

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. Juli 2020

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

**Tisagenlecleucel
(Neubewertung nach Fristablauf, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)**

veröffentlicht am 1. Juli 2020
Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530
IQWiG Bericht Nr. 924

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

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Tisagenlecleucel gehört mit dem fast zeitgleich zugelassenen Axicabtagen-Ciloleucel zu den ersten, in Deutschland eingeführten Arzneimitteln aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). Tisagenlecleucel ist zugelassen als Monotherapie für Patienten* mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL 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 wiederum die Feststellung eines erheblichen 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, jetzt mit längerer Nachbeobachtungszeit.
- Tisagenlecleucel führt bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zu Remissionsraten >50% sowie zu einer Gesamtüberlebensrate nach 33 Monaten von etwa 40%.
- Der bei den Ansprechern im intraindividuellen Vergleich gemessene, positive Einfluss auf die Lebensqualität ist nachhaltig.
- Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). Als länger anhaltende Nebenwirkungen können Zytopenien und eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie auftreten.
- Der G-BA Bericht ist umfangreich. Allerdings beschränkt sich die Auswertung auf die ITT-Population. Relevant für die Nutzenbewertung ist vor allem die Kohorte der real behandelten Patienten (FAS-Population). In der Zulassungsstudie betrug die Zeit von der ersten Vorstellung der Patienten bis zur Therapie 115 Tage. In der deutschen Versorgungsrealität liegt die Zeit bei etwa 6 Wochen. Die Daten von JULIET sind bei der ITT-Population nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.
- Die Gesamtüberlebensraten mit Tisagenlecleucel liegen etwa im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation und im Bereich von Axicabtagen-Ciloleucel. Daten direkt vergleichender Studien liegen nicht vor.

Die CAR-T-Zellen sind in der Versorgung angekommen. Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt bei einer klinisch relevanten Patientengruppe zu langfristigen und stabilen Remissionen, möglicherweise zur Heilung. Die Strukturkriterien für CAR-T-Zellzentren können auf der Basis der bisherigen Erfahrungen angepasst 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.

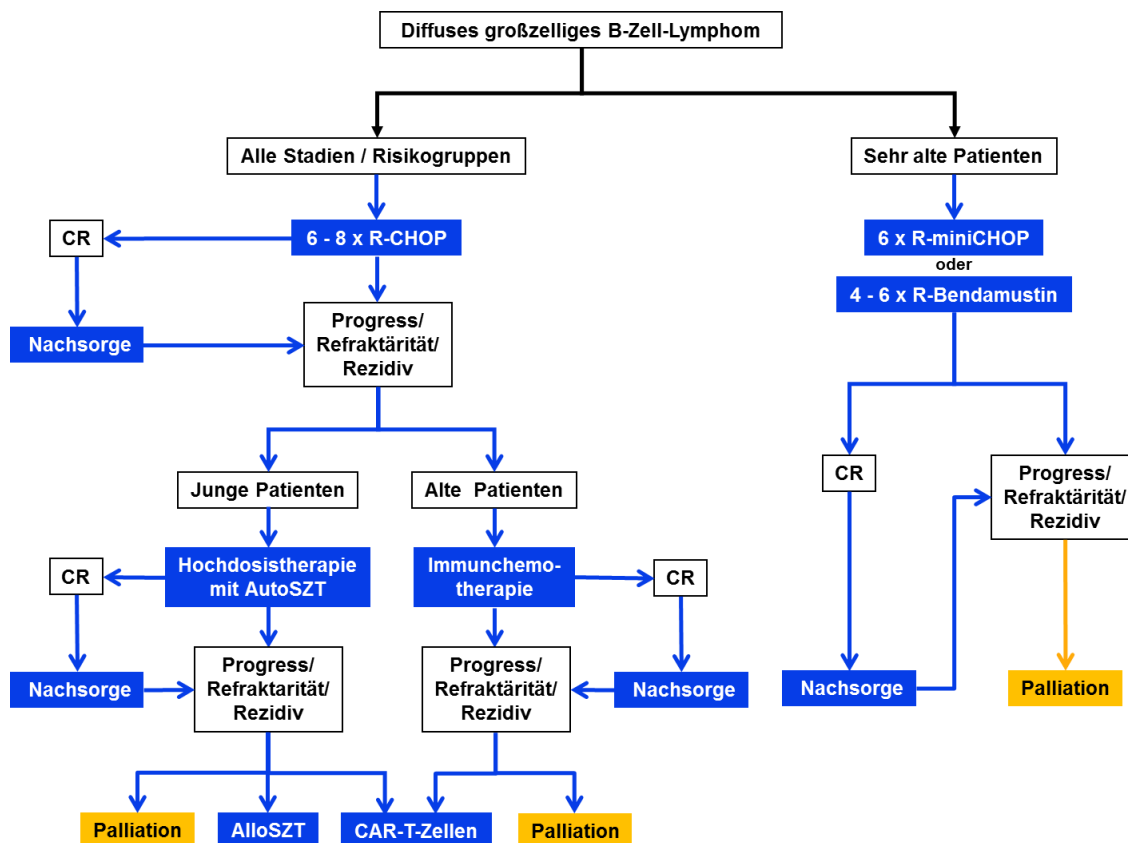
Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, 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].

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 großzelligen 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 [3]. Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP-, R-ICE- oder R-GDP-Protokolls als gleichwertig [4, 5, 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 Zulassung von zwei CAR-T-Zellprodukten zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vortherapien stehen seit August 2018 Alternativen zur Verfügung. Die Rate kompletter Remission liegt bei etwa 50%, die Rate langdauernder Remission und möglicherweise von Heilung bei 30-40% [10 - 13].

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]. Tisagenlecleucel 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)

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	ÜLR ⁵
JULIET [10, 11], Dossier	DLBCL	-	Tisagenlecleucel	115	38,3 ⁷	2,9	11,1	37,6 ⁸
ZUMA-1 [12, 13]	DLBCL, PMBCL, tFL ⁶	-	Axicabtagen-Ciloleucel	108	58	5,9	n. e. ⁹	50,5 ¹⁰
Nastoupil et al., [16]	DLBCL, PMBCL, tFL, HGBCL ⁶	-	Axicabtagen-Ciloleucel	275	64	8,3	n. e. ⁹	68 ¹¹

¹ N – Anzahl Patienten; ² CR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; ⁶ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBCL – High-Grade B Cell Lymphoma, PMBCL - primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom, tFL – transformiertes follikuläres Lymphom; ⁷ **Ergebnis für neue Therapie**; ⁸ nach 33 Monaten; ⁹ n. e. Median nicht erreicht; ¹⁰ nach 24 Monaten; ¹¹ nach 12 Monaten;

Tisagenlecleucel wurde im Juli 2017 von der FDA und am 22. August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zugelassen. Ein weiteres CAR-T-Zell-Produkt, Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®), wurde im Oktober 2017 von der FDA und 23. August 2018 von der EMA für Patienten mit DLBCL, primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) oder transformiertem follikulärem Lymphom (tFL) zugelassen. Die Zulassungen sind jeweils beschränkt auf Patienten mit rezidivierender bzw. refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei systemischen Standardtherapien.

Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation oder CAR-T-Zellen ist neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept indiziert. In dieser Situation gibt es bisher keine Standardtherapie. Eingesetzt werden vor allem Anti-CD20-Antikörper und Zytostatika, z. B. Platinderivate. Die Prognose dieser Patienten ist schlecht [16].

Neue Arzneimittel in dieser Situation sind bispezifische Antikörper und Antikörper-Drug-Konjugate. Anfang 2020 zugelassen und aktuell im Prozess der frühen Nutzenbewertung ist Polatumumab Vedotin. Es besteht aus einem Anti-CD79b-Antikörper und Auristatin E, einem Mikrotubulus-Inhibitor.

4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel

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, die konsolidierende allogene Stammzelltransplantation und jetzt auch Polatumumab Vedotin.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige Zulassungsstudie JULIET. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate.

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

Datenschnitt ist der 1. Juli 2019.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patienten mit DLBCL. 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 33- Monats-Überlebensrate lag unter Tisagenlecleucel bei etwa 38%, die mediane Überlebenszeit bei 11 Monaten. Die Überlebenskurve zeigt ein Plateau.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

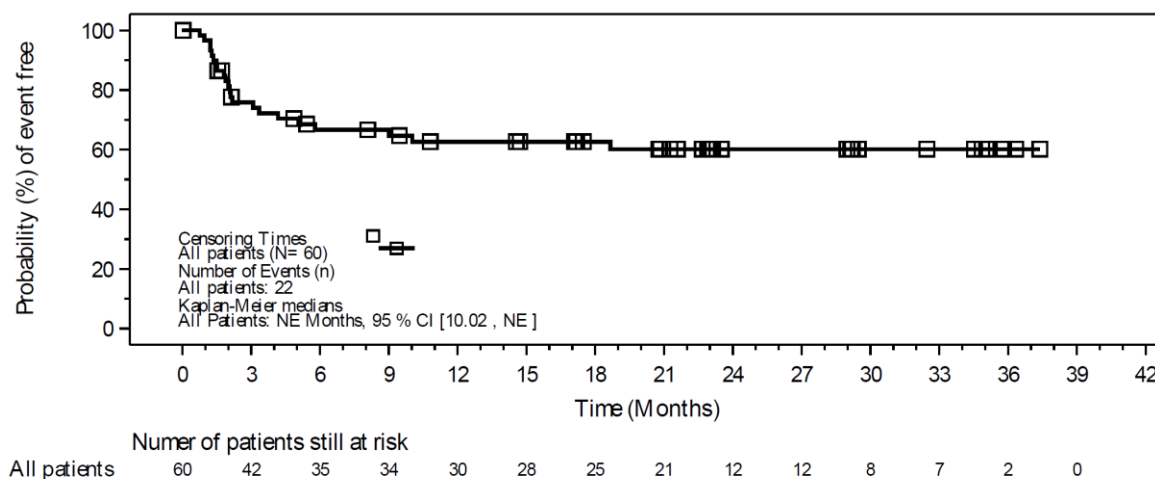
Das progressionsfreie Überleben liegt bei 2,9 Monaten.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissiondauer

Die Raten kompletter Remissionen lag unter Tisagenlecleucel in JULIET bei 38,3%, die gesamte Remissionsrate unter Einbeziehung der partiellen Remissionen bei 52,2%.

Die mediane Remissionsdauer kann nicht berechnet werden, die Rate von Patienten in dauernder Remission lag nach 3 Monaten bei 75,8%. Entscheidend für die konzeptionelle Integration der CAR-T-Zellen in das Vorgehen bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Lymphom ist Abbildung 2 (Abbildung 9) aus dem Dossier des pU.

Abbildung 2: Remissionsdauer bei PR/CR



Sie zeigt das kurative Potenzial der CAR-T-Zelltherapie und die Notwendigkeit des Erreichens einer optimalen Remission.

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

Die Daten zur Lebensqualität wurden getrennt publiziert [17]. Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in JULIET mittels des FACT-Lym- und des SF-36-Fragebogens erhoben. Nach 12 Monaten zeigte sich im intraindividuellen Vergleich eine Verbesserung in 5 von 8 Subskalen. Die Verbesserung der Lebensqualität war nachhaltig.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in JULIET bei 90,5%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind

- Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS): der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen.
- Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus.
- Zytopenie: bei 22,6% der Patienten wurden therapieassoziierte, länger anhaltende Zytopenien beobachtet. Am häufigsten trat Anämie auf, gefolgt von Thrombozytopenie und Leukopenie.
- Hypogammaglobulinämie: sie trat bei 18,3% der Patienten, bei 14,2% wurde sie als therapieassoziiert bewertet.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit dieser neuen Therapieform auseinander. Er zeigt die Daten der initialen (ITT – Intent to treat) und der tatsächlich behandelten Patientenpopulation (FAS – Full Analysis Set) auf.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Seit Herbst 2018 stehen in Deutschland mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel die ersten beiden kommerziellen CAR-T-Zellprodukte für die Therapie von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien zur Verfügung. Die Daten der Zulassungsstudie JULIET zu Tisagenlecleucel haben sich seit der ersten frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert.

Im Kontext der erneuten Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel sind folgende Themen zu diskutieren:

- Wirksamkeit

Erfreulicherweise ist das Plateau der Überlebensrate stabil. Das deutet auf mindestens langfristige Krankheitsstabilisierung, bei der Mehrzahl dieser Patienten möglicherweise auf Heilung hin. Die Daten zu Axicabtagen-Ciloleucel sind dahingehend vergleichbar, dass auch hier ein Plateau der Überlebensrate erreicht wurde. Direkt vergleichende Studien liegen nicht vor. Mit Lisocabtagen-Maraleucel liegt der FDA inzwischen ein drittes Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt zur Zulassung vor.

- Sicherheit

Die längere Nachbeobachtung hat keine neuen Sicherheitsaspekte ergeben. In ONKOPEDIA sind inzwischen Empfehlungen zum Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen publiziert [18]. Eine kleine Gruppe von Patienten benötigt längerfristig eine Substitution mit Immunglobulinpräparaten. Die Mortalität ist niedrig. Die Symptome der spezifischen Nebenwirkungen des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) und des Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndroms (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) sind

klassifiziert und werden bei den Patienten engmaschig überwacht. International wird die Durchführung der CAR-Zell-Therapie inzwischen bereits in den ambulanten Bereich verlagert.

- Indikation

Der initiale Vorschlag der Kostenträger zur Begrenzung der Indikation von Tisagenlecleucel auf die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie ist medizinisch nicht zu rechtfertigen. Einschlusskriterien wie normale Thrombozytenzahlen waren unter initialen Sicherheitsaspekten gerechtfertigt, sind inzwischen aber keine Begrenzung. Die Real-World-Daten zeigen, dass auch Patienten mit prognostisch relevanten biologischen Markern (z. B. Double-Hit) oder klinischen Kriterien (z. B. ZNS-Befall) langfristig von der Therapie mit CAR-T-Zellen profitieren, und nicht von der Indikation ausgenommen werden dürfen.

- Differenzialindikation

Die optimale Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus von Patienten mit rezidiviertem/refraktären DLBCL ist weiterhin unklar. Für einen kurativen Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation eine Alternative [8, 9], die jedoch durch eine hohe therapiebedingte Mortalität belastet ist und bei chemorefraktären Patienten häufig versagt. Insbesondere im Kontext von neuen Arzneimitteln wie bispezifischen Antikörpern oder Antikörper-Drug-Konjugaten ist die Rolle der CAR-T-Zellen kontinuierlich zu überprüfen. Sie können eine Alternative, aber auch Teil einer sequenziellen Therapiestrategie sein. Die klinischen Erfahrungen zeigen, dass auch bei der CAR-T-Zell-Therapie die Qualität der vorangehenden Remission ein relevanter prognostischer Faktor für langfristige Remission und möglicherweise Heilung ist.

- Qualitätssichernde Maßnahmen

Aus unserer Sicht hat sich die initiale Begrenzung der Durchführung von CAR-T-Zelltherapie an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen bewährt. Wir hatten bei der Einführung von Tisagenlecleucel einen Kriterienkatalog erarbeitet. Die Vorschläge waren ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollten in der Einführungsphase CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein mussten.

Inzwischen ist die Therapie standardisiert. Der hohe medizinische Standard muss gehalten werden, organisatorisch können inzwischen Anpassungen erfolgen, siehe Anhang. Perspektivisch muss die Therapie mit CAR-T-Zellen noch stärker in die qualifizierte Lymphomtherapie integriert werden, um geeignete Patienten frühzeitig zu identifizieren und eher ungeeignete Patienten anderen Therapieformen zuzuführen.

Die CAR-T-Zellen sind in der Versorgung angekommen. Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt bei einer klinisch relevanten Patientengruppe zu langfristigen und stabilen Remissionen, möglicherweise zur Heilung. Die Strukturkriterien können auf der Basis der bisherigen, positiven Erfahrungen angepasst werden.

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
3. 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

4. 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)
5. Turki AT, Lamm W, Liebrechts T, Dührsen U: R-ICE Chemotherapy With or Without Autologous Transplantation for Elderly Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas *Oncol Res Treat* 41:534-538, 2018. DOI: [10.1159/000489717](https://doi.org/10.1159/000489717)
6. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al.: Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 32:3490-3496, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.53.9593](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593)
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* 20:31-42, 2019. 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. Freitag F, Maucher M, Riester Z, Hudecek M: New targets and technologies for CAR-T cells. *Curr Opin Oncol* Jul 9, 2020. DOI: [10.1097/CCO.0000000000000653](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000653)
16. Nastoupil L, Jain MD, Feng L et al.: Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* May 20, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02104](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02104)
17. Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U et al.: Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 4 :629-637, 2020. DOI: [10.1182/bloodadvances.2019001026](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001026)
18. Bücklein V et al.: Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen, Juni 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guide-line/html/index.html>

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) und Prof. Dr. Lorenz Trümper (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Marika de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

German Lymphoma Alliance

Prof. Dr. med. Christian Buske
Geschäftsführender Vorstand