

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
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

	Seite
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	18

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product)
AWG	Anwendungsgebiet
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Remission)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma)
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)
HDCT	Hochdosischemotherapie (high-dose chemotherapy)
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma)
(hu)EGFRt	Trunkierter humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (truncated human epidermal growth factor receptor)
IgG	Immunglobulin G
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
LTR	Long terminal repeat
MHC-I	Haupthistokompatibilitätskomplex-Klasse-I (Major histocompatibility complex Class-I)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin, Bendamustin und Rituximab
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
scFv	Single-chain variable fragment
SoC	Standard of Care
T2A	2A-Peptid
VH	Heavy-chain variable region
VL	Light-chain variable region
4-1BB	Kostimulatorische Domäne 4-1BB

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:	Lisocabtagen maraleucel
Handelsname:	Breyanzi®
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
PZN 17312815	EU/1/22/1631/001	Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und der CD8+- Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen.	Breyanzi® enthält CAR-positive lebensfähige T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung von CD8+- und CD4+- Zellkomponenten. Zum Erreichen der Breyanzi®-Dosis kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+- und/oder der CD4+-Zellkomponente notwendig sein.
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor); CD: Cluster of differentiation; EU: Europäische Union; 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 von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [1].

Sowohl das DLBCL, das HGBCL, das PMBCL als auch das FL3B gehören gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation zu den reifzelligen aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) [2, 3]. Bei allen vier Entitäten dieser aggressiven B-Zell-NHL handelt es sich um schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen, die sich durch einen schnellen, aggressiven Verlauf auszeichnen, und die unbehandelt rasch zum Tod führen [4].

Der Therapieanspruch beim aggressiven B-Zell-NHL ist kurativ. Trotz etablierter Therapien in der Erstlinienbehandlung, mit denen zum Teil tiefe und langanhaltende Remissionen erreicht werden können, erleiden etwa 30 – 40 % der Patient:innen ein Rezidiv oder sind primär refraktär. Das Wiederauftreten der Erkrankung nach einer Remission (Rezidiv) bzw. eine refraktäre Erkrankung verschlechtert die Prognose dramatisch [5, 6]. Darüber hinaus unterscheidet sich die Prognose für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem aggressiven B-Zell-NHL je nach Zeitpunkt, zu dem das Rezidiv auftritt. So haben Patient:innen, welche innerhalb von 12 Monaten rezidivieren, eine deutlich schlechtere Prognose als solche mit einem späteren Rezidiv [7]. Patient:innen mit primär refraktärer Erkrankung oder frühem Rezidiv nach

Erstlinientherapie zeigen eine geringere Gesamtansprechrate auf die Zweitlinientherapie als solche mit spätem Rezidiv. Dies resultiert auch in einem geringeren Gesamtüberleben für Patient:innen mit frühem Rezidiv [8]. Für diese schwer zu behandelnden Hochrisikopatient:innen mit primärer Refraktärität bzw. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten war u.a. eine Drei-Jahres-Überlebensrate von nur 39 % erwartbar und für Patient:innen mit besonders schlechter Prognose ein medianes Gesamtüberleben von nur 3 – 6 Monaten [5, 7, 9].

Aktuelle medizinische Leitlinien empfehlen eine chimäre Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor, CAR)-T-Zelltherapie (Axicabtagen-Ciloleucel oder Liso-Cel) als Zweitlinientherapie für Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten der ersten Linie einer systemischen Therapie rezidiviert sind oder primär refraktär sind [4, 10, 11]. So werden in der aktuellen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie aus dem Mai 2023 Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel als klarer Therapiestandard für Patient:innen im vorliegenden AWG hervorgehoben [10]. Die allogene Stammzelltransplantation, bei der das blutbildende System der Patient:innen nach vorangegangener Salvage-Chemotherapie und Hochdosischemotherapie (high-dose chemotherapy, HDCT) durch fremde Spenderzellen ersetzt wird, ist nach den aktuellen Leitlinien erst ab der dritten Therapielinie und damit außerhalb des vorliegenden AWG von Liso-Cel empfohlen [4, 10]. Aufgrund der hohen transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität, ist diese Therapie, trotz des möglichen kurativen Ansatzes, nur für wenige, ausgewählte Patient:innen eine Option. Ebenso steht die autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) nur einer kleinen Patientenpopulation zur Verfügung (siehe Abschnitt zur Differenzierung gegenüber anderen Therapieoptionen).

Mit einer CAR-T-Zelltherapie konnten in den letzten Jahren bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem aggressiven B-Zell-NHL in späteren Therapielinien gute Ergebnisse erzielt werden, wodurch sich die Prognose für diese Patient:innen erheblich verbessert hat [12, 13]. Allerdings besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten für Patient:innen in früheren Therapielinien, die mit guter Verträglichkeit und gleichzeitig hoher Wirksamkeit ein kuratives Potenzial zeigen können.

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 der Patient:innen in die Lage, Lymphomzellen aktiv und zielgerichtet zu bekämpfen [14, 15].

Es handelt sich bei Liso-Cel 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 zu induzieren und dabei das Risiko von einer Off-Target-Toxizität zu minimieren [15, 16].

Liso-Cel richtet sich spezifisch gegen das Oberflächenantigen CD19. CD19 ist ein Glykoprotein mit einer Masse von 95 Kilodalton, das auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B-Lymphozyten-Stadium zu finden ist (siehe Abbildung 2-1) [17]. Es ist Bestandteil eines Signalübertragungskomplexes und entscheidend an der Etablierung intrinsischer Signalschwellen beteiligt, indem es die B-Zell-Rezeptor-abhängige und -unabhängige Signalübertragung moduliert [17-20]. 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 [21].

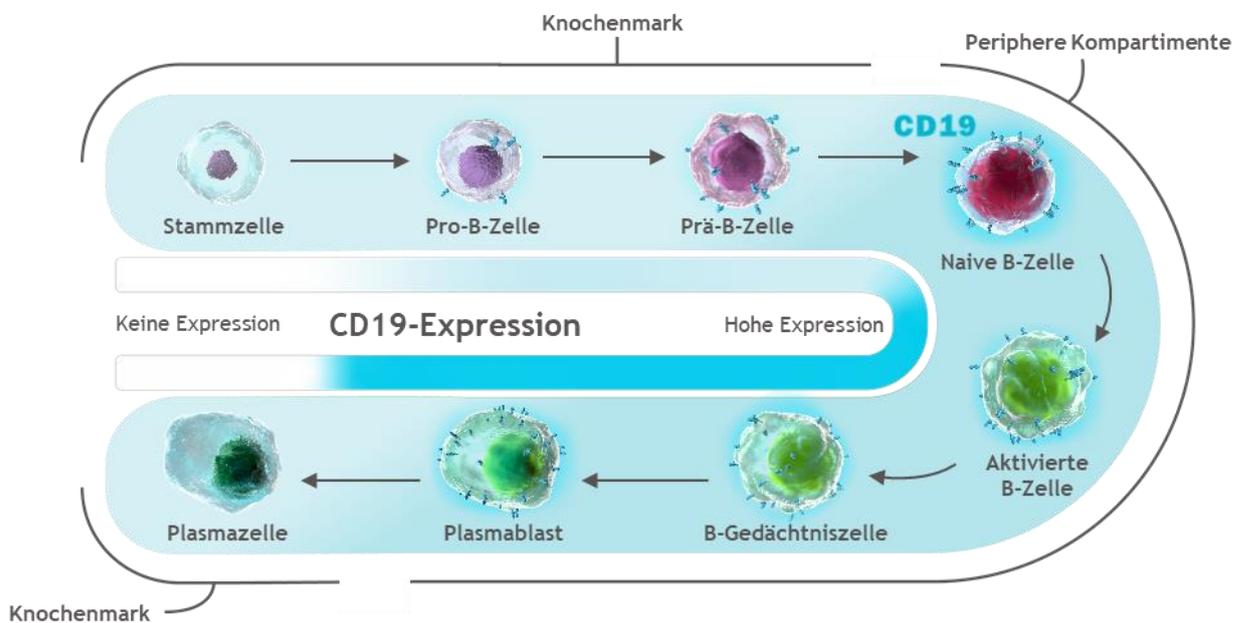


Abbildung 2-1: Ubiquitäre CD19-Expression während der B-Zell-Entwicklung mit Ausnahme von hämatopoetischen Stammzellen und terminal differenzierten Plasmazellen

Quelle: eigene Darstellung

Abkürzungen: CD: Cluster of differentiation

CD19 wird sowohl in normalen als auch neoplastischen B-Zellen sowie in folliculären dendritischen Zellen über die gesamte B-Zellentwicklung hinweg exprimiert (siehe Abbildung 2-1), 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 [21, 22]. Da es sich bei den aggressiven B-Zell-NHL 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 [2]. CD19 wird außerhalb der B-Zelllinie nicht exprimiert und stellt somit ein geeignetes

therapeutisches Ziel für die aggressiven B-Zell-NHL dar [14, 23, 24]. Durch die hohe Spezifität von Liso-Cel für CD19 werden unerwünschte Nebenwirkungen an gesunden bzw. nicht-hämatopoetischen Zellen und Geweben minimiert (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 2-2).

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 ζ , 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 [1]. 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 [1, 25-28].

Die intra- und extrazellulären Teile des CAR werden durch eine Immunglobulin G4-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 [29, 30].

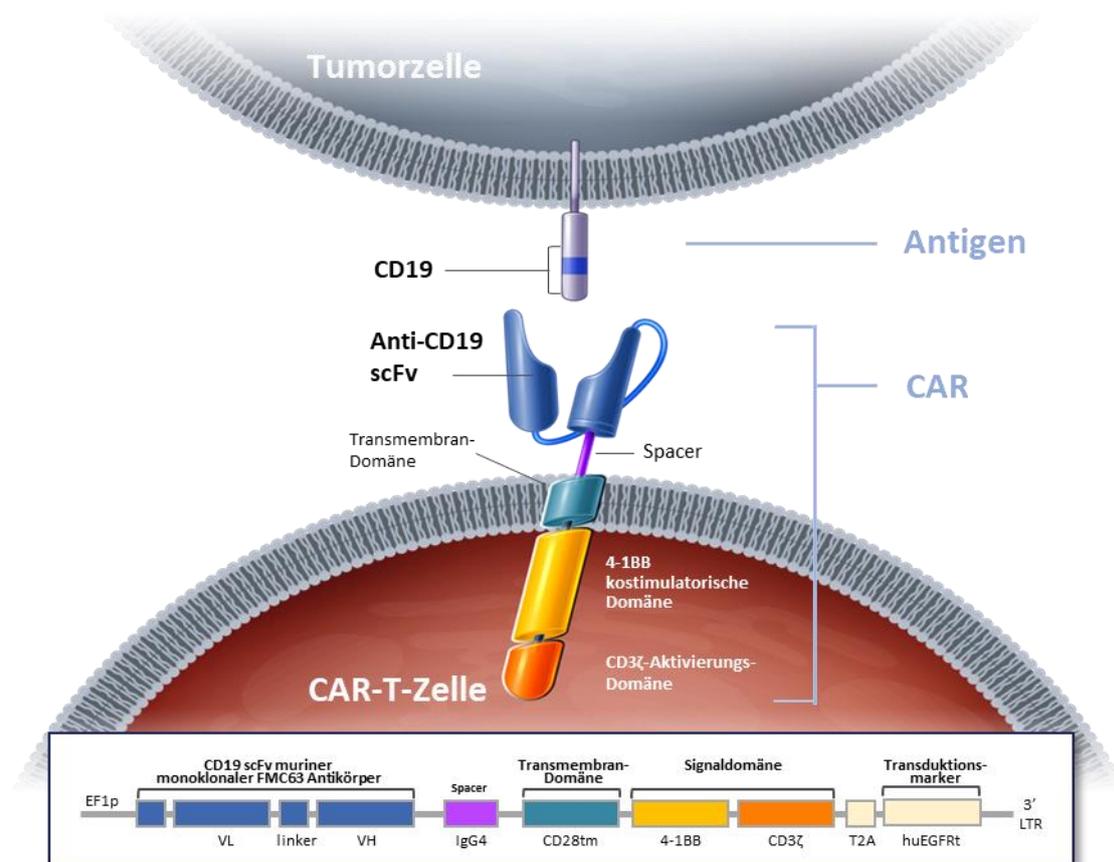


Abbildung 2-2: Aufbau des Liso-Cel CAR und der CAR-T-Zelle

Quelle: eigene Darstellung

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

Im Unterschied zu anderen CAR-T-Zellprodukten verfügt Liso-Cel über einen zusätzlichen Transduktionsmarker und exprimiert einen trunkierten und damit nicht funktionsfähigen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor [31]. Dieser dient zum Nachweis von transduzierten Zellen. Liso-Cel ist damit das einzige CAR-T-Zellprodukt mit einem Transduktionsmarker, der eine Überwachung der Konzentration von Liso-Cel bei einzelnen Patient:innen über die Zeit hinweg zulässt [32].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nach der Infusion bindet Liso-Cel über die extrazelluläre, antigenerkennende scFv-Domäne an CD19 exprimierende Zellen und bildet eine CAR-T-spezifische, immunologische Synapse [33]. Die Synapsenbildung führt zur Aktivierung der Signaldomäne CD3 ζ 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 immunologischen Synapse 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 [34, 35]. 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 [34, 36].

Die Aktivierung der CAR-T-Zellen löst zudem die Sekretion von Zytokinen wie Interleukin-2, Tumornekrosefaktor- α und Interferon- γ aus [37-39], welche die Proliferation und Expansion der CAR-T-Zellen im Körper der Patient:innen 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 [1]. Durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine werden zusätzlich weitere Immun- und Fresszellen, die zur Lyse der Tumorzellen beitragen, rekrutiert und aktiviert [34, 39].

Der artifizielle Liso-Cel CAR kann die Limitierungen des natürlichen T-Zell-Rezeptors bei der Erkennung und Bindung des Zielantigens umgehen. Normalerweise erkennt der T-Zell-Rezeptor nur Antigene, die über den major histocompatibility complex Class-I (MHC-I) auf der Zelloberfläche von antigenpräsentierenden Zellen und Zielzellen präsentiert werden, was u. a. auch eine Toleranz gegenüber körpereigenen Zellen ermöglicht [40]. Im Gegensatz dazu kann der Liso-Cel CAR unabhängig vom MHC-I direkt an das Zielantigen CD19 auf den Tumorzellen binden und seine Wirkung entfalten. 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 [41]. Aufgrund der MHC-I unabhängigen Wirkung von Liso-Cel kann dieser Immunevasionsmechanismus bei Therapie umgangen werden.

Herstellung von Liso-Cel CAR-T-Zellen

Liso-Cel ist ein CAR-T-Zellprodukt, das aus einer CD8+- und einer CD4+-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 den Patient:innen mononukleäre Zellen des peripheren Blutes per Leukapherese entnommen (siehe Abbildung 2-3). Diese Zellen werden anschließend separat aufgereinigt, um hochreine CD8+- und CD4+-T-Zellpopulationen zu erhalten.

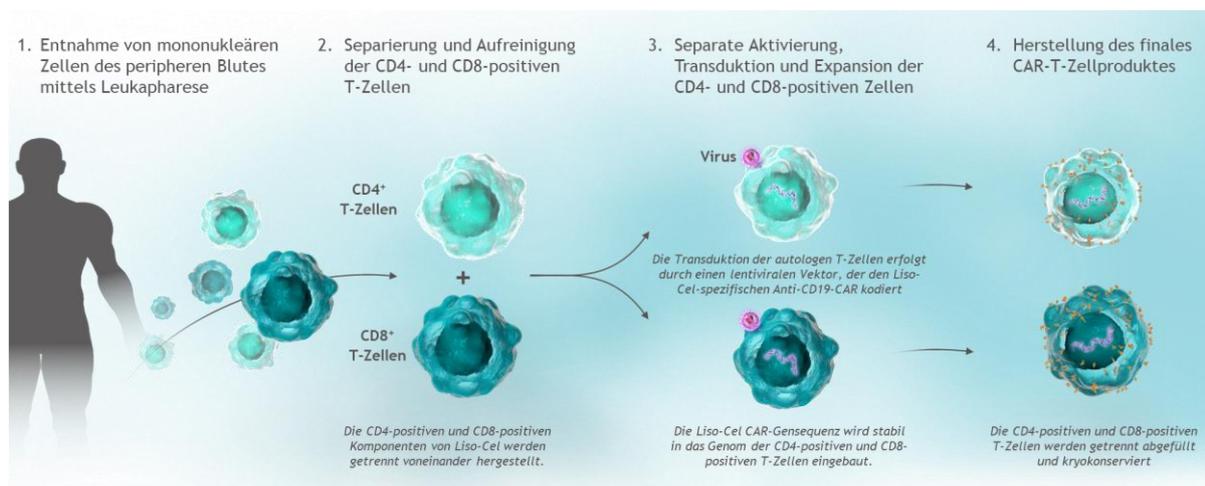


Abbildung 2-3: Herstellungsprozess der Liso-Cel CAR-T-Zellen

Quelle: eigene Darstellung

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

Nach der Aufreinigung der CD8+- und CD4+-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 [42].

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 [43]. Anschließend werden Liso-Cel CAR-T-Zellen *in vitro* expandiert, bevor sie den Patient:innen sequentiell reinfundiert werden. Dieser Herstellungsprozess resultiert in einem klonal vielfältigen, wenig differenzierten, reinen T-Zell-Produkt, welches sich vorwiegend aus T-Gedächtniszellen zusammensetzt und einem Anteil von CD19-positiven Zellen unterhalb der Nachweisgrenze aufweist [44, 45].

Therapieablauf

Vor Beginn der Therapie mit Liso-Cel unterziehen sich die Patient:innen, wie oben beschrieben, zunächst einer Leukapherese zur Gewinnung der mononukleären Zellen des peripheren Blutes. Falls erforderlich, können die Patient:innen für den Zeitraum der Herstellung von Liso-Cel eine Bridging-Therapie (beispielsweise mit einer Salvage-Chemotherapie) zur Krankheitskontrolle erhalten. Im Anschluss daran erhalten die Patient:innen eine Vorbehandlung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Diese besteht aus der intravenösen Gabe von Cyclophosphamid $300 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ und Fludarabin $30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ über drei Tage [1].

Zwei bis sieben Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgt die einmalige Infusion von Liso-Cel mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8+- und der CD4+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44×10^6 bis 120×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Dabei werden die CD8+- und CD4+-Zellkomponenten separat verabreicht [1].

In der ersten Woche nach der Infusion mit Liso-Cel sollten die Patient:innen zwei- bis dreimal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, auf neurologische Ereignisse und andere Toxizität an einem qualifizierten Behandlungszentrum überwacht werden [1].

Differenzierung gegenüber anderen Therapieoptionen

Als Therapieoption mit kurativem Potenzial unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Liso-Cel maßgeblich von anderen, konventionellen Therapieoptionen im AWG des rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL, wie beispielsweise Zytostatika. Ebenso unterscheidet sich Liso-Cel auch von der autoSZT, welche nur im Anschluss an eine Salvage-Therapie und eine Konditionierung mit HDCT erfolgen kann.

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. Damit haben sie zwar eine hohe Wirksamkeit gegen Tumorzellen, aber auch starke Nebenwirkungen, da die Zellteilung unspezifisch ist, d. h. auch in allen gesunden Körperzellen gestört wird. Zytostatika, die direkt die Desoxyribonukleinsäure und somit das Erbgut schädigen, haben zudem eine karzinogene bzw. mutagene Wirkung [46].

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zu den oben genannten Wirkstoffen ist, dass Liso-Cel eine „lebende“ Therapie darstellt, welche sich nach einer einmaligen Infusion im Körper der Patient:innen durch Zellteilung vermehrt bzw. expandiert und dadurch über Monate bis hin zu Jahren im Körper der Patient:innen verbleibt und nachgewiesen werden kann [1]. Diese Persistenz ermöglicht eine dauerhafte Kontrolle der Lymphomzellen auf Grundlage einer einmaligen Behandlung. Während andere Wirkstoffe wiederholt verabreicht werden müssen, ist eine einmalige Liso-Cel-Infusion ausreichend, um ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen und damit verbunden eine Chance auf Heilung zu ermöglichen (siehe Modul 4B).

Auch im Vergleich zur autoSZT weist der Wirkmechanismus von Liso-Cel Unterschiede auf. Bei der autoSZT wird das maligne blutbildende System der Patient:innen nach drei Zyklen einer Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer Stammzellapherese und HDCT mit patienteneigenen Immunstammzellen ersetzt. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die Induktionstherapie anspricht [4]. Daher steht die autoSZT, z. B. aufgrund einer progredienten Erkrankung, eines schlechten Allgemeinzustands oder bestehender Komorbiditäten, wie einer eingeschränkten Organfunktion, nur einer kleinen Patientenpopulation zur Verfügung. Die Behandlung mit Liso-Cel erfolgt ebenfalls in kurativer Intention, bedarf aber keiner Depletion des gesamten blutbildenden Systems der Patient:innen. Aufgrund der Verwendung gentechnisch modifizierter patienteneigener Zellen, welche sich im Körper der Patient:innen vermehren und zur selektiven Depletion der Tumorzellen führen, wird eine myeloablative und nebenwirkungsreiche HDCT vermieden. Dadurch kommt insgesamt eine breite Patientenpopulation für die Behandlung mit Liso-Cel in Betracht, inklusive Patient:innen mit einem schlechteren Allgemeinzustand, bestehenden Komorbiditäten, oder einer progredienten Erkrankung. Auch Patient:innen mit einer aggressiven, schnell fortschreitenden Erkrankung, mit einer hohen Tumorlast oder einer sekundären Beteiligung des Zentralnervensystems, können von einer Therapie mit Liso-Cel profitieren [1].

Der Wirkmechanismus von Liso-Cel ist vergleichbar zu dem Wirkmechanismus der im AWG von Liso-Cel zugelassenen CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel [47]. Allerdings ist hervorzuheben, dass Liso-Cel im Gegensatz zu Axicabtagen-Ciloleucel die kostimulatorische Domäne 4-1BB besitzt. Diese führt bei Liso-Cel 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 Patient:innen mit hämatologischen Malignitäten. Eine lange Persistenz gibt einen Hinweis auf die Effektorfunktion der CAR-T-Zellen, wohingegen bei Rezidiven eine mangelnde Persistenz zu beobachten ist [48].

Zudem wird im Unterschied zu Axicabtagen-Ciloleucel bei der Infusion von Liso-Cel ein definiertes Verhältnis von CD4+- und CD8+-Zellkomponenten verabreicht. Somit kann in der klinischen Anwendung ein definiertes CAR-T-Zellprodukt zur Verfügung gestellt werden, mit dem reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden können [48]. Bekannt ist, dass die CD8-positiven T-Zellen die Persistenz und Wanderung von CD4+- T-Zellen zu antigenreichen Geweben fördern [49, 50]. Zudem wird die Funktion der zytolytischen CD8+-T-Zellen verstärkt, was sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden konnte [51]. CAR-T-Zellprodukte, die aus definierten CD8+- und CD4+-T-Zellpopulationen zusammengesetzt sind, führten im murinen Tumormodell zu synergistischen Antitumor-Effekten [52]. Dies legt nahe, dass eine definierte Zusammensetzung der CD8+- und CD4+-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 Liso-Cel mit einem definierten Verhältnis von CD8+- und CD4+-CAR-T-Zellkomponenten das Auftreten und den Schweregrad vom Zytokin-Freisetzungssyndrom und von Neurologischer Toxizität positiv beeinflussen [48, 53, 54].

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 potentiell kurativen Ansatz für Patient:innen, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, 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 Wirkung erzielt werden kann. Im Gegensatz zu der im AWG zugelassenen CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel wird Liso-Cel in einem definierten Verhältnis der CD8+- und CD4+-Zellkomponenten verabreicht, was zu einer geringen Produktvariabilität führt und das Auftreten und den Schweregrad eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und Neurologischer Toxizität positiv beeinflussen könnte [53].

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 Dossiers 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
Liso-Cel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.	nein	28.04.2023	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Abkürzungen: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma Grade 3B); HGBCL: hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); 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[®]) entnommen [1].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Liso-Cel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	04.04.2022
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).	

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 in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Liso-Cel (Breyanzi®) entnommen [1].

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 beschriebenen Arzneimitteln und zur Erkrankung stammen aus den jeweiligen Fachinformationen, sowie aus Publikationen und Leitlinien.

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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. (2016): The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*; 127(20):2375-90.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Pichayut Nithagon MD, Patricia Tsang, M.D., M.B.A. (2023): Lymphoma & related disorders General WHO 2022 & ICC-B cell. [Zugriff: 17.05.2023]. URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaWHOHAEM5ICCBcell.html#:~:text=2%20new%20classification%20systems%20for%20B%20cell%20lymphoid,%28Leukemia%202022%3B36%3A1720%29%20International%20Consensus%20Classification%20%28ICC%29%20%28Blood%202022%3B140%3A1229%29.>
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Juli 2022. [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
5. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. (2017): Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*; 130(16):1800-8.
6. Friedberg JW (2011): Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2011:498-505.
7. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. (2010): Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*; 28(27):4184-90.
8. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, Kuliczowski K, et al. (2017): Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*; 35(5):544-51.
9. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, 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 Transplant*; 52(2):216-21.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - B-Cell Lymphomas Version 3.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Stand: 31.10.2022. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-038OL.html>.
12. Sermer D, Batlevi C, Palomba ML, Shah G, Lin RJ, Perales MA, et al. (2020): Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv*; 4(19):4669-78.
13. Westin JR, Kersten MJ, Salles G, Abramson JS, Schuster SJ, Locke FL, 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. *Am J Hematol*; 96(10):1295-312.
14. Davila ML, Brentjens R, Wang X, Rivière I, Sadelain M (2012): How do CARs work?: Early insights from recent clinical studies targeting CD19. *Oncoimmunology*; 1(9):1577-83.
15. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I (2013): The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov*; 3(4):388-98.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Sterner RC, Sterner RM (2021): CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*; 11(4):69.
17. Stamenkovic I, 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. *J Exp Med*; 168(3):1205-10.
18. Brentjens RJ, Rivière I, Park JH, Davila ML, Wang X, Stefanski J, 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):4817-28.
19. Fujimoto M, Poe JC, Inaoki M, Tedder TF (1998): CD19 regulates B lymphocyte responses to transmembrane signals. *Semin Immunol*; 10(4):267-77.
20. Poe JC, Minard-Colin V, Kountikov EI, Haas KM, Tedder TF (2012): A c-Myc and surface CD19 signaling amplification loop promotes B cell lymphoma development and progression in mice. *J Immunol*; 189(5):2318-25.
21. Wang K, Wei G, Liu D (2012): CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol*; 1(1):36.
22. Ramsborg CG, Guptill P, Weber C, Christin B, Larson RP, Lewis K, 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. *Blood*; 130(Supplement 1):4471.
23. Li YS, Hayakawa K, Hardy RR (1993): The regulated expression of B lineage associated genes during B cell differentiation in bone marrow and fetal liver. *J Exp Med*; 178(3):951-60.
24. Li YS, Wasserman R, Hayakawa K, Hardy RR (1996): Identification of the earliest B lineage stage in mouse bone marrow. *Immunity*; 5(6):527-35.
25. Han EQ, Li X-l, Wang C-r, Li T-f, Han S-y (2013): Chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy: progress and challenges. *Journal of Hematology & Oncology*; 6(1):47.
26. Kowolik CM, Topp MS, Gonzalez S, Pfeiffer T, Olivares S, Gonzalez N, 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 Res*; 66(22):10995-1004.
27. Lam N, Trinklein ND, Buelow B, Patterson GH, Ojha N, Kochenderfer JN (2020): Anti-BCMA chimeric antigen receptors with fully human heavy-chain-only antigen recognition domains. *Nature Communications*; 11(1):283.
28. Weinkove R, George P, Dasyam N, McLellan AD (2019): Selecting costimulatory domains for chimeric antigen receptors: functional and clinical considerations. *Clin Transl Immunology*; 8(5):e1049.
29. Jayaraman J, Mellody MP, Hou AJ, Desai RP, Fung AW, Pham AHT, et al. (2020): CAR-T design: Elements and their synergistic function. *EBioMedicine*; 58:102931.
30. Makita S, Imaizumi K, Kurosawa S, Tobinai K (2019): Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges. *Drugs Context*; 8:212567.
31. Paszkiewicz PJ, Fräßle SP, Srivastava S, Sommermeyer D, Hudecek M, Drexler I, et al. (2016): Targeted antibody-mediated depletion of murine CD19 CAR T cells permanently reverses B cell aplasia. *J Clin Invest*; 126(11):4262-72.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Wang X, Chang WC, Wong CW, Colcher D, Sherman M, Ostberg JR, et al. (2011): A transgene-encoded cell surface polypeptide for selection, in vivo tracking, and ablation of engineered cells. *Blood*; 118(5):1255-63.
33. Xiong W, Chen Y, Kang X, Chen Z, Zheng P, Hsu Y-H, et al. (2018): Immunological Synapse Predicts Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor Cells. *Molecular Therapy*; 26(4):963-75.
34. Benmebarek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S (2019): Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci*; 20(6)
35. Cullen SP, Martin SJ (2008): Mechanisms of granule-dependent killing. *Cell Death & Differentiation*; 15(2):251-62.
36. Nagata S, Tanaka M (2017): Programmed cell death and the immune system. *Nat Rev Immunol*; 17(5):333-40.
37. Chang ZL, Chen YY (2017): CARs: Synthetic Immunoreceptors for Cancer Therapy and Beyond. *Trends Mol Med*; 23(5):430-50.
38. Finney HM, Akbar AN, Lawson ADG (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 ζ Chain. *The Journal of Immunology*; 172:104-13.
39. Yu S, Li A, Liu Q, Li T, Yuan X, Han X, et al. (2017): Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors. *J Hematol Oncol*; 10(1):78.
40. Bridgeman JS, Sewell AK, Miles JJ, Price DA, Cole DK (2012): Structural and biophysical determinants of $\alpha\beta$ T-cell antigen recognition. *Immunology*; 135:9-18.
41. Cornel AM, Mimpen IL, Nierkens S (2020): MHC Class I Downregulation in Cancer: Underlying Mechanisms and Potential Targets for Cancer Immunotherapy. *Cancers*; 12(7):1760.
42. Stock S, Schmitt M, Sellner L (2019): Optimizing Manufacturing Protocols of Chimeric Antigen Receptor T Cells for Improved Anticancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci*; 20(24)
43. Lana MG, Strauss BE (2020): Production of Lentivirus for the Establishment of CAR-T Cells. *Methods Mol Biol*; 2086:61-7.
44. Abramson JS (2020): Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Transfus Med Rev*; 34(1):29-33.
45. Teoh J, Johnstone TG, Christin B, Yost R, Haig NA, Mallaney M, et al. (2019): Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Manufacturing Process Control and Robustness across CD19+ Hematological Malignancies. *Blood*; 134(Supplement_1):593.
46. Krebsinformationsdienst Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) (2019): Chemotherapie-Medikamente: Wirkstoffe und Nebenwirkungen. [Zugriff: 15.09.2022]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie/nebenwirkungen.php>.
47. Kite Pharma EU E.V. (2018): Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). ; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, 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. *Sci Transl Med*; 8(355):116.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

49. Bos R, Sherman LA (2010): CD4+ T-cell help in the tumor milieu is required for recruitment and cytolytic function of CD8+ T lymphocytes. *Cancer Res*; 70(21):8368-77.
50. Toes REM, Ossendorp F, Offringa R, Melief CJM (1999): CD4 T Cells and Their Role in Antitumor Immune Responses. *Journal of Experimental Medicine*; 189(5):753-6.
51. Adusumilli PS, Cherkassky L, Villena-Vargas J, Colovos C, Servais E, Plotkin J, et al. (2014): Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity. *Sci Transl Med*; 6(261):151.
52. Sommermeyer D, Hudecek M, Kosasih PL, Gogishvili T, Maloney DG, Turtle CJ, 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):492-500.
53. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. (2020): Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*; 396(10254):839-52.
54. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, 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. *J Clin Oncol*; 33(6):540-9.