

CAR-T-Zelltherapie

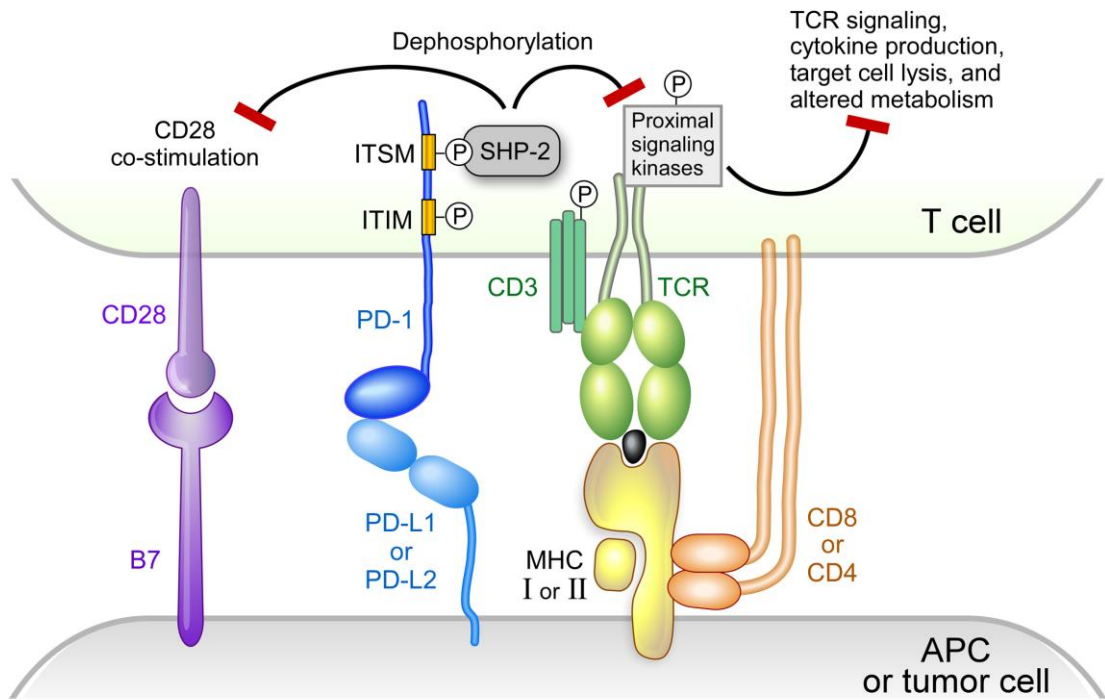
und die Maßnahmen zur Qualitätssicherung

am UK Göttingen

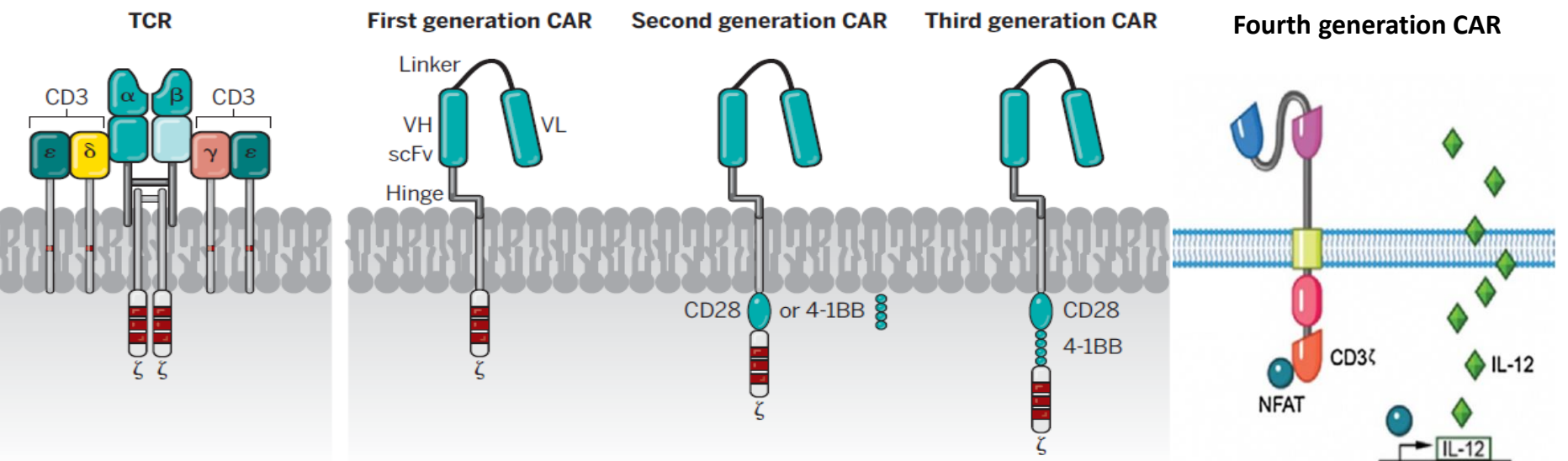
Oldenburg, 20.10.2024

Gerald Wulf

immunologische Synapse – T-Zell Aktivierung

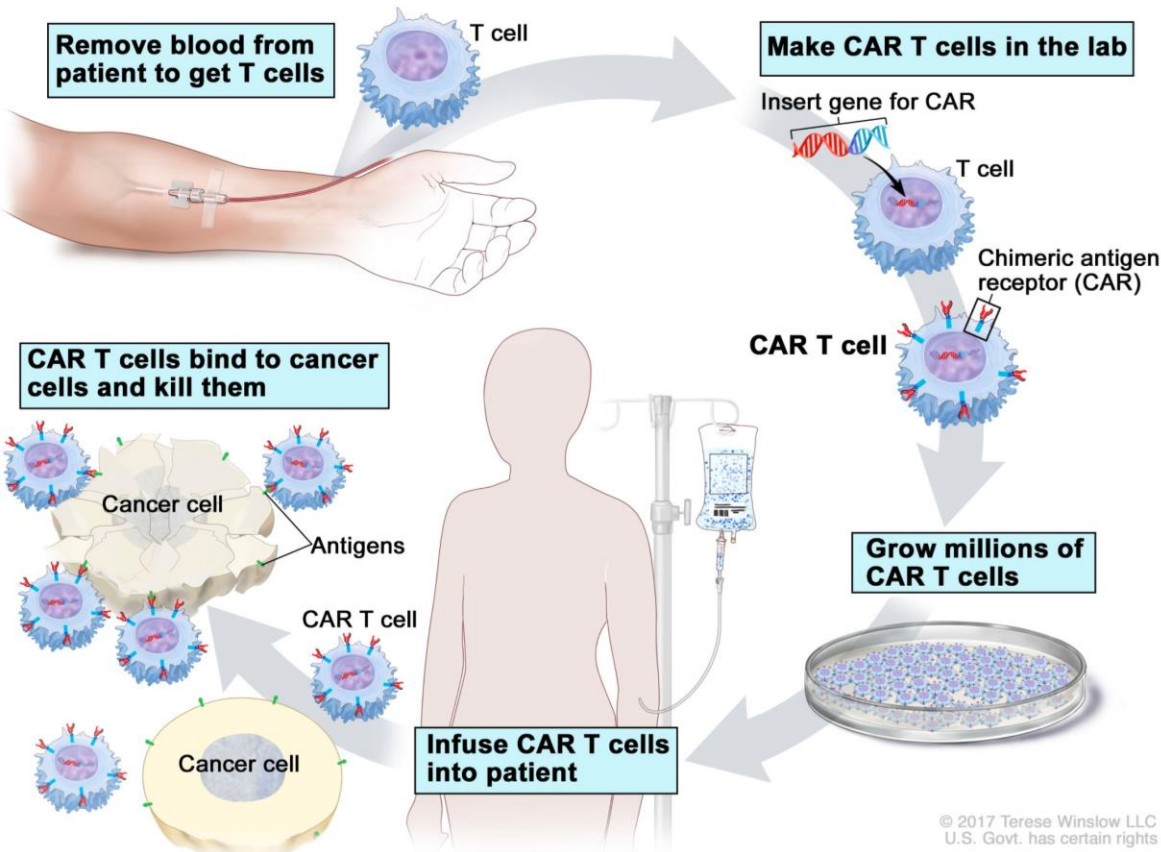


Modified from Baumeister *et al.* 2016
Annu. Rev. Immunol. 34:539-73



Modified from C June, *Science* 2018, AJ Smith, *J Cell Immunother* 2016

CAR T-Zell Therapie

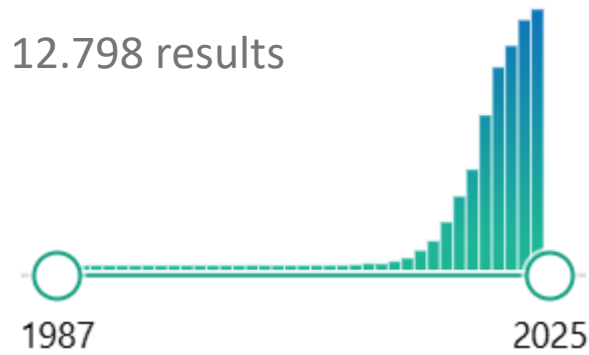


<https://nci-media.cancer.gov/pdq/media/images/774647.jpg>

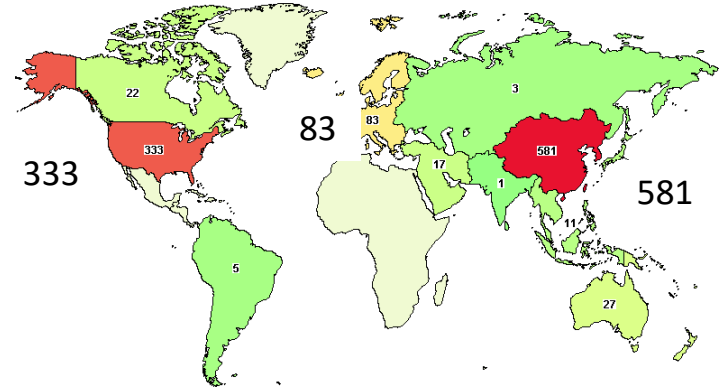
<https://emilywhiteheadfoundation.org/news/celebrating-11-years-cancer-free/>

Evolution der CAR-T Therapie

RESULTS BY YEAR

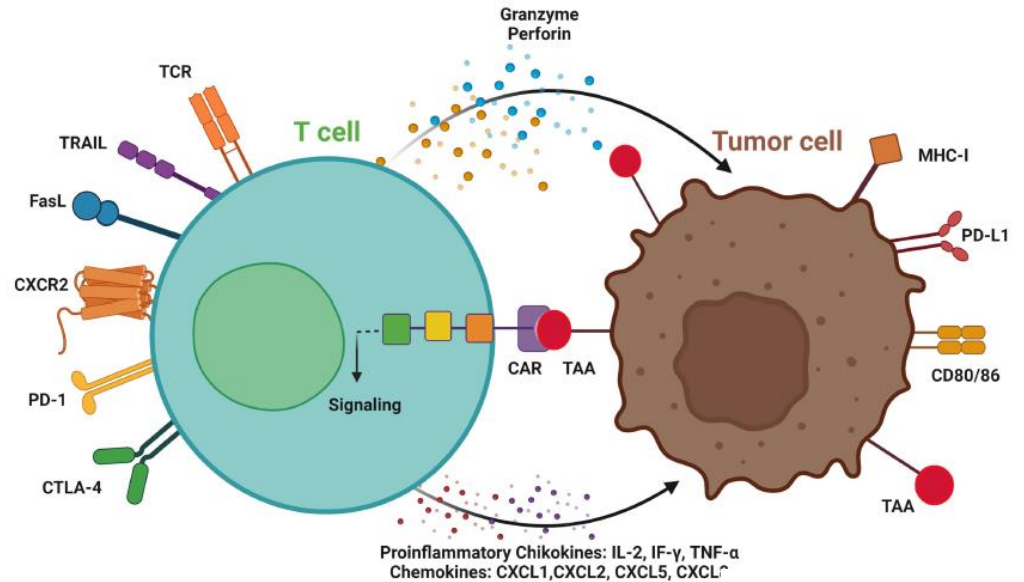
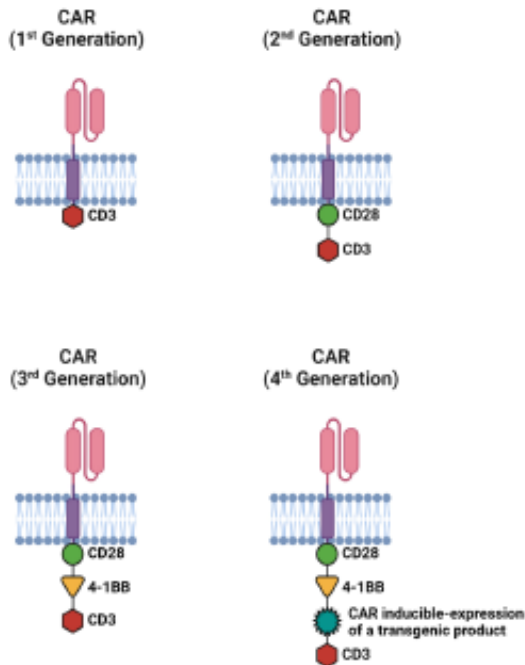


<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=CAR-T&sort=date> 17.11.2024



<https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?cond=CAR-T&map=> 21.11.2023

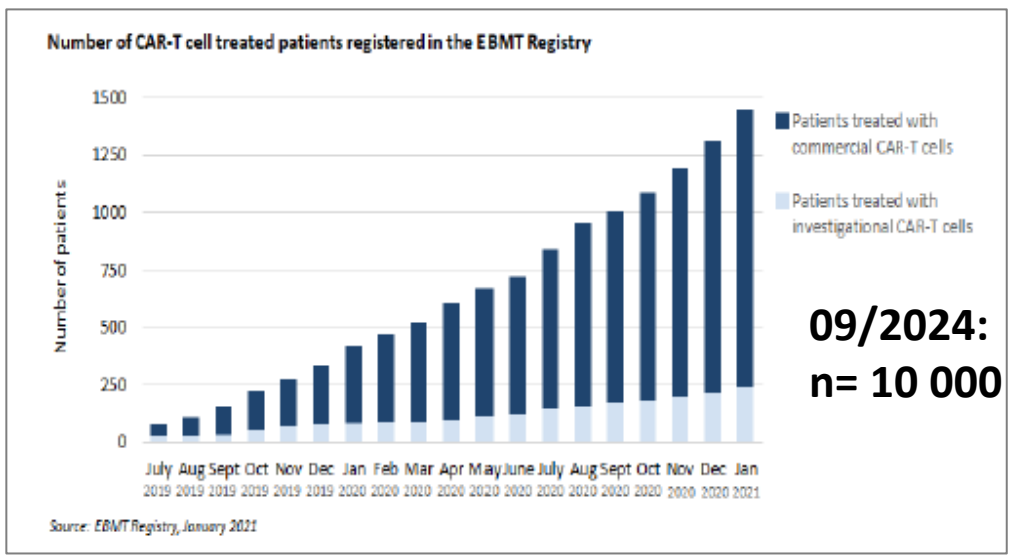
Generation of CAR-T cells



TYPE Review
PUBLISHED 22 July 2022
DOI 10.3389/fimmu.2022.925985



Source: EBMT Registry, January 2021



Kymriah (24)



Yescarta (24)



Tecartus (18)



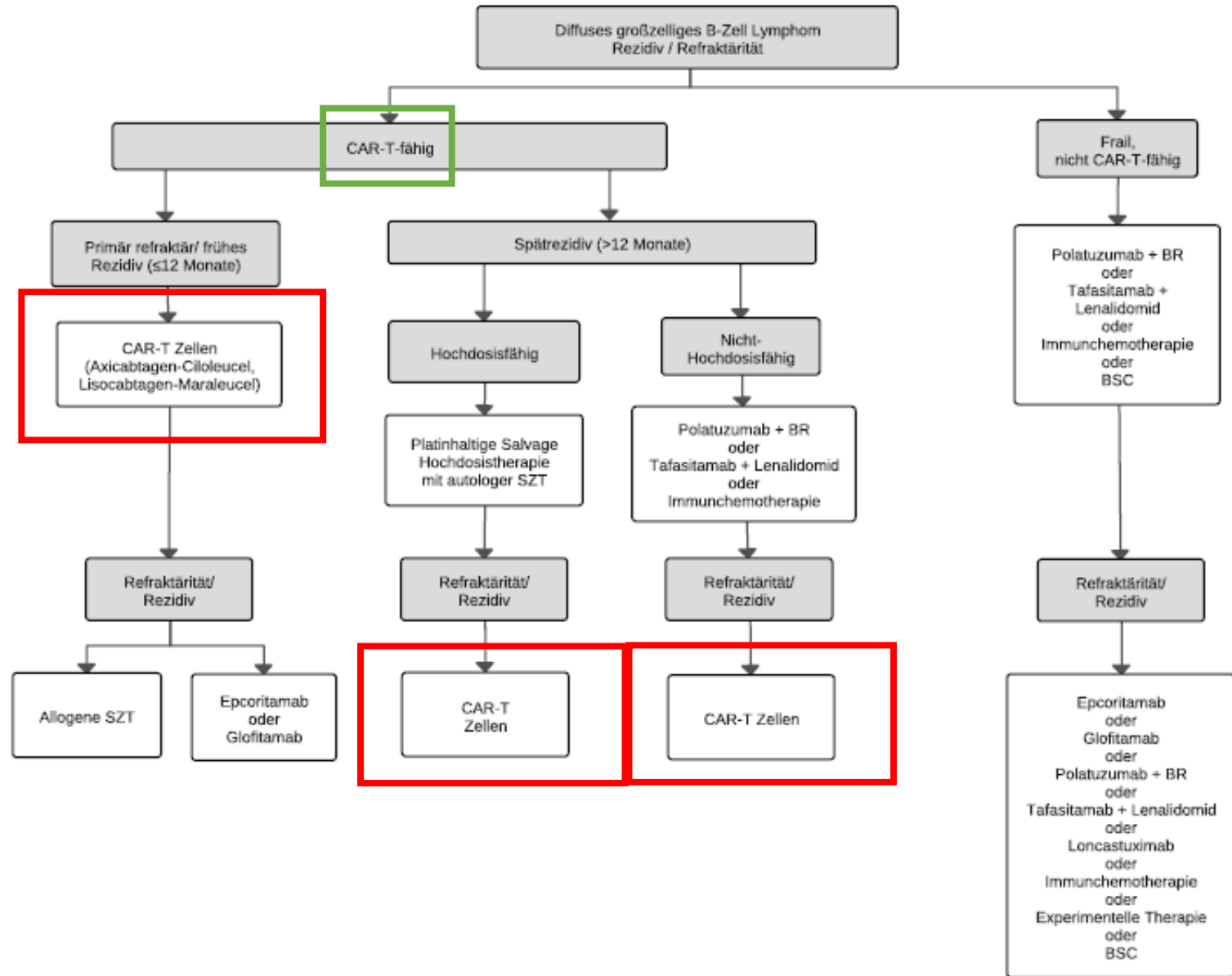
Breyanzi

Abecma

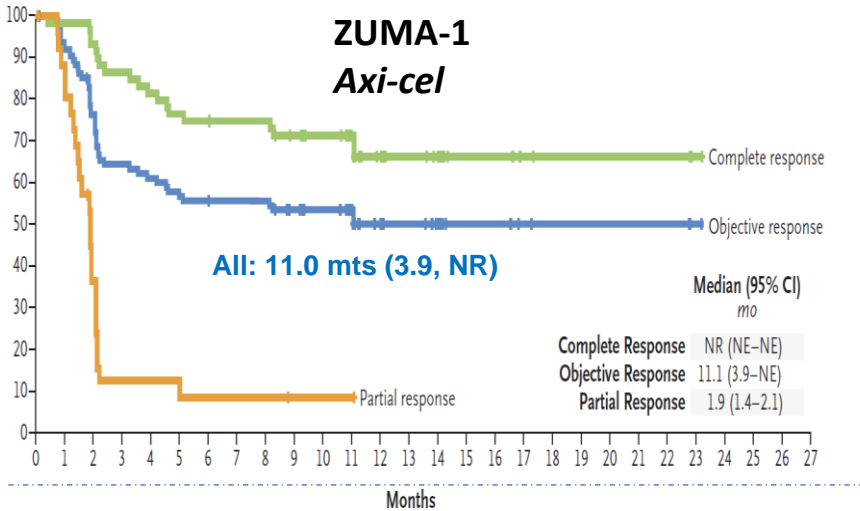
Carvykti

...

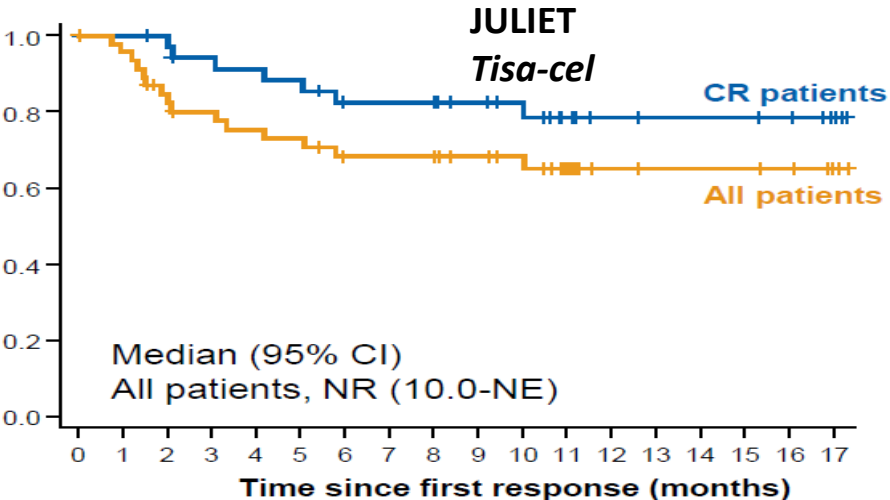
Algorithmus r/r LBCL 2024



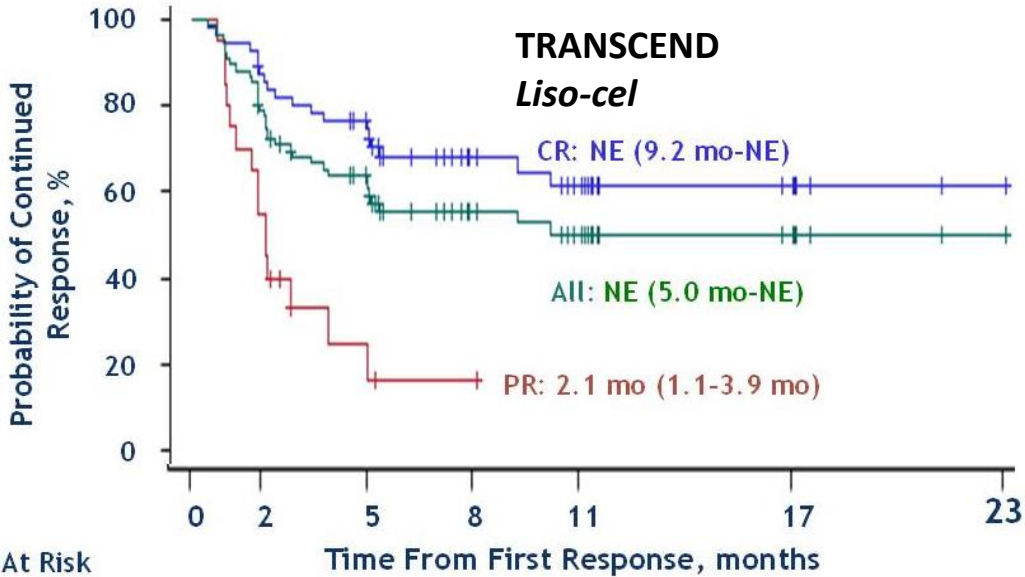
Zulassungsstudien r/r LBCL, 3. Therapielinie



SS Neelapu, NEJM 2017



P Borchmann, ASH 2019

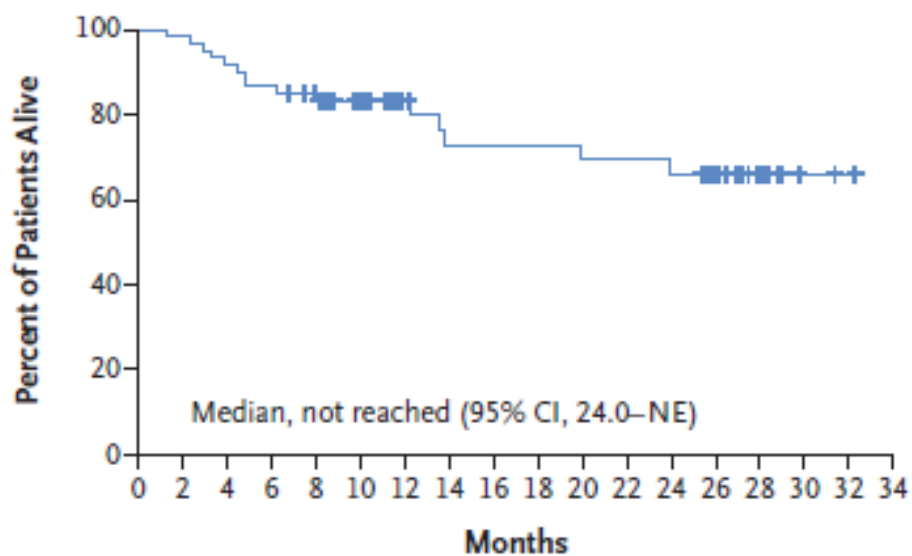


J Abramson, ASH 2019

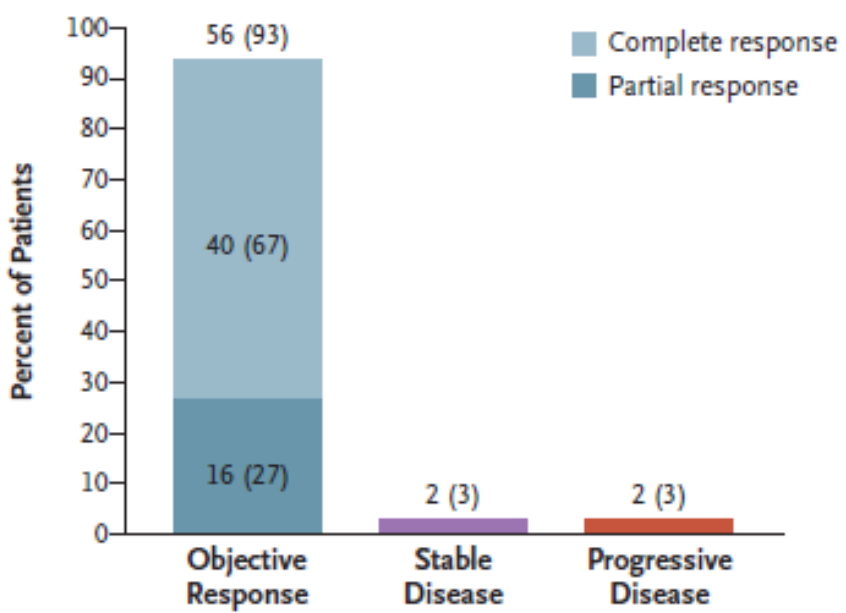
KTE-X19 (Tecartus) CAR T-Zell Therapie für r/r Mantel Zell Lymphom

Relapsed or refractory disease — no. (%)	
Relapse after autologous stem-cell transplantation	29 (43)
Refractory to most recent previous therapy	27 (40)
Relapse after most recent previous therapy	12 (18)
Disease that relapsed or was refractory to BTK inhibitor therapy — no. (%)	
Refractory to BTK inhibitor therapy	42 (62)
Relapse during BTK inhibitor therapy	18 (26)
Relapse after BTK inhibitor therapy	5 (7)
Could not take BTK inhibitor therapy because of adverse events¶	3 (4)

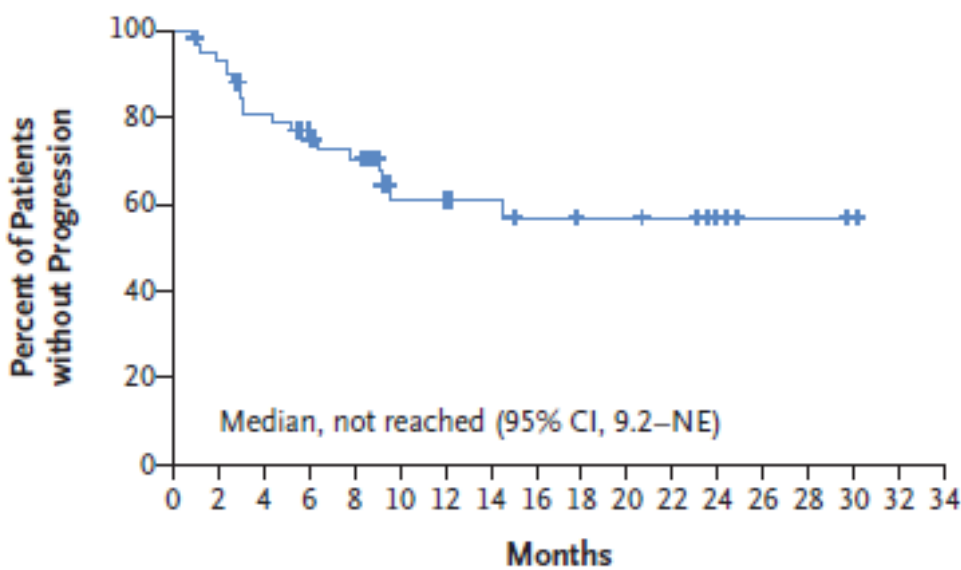
Overall Survival



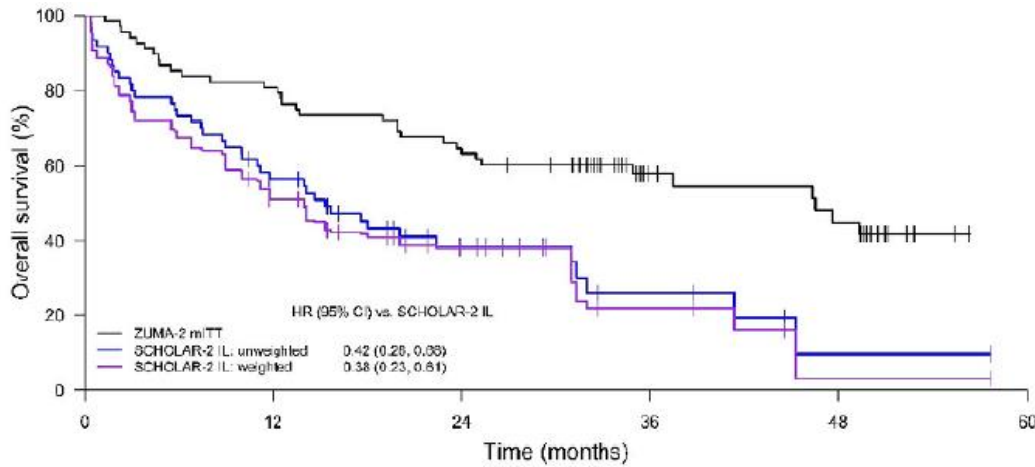
Best Response



Progression-free Survival

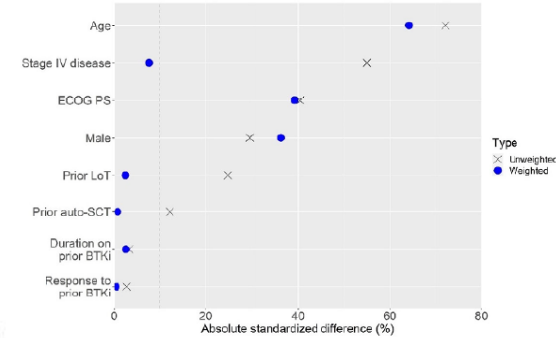


Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma



Number at risk
(number censored)

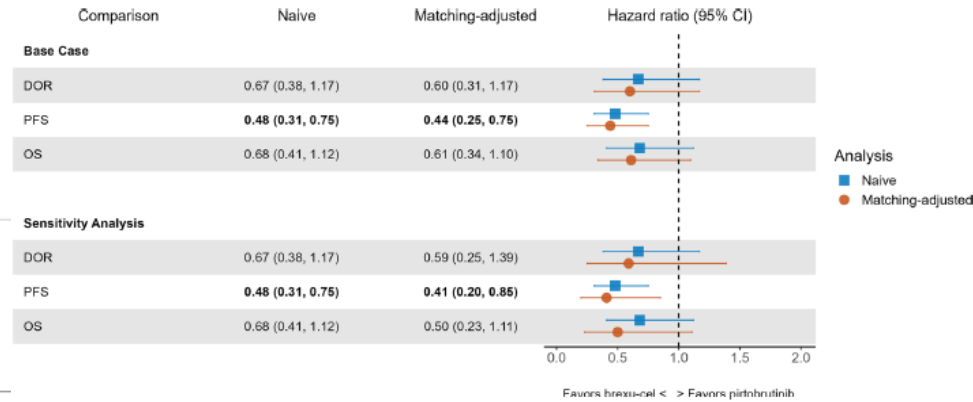
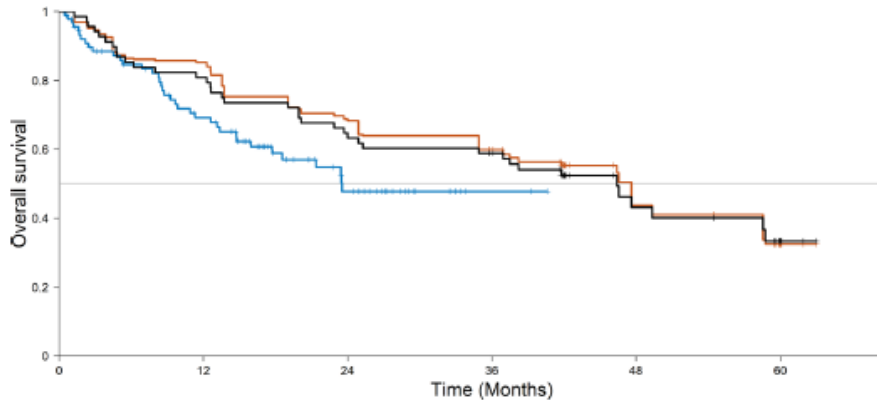
	0	12	24	36	48	60
ZUMA-2 mITT	88 (0)	55 (0)	43 (0)	19 (21)	14 (22)	0 (35)
SCHOLAR-2 IL: unweighted	60 (0)	32 (2)	15 (10)	5 (17)	1 (19)	0 (20)
SCHOLAR-2 IL: weighted	60 (0)	30 (1)	15 (8)	4 (16)	0 (19)	0 (19)



LEUKEMIA & LYMPHOMA
2024, VOL. 65, NO. 1, 14-25

<https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2268228>

Matching-Adjusted Indirect Comparison of Brexucabtagene Autoleucel (ZUMA-2) and Pirtobrutinib (BRUIN) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor



Median Survival (95% CI) Hazard ratio (95% CI)

47.6 (24.9-81.7) 0.81 (0.34-1.15)

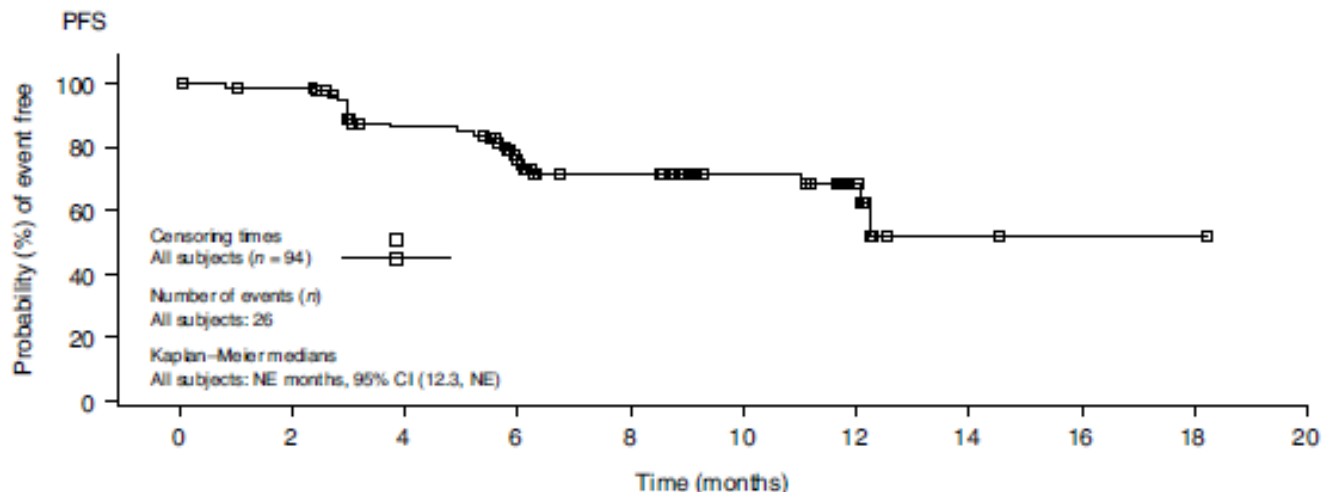
46.4 (24.9-56.7) 0.68 (0.41-1.12)

22.6 (15.9-NR) reference

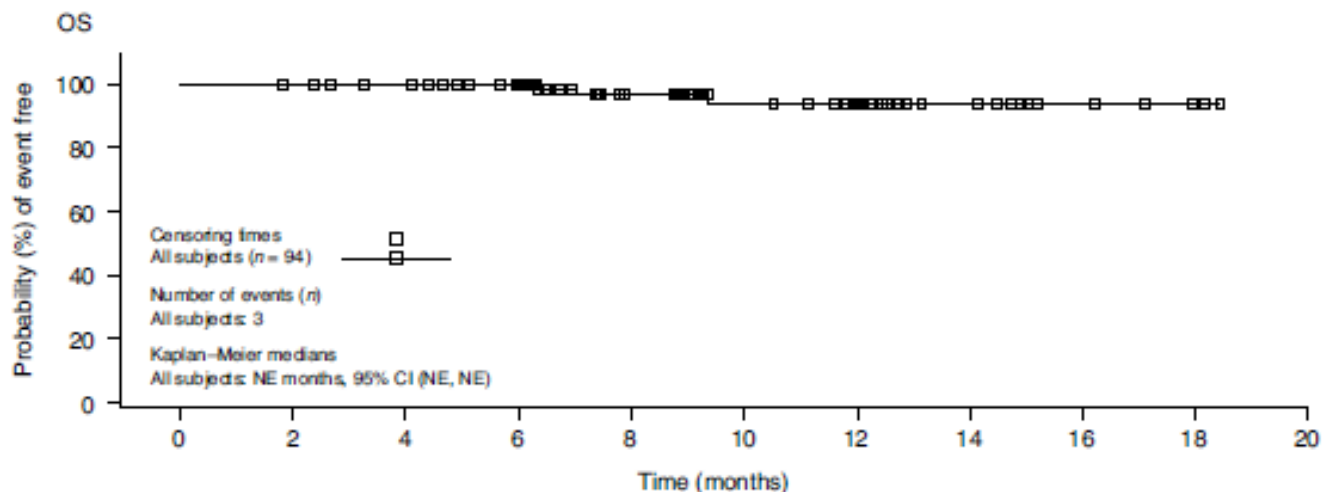
Adv Ther (2024) 41:1938-1952

<https://doi.org/10.1007/s12325-024-02822-z>

Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial



Number of patients still at risk
All subjects 94 91 72 53 37 24 12 2 1 1 0



Number of patients still at risk
All subjects 94 93 90 82 48 34 27 12 5 2 0

Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

Leukapherese erhalten
(N = 140)

Ausscheiden vor Lymphodepletion (n = 8)

Behandelt (N = 128)

150 × 10⁶
n = 4^a

300 × 10⁶
n = 70

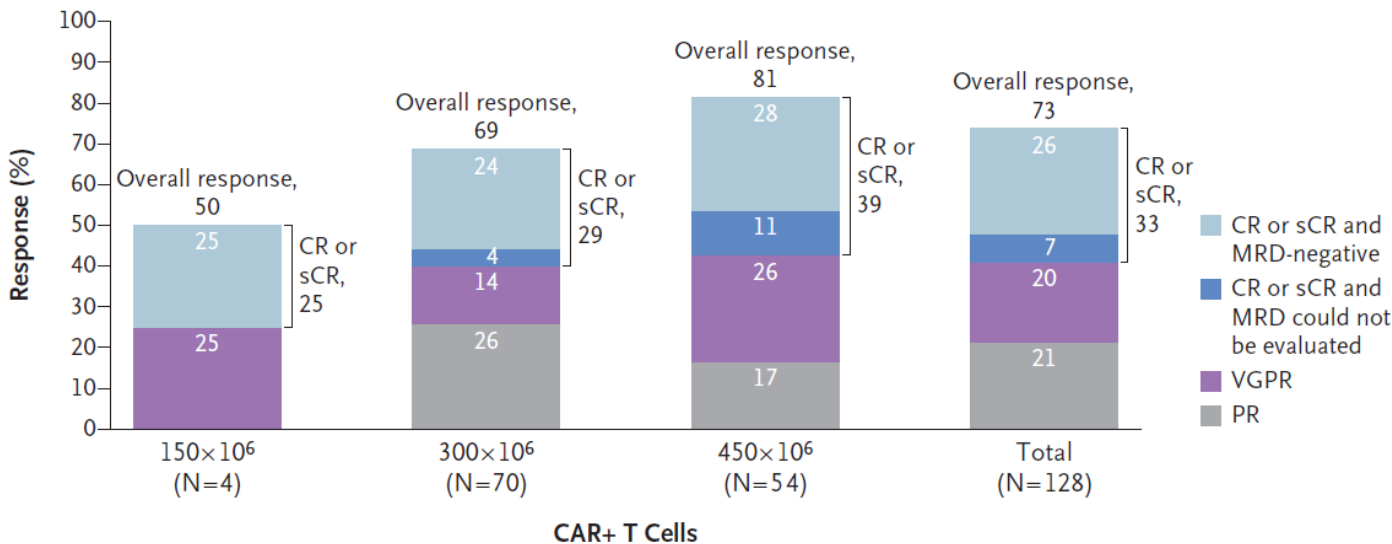
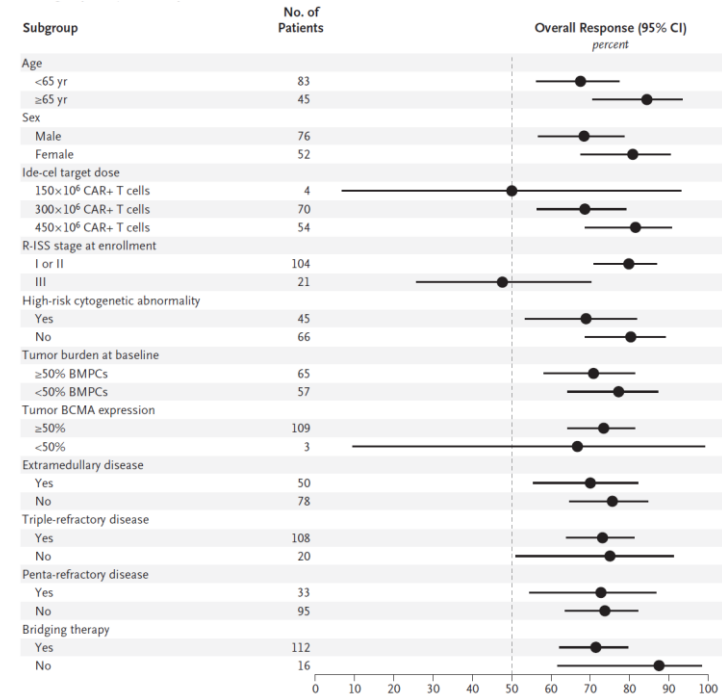
450 × 10⁶
n = 54

Ausscheiden aus der Studie (n = 66)^b

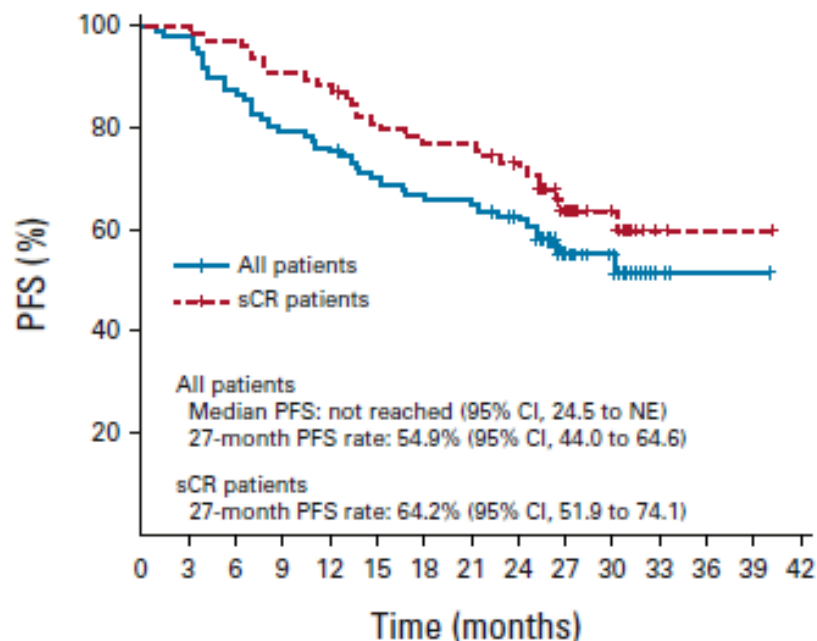
Tod n = 41
Abbruch auf Wunsch des Patienten n = 21
Verlust der Nachverfolgung n = 4

Verbleibend (n = 62)^c

Mediane Nachbeobachtung
13,3 Monate (0,2-21,2)

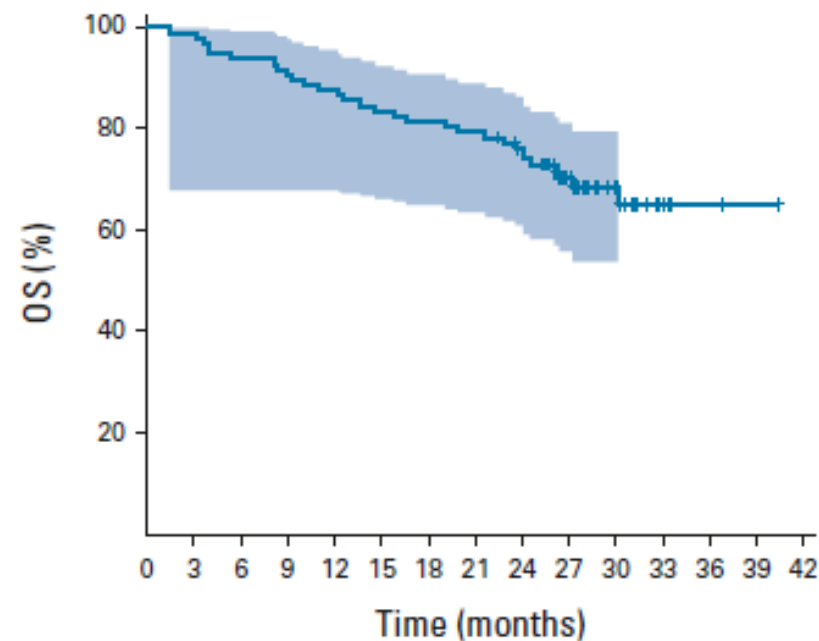


Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up



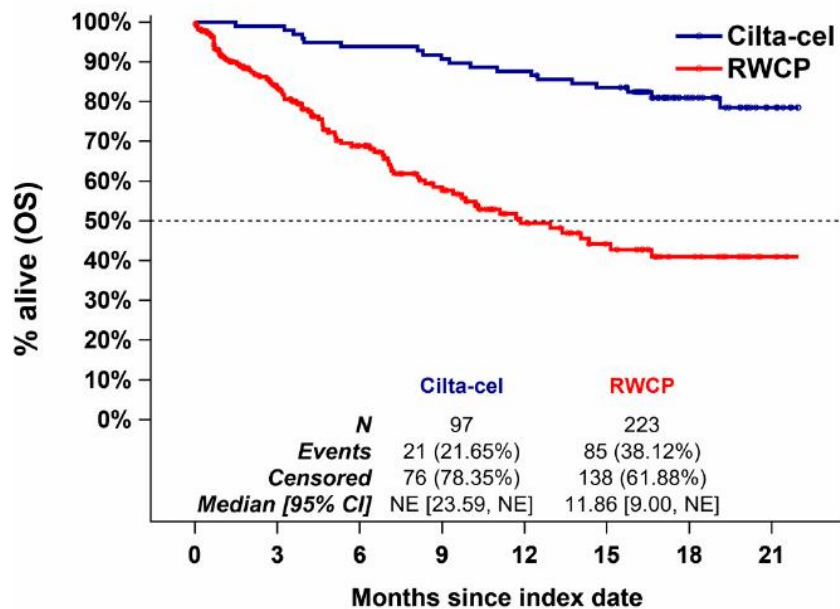
No. at risk:

All patients	97	95	85	77	74	67	64	63	57	27	17	3	1	1	0
sCR patients	80	80	78	73	71	64	62	61	55	27	17	3	1	1	0

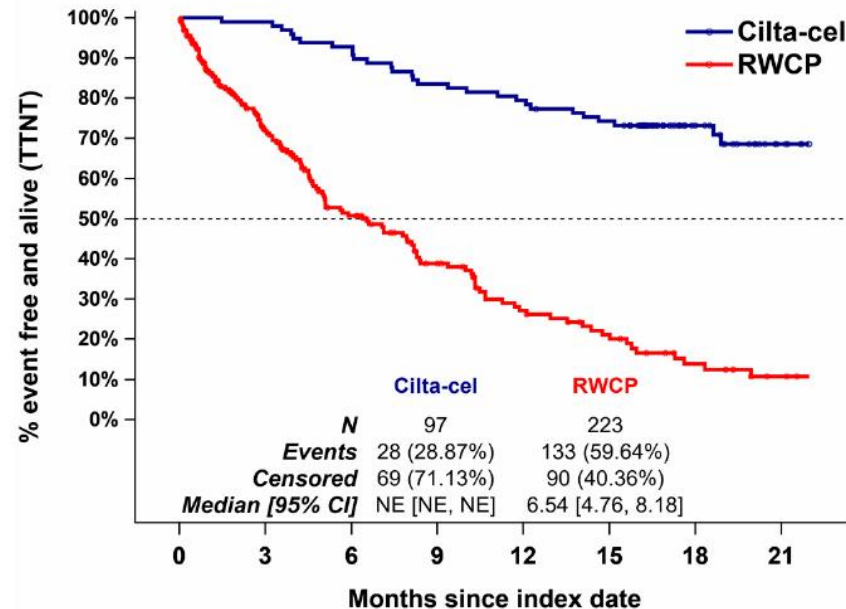


All patients	97	96	91	88	85	81	79	77	71	42	22	6	2	1	0
--------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

Adjusted Comparison of Outcomes between Patients from CARTITUDE-1 versus Multiple Myeloma Patients with Prior Exposure to PI, Imid and Anti-CD-38 from a German Registry

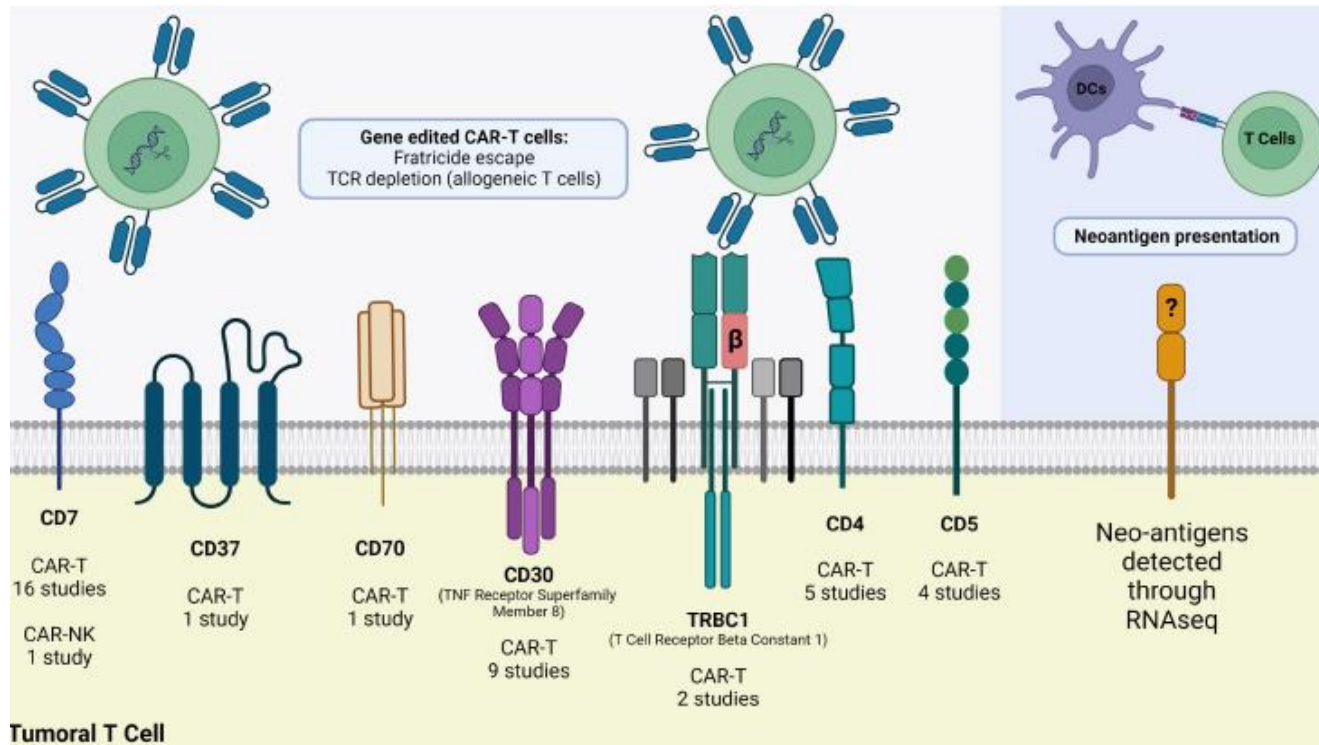


		No. still at risk							
		0	3	6	9	12	15	18	21
Cilta-cel		97	96	91	88	85	80	40	22
RWCP		223	146	97	68	42	30	19	7



		No. still at risk							
		0	3	6	9	12	15	18	21
Cilta-cel		97	96	90	81	77	71	35	18
RWCP		223	126	75	49	29	20	10	4

Autologous, allogeneic hematopoietic cell transplantation and CAR-T/NK therapy: what is their real importance in PTCL?



Couto SCF, Kowes A, Aurabi CS, Oliveira TGM, Klinger P and Rocha V (2023) Autologous, allogeneic hematopoietic cell transplantation and CAR-T/NK therapy: what is their real importance in PTCL? *Front. Oncol.* 13:1195759. doi: 10.3389/fonc.2023.1195759

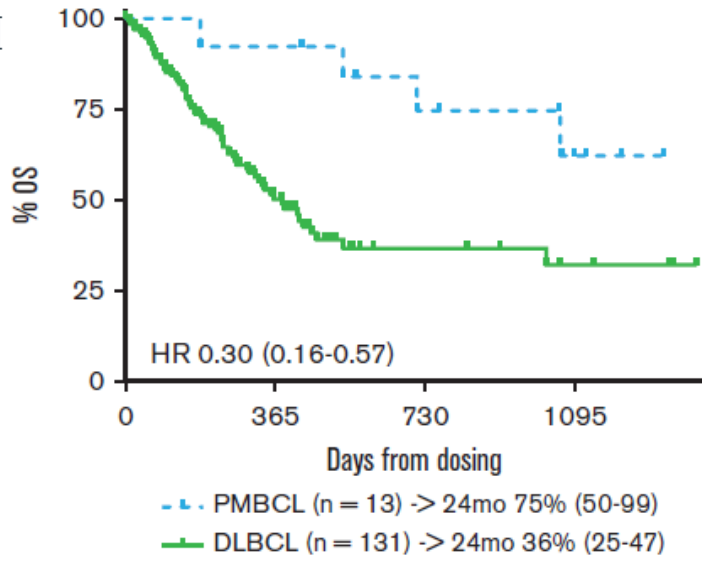
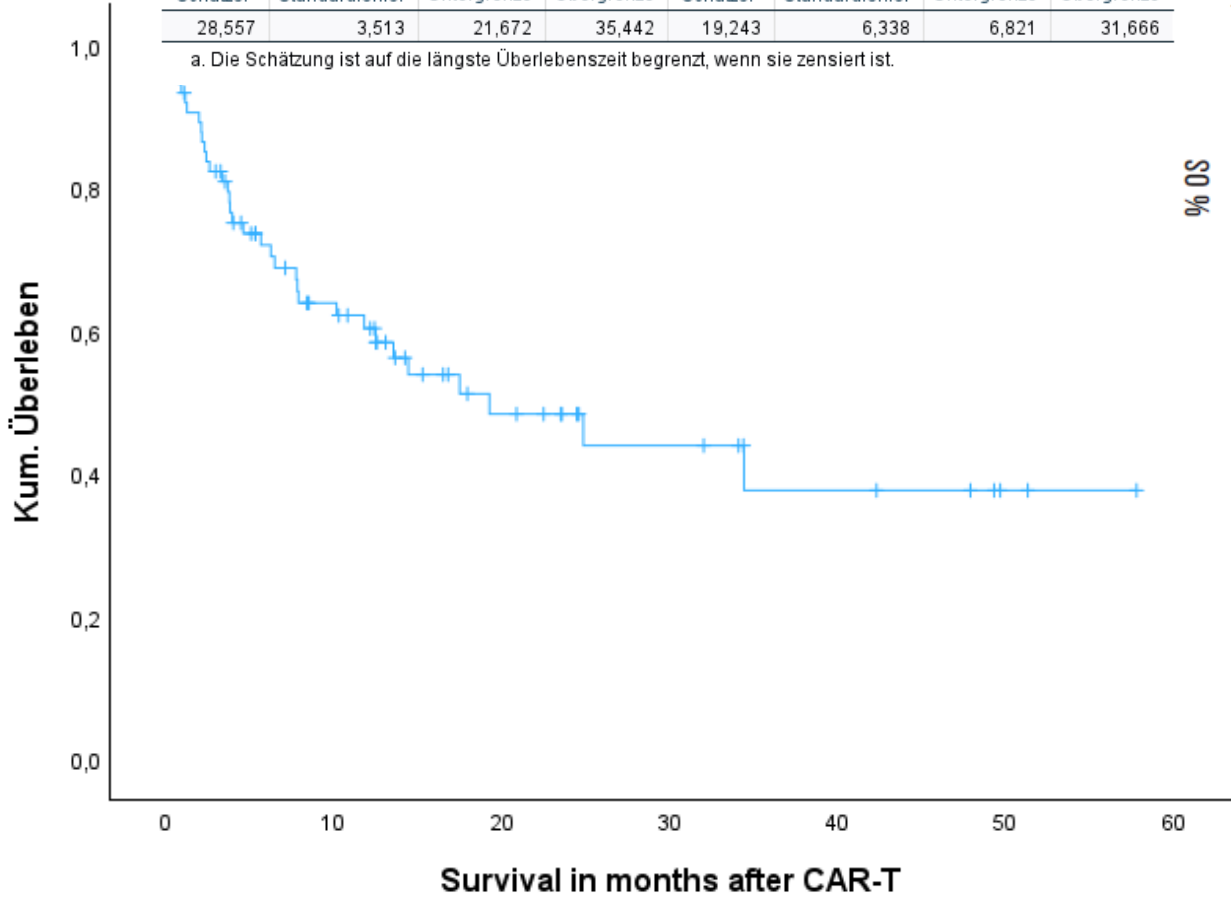
Ergebnisse CAR-T (YESCARTA) 3. Linie DLBCL UMG

n=74

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Schätzer	Standardfehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Standardfehler	Median	
		Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
28,557	3,513	21,672	35,442	19,243	6,338	6,821	31,666

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



Blood Adv. 2023 Oct 24;7(20):6191-6195. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011203.

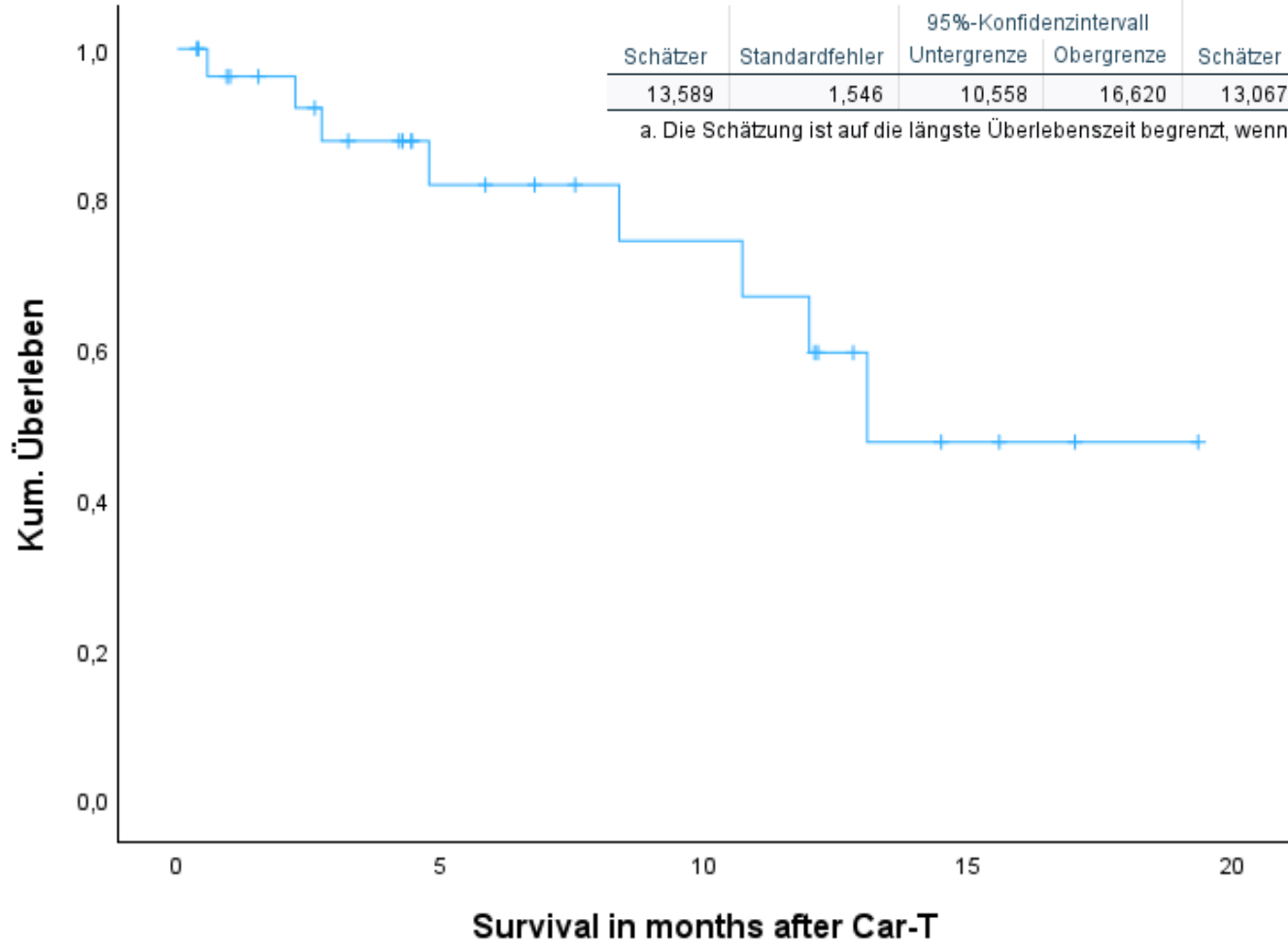
Ergebnisse CAR-T (ABECMA) in ≥ 3 . Linie Multiples Myelom UMG

n=29

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Schätzer	Standardfehler	Mittelwert ^a		Schätzer	Standardfehler	Median	
		95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
13,589	1,546	10,558	16,620	13,067	.	.	.

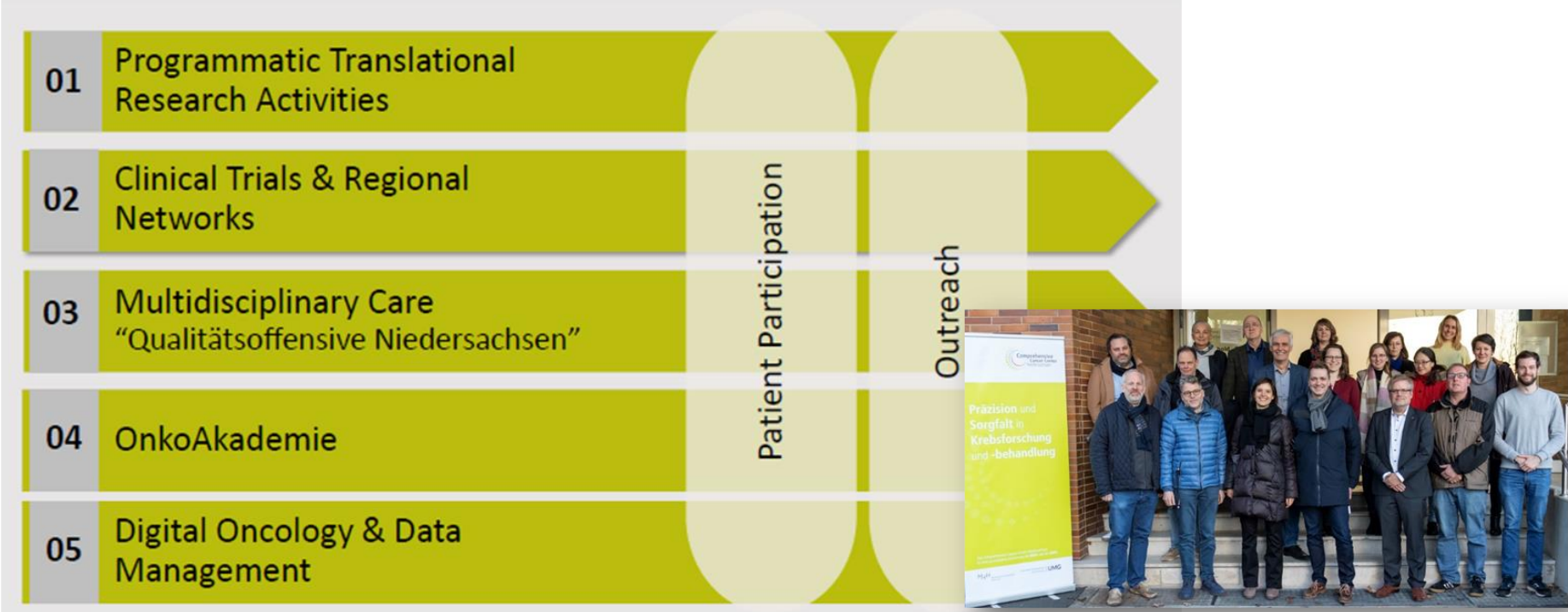
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



Handlungsfeld 3 – Multidisziplinäre Versorgung



Strategic Fields of Action



2020 ----->

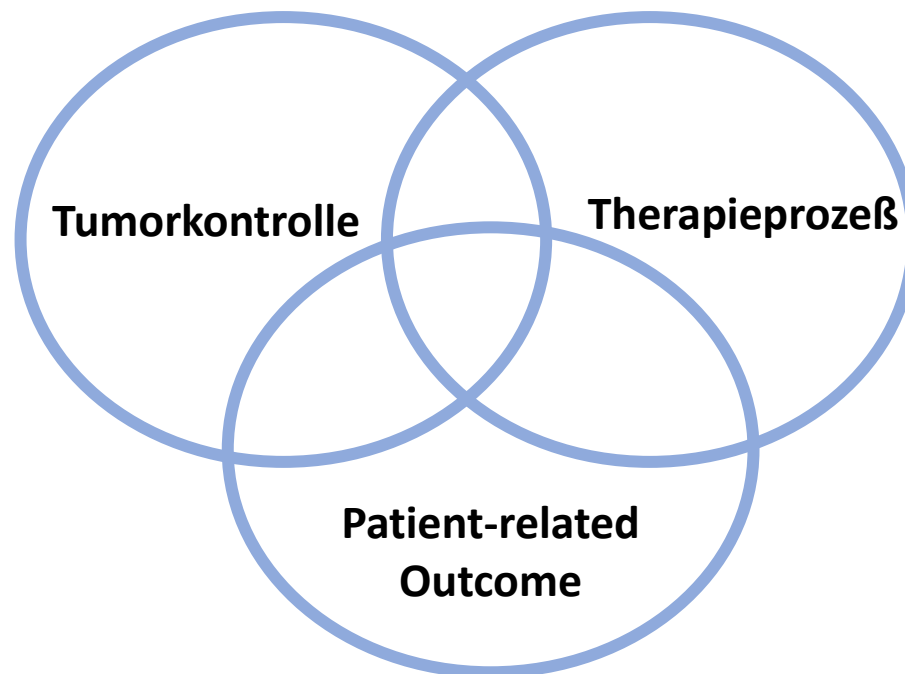
<https://www.ccc-niedersachsen.eu/ueber-das-ccc-n/fields-of-action/>



Die Hauptfunktionen der Qualitätssicherung sind die Qualitätsplanung, Qualitätsprüfung und Qualitätslenkung.

Nach DIN EN ISO 9000:2015 3.3.6 ist Qualitätssicherung der Teil von Qualitätsmanagement, der darauf zielt, Vertrauen darauf zu schaffen, dass Anforderungen an die Produkt- oder Dienstleistungsqualität erfüllt werden.

<https://de.wikipedia.org/wiki/Qualit%C3%A4tssicherung>



Ebenen von Leitlinien und Qualitätssicherungsvorgaben zur CAR-T Therapie

European Blood and Marrow Transplantation

EBMT / JACIE

<https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook>

European Society for Medical Oncology

<https://www.esmo.org/guidelines>

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V.

<https://dag-hszt.de/LeitlinienallogeneSCT.html>

Onkopedia

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/>

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Medizinischer Dienst

<https://www.md-niedersachsen.de/md/>

Präparate-spezifische Zertifizierungen

z.B. <https://dag-hszt.de/Yescarta.html/>

Beschluss

Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien

Beschlussdatum: 05.08.2021

Inkrafttreten: aufgehoben

Beschluss veröffentlicht: [» BAnz AT 27.08.2021 B9](#)

📄 **Beschlusstext**

(PDF 666,90 kB)

📄 **Tragende Gründe zum Beschluss**

(PDF 100,23 kB)

📄 **Prüfung gem. § 94 SGB V durch das BMG**

(PDF 159,07 kB)

📄 **Antwortschreiben des G-BA vom 12.10.2021**

(PDF 118,51 kB)

Siehe Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien nach § 136a Abs. 5 SGB V: [» Beschluss vom 17.09.2020](#), [» Beschluss vom 04.02.2021](#), [» Beschluss vom 20.05.2021](#)

Der Beschluss wurde aufgehoben durch das [» Inkrafttreten der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie am 14. Juni 2022](#).

Richtlinie

[» ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie](#)

Zuständiger Unterausschuss

[» Arzneimittel](#)

Pressemitteilung/Meldung

05.08.2021 | Pressemitteilung

[» Auch für neue CAR-T-Zelltherapie gelten qualitätssichernde Anforderungen des G-BA](#)

[alle Pressemitteilungen](#)

Anlage I

der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL)

CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien

In dieser Anlage werden auf Grundlage des Allgemeinen Teils dieser Richtlinie (Abschnitt I.) Anforderungen an die Qualität bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMPs) aus der Gruppe der CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien festgelegt.

§ 1-7

...

Die Behandlungseinrichtung, in der die Behandlung mit CAR-T-Zellen erfolgt, verfügt über umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie bei erwachsenen Patientinnen oder Patienten dokumentiert durch:		
.5	≥ 120 Behandlungsfälle von allogenen oder autologen Transplantationen (5-411.0, 5-411.2, 5-411.3, 5-411.4, 5-411.5, 5-411.6, 5-411.x, 5-411.y, 8-805.0, 8-805.2, 8-805.3, 8-805.4, 8-805.5, 8-805.7, 8-805.x, 8-805.y nach OPS Version 2024 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden Fassung) oder CAR-T-Zelltherapien (8-802.24, 8-802.34 oder einem eigenen, gesonderten Kode für CAR-T-Zellen nach OPS Version 2024 beziehungsweise der im Bezugszeitraum jeweils geltenden Fassung) innerhalb der letzten drei Kalenderjahre, die der Arzneimittelanwendung vorausgegangen sind.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
	Anzahl Behandlungsfälle von allogenen Transplantationen:	
.7	Das ärztliche Personal der Neurologie hat an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zellen teilgenommen.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
.8	Bei der Verlegung auf die Intensivstation ist mindestens eine tägliche Visite bei erwachsenen Patientinnen und Patienten durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie ¹ und bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinder- und Jugend-Hämatologie und -Onkologie (Visiteärztin bzw. Visitearzt) sichergestellt und die Durchführung in der Patientenakte dokumentiert.	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

Qualitätssicherung in Kooperation mit den Medizinischen Diensten der Krankenversicherungen



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

Stand 30.08.2024_V1

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

NEWSletter #15-2024

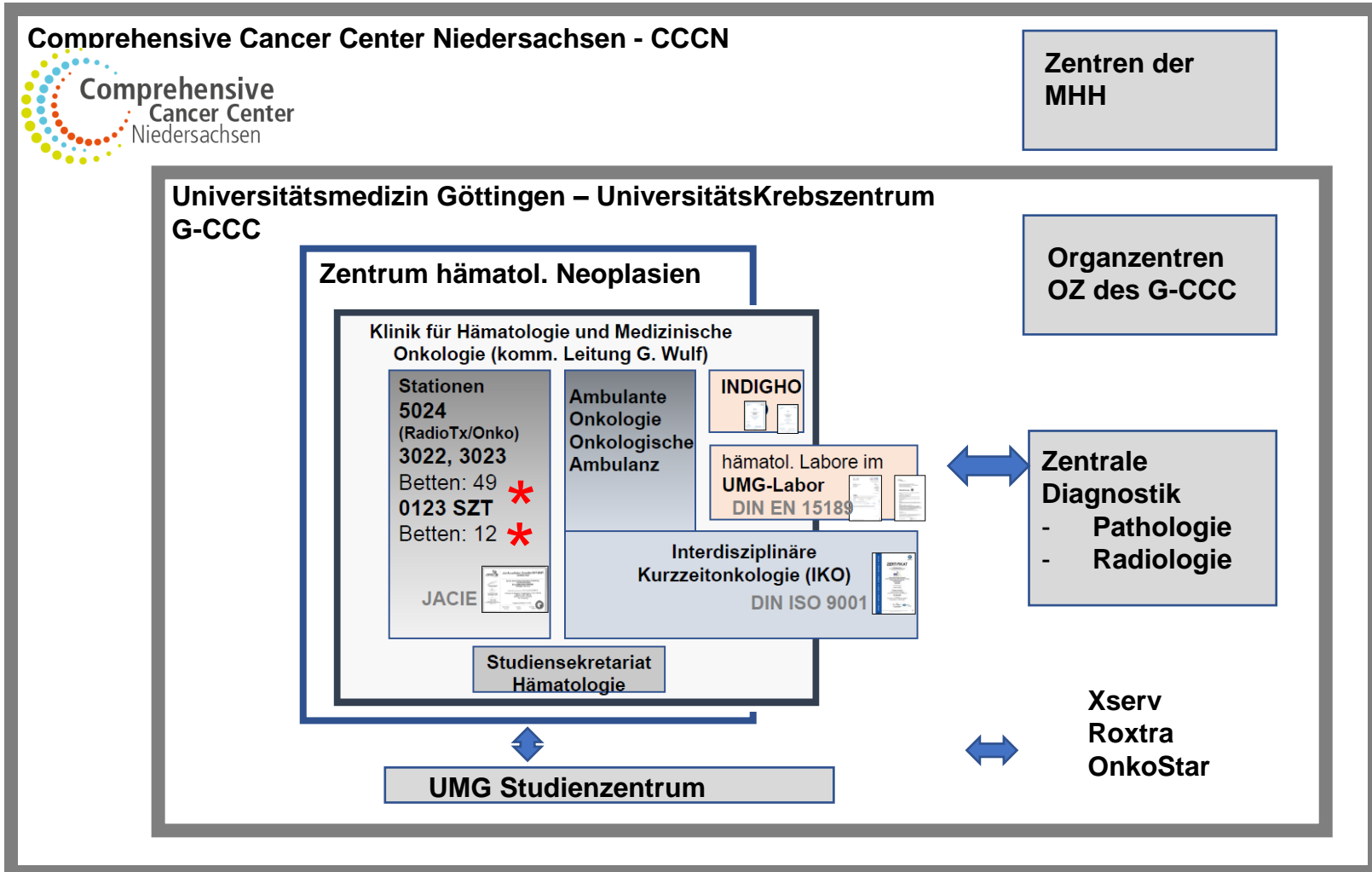


Liebe DAG-HSZT-Mitglieder,

Einen schönen guten Tag Dr. Gerald Wulf,

bei der 8. Gesprächsrunde 2024 mit dem KCO zur Indikationsstellung von CAR-T-Zelltherapien waren als Repräsentanz der DAG-HSZT vertreten Peter Dreger und Matthias Stelljes; Francis Ayuk und Gerald Wulf für die GLA; Christof Scheid für die GMMG; sowie Barbara Zimmer, Eva Hilgenfeld, Anja Knödler und Ekkehard Ost für das KC Onkologie.

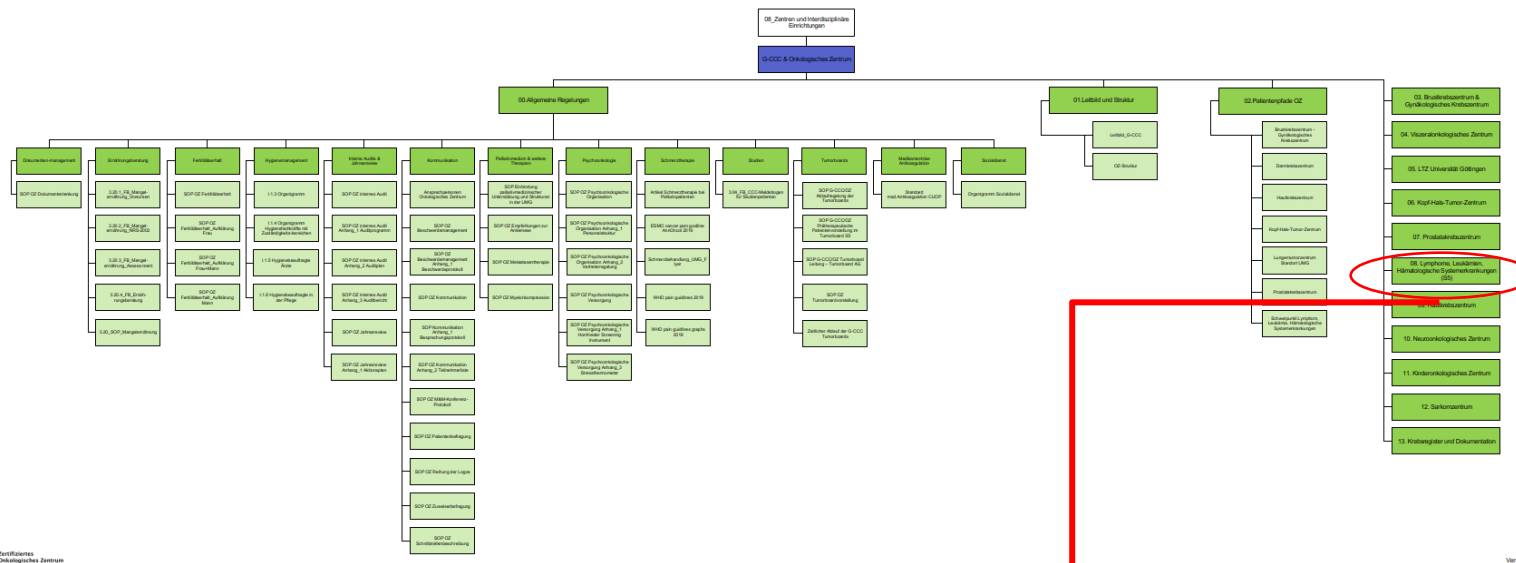
Hauptthema war ein Gedanken- und Erfahrungsaustausch zu Möglichkeiten der



Schnittstelle hämatol. NPL – Onkologisches Zentrum in ROXTRA

Stammzelltransplantation

SOP-Übersicht des Onkologischen Zentrums

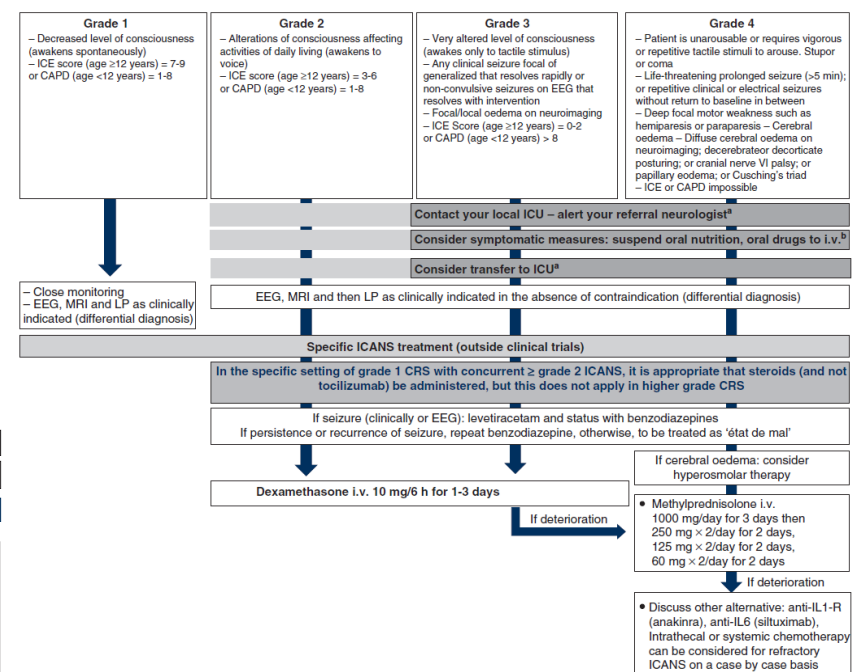
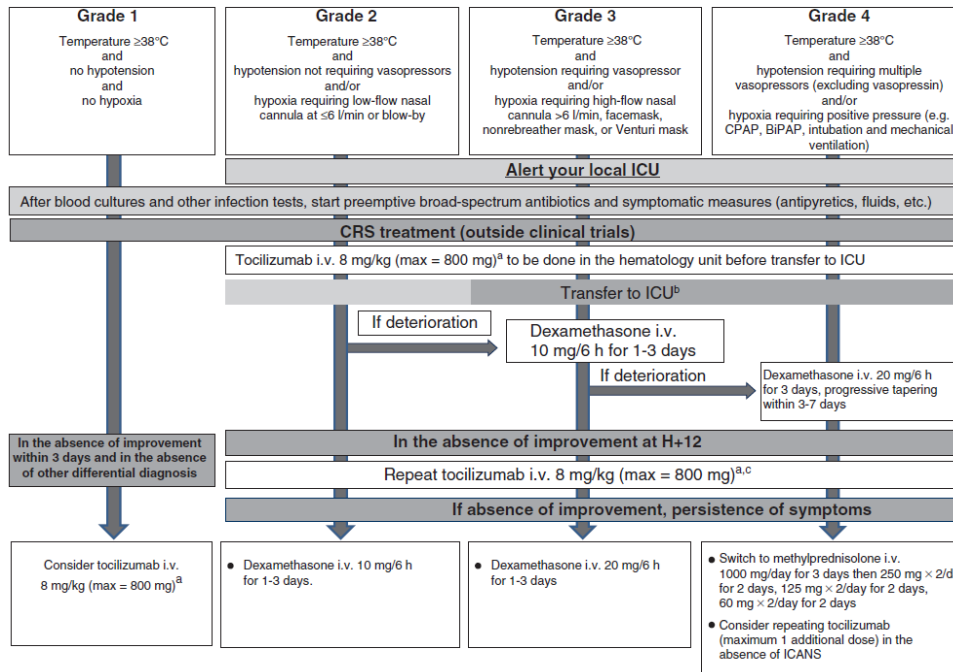


Prinzipien:

- hierarchische Ordnung
- Schnittstellenregelungen
- Mitgeltung

SPECIAL ARTICLE

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)



Ergebnisqualität zelluläre Therapie – Abfrage in JACIE

7th ed FACT-JACIE Standards

Part B Clinical 8

08 ref	8 standard	Applicant's assessment	Source of evidence and explanatory text
B4.7.4	Data on outcome analysis and cellular therapy product efficacy, including adverse events related to the recipient, donor, or product, shall be provided in a timely manner to entities involved in the collection, processing, and/or distribution of the cellular therapy product.	Compliant	DOC 102
B4.7.5	The Clinical Program should achieve one-year survival outcome within or above the expected range when compared to national or international outcome data.	Compliant	DOC 105, DOC 106, DOC 107; no center report provided by DRST in 2023
B4.7.5.1	If expected one-year survival outcome is not met, the Clinical Program shall implement a corrective action plan that meets FACT or JACIE requirements.	Compliant	na
B4.7.6	The Clinical Program should set benchmarks for non-relapse mortality at one hundred (100) days after cellular therapy product administration and describe the rationale and process for review in the Quality Management Plan.	Compliant	DOC 101, 102

Qualitätssicherung CAR-T bei / durch Teilnahme klinischen Studien

Klinische Studien Phase I-III

Implementierung / Abgleich von Verfahren

z.B. ZUMA-7

[Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma.](#)

Locke FL, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 34891224 Clinical Trial.

Klinische Studien Phase IV (PAS)

Zulassungsvoraussetzung / Monitoring

z.B. GoCART Coalition

[A guide to the collection of T-cells by apheresis for ATMP manufacturing-recommendations of the GoCART coalition apheresis working group.](#)

Worel N et al. Marrow Transplant. 2023 Jul;58(7):742-748. doi: 10.1038/s41409-023-01957-x.

Registerstudien / Studien nach BOÄ

Synergie mit QS-Erhebungen

z.B. DRST

[Long-Term Survivors after Failure of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Large B Cell Lymphoma: A Role for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation? A German Lymphoma Alliance and German Registry for Stem Cell Transplantation Analysis.](#)

Derigs P, Transplant Cell Ther. 2023 Dec;29(12):750-756. doi: 10.1016/j.jtct.2023.09.008.

Versorgungsforschungsstudien

Optimierung Versorgungsstrukturen / PROMs

z.B. INTGRATE-ATMP

strukturierte Behandlungspläne Vor- und Nachsorge; Aufbau ATMP-Registers; telemedizinische Kommunikations- und Austausch-Plattform für Patientinnen und Patienten; strukturiertes Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Zusammenfassung

CAR-T wichtiges Therapiemodul bei B-Zell Neoplasien

ALL, DLBCL, FL, MCL, MM, ...

Ausdehnung der Zielstrukturen und Indikationen zu erwarten

Myeloische NPL, T-NHL, solide NPL, ...

Therapiealgorithmen im Wandel

Qualitätssicherung auf mehreren Ebenen

regulatorisch, Vergütung, inhaltlich in Fachgesellschaften, Studiengruppen
Nutzung von Synergien

Studienaktivität als Werkzeug des Qualitätsmanagements