

**CD19 CAR T-celbehandeling buiten studieverband voor de indicatie DLBCL/PMBL/tFL  
In- en exclusiecriteria, vastgesteld door de tumorboard van de landelijke Immune-effectorcel  
(IEC) werkgroep dd 4 mei 2020**

Inclusiecriteria:

1. Diagnose recidief LBCL (inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL), high grade B-cell lymphoma (HGBCL) en PMBL)
2. Recidief/refractair na 2 of meer lijnen systemische therapie
3. Evalueerbare ziekte voor leukaferese (tenminste 1 meetbare laesie en/of op FDG-PET scan evalueerbare laesie en/of met immunohistochemie aangetoonde BM lokalisatie)
4. 18 jaar of ouder
5. WHO PS 0 of 1, indien WHO 2 afhankelijk van oorzaak (bespreken in tumorboard)
6. Adequate nierfunctie (eGFR >60 ml/min; indien 40-60 ml/min bespreken in tumorboard; probeer de oorzaak te achterhalen en de uitgangssituatie te verbeteren en let op dosisaanpassing cytostatica en andere medicatie)\*
7. Adequate leverfunctie (ASAT/ALAT/bili <2.5x ULN), tenzij t.g.v. lymfoom, dan 5x ULN EN geen leverfunctiestoornissen (normale stoltijden). Bili tenzij Gilbert syndroom.\*
8. Hematologische waarden:
  - ANC >1.0x10<sup>9</sup>/l
  - ALC >0.1x10<sup>9</sup>/l
  - Trombocyten >50x10<sup>9</sup>/l\*
9. Toxiciteit van eerdere behandelingen is hersteld tot ≤ graad 1 (tenzij niet relevant, zoals alopecia)
10. Interval laatste systemische behandeling tot leukaferese tenminste 2 weken of 5x halfwaardetijd, de kortste tijd aanhouden (voor checkpointremmers 3 weken). Interval laatste inname steroïden tot leukaferese tenminste 7 dagen en voor CAR T-celinfusie tenminste 5 dagen. NB *let op, als de laatste systemische behandeling bendamustine of fludarabine was dan zijn de geoogste T-cellen mogelijk van mindere kwaliteit. Indien mogelijk deze behandelingen dus vermijden voordat ferese plaats moet vinden. Bendamustine kan wel als overbruggende chemotherapie worden gegeven na ferese, voor infusie.*
11. Patiënt kan de patiënteninformatie lezen cq begrijpen en informed consent geven voor de ferese en behandeling<sup>#</sup>
12. Van patiënt kan worden verwacht dat hij/zij zich aan de instructies m.b.t. de behandeling en follow-up kan houden
13. De patiënt beschikt over een mantelzorger die gedurende de periode na ontslag na infusie tot tenminste 28 dagen na infusie bij de patiënt kan verblijven
14. Behandelend arts schat in dat de ziekte gedurende de wachttijd voor leukaferese en voor infusie voldoende gestabiliseerd kan worden

*\*I.g.v. verstoorde lever/nierfunctie of cytopenie: probeer de oorzaak te achterhalen en de uitgangssituatie te verbeteren en let op dosisaanpassing cytostatica en andere medicatie!*

*<sup>#</sup>I.g.v. laag-geletterdheid en/of taalbarrière ervoor zorgdragen dat de patiënt alle informatie krijgt (i.g.v. taalbarrière doornemen patiënteninformatie met een officiële tolk) en kan begrijpen. I.g.v. taalbarrière moet tijdens CRS/ICANS een mantelzorger aanwezig kunnen zijn.*

Exclusiecriteria:

1. Diagnose getransformeerd lymfoom, niet uit folliculair lymfoom (bv Richter's transformatie CLL of transformatie uit MZL)
2. Verdinking of bewijs van CZS lokalisatie. Eerdere CZS lokalisatie is toegestaan *mits* er in de liquor en op de MRI nu geen aanwijzingen zijn voor CZS lokalisatie
3. Klinisch significante actieve/ongecontroleerde infectie
4. Klinisch significante hartfunctiestoornis (decompensatio cordis; linker ventrikel functiestoornis (LVEF <40%). Als LVEF <50% dan alleen eligible als er klinisch geen aanwijzingen zijn voor hartfalen en echo cor geen grove afwijkingen laat zien. In dat geval ICC cardioloog voor beoordelen patiënt.
5. Klinisch significante longaandoening; zuurstofsaturatie bij kamerlucht >92%

6. Eerdere behandeling met CD19 CAR T-cellen
7. Eerdere behandeling met blinatumomab of andere bispecifieke antistof, als dit heeft geleid tot een CD19 negatief recidief
8. Hepatitis B of C infectie, tenzij de infectie geklaard of onder controle is en HBV cq HCV virale load niet aantoonbaar zijn (voor HBV DNA ook load onder detectiegrens acceptabel (zie paragraaf 7.1.4.3. voor aanvullende maatregelen)
9. HIV-infectie
10. Primaire immuundeficiëntie
11. Voorgeschiedenis van CZS aandoening zoals CVA, epilepsie, dementie, autoimmuunziekte met CZS betrokkenheid
12. Overgevoeligheid voor één van de onderdelen van CAR T-celbehandeling
13. Vaccinatie met levend verzwakt virus  $\leq 6$  weken voor start conditionering
14. Actieve autoimmuunziekte
15. Behandeling met systemische immuunsuppressieve medicatie zoals steroïden ( $> 10$  mg prednisolon of  $>1.5$  mg dexamethason/dag), TNF-alfa remmers, MMF, calcineurine antagonisten, DMARDS zoals methotrexaat, azathioprine, antimalaria middelen en interleukineremmers (IL-1 of IL-10), JAK remmers). Deze middelen moeten in de laatste 6 maanden voorafgaand aan CAR T therapie en tot 6 maanden na CAR T-celtherapie worden vermeden, tenzij geïndiceerd voor bijwerkingen van CAR T-celtherapie. Lokaal werkende immuunsuppressie (bijv. budesonide enteraal of inhalatiesteroiden, mesalazine, corticosteroidenzalf etc) is toegestaan.
16. Actieve of recente andere maligniteit (m.u.v. nonmelanoom huidcarcinoom of carcinoma in situ (bv cervix, blaas, mamma). Andere maligniteiten toegestaan mits tenminste 1 jaar geleden gediagnostiseerd en in opzet curatief behandeld en/of levensverwachting  $> 3$  jaar
17. Zwangerschap of borstvoeding
18. Indien relevant, geen bereidheid om adequate anticonceptie toe te passen
19. Allogene SCT, mits  $>1$  jaar geleden, geen actieve GVHD, geen gebruik immuunsuppressieve medicatie,  $CD4 >0.2 \times 10^9/l$  en geen chronische virale reactivaties
20. Autologe SCT tenzij  $>6$  weken interval en herstel cytopenie

**LET OP: als de patiënt niet voldoet aan alle in/exclusiecriteria kunt u overleggen met één van de CAR T-cel centra**