

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi<sup>®</sup>)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.08.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
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**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
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

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ubiquitäre CD19-Expression während der B-Zell-Entwicklung mit Ausnahme von hämatopoetischen Stammzellen und terminal differenzierten Plasmazellen ....	9
Abbildung 2: Aufbau des Liso-Cel CAR und der CAR-T-Zelle .....	11
Abbildung 3: Herstellungsprozess der Liso-Cel CAR-T-Zellen.....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
4-1BB	Kostimulatorische Domäne 4-1BB
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product)
bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EF1p	Elongation Factor 1 Promoter
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
FAS	First Apoptosis Signal
FASL	First Apoptosis Signal-Ligand
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular lymphoma Grade 3B)
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit (Graft versus host disease)
(hu)EGFRt	Trunkierter humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (truncated Human Epidermal Growth Factor Receptor)
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IS	Immunologische Synapse

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
LTR	Long Terminal Repeat
m	Meter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MHC-I	Major Histocompatibility Complex Class-I
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal large B-cell lymphoma)
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	Single Chain Variable Fragment
SZT	Stammzelltransplantation
T2A	2A-Peptid
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
TNF	Tumornekrosefaktor (Tumor Necrosis Factor)
u. a.	Unter anderem
VH	Heavy-chain variable Region
VL	Light-chain variable Region
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Lisocabtagen maraleucel
<b>Handelsname:</b>	Breyanzi®
<b>ATC-Code:</b>	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
PZN 17312815	EU/1/22/1631/001	Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von $100 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und der CD4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 \times 10^6$ bis $120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.	Breyanzi® enthält lebensfähige CAR-positive T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung von CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten. Zum Erreichen der Breyanzi®-Dosis kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8-positiven und/oder der CD4-positiven Zellkomponente notwendig sein.
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; EU: Europäische Union; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer.			

**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.*

**Anwendungsgebiet**

Das Anwendungsgebiet (AWG) von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) umfasst die Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (Primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (Follicular lymphoma Grade 3B, FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2022).

Sowohl das DLBCL, das PMBCL als auch das FL3B gehören gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) zu den reifzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) (Swerdlow 2016). Bei allen drei Entitäten handelt es sich um schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen, die sich durch einen schnellen, aggressiven Verlauf kennzeichnen und die unbehandelt rasch zum Tod führen (DGHO 2022). Internationale und nationale Leitlinien weisen übereinstimmend darauf hin, dass das PMBCL sowie das FL3B mit den gleichen Protokollen wie das DLBCL behandelt werden sollte (DGHO 2022; Dreyling 2021; NCCN 2022; Tilly 2015).

Der Therapieanspruch ist kurativ. Trotz verfügbarer Therapiestandards, mit denen zum Teil tiefe und langanhaltende Remissionen erreicht werden können, rezidivieren etwa 30-40 % der Patienten. Das Wiederauftreten der Erkrankung nach einer Remission (Rezidiv) bzw. eine refraktäre Erkrankung verschlechtert die Prognose dramatisch (Crump 2016; Friedberg 2011;

Zelenetz 2019). Vor allem Patienten, die weder auf die Erstlinientherapie noch auf Folgetherapien angesprochen haben, aber auch Patienten, bei denen keine Stammzelltransplantation (SZT) durchgeführt werden konnte oder die nach dieser ein Rezidiv aufwiesen, haben eine besonders ungünstige Prognose. Im Median beträgt das weitere Überleben für diese Patienten noch drei bis sechs Monate (Crump 2016; van den Neste 2017).

Gemäß aktueller Leitlinien sollte ab dem zweiten Rezidiv immer die Behandlung mit einer chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie in Betracht gezogen werden, welche in dieser Situation nach aktuellen Leitlinienempfehlungen den derzeitigen Therapiestandard darstellt. Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie können alternativ Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) sein (DGHO 2022). Allerdings sind neben einem geeigneten Alter und Allgemeinzustand auch ein passender Stammzellspender sowie ein erfolgreiches Ansprechen auf die Induktionstherapie essentielle Kriterien für die Durchführung der alloSZT. Aufgrund dieser Voraussetzungen sowie der hohen transplantationsassoziierten Morbidität (Graft-versus-Host-Krankheit (graft versus host disease, GVHD)) und Mortalität ist der Anteil der Patienten, die für eine alloSZT geeignet sind, sehr gering. Gemäß der aktuellen Leitlinie der DGHO kann für Patienten ab der dritten Therapielinie auch eine autoSZT in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Komorbiditäten für eine SZT bzw. eine CAR-T-Zelltherapie nicht in Frage kommen, kann ein Wechsel zu einem palliativen Therapieregime erfolgen.

Mit einer CAR-T-Zelltherapie konnten in den letzten Jahren bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL gute Ergebnisse erzielt werden, wodurch sich die Prognose für diese Patienten erheblich verbessert hat (Sermer 2020; Westin J. R., Kersten M. J., Salles G. 2021). Allerdings besteht trotz der Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an Therapieoptionen mit einer besseren Verträglichkeit bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit und kurativem Potential, die in einer breiten Patientenpopulation untersucht wurden.

Wenn Patienten ab der dritten Therapielinie weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine SZT geeignet sind, stehen ihnen in den meisten Fällen lediglich palliative Therapiekonzepte zur Verfügung.

### **CAR-T-Zelltherapie mit Liso-Cel**

Liso-Cel ist eine gegen das Cluster of Differentiation (CD)19-Antigen gerichtete autologe CAR-T-Zelltherapie. Durch eine gezielte genetische Modifikation werden patienteneigene T-Zellen so verändert, dass sie einen CAR auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dieser CAR erkennt und bindet spezifisch das CD19-Antigen und versetzt damit das Immunsystem des Patienten in die Lage, Lymphomzellen aktiv und zielgerichtet zu bekämpfen (Davila 2012; Sadelain 2013).

Es handelt sich dabei um ein Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP), das gemäß Artikel 2(1)(a) der Europäischen Union (EU)-Verordnung (Europäische Gemeinschaft (EG)) 1394/2007 den Gentherapien zuzuordnen ist.

### CD19 als Zielantigen

Die Wahl des Zielantigens spielt eine entscheidende Rolle für die Wirkung und Sicherheit der CAR-T-Zelltherapie. Dieses sollte so spezifisch wie möglich sein, um eine zielgerichtete tumorizide Immunantwort gegen die Tumorzellen zu induzieren und dabei das Risiko von Off-Target-Toxizitäten zu minimieren (Sadelain 2013; Sterner 2021).

Liso-Cel richtet sich spezifisch gegen das Oberflächenantigen CD19. CD19 ist ein 95-kDa-Glykoprotein, das auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B-Lymphozyten-Stadium zu finden ist (Stamenkovic 1988). Es ist Bestandteil eines Signalübertragungskomplexes und entscheidend an der Etablierung intrinsischer Signalschwellen beteiligt, indem es die B-Zell-Rezeptor-abhängige und -unabhängige Signalübertragung moduliert (Brentjens 2011; Fujimoto 1998; Poe 2012; Stamenkovic 1988). CD19 spielt somit eine zentrale Rolle bei der Vermittlung und Einleitung einer optimalen Immunantwort, indem es das Gleichgewicht zwischen humoraler, antigeninduzierter Reaktion und Toleranzinduktion reguliert und aufrechterhält (Wang 2012).

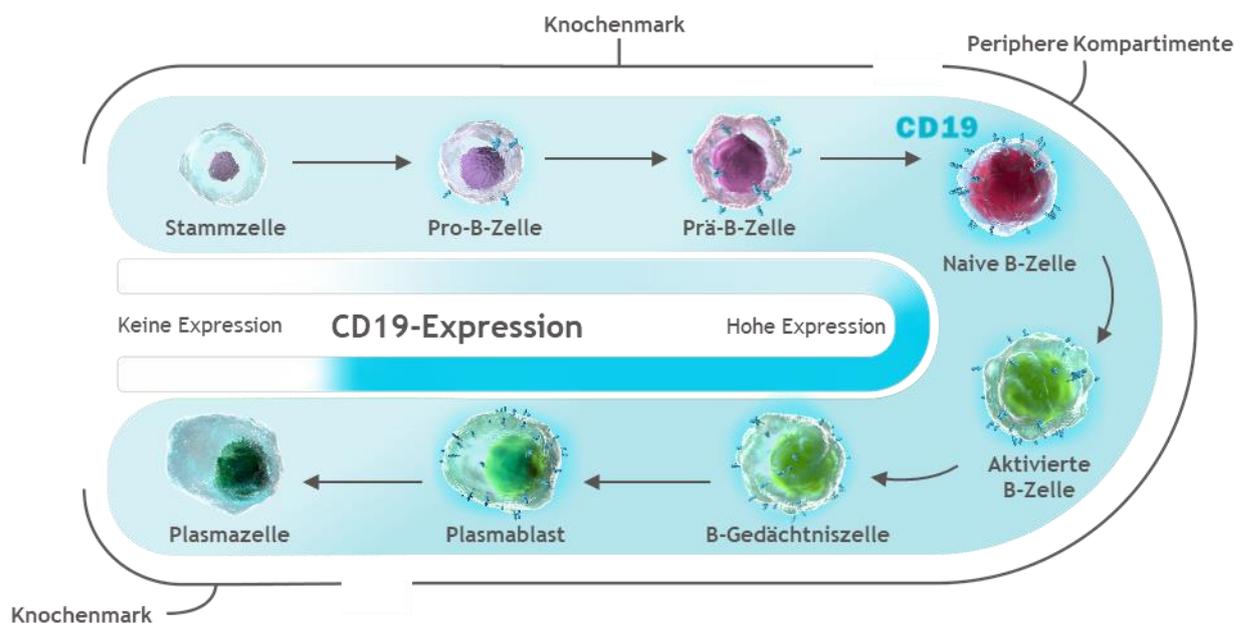


Abbildung 1: Ubiquitäre CD19-Expression während der B-Zell-Entwicklung mit Ausnahme von hämatopoetischen Stammzellen und terminal differenzierten Plasmazellen

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation.

Quelle: eigene Darstellung.

CD19 wird sowohl in normalen als auch neoplastischen B-Zellen sowie in folliculären dendritischen Zellen über die gesamte B-Zellentwicklung hinweg exprimiert (siehe Abbildung 1), wobei sich die Intensität der Expression während der Reifung von Vorläuferzellen zu reifen B-Zellen verdreifacht, bevor es während der terminalen Plasmazelldifferenzierung zum

Expressionsverlust kommt (Ramsborg 2017; Wang 2012). Da es sich bei großzelligen B-Zell-Lymphomen um reifzellige B-Zell-Neoplasien handelt, weisen diese eine erhöhte CD19-Expression auf. Dadurch lässt sich die Aktivität von Liso-Cel gezielt gegen die CD19-positiven Lymphomzellen richten, während reife gesunde B-Zellen und gesunde Vorläuferzellen weniger betroffen sind (Swerdlow 2016). CD19 wird außerhalb der B-Zelllinie nicht exprimiert und stellt somit ein geeignetes therapeutisches Ziel für großzellige B-Zell-Lymphome dar (Davila 2012; Li 1993; Li 1996). Durch die Spezifität von Liso-Cel für CD19 können unerwünschte Wirkungen an gesunden bzw. nicht-hämatopoetischen Zellen und Geweben minimiert werden (geringe Off-Target-Toxizität).

### **Molekularer Aufbau des chimären Antigenrezeptors (CAR) von Liso-Cel**

Der Liso-Cel CAR ist ein artifizierender Transmembranrezeptor, der aus modular aufgebauten funktionellen Domänen besteht (siehe Abbildung 2).

Die extrazelluläre Domäne wird aus dem murinen Single Chain Variable Fragment (scFv), bestehend aus dem variablen Einzelkettenfragment eines murinen CD19-spezifischen monoklonalen Antikörpers (FMC63), gebildet. Sie erkennt und bindet antigenspezifisch CD19 exprimierende Zellen. Die intrazellulären Domänen vermitteln die Aktivierung der CAR-T-Zellfunktion. Dazu gehören die Aktivierungsdomäne CD3 $\zeta$ , welche bereits eine potente zytotoxische T-Zellantwort ermöglicht, sowie die kostimulatorische Domäne 4-1BB (CD137). Die zusätzliche Stimulation der Domäne 4-1BB ermöglicht die vollständige physiologische T-Zell-Aktivierung und führt zu einer erhöhten Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen (BMS 2022). Durch Vorhandensein der kostimulatorischen Domäne 4-1BB zählt der Liso-Cel CAR zu den Rezeptoren der zweiten Generation. Diese zeichnen sich durch eine verstärkte T-Zellantwort sowie eine erhöhte Proliferation und Persistenz der Zellen gegenüber CAR der ersten Generation aus (Han 2013; Kowolik 2006; Lam 2020; Weinkove 2019; Zhang 2007).

Die intra- und extrazellulären Teile des CAR werden durch eine Immunglobulin G (IgG4)-Spacer- bzw. Hinge-Region und CD28-Transmembran-Domäne miteinander verbunden, welche die sterische Beweglichkeit der CD19-Bindedomäne und die Verankerung des Liso-Cel CAR auf der T-Zelloberfläche gewährleisten (Jayaraman 2020; Makita 2019).

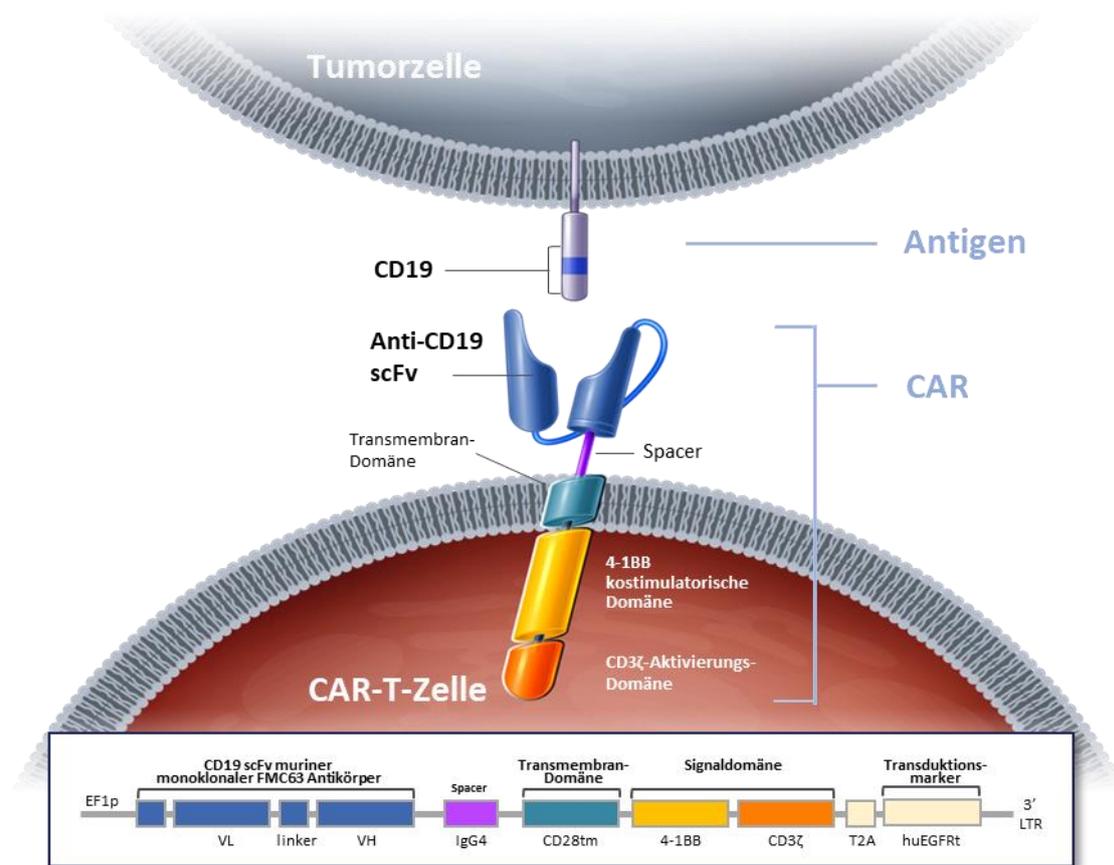


Abbildung 2: Aufbau des Liso-Cel CAR und der CAR-T-Zelle

Abkürzungen: 4-1BB: kostimulatorische Domäne 4-1BB; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; EF1p: Elongation Factor 1 Promoter; (hu)EGFRt: trunkierter humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (truncated Human Epidermal Growth Factor Receptor); IgG4: Immunglobulin G4; LTR: Long Terminal Repeat; scFv: Single Chain Variable Fragment; T2A: 2A-Peptid; VH: Heavy-chain variable Region, VL: Light-chain variable Region

Quelle: eigene Darstellung

Im Unterschied zu anderen CAR-T-Zellprodukten verfügt Liso-Cel über einen zusätzlichen Transduktionsmarker und exprimiert ein trunkiertes und damit nicht funktionsfähiges epidermales Wachstumsfaktorrezeptor-Protein (truncated Human Epidermal Growth Factor Receptor, (hu)EGFRt) (Paszkievicz 2016). Dieses dient zum Nachweis von transfizierten Zellen. Liso-Cel ist damit das einzige CAR-T-Zellprodukt, das über die Integration eines Transduktionsmarkers verfügt, der eine Überwachung der Konzentration von Liso-Cel bei einzelnen Patienten über die Zeit hinweg zulässt (Wang 2011).

### Wirkmechanismus von Liso-Cel

Der Wirkmechanismus der CAR-T-Zelltherapie beruht auf dem Prinzip, die körpereigene T-Zell-induzierte Immunantwort zu aktivieren und gezielt gegen die Tumorzellen zu richten.

Nach der Infusion bindet Liso-Cel über die extrazelluläre Antigen-erkennende scFv-Domäne an CD19 exprimierende Zellen unter Bildung einer CAR-T-spezifischen immunologischen Synapse (IS) (Xiong 2018). Die Synapsenbildung führt zur Aktivierung der Signaldomäne CD3 $\zeta$  sowie der kostimulatorischen Domäne 4-1BB und leitet über intrazelluläre Signaltransduktion die zytotoxischen T-Zell-Effektor-Funktionen von Liso-Cel ein. Aktivierte CAR-T-Zellen üben ihre zytotoxischen Eigenschaften hauptsächlich über den schnellen und präzisen Prozess der Sekretion von Granula, welche Perforin, ein zytolytisches Protein, und Granzyme enthalten, aus. Nach antigenabhängiger Bildung der IS werden beide Stoffe aus der CAR-T-Zelle in den synaptischen Spalt sekretiert. Daraufhin formt Perforin Poren in der Membran der gebundenen Zelle und ermöglicht damit den Eintritt der pro-apoptischen Granzyme, einer Klasse von Proteasen, in die Zielzelle. Im Zytoplasma induzieren diese anschließend die Caspase-abhängige und -unabhängige Apoptose bzw. Nekrose, die den Tod der Tumorzelle auslösen (Benmebarek 2019; Cullen 2008). Im Menschen wird dieser Mechanismus als der vorherrschende Prozess für die CAR-T-Zell induzierte Elimination der Zielzelle betrachtet. Zusätzlich können T-Zellen über die Bindung des First Apoptosis Signal (FAS)-Liganden (FASL, CD95L) mit dem FAS-Rezeptor (CD95), welcher auch als „Todesrezeptor“ bekannt ist, auf der Zielzelle eine Caspase-vermittelte Apoptose induzieren (Benmebarek 2019; Nagata 2017).

Die Aktivierung der CAR-T-Zellen löst zudem die Sekretion von Zytokinen wie Interleukin(IL)-2, Tumornekrosefaktor (Tumor Necrosis Factor, TNF)- $\alpha$  und Interferon(IFN)- $\gamma$  aus (Chang 2017; Finney 2004; Yu 2017), welche die Proliferation und Expansion der CAR-T-Zellen im Körper des Patienten hervorrufen. Liso-Cel CAR-T-Zellen vermehren sich schnell und erreichen im Median elf Tage nach Infusion ihre maximale Expansion und können bis zu zwei Jahre im peripheren Blut nachgewiesen werden (BMS 2022). Durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine werden zusätzlich weitere Immun- und Fresszellen des Immunsystems, die zur Lyse der Tumorzellen beitragen, rekrutiert und aktiviert (Benmebarek 2019; Yu 2017).

Der artifizielle Liso-Cel CAR kann die Limitierungen des natürlichen T-Zell-Rezeptors (T-Cell Receptor, TCR) bei der Erkennung und Bindung des Zielantigens umgehen. Normalerweise erkennt der TCR nur Antigene, die über den Major Histocompatibility Complex Class-I (MHC-I) auf der Zelloberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen und Zielzellen präsentiert werden, was u. a. auch eine Toleranz gegenüber körpereigenen Zellen ermöglicht (Bridgeman 2012). Im Gegensatz dazu kann der Liso-Cel CAR unabhängig vom MHC-I direkt an das Zielantigen CD19 auf den Tumorzellen binden und diese abtöten. Durch diesen Mechanismus überwindet Liso-Cel die natürliche Toleranz gegenüber körpereigenen Zellen, was für die Bekämpfung der Lymphomzellen essentiell ist. Tumorzellen sind u. a. in der Lage, die Expression von MHC-Molekülen als Teil ihrer Immunevasionsstrategie zu reduzieren, sodass sie nicht mehr als

Zielzelle erkennbar sind (Cornel 2020). Aufgrund der MHC-I unabhängigen Wirkung von Liso-Cel kann dieser Immunevasionsmechanismus umgangen werden.

### Herstellung von Liso-Cel CAR-T-Zellen

Liso-Cel ist ein CAR-T-Zellprodukt, das aus einer CD8-positiven und einer CD4-positiven Zellkomponente besteht, die separat voneinander hergestellt werden. Dieses Vorgehen ermöglicht eine kontrollierte Dosierung und ein definiertes Verhältnis der einzelnen Komponenten. Zur Herstellung der Liso-Cel CAR-T-Zellen werden dem Patienten mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) per Leukapherese entnommen (siehe Abbildung 3). Diese Zellen werden anschließend separat aufgereinigt, um hochreine CD8-positive und CD4-positive T-Zellpopulationen zu erhalten.

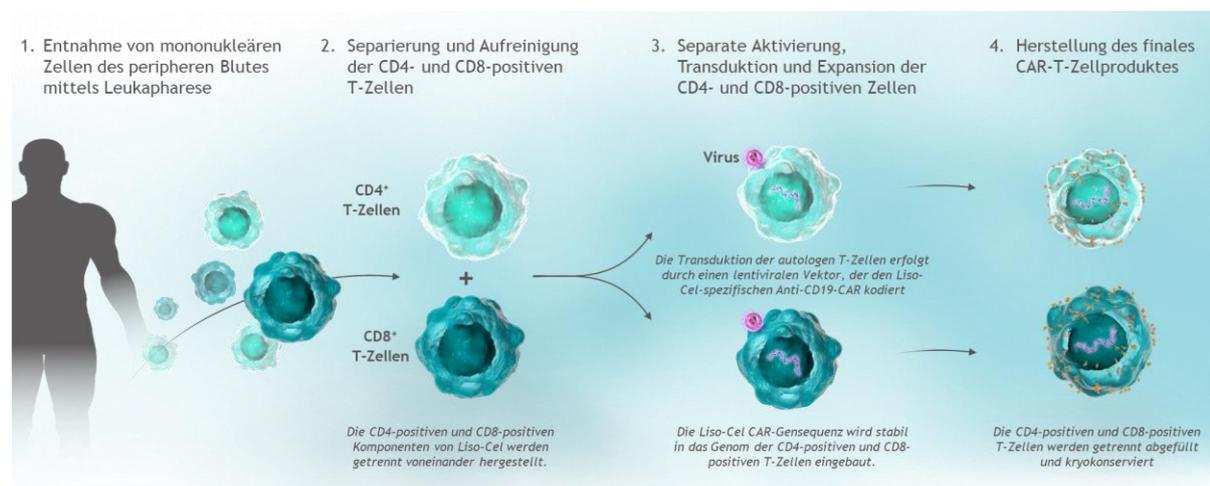


Abbildung 3: Herstellungsprozess der Liso-Cel CAR-T-Zellen

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel.

Quelle: eigene Darstellung

Nach der Aufreinigung der CD8- und CD4-positiven T-Zellen aus dem Leukapheresat werden diese mit Anti-CD3- und Anti-CD28-Antikörpern aktiviert und separat unter den jeweiligen zelltypspezifischen Bedingungen *in vitro* kultiviert (Stock 2019).

Mittels lentiviraler Transduktion erfolgt der stabile Einbau der Anti-CD19-CAR-Gensequenz in das Genom der T-Zellen, sodass die CAR-Gensequenz bei Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben und der CAR auf deren Zelloberfläche exprimiert wird (Lana 2020). Anschließend werden Liso-Cel CAR-T-Zellen *in vitro* expandiert, bevor sie dem Patienten reinfundiert werden. Dieser Herstellungsprozess resultiert in einem klonal vielfältigen, wenig differenziertem reinem T-Zell-Produkt, welches sich vorwiegend aus T-Gedächtniszellen zusammensetzt mit einem Anteil von CD19-positiven Zellen unterhalb der Nachweisgrenze (Abramson 2020a; Teoh 2019).

### **Therapieablauf**

Vor Beginn der Therapie mit Liso-Cel unterzieht sich der Patient, wie oben beschrieben, zunächst einer Leukapherese zur Gewinnung der PBMC. Falls erforderlich, können die Patienten für den Zeitraum der Herstellung von Liso-Cel eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) des DLBCL, PMBCL oder FL3B erhalten. Im Anschluss daran erhalten die Patienten eine Vorbehandlung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC). Diese besteht aus der intravenösen Gabe von Cyclophosphamid  $300 \text{ mg/m}^2$  und Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  und wird über drei Tage intravenös verabreicht (BMS 2022).

Zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC erfolgt die einmalige Infusion von Liso-Cel mit einer Zieldosis von  $100 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und der CD4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von  $44 \times 10^6$  bis  $120 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Dabei werden die CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten separat verabreicht (BMS 2022).

Nach der Infusion von Liso-Cel sollten die Patienten in der ersten Woche nach der Infusion zwei- bis dreimal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS), auf neurologische Ereignisse und andere Toxizitäten an einem qualifizierten Behandlungszentrum überwacht werden (BMS 2022).

### **Differenzierung gegenüber anderen Therapieoptionen**

Als Therapieoption mit kurativem Potenzial unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Liso-Cel maßgeblich von palliativen Therapieoptionen im AWG.

Die Wirkung von Liso-Cel richtet sich spezifisch gegen CD19-exprimierende Zellen. Im Gegensatz dazu wirken Zytostatika unspezifisch und hemmen das Zellwachstum bzw. die Zellteilung aller teilungsaktiven Zellen. Zwar weisen sie damit eine hohe Wirksamkeit gegen Tumorzellen auf, sind jedoch auch mit starken Nebenwirkungen behaftet, da die Zellteilung unspezifisch ist, d. h. auch bei allen normalen Körperzellen gestört wird. Zytostatika, die direkt die Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) und somit das Erbgut schädigen, haben zudem eine karzinogene bzw. mutagene Wirkung (DKFZ 2019).

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zu Zytostatika aber auch zu anderen konventionellen Wirkstoffen zur palliativen Behandlung ist, dass Liso-Cel eine „lebende“ Therapie darstellt, welche sich nach einer einmaligen Infusion im Körper des Patienten durch Zellteilung vermehrt bzw. expandiert und dadurch über Monate bis hin zu zwei Jahre im Körper des Patienten verbleibt und nachgewiesen werden kann (BMS 2022). Diese Persistenz ermöglicht eine dauerhafte Kontrolle der Lymphomzellen auf Basis einer einmaligen Behandlung. Während andere Wirkstoffe erneut und wiederholt verabreicht werden müssen, um eine anhaltende Effektivität gegen die Lymphomzellen zu gewährleisten, reicht eine einmalige Infusion mit Liso-Cel, um ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen und damit verbunden eine Chance auf Heilung zu erreichen (siehe Modul 4).

Auch im Vergleich zur alloSZT weist der Wirkmechanismus von Liso-Cel Unterschiede auf. Bei einer alloSZT wird das maligne blutbildende System des Patienten durch ein gesundes jedoch fremdes Spendersystem vollständig ersetzt. Dem vorangehend erfolgt eine umfassende Depletion der malignen Zellen durch eine Hochdosischemotherapie sowie eine Immunsuppression zur Prophylaxe einer Abstoßung des Spendersystems. Auch wenn die alloSZT einen möglichen kurativen Ansatz darstellt, kommt sie aufgrund der hohen transplantationsassoziierten Morbidität (GVHD) und Mortalität sowie dem erforderlichen Ansprechen auf die vorherige Hochdosischemotherapie nur für wenige ausgewählte, potenziell jüngere Patienten in Frage. Neben den erheblichen Risiken und Voraussetzungen ist für die Durchführung einer alloSZT zudem die Verfügbarkeit eines passenden Stammzellspenders erforderlich (Tilly 2015). Die Behandlung mit Liso-Cel erfolgt ebenfalls in kurativer Intention, bedarf aber aufgrund der Verwendung gentechnisch modifizierter patienteneigener Zellen keiner Suche nach einem passenden Spender und kann unabhängig vom Erreichen einer Remission unter einer Induktionstherapie eingesetzt werden. Selbst Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand, mit bestehenden Komorbiditäten, wie z. B. eingeschränkter Organfunktion, oder einer progredienten Erkrankung kommen für eine CAR-T-Zelltherapie in Betracht. Auch Patienten mit einer aggressiven, schnell fortschreitenden Erkrankung, wie Patienten mit einer hohen Tumorlast oder einer sekundären Beteiligung des Zentralnervensystems, können von einer Therapie mit Liso-Cel profitieren (BMS 2022).

Der Wirkmechanismus von Liso-Cel ist vergleichbar zu den Wirkmechanismen von Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel. Allerdings ist hervorzuheben, dass Liso-Cel im Gegensatz zu Axicabtagen-Ciloleucel die kostimulatorische Domäne 4-1BB besitzt. Diese führt im Unterschied zu CD28 zu einer länger anhaltenden Persistenz und einer gesteigerten antitumoralen Wirkung in vivo. Die Persistenz genetisch veränderter T-Zellen gilt als kritischer Prädiktor für dauerhafte klinische Remissionen bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten. Eine lange Persistenz gibt einen Hinweis auf die Effektor-Funktion der CAR-T-Zellen, wohingegen bei Rezidiven eine mangelnde Persistenz zu beobachten ist (Turtle 2016). Im Unterschied zu den bereits verfügbaren CD19-spezifischen CAR-T-Zellprodukten wird bei der Infusion von Liso-Cel ein definiertes Verhältnis von CD4-positiven und CD8-positiven Zellkomponenten verabreicht. Somit kann in der klinischen Anwendung ein einheitliches CAR-T-Zellprodukt zur Verfügung gestellt werden, mit dem reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden können, was Voraussetzung dafür ist, Faktoren zu identifizieren, die mit der Wirksamkeit oder Toxizität der Behandlung korrelieren (Turtle 2016). Bekannt ist, dass die CD8-positiven T-Zellen die Persistenz und Wanderung von CD4-positiven T-Zellen zu antigenreichen Geweben fördern (Bos 2010; Toes 1999). Des Weiteren wird die Funktion der zytolytischen CD8-positiven T-Zellen verstärkt, was sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden konnte (Adusumilli 2014). CAR-T-Zellprodukte, die aus definierten CD8-positiven und CD4-positiven T-Zellpopulationen zusammengesetzt sind, führten im murinen Tumormodell zu synergistischen Antitumor-Effekten (Sommermeyer 2016). Das legt nahe, dass eine definierte Zusammensetzung der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten die Persistenz und Antitumor-Aktivität des CAR-T-Zellproduktes im Vergleich zu anderen CD19-spezifischen CAR-T-Zellprodukten ohne definierte Zusammensetzung verbessern kann. Gleichzeitig könnte die geringe Produktvariabilität von

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Liso-Cel mit einem definierten Verhältnis von CD8- und CD4-positiven CAR-T-Zellkomponenten das Auftreten und den Schweregrad von CRS und neurologischen Ereignissen beeinflussen (Abramson 2020b; Kochenderfer 2015; Turtle 2016).

**Fazit**

Liso-Cel ist eine autologe und antigenspezifische CAR-T-Zelltherapie, die auf der gezielten genetischen Veränderung patienteneigener T-Zellen basiert und damit zu den ATMP zählt. Mittels des artifiziell exprimierten CAR kann Liso-Cel CD19-Antigene auf Tumorzellen erkennen, binden und dadurch die Tumorzellen zielgerichtet bekämpfen. Liso-Cel grenzt sich durch seinen neuartigen Wirkmechanismus deutlich von bisher verfügbaren, konventionellen Behandlungsoptionen ab und stellt einen potenziell kurativen Ansatz für Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie dar. Als antigenspezifische Therapie vermittelt Liso-Cel außerdem eine geringe Off-Target-Toxizität im Körper. Bei Liso-Cel handelt es sich um eine „lebende“ Therapie, welche nach einer einmaligen Infusion im Körper expandiert und persistiert, wodurch eine effektive und anhaltende antitumorale und tumorizide Wirkung erzielt werden kann. Im Gegensatz zu anderen verfügbaren CAR-T-Zelltherapien wird Liso-Cel in einem definierten Verhältnis der CD8- und CD4-positiven Zellkomponenten verabreicht, was zu einer geringen Produktvariabilität führt (Abramson 2020b).

**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 <sup>a</sup>
Liso-Cel wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	nein	04.04.2022	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.            Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular lymphoma Grade 3B); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal large B-cell lymphoma).</p>			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Liso-Cel (Breyanzi<sup>®</sup>) entnommen (BMS 2022).

### 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 zugelassen.	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.

Nicht zutreffend.

### 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 durch eine ergänzende nicht-systematische Handrecherche für die identifizierten Publikationen und 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. Abramson J. S. 2020a. *Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma*. *Transfusion medicine reviews* 34 (1), S. 29–33.
2. Abramson J. S., Palomba M. L., Gordon L. I. et al. 2020b. *Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study*. *The Lancet* 396 (10254), S. 839–852.
3. Adusumilli P. S., Cherkassky L., Villena-Vargas J. et al. 2014. *Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity*. *Science translational medicine* 6 (261), S. 151.
4. Benmebarek M.-R., Karches C. H., Cadilha B. L. et al. 2019. *Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells*. *International journal of molecular sciences* 20 (6), S. 1283.
5. Bos R. und Sherman L. A. 2010. *CD4+ T-cell help in the tumor milieu is required for recruitment and cytolytic function of CD8+ T lymphocytes*. *Cancer research* 70 (21), S. 8368–8377.

6. Brentjens R. J., Rivière I., Park J. H. et al. 2011. *Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias*. Blood 118 (18), S. 4817–4828.
7. Bridgeman J. S., Sewell A. K., Miles J. J. et al. 2012. *Structural and biophysical determinants of  $\alpha\beta$  T-cell antigen recognition*. Immunology 135 (1), S. 9–18.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022. *Fachinformation Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®): Stand: 04.2022*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 01.08.2022.
9. Chang Z. L. und Chen Y. Y. 2017. *CARs: Synthetic Immunoreceptors for Cancer Therapy and Beyond*. Trends in molecular medicine 23 (5), S. 430–450.
10. Cornel A. M., Mimpfen I. L. und Nierkens S. 2020. *MHC Class I Downregulation in Cancer: Underlying Mechanisms and Potential Targets for Cancer Immunotherapy*. Cancers 12 (7), S. 1760.
11. Crump M., Neelapu S. S., Farooq U. et al. 2016. *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood 130 (16), S. 1800–1808.
12. Cullen S. P. und Martin S. J. 2008. *Mechanisms of granule-dependent killing*. Cell death and differentiation 15 (2), S. 251–262.
13. Davila M. L., Brentjens R., Wang X. et al. 2012. *How do CARs work?: Early insights from recent clinical studies targeting CD19*. Oncoimmunology 1 (9), S. 1577–1583.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: Juli 2022*. ICD10: C83.3. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>, abgerufen am: 01.08.2022.
15. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. et al. 2021. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 32 (3), S. 298–308.
16. Finney H. M., Akbar A. N. und Lawson A. D. G. 2004. *Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain*. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 172 (1), S. 104–113.
17. Friedberg J. W. 2011. *Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. ASH Education Program Book 2011 (1), S. 498–505.
18. Fujimoto M., Poe J. C., Inaoki M. et al. 1998. *CD19 regulates B lymphocyte responses to transmembrane signals*. Seminars in Immunology 10 (4), S. 267–277.

19. Han E. Q., Li X., Wang C. et al. 2013. *Chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy: progress and challenges*. Journal of hematology & oncology 2013 (6), S. 47.
20. Jayaraman J., Mellody M. P., Hou A. J. et al. 2020. *CAR-T design: Elements and their synergistic function*. EBioMedicine 58, S. 102931.
21. Kochenderfer J. N., Dudley M. E., Kassim S. H. et al. 2015. *Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (6), S. 540–549.
22. Kowolik C. M., Topp M. S., Gonzalez S. et al. 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 (22), S. 10995–11004.
23. Krebsinformationsdienst Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2019. *Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der Chemotherapie*. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie/nebenwirkungen.php>, abgerufen am: 2019.
24. Lam N., Trinklein N. D., Buelow B. et al. 2020. *Anti-BCMA chimeric antigen receptors with fully human heavy-chain-only antigen recognition domains*. Nature communications 11 (1), S. 283.
25. Lana M. G. und Strauss B. E. 2020. *Production of Lentivirus for the Establishment of CAR-T Cells*. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) 2020 (2086), S. 61–67.
26. Li Y. S., Hayakawa K. und Hardy R. R. 1993. *The regulated expression of B lineage associated genes during B cell differentiation in bone marrow and fetal liver*. The Journal of experimental medicine 178 (3), S. 951–960.
27. Li Y.-S., Wasserman R., Hayakawa K. et al. 1996. *Identification of the Earliest B Lineage Stage in Mouse Bone Marrow*. Immunity 5 (6), S. 527–535.
28. Makita S., Imaizumi K., Kurosawa S. et al. 2019. *Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges*. Drugs in context 8, S. 212567.
29. Nagata S. und Tanaka M. 2017. *Programmed cell death and the immune system*. Nature reviews. Immunology 17 (5), S. 333–340.
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022. *B-Cell Lymphomas: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 4.2022*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf), abgerufen am: 06.07.2022.

31. Paszkiewicz P. J., Fräßle S. P., Srivastava S. et al. 2016. *Targeted antibody-mediated depletion of murine CD19 CAR T cells permanently reverses B cell aplasia*. The Journal of clinical investigation 126 (11), S. 4262–4272.
32. Poe J. C., Minard-Colin V., Kountikov E. I. et al. 2012. *A c-Myc and Surface CD19 Signaling Amplification Loop Promotes B Cell Lymphoma Development and Progression in Mice*. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 189 (5), S. 2318–2325.
33. Ramsborg C. G., Guptil P., Weber C. et al. 2017. *JCAR017 Is a Defined Composition CAR T Cell Product with Product and Process Controls That Deliver Precise Doses of CD4 and CD8 CAR T Cell to Patients with NHL*. Verfügbar unter: <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/4471/72407/JCAR017-Is-a-Defined-Composition-CAR-T-Cell>, abgerufen am: 06.07.2022.
34. Sadelain M., Brentjens R. und Rivière I. 2013. *The basic principles of chimeric antigen receptor design*. Cancer discovery 3 (4), S. 388–398.
35. Sermer D., Batlevi C., Palomba M. L. et al. 2020. *Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies*. Blood advances 4 (19), S. 4669–4678.
36. Sommermeyer D., Hudecek M., Kosasih P. L. et al. 2016. *Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo*. Leukemia 30 (2), S. 492–500.
37. Stamenkovic I. und Seed B. 1988. *CD19, the earliest differentiation antigen of the B cell lineage, bears three extracellular immunoglobulin-like domains and an Epstein-Barr virus-related cytoplasmic tail*. The Journal of experimental medicine 168 (3), S. 1205–1210.
38. Sterner R. C. und Sterner R. M. 2021. *CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies*. Blood cancer journal 11 (4), S. 69.
39. Stock S., Schmitt M. und Sellner L. 2019. *Optimizing Manufacturing Protocols of Chimeric Antigen Receptor T Cells for Improved Anticancer Immunotherapy*. International journal of molecular sciences 20 (24), S. 6223.
40. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A. et al. 2016. *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood 127 (20), S. 2375–2390.
41. Teoh J., Johnstone T. G., Christin B. et al. 2019. *Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Manufacturing Process Control and Robustness across CD19+ Hematological Malignancies*. Blood 134 (Supplement\_1), S. 593.
42. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. 2015. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 26 (Suppl 5), S. v116-125.
43. Toes R. E., Ossendorp F., Offringa R. et al. 1999. *CD4 T cells and their role in antitumor immune responses*. The Journal of experimental medicine 189 (5), S. 753–756.

44. Turtle C. J., Hanafi L.-A., Berger C. et al. 2016. *Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells*. *Science translational medicine* 8 (355), S. 355ra116.
45. van den Neste E., Schmitz N., Mounier N. et al. 2017. *Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study*. *Bone Marrow Transplantation* 52 (2), S. 216–221.
46. Wang K., Wei G. und Liu D. 2012. *CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy*. *Experimental hematology & oncology* 1 (1), S. 36.
47. Wang X., Chang W.-C., Wong C. W. et al. 2011. *A transgene-encoded cell surface polypeptide for selection, in vivo tracking, and ablation of engineered cells*. *Blood* 118 (5), S. 1255–1263.
48. Weinkove R., George P., Dasyam N. et al. 2019. *Selecting costimulatory domains for chimeric antigen receptors: functional and clinical considerations*. *Clinical & Translational Immunology* 8 (5), S. e1049.
49. Westin J. R., Kersten M. J., Salles G., Abramson J. S., Schuster S. J. et al. 2021. *Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials*. *American journal of hematology* 96 (10), S. 1295–1312.
50. Xiong W., Chen Y., Kang X. et al. 2018. *Immunological Synapse Predicts Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor Cells*. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 26 (4), S. 963–975.
51. Yu S., Li A., Liu Q. et al. 2017. *Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors*. *Journal of hematology & oncology* 10 (1), S. 78.
52. Zelenetz A. D., Gordon L. I., Abramson J. S. et al. 2019. *NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 17 (6), S. 650–661.
53. Zhang H., Snyder K. M., Suhoski M. M. et al. 2007. *4-1BB is superior to CD28 costimulation for generating CD8+ cytotoxic lymphocytes for adoptive immunotherapy*. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 179 (7), S. 4910–4918.