

CAR-T-Zelltherapie

Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland

Präambel

Die Immuntherapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) eröffnet neue Perspektiven für eine gezielte Immuntherapie maligner Erkrankungen mit kurativem Potenzial. Wie jede neue Therapieform in der Onkologie trifft auch diese Substanzklasse auf hohe Erwartungen seitens der betroffenen Patienten, ihrer Angehörigen und der behandelnden Ärzte. Die besondere Herausforderung bei der CAR-T-Zelltherapie liegt in ihrer Komplexität. Vor der Anwendung müssen administrative und regulatorische Hürden überwunden sowie umfangreiche Schulungen des gesamten Teams auf allen Ebenen von der Indikationsstellung über die Gewinnung der autologen Lymphozyten, die Herstellung des CAR-T-Zellproduktes, die Retransfusion, das Management der Nebenwirkungen bis zur Nachsorge durchgeführt werden.

Unser Ziel ist, möglichst schnell allen bedürftigen Patienten den Zugang zu CAR-T-Zellen zu ermöglichen, gleichzeitig ein Höchstmaß an Sicherheit zu gewährleisten. Dazu wurde für die Einführungsphase ein Kriterienkatalog erarbeitet. Er enthält Vorschläge für

- Strukturkriterien
- Indikationskriterien

Der Kriterienkatalog basiert auf Vorschlägen von Experten (in alphabetischer Reihenfolge) aus DAG-KBT, DGHO, GKV-SV, GPOH, KCO, MDK** u.a. Er wurde im Anschluss an einen Workshop der DGHO vom 2. Juli 2018 in Berlin erarbeitet, an dem u. a. Vertreter der medizinischen Wissenschaft, der regulatorischen Behörden, der Kostenträger, der Krankenhäuser und der pharmazeutischen Industrie teilgenommen haben. Basis dieser Vorschläge sind auch die ersten Erfahrungen in der Anwendung von CAR-T-Zellen in Deutschland.

Erfahrungen sollen zunächst an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen gewonnen und regelmäßig ausgewertet werden. Diese Auswertungen sind Basis von Anpassungen des Kriterienkatalogs und Voraussetzung für die stufenweise Erweiterung der Zahl qualifizierter Zentren.

Inhalt	Seite
Strukturkriterien	2
1. Einleitung	2
2. CAR-T-Zellzentrum	3
1. Strukturkriterien, fachlich	3
2. Strukturkriterien, weitere	4
3. Personalkriterien	4
4. Prozesskriterien	5
3. Referenzen	7
Indikationskriterien	8
1. Axicabtagen-Ciloleucel	8
2. Tisagenlecleucel	10

Strukturkriterien

1. Einleitung

Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der Immuntherapie von Krebspatienten. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen des Patienten*. Die Zellen des Patienten (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors mithilfe eines retroviralen Vektors transduziert und nach entsprechender Vorbereitung dem Patienten retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patienten erkennen und abtöten. Diese neue Technologie stellt eine weitere Form der zellulären Immuntherapie dar und hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [1].

Die ersten beiden kommerziellen CAR-T-Zellprodukte enthalten chimäre Antigen-Rezeptoren gegen CD19, ein Oberflächenmolekül von B-Lymphozyten, und wurden im August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen: Tisagenlecleucel (Kymriah®) für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) der B-Zellreihe und für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®) für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und für Patienten mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), jeweils beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach Standardtherapien. Basis der Zulassungen waren Phase-II-Studien. Die Ergebnisse der in die Studien aufgenommenen und der behandelten Patienten wurden in Peer-Review-Journals publiziert und im European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) zusammengefasst [2, 3].

Die Nebenwirkungen der beiden bisher zugelassenen Präparate sind individuell unterschiedlich. Sie können dramatisch und sogar tödlich sein. Das Spektrum der Nebenwirkungen ist jeweils Präparate-spezifisch, einzelne Nebenwirkungen treten auch bei anderen Formen der Immuntherapie auf. Am häufigsten ist ein „Cytokine-Release-Syndrom“ (CRS). Der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen. Die zweithäufigste Nebenwirkung ist neurologisch und wird als CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome (CRES) bezeichnet. Auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus. Weitere Nebenwirkungen sind u. a. Fieber, Neutropenie und Anämie. Erste Erfahrungen aus Phase-I-Studien mit CAR-T-Zellen gegen andere Antigene als CD19 und bei anderen Malignomen deuten darauf hin, dass die jeweiligen Nebenwirkungen produkt- und möglicherweise krankheitsspezifisch ausgeprägt sind.

Kymriah® und Yescarta® werden in Deutschland im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem AMNOG bewertet werden. Die von den pharmazeutischen Unternehmen aktuell geforderten Preise für beide Präparate liegen derzeit über 320.000 €.

Ziel dieses Papiers ist die Beschreibung von Voraussetzungen für eine qualitätsgesicherte Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland. Dazu müssen unterschiedliche Kompetenzen gebündelt werden:

1. Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit
2. Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen
3. Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen

Wir schlagen vor, die CAR-T-Zelltherapie zunächst nur an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen durchzuführen. Dies ist ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollen CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle oben skizzierten und unten detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein müssen.

Nachfolgend werden Kriterien für eine qualitätsgesicherte Anwendung von CAR-T-Zelltherapien aufgeführt. Eine fortlaufende jährliche bzw. anlassbezogene Überprüfung und Aktualisierung des Kriterienkatalogs ist vorgesehen.

Der Kriterienkatalog bezieht sich auf die Anwendung der derzeit zugelassenen CAR-T-Zell Arzneimitteln in ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet. In den Anhängen sind die Indikationskriterien für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Anhang A) und für Tisagenlecleucel (Kymriah®, Anhang B) tabellarisch zusammengefasst, einschl. Empfehlungen zur Definition von Therapierefraktärität im deutschen Versorgungskontext.

Die Vorgaben der Zulassungsbehörde sind zu beachten. Insbesondere müssen die Qualitätsanforderungen (einschließlich der Qualifizierung), die im Rahmen der Zulassung jeweils gefordert werden, erfüllt sein.

Sollte im Einzelfall eine rezepturmäßige Herstellung der CAR-T Zell-Therapien eingesetzt werden, muss eine Herstellungserlaubnis vorhanden sein. Für die Anwendung gelten die gleichen Strukturkriterien wie für die zugelassenen Produkte.

2. CAR-T-Zellzentrum

Für die Durchführung dieser innovativen Therapie werden CAR-T-Zellzentren etabliert. Diese müssen die unten aufgeführten Struktur-, Personal- und Prozesskriterien erfüllen. Verantwortlich für Koordination und Durchführung sind die ärztliche Leitung und ihre Stellvertretung. Die Besetzung dieser Positionen wird innerhalb der Institutionen geregelt. Die Therapie mit CAR-T-Zellen innerhalb der Zentren erfordert eine verbindlich geregelte, inter- und multiprofessionelle Kooperation.

2.1. Strukturkriterien, fachlich

2.1.1. Umfangreiche Erfahrungen in der Behandlung der jeweiligen malignen Grundkrankheit

- Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch Behandlung von ≥ 50 Fällen mit dieser Diagnose (C83.2 oder C85.1 nach ICD-10-GM-2018) in der behandelnden Klinik innerhalb von 3 Jahren, und Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe
- Bei akuter lymphatischer Leukämie der B-Zellreihe der Erwachsenen dokumentiert durch Behandlung von ≥ 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Institution innerhalb von 3 Jahren und Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studiengruppe
- Bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren mit aggressiven B-Zell-Lymphomen oder Akuter Lymphatischer Leukämie der B-Zellreihe: Erfüllung der Anforderungen der Vereinbarung zur Kinderonkologie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

2.1.2. Umfangreiche Erfahrungen in der Zelltherapie

- Bei Erwachsenen als Surrogatparameter für Erfahrungen in der Zelltherapie dokumentiert durch Meldung von ≥ 120 allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen/European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.
- Bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren als Surrogatparameter für Erfahrungen in der Zelltherapie dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

2.1.3. Umfangreiche Erfahrungen in der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit hämatologischer bzw. onkologischer Grundkrankheit

dokumentiert durch räumliche Nachbarschaft zur Intensivstation im selben Gebäudekomplex und durch die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschl. Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und durch spezifische SOPs zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschl. des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und durch verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

2.2. Strukturkriterien, weitere

2.2.1. Hygiene

Die Immunsuppression bei der CAR-T-Zell-Therapie besteht in einer Lymphozytendepletion mit Arzneimitteln, die auch im Rahmen anderer Therapieverfahren bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen oder akuten Leukämien eingesetzt werden. Die Richtlinien des Robert-Koch-Instituts (RKI) sind zu beachten. Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten der Risikogruppen 2 oder 3 ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

2.2.2. Apotheke

Die zuständige Apotheke muss in das CAR-T-Zellzentrum durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

2.2.3. Abfälle

Für nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsprechend der Fachinformation des eingesetzten Präparates zu beachten. Alle Materialien, die mit einem CAR-T-Zell-Produkt in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), sind gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit als potenziell infektiöse Abfallmaterialien zu handhaben und zu beseitigen.

2.2.4. Ambulante Betreuung

Zur ambulanten Betreuung, Nachbetreuung bzw. Nachsorge muss eine Ärztin/ein Arzt (gemäß Abschnitt 2.3.3.) aus dem CAR-T-Zellzentrum jederzeit zur Verfügung stehen. Eine Versorgung in spezifischen Räumlichkeiten ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine Versorgung in solchen Räumlichkeiten, wie sie für die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten z. B. nach allogener Stammzelltransplantation vorgesehen ist, jederzeit möglich ist. Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

2.3. Personalkriterien

2.3.1. Training und Erfahrung

Ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärztenschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

2.3.2. Qualitätsmanagement

Spezifikation und kontinuierliche Qualifikation von Personal mit spezifischer Fachverantwortung im Bereich Qualitätssicherung, Management komplexer klinischer Programme, GCP-Umsetzung und Pharmakovigilanz, Applikation und Überwachung zell- und genbasierter Therapien und onkologischer Pflege.

2.3.3. Individuelle fachliche Voraussetzungen

Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit CAR-T-Zellen ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und

Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Einheit verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den o. g. Strukturkriterien (siehe Abschnitt 2. 1.) durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren müssen die für die Behandlungen mit CAR-T-Zellen ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung Ärztinnen und Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.

Eine ärztliche Betreuung auf Facharztniveau (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit SP Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung und ambulante Nachsorge der Patienten mit CAR-T-Zell-Behandlungen verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

Bei Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch eine/n Ärztin / Arzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Patienten im Alter bis zu 17 Jahren durch eine/n Ärztin / Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird, die/der über eigene Erfahrung in Behandlungen mit CAR-T-Zellen verfügt. Mit ihr/ihm ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.

Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport des Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge:

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am zentrumsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Für die Pflege sind folgende Qualifikationen erforderlich:

- Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten mit CAR-T-Zellen sind Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Weiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, und haben an der zentrumsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit CAR-T-Zellen teilgenommen hat.
- Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der zentrumsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit CAR-T-Zellen teilgenommen hat.

2.4. Prozesskriterien

2.4.1. Geräte

Eine Spezifikation und Qualifikation aller Prozesse, Geräte und Materialien zur Entnahme, Kennzeichnung, und Lagerung von Ausgangszellen und genetisch veränderten Zellen muss vorhanden sein. Falls nicht arzneimittelrechtlich zugelassene CAR-T-Zellen eingesetzt werden, muss eine Herstellungserlaubnis vorhanden sein.

2.4.2. SOPs und klinische Studien

Festlegung, Schulung und Dokumentation der klinischen Standardabläufe sowie die Erfassung und Meldung von unerwünschten Ereignissen (UAW).

Zu den in entsprechenden SOPs festzulegenden klinischen Standardabläufen gehören insbesondere die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS und CRES sowie der Ablauf zur Verlegung des Patienten auf Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen etc.

Sofern klinische Studien durchgeführt werden, ist den Patienten die Teilnahme an diesen Studien zu empfehlen.

2.4.3. Qualifizierungsmasterplan

Vorhandensein und kontinuierliche Revision eines risikobasierten Qualifizierungsmasterplans, der auf der Basis regulatorischer Vorgaben und des aktuellen Wissensstandes alle zentralen Aspekte der Anwendung von CAR-T-Zellen umfasst, sind nachzuweisen.

2.4.4. Qualitätssicherung

Teilnahme an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren), die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

2.4.5. Tumorboard

Die Indikation für eine CAR-T-Zell-Therapie bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärztinnen und Ärzten mit diesen Qualifikationen teilnehmen

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie

Bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren nehmen anstelle der Internistinnen und Internisten Ärztinnen und Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.

Datum, Teilnehmern und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

2.4.6. Register

2.4.6.1. Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der EMA an die pharmazeutischen Unternehmer. Die Zentren müssen die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Die Dokumentation erfolgt im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien

- UAW
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

2.4.6.2. Auswertung

Die an der Erstellung dieses Kriterienkatalogs Beteiligten sind sich einig, dass ein Zugang von regulatorischen Behörden wie dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), von Organen der Selbstverwaltung wie dem G-BA und deren Trägern, von unabhängigen Institutionen wie den zuständigen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften u. a. jederzeit möglich und vertraglich mit dem Register geregelt sein muss. Im Rahmen dieser Vereinbarungen kann auch die Dokumentation zusätzlicher Daten geregelt werden.

Zusätzlich sollten Schnittstellen zu indikationsbezogenen, nationalen Registern wie dem Register der GMALL, der GLA oder der GPOH geschaffen werden unter Berücksichtigung aller nationalen und internationalen Vorgaben des Datenschutzes.

3. Referenzen

1. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
2. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kymriah>
3. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/yescarta>

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

** Abkürzungen: AMNOG – Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, CAR-T-Zellen - Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen, DAG-KBT – Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DRST - Deutsches Register für Stammzelltransplantation, EBMT - European Society for Blood and Marrow Transplantation, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV-SV – Spitzenverband Bund der Krankenkassen, GPOH – Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, KCO – Kompetenz-Centrum Onkologie, MDK – Medizinischer Dienst der Kassenversicherungen, PEI – Paul-Ehrlich-Institut, RKI – Robert-Koch-Institut, UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkung;

Indikationskriterien

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Indikation – B-Zell-Lymphom

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	B-Zell-Lymphom, ohne ZNS¹ Beteiligung	<ul style="list-style-type: none"> - Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom <u>oder</u> - transformiertes folliculäres Lymphom <u>oder</u> - primär mediastinales B-Zell-Lymphom
	Refraktärität	<ul style="list-style-type: none"> - Progressive Disease nach 2 Zyklen oder Stable Disease nach 4 Zyklen einer R-CHOP1-artigen Standard-Primärtherapie² <u>und</u> kein Ansprechen⁴ (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie³ <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erstes oder folgendes Rezidiv <u>ohne</u> Ansprechen⁴ (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie³
	Option der allogenen SZT¹ geprüft	<p><u>Krankheitsbezogene Kriterien für eine allogene SZT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SD oder PR nach 2 Therapielinien bzw. nach Standard-Salvage-Therapie im Rezidiv - Rezidiv nach autologer SZT und Erreichen einer CR/PR/SD unter Salvage-Therapie
	keine limitierende(n) Kontraindikation(en)	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili < 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht < 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Blutbild: Neutrophile ≥ 1.000/μl, Thrombozyten ≥ 50.000/μl</p> <p>Herz: LVEF > 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O₂-Sättigung > 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; Keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

¹ Abkürzungen:	R-CHOP – Chemoimmuntherapie; SZT – Stammzelltransplantation; ZNS – Zentrales Nervensystem;
² Standard-Primärtherapie	R-CHOP, R-CHOEP, R-ACVBP, EPOCH-R
³ Standard-Salvage-Therapie	R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-ASHAP, R-ESHAP, B-ALL/B-NHL- Protokoll oder vergleichbare Chemoimmuntherapie mit oder ohne nachfolgende Hochdosistherapie
⁴ Response-Beurteilung	CT-Basis (PET/CT – Basis)

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Indikation: B-Zell-Lymphom

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	B-Zell-Lymphom, ohne ZNS¹ Beteiligung	<ul style="list-style-type: none"> - Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom <u>oder</u> - transformiertes follikuläres Lymphom
	Refraktärität	<ul style="list-style-type: none"> - Progressive Disease nach 2 Zyklen oder Stable Disease nach 4 Zyklen einer R-CHOP¹-artigen Standard-Primärtherapie² <u>und</u> kein Ansprechen⁴ (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie³ <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erstes oder folgendes Rezidiv <u>ohne</u> Ansprechen⁴ (keine komplette oder partielle Remission) auf 2 Zyklen einer Standard-Salvage-Therapie³
	Option der allogenen SZT¹ geprüft	<p><u>Krankheitsbezogene Kriterien für eine allogene SZT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SD oder PR nach 2 Therapielinien bzw. nach Standard-Salvage-Therapie im Rezidiv - Rezidiv nach autologer SZT und Erreichen einer CR/PR/SD unter Salvage-Therapie
	keine limitierende(n) Kontraindikation(en)	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili < 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht < 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Blutbild: Neutrophile ≥ 1.000/µl, Thrombozyten ≥ 50.000/µl</p> <p>Herz: LVEF > 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O₂-Sättigung > 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

¹ Abkürzungen:	R-CHOP – Chemoimmuntherapie; SZT – Stammzelltransplantation; ZNS – Zentrales Nervensystem;
² Standard-Primärtherapie	R-CHOP, R-CHOEP, R-ACVBP, EPOCH-R
³ Standard-Salvage-Therapie	R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-ASHAP, R-ESHAP, B-ALL/B-NHL- Protokoll oder vergleichbare Chemoimmuntherapie mit oder ohne nachfolgende Hochdosistherapie
⁴ Response-Beurteilung	CT-Basis (PET/CT – Basis)

Indikation: B-Vorläufer-ALL (Erwachsene)

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	B-Vorläufer-ALL	CD19 positiv
	Alter	≥18 ≤ 25 Jahre
	Refraktärität / Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> - Frührezidiv unter der intensiven Therapie bzw. innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose <u>und</u> Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin* <u>oder</u> - Primär refraktärer Verlauf d.h. kein Erreichen einer hämatologischen CR nach Standardinduktion (Phase I und II) und mindestens einer Konsolidierung <u>und</u> Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin* <u>oder</u> - refraktäres Rezidiv d.h. jegliches Rezidiv, das auf eine Salvage-Therapie unter Einbeziehung von Immuntherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin nicht angesprochen hat* <u>oder</u> - Rezidiv nach allogener HSZT (mindestens 100 Tage nach Transplantation und ohne Anhalt für aktive GvHD und mindestens 30 Tage nach Absetzen immunsuppressiver Medikamente vor Leukapherese)
	Option der allogenen SZT¹ geprüft	- ggf. Prüfung der Option einer zweiten allogenen HSZT
	keine limitierende(n) Kontraindikation(en)	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili < 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht < 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Herz: LVEF > 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O₂-Sättigung > 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; Keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

Indikation – B-Vorläufer-ALL (Kinder und Jugendliche)

erfüllt	Kriterium	Erläuterung
	B-Vorläufer-ALL	CD19 positiv
	Alter	< 18 Jahre
	Refraktärität / Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> - Primär refraktärer Verlauf d.h. kein Erreichen einer hämatologischen CR* nach Standardinduktion, Konsolidierung und mindestens eines intensiven Salvage-Chemotherapieblocks und Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab** <u>oder</u> - refraktäres Rezidiv d.h. kein Erreichen einer CR*¹ nach Standardinduktion in der Rezidivtherapie, Konsolidierung und mindestens einer Salvage-Therapie, mit Therapieversagen auf Immuntherapie mit Blinatumomab*² <u>oder</u> - zytomorphologisches Rezidiv nach allogener HSZT (mindestens 100 Tage nach Transplantation und ohne Anhalt für aktive GvHD und mindestens 30 Tage nach Absetzen immunsuppressiver Medikamente vor Leukapherese).
	Option der allogenen SZT¹ geprüft	
	keine limitierende(n) Kontraindikation(en)	<p><u>Orientierende Parameter</u></p> <p>Leber: Bili < 2,0 mg/dl, bei bekanntem Meulengracht < 3,0 mg/dl; Transaminasen ≤ 2,5 - 5 x ULN</p> <p>Herz: LVEF > 40% bis 50% gemessen im Echo</p> <p>Lunge: keine oder nur Grad 1 Dyspnoe und O₂-Sättigung > 91% gemessen mit dem Pulsoxymeter</p> <p>Infektionen: keine unkontrollierte Infektion, keine aktive Hepatitis B oder C, keine HIV-Infektion</p> <p>Neurologie: keine ZNS-Radiatio in den letzten 4 Wochen, anamnestisch keine Krampfanfälle, keine zerebrale Ischämie oder Blutung, keine Demenz</p> <p>Nach allo SZT: keine aGvHD Grad 2-4 und keine extensive cGvHD, keine DLI in den letzten 2 Wochen; Keine T-Zell-Antikörper wie Alemtuzumab in den letzten 8 Wochen</p> <p>Schwangerschaft und Stillen sind ausgeschlossen</p>

* Definition der CR entsprechend Kriterien der Zulassungsstudie; dies kann von den Kriterien der gültigen Studienprotokolle der Studiengruppen der GPOH für Ersterkrankungen bzw. Rezidive abweichen

**vorbehaltlich der Zulassung und wenn keine Kontraindikation gegen Blinatumomab besteht.