

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)

Kite, a Gilead Company

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Aufbau und Wirkmechanismus von Axi-Cel..... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (engl. Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (engl. Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (engl. Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CDC	Komplementabhängige B-Zell-Lyse (engl. Complement Dependent Cytolysis)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
Fas	First Apoptosis Signal
IL-2	Interleukin 2
IL-2R	Interleukin 2-Rezeptor
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. Major Histocompatibility Complex)
MSGV	Mouse Stem Cell Virus-Based Splice-Gag Vector
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PMBCL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (engl. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
PZN	Pharmazentralnummer
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin [®]) und Predniso(lo)n
scFv	Single-Chain Fragment Variable
TCR	T-Zell-Rezeptor (engl. T-Cell Receptor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Axicabtagen-Ciloleucel
Handelsname:	YESCARTA®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Nicht zutreffend	EU/1/18/1299/001	Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen	1 Beutel
CAR = chimärer Antigen-Rezeptor			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als „Axi-Cel“) umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

In Deutschland werden Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphomen nach der Diagnose gemäß der deutschen Leitlinie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin®] und Predniso[lo]n) als Erstlinien-Therapie behandelt [1]. Im Rahmen dieser Therapie werden 60 – 70 % der Patienten geheilt [2]. Chemotherapie-sensitive Patienten mit einem Rezidiv werden in der zweiten Linie meist mit einer initialen Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) behandelt. Ein hoher ungedeckter Bedarf an therapeutischen Optionen besteht vor allem für folgende Patientengruppen: Patienten mit einer Chemotherapie-refraktären Erkrankung, Patienten mit einem erneuten Rezidiv nach einer ASCT sowie für ASCT ungeeignete Patienten und Patienten, die ebenfalls ungeeignet für eine allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) sind (beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten). Diese Patienten werden häufig mit einem palliativen Therapiekonzept behandelt und weisen aufgrund des Mangels an wirksamen kurativen Behandlungsmöglichkeiten eine vergleichsweise schlechte Prognose auf [1]. So beträgt die Gesamtansprechrate auf derzeit verfügbare Therapien bei diesen Patienten laut der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 26 %, wobei 7 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen zeigen.

Das mediane Überleben beträgt 6,3 Monate [3]. Im Vergleich dazu konnte mit Axi-Cel im Rahmen der Studie ZUMA-1 in dieser Patientenpopulation eine Gesamtansprechrate von 82 % erreicht werden. Das vollständige Ansprechen betrug 54 % und das Überleben nach 18 Monaten 52 % [4].

Axi-Cel ist eine autologe Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie. Der chimäre Antigen-Rezeptor (CAR) besteht aus einem gegen CD19 gerichteten scFv-Fragment (Single-Chain Fragment Variable) als extrazelluläre Domäne und der ko-stimulatorischen Domäne von CD28 zusammen mit der signalgebenden Domäne von CD3 ζ (auch CD247) als intrazelluläre Domänen (siehe Abbildung 1).

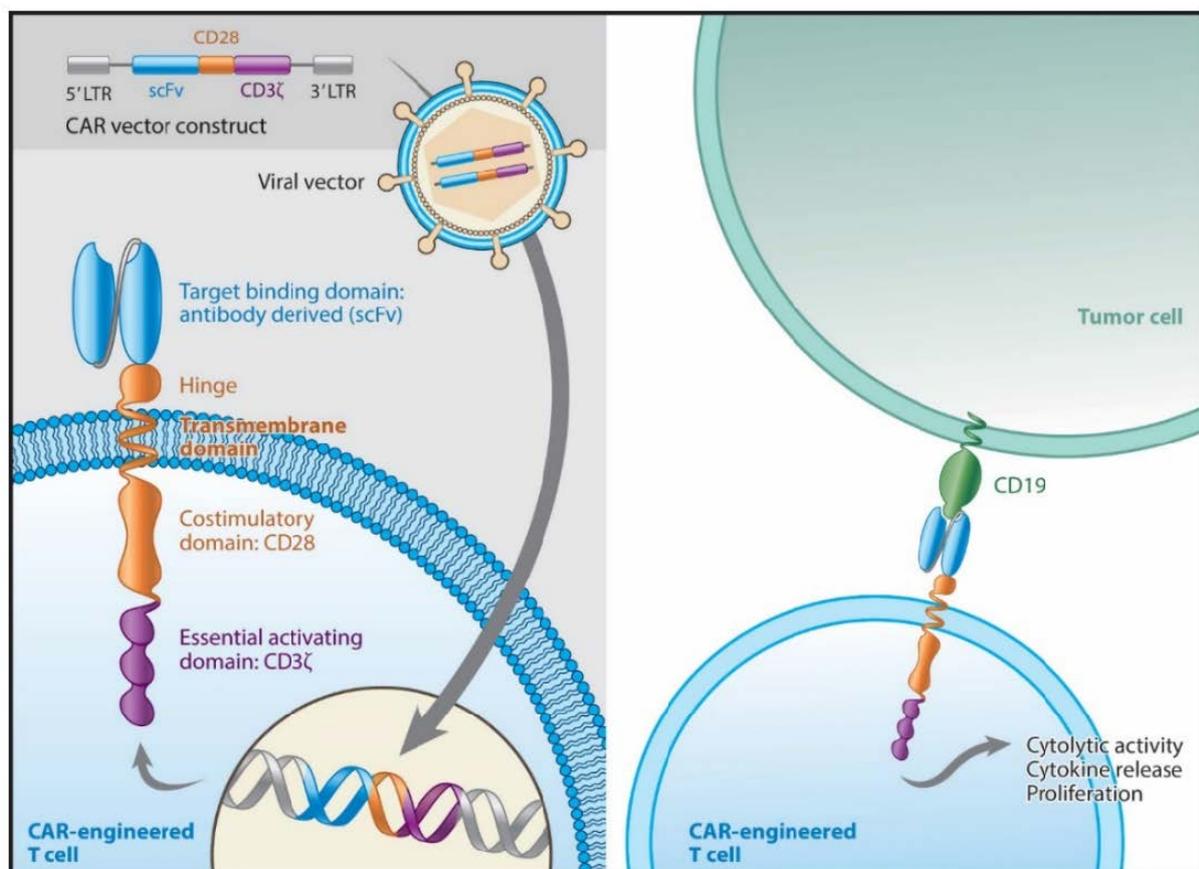


Abbildung 1: Aufbau und Wirkmechanismus von Axi-Cel

Für das Konzept des CAR konnte gezeigt werden, dass sich T-Zellen mittels eines chimären Rezeptors gegen Protein-basierte Antigene richten lassen [5]. Das Prinzip der CAR-T-Zell-Therapie beruht auf der Expression einer gegen ein bestimmtes Antigen gerichteten Bindedomäne zusammen mit einer T-Zell-eigenen signalgebenden Domäne (vgl. Abbildung 1). Durch dieses Konstrukt können die Limitierungen des natürlichen T-Zell-Rezeptors (T-Cell Receptor, TCR) bei der Erkennung und Bindung eines Zielantigens umgangen werden: Normalerweise erkennt eine T-Zelle ihr Zielantigen mittels ihres TCR nur, wenn das Antigen über den Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex,

MHC) von Zielzellen oder von Antigen-präsentierenden Zellen, wie beispielsweise Makrophagen, präsentiert wird [6].

Viele Tumore regeln die Expression von MHC-Molekülen als Teil ihrer Immunevasionsstrategie herunter, sodass T-Zellen diese Zellen nicht mehr als Ziele erkennen können, selbst wenn sie einen für diese Zellen spezifischen TCR exprimieren [7]. CAR-T-Zellen umgehen dieses Problem, da auch freie MHC-unabhängige Antigene auf Zielzellen direkt erkannt werden können [8]. Daher sind sie in ihrer Spezifität auch nicht auf bestimmte MHC-Typen beschränkt. Zudem ist die Verfügbarkeit spezifischer TCRs gegen ein bestimmtes Antigen stark limitiert. An dieser Stelle bietet sich ein therapeutischer Ansatzpunkt für die gentechnologisch hergestellten CARs, bei deren Generierung seit Jahrzehnten etablierte Methoden zur Herstellung von Antikörpern Anwendung finden.

Die Optimierung der CAR-Struktur war und ist nach wie vor Gegenstand intensiver Forschung. Dabei stehen sowohl die zytoplasmatische signalgebende Domäne als auch die extrazelluläre Domäne und die Transmembrandomäne im Fokus. So konnte gezeigt werden, dass je nach exakter Lokalisation der antigenen Determinante (des sog. Epitops) das scFv entweder direkt an die Transmembrandomäne kloniert werden kann oder ein Spacer eingefügt werden muss, um eine optimale Antigen-Bindung und Zytotoxizität zu erreichen [9; 10]. Neben der Entscheidung, ob ein Spacer eingefügt werden soll, ist auch die Wahl der Art des Spacers entscheidend. So sind sowohl relativ flexible (Hinge) als auch starre Spacer untersucht und verfügbar [11].

Die Klasse der Transmembranproteine, zu denen auch die CARs gehören, benötigt zudem bedingt durch ihre namensgebende Struktur eine Transmembrandomäne. In einer vergleichenden Studie konnten je nach verwendeter Transmembrandomäne Unterschiede bei der Oberflächenexpression und Interferonsekretion beobachtet werden [12]. Nachdem das Signal der extrazellulären Bindung des scFv mit seinem Antigen die Zellmembran passiert hat, wird dieses mittels einer zytoplasmatischen Signaldomäne intrazellulär weitervermittelt. Am besten untersucht sowie am weitesten verbreitet ist hierbei die Signaldomäne von CD3 ζ , aber auch die Signaldomäne von Fc ϵ RI γ wird häufig verwendet [13]. Durch Verwendung der Signaldomänen von CD3 ζ bzw. Fc ϵ RI γ entstanden die CARs der ersten Generation. Diese zeigten bereits eine anti-tumorale Wirksamkeit, die jedoch nur kurzfristig anhielt. Um die Expansion *in vivo* zu verbessern, wurde intrazellulär eine ko-stimulatorische Domäne, meist CD28, hinzugefügt. Diese CARs der zweiten Generation expandieren schneller und stärker und weisen somit auch eine höhere und länger anhaltende anti-tumorale Wirkung auf [14; 15]. Auch Axi-Cel gehört zur zweiten Generation der CARs.

Bei Axi-Cel stammt das scFv von dem Anti-CD19 monoklonalen Antikörper FMC63 [16]. Die ko-stimulatorische Domäne von CD28 wurde aufgrund von Untersuchungen ausgewählt, die gezeigt haben, dass CD28 entscheidend für einen anhaltenden und starken anti-tumoralen Effekt und die Persistenz von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Serum ist [17]. Die signalgebende Domäne der CD3 ζ ist essentiell für die Aktivierung von T-Zellen. Die verschiedenen Fragmente wurden in den Vektor MSGV1 (Mouse Stem Cell Virus-Based Splice-Gag Vector 1) kloniert [18].

Um die CAR-T-Zellen patientenindividuell erzeugen zu können, muss die für den chimären Rezeptor codierende Sequenz stabil in das Genom der autologen T-Zellen integriert werden. Hierzu wird im Falle von Axi-Cel die Methode der retroviralen Transduktion angewendet. Dazu wird zunächst eine sogenannte Verpackungszelllinie generiert, die replikationsinkompetente Retroviren in den Überstand der Zellkultur sezerniert. Diese Viren enthalten in ihrem Erbgut neben den für dieses Verfahren wichtigen Genen für die reverse Transkriptase und Integrase auch die Sequenz für den CAR. Zur Herstellung eines Verpackungszelllinienklons wurde zunächst die humane Verpackungszelllinie Phoenix ECO mit dem oben beschriebenen MSGV1 transfiziert und anschließend mit dem erhaltenen Zellkultur-Überstand die Verpackungszelllinie PG13 transduziert. Von den transduzierten PG13-Zellen wurde ein Klon ausgewählt und für die Produktion von virushaltigem Zellkultur-Überstand in großem Maßstab expandiert [18].

Für die anschließende Herstellung von Axi-Cel werden dem Patienten im Vorfeld mittels Apherese eigene T-Zellen entnommen und *ex vivo* mit den oben beschriebenen Retroviren transduziert. Vor der Transduktion werden die T-Zellen mit Hilfe des Anti-CD monoklonalen Antikörpers OKT3 und Interleukin 2 (IL-2) aktiviert. OKT3 aktiviert T-Zellen Antigen-unabhängig durch eine Kreuzvernetzung von CD3, welches für die Signaltransduktion des TCR zuständig ist. IL-2 ist auch als T-Zell-Wachstumsfaktor bekannt und induziert die Proliferation und Differenzierung von B- und T-Lymphozyten. Nach einer erfolgreichen Transduktion werden die CAR-T-Zellen expandiert. Dazu wird dem Zellkulturmedium erneut OKT3 und IL-2 zugesetzt [18].

Nach der Expansion *in vitro* werden die autologen CAR-T-Zellen dem Patienten infundiert. Vor der Infusion werden die Patienten zur Konditionierung mit Fludarabin und Cyclophosphamid behandelt [19].

Nach der Infusion sind die CAR-T-Zellen in der Lage, spezifisch an CD19-exprimierende B-Zellen zu binden. CD19 ist auf der Zelloberfläche sowohl von frühen Vorläuferzellen – außer hämatopoetischen Stammzellen – als auch von reifen B-Zellen zu finden, jedoch nicht auf Zellen anderer Gewebe oder Lymphozyten anderen Ursprungs. Vollständig differenzierte Plasmazellen exprimieren ebenfalls kein CD19 [20]. Der Literatur zufolge ist CD19 auf allen malignen B-Zellen vorhanden [21]. Die Stärke der CD19-Expression verdreifacht sich jedoch im Laufe der natürlichen B-Zell-Reifung von Vorläuferzellen zu reifen B-Zellen [20]. Da es sich bei großzelligen B-Zell-Lymphomen um reifzellige B-Zell-Neoplasien handelt [22], ist anzunehmen, dass Axi-Cel hier aufgrund der erhöhten Expression von CD19 eine besonders hohe Aktivität aufweist, wohingegen putativ gesunde Vorläuferzellen in einem geringeren Maße betroffen sind. Durch die Bindung des CAR an CD19 mittels des scFv von FMC63 wird über CD3 ζ eine Signalkaskade innerhalb der genetisch modifizierten T-Zelle ausgelöst, die in regulierter Abfolge bis in den Zellkern gelangt, um dort die Transkription bestimmter Gene und die Expression bestimmter Genprodukte auszulösen. Diese Aktivierung führt, bedingt durch die ko-stimulatorische Domäne von CD28, zu einer weiteren Expansion *in vivo* [14]. Dazu exprimieren die CAR-T-Zellen den T-Zell-Wachstumsfaktor IL-2 sowie den entsprechenden Rezeptor (Interleukin 2-Rezeptor, IL-2R). So erreicht die Anzahl von CAR-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

T-Zellen im Blut behandelter Patienten innerhalb der ersten 14 Tage nach der Infusion ein Maximum. Nach 180 Tagen sind in den meisten Patienten noch CAR-T-Zellen nachweisbar.

Zudem wird eine Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen induziert, um beispielsweise weitere Immun- bzw. Fresszellen zu rekrutieren. Die aktivierten T-Zellen sind anschließend in der Lage, die CD19-exprimierenden B-Zellen mittels der Effektorfunktion zytotoxischer T-Zellen zu eliminieren. Dabei setzen die T-Zellen intrazellulär gespeicherte Granula frei, welche in die Zielzellen eindringen und dort Apoptose bzw. Nekrose in Apoptose-resistenten Zellen induzieren. Granula sind Einlagerungen in Zellen, die meist Speicher- oder Sekretstoffe enthalten und von einer Membran umgeben sind, die den Granulainhalt vom Zytoplasma ausgrenzt. Granula von zytotoxischen T-Zellen enthalten unter anderem Perforin und Granzyme. Perforin gehört zur Klasse der zytolytischen Proteine und ist in der Lage, die Zellmembran einer Zielzelle zu perforieren und dabei eine Pore zu formen, durch die Granzyme, eine Klasse von Proteasen, in die Zielzelle eindringen und dort Apoptose auslösen können. Zudem können T-Zellen über die Bindung ihres First Apoptosis Signal (Fas)-Liganden (FasL, CD95L) mit dem auf Zielzellen exprimierten Fas-Rezeptor (CD95), der auch als „Todesrezeptor“ bekannt ist, Apoptose via aktivierter Caspasen induzieren. [23; 24]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Therapie mit Axi-Cel einen innovativen Therapieansatz bietet, der sich in seiner Wirkweise deutlich von den bisher verfügbaren Therapien unterscheidet. Dies gilt sowohl hinsichtlich des Wirkmechanismus als auch in Bezug auf die Effektivität der Behandlung, insbesondere für Patienten, für die bisher nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung standen.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende Wirkstoffe sind im Anwendungsbereich von Axi-Cel in Deutschland zugelassen und erhältlich:

Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms gemäß Fachinformation
Bleomycin (L01DC01)	„Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.“ [25]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms gemäß Fachinformation
Cyclophosphamid (L01AA01)	„Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)“ [26]
Cytarabin (L01BC01)	„ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen“ [27]
Doxorubicin (L01DB01)	„Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.“ [28]
Etoposid (L01CB01)	„ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.“ [29]
Ifosfamid (L01AA06)	„Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.“ [30]
Methotrexat (L01BA01)	„Non-Hodgkin-Lymphome - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln“ [31]
Mitoxantron (L01DB07)	„Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.“ [32]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms gemäß Fachinformation
Pixantron (L01DB11)	„Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.“ [33]
Prednisolon (H02AB06)	„Non-Hodgkin-Lymphome“ [34]
Prednison (H02AB07)	„Non-Hodgkin-Lymphome“ [35]
Rituximab (L01XC02)	„MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.“ [36]
Tisagenlecleucel (noch nicht zugewiesen)	„Kymriah wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.“ [37]
Trofosfamid (L01AA07)	„Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.“ [38]
Vinblastinsulfat (L01CA01)	„Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome“ [39]
Vincristinsulfat (L01CA02)	„Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen“ [40]

Substanz (ATC-Code)	Relevante Anwendungsgebiete zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms gemäß Fachinformation
Vindesinsulfat (L01CA03)	„Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II).“ [41]
ATC-Code = Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Vergleich des Wirkmechanismus von Axi-Cel und Tisagenlecleucel

Der Wirkmechanismus der beiden Wirkstoffe ist vergleichbar. Daher wird auf genauere Ausführungen verzichtet.

Vergleich der Wirkmechanismen von Axi-Cel und Zytostatika

Im Gegensatz zur zielgerichteten Therapie mit Axi-Cel, welche CD19-exprimierende B-Zellen eliminiert, hemmen Zytostatika unspezifisch das Zellwachstum bzw. die Zellteilung prinzipiell aller teilungsaktiven Zellen. Zytostatika weisen daher eine hohe Wirksamkeit gegen Krebszellen – deren Hauptmerkmal eine rasche und unkontrollierte Zellteilung ist – auf, sind jedoch auch mit starken Nebenwirkungen verbunden, da die Zellteilung auch bei allen normalen Körperzellen gehemmt wird. Am häufigsten von Nebenwirkungen betroffen sind Gewebe, die selber eine hohe Zellteilungsrate aufweisen. Zudem haben insbesondere Zytostatika, die direkt die DNA und somit das Erbgut schädigen, eine eigene karzinogene bzw. mutagene Wirkung [42].

Zytostatika lassen sich auf Basis ihrer Wirkmechanismen in unterschiedliche Kategorien einteilen:

Alkylantien

Alkylantien sind in der Lage, eigene Alkylgruppen unter anderem auf DNA, vor allem auf die Base Guanin, zu übertragen und so eine Quervernetzung zweier DNA-Stränge oder nicht natürliche Basenpaarungen zu verursachen. Dadurch sind Polymerasen nicht mehr in der Lage, eine korrekte Verdoppelung der betroffenen Stränge zu ermöglichen und eine Zellteilung wird verhindert. Aufgrund des direkt DNA-schädigenden Effektes werden Alkylantien als karzinogen und mutagen eingestuft [43].

Zur Gruppe der Alkylantien gehören Cyclophosphamid [30], Ifosfamid [30] und Trofosfamid [38]. Auch Pixantron ist in der Lage, DNA zu alkylieren [33].

Interkalantien

Wirkstoffe aus der Gruppe der Interkalantien interagieren mit DNA, binden jedoch nicht kovalent an diese. Aufgrund der räumlichen Inanspruchnahme von potenziellen Bindestellen für Transkriptions- und Replikationsenzyme verhindern Interkalantien sowohl Zellteilung als auch Proteinbiosynthese, sodass betroffene Zellen sich weder teilen noch ihre normalen Funktionen ausführen können. Aufgrund ihrer Eigenschaft, nicht an spezifische Strukturen zu binden, sondern mit DNA im Allgemeinen zu interagieren, ist die Ausbildung von Resistenzen äußerst selten. Für Interkalantien ist zudem das Auftreten von Frameshift-Mutation in eukaryotischen Zellen beschrieben [44].

Zur Gruppe der Interkalantien gehören Doxorubicin [28] und Mitoxantron [32].

Antibiotika

In Bezug auf Zytostatika werden als Antibiotika jene Wirkstoffe bezeichnet, die sowohl eine zytostatische als auch eine antibakterielle Wirkung entfalten. Der eigentliche Wirkmechanismus ist dabei nicht einheitlich, beruht jedoch meist auch auf Alkylierung von oder Interkalation in DNA. Zur Gruppe der zytostatischen Antibiotika gehört Bleomycin, welches durch Oxidation von Nukleinsäuren Strangbrüche in der DNA induziert [25; 45].

Mitosehemmer

Wirkstoffe aus der Gruppe der Mitosehemmer wirken auf die Mikrotubuli des Zytoskeletts. Mikrotubuli sind röhrenförmige Proteinfilamente, die sowohl für die Bewegung von Zellen als auch für den Transport von Stoffen innerhalb der Zellen verantwortlich sind. In der Onkologie ist insbesondere der Aufbau des Spindelapparats durch Mikrotubuli von Interesse. Mitosehemmer verhindern entweder den Aufbau von Mikrotubuli (Polymerisation von Tubulinen) oder induzieren deren Depolymerisation [46].

Zur Gruppe der Mitosehemmer gehören Vinblastin [39], Vincristin [40] und Vindesin [41].

Topoisomerasehemmer

Wirkstoffe aus der Gruppe der Topoisomerasehemmer hemmen die Topoisomerase I und/oder II. Topoisomerasen sind Enzyme, die für die Auflösung positiver und negativer Superspiralisierungen der DNA durch temporäre Strangbrüche essentiell sind. Die Hemmung der Topoisomerasen führt zu permanenten Strangbrüchen und Kreuzvernetzungen der DNA [47].

Zur Gruppe der Topoisomerasehemmer gehört Etoposid [29]. Auch Pixantron ist ein schwacher Hemmstoff der Topoisomerasen [33].

Antimetabolite

Als Antimetabolite werden Stoffe bezeichnet, die aufgrund einer strukturellen Ähnlichkeit von Enzymen als Substrat erkannt werden. Dies führt, je nach Wirkstoff, entweder zu einer Hemmung des betreffenden Enzyms, da das Antimetabolit nicht umgesetzt werden kann und somit die Bindestelle des Enzyms blockiert wird, oder zum Einbau eines falschen Bausteins in ein Biomolekül [48].

Zur Gruppe der Antimetabolite gehören Methotrexat als Folsäure-Analogon [31] und Cytarabin als Isomer des DNA-Bausteins Cytidin [27].

Prednisolon und Prednison

Generell zählen Prednisolon und Prednison nicht zu den klassischen Zytostatika, jedoch konnte in höheren Dosen eine antiproliferative Wirkung gezeigt werden [34; 35].

Vergleich des Wirkmechanismus von Axi-Cel und Rituximab

Die Behandlung mit Rituximab, einem Anti-CD20-Antikörper, gilt als eine der ersten gezielten Therapien im Bereich der Onkologie. Wie zuvor beschrieben, entfalten die bis dato verwendeten Zytostatika ihre Wirkung in allen teilungsaktiven Zellen gleichermaßen und sind somit nicht selektiv. Ihre hohe Wirksamkeit gegenüber Krebszellen ist nur durch deren hohe Teilungsaktivität gegeben.

Rituximab induziert eine selektive Zelldepletion CD20-positiver B-Zell-Subpopulationen und wird daher für die Behandlung von B-Zell-Malignitäten und insbesondere von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) verwendet. Um die Wirksamkeit von Rituximab bei der Behandlung zu gewährleisten, muss zuvor durch geeignete Tests sichergestellt werden, dass die Tumorzellen das Antigen CD20 tragen. [36]

Derzeit geht man davon aus, dass 95 % aller NHL im Frühstadium CD20 positiv sind. Zwar exprimieren auch gesunde B-Zellen CD20, das Antigen ist jedoch nicht auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe zu finden [49]. Dadurch wird eine hohe Selektivität der Behandlung erreicht und somit werden gleichzeitig die unspezifischen Toxizitäten, die bei einer klassischen Chemotherapie auftreten, vermieden. Seine Wirkung entfaltet Rituximab über verschiedene Mechanismen [36; 50]. So kann die Bindung von Rituximab an das auf B-Zellen exprimierte Antigen CD20 direkt Apoptose induzieren. Zudem kann Rituximab eine komplementabhängige B-Zell-Lyse (Complement Dependent Cytolysis, CDC) und eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, ADCC) über Makrophagen, Granulozyten und natürliche Killerzellen induzieren. Die Bildung einer Resistenz von Krebszellen gegen einen der genannten Mechanismen führt demnach nicht zwangsläufig zu einem Verlust der Wirksamkeit, da sich die Wirkmechanismen nicht oder nur teilweise überlappen [50].

Trotz der oben beschriebenen verschiedenen Wirkmechanismen lässt sich in der klinischen Praxis eine Resistenzentwicklung von Tumorzellen gegenüber Rituximab beobachten. Eine Erklärung hierfür ist zum einen in der Internalisierung von CD20 nach Bindung von Rituximab zu suchen. Dadurch wird sowohl die CDC als auch die ADCC verhindert [51]. Zum anderen sind Krebszellen häufig aufgrund von Mutationen in Apoptose-relevanten Genen Apoptose-resistent [52]. Daher führt eine Internalisierung von CD20 nach Bindung durch Rituximab in Apoptose-resistenten Tumorzellen zu einem Verlust der Wirksamkeit der Therapie.

Im Gegensatz dazu vermittelt eine CAR-T-Zell-Therapie ihre zytotoxische Wirkung direkt nach Bindung des CAR an sein Zielantigen, sodass eine Internalisierung von CD19 nach erfolgter Interaktion keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung mit Axi-Cel hat. Während Chemotherapien grundsätzlich mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden sind, wird Axi-Cel einmalig infundiert. Da es sich bei Axi-Cel um lebende T-Zellen handelt, die auch nach der Infusion *in vivo* expandieren, muss keine regelmäßige Gabe erfolgen. Dadurch wird zudem die Häufigkeit von Nebenwirkungen, insbesondere diejenigen, die direkt nach der Applikation von Therapeutika auftreten, verringert.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„YESCARTA [®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“	ja	23.08.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Axi-Cel entnommen [53].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zu weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten wurden der Fachinformation von Axi-Cel entnommen [53].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu den Wirkmechanismen der beschriebenen Arzneimittel und zur Erkrankung stammen aus den jeweiligen Fachinformationen sowie aus mittels einer ergänzenden nicht-systematischen Handsuche identifizierten Publikationen und aus Behandlungsleitlinien.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2014. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.
2. Li, S., Young, K. H. & Medeiros, L. J. 2017. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*.
3. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B. K., Hay, A., Cerhan, J. R., Zhu, L., Boussetta, S., Feng, L., Maurer, M. J., Navale, L., Wieszorek, J., Go, W. Y. & Gisselbrecht, C. 2017. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130, 1800-8.
4. Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., Braunschweig, I., Oluwole, O. O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J. M., Stiff, P. J., Friedberg, J. W., Flinn, I. W., Goy, A., Hill, B. T., Smith, M. R., Deol, A., Farooq, U., McSweeney, P., Munoz, J., Avivi, I., Castro, J. E., Westin, J. R., Chavez, J. C., Ghobadi, A., Komanduri, K. V., Levy, R., Jacobsen, E. D., Witzig, T. E., Reagan, P., Bot, A., Rossi, J., Navale, L., Jiang, Y., Aycock, J., Elias, M., Chang, D., Wieszorek, J.

- & Go, W. Y. 2017. Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*.
5. Gross, G., Waks, T. & Eshhar, Z. 1989. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86, 10024-8.
 6. Bridgeman, J. S., Sewell, A. K., Miles, J. J., Price, D. A. & Cole, D. K. 2012. Structural and biophysical determinants of alphabeta T-cell antigen recognition. *Immunology*, 135, 9-18.
 7. Reeves, E. & James, E. 2017. Antigen processing and immune regulation in the response to tumours. *Immunology*, 150, 16-24.
 8. Ramos, C. A. & Dotti, G. 2011. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy. *Expert opinion on biological therapy*, 11, 855-73.
 9. Moritz, D. & Groner, B. 1995. A spacer region between the single chain antibody- and the CD3 zeta-chain domain of chimeric T cell receptor components is required for efficient ligand binding and signaling activity. *Gene therapy*, 2, 539-46.
 10. Guest, R. D., Hawkins, R. E., Kirillova, N., Cheadle, E. J., Arnold, J., O'Neill, A., Irlam, J., Chester, K. A., Kemshead, J. T., Shaw, D. M., Embleton, M. J., Stern, P. L. & Gilham, D. E. 2005. The role of extracellular spacer regions in the optimal design of chimeric immune receptors: evaluation of four different scFvs and antigens. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)*, 28, 203-11.
 11. Loset, G. A., Roux, K. H., Zhu, P., Michaelsen, T. E. & Sandlie, I. 2004. Differential segmental flexibility and reach dictate the antigen binding mode of chimeric IgD and IgM: implications for the function of the B cell receptor. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 172, 2925-34.
 12. Heuser, C., Hombach, A., Losch, C., Manista, K. & Abken, H. 2003. T-cell activation by recombinant immunoreceptors: impact of the intracellular signalling domain on the stability of receptor expression and antigen-specific activation of grafted T cells. *Gene therapy*, 10, 1408-19.
 13. Eshhar, Z., Waks, T., Gross, G. & Schindler, D. G. 1993. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90, 720-4.
 14. Bridgeman, J. S., Hawkins, R. E., Hombach, A. A., Abken, H. & Gilham, D. E. 2010. Building better chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy. *Current gene therapy*, 10, 77-90.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Chmielewski, M., Hombach, A. A. & Abken, H. 2014. Of CARs and TRUCKs: chimeric antigen receptor (CAR) T cells engineered with an inducible cytokine to modulate the tumor stroma. *Immunological reviews*, 257, 83-90.
16. Nicholson, I. C., Lenton, K. A., Little, D. J., Decorso, T., Lee, F. T., Scott, A. M., Zola, H. & Hohmann, A. W. 1997. Construction and characterisation of a functional CD19 specific single chain Fv fragment for immunotherapy of B lineage leukaemia and lymphoma. *Molecular immunology*, 34, 1157-65.
17. Kowolik, C. M., Topp, M. S., Gonzalez, S., Pfeiffer, T., Olivares, S., Gonzalez, N., Smith, D. D., Forman, S. J., Jensen, M. C. & Cooper, L. J. 2006. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells. *Cancer research*, 66, 10995-1004.
18. Kochenderfer, J. N., Feldman, S. A., Zhao, Y., Xu, H., Black, M. A., Morgan, R. A., Wilson, W. H. & Rosenberg, S. A. 2009. Construction and preclinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)*, 32, 689-702.
19. Kite Pharma 2017. Clinical Study Report - KTE-C19-101 - A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy Of KTE-C19 In Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1).
20. Wang, K., Wei, G. & Liu, D. 2012. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Experimental hematology & oncology*, 1, 36.
21. Makita, S., Yoshimura, K. & Tobinai, K. 2017. Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer science*, 108, 1109-18.
22. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D. & Jaffe, E. S. 2016. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127, 2375-90.
23. Kaufmann, S. H. 2013. *Basiswissen Immunologie*, Springer-Verlag.
24. Schütt, C. & Bröker, B. 2011. *Grundwissen Immunologie*, Springer-Verlag.
25. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2015. Fachinformation Bleomedac®. Stand: April 2015.
26. Baxter Oncology GmbH 2015. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015.
27. Stadapharm GmbH 2017. Fachinformation ARA-cell® 1000 mg Infusionslösung - ARA-cell® 4000 mg Infusionslösung. Stand: Juli 2017.
28. TEVA GmbH 2016. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

29. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2017. Fachinformation ETOPOPHOS® 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2017.
30. Baxter Oncology GmbH 2015. Fachinformation Holoxan. Stand: Januar 2015.
31. Bendalis GmbH 2016. Fachinformation BENDATREXAT 25 mg/ml. Stand: Januar 2016.
32. TEVA GmbH 2016. Fachinformation Mitoxantron TEVA® 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 2016.
33. CTI Life Sciences Limited 2018. Fachinformation Pixuvri®. Stand: März 2018.
34. Merck Serono GmbH 2017. Fachinformation Decortin® H Tabletten. Stand: September 2017.
35. Merck Serono GmbH 2017. Fachinformation Decortin® Tabletten. Stand: September 2017.
36. Roche Pharma AG 2018. Fachinformation MabThera® i.v. Stand: April 2018.
37. Novartis Europharm Limited 2018. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kymriah. Stand: August 2018.
38. Baxter Oncology GmbH 2017. Fachinformation Ixoten. Stand: April 2017.
39. TEVA GmbH 2016. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: September 2016.
40. TEVA GmbH 2016. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung. Stand: März 2016.
41. STADApHarm GmbH 2017. Fachinformation ELDISINE®. Stand: Juli 2017.
42. Krebsinformationsdienst Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2012. Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der Chemotherapie [Online]. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie-nebenwirkungen.php> [Zugriff am 19.07.2018].
43. Bignold, L. P. 2006. Alkylating agents and DNA polymerases. *Anticancer research*, 26, 1327-36.
44. Ferguson, L. R. & Denny, W. A. 2007. Genotoxicity of non-covalent interactions: DNA intercalators. *Mutation research*, 623, 14-23.
45. Chen, J., Ghorai, M. K., Kenney, G. & Stubbe, J. 2008. Mechanistic studies on bleomycin-mediated DNA damage: multiple binding modes can result in double-stranded DNA cleavage. *Nucleic acids research*, 36, 3781-90.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

46. Jiang, N., Wang, X., Yang, Y. & Dai, W. 2006. Advances in mitotic inhibitors for cancer treatment. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 6, 885-95.
47. Kathiravan, M. K., Kale, A. N. & Nilewar, S. 2016. Discovery and Development of Topoisomerase Inhibitors as Anticancer Agents. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 16, 1219-29.
48. Tiwari, M. 2012. Antimetabolites: established cancer therapy. *Journal of cancer research and therapeutics*, 8, 510-9.
49. Deutsche Apotheker Zeitung 2008. Rituximab: Angriff auf die B-Lymphozyten [Online]. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-13-2008/rituximab-angriff-auf-die-b-lymphozyten> [Zugriff am 19.07.2018].
50. Bonavida, B. 2014. Postulated mechanisms of resistance of B-cell non-Hodgkin lymphoma to rituximab treatment regimens: strategies to overcome resistance. *Seminars in oncology*, 41, 667-77.
51. Lim, S. H., Vaughan, A. T., Ashton-Key, M., Williams, E. L., Dixon, S. V., Chan, H. T., Beers, S. A., French, R. R., Cox, K. L., Davies, A. J., Potter, K. N., Mockridge, C. I., Oscier, D. G., Johnson, P. W., Cragg, M. S. & Glennie, M. J. 2011. Fc gamma receptor IIb on target B cells promotes rituximab internalization and reduces clinical efficacy. *Blood*, 118, 2530-40.
52. Hersey, P. & Zhang, X. D. 2003. Overcoming resistance of cancer cells to apoptosis. *Journal of cellular physiology*, 196, 9-18.
53. Kite Pharma EU B.V. 2018. Fachinformation YESCARTA®. Stand: August 2018.