

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	<p>Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO</p> <p>Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel</p> <p>AWG A: rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)</p> <p>AWG B: rezidiertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)</p>
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) gehören zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Von denen sind etwa 30–40 % DLBCL und 2–4 % PMBCL (1-3).</p> <p>Es handelt sich um seltene Krankheiten mit Inzidenzen von ca. 3–7/100.000 (DLBCL) (2;4) bzw. 0,004/100.000 (PMBCL) (1).</p> <p>Die bisherigen Therapieoptionen umfassen Chemo-/Immuntherapie (z. B. nach dem R-CHOP-Schema) sowie, bei refraktärer Erkrankung oder Frührezidiv, autologe oder allogene Stammzelltransplantation. Primär refraktäre Patienten oder Patienten mit einem Rezidiv nach der Zweitlinientherapie haben eine schlechte Prognose.</p> <p>Die wichtigsten prognostischen Faktoren für das DLBCL werden im Internationalen Prognostischen Index (IPI) zusammengefasst und sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alter > 60 Jahre• ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ≥ 2• zwei oder mehr extralymphatische Befälle• erhöhter Lactatdehydrogenase-Wert (LDH)• Krankheitsstadium III oder IV (entsprechend Ann-Arbor-Klassifikation) <p>Abhängig von der Anzahl der Risikofaktoren wird das prognostische</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risiko eines Patienten als „niedrig“ (0–1 Risikofaktor), „niedrig-intermediär“ (2 Risikofaktoren), „hoch-intermediär“ (3 Risikofaktoren) oder „hoch“ (4–5 Risikofaktoren) eingestuft (5).</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel (AxiC) ist eine neuartige Therapie (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Product) für Patienten mit DLBCL und PMBCL (6). Es handelt sich um ein Gentherapeutikum, mit welchem vom Patienten entnommene T-Lymphozyten mit einem viralen Vektor transfiziert werden. Es kommt zur Transduktion von DNA, die T-Lymphozyten einen gegen CD19 (CD, Cluster of Differentiation) gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren lässt. Dieser besteht aus einem „single-chain variable fragment“ (scFv), welches an CD19 bindet, das mit einer transmembranären und einer intrazellulären Domäne fusioniert. Diese beinhaltet kostimulatorische Domänen, welche zur Signalaktivierung und -amplifikation nach Bindung der T-Lymphozyten an CD19 exprimierende Lymphomzellen führen und somit zur Expansion der dem Patienten reinfundierten CAR-T-Zellen (7). Das Oberflächenmolekül CD19 wird spezifisch von B-Lymphozyten exprimiert, also auch von den Zellen des malignen Lymphoms bei DLBCL und PMBCL (7-10).</p> <p>Ein weiteres ATMP, Tisagenlecleucel, transfiziert ebenfalls T-Lymphozyten. Diese CAR-T-Zellen werden ebenfalls mit DNA für einen gegen CD19 gerichteten CAR transduziert. Tisagenlecleucel ist zugelassen für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) und erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (11).</p> <p>Die Toxizität dieser neuartigen Therapie ist sehr hoch. Insbesondere</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gefürchtet sind das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, Cytokine Release Syndrome), das durch eine erhöhte Freisetzung von Zytokinen eine Vielzahl von Nebenwirkungen (z. B. Fieber, Hypotension, Hypoxie und/oder Multiorgantoxizität) auslösen kann, und die Neurotoxizität wie z. B. Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Aphasie oder Delirium und die allerdings seltene fulminante hämophagozytische Lymphohistiozytose (auch als Makrophagen-Aktivierungssyndrom bekannt) (6;7;9;10;12).</p> <p>AxiC hat eine Zulassung als Orphan Drug; deshalb wird das eingereichte Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) nur vom G-BA bewertet.</p> <p>AxiC ist laut Fachinformation zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien (13).</p> <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Dossierbewertung des G-BA, die Ergebnisse in beiden Anwendungsgebieten (DLBCL und PMBCL) beurteilt, da auch in die Zulassungsstudie ZUMA-1 (14;15) Patienten mit beiden Diagnosen eingeschlossen wurden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen- bewertung S. 8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs keine Festlegung einer ZVT durch den G-BA erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet (1).</p>	
G-BA Nutzen- bewertung S. 11–55, S. 79–86	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die zulassungsrelevante Studie ZUMA-1 ist eine multizentrische, prospektive, einarmige Phase-I/II-Studie (14;15).</p> <p>In der Studie ZUMA-1 sollten drei Kohorten untersucht werden: Patienten mit refraktärem DLBCL (Kohorte 1), Patienten mit refraktärem PMBCL und transformiertem folliculären Lymphom (Kohorte 2) und Patienten mit Rezidiv oder refraktärem DLBCL, PMBCL bzw. transformiertem folliculären Lymphom, die nicht geeignet waren für eine Stammzelltransplantation (Kohorte 3). Allerdings hat der pU keine Daten für die Kohorte 3 eingereicht.</p> <p>In der Studie ZUMA-1 wurden zwei Phasen kombiniert: eine Phase I zur Dosisfindung, in der acht Patienten mit DLBCL eingeschlossen wurden, und die Phase II zur eigentlichen Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit, in die 111 Patienten eingeschlossen wurden (81 mit DLBCL, 21 mit transformiertem folliculären Lymphom und 9 mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen- bewertung S. 80	<p>PMBCL). Das mediane Alter betrug 58 Jahre (14). Es wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 (d. h. Allgemeinstatus: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) eingeschlossen. Die tatsächliche Nachbeobachtungszeit ab Infusion von AxiC betrug im Median 12,8 Monate (Spannweite 0,3–20,4).</p> <p>Der G-BA weist in seiner Nutzenbewertung mehrfach darauf hin, dass Daten (z. B. demographische Parameter) nicht im gleichen Ausmaß für die Gesamtpopulation (Full Analysis Set, FAS) der Studie sowie für die (modified) Intention-to-treat(mITT)-Population vorhanden waren. Es ist unklar, wieso diese Daten nicht vorgelegt wurden.</p> <p>Ein hohes Verzerrungspotenzial besteht durch die fehlende Randomisierung mit einer Vergleichsgruppe.</p> <p>Langzeitdaten (> 2 Jahre Nachbeobachtung) zur Sicherheit wurden zwar als Publikation veröffentlicht (15), aber laut G-BA war „die Datenlage der Publikation [...] allerdings für die Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung zu lückenhaft, um herangezogen zu werden“, sodass diese durch den G-BA nicht bewertet wurden. Es wurden ferner keine Daten zu Patient-Reported Outcomes (PRO) und/oder Health-Related Quality of Life (HRQoL) in den Kohorten 1 und 2 erhoben.</p> <p>Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR). Dieser Endpunkt wurde als nicht patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung nicht berücksichtigt. Er wird dennoch ergänzend dargestellt.</p> <p>Der niedrige Anteil an Patienten mit PMBCL schränkt die Aussagekraft für diesen Subtyp der malignen B-Zell Lymphome weiter ein.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 91 ff.</p>	<p>Im Langzeitverlauf wären Daten zur retroviralen Replikation und zu Zweitmalignomen wichtig. Die Integration viraler Vektoren wurde in der Vergangenheit mit dem Risiko für die Ausbildung von Zweitmalignomen assoziiert. So wurde beispielsweise bei vier von neun für X-chromosomale schwere kombinierte Immundefizienz erfolgreich mit modifizierten hämatopoetischen Stammzellen behandelten Patienten eine T-Zell-Leukämie Jahre nach der Gentherapie festgestellt (16).</p> <p>Außerdem wurden vom pU als historischer Vergleich Ergebnisse sowohl der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 bei Patienten mit DLBCL eingereicht (4), als auch eine Metaanalyse aus 15 weiteren Studien.</p> <p>Bei der SCHOLAR-1 Studie handelt sich um eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse aus vier verschiedenen Studien. Insgesamt wurden Daten von 636 seit 2011 behandelten Patienten mit DLBCL ausgewertet. Alle Patienten waren primär refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie oder hatten ein Frührezidiv (< 12 Monate) nach autologer Stammzelltransplantation.</p> <p>Diese Ergebnisse wurden vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Unterschiede in den Populationen zu groß waren, um einen validen Vergleich zu erlauben. So hatten in der Studie SCHOLAR-1 nur 70 % der Patienten einen ECOG-PS von 0–1 (für 18,6 % der Patienten lag gar kein ECOG-PS vor) vs. 100 % ECOG-PS 0–1 in der Studie ZUMA-1. Weiterhin hatten in der SCHOLAR-1-Studie 31,1 % der Patienten einen IPI ≥ 3, während dieser Anteil in der ZUMA-1-Studie bei 48 % lag.</p> <p>Prinzipiell erachtet die AkdÄ die Hinzuziehung von historischen Daten hoher Qualität bei einer solchen einarmigen Studie als wün-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schenswert. Die Beurteilung von AxiC von dem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) des Vereinigten Königreichs erfolgte zum Beispiel auf dieser Basis; allerdings wurden durch den pU bereinigte Daten der SCHOLAR-1-Studie zur Verfügung gestellt. So erhielt das NICE Daten aus der Studie SCHOLAR-1, die nur Patienten mit einem bekannten ECOG-PS von 0–1 beinhalten. Außerdem wurden primär refraktäre Patienten ausgeschlossen. Diese Teilpopulation der SCHOLAR-1-Studie umfasste nur 133 Patienten (17).</p> <p>Insgesamt erscheint jedoch auch der AkdÄ die Aussagekraft der historischen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung sehr begrenzt zu sein. Exemplarisch seien erwähnt die geringe Rate an Patienten mit Z. n. Stammzelltransplantation in der ZUMA-1-Studie, der hohe Anteil von Patienten mit ECOG-PS > 1 oder unbekanntem ECOG-PS in der SCHOLAR-1-Studie und die geringe Zahl an Patienten mit PMBCL (4;14).</p>	
<p>G-BA Nutzen- bewertung S. 56–78, S. 86–90</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes OS in Monaten (FAS, Full Analysis Set): 17,4 (95 % Konfidenzintervall (CI) 11,6 bis nicht erreicht (n. e.)). • Die Wahrscheinlichkeit, nach zwölf Monaten noch zu leben, betrug 75 % (95 % CI 31,5–93,1). <p>ORR bewertet durch den Prüfarzt (FAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 77 % (95 % CI 69–85) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ORR bewertet durch den zentralen Gutachter (FAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 66 % (95 % CI 56–75) <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate unerwünschter Ereignisse (UE): 100 % • schwere UE CTCAE-Grad \geq 3: 97 % • schwerwiegende UE (SUE): 54 % • CRS: 93 %, CTCAE-Grad \geq 3: 29 % • Thrombozytopenie: 61 %, CTCAE-Grad \geq 3: 39 % • Neutropenie: 85 %, CTCAE-Grad \geq 3: 78 % • Anämie: 67 %, CTCAE-Grad \geq 3: 45 % • Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> ○ bakteriell 14 % ○ viral 17 % ○ opportunistisch 5 % ○ andere 30 % • Hypogammaglobulinämie: 13 % • Autoimmunopathien: 0 % • sekundäre Malignome: 0 % • Tumorlyse-Syndrom: 0 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • zerebrales Ödem: 0 % • kardiale Arrhythmien: 69 % • Herzinsuffizienz: 9 % • Enzephalopathie 35%, CTCAE-Grad ≥ 3: 21% 	
G-BA Nutzenbewertung S. 92	<p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Ein Zusatznutzen gilt für AxiC bereits als belegt durch die Zulassung als Orphan Drug. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung soll deshalb nur das Ausmaß des Zusatznutzens bewertet werden.</p> <p>Insgesamt ist die Datenlage zu AxiC nicht ausreichend, um präzise Aussagen zum Zusatznutzen zu machen. Es fehlen Langzeitdaten, Daten zu PRO und HRQoL sowie vergleichende Studien. Die Aussagekraft der einarmigen Studie ist begrenzt. Der primäre Endpunkt war die ORR, die kein patientenrelevanter Endpunkt ist und auch nicht als Surrogat für das OS fungieren kann. Die Behandlung mit AxiC ist weiterhin mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Praktisch jeder Patient hatte schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3. Ein CRS erlitten 93 % der Patienten, während 35 % eine Enzephalopathie erlitten, 21 % sogar von schwerem Ausmaß (CTCAE-Grad ≥ 3). Bei fehlenden Daten zu PRO und HRQoL lässt sich somit zu diesem Zeitpunkt wenig über das Nutzen/Risiko-Verhältnis im Vergleich zu anderen Therapien sagen.</p> <p>Die AkdÄ folgt deshalb der Einschätzung des G-BA: „Alle dargestellten Ergebnisse der ZUMA-1-Studie unterliegen aufgrund des Studiendesigns und der jeweiligen Einschränkungen des dargestellten Endpunktes einem hohen Verzerrungspotential. Die Aus-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sagekraft der Ergebnisse ist für die Bewertung des Zusatznutzens dementsprechend gering“.</p> <p>Allerdings hat die Studie ZUMA-1 die Wirksamkeit von AxiC bei Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen und wenigen Therapiealternativen eindeutig belegt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass bei Vorliegen weiterer Daten und längerer Nachbeobachtung ein Zusatznutzen belegt und dessen Ausmaß besser quantifiziert werden kann.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt momentan die Anerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für AxiC in den vorliegenden Indikationen. Die Daten der Studie ZUMA-1 reichen nicht aus, um präzise Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Anerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für AxiC bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO – Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel, AWG A: rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), AWG B: rezidiviertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL): <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/408/>. Berlin, 1. Februar 2019.
2. European Medicines Agency (EMA): Yescarta® - Axicabtagen-Ciloleucel: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004480/0000, EMA/481168/2018. London, 22. Juni 2018.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al.: The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al.: Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130: 1800-1808.
5. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al.: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857-1861.
6. Schüssler-Lenz M, Müller-Berghaus J, Keller-Stanislawski B: CAR-T-Zelltherapie – Neuland: Wie man "lebende" Arzneimittel bewertet. *Dtsch Arztebl* 2018; 115: A 1702-1706.
7. June CH, Sadelain M: Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018; 379: 64-73.
8. Buchholz CJ, Hartmann J, Schüssler-Lenz M, Keller-Stanislawski B.: Neue Entwicklung in der Onkologie: CAR-T-Zelltherapie. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2017; 4: 31-35.
9. Hartmann J, Schussler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ: Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 1183-1197.
10. Kebriaei P: Cellular therapy implementation: The MDACC approach: https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ASBMT/43a1f41f-55cb-4c97-9e78-c03e867db505/UploadedImages/Tandem_CARTOX_v2.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). The University of Texas – MD Anderson Cancer Center. Department of stem cell transplantation and cellular therapy. Administrative directors conference BMT tandem meetings February 24, 2017.
11. Novartis Europharm Limited: Fachinformation "Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion". Stand: September 2018.
12. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P et al.: Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 47-62.

13. Company KaG, GmbH GS: Fachinformation "Yescarta® 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen, Infusionsdispersion". Stand: August 2018.
14. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al.: Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large b-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377: 2531-2544.
15. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al.: Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 31-42.
16. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP et al.: Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. J Clin Invest 2008; 118: 3132-3142.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559> (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). London, 23. Januar 2019.