

Update zur CAR-T-Zelltherapie für Zuweiser

Highlights des virtuellen CAR-T-Netzwerk-Meetings
von 22. und 23. März 2021



KYMRIAH[®]
(Tisagenlecleucel) Infusions-
dispersion

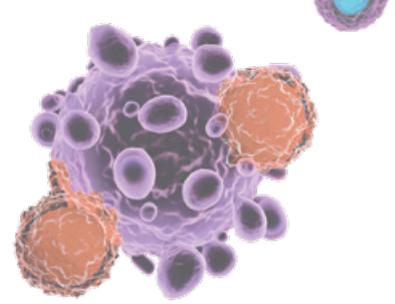
Die erste CAR-T-ZELL- THERAPIE bei ALL und DLBCL¹

Referenzen: 1. Kymriah[®] 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion Fachinformation.

Kymriah[®] 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Kymriah[®] 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Kymriah ist eine Immunzell Therapie bestehend aus Tisagenlecleucel. 1 oder mehrere Infusionsbeutel enthalten insgesamt 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ CAR positive lebensfähige T Zellen. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Dieses Arzneimittel enthält 2,43 mg Natrium pro ml und 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glucose, Natriumchlorid, Humanalbumin Lösung, Dextran 40 zur Injektion, Dimethylsulfoxid, Natriumgluconat, Natriumacetat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natrium N Acetyltryptophanat, Natriumcaprylat, Aluminium, Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: • Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B Zell Leukämie (ALL). • erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligen B Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Andere antineoplastische Mittel, ATC Code: noch nicht zugewiesen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriam Road, Dublin 4, Irland. **Version 03/2020 Rezept und apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.**
Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Loew-Weg 17, 1020 Wien, Austria

Aktuelle Datenlage bei Non-Hodgkin-Lymphomen



Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger, Leiter der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien

Die Wirksamkeit der derzeit in Österreich für die Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL zugelassenen CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel (Tisa-cel) und Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) ist beeindruckend. Die Rate an kompletten Remissionen (CR) übersteigt jene mit konventioneller Chemotherapie bei Weitem, und etwa 40 % der Patienten profitieren von einer Langzeitremission. Mit Lisocabtagen maraleucel (Liso-cel) steht eine dritte Behandlungsoption kurz vor der Zulassung in Europa, die ähnliche Ergebnisse wie die bereits zugelassenen Therapien erzielt. (1-4)

Erfahrungen aus der Routineversorgung: Mittlerweile liegen Daten aus mehreren Ländern vor, die bestätigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von CAR-T-Zelltherapien auch auf die klinische Routine übertragbar sind, so Jäger. Obwohl die Patienten aus der Routineversorgung tendenziell älter und komorbider waren und auch ein beachtlicher Teil die Einschlusskriterien für die Zulassungsstudien nicht erfüllt hätte, konnte eine ähnliche Wirksamkeit wie in den klinischen Studien festgestellt werden, und auch das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar. (5-7) Daten aus Frankreich belegen, dass eine stringente Patientenselektion in der klinischen Routine in einer beachtlichen Ansprechrate resultiert und dadurch auch stabile Langzeiterfolge erreicht werden können (8). Ein weiteres Beispiel sind Studien aus England. Dort werden Patienten in einer zentralen Vergabe den behandelnden Zentren zugeteilt, und demzufolge liegt relativ viel Zeit zwischen der initialen Meldung eines Patienten und der Infusion der CAR-T-Zellen. Die Ergebnisse sind mit einer insgesamt hohen Failure-Rate (etwa 60%) deutlich weniger überzeugend. Es kam zudem häufiger zu frühen Progressionen. (9)

Prädiktion des Therapieerfolgs: Aktuell stehen keine validen Biomarker zur Verfügung, um das Ansprechen auf CAR-T-Zelltherapien a priori abschätzen zu können, und die Vorhersage des Therapieerfolgs stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Als negative Prädiktoren für den Therapieerfolg gelten u. a. eine hohe Tumormasse sowie hohe LDH-Werte, die Anzahl der vorherigen Therapielinien sowie Refraktärität gegenüber der letzten Therapie. Auch Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status ≥ 2) erleiden meist ein Rezidiv, so Jäger. Demnach ist es wichtig, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und noch in gutem Allgemeinzustand an ein CAR-T-Zentrum zuzuweisen.

Weitere Indikationen: Die CAR-T-Zelltherapien drängen in der klinischen Prüfung hochaggressiver und schwer kontrollierbarer NHL zunehmend in die vorderen Linien. In ZUMA-12 wurde Axi-cel als Erstlinientherapie bei Hochrisiko-DLBCL-Patienten mit unzureichender Responsivität nach zwei Zyklen einer Induktionchemoimmuntherapie eingesetzt. In diesem Hochrisikokollektiv konnte ein hoher Anteil an CR (74%) bei einer Gesamtansprechrate (ORR) von 85% erzielt werden. (10) Bei Patienten mit r/r Mantelzelllymphomen, die zuvor bis zu fünf Vortherapien erhalten hatten, erwies sich eine Therapie mit KTE-X19 als vielversprechend. Die ORR war mit über 90% extrem überzeugend; 67% der Patienten erreichten eine CR (11). Auch beim folliculären Lymphom zeigen sich erste Erfolge der CD19-CAR-T-Zelltherapien. So konnte in ZUMA-5 (Axi-cel) eine ORR über 90% mit sehr guten Langzeitverläufen erreicht werden. Ebenso vielversprechend zeigten sich die Ansprechraten von Patienten mit r/r folliculärem Lymphom auf das zweite CD19-CAR-T-Zellprodukt Tisa-cel in der ELARA-Studie. (12, 13)

CAR-T-Zelltherapie beim Multiplen Myelom



OÄ Dr. Irene Strassl, Interne 1 – Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und medizinische Onkologie, Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen

Seit einigen Jahren vergrößert sich die Vielfalt der Behandlungsoptionen für Patienten mit multiplen Myelom (MM) stetig. Innovative Therapieansätze könnten in absehbarer Zeit dazu beitragen, einen dringenden medizinischen Bedarf zu decken, der besonders bei Patienten mit refraktären Rezidiven besteht, so OÄ Dr. Irene Strassl. Besondere Hoffnung ruht dabei auf CAR-T-Zellen, bispezifischen Antikörpern (BiTE) und weiteren gegen das BCMA-Antigen gerichteten Substanzen. (14-16) Vielversprechende CAR-T-Konstrukte, für die in näherer Zukunft eine Zulassung beim MM

erwartet wird, sind die Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel) und Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel). Beide zeigten in intensiv vorbehandelten Patientenkohorten bislang nicht erreichte Ansprechraten. (17, 18)

KarMMa-Studie: Die Phase-II-Studie KarMMa untersuchte Ide-cel bei intensiv vorbehandelten Patienten mit r/r MM, die im Median sechs Vortherapien erhalten hatten (n=128), darunter IMiDs, Proteasom-Inhibitoren und CD38-Antikörper. Insgesamt waren 84% der Patienten triple-refraktär und 26% penta-refraktär. Zu-

dem wiesen 35 % eine Hochrisiko-Zytogenetik und 39 % eine extramedulläre Erkrankung auf. Die ORR lag über alle Patienten hinweg bei 73 % mit einer medianen Ansprechdauer (DOR) von 10,7 Monaten. Eine vollständige oder stringente CR zeigte sich bei 33 % der Patienten. „Wenn man in Betracht zieht, dass es sich hierbei um intensiv vorbehandelte Patienten mit ansonsten sehr schlechter Prognose handelte, sind das außergewöhnlich gute Ergebnisse“, so Strassl. Bei den meisten Patienten waren als Nebenwirkungen zum Teil langanhaltende Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien zu verzeichnen. Außerdem trat bei 84 % ein Zykotin-Freisetzungssyndrom (CRS) auf, wobei es sich beim überwiegenden Teil um einen Schweregrad 1 bis 2 handelte und diese Problematik mit den etablierten Maßnahmen (Tocilizumab, Steroide) gut zu beherrschen war. Die Inzidenz neurologischer Events war niedrig (18 % über alle Schweregrade). (17)

CARTITUDE-1: Mit Daten zu Cilta-cel aus der Phase-I/II-Studie CARTITUDE-1 wurde ein weiteres CAR-T-Zell-Konstrukt vorgestellt, das bei einer ähnlichen Patientenkohorte (n=97) zu vielverspre-

chenden Ergebnissen führte. In CARTITUDE-1 wurde eine beeindruckende ORR von 97 % mit 67 % sCRs erreicht. 53 von 57 untersuchten Patienten wurden MRD-negativ. Auch in dieser Studie trat bei einem Großteil der Patienten ein CRS nach der Infusion auf (95 %), das aber durch den Einsatz von Kortikosteroiden und Tocilizumab gut beherrscht werden konnte. Neurologische Toxizitäten wurden bei 21 % der Patienten berichtet. (18)

Fazit für die Praxis: Die ersten Zulassungen werden den kommerziellen Einsatz der CAR-T-Zelltherapie beim MM zunächst nur bei fortgeschrittener Erkrankung erlauben. Strassl: „In diesem Setting zeigte sich bislang noch kein Plateau beim progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben, wie wir dies bei den DLBCL-Patienten kennen.“ Da bislang noch keine eindeutige Patientenpopulation definiert wurde, die besonders vom Einsatz der CAR-T-Zellen profitiert und im Vorfeld der Behandlung komplexe Vorbereitungen notwendig sind, wird die CAR-T-Zelltherapie in der näheren Zukunft wahrscheinlich in der Routine zunächst nur ausgewählten MM-Patienten im Rahmen von Einzelfallentscheidungen zur Verfügung stehen, so Strassl.

Klinische CAR-T-Zell-Studien in Österreich



FA Dr. Michael Leisch, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Uniklinikum Salzburg

Aktuell laufen an den österreichischen Zentren etwa zehn klinische Studien, welche die Anwendung der CAR-T-Therapie in unterschiedlichen Indikationen und Settings untersuchen (**Tab. 1**). „Auch als relativ kleines Land können wir viele Patienten in internationale Phase-III-Studien einschließen, so finden sich bei der BELINDA-Studie zwei österreichische CAR-T-Zentren (LKH Salzburg & MedUni/AKH Wien) unter den Top 10, was die Rekrutierung betrifft, so FA Dr. Michael Leisch. Die BELINDA-Studie untersuchte Tisa-cel gegenüber dem Therapiestandard (autologe STZ) bei Patienten mit DLBCL in der Zweitlinie. Erste Daten werden demnächst erwartet. In der Phase-III-Studie ZUMA-7, die ein vergleichbares Design wie die BELINDA-Studie aufweist, wurde Axi-cel gegenüber dem Therapiestandard bei DLBCL-Patienten getestet. Involvierte österreichische Zentren waren die Uniklinik Graz sowie die Uniklinik Innsbruck.

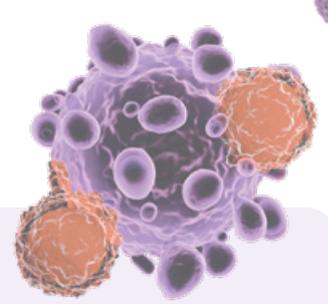
In der PORTIA-Studie wird untersucht, ob man die Prognose von DLBCL-Patienten weiter verbessern kann, und zwar durch Integration eines immunaktivierenden Agens in die CAR-T-Zell-Behandlung – in diesem Fall den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab. An der MedUni Wien können zurzeit noch Patienten in die PORTIA-Studie eingeschlossen werden.

Die Phase-II-Studie BIANCA evaluiert den Einsatz von Tisa-cel bei pädiatrischen Patienten mit r/r B-Zell-NHL in der Zweitlinie. An dieser Studie beteiligt sich das St. Anna Kinderspital. Am Ordens-

klNIKUM Linz läuft zurzeit eine Studie für Patienten mit r/r folliculären Lymphomen, die den Einsatz von Tisa-cel in der Zweitlinie evaluiert (ELARA-Studie). Am AKH Wien ist zudem eine Phase-I-Dosisfindungsstudie von YTB323 bei erwachsenen Patienten mit CLL/SLL und DLBCL verfügbar.

Darüber hinaus laufen in Österreich auch Studien zu CAR-T-Zell-Produkten, für die aktuell noch keine EMA-Zulassung besteht. Liso-cel wurde durch die FDA bereits zur Behandlung von r/r B-Zell-Lymphomen zugelassen und wird aktuell durch die EMA geprüft. Am AKH Wien sind zurzeit die Studien TRANSCEND FL beim indolenten NHL sowie TRANSCEND World beim NHL ab der zweiten Therapielinie für die Rekrutierung von Patienten offen. Cilta-cel wurde durch die FDA zur Behandlung des r/r MM basierend auf der CARTITUDE-1-Studie zugelassen, die Einreichung zur Zulassung bei der EMA 2021 für das erste Halbjahr 2021 wurde geplant. Aktuell läuft am AKH Wien die PHASE-III-Studie CARTITUDE-4, die Cilta-cel bei Patienten mit r/r MM untersucht.

In Österreich wird durch die klinische Forschungstätigkeit eine Vielzahl an Lymphomen und weiteren Entitäten durch Studien abgedeckt. Leisch: „Damit Österreich für die Durchführung klinischer Studien weiterhin attraktiv bleibt, ist eine frühe Zuweisung von Patienten an die Studienzentren wichtig, um eine entsprechende Rekrutierung zu ermöglichen.“ Auch eine Zuweisung der CAR-T-Zentren untereinander ist möglich, wenn die jeweilige Studie am entsprechenden Zentrum nicht durchgeführt wird.



Tab. 1: Auswahl klinischer Studien zur CAR-T-Zelltherapie in Österreich

Studie	Indikation	Therapielinie	Phase	Studiendesign	Status	Beteiligtes Zentrum
ZUMA-7 (NCT03391466)	DLBCL	2. Linie	III	Axi-cel vs. SOC (autologe SZT)	Rekrutierung abgeschlossen	Uniklinik Graz, Uniklinik Innsbruck
PORTIA (NCT03630159)	DLBCL	2. Linie	I	Tisa-cel + Pembrolizumab	Rekrutierung offen	AKH Wien
ELARA (NCT03568461)	FL	2. Linie	II	Tisa-cel	Rekrutierung abgeschlossen	Ordensklinikum Linz
BIANCA (NCT03610724)	Pädiatrisches NHL	2. Linie	II	Tisa-cel	Rekrutierung abgeschlossen	St. Anna Wien
BELINDA (NCT03570892)	DLBCL	2. Linie	III	Tisa-cel vs. SOC (autologe HSZT)	Rekrutierung abgeschlossen	Uniklinik Salzburg, AKH Wien
YTB323 (NCT03960840)	CLL, DLBCL, ALL	> 2. Linie	I	CLL/SLL: YTB323 + Ibrutinib DLBCL und ALL: YTB323	Rekrutierung offen	AKH Wien
TRANSCEND – FL (NCT04245839)	NHL	2. Linie	II	Liso-cel	Rekrutierung offen	AKH Wien
TRANSCEND World (NCT03484702)	NHL	> 2. Linie	II	Liso-cel	Rekrutierung offen	AKH Wien
CARTITUDE-4 (NCT04181827)	r/r MM	2. Linie	III	JNJ-68284528 vs. Pvd oder DPd	Rekrutierung offen	AKH Wien

Abkürzungen: ALL = akute lymphatische Leukämie; CLL = chronische lymphatische Leukämie; DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL = follikuläres Lymphom; MM = rezidiertes/refraktäres multiples Myelom; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; r/r SLL = kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SOC = Standard of Care; SZT = Stammzelltransplantation
Modifiziert nach: M. Leisch

Patientenselektion für die CAR-T-Zelltherapie



OA Dr. Jakob D. Rudzki, Universitätsklinik für Innere Medizin V (Schwerpunkt: Hämatologie und Internistische Onkologie), Tirol Kliniken, Medizinische Universität Innsbruck

Das CAR-T-Zell-Netzwerk wurde im Herbst 2019 gegründet und umfasst österreichweit sechs hochqualifizierte Zentren. Das ambitionierte primäre Ziel dieses Zusammenschlusses ist die Harmonisierung des Zugangs zur CAR-T-Zelltherapie an allen aktiv behandelnden CAR-T-Zentren in Österreich. Als wichtigen Meilenstein veröffentlichte das CAR-T-Zell-Netzwerk ein Positionspapier, dem der nationale Selektionsalgorithmus beschrieben wird. Ziel dieses Algorithmus ist es, an den Zentren schnelle und konsistente lokale Entscheidungen zu treffen, ohne ein zentrales Prozedere durchlaufen zu müssen. Dies ermöglicht die flächendeckende Versorgung der österreichischen Bevölkerung und unterbindet unnötigen Patiententourismus bereits im Vorfeld, so OA Dr. Jakob D. Rudzki. Durch die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sollen hohe Ansprechraten und eine bestmögliche Nutzung der Ressourcen sichergestellt werden. Der Selektionsalgorithmus ist bei allen zugelassenen Produkten anwendbar und wird bei Verfügbarkeit neuer Daten entsprechend aktualisiert. Darüber hinaus werden alle Patienten prospektiv in einer österreichweiten CAR-T-Registerdatenbank erfasst.

Der CAR-T-Selektionsalgorithmus definiert drei grundlegende Gruppen. Erfüllt ein Patient alle Haupt- und Nebenkriterien, ist er für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet. Werden die Hauptkriterien nicht erfüllt, ist von keinem anhaltenden Ansprechen bzw. nur einer geringen Ansprechraten auszugehen, und der Patient qualifiziert sich nicht für die Therapie. Bei Patienten, die zwar die Hauptkriterien erfüllen, aber nicht alle Nebenkriterien, sollte der Einsatz der Therapie individuell diskutiert werden, so Rudzki. Anfänglich wurden ZNS-Manifestationen als kritisch gewertet und auf Grundlage der initialen Datenlage als Ausschlusskriterium definiert. Angesichts der günstigen Ergebnisse aus der TRANSCEND-Studie und aufgrund von rezenten Daten zur ZNS-Beteiligung aus der Routineversorgung wurde der Selektionsalgorithmus einer weiteren Änderung unterzogen. Demnach kommen nun auch Patienten mit stabiler ZNS-Manifestation zum Zeitpunkt der Infusion für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage (**Tab. 2**). (19) Erste Daten aus zwei österreichischen Zentren zeigen, dass durch die Anwendung des Selektionsalgorithmus ein Großteil der Patienten, die nicht für die Therapie geeignet sind, bereits im Vorfeld

Tab. 2: Selektionsalgorithmus für DLBCL-Patienten in klinischer Routine

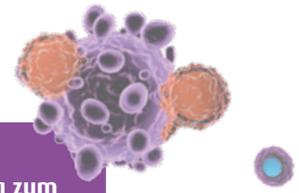
Hauptkriterien

1. Herzfunktion	Ejektionsfraktion (EF) > 50 %
2. Lungenfunktion	SpO2 > 91–92 %
3. ECOG Performance Score	0–1
4. Zentrales Nervensystem (ZNS)	Keine aktive Beteiligung Keine schwerwiegende neurologische Erkrankung
5. Infektion	Keine aktive oder unkontrollierte Infektion

Nebenkriterien

6. Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	G/l $\geq 1,0$
7. Absolute Lymphozytenzahl (ALC)	G/l > 0,1–0,3
8. Netto-Filtrationsdruck (NFP)	eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²
9. Leberfunktion-Panel (LFP)	Serum-ALT/AST < 2,5 \times ULN
10. Leberfunktion-Panel (LPF)	Total-Bilirubin < 2,0 mg/dl
11. Thrombozytenzahl (TZ)	G/l ≥ 50 –75
12. Hämoglobin (Hb)	g/dl > 8,0

Modifiziert nach: Greinix HT et al., memo 2020; 13(1):27–31



stabile ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Infusion

(2nd Amendment, März 2021)

Hochrisikopatienten früher zu identifizieren und zeitiger an den CAR-T-Zentren vorzustellen. Dadurch soll eine gemeinsame Planung des Therapieschemas und die Bestimmung des optimalen Apherese-Zeitpunkts ermöglicht werden. Patienten, welche die High-Risk-Lymphoma-Kriterien erfüllen (Tab. 3), sollten im Therapieverlauf engmaschiger überwacht werden (Interim PET-CT), um frühzeitig zu evaluieren, ob sie sich in Richtung Refraktärität entwickeln. So kann die Besprechung und Planung einer späteren CAR-T-Therapie bereits zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen und die Möglichkeit einer frühen Leukapherese (noch vor Beginn der zweiten Therapielinie nach initialem Therapieversagen) diskutiert werden.

Tab. 3: High-Risk-Lymphoma-Kriterien

- Hoher aaIPI > 3
- LDH ≥ 250 mg/dl (ULN) vor Therapiestart
- Extranodale Beteiligung
- FISH: HGL (DHL & THL)
- IHC: DES Status, > KI-Proliferationsindex
- Histologie: Subtypen wie blastäre Variante
- Bulky Disease
- ZNS-Beteiligung (siehe amended Austrian Algorithm)
- Performance Score ≥ 2 vor 1. Therapielinie
(Alter ≥ 75 Jahre eher doch Ausschlusskriterium für CAR-T)

Abkürzungen: aaIPI = age adjusted IPI; DES = Double-Expressor-Status; DHL = Double-Hit-Lymphome; FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HGL = High Grade Lymphom; IHC = Immunhistochemie; LDH = Lactatdehydrogenase; THL = Triple-Hit-Lymphome; ZNS = Zentralnervensystem

Modifiziert nach: J. Rudzki

herausgefiltert werden kann. Letztendlich qualifizierte sich knapp ein Drittel der Patienten für die kommerzielle Gabe und erhielt die Therapie, was mit den französischen Daten vergleichbar ist (8), so Rudzki.

Frühere Vorstellung von Hochrisikopatienten: Ein wichtiges Ziel des CAR-T-Netzwerks ist es, in Zukunft die kleine Subgruppe der

Zuweiserformular: Um die Zuweisung von potentiellen Patienten zur CAR-T-Zelltherapie zu erleichtern, wurde ein österreichweites Zuweiserblatt entwickelt, welches alle essentiellen Informationen für die Evaluierung eines Patienten beinhaltet. In diesem Zuweiserblatt werden neben medizinischen Daten zur Diagnose, Lokalisation und dem aktuellen Stadium auch wichtige Details zu Histologie, Zytogenetik und Infektiologie erfasst. Zudem werden auch der bisherige Therapieverlauf sowie relevante Zusatzdiagnosen abgebildet. Das Formular unterstützt Zuweiser darin, alle für den CAR-T-Beauftragten relevanten Informationen bereits zu Beginn auf übersichtliche Art und Weise in Form eines online ausfüllbaren PDF-Formulars zu erheben. Dies ermöglicht die Harmonisierung und Erhöhung der Qualität der weitergeleiteten Information an das CAR-T-Zentrum. Rudzki: „Ziel ist es, eine harmonisierte Sammlung an Patientendaten zu generieren und die Patienten adäquat für eine CAR-T-Therapie im kommerziellen Setting zu evaluieren oder ggf. in laufende klinische Studien einzuschließen.“

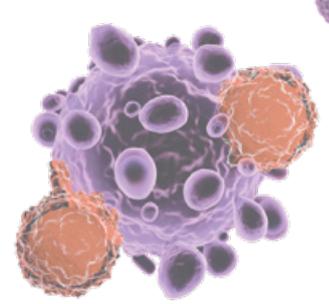
Das Zuweiserformular ist im Detail im Umschlag dieser Broschüre beispielhaft mit dem Logo der Medizinischen Uniklinik Innsbruck/Tirol Kliniken abgebildet. Das Logo kann für jedes CAR-T-Zentrum entsprechend adaptiert werden.



Das Zuweiserformular ist zunächst nach Rücksprache mit den Hauptverantwortlichen für die CAR-T-Zelltherapie an den jeweiligen CAR-T-Zentren erhältlich. In Zukunft wird das Formular auch online über eine eigene CAR-T-Netzwerkplattform als interaktives PDF-Formular zum Download zur Verfügung stehen. Eine Vorlage des Zuweiserformulars finden Sie auf Seite 12 (je nach CAR-T-Zentrum kann in Zukunft das jeweilige Hauslogo ergänzt werden).

© jakob.rudzki@i-med.ac.at

Prätherapeutisches Patientenmanagement



© Nadja Meister

Ao. Univ.-Prof. Dr. Nina Worel, Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Medizinische Universität Wien

Patienten, die gemäß den derzeit zugelassenen Indikationen für die Therapie mit einem kommerziellen CAR-T-Zell-Produkt in Frage kommen, sind zum Großteil intensiv vorbehandelt und weisen daher oftmals bereits eine reduzierte Knochenmarkfunktion auf. Auch die T-Zellen zeigen häufig einen beginnenden Funktionsverlust („Exhaustion“). Da zumeist ein dringender Therapiebedarf vorliegt, ist nur ein enges Zeitfenster für die T-Zell-Sammlung verfügbar, unterstrich ao. Univ.-Prof. Dr. Nina Worel. Zudem können mit jeder zusätzlichen Therapielinie Veränderungen eingeleitet werden, die eine erfolgreiche Leukapherese erschweren.

Vor der Apherese: Beim ersten Besuch am Apheresezentrum erfolgt eine ausführliche Aufklärung des Patienten. Zudem wird anhand von Begleiterkrankungen, Vortherapien und den rezentesten Laborparametern die Eignung und Tauglichkeit des Patienten für die Apherese evaluiert. Worel: „Dies erlaubt bereits eine gute Einschätzung über potentielle Herausforderungen, die im Rahmen der T-Zell-Sammlung auftreten können.“ Ein wichtiger Punkt ist, zu klären, ob die Anlage eines zentralvenösen Katheters erforderlich ist, da für eine erfolgreiche Apherese ein ausreichender Blutfluss benötigt wird. Wichtig ist zudem bakterielle, virale oder Pilzinfektion auszuschließen oder entsprechend vorab zu therapieren. Derzeit ist auch eine Testung auf SARS-CoV-2 für alle Patienten vor Chemotherapie und CAR-T-Zell-Gabe erforderlich. Worel: „Bei Patienten mit implantierten zentralvenösen Kathetersystemen (PICC, Port-A-Cath etc.) ist auch darauf zu achten, dass Infektionen möglich sind, ohne dass die Patienten klinische Symptome zeigen; bei Verkeimung wird das gesammelte Produkt jedoch nicht für die weitere Verarbeitung akzeptiert.“

Auswaschperioden: Um einen negativen Einfluss auf die In-vitro- und In-vivo-Expansionsfähigkeit der CAR-T-Zellen zu verhindern, werden zwischen der zuletzt verabreichten Therapie und der Leukapherese unterschiedliche Wash-out-Perioden gefordert bzw. empfohlen. Die Dauer der Auswaschperiode reicht von wenigen Tagen bis hin zu mehreren Monaten und orientiert sich an der Halbwertszeit und Pharmakodynamik des Arzneimittels, der Auswirkung des Medikaments auf CD19- und/oder T-Zellen sowie dem Potential für Lymphopenie (**Tab. 4**). Während es in klinischen Studien strikte Vorgaben hinsichtlich der Auswaschperiode gibt, werden diese im kommerziellen Setting in geringerem Ausmaß verlangt, und es liegt im Ermessen des Arztes, zu entscheiden, ob ein Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Leukozytensammlung erhalten sollte, so Worel.

Leukozytengewinnung und notwendige Zellzahlen: Während in den klinischen Studien im Hinblick auf die erforderlichen Zell-

zahlen im peripheren Blut klare Kriterien definiert sind, gibt es im kommerziellen diesbezüglich weniger strikte Vorgaben. Worel: „Grundsätzlich bergen niedrige Leukozytenzahlen (<2,0–2,5 G/L), niedrige Lymphozytenzahlen (<300–500 Zellen/ μ L) oder niedrige T-Zellzahlen (<150 CD3+/ μ L) ein gewisses Risiko, dass nicht ausreichend Zellen für die Herstellung eines CAR-T-Zellprodukts gesammelt werden können.“ Der Großteil der Apheresen wird mit dem Zellseparator Spectra Optia (Terumo BCT), entweder mit der MNC(zyklische Zellsammlung)- oder der CMNC(kontinuierliche Zellsammlung)-Plattform durchgeführt. Beim Vergleich der beiden Sammlungsprotokolle konnte kein Unterschied hinsichtlich der Sammeleffizienz gezeigt werden. (20) Die Antikoagulation bei der Apherese erfolgt in der Regel mit Zitronensäure (ACD-A); bei gewissen Patienten kann auch Heparin vorteilhaft sein, so Worel. Die Zugabe von Heparin ist jedoch nicht von allen weiterverarbeitenden Betrieben erwünscht und muss daher im Vorfeld abgeklärt werden. In manchen Protokollen wird auch die

Tab. 4: Empfohlene Zeitspannen zwischen Therapie und Apherese

T-Zell-Lytika: Alemtuzumab und Antithymozytenglobulin	6 Monate
Allogene Zelltherapie	12 Wochen
Bendamustin	12 Wochen
Fludarabin	12 Wochen
T-Zell-Lytika	8 Wochen
Clofarabin	8 Wochen
Spender-Lymphozyten-Infusion (DLI) abgeschlossen	4 Wochen
Pegylierte Arzneimittel	4 Wochen
Imatinib, Dasatinib, Ponatinib	2 Wochen
GvHD-Therapien: systemische immunsuppressive Therapie	2 Wochen
Blinatumomab	2 Wochen
Langwirksame Wachstumsfaktoren	2 Wochen
Lenalidomid	7 Tage
Intrathekales Methotrexat	7 Tage
Corticosteroide: Prednison, Dexamethason	7 Tage
Plerixafor, kurzwirksame Wachstumsfaktoren	5 Tage
Nilotinib	5 Tage
Kurzwirksame zytotoxische/antiproliferative Medikamente	72 Stunden
Corticosteroide in therapeutischen Dosen	72 Stunden

Modifiziert nach: N. Worel

Sammlung von autologem Plasma vom Hersteller gefordert. Hinsichtlich der zu sammelnden Anzahl an CD3+-Zellen, gibt es bei manchen Herstellern detaillierte Vorgaben, so werden bei erwachsenen Patienten zumeist $\geq 1 \times 10^9$ CD3+-Lymphozyten für die Weiterverarbeitung benötigt. Der Versand der gesammelten Leukozyten an die weiterverarbeitenden Betriebe erfolgt je nach Hersteller entweder unmittelbar nach der Apherese in flüssigem Zustand oder in kryokonservierter Form. Worel: „Zu bedenken ist dabei auch ein gewisser Zellverlust, der beim Einfrieren entsteht.“ Mit einer Formel kann das zu verarbeitende Blutvolumen, das für eine ausreichende Sammlung von CD3+-Lymphozyten notwendig ist, berechnet werden. Dafür wird die Sammeleffizienz der eingesetzten Separatoren herangezogen (**Abb.**). Auch die Zusammensetzung des AphereseMaterials hat einen Einfluss auf die erfolgreiche Herstellung der CAR-T-Zell-Produkte. So ist eine höhere Anzahl an CD3+-Lymphozyten sowie naiven T-Zellen mit einem größeren Herstellungserfolg assoziiert, während Monozyten im Apheresat die Herstellung der CAR-T-Zellen beeinträchtigen.

Eine große Herausforderung beim prätherapeutischen Management bleibt nach wie vor das optimale Timing der Apherese, insbesondere im Hinblick auf notwendige Rescue-Therapien, so Worel. In klinischen Studien muss zudem ein entsprechender Slot verfügbar sein, um das frische AphereseMaterial zu verschicken, während in der klinischen Routine durch die Kryokonservierung ein gewisses Maß an Unabhängigkeit vorhanden ist. Die Kryokonservierung wird bislang jedoch nicht von allen Herstellern akzeptiert.

Abb.: Kalkulation des zu verarbeitenden Blutvolumens für die CAR-T-Herstellung

$$\text{Blutvolumen in Liter} = \frac{\text{erforderliche Zellzahl (z. B. } 1 \times 10^9\text{)}}{\frac{\text{Sammeleffizienz \%}}{100} \times \text{CD3 im peripheren Blut/}\mu \times 10^6/\text{l}}$$

Modifiziert nach: N. Worel

Posttherapeutisches Management



© Michael Stirnsek

Univ.-Prof. Dr. Hildegard Greinix, Klinische Abteilung für Hämatologie, Medizinische Universität Graz

Nach der Infusion der CAR-T-Zellen bleiben die Patienten in der Regel 14 bis 21 Tage stationär aufgenommen und werden mehrmals täglich auf das Vorliegen von Nebenwirkungen und anderen Beschwerden evaluiert. Nach der Entlassung kommen sie initial wöchentlich, dann alle zwei bis drei Wochen in die Ambulanz zur Kontrolle und sind dazu angehalten, sich bei Auftreten von klinischen Veränderungen umgehend zu melden, so Univ.-Prof. Dr. Hildegard Greinix. Das CRS und neurologische Manifestationen stellen primär Domänen des stationären Aufenthaltes dar. Nach der Entlassung ist die Prophylaxe und Therapie von möglichen Langzeitnebenwirkungen wie B-Zell-Aplasien mit konsekutiver Hypogammaglobulinämie sowie persistierenden Zytopenien relevant. Zudem wurden das Auftreten von späten Infektionen, Sekundär malignomen und auch seltene Fälle von Graft-versus-Host-Disease berichtet. Grundvoraussetzung für das Erkennen von Spättoxizitäten ist ein entsprechend langes Follow-up; bislang sind jedoch ausschließlich für CD19-CAR-T-Therapien bei B-Zell-Lymphomen Langzeitdaten verfügbar (21, 22).

CRS und ICANS: Die Therapie der CRS richtet sich derzeit nach den Symptomen und dem Schweregrad. Mittlerweile besteht der Konsens, dass Patienten – im Gegensatz zu den klinischen Studien – frühzeitig Tocilizumab (Anti-IL-6) oder Dexamethason erhalten sollen. Demnach werden bei Therapie mit kommerziellen Produkten seltener schwere Grade des CRS gesehen. Das CRS kann sich klinisch sehr unterschiedlich präsentieren. „Dies kann für die

Nachsorge dahingehend relevant sein, da mögliche residuelle Symptome oder pathologische Befunde in den Monaten nach der Entlassung weiterhin zu monitorisieren sind“, so Greinix. (23, 24) Die akute Neurotoxizität, die unter dem Sammelbegriff Immun-Effektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) in der Literatur zusammengefasst wird, stellt eine schwerwiegende Nebenwirkung der CAR-T-Zelltherapie dar, die bei den meisten Patienten aber reversibel zu sein scheint (23, 25). In einer Langzeitstudie an 40 Patienten mit r/r CLL, NHL oder ALL berichtete knapp die Hälfte ein bis fünf Jahre nach der CD19-CAR-T-Zelltherapie über zumindest ein neuropsychiatrisches Problem (Angst, Depression oder kognitive Schwierigkeiten). Faktoren, die dies begünstigten, waren in dieser Kohorte jüngeres Alter, akute Neurotoxizität sowie Angstzustände oder Depressionen vor CAR-T-Therapie. (26)

Langzeitnebenwirkungen: Zytopenien stellen die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad ≥ 3 nach CAR-T-Zelltherapie dar und können über Wochen bis Monate persistieren. Sie werden nicht nur durch die Konditionierungstherapie verursacht, sondern treten auch nach der CAR-T-Zelltherapie nach initialer Regeneration auf (biphasischer Verlauf). Als Risikofaktoren für langanhaltende Zytopenien gelten u. a. umfangreiche chemotherapeutische Vorbehandlungen oder ein CRS infolge der CAR-T-Zell-Gabe. Es zeigte sich, dass eine prolongierte Hämatotoxizität mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist. (27, 28) Bei prolongierten Zytopenien sollte zeitnah eine Knochenmarkbiopsie erfolgen, um ein myelodysplastisches Syndrom, maligne Erkran-

kungen oder eine Infektion auszuschließen. Zudem sollten Patienten zumindest wöchentlich hinsichtlich infektiöser Komplikationen überwacht werden. Ab Tag 21 nach der CAR-T-Therapie können Patienten G-CSF erhalten, wobei darauf zu achten ist, dass keine Residuen eines CRS vorhanden sind. Bei entsprechenden Blutwerten können Erythrozyten und Thrombozyten substituiert werden, so Greinix.

CAR-T-Zellen, die gegen CD19 gerichtet sind, verursachen eine B-Zell-Depletion. Demzufolge stellt eine Hypogammaglobulinämie eine zu erwartende, verzögert auftretende Nebenwirkung der CAR-T-Therapie dar. Gemäß einer Langzeitnachsbeobachtung (median 42 Monate) stiegen die CD19+-Zellen erst drei Jahre nach der CAR-T-Therapie wieder auf den Normalwert an. Die Serum-IgG-Spiegel normalisierten sich erst nach vier bis fünf Jahren. (21) Da eine schwere Hypogammaglobulinämie das Risiko für Infektionen v. a. des Respirationstrakts erhöht, sollte nach CAR-T-Zelltherapie ein regelmäßiges Monitoring der Serum-IgG-Spiegel erfolgen. In den ersten sechs Monaten nach der CAR-T-Zell-Gabe sollten die Serum-IgG-Spiegel monatlich und danach in Abhängigkeit der klinischen Präsentation gemessen werden. Bei erniedrigten IgG-Spiegeln (< 400 mg/dl) sowie beim Auftreten von schwerwiegenden Infektionen auch bei höheren IgG-Spiegeln (400–600 mg/dl) ist eine Substitutionstherapie für die ersten drei Monate nach der CAR-T-Zell-Gabe angezeigt. Ein weiterer Substitutionsbedarf besteht, wenn die IgG-Werte vor einer geplanten Gabe auf < 400 mg/dl fallen und weiterhin schwere oder persistierende Infektionen auftreten. (29)

Infektionsprophylaxe und -management: Patienten, die eine CD19-CAR-T-Zelltherapie erhalten, können aufgrund der malignen Grunderkrankung, vorangegangener Chemotherapien, eines CRS oder prolongierter Zytopenien ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen. Liegt eine aktive, unkontrollierte Infektion vor, sollte die CAR-T-Behandlung erst eingeleitet werden, sobald diese abgeklungen ist. Entwickeln Patienten noch während des stationären Aufenthaltes Fieber oder Symptome einer Infektion, sollen Proben entnommen und eine empirische Antibiotikatherapie begonnen werden. Sind 48 Stunden nach Einsetzen des Fiebers keine Zeichen einer aktiven Infektion auffindbar, deutet dies auf ein CRS hin, so Greinix.

Eine antivirale Prophylaxe (z. B. Aciclovir) ist für Patienten mit positiver Serologie ab dem Start der Lymphodepletion für mindestens ein Jahr angezeigt, bei Hochrisikopatienten auch länger (Patienten mit rezenter allogener SZT oder Tocilizumab bzw. Steroiden aufgrund eines CRS). Eine Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe (z. B. Cotrimoxazol) sollte für ein Jahr nach CAR-T-Zelltherapie erfolgen. Eine Pilzprophylaxe (z. B. Azole, Echinocandine) ist nur bei Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren für eine Pilzinfektion angezeigt (> vier vorherige Therapielinien, schwere Neutropenie, Pilzinfektion in der Anamnese). Bei Patienten mit prolongierter Neutropenie kann zudem eine Antibiotikaprophylaxe erwogen werden. (30–32)

Bei HBsAg- oder HBV-DNA-positiven Patienten soll eine antivirale Behandlung begonnen und für mindestens sechs bis zwölf Monate nach der CAR-T-Zell-Infusion fortgesetzt werden. Zudem ist eine antivirale Behandlung für Patienten mit Hepatitis-C-Infektion zu erwägen. Im Hinblick auf empfohlene Impfungen richten sich die meisten Fachgesellschaften nach den Empfehlungen bei allogener SZT. So wird eine Impfung gegen Influenza und SARS-CoV-2 empfohlen. (30–32)

Fazit: Patienten müssen in der Frühphase nach der CAR-T-Zelltherapie engmaschig auf Infektionen, immunvermittelte Ereignisse (CRS, ICANS) und Zytopenien überwacht werden. Ein frühzeitiges Eingreifen ist wichtig, um das Outcome zu verbessern. Zwischen Tag 28 und Tag 90 sind mindestens wöchentliche Kontrollen hinsichtlich Zytopenien, Hypogammaglobulinämie, Infektionen sowie residuellen Organtoxizitäten empfohlen. Nach Tag 90 sollte das Monitoring in Abhängigkeit des klinischen Status erfolgen. Zudem ist ein Langzeit-Follow-up von 15 Jahren angezeigt. Hier geht es primär um späte immunmedierte Ereignisse sowie nachfolgende maligne Erkrankungen. Aufgrund des Risikos für Sekundärmalignomen wird den Patienten ein regelmäßiges Hautscreening sowie der Gebrauch von Sonnenschutz angeraten. Zudem sind bei Patienten nach CAR-T-Zelltherapie häufigere Vorsorgeuntersuchungen im Vergleich zur Normalbevölkerung empfohlen.

LITERATUR: (1) Sermer D et al., Blood Advances 2020; 4(19):4669–78 (2) Abramson JS et al., Lancet 2020; 396(10254):839–52 (3) Jacobson CA et al., EBMT 2021, Oral #19–2 (4) Jäger U et al., ASH 2021; Abstract#1194 (5) Riedell PA et al., TCT 2020; Oral #52 (6) Cahill KE et al., Leukemia & Lymphoma 2020; 61(4):799–807 (7) Zhang J et al., Adv Ther 2020; 37(7):3040–58 (8) Vercellino L et al., Blood Advances 2020; 4(22):5607–15 (9) Kuhn A et al., Blood 2019; 134(Supplement_1):767 (10) Neelapu SS et al., ASH 2021; Presentation #405 (11) Wang ML et al., N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507–16 (12) Howler NH et al., ASH 2021; Abstract #1149 (13) Jacobson C et al., ASH 2020; Abstract #700 (14) Demel I et al., Br J Haematol 2020 Nov 20;bjh.17235 (15) Wudhikarn K et al., Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020; 2020(1):272–9 (16) Yu B et al., J Hematol Oncol 2020; 13(1):125 (17) Munshi NC et al., N Engl J Med 2021; 384(8):705–16 (18) Madduri D et al., ASH 2020; Abstract #177 (19) Greinix HT et al., memo 2020; 13(1):27–31 (20) Pfeiffer H et al., Transfusion 2018; 58(9):2175–83 (21) Cappell KM et al., J Clin Oncol 2020; 38(32):3805–15 (22) Cordeiro A et al., Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26(1):26–33 (23) Ragoonanan D et al., Nat Rev Clin Oncol 2021; <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00497-x> (24) Mostafa Kamel Y., Cancers 2021; 13(4):853 (25) Schubert M-L et al., Ann Oncol 2021; 32(1):34–48 (26) Ruark J et al., Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26(1):34–43 (27) Nagle SJ et al., Am J Hematol 2021; 96(4):455–61 (28) Fried S et al., Bone Marrow Transplant 2019; 54(10):1643–50 (29) Hill JA et al., Blood Rev 2019; 38:100596 (30) Gudiol C et al., Lancet Haematol 2021; 8(3):e216–28 (31) Los-Arcos I et al., Infection 2021; 49(2):215–31 (32) Maus MV et al., J Immunother Cancer 2020; 8(2): e001511

CAR-T-Zell-Zentren in Österreich

St. Anna Kinderspital, Wien

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Holter, CAR-T-Verantwortlicher: OA Priv.-Doz. Dr. Andishe Attarbaschi

- Teilnahme an der ELIANA-Studie: Tisa-cel bei Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierender/refraktärer (r/r) akuter lymphatischer Leukämie (ALL)
- Bei den bislang mit CAR-T-Therapie behandelten Patienten (n = 14) wurden gute Response-Raten erzielt und bei einigen auch dauerhafte Remissionen induziert.
- Teilnahme an der BIANCA-Studie: Tisa-cel bei pädiatrischen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)
- Entwicklung einer detaillierten SOP zum Einsatz der CAR-T-Zelltherapie außerhalb von klinischen Studien, inklusive Empfehlungen zum Bridging

Medizinische Universität Graz

Klinische Abteilung für Hämatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin: Univ.-Prof. Dr. Hildegard Greinix

- Langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation (STZ) (allogen verwandte und unverwandte Spender; haploidente Spender)
- Ausgezeichnete Studieninfrastruktur für sämtliche Studienphasen
- Genehmigung gemäß §75 Gentechnikgesetz für die Arbeit mit genetisch veränderten Organismen

CAR-T-Zell-Zentrum

- Klinische Abteilung für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin (P. Schlenke)
- Klinische Abteilung für Hämatologie (H. Greinix)
- Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie (W. Schwinger)
- Qualifizierung für die Anwendung der beiden zugelassenen Produkte (Axi-cel, Tisa-cel) sowie für MB-CART2019.1; die Zertifizierung für KTE-X19, Liso-cel und Cilta-cel ist fast abgeschlossen
- In Planung: duale CAR-T-Zellen (MB-CART2019.1) als Zweitlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL
- Weiterführende Forschungsaktivitäten: u. a. Neurotoxizität der CAR-T-Zelltherapie (Beurteilung von Neurofilamenten im Serum)

Tirol Kliniken – Medizinische Universität Innsbruck

Universitätsklinik für Innere Medizin V (Schwerpunkt: Hämatologie und Internistische Onkologie): Univ.-Prof. Dr. Dominik Wolf (Präsentation: OA Dr. Jakob D. Rudzki)

- Maximalversorgungszentrum interdisziplinärer Krebsmedizin mit dem Comprehensive Cancer Center Innsbruck (CCCI)
- Schwerpunkte: Hämatologie (komplettes Spektrum), Onkologie (thorakale Onkologie, GI-Onkologie, Sarkome, HNO-Tumoren), Hämostaseologie

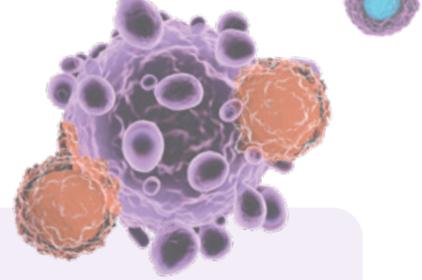
CAR-T-Zentrumsaktivität

- Fixe „Drehscheibe“ für Vorstellung von Patienten aus Zuweiserzentren (Tumorboard einmal wöchentlich) und Beratung in Therapieentscheidungen, Evaluation für Transplantation (autolog und allogen) sowie für CAR-T-Zelltherapie, Teilnahme an innovativen Studienprotokollen
- Zertifiziertes Zentrum für die Anwendung der zugelassenen Produkte (Axi-cel, Tisa-cel) im kommerziellen Setting und im Rahmen von Studien; finale Schritte zur Zertifizierung der kommerziellen Anwendung von KTX-19, Liso-cel und Cilta-cel
- Weiterführende Projekte: u. a. bispezifische CAR-T-Zellen bei NHL-Patienten, Adapter-CAR-T-Zellen bei akuter myeloischer Leukämie, Etablierung einer „Point of care“-Produktion von CAR-T-Zellen, duales Targeting bei primären ZNS-Lymphomen, Charakterisierung des Tumor-Microenvironments

Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern/Elisabethinen

Interne I: Medizinische Onkologie und Hämatologie: Univ.-Prof. Dr. Andreas Petzer (Präsentation: OA Dr. Veronika Buxhofer-Ausch)

- Größtes Transplantationszentrum in Österreich: seit 1992 bereits knapp 1.500 Transplantationen durchgeführt (autolog und allogen; viel Erfahrung mit haploidenten Transplantationen)
- Qualifizierung zur Anwendung beider zugelassenen Produkte (Tisa-cel, Axi-cel)
- Bislang wurden vier Patienten im kommerziellen Setting mit CAR-T-Zellen therapiert und ein Patient mit follikulärem Lymphom im Rahmen der ELARA-Studie.



Medizinische Universitätsklinik Salzburg

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Salzburg, und Salzburg Cancer Research Institute: Univ.-Prof. Dr. Richard Greil

- Versorgung des gesamten onkologischen und hämatologischen Spektrums
- Seit 2004 über 12.000 Patienten im Rahmen klinischer Studienprogramme behandelt
- Zum Salzburg Cancer Research Institute (SCRI) gehören die Forschungseinrichtungen LIMCR (Labor für Immunologische und Molekularische Krebsforschung für Leukämieerkrankungen) und CCCIT (Center for Clinical Cancer and Immunology Trials für hämatologische und onkologische Erkrankungen).

CAR-T-Zentrumsaktivitäten

- Zertifiziertes Zentrum für die Anwendung der zugelassenen Produkte (Axi-cel, Tisa-cel) sowie weiterer CAR-T-Produkte im Rahmen klinischer Studien; kurz vor Abschluss des Zertifizierungsprozesses für KTE-19
- Teilnahme an der BELINDA-Studie: Phase-III-Studie mit CAR-T-Zellen (Tisa-cel) als Zweitlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit aggressiven r/r NHL
- 27.07.2019: Randomisierung des 1. Patienten der BELINDA-Studie in Europa; bis 12/2020 insgesamt 7 Patienten randomisiert
- Weiterführende Projekte: u. a. Etablierung einer Biobank für CAR-T-Patienten, Korrelation des Mikrobioms mit klinischem Outcome, Evaluierung neuer Produkte (CD19/CD20 bispezifische CAR-T-Zellen), Studien zur Steigerung der CAR-T-Zellaktivität durch Substanzkombinationen, Evaluierung der CAR-T-Expansionskinetik/Persistenz/Erschöpfung

Medizinische Universität Wien/Allgemeines Krankenhaus (AKH)

Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger
(Präsentation: Priv.-Doz. DDr. Philipp Wohlfarth)

- Klinische Abteilung für Hämatologie: Tumorboard, Vorbereitung, Nachsorge
- Universitätsklinik für Transfusionsmedizin: Apherese, Shipping und Rückübernahme
- Einrichtung für Stammzelltransplantation (KMT): Verabreichung, stationäre Observanz
- Einrichtung für Intensivmedizin (ICU 13i2)
- Internationale Akkreditierung der Transfusionsmedizin und der Stammzelltransplantation nach JACIE
- Qualifizierung zur Anwendung beider zugelassenen Produkte (Tisa-cel, Axi-cel); kurz vor Abschluss des Zertifizierungsprozesses für KTE-19
- Erster Patient am 28.04.2016 infundiert (JULIET)
- Bislang 35 Patienten mit aggressiven B-NHL in Studien (n=26) oder in der Routine (n=9) mit Anti-CD19-CAR-T-Therapie behandelt
- Klinische Studien: aggressive B-NHL (TRANSCEND World [1st line], BELINDA [2nd line], PORTIA [3rd line], YTB323 [3rd line]); Rapid-CAR YTB323 bei CLL und ALL; r/r follikuläres Lymphom (FOL001); r/r Myelom (CARTITUDE-4)
- Weitere Forschungsprojekte: u. a. epigenetische Regulation vor CAR-T-Zellen, T-Zell-Immunphänotypisierung während der CAR-T-Therapie, CAR-Signalling, Analyse des intestinalen Mikrobioms während CAR-T-Therapie, intensivmedizinische Versorgung von Patienten nach CAR-T-Therapie (CARTAS)

FACHKURZINFORMATION: YESCARTA 0,4–2 x 10⁹ Zellen Infusionsdispersion. Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige antineoplastische Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel von YESCARTA enthält eine Dispersion von Anti CD19-CAR-T Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2 x 10⁶ CAR-positiven, lebensfähigen Anti CD19-T Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1 x 10⁶–2 x 10⁶ Zellen/kg), mit maximal 2 x 10⁸ Anti CD19-CAR-T Zellen. **Sonstige Bestandteile:** Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder Beutel YESCARTA enthält 300 mg Natrium. Cryosstor CS10, Natriumchlorid, Humanalbumin. **Anwendungsgebiete:** YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden. **Inhaber der Zulassung:** Kite Pharma EU B.V., Tufsteen, 2132 NT Hoofddorp, Niederlande. **Rezept- und apothekenpflichtig, NR. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Yescarta ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0)1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at AT-YES-0008

IMPRESSUM: Eine Publikation von MEDAhead, Gesellschaft für medizinische Information m.B.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDAhead, Redaktion: Alexandra Wunder, MSc. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen des Verfassers dar. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. 12293

ANMELDEFORMULAR BZGL. EVALUATION CAR T-THERAPIE

ANGABEN ZUM MELDENDEN ARZT:

Name des Arztes/Ärztin: Tel.Nr.:
 Abteilung/ Klinik:
 Fax.-Nummer (sehr wichtig für die Kontaktaufnahme bei Antwort):

ANGABEN ZUM PATIENTEN:

Name, Vorname:
 Geburtsdatum:

MEDIZINISCHE DATEN:

Diagnose: aktuelles Stadium:
 Lokalisation: Bulky disease: (Durchmesser: in cm)
 Erstdiagnose: Stadium:

Histologie:
 Immunhistologie:
 Zytogenetik:
 FISH:
 Infektserologie (HIV, HBV, HCV, Toxoplasmose, Lues):
 Lymphozytenwert absolut (G/l) LDH (U/l):

AKTUELLE DIAGNOSTIK:

Histologie / Rebiopsie (wenn vorhanden):
 Bildgebung (welche, Datum):
 Aktuelle Beschwerden (im Vordergrund liegend):

Therapiemaßnahmen im zeitl. Verlauf mit Best Response im Verlauf:

1L:	von:	bis:	Zyklen(n):	Response:	CR	PR	SD	PD
2L:	von:	bis:	Zyklen(n):	Response:	CR	PR	SD	PD
3L:	von:	bis:	Zyklen(n):	Response:	CR	PR	SD	PD
....:	von:	bis:	Zyklen(n):	Response:	CR	PR	SD	PD

Relevante Zusatzdiagnosen (Co-morbiditäten z.B. CKD Grad IIIA, IDDM II, KHK, COPD; Auto-immunerkrankungen therapiepflichtig?):

.....

Aktueller ECOG Performance Status: 0 1 2 3

ZNS-Manifestation / - Erkrankung:

Bildgebung übermittelt:

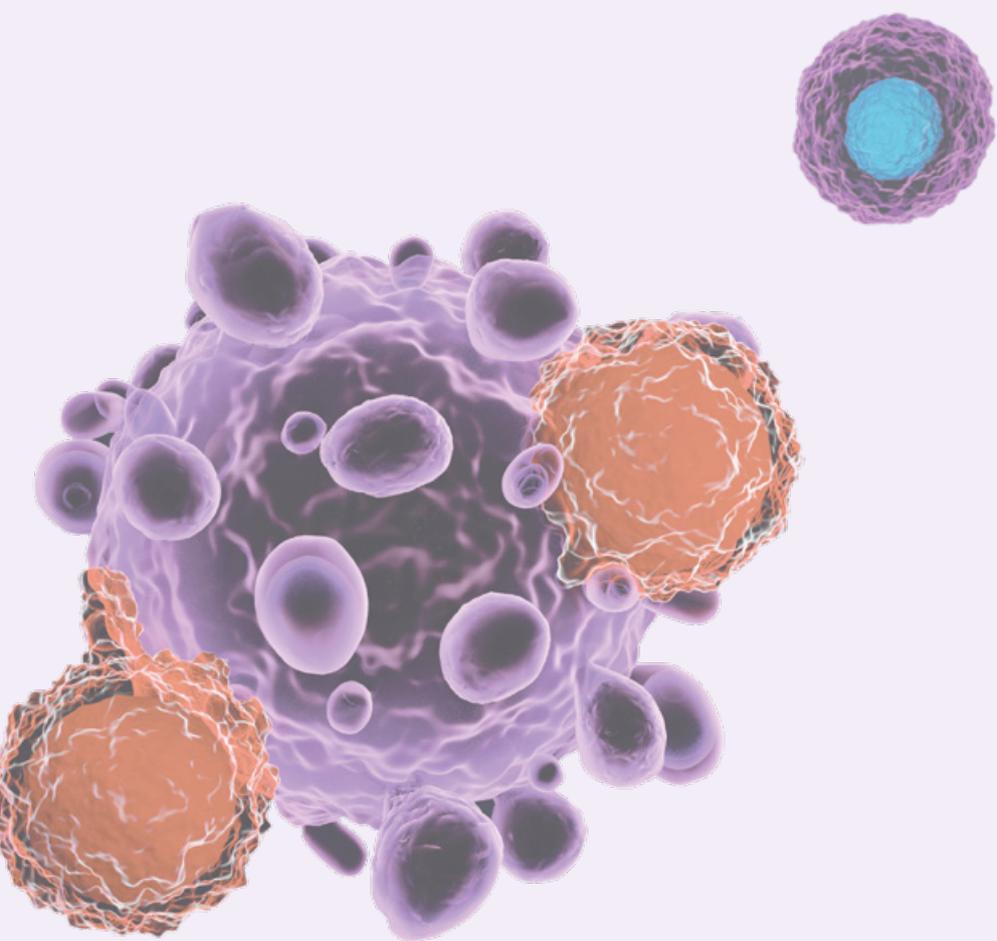
- Ja
- nein

HLA Typisierung des Pat. /d. Geschwister:

Fremdspendersuche:

kalkulierter HCT-CI Score:

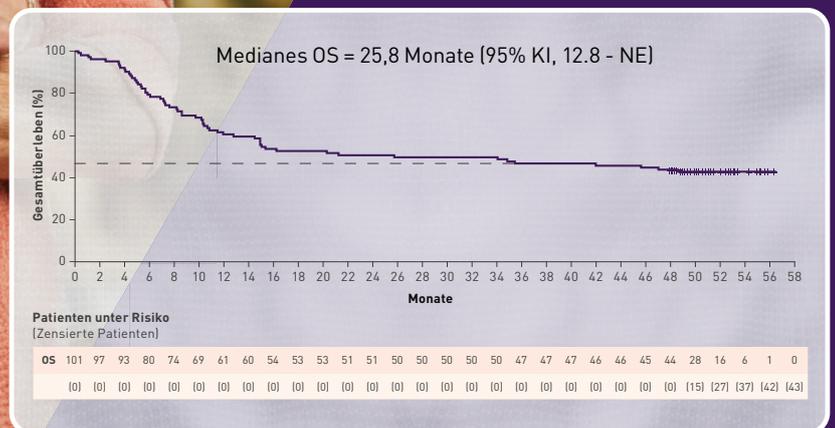
Tumorboard-Evaluation am 0 Positiv 0 Negativ



YESCARTA®: DIE EINZIGE ZUGELASSENE* CAR-T ZELLTHERAPIE MIT 4 JAHRESDATEN ZUM GESAMTÜBERLEBEN¹

44%
DER PATIENTEN
LEBEN
NACH 4 JAHREN¹

* für die Behandlung von erwachsenen
Patienten mit r/r DLBCL oder PMBCL²



YESCARTA®
(Axicabtagene-Ciloleucl) Infusions-
dispersion

¹ Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients With Refractory Large B Cell Lymphoma Treated With Axicabtagene Ciloleucl, ASH 2020, Poster #1187, abrufbar unter: <https://www.cart-academy.at/bibliothek/>

² Fachinformation YESCARTA®, Juni 2020

YESCARTA, the YESCARTA Logo, KITE KONNECT, the KITE KONNECT Logo, KITE, and the KITE Logo are registered trademarks of Kite, a Gilead company. GILEAD is a registered trademark of Gilead Sciences, Inc. © 2021 Kite Pharma, Inc.

AT-YES-0001, Erstellungsdatum März 2021
Fachkurzinformation siehe Seite 11

