

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. Februar 2019

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen Ciloleucel diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)

veröffentlicht am 1. Februar 2019

Vorgangsnummer 2018-11-01-D-406 und 2018-11-01-D-416

IQWiG Berichte Nr. 715 und 716

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Mit den Verfahren zu Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®) für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und für das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) wird das zweite CAR-T-Zellprodukt bei aggressiven Lymphomen bewertet. Der G-BA hat formal zwei getrennte Verfahren initiiert. In der Zulassungsstudie zu Axicabtagen Ciloleucel waren die Entitäten DLBCL, PMBCL und das transformierte follikuläre Lymphom (TFL) in ihrer Gesamtheit ausgewertet worden. Auch der pharmazeutische Unternehmer nimmt in den vorgelegten Unterlagen keine Differenzierung der histologischen Entitäten vor. Deshalb fassen auch wir unsere Stellungnahme in einem Dokument zusammen.

Axicabtagen Ciloleucel gehört mit dem fast zeitgleich zugelassenen Tisagenlecleucel zu den ersten, in Deutschland eingeführten Arzneimitteln aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). Axicabtagen Ciloleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patienten* mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach mindestens zwei Vortherapien. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer einarmigen Studie vor. In dieser werden die Daten für DLBCL, TFL (transformiertes follikuläres Lymphom) und PMBCL zusammen ausgewertet.
- Axicabtagen Ciloleucel nach mindestens zwei Vortherapien zu Remissionsraten >80% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 18 Monaten von etwa 50%.
- Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom), ein Tumorlysesyndrom und das CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrom (CRES).
- Die Gesamtüberlebensraten mit Axicabtagen Ciloleucel liegen etwa im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation, die Patientenkollektive sind jedoch nicht identisch. Daten direkter vergleichender Studien liegen nicht vor. Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL oder PMBCL nach mindestens zwei Vortherapien ist eine sorgfältige, patientenindividuelle Abwägung der Therapieoptionen mit Unterstützung fachspezifischer Tumorboards erforderlich.

Axicabtagen Ciloleucel ist eine neue vielversprechende Therapieoption mit kurativem Potenzial.

Zum Management von qualifizierter Indikationsstellung, Therapiedurchführung und Nebenwirkungen schlagen wir die Festlegung qualitätssichernder Maßnahmen vor. Voraussetzungen für CAR-T-Zellzentren sind

- Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit und
- Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen und
- Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen

Durch die Bündelung der Kompetenzen soll eine flächendeckende, qualifizierte Versorgung von Patienten mit CAR-T-Zellen gesichert werden.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

2. Einleitung

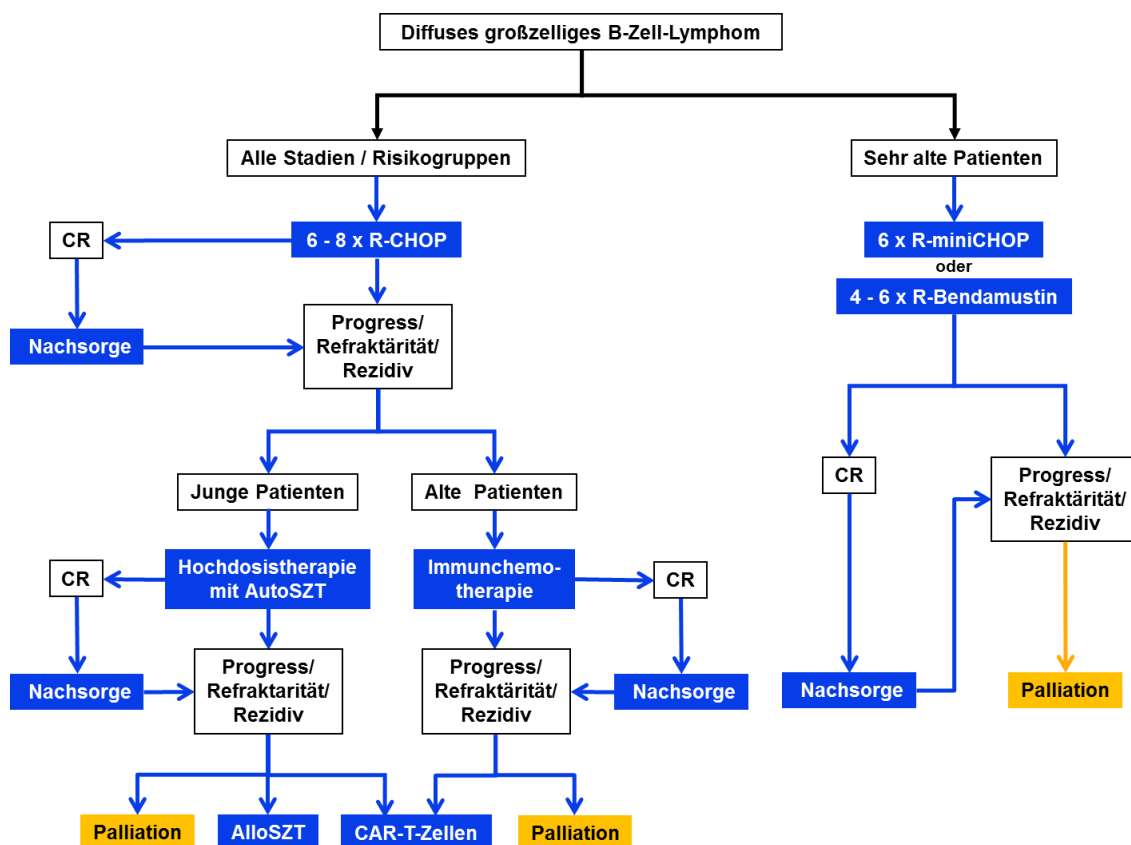
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien. Die Heilungsrate von Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].

Das primär mediastinale B-Zell-Lymphom macht 2-3% der Non-Hodgkin-Lymphome aus. Es ist eine biologisch und klinisch distinkte Entität. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren, Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Knochenmark und ZNS sind bei Erstdiagnose selten betroffen. Der Therapieanspruch ist ebenfalls kurativ. Die Erstlinientherapie hat sich traditionell am DLBCL mit R-CHOP-basierten Therapieregimen orientiert [3]. Das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren liegt zwischen 70 und 80%. Eine intensiverte Chemotherapie kann möglicherweise das ereignisfreie Überleben verbessern [4]. Eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Therapieüberwachung wird mittels FDG-PET erreicht.

3. Stand des Wissens

Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [1], siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]



Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht. Bei einem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv <12 Monate ist dies nur selten der Fall [5]. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolls als gleichwertig [6]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [1]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert [7]. Patienten mit zweitem Rezidiv und Ansprechen auf eine erneute Induktionstherapie sind Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation [8, 9].

Mit der Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vortherapien steht eine erfolgversprechende therapeutische Alternative zur Verfügung [10 - 13]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation oder CAR-T-Zellen bietet sich neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept an.

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 transduziert, expandiert und nach entsprechender Vorbereitung dem Patienten retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt HLA-unabhängig Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patienten erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [14]. Axicabtagen Ciloleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit beim DLBCL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: CAR-T-Zellen bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL)

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	EFÜ ³	ÜL ⁴
JULIET [12, 13], Dossier	DLBCL	-	Tisagen- lecleucel	115	37,4 ⁶	26,7 ⁷	39,6 ⁶
ZUMA-1 [10, 11] Dossier	DLBCL, PMBCL, tFL ⁵	-	Axicabtagen- Ciloleucel	111	58		52,2 ⁹
Nastoupil et al., [15]	DLBCL, PMBCL, tFL, HGBCL ⁵	-	Axicabtagen- Ciloleucel	165	50		

¹ N – Anzahl Patienten; ² CR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ EFÜ – ereignisfreie Überlebensrate, in %; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebensrate in %; ⁵ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBCL – High-Grade B Cell Lymphoma, PMBCL - primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom, tFL – transformiertes follikuläres Lymphom; ⁶ **Ergebnis für neue Therapie**, bezogen auf die behandelten Patienten (n = 93); ⁷ Rate nach 21 Monaten; ⁸ Rate nach 27 Monaten; ⁹ Rate nach 18 Monaten;

Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®), wurde im Oktober 2017 von der FDA und 23. August 2018 von der EMA für Patienten mit DLBCL oder primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) zugelassen. Die Zulassung ist beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei systemischen Standardtherapien.

4. Dossier und Bewertung von Axicabtagen Ciloleucel

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. Zu den etablierten Therapieoptionen im wiederholten Rezidiv bzw. bei Refraktärität gehören die Polychemotherapie, Pixantron, sowie die konsolidierende allogene Stammzelltransplantation.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige Zulassungsstudie ZUMA-1. Die Studie wurde an 23 Zentren in den USA und einem Zentrum in Israel durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrates. Eine Leukapherese wurde bei 111 Patienten durchgeführt, diese bilden die ITT-Population. 101 Patienten erhielten Axicabtagen Ciloleucel, diese werden im Dossier des pU als mITT (modified Intention to Treat) bezeichnet.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit DLBCL und PMBCL. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve.

Die 18- Monats-Überlebensrate lag unter Axicabtagen Ciloleucel bei etwa 50%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben bezieht das Rezidiv bzw. die Progression, die Einleitung einer neuen Lymphomtherapie und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen, ein. Die ereignisfreie Überlebensrate wurde vom pU im Dossier nicht berichtet. Er berechnet das progressionsfreie Überleben, analog zum Vorgehen bei Therapien mit palliativer Zielsetzung. Dabei ergibt sich für die mITT-Population ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,9 Monaten.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer

Die Raten kompletter Remissionen lag unter Axicabtagen Ciloleucel in ZUMA-1 bei 50%, die gesamte Remissionsrate unter Einbeziehung der partiellen Remissionen bei 83%.

Die mediane Remissionsdauer liegt bei 11,1 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in ZUMA-1 leider nicht erhoben.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in ZUMA-1 bei 97%. Charakteristische Nebenwirkungen von Axicabtagen Ciloleucel sind

- Zytokinfreisetzungssyndrom: der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen.
- Neurologische Symptome, vor allem das CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome (CRES): Auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus.

Weitere häufige Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 sind Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und Infektionen. .

Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Bewertung insbesondere der hämatologischen Toxizität schwierig ist. Patienten mit aggressivem Lymphom haben therapiebedingt häufig schon vor Therapie eine relevante Zytopenie, z. B. nach autologer SZT.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit dieser neuen Therapieform auseinander. Er geht von der initialen Patientenpopulation (ITT – Intent to treat) und bezieht auch Patienten mit ein, bei denen keine CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt wurde.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Axicabtagen Ciloleucel steht das zweite CAR-T-Zellprodukt für die Therapie von Patienten mit rezidiertem/refraktärem DLBCL oder PMBCL nach mindestens zwei Vortherapien zur Verfügung. Die Remissionsraten unter Axicabtagen Ciloleucel liegen bei 80%, die Gesamtüberlebensraten nach 18 Monaten bei etwa 50%. Ebenfalls hoch ist die Rate schwerer, spezifischer Nebenwirkungen.

Im Dezember 2018 wurden retrospektive Daten aus der Versorgung zu Axicabtagen Ciloleucel vorgestellt, siehe Tabelle 2 [15].

	ZUMA-1	This Study
N infused pts	108	165
% meeting ZUMA-1 eligibility criteria	100%	51%
Age, median (range)	58 (23-76)	59 (21 – 82)
ECOG 0 or 1	100%	84%
Prior autologous transplant	23%	31%
DLBCL including HGBCL, not tFL or PMBCL	78%	61%
ORR/CR	82%/58% (Best)	79%/50% (Day 30)
Grade 3 or higher toxicity	CRS 13%/NEs 31%	CRS 7%/NEs 31%

Die Daten zeigen insbesondere, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen bei kommerzieller Anwendung in der Standardversorgung nicht höher als in der Zulassungsstudie war. Als Lerneffekt ist der höhere Anteil von mit Tocilizumab behandelten Patienten zu werten.

Aus der Komplexität der Therapie und der hohen Nebenwirkungsrate ergeben sich für die Therapieindikation, die Therapiedurchführung und für die frühe Nutzenbewertung folgende Überlegungen:

- a.) Indikationskriterien

Die optimale Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus von Patienten mit rezidivierendem/refraktärem DLBCL ist unklar. Für einen kurativen Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation eine Alternative [16], die jedoch durch eine hohe therapiebedingte Mortalität belastet ist und bei chemorefraktären Patienten häufig versagt. Die betroffenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Studiengruppen schlagen vor, die Kriterien für Chemorefraktarität des DLBCL vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes zu definieren.

b.) Strukturkriterien

Aufgrund der hohen Rate spezifischer Nebenwirkungen von Anti-CD19-CAR-T-Zellen, des hohen logistischen Aufwands und der hohen Kosten schlagen wir vor, die CAR-T-Zelltherapie zunächst an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen durchzuführen. Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland ist die Bündelung der erforderlichen Kompetenzen:

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

c.) Vergleich mit anderen Arzneimitteln

Axicabtagen Ciloleucel ist beim mehrfach rezidivierten bzw. refraktären DLBCL und beim PMBCL hoch wirksam mit potentiell kurativem Potential. Die kompletten Remissionsraten liegen deutlich höher als unter Polychemotherapie. Möglicherweise ist Axicabtagen Ciloleucel bei einigen Patienten eine Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation und in bestimmten Krankheitssituationen (Refraktarität, ältere Patienten) überlegen. Zur Beantwortung dieser Fragen sind indirekte und direkte Vergleiche mit weiteren innovativen Therapieansätzen sowie längere Nachbeobachtungszeiten auf dem deutschen Versorgungskontext erforderlich. Die in der Zulassung vorgesehene Dokumentation in einem europäischen Register muss auch die Möglichkeit zur Extraktion von Daten für die Anwendung in Deutschland beinhalten.

6. Literatur

1. Dührsen U et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, November 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@view/html/index.html
2. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al.: Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 381:1817-1826, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X)
3. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J: Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br. J Haematol* Feb 10, 2019. DOI: [10.1111/bjh.15778](https://doi.org/10.1111/bjh.15778)
4. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al.: Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 368:1408-1416, 2013. [10.1056/NEJMoa1214561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214561)
5. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545. PMID: [7477169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/)

6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28:4184-4190. DOI: [10.1200/JCO.2010.28.1618](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618)
7. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. J Clin Oncol 2012; 30:4462-4469. DOI: [10.1200/JCO.2012.41.9416](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416)
8. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol 2011; 29:1342-1348. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.2596](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2596)
9. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15:757-766. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)
10. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 377:2531-2544, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)
11. 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 2018 Nov 30 (Epub ahead of print). DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
12. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 377:2545-2554, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
13. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. N Engl J Med 380:45-56, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1804980](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980)
14. 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)
15. Nastoupil L, Jain MD, Spiegel JY et al.: Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. American Society of Hematology, Annual Meeting 2018, Abstract 91, 2018. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper114152.html>
16. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al.: Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 15:757-766, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), Prof. Dr. Prof. Dr. Ulrich Dührsen (Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Abteilung für Hämatologie, Essen), Prof. Dr. Nicolaus Kröger (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation, Hamburg) und Prof. Dr. Lorenz Trümper (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation



Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger
Geschäftsführender Vorsitzender

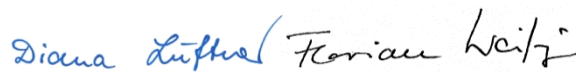
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

German Lymphoma Alliance



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorstand