

Mitglieder  
DAG-HSZT/ GLA AG HCT

## **CART-Indikationsdiskussion mit dem KCO am 19.4.2021**

Liebe Kolleg\*innen,

am 19.04.2021 fand die zweite Gesprächsrunde mit dem KCO zur Indikationsstellung von CAR-T-Zelltherapien statt. Dabei waren diesmal als Repräsentanten der DAG-HSZT Francis Ayuk, Peter Dreger, Matthias Stelljes und Eva Wagner-Drouet; Simone Thomas und Gerald Wulf für die GLA, und Hartmut Goldschmidt für die Myelomstudiengruppen.

Aufbauend auf den Diskussionen der ersten Gesprächsrunde, präsentierte Herr Heyll eingangs weitere Positionen des Medizinischen Dienstes zur Indikationsstellung der zugelassenen CARTs beim großzelligen B-Zell-Lymphom und Mantelzelllymphom (Folien anbei).

Betont wurde dabei nochmals die vom KCO bei nicht vortransplantierten DLBCL-Patienten favorisierte Präferenz der autoHCT vor der CART-Therapie, wenn sich durch Drittlinientherapie ein Ansprechen erreichen lässt (Folien 5 + 7). Dieser Ansatz sollte vor allem bei solchen Patienten versucht werden, bei denen eine gewisse Ansprechdauer (z.B. >6 Monate) zwischen Ende der Primärtherapie und Rezidiv zu verzeichnen war. Von Anwenderseite wurde hier der bei Intent-to-treat-Betrachtung doch sehr kleine Anteil von mit dieser Strategie letztlich erfolgreich behandelbaren Patienten zu bedenken gegeben. Hinzu kommen Interferenzen mit der Logistik der Herstellung von CART-Zellen.

Aus Sicht des KCO sind beim DLBCL die Prädiktoren eines erfolgreichen Outcomes von autoHCT und CART-Therapie vergleichbar (LDH vor Lymphodepletion bzw. Hochdosischemotherapie, Remissionsstatus, AZ, Komorbidität), so dass Wirtschaftlichkeitsaspekte in den Vordergrund rücken (Folien 8-10). Aus unserer Sicht stellt sich diese Kongruenz in Abwesenheit vergleichender Studien jedoch bisher allenfalls partiell dar, insbesondere der Remissionsstatus

### **Sprecher**

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

### **Stellvertretender Sprecher**

Prof. Dr. W. Bethge, Tübingen

### **Sekretär**

Prof. Dr. P.-G. Schlegel, Würzburg

### **Schatzmeister**

Prof. Dr. G. Kobbe, Düsseldorf

### **Vorstandsmitglieder**

Prof. Dr. F. Ayuk, Hamburg  
Prof. Dr. J. Schetelig, Dresden  
Prof. Dr. M. Stelljes, Münster  
Prof. Dr. E.M. Wagner-Drouet,  
Mainz  
Prof. Dr. R. Zeiser, Freiburg

### **Vorstandssekretariat**

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

Heidelberg, 20.04.2021

scheint nach den publizierten Daten bei den CARTs eine wesentlich geringere Rolle für die Erfolgswahrscheinlichkeit zu spielen. Dennoch bestand Übereinstimmung, dass Reduktion von großem Tumolvolumen und stark erhöhter LDH durch geeignete Bridgingmaßnahmen auch vor CART-Therapie angestrebt werden sollte. Diese Problematik wurde an zwei Beispielfällen diskutiert, wobei vom KCO auch die positive Empfehlung von off-Label-Therapien mit Medikamenten wie Lenalidomid, Ibrutinib, Venetoclax, u. a., ggf. auch in Kombination („VIPOR-Protokoll“) in Aussicht gestellt wurde, wenn sich dadurch die Ausgangssituation für eine intendierte CAR-T-Zelltherapie wesentlich verbessern ließe.

Beim MCL bestehen aus Sicht des KCO Zweifel daran, dass Bendamustinbasierte Regimes Therapie der ersten Wahl in der Erstlinie darstellen. Dies insbesondere, weil die Evidenzbasis für die u.a. auch in der Onkopedia-Leitlinie angegebene Äquivalenz von BR und R-CHOP ausschließlich auf Phase 3-Studien beruht, in die zu über 50% Pat. mit folliculären Lymphomen eingeschlossen worden waren und die für das MCL nicht gepowert waren. Zudem sei in keiner dieser Studien durchgängig gegen den evidenzbasierten Therapiestandard für MCL mit R-CHOP und R-Erhaltung verglichen worden. Es sei nicht plausibel, dass Pat. zwar für eine Therapie mit CAR-T, nicht aber für R-CHOP geeignet seien. Insofern sei bei Eignung im Hinblick auf eine spätere CART-Therapie die Verwendung eines R-CHOP-artigen Regimes mit R-Erhaltung bei Ansprechen (CR/PR) auch bei Älteren vorzusehen (Folie 16). Nur damit sei eine optimale Lebenszeitprognose zu gewährleisten, so lange nicht klar sei, ob CAR-T beim MCL eine potenziell kurative Therapie darstelle. Hier gaben wir Anwender zu bedenken, dass R-CHOP beim MCL im Gegensatz zum DLBCL grundsätzlich kein kuratives Potenzial hat und der Stellenwert der Anthracycline beim MCL nicht gesichert ist. Unabhängig davon stellt R-CHOP nach BTKI-Versagen keine nach bisherigen Erfahrungen sonderlich geeignete oder gar evidenzbasierte Drittlinientherapie dar, die rechtfertigen würde, eine vielleicht sogar kurative studiengeprüfte Behandlungsstrategie wie die CART-Zellen aufzuschieben. Diese Rationale wurde vom KCO bei der Diskussion eines anschließend diskutierten Beispielfalls eines 77jährigen Patienten mit zweitem Rezidiv als blastoides MCL nach vorheriger Behandlung mit je einer Bendamustin und einer BTKi-basierten Therapielinie geteilt. Vom KC Onkologie wurde besonders angesichts einer MIPI >9, einer blastoiden Variante und einer normalen Herzfunktion im Echo die Auswahl von R-Benda anstelle von R-CHOP für die Erstlinientherapie kritisiert. Angesichts des Verlaufs erschien aber eine längere Remission unter R-CHOP nach Rezidiv unter Ibrutinib sehr unwahrscheinlich, so dass vom KC Onkologie die Indikation für CAR-T bestätigt wurde.

In einem weiteren Beispielfall wurde bei einem jüngeren Patienten mit MCL nach autoHCT in der ersten Linie und BTKi-Versagen ebenfalls die Indikation für Tecartus bestätigt, auch wenn der Patient zum Zeitpunkt der Apherese auf eine Radiotherapie ansprach.

Eine Fortsetzung der erneut in sehr konstruktiver Atmosphäre abgelaufenen Gespräche zu Lymphomen wurde für den 17.05.2021 verabredet. Fälle dazu können jetzt schon beim DAG-HSZT-Sekretariat eingereicht werden. Am 21.06.2021 soll dann erstmals über mögliche Indikationen beim Multiplen Myelom gesprochen werden.

Vielen Dank und herzliche Grüße

Peter Dreger