup>54</sup> 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**)

<sup>55</sup> Vorgesehen war in den meisten Studien ein Restaging nach 2 Zyklen. Zeigt sich hier ein Ansprechen des Lymphoms, auch unterhalb des PR-Niveaus, sollte noch ein Zyklus zur Verbesserung des Ansprechens gegeben werden. Auch die aktuelle AWMF-S3-Leitlinie empfiehlt 2 – 3 Zyklen R-GDP, R-ICE oder R-DHAP (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/018-038OL.html>)

<sup>56</sup> Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al.: Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28 (27): 4184–90, 2010 (doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618) (PMID: **20660832**)

<sup>57</sup> Da den Ergebnissen der CORAL-Studie Behandlungen von vor ca. 20 Jahren zugrunde liegen, hatten 39% der Patientinnen und Patienten noch kein Rituximab in der Erstlinie erhalten. Wenn R-CHO(E)P in 100% der Fälle gegeben wird, was heute Standard ist, wäre die EFS-Kurve wahrscheinlich um ca. 10% niedriger. Andererseits haben sich die Möglich-

- 2. die BELINDA-Studie mit einem ähnlichen Studienkonzept, was ebenfalls Bridging erlaubte, für ihren primären Endpunkt EFS negativ war.

Wir empfehlen das Ansprechen mittels PET/CT entsprechend den Lugano-Kriterien zu bewerten.<sup>58</sup>

### 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

Bei Patientinnen und Patienten, die nach einem Rezidiv später als 12 Monate nach Beginn von R-CHOP in der Erstlinie in der 2. Therapielinie unter Salvagetherapie eine PR/CR erreichen ist der Verzicht auf autologe SCT detailliert zu begründen. Es handelt es sich um eine risikoarme, gut geprüfte Therapieoption, die bei fitten Patientinnen und Patienten auch im Alter über 70 Jahren durchgeführt werden kann<sup>59</sup> und für die eine Altersgrenze nicht empfohlen wird.<sup>60</sup> Falls eine ausreichende Mobilisation peripherer Blutstammzellen nicht gelingt, kann ein erneuter Mobilisationsversuch bei Gabe von Plerixafor durchgeführt werden. Da die Behandlung mit autologer SCT in der Regel weniger als 10% der Behandlungskosten bei CAR-T-Zell-Therapie ausmacht, ist auch im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit die Option einer autologen SCT bevorzugt zu prüfen.

Ein gesicherter Überlebensvorteil für CAR-T-Gabe nach dem ZUMA-7-Konzept im Vergleich zu einer Behandlung mit Salvage-Chemoimmuntherapie und Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation wurde ausschließlich für Patienten/innen belegt, die auf eine Induktionstherapie mit R-CHO(E)P refraktär waren oder innerhalb von 12 Monaten nach Beginn dieser Therapie rezidierten. Hier wird ein entsprechender „off label use“ als GKV-Leistung in der Zweitlinie empfohlen (siehe 2.3.2). 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-Therapie (Toxizität  $\geq$  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 (Tisagenlecleucel) bzw. der TRANSFORM-Studie (Lisocabtagen maraleucel) 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 Patientinnen und Patienten, die ein Rezidiv später als ein Jahr nach Beginn 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 (siehe dazu auch 2.3.2 mit

---

keiten der supportiven, insbesondere antiinfektiösen Therapie in den letzten 20 Jahren weiter verbessert und außerdem ist auch ein EFS von ca. 30% nach 3 Jahren nicht so schlecht, dass sich daraus bei fehlendem direkten Vergleich eine gesicherte Überlegenheit der Gabe von CAR-T-Zellen ableiten lässt.

<sup>58</sup> 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**)

<sup>59</sup> Sun L et al.: Autologous StemCell Transplantation in Elderly Lymphoma Patients in Their 70s: Outcomes and Analysis. *The Oncologist* 2018;23:624–630

<sup>60</sup> Gisselbrecht C, Van, Den, Neste E: How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 182 (5): 633–643, 2018 (doi: 10.1111/bjh.15412) (PMID: **29808921**)

Fußnote) eine komplette oder partielle Remission (CR/PR) nicht erreicht wird, 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.

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.<sup>61</sup> Hier kann allerdings die CAR-T-Zell-Therapie zulassungskonform eingesetzt werden und auch angesichts der Daten der ZUMA-7-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 Tisagenlecleucel bei einer medianen Nachbeobachtung von 40,3 Monaten ein progressionsfreies Überleben von ca. 30% nach 3 Jahren.<sup>62</sup> Von der ZUMA-1-Studie mit Axicabtagen Ciloleucel liegt eine Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtung von 5 Jahren vor, die ein ereignisfreies Überleben von ca. 30% nach 5 Jahren zeigt.<sup>63</sup> 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%<sup>64</sup>), 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. Zusammenfassend ist die bevorzugte Empfehlung für eine CAR-T-Therapie aufgrund der inzwischen besser gesicherten Daten gut nachzuvollziehen, so dass für das Leukämie- und Lymphomboard die entsprechende Begründung einfach ist. Dennoch sollte bei jüngeren Patienten/innen, insbesondere bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Familienspenders, das Leukämie- und Lymphomboard zur Option der allogenen SCT Stellung nehmen und die Patienten/innen auch über die Option einer allogenen SCT aufgeklärt werden.

---

<sup>61</sup> 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**)

<sup>62</sup> 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**)

<sup>63</sup> <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper148078.html>

<sup>64</sup> 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**)



### 3.3 Mantelzell-Lymphom (MCL)

#### 3.3.1 Bridgingtherapie

In der Zulassungsstudie von Brexucabtagen autoleucl gibt die Untergruppenanalyse einen Hinweis, dass eine hohe Tumorlast mit einer niedrigeren CR-Rate nach CAR-T-Therapie verbunden ist.<sup>65</sup> 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.<sup>66</sup> Bei hoher Tumorzellmasse sollte deshalb eine Bridgingtherapie in Erwägung gezogen werden.

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 Betracht<sup>67</sup>:

- 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%)<sup>68</sup>
- Hochdosis-Cytarabin, Bortezomib, Dexamethason, Rituximab (n=8, ORR 50%, CR25%)<sup>69</sup>

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.

#### 3.3.2 Autologe und allogene SCT als Alternativen

Autologe SCT ist Standard in der Erstlinientherapie von Patienten/innen mit MCL im Alter bis zu 65 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).

---

<sup>65</sup> 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**)

<sup>66</sup> Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G et al.: Real-world evidence of brexucabtagene autoleucl for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 6 (12): 3606–3610, 2022 (doi: 10.1182/bloodadvances.2021006922) (PMID: **35271707**)

<sup>67</sup> Burkart M, Karmali R: Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *J Pers Med* 12 (3): 2022 (doi: 10.3390/jpm12030376) (PMID: **35330376**)

<sup>68</sup> 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**)

<sup>69</sup> 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**)

Die Daten zur allogenen SCT beim MCL sind begrenzter als beim DLBCL. Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren liegt mit 30% bis 50%<sup>70</sup> in einer ähnlichen Größenordnung wie beim DLBCL. Mit ca. 20% ist die behandlungsbedingte Sterblichkeit deutlich höher als bei CAR-T-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%)<sup>71</sup> Inzwischen wurde eine Auswertung mit einer medianen Nachbeobachtung von 35,6 Monaten publiziert.<sup>72</sup> Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 25,8 Monate und nach 4 Jahren überlebten noch immer 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 Patienten/innen mit rezidiviertem MCL als potenziell kurative Behandlung empfohlen.<sup>73</sup> Bei Patienten/innen 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 die Patienten/innen sind entsprechend aufzuklären.

### 3.4 Multiples Myelom (MM)

#### 3.4.1 Prognosefaktoren, CAR-T-Zell-Zahl, R-ISS-Stadium, Bridgingtherapie

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

- Stadium III nach R-ISS und
- Gabe von weniger als 450 Mio CAR-T-Zellen<sup>74</sup>.

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 und einem erhöhten LDH-Wert wird das Stadium R-ISS III maßgeblich von der Konzentration des beta-2-Mikroglobulins (b-2-MG) bestimmt<sup>75</sup>. Liegt diese < 5,5 mg/L ist ein Stadium R-ISS III ausgeschlossen. B-2-MG ist ein Marker für

---

<sup>70</sup> 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**)

<sup>71</sup> 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**)

<sup>72</sup> 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**)

<sup>73</sup> 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**)

<sup>74</sup> 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**)

<sup>75</sup> 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**)



die Tumorzellmasse<sup>76</sup>. Deshalb ist es sinnvoll bei Patienten/innen 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 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%).<sup>77</sup>

BCMA-gerichtete Medikamente sollten möglichst nicht vor CAR-T-Gabe eingesetzt werden. BCMA-gerichtete Medikamente waren in den Zulassungsstudien von Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel ein Ausschlusskriterium. Die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörde kann deshalb bei beiden CAR-T-Zell-Präparaten nicht auf Patienten/innen mit Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten bezogen werden. Darüber müssen Patienten/innen vor Gabe von BCMA-gerichteten Medikamenten wie Belantamab Mafodotin oder Teclistamab aufgeklärt werden.

Erste „real world“ Registerdaten geben einen möglichen Hinweis auf einen ungünstigen Einfluss einer BCMA-gerichteten Vortherapie bei anschließender Gabe von Idecabtagen vicleucel, soweit das angesichts des hohen Risikos für Verzerrungen bei retrospektiven Vergleichen möglich ist. Sowohl das progressionsfreie Überleben (nach 6 Monaten ca. 45% versus ca. 65%,  $p=0,006$ ) als auch das Gesamtüberleben (nach 6 Monaten ca. 70% versus ca. 85%,  $p=0,019$ ) waren bei 33 mit BCMA-gerichteten Antikörpern vorbehandelten Patientinnen und Patienten signifikant kürzer als beim Vergleichskollektiv ohne entsprechende Vortherapie ( $n=126$ ).<sup>78</sup> Eine Untergruppenanalyse deutete allerdings an, dass der Nachteil besonders bei vorheriger Gabe von BCMA-BITE-Antikörpern zu erwarten ist (alle progredient innerhalb von 3 Monaten). Diese Untergruppe war allerdings so klein ( $n=4$ ), dass gesicherte Aussagen nicht möglich sind. Werden nur mit Belantamab Mafodotin vorbehandelte Patientinnen und Patienten in die Analyse einbezogen ( $n=25$ ) ist die Differenz im PFS nicht mehr signifikant ( $p=0,094$ ) und die Kurven für PFS liegen nicht mehr weit auseinander.

Wenn die Voraussetzungen sonst günstig sind, würde eine Vorbehandlung mit Belantamab-Mafodotin eine uneingeschränkt positive Empfehlung an die GKV nicht mehr verhindern. Idealerweise sollte aber nachgewiesen werden, dass die BCMA-Expression auf den Tumorzellen unverändert erhalten ist. Dazu müssen eine Knochenmarkpunktion und eine FACS-Analyse des Knochenmarkblutes durchgeführt werden. Ergänzend kann eine IHC von Spongiosaschnitten zum BCMA-Nachweis gemacht werden. Für beide Verfahren sind kommerzielle Antikörperpräparate verfügbar. Eine Diskussion zum BCMA-Nachweis auf den Tumorzellen mit Expertinnen und Experten der DAG-HSZT am 19.09.2022 hat ergeben, dass in den deutschen CAR-T-Zell-Zentren der Nachweis der BCMA-Expression bislang noch nicht ausreichend etabliert und standardisiert ist. Da ein kompletter Verlust der BCMA-Expression selten ist und unklar ist, welchen Einfluss eine deutliche Reduktion der BCMA-Expression für die Wirksamkeit der BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen hat, wurde vereinbart bis zum 01.04.2023 auf den Nachweis der BCMA-Expression bei Vorbehandlung mit Belantamab-Mafodotin zu verzichten, um den Kliniken die Möglichkeit zu geben, die genannten Untersuchungsverfahren zu etablieren und zu standardisieren und dann die Situation erneut zu bewerten.

---

<sup>76</sup> 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**)

<sup>77</sup> 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**)

<sup>78</sup> Alsina M et al., ASCO 2022, <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/209212/slides>

Bei Vorbehandlung mit bispezifischen, T-Zell-aktivierenden Antikörpern wie Teclistamab ist hingegen sehr fraglich, ob eine anschließende BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie noch eine relevante klinische Wirksamkeit besitzt, so dass hier unverändert Bedenken bestehen und eine „uneingeschränkt“ positive Empfehlung an die GKV nicht begründet ist.

Laut Fachinformation von Idecabtagen vicleucel 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 Patientinnen und Patienten 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 Ciltacabtagen autoleucel<sup>79</sup> betrug die Anzahl der „viablen“ (lebensfähigen) CAR-T-Zellen 0,5 bis 1 x 10<sup>6</sup> pro kg, was bei 80 Kg einer Dosis von 40 bis 80 Mio CAR-T-Zellen entspricht und damit deutlich unter der Dosis von Idecabtagen vicleucel liegt. Aufgrund des andersartigen CAR-T-Konstrukts ist es aber nicht möglich, die Angaben zur Dosierung in der Zulassungsstudie von Idecabtagen vicleucel auf Ciltacabtagen autoleucel zu übertragen.

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

Für die Zulassungsstudie von Ciltacabtagen autoleucel (CARTITUDE-1) wurde eine weitere Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtung von 27,7 Monaten publiziert.<sup>80</sup> 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 (≥ 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 Idecabtagen vicleucel eine besonders ungünstige Prognose anzeigt. Damit gelten dieselben Bedenken im

---

<sup>79</sup> 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**)

<sup>80</sup> 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**)

Hinblick auf eine ausreichende klinische Wirksamkeit beim Stadium R-ISS III auch für Ciltacabtagen vicleucel. Auch im Hinblick auf die Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten empfehlen wie das gleiche Vorgehen wie bei Idecabtagen vicleucel.

### 3.4.2 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 Patientinnen und Patienten, 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.<sup>81</sup> 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 progressionsfreies Überleben von 36 Monaten erreicht.<sup>82</sup> Bei einer medianen Nachbeobachtung von 13,3 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Zulassungsstudie von Idecabtagen vicleucel im Gesamtkollektiv nur 8,8 Monate ohne Hinweis auf ein Plateau.<sup>83</sup> 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. Für beide Behandlungen fehlt bislang der Beleg eines relevanten kurativen Potenzials. Allerdings spricht die Wirtschaftlichkeit eindeutig für den Vorzug der autologen SCT. Patienten/innen 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 Patienten/innen mit fortgeschrittenem MM jenseits des 1. Rezidivs zeigt keine überzeugenden Behandlungsergebnisse aufgrund einer hohen Rezidivrate und einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Mortalität.<sup>84</sup> 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 Patienten/innen bei Studieneinschluss eine große Tumormasse („bulky disease“) hatten und 45% eine

---

<sup>81</sup> 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**)

<sup>82</sup> 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. *Sbtract* No. 731, ASH 2020

<sup>83</sup> 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**)

<sup>84</sup> 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**)

Bridgingtherapie zur „Stabilisierung“ erhielten.<sup>85</sup> 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)<sup>86</sup>. Erstaunlicherweise hatten von 97 Patienten/innen (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%.

Durch Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer SCT im Rezidiv wird wahrscheinlich das Gesamtüberleben verlängert, so dass diese Therapie bei jüngeren Patienten/innen empfohlen wird (siehe DGHO-Leitlinie).<sup>87</sup> 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.<sup>88</sup> 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 Patienten/innen mit rezidiviertem follikulären Lymphom von einer Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer SCT profitieren, unabhängig davon, ob sie zuvor mit CD20-Antikörpern behandelt worden waren<sup>89</sup>. Entscheidend ist das Ansprechen auf die vorherige Salvage-Chemoimmuntherapie. Bei Patienten/innen, 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 Patientinnen und Patienten 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

---

<sup>85</sup> 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**)

<sup>86</sup> 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**)

<sup>87</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>

<sup>88</sup> <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-033OL.html>

<sup>89</sup> 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**)

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-Therapie<sup>90</sup>, 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, ist der CAR-T-Therapie der Vorzug zu geben.

### 3.5.3 Allogene Stammzelltransplantation (SCT)

Eine Auswertung des deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) zeigte günstige Ergebnisse bei allogener SCT von Patientinnen und Patienten (medianes Alter 48 Jahre, maximales Alter 71 Jahre) mit rezidiviertem, umfangreich vorbehandelten (Median 3 Therapielinien) FL.<sup>91</sup> 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 Patienten/innen mit refraktärer Erkrankung eine Rate für ereignisfreies Überleben von ca. 55% nach 10 Jahren bei stabilem Plateau.

Patienten 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 möglich.

## 4 CAR-T-Gabe bei Rezidiv nach allogener SCT

In der Zulassungsstudie zur ALL mussten zwischen allogener SCT und CAR-T-Gabe mindestens 6 Monate liegen. Ein Ausschlusskriterium waren zudem 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 Patient/in 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.

---

<sup>90</sup>Fowler NH et al., s. o.

<sup>91</sup> 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)

Inzwischen gibt es wenige Berichte zur Gabe von CAR-T-Zellen bei Rezidiv nach allogener SCT bei Patientinnen und Patienten 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.<sup>92</sup> 2 Patienten verstarben am Progress 77 bzw. 108 Tage nach CAR-T-Zell-Gabe. 2 Patienten befinden sich in anhaltender Remission 4 bzw. 9 Monate nach CAR-T-Zell-Gabe.

Bethge WA et al. veröffentlichten 2022 eine Auswertung von 356 Patientinnen und Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom, die zwischen 11/2018 und 04/2021 mit CAR-T-Zellen behandelt worden und im DRST dokumentiert waren.<sup>93</sup> Darunter waren auch 13 Patienten mit Rezidiv nach allogener SCT. Die behandlungsbedingte Sterblichkeit in dieser Untergruppe war signifikant höher als bei Patienten ohne Vorbehandlung mit allogener SCT. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 11 Monaten waren PFS und OS dennoch nicht signifikant niedriger. Genaue Zahlenangaben wurden nicht mitgeteilt.

Der wichtigste Prognosefaktor bei Rezidiv nach allogener SCT ist die Zeit bis zur Rezidivdiagnose. Patientinnen und Patienten 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, bei einem rezidivfreien Intervall von mindestens einem Jahr nach allogener SCT die Vorbehandlung mit allogener SCT nicht als Hindernis für eine uneingeschränkt positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV anzusehen. Andernfalls sollte auf Teilnahme an klinischen Studien verwiesen werden, bei denen Vorbehandlung mit allogener SCT kein Ausschlusskriterium ist. Aufgrund unzureichender Datelage verhindert ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach allogener SCT eine „uneingeschränkt positive“ Empfehlung an die GKV.

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 Sponderchimärismus, 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 Patienten/in 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 großzelligem B-Zell-Lymphomen kommt es häufig im Rezidiv zu einem sekundären ZNS-Befall. In den Zulassungsstudien war entweder ein noch nicht sanierter ZNS-Befall oder bereits eine Anamnese eines ZNS-Befalls ein Ausschlusskriterium.

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

---

<sup>92</sup> 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**)

<sup>93</sup> 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**)



Inzwischen gibt es auch Daten zum sekundären ZNS-Befall beim großzelligen B-Zell-Lymphom, die zeigen, dass sich die Prognose von Patienten/innen mit ZNS-Befall nicht relevant anders ist als die von Patienten/innen ohne dieses Merkmal.<sup>94</sup> 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.

Beim folliculären Lymphom und beim Mantelzell-Lymphom ist ein ZNS-Befall selten. 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 Datenlage unverändert begrenzt sein dürfte, sollte die Behandlung nach Möglichkeit unter Einschluss in eine klinische Studie durchgeführt werden. Ist ein Studieneinschluss nicht möglich und sollte es dazu wenigstens mehrere Kasuistiken geben, die eine günstige Wirkung CD19-gerichteter CAR-T-Zellen andeuten, 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 seltener. In den Zulassungsstudien von Idecabtagen vic-leucel und Ciltacabtagen autoleucel war ein ZNS-Befall ein Ausschlusskriterium. Es gibt Publikationen zu Kasuistiken, darunter eine Sammelkasuistik mit 4 Patienten/innen mit multipltem Myelom und ZNS-Beteiligung, die mit BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen behandelt worden waren.<sup>95</sup> 3 der 4 Patienten/innen erreichten eine CR. 3 rezidierten oder verstarben innerhalb eines Jahres. Ein Patient lebt in anhaltender CR für 220 Tage. Aus diesen wenigen Einzelfällen mit eher ernüchternden Ergebnissen kann eine positive sozialmedizinische Empfehlung für die Begutachtung nicht abgeleitet werden. Es wird empfohlen die Behandlung in klinischen Studien durchzuführen. Ist ein Studieneinschluss nicht möglich, sollte bei entsprechenden Aufträgen zusammen mit der Klinik die aktuelle Literatur recherchiert werden. Wenn es dazu keine besseren Daten als oben angegeben gibt, verhindert dies eine „uneingeschränkt positive“ Empfehlung an die GKV.

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 Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-Zell ALL, die mit Tisagenlecleucel behandelt worden waren.<sup>96</sup> Von 15 Patienten, die einen extramedullären Befall (ohne ZNS) hatten, erreichten 10 ein komplettes Ansprechen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Rezidiv-freien Überleben zwischen Patienten mit medullärem, extramedullärem Befall (ohne ZNS, zentrales Nervensystem) und ZNS-Befall. Bei den Patienten mit extramedullärem Befall (ohne ZNS) und ZNS-Befall wurde keine vermehrte Toxizität beobachtet. Holland EM et al. publizierten ebenfalls eine retrospektive Auswertung der Daten von 17 ALL-Patienten 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 ZNS<sup>97</sup>. In einer Studie von Jacoby et al. wurden 8 Patienten behandelt (insgesamt n=20), die ein extramedulläres B-ALL-Rezidiv hatten. Die Remissionsrate durch CAR-T-Zellen lag in dieser Studie bei

---

<sup>94</sup> Bennani 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

<sup>95</sup> 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**)

<sup>96</sup> 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).

<sup>97</sup> 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).

90 %, einschließlich des Verschwindens aller extramedullärer Läsionen.<sup>98</sup> 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.<sup>99</sup> 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.

## 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. 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 Patienten mit großzelligen B-Zell-Lymphomen und Behandlung mit Axicabtagen Ciloleucel gezeigt, dass Patienten/innen, 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%).<sup>100</sup>

Ebenfalls auf Grundlage des US-amerikanischen CAR-T-Registers wurde von Locke FL et al auf dem ASH-Kongress 2021 (Abstract No 530) eine Auswertung der „real world data“ zum Einfluss von Alter und Organfunktion auf das Behandlungsergebnis bei Gabe von Axicabtagen Ciloleucel zur Therapie des rezidierten / refraktären großzelligen B-Zell-Lymphoms publiziert.

---

<sup>98</sup> Jacoby E, Bielora 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)

<sup>99</sup> 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)

<sup>100</sup> 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**)



Zum Umfang der Voruntersuchungen und den für eine CAR-T-Zell-Therapie erforderlichen Schwellenwerten gibt es eine aktuelle Empfehlung der EBMT und der EHA.<sup>101</sup>

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien von CAR-T-Zellen für die Therapie von Patienten/innen mit Lymphomen einschließlich multiplem Myelom, von denen das Studienprotokoll veröffentlicht wurde („nein“ bedeutet, dass das Merkmal nicht vorliegen durfte, also ein Ausschlusskriterium war):

---

<sup>101</sup> 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.
<b>CAR-T-Präparat</b>	<b>Axicabtagen ci- loleucel</b>	<b>Tisagen- lecleucel</b>	<b>Brexucabtagen autoleucel</b>	<b>Idecabtagen vicleucel</b>
<b>Diagnose</b>	<b>DLBCL</b>	<b>DLBCL</b>	<b>MCL</b>	<b>MM</b>
Granulozyten/ $\mu$ l	$\geq 1000$	$\geq 1000$	$\geq 1000$	$\geq 1000$
Lymphozyten / $\mu$ l	$\geq 100$	$\geq 300$	$\geq 100$	
CD3+ / $\mu$ l				
Thrombozyten/ $\mu$ l	$\geq 75.000$	$\geq 50.000$	$\geq 75.000$	$\geq 50.000$
		$\geq 8$		
Kreatinin		$\leq 1,5$ ULN		
eGFR/Krea.Cl. ml/min	$\geq 60$	$\geq 60$	$\geq 60$	$\geq 45$
Bilirubin mg/dl (außer Meulengracht)	$< 1,5$	$\leq 2,0$	$< 1,5$	$\leq 1,5$ ULN
OT/PT	$\leq 2,5$ ULN	$\leq 5$ ULN	$\leq 2,5$ ULN	$\leq 2,5$ ULN
PTT				$> 1,5$ ULN
Gabe von Antikoagulantien		nein		nein
Aktive Hepatitis B/C	nein	nein	nein	nein
HIV1/2	nein	nein	nein	nein
Akute Infektion	nein	nein	Nein	nein
AZ n. ECOG	0 oder 1	0 oder 1	0 oder 1	0 oder 1
Unzureichende Fähigkeit zur Kooperation	nein		nein	nein
Echo LVEF	$\geq 50\%$	$\geq 40\%$	$\geq 50\%$	$\geq 45\%$
Perikarderguss	nein		nein	
Z. n. KHK oder Myokardinfarkt	nein in letzten 12 Monaten	Nein in letzten 6 Mo- naten	nein in letzten 12 Monaten	nein in letzten 6 Mo- naten
Schwere Arrhythmie		nein		
O2-Sätt. % Kapillarblut unter Raumluft	$> 92$	$> 91$	$> 92$	$\geq 92$
Pleuraerguss	nein		nein	
ZNS Z. n. Apoplex, Ischämie, Blutung	nein		nein	nein
Z. n. Grand Mal	nein		nein	nein
Demenz, MS, o.ä.			nein	nein
ZNS-Beteiligung	nein	nein	nein	nein
Embolien, Thrombosen in letzten 6 Monaten	nein		nein	
Autoimmunerkrankung wie Crohn, RA, SLE mit Organschä- den oder notwendiger Im- munsuppression	nein	nein (MS)	nein	
Katheter in Perikard, Pleura, Peritoneum, Nephrostoma	nein		nein	
Z. n. allogener SCT	nein	nein	nein	nein
Z. n. CD19-gerichteter Thera- pie	nein	nein	nein	
Z. n. BCMA-gerichteter Thera- pie				nein
Z. n. CAR-T-Zelltherapie	nein	nein	nein	nein
Z. n. Therapie mit Genproduk- ten	nein	nein	nein	nein

## 6.2 Klinischer Zustand und Funktion von Herz, Lunge und ZNS

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 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. Ein AZ nach ECOG > 1, entsprechend einem Karnofsky-Index < 70%, schließen deshalb eine „un-eingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung aus.

Bei Patienten/innen > 65 Jahre, Rauchern oder Anamnese mit KHK; Myokardinfarkt oder Rhythmusstörung sollte 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 Patienten/innen, die nicht rauchen, genügt eine unauffällige Anamnese und klinische Untersuchung (keine Ödeme, keine Belastungsdyspnoe, keine Arrhythmie). In der Registeranalyse von Locke FL et al. war das Überleben 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.

Bei Patienten/innen > 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. Dies wird als Untersuchung vor CAR-T-Zell-Therapie u. a. in den Leitlinien von EBMT/EHA empfohlen.<sup>102</sup> Im Zweifelsfall sollte eine Lungenfunktionsuntersuchung vorgelegt werden. Bei auffälligen Befunden oder Dyspnoe ist außerdem ein CT-Thorax zum Ausschluss von Infiltraten und Pleuraergüssen 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.<sup>103</sup> Es ist deshalb entscheidend diese vor CAR-T-Zell-Gabe abzuklären und zu sanieren. Bei jüngeren Patienten/innen, die nicht rauchen, genügt eine unauffällige Anamnese und unauffällige klinische Untersuchung (keine Belastungsdyspnoe, unauffällige Auskultation und Perkussion der Lunge).

Bei Patienten/innen > 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 und geschultem Pflegepersonal durchgeführt werden. Formulare sind im Internet verfügbar. Der Test auf neurokognitive Defizite ist insbesondere im Hinblick auf die mögliche Entwicklung eines ICANS und der dabei zu erwartenden Exazerbation der demenziellen Symptomatik wichtig. Es gibt zunehmend Hinweise, dass sich nach CAR-T-Zell-Therapie erhebliche demenzielle oder psychiatrische Defizite entwickeln und dauerhaft persistieren können.<sup>104</sup> Die EBMT empfiehlt bei allen Patientinnen und Patienten den ICE-Score als Ausgangsbefund vor CAR-T-Gabe zu erheben. Bei auffälligen anamnestischen Angaben, z. B. Hinweis auf Krampfanfälle oder TIA, auffälligen neurologischen Befunden oder Z. n. ZNS-Befall sind der Befund einer Schädel-MRT (auch von EBMT empfohlen) und ggf. auch ein neurologisches Konsil vorzulegen. Bei jüngeren Patienten/innen, die nicht rauchen, genügt eine unauffällige neurologische Anamnese mit orientierender Prüfung auf neurologische Defizite.

---

<sup>102</sup> 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**)

<sup>103</sup> 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

<sup>104</sup> Charkraborty R et al.: Late Effects after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Lymphoid Malignancies. *Transplant Cellular Ther* 27 (2021): 222-229

### 6.3 Blutbildwerte

Neben CRS und ICANS in der Frühphase nach CAR-T-Zell-Gabe sind prolongierte Zytopenien die kritischste Toxizität in der späteren Phase, wie die DGHO-Leitlinie und zahlreiche Publikationen bestätigen.<sup>105106</sup> 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%,  $p=0,001$ ).<sup>107</sup> 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. Problem ist, dass durch Bridgingtherapien vorübergehende Zytopenien verursacht werden können. Nach Regeneration der Hämatopoese sind deshalb Verlaufskontrollen sinnvoll. 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-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/ $\mu\text{l}$  oder mindestens  $100$  CD3+ Zellen/ $\mu\text{l}$  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 Idecabtagen vicleucel – 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 Locke FL et al. hat ergeben, dass eine „Nierenerkrankung“ das Überleben 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  $30 \text{ ml/min}$ “ 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 Tisagenlecleucel wird auf die Möglichkeit hingewiesen, bei Unverträglichkeit von Cyclophosphamid alternativ statt Cyclophosphamid/Fludarabin zur Lymphodepletion Bendamustin (täglich  $90 \text{ mg/m}^2$  über 2 Tage) bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder FL einzusetzen. Der Fachinformation

---

<sup>105</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>

<sup>106</sup> 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)

<sup>107</sup> Nastoupil RJ et al., s.o.

von Bendamustin ist zu entnehmen, dass bei einer Kreatinin-Clearance > 10 ml/min eine Dosisreduktion nicht notwendig ist, die Erfahrungen bei Patienten 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.<sup>108</sup> 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/1,73m<sup>2</sup> und sonst „fitter/m“ Patientin/en wäre die Gabe von Bendamustin zur Lymphodepletion vor Tisagenlecleucel nachvollziehbar. Allerdings ist die Datenlage bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz noch extrem limitiert.

In der Literatur haben wir Kasuistiken zu 4 Patientinnen und Patienten gefunden, die bei terminaler Niereninsuffizienz dialysepflichtig waren und mit zugelassenen CAR-T-Zell-Präparaten wegen DLBCL (n=3) bzw. MCL (n=1) behandelt worden waren<sup>109</sup>. 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. Die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit CAR-T-Zellen scheint nach diesen Berichten eine größere Herausforderung zu sein mit einem wahrscheinlich höheren Toxizitätsrisiko. Bisher fehlen Berichte, dass eine Langzeitremission erreicht werden kann, so dass bislang von einer eher ungünstigeren Nutzen-Risiko-Relation auszugehen ist.

Eine Nierenfunktion mit einer eGFR < 35 – 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> 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.

## 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 Auswertung 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 Locke FL et al. bestätigt, dass eine Einschränkung der Leberfunktion das Risiko zu versterben signifikant erhöht (HR 2.65, 95% CI, 1.69-4.14). 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.

---

<sup>108</sup> 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

<sup>109</sup> 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>

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 deutlich erhöhtem CRP, Fieber oder anderen Hinweisen auf akute Infektionen ist nach einem Fokus zu suchen, u. a. Thorax-CT, Urinstatus, HNO-Status.

Eine akute bakterielle oder mykotische Infektion, die noch nicht ausgeheilt ist und eine fortlaufende antibiotische bzw. antimykotische Therapie erfordert, eine HIV1/2-Infektion oder eine aktive Hepatitis B/C sind laut Fachinformationen eine Gegenanzeige für eine CAR-T-Zell-Therapie und schließen ein positive sozialmedizinische Empfehlung an die GKV definitiv aus. Anders zu bewerten ist eine antimykotische Prophylaxe wegen einer durchgemachten Pilzinfektion nach Rückbildung der Infiltrate und 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 Patientinnen und Patienten 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 nicht 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 Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten 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.

Die Aufklärung sollte schriftlich dokumentiert und von der Patientin oder dem Patienten mit Angabe des Datums unterzeichnet werden. In der Regel wird man sich als Behandler/in in einem kontinuierlichen Gesprächsprozess mit der/m Patienten/in befinden. Es ist aber 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 Patientin oder der Patient 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.<sup>110</sup>

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 und sollte nicht bei Aufträgen zur Vorab-Begutachtung vorgelegt 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 Patientinnen und Patienten, die wegen Rezidiv eines großzelligen B-Zell-Lymphoms erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten hatten<sup>111</sup>. Die mediane Dauer der ersten Remission betrug 96 Tage (56 bis 275 Tage). 7 der 13 Patienten erreichten eine Remission (4CR, 3PR) mit einer medianen Dauer von nur 81 Tagen. Eine CR nach 2. CAR-T-Gabe erreichten nur Patienten/innen, 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 Patienten/innen 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.

Somit gibt es bislang keine Daten, die belegen, dass bei Patienten/innen mit DLBCL und 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-Präparate eingesetzt werden soll

---

<sup>110</sup> <https://www.aerzteblatt.de/archiv/188244/Aufklaerungspflicht-Teil-1-Rechtssicherheit-fuer-Aerzte-und-Patienten>

<sup>111</sup> Locke FL et al.: Retreatment (reTx) of patients (pts) with refractory large B-cell lymphoma with axicabtageneclileucel (axi-cel) in ZUMA-1. Abstract No 8012, ASH 2020

- Bestätigung der RMP-Qualifikation falls noch nicht lange zurückliegend und beim Medizinischen Dienst ggf. noch nicht bekannt.
- Zur Sicherung 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, Befunde von Zytogenetik und Molekulargenetik
  - Bei Lymphomen: Histopathologischer Befund bei Erstdiagnose und im letzten Rezidiv, möglichst von einem Lymphomreferenz-Zentrum. Bei Transformation aus einem 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, 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, Nachweis der BCMA-Expression nur bei Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten wurde nach Rücksprache mit der DAG-HSZT bis 01.01.2023 ausgesetzt
- 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 und
  - 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, Angabe ob Raucher/in
  - Herz: Hinweis auf KHK, Z. n. Myokardinfarkt, Rhythmusstörungen, Ödeme? Bei Alter > 65 Jahre, Rauchern oder auffälliger Anamnese: Befunde von EKG und Echokardiographie
  - Lunge: Belastungsdyspnoe? Auffälliger Perkussions-/Auskultationsbefund? Bei Patienten/innen > 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 Patienten/innen > 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 Alter > 65, Rauchern, kardial auffälliger Anamnese oder Befunden: Troponin, NT-proBNP
  - Bei Myelom: Beta-2-Mikroglobulin
  - Virologie für Hepatitis B/C und HIV 1/2
- Bei Anhalt für akute Infektion, z. B. CRP stark erhöht, Fieber, klinische Symptome: CT-Thorax, HNO-Status, U-Status
- Protokoll des Leukämie- und Lymphomboards der Klinik mit der begründeten Empfehlung für CAR-T
- Für Rückfragen des Medizinischen Dienstes: Namen der für die Behandlung mit CAR-T verantwortlichen Ärztinnen und Ärzte mit E-Mail-Verbindung und Telefonnummer



## 10 Erstellung des Gutachtens und sozialmedizinische Empfehlung an die GKV

Wir empfehlen bei Auftragseingang zeitnah 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, Nachweis der BCMA-Expression nur bei Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten Medikamenten wurde nach Rücksprache mit der DAG-HSZT bis 01.01.2023 ausgesetzt
- 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. Prognose
  - 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
  - Raucher/in?
  - Herz: Hinweis auf KHK, Z. n. Myokardinfarkt, Rhythmusstörungen, Ödeme? bei Alter > 65 Jahre, Rauchern, auffälliger Anamnese oder erhöhten Werten von Troponin, NT-proBNP: Befunde von EKG und Echokardiographie
  - Lunge: Belastungsdyspnoe? Auffälliger Perkussions-/Auskultationsbefund? Bei Patienten/innen > 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 Patienten/innen > 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 Alter > 65, Rauchern, kardial auffälliger Anamnese oder Befunden: Troponin, NT-proBNP
- Bei Myelom: Beta-2-Mikroglobulin
- Virologie für Hepatitis B/C und HIV 1/2
- 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, Ausschluss HIV-Infektion, 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 ZUMA7 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?
  - 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 Patienten/in 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.
4. Falls ein „off label use“ geplant ist wird in der Regel auf Teilnahme an klinischen Studien verwiesen, Ausnahme: Erfolgreiche Phase 3-Studien wie ZUMA-7, die einen „off label use“ zulasten der GKV begründen bis die entsprechende Erweiterung der Zulassung von der EMA empfohlen und der EU-Kommission genehmigt wurde.