

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®)

Gilead Sciences GmbH
Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Unterschiedliche Methoden der T-Zell-Anreicherung im Herstellungsprozess von Axi-Cel (Yescarta [®]) und Brexu-Cel (Tecartus [®]).....	8
Abbildung 2: Unterschiedliche Methoden der T-Zell-Aktivierung im Herstellungsprozess von Axi-Cel (Yescarta [®]) und Brexu-Cel (Tecartus [®])	9
Abbildung 3: Aufbau und Wirkmechanismus von Brexu-Cel	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
Brexu-Cel	Brexucabtagen-Autoleucel
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Cluster of Differentiation
EU	Europäische Union
Fas	First Apoptosis Signal
IL	Interleukin
LTR	Long Terminal Repeat
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
PBMZ	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	Single-Chain Fragment Variable
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Brexucabtagen-Autoleucel
Handelsname:	Tecartus®
ATC-Code:	L01XL06
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16876183	EU/1/20/1492/001	Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht, mit maximal 1×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen	Ein Beutel
CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; 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.

Prinzip der CAR-T-Zell-Therapie

Brexucabtagen-Autoleucel (Brexu-Cel) ist eine autologe Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie. Diese kann die Limitierungen des natürlichen T-Zell-Rezeptors (T-Cell Receptor, TCR) bei der Erkennung und Bindung eines Zielantigens umgehen: Normalerweise erkennt eine T-Zelle ihr Zielantigen mittels ihres TCR nur, wenn das Antigen über den Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) von Zielzellen oder von antigenpräsentierenden Zellen, wie beispielsweise Makrophagen, präsentiert wird [1, 2]. Viele Tumore regeln die Expression von MHC-Molekülen als Teil ihrer Immunevasionsstrategie herunter, sodass T-Zellen die Tumorzellen nicht mehr als Ziele erkennen können, selbst wenn sie einen für diese Zellen spezifischen TCR exprimieren [2]. CAR-T-Zellen umgehen dieses Problem, da MHC-unabhängig Antigene auf Zielzellen direkt erkannt werden können [3]. Daher sind sie in ihrer Spezifität auch nicht auf bestimmte MHC-Typen beschränkt. Zudem kommt es im Tumormikromilieu zur „Erschöpfung“ vorhandener T-Zellen durch fehlende Kostimulation bei der Präsentation von Antigenen oder durch persistente Überstimulation und Hochregulation koinhibitorischer Rezeptoren auf den T-Zellen. Dies hat eine Reduktion der Proliferation und Effektor-Funktionalität der T-Zellen zur Folge [4, 5]. CAR-T-Zellen dagegen unterliegen keiner Restriktion durch mangelnde Kostimulation, da ihr Antigenrezeptor (CAR) eine eigene kostimulatorische Domäne enthält und die Kostimulation somit bereits durch die Antigen-Bindung selbst erfolgt [5, 6].

An dieser Stelle bietet sich ein therapeutischer Ansatzpunkt für die gentechnologisch hergestellten CAR-T-Zellen, bei deren Generierung seit Jahrzehnten etablierte Methoden zur Handhabung und Herstellung von Zelltherapien und Antikörpern Anwendung finden [7-9].

Die CAR-T-Zelltherapie basiert auf einer gentechnischen Veränderung von patienteneigenen Zellen des Immunsystems. Dazu werden dem Patienten zunächst mittels Leukapherese T-Zellen entnommen. Diese T-Zellen werden im Labor gentechnisch verändert, sodass sie einen gegen die jeweiligen Tumorzellen gerichteten CAR exprimieren. Die genetische Veränderung erfolgt über eine Virusinfektion der T Zellen (Virus-Transduktion) im Labor. Das übertragene Virus enthält die genetische Information für den CAR. Diese wird in das Genom der T-Zellen integriert, der CAR wird in den Zellen exprimiert und gelangt auf ihre Oberfläche. Die veränderten T-Zellen werden ex vivo vermehrt und anschließend dem Patienten per Infusion zugeführt [10, 11].

Die zwei Hauptunterschiede beim Herstellungsprozess von Brexu-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) sind die Methode für die T-Zell-Anreicherung und die Methode für die T-Zell-Aktivierung. Bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) (Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht) und dem Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) ist, im Gegensatz zu anderen Indikationen wie etwa dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, in denen Axi-Cel zugelassen ist, das Vorhandensein von Leukämiezellen (Blasten) im peripheren Blut ein übliches Merkmal. Patienten mit einer hohen Zahl an Blasten im peripheren Blut haben möglicherweise wenige T-Zellen im Aphereseprodukt (das für die Herstellung von CAR-T-Zell-Produkten verwendet wird), was dazu führen kann, dass die Herstellung fehlschlägt [12]. Im Herstellungsprozess von Brexu-Cel wird daher das Aphereseprodukt, bzw. die Fraktion der mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMZ) von Blasten befreit. Dafür werden an magnetische Beads gekoppelte anti-CD4 und anti-CD8 monoklonale Antikörper (monoclonal Antibody, mAb) eingesetzt, die eine Positivselektion von CD4- und CD8-positiven Zellen, und damit eine T-Zell-Anreicherung, ermöglichen (siehe Abbildung 1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

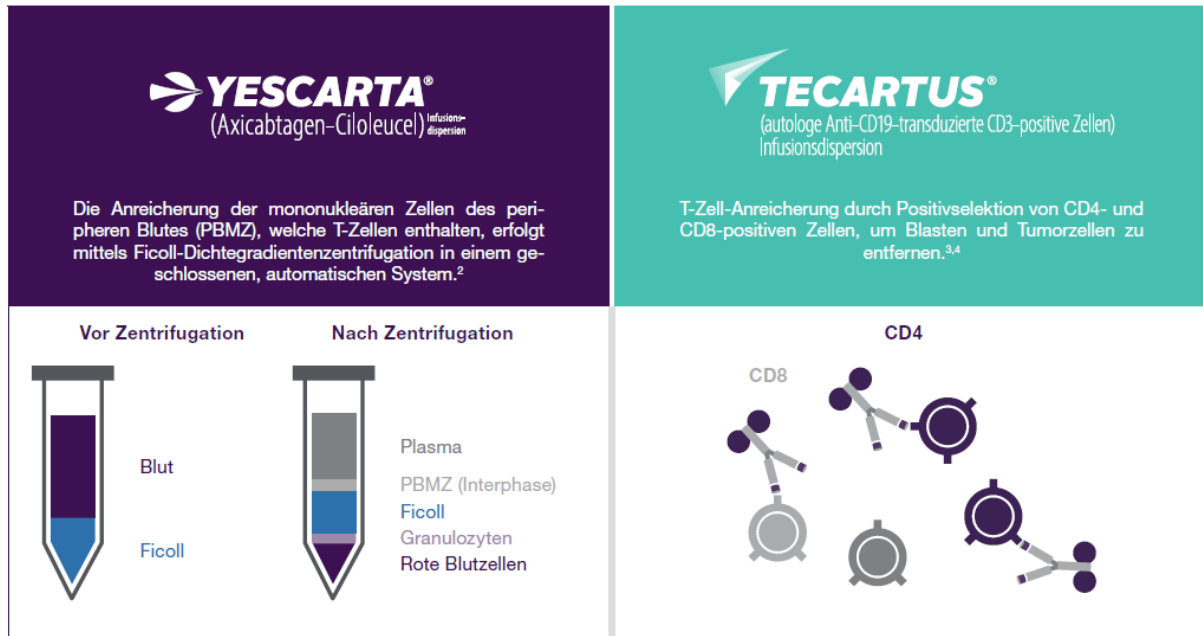


Abbildung 1: Unterschiedliche Methoden der T-Zell-Anreicherung im Herstellungsprozess von Axi-Cel (Yescarta®) und Brexu-Cel (Tecartus®)

CD: Cluster of Differentiation; PBMZ: Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes

Als Teil der T-Zell-Aktivierung werden die T-Zellen kostimuliert. Während im Herstellungsprozess von Axi-Cel antigenpräsentierende Zellen (z. B. Monozyten), die in der PBMZ-Fraktion enthalten sind, eingesetzt werden, werden für die Herstellung von Brexu-Cel anti-CD28 mAb verwendet (siehe Abbildung 2).

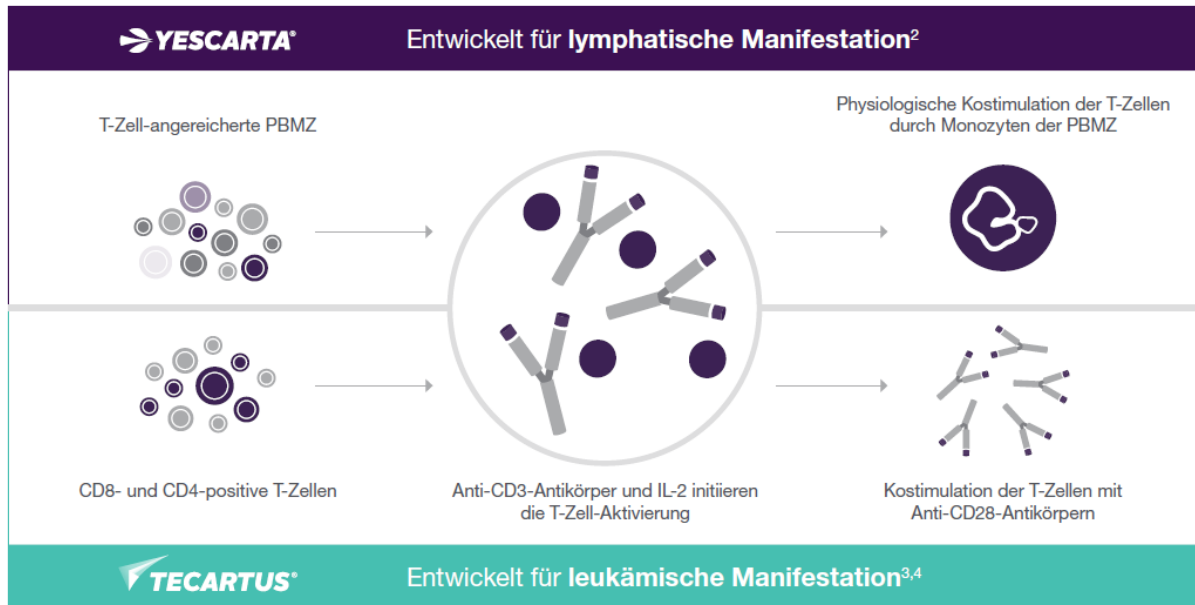


Abbildung 2: Unterschiedliche Methoden der T-Zell-Aktivierung im Herstellungsprozess von Axi-Cel (Yescarta[®]) und Brexu-Cel (Tecartus[®])

CD: Cluster of Differentiation; IL: Interleukin; PBMZ: Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes

Struktureller Aufbau des Brexu-Cel-CAR

Der bei Brexu-Cel auf den T-Zellen exprimierte CAR enthält als extrazelluläre Bindedomäne ein gegen CD19 gerichtetes scFv-Fragment (Single-Chain Fragment Variable) des mAb FMC63 [13]. Nachdem das Signal der extrazellulären Bindung des scFv an CD19 die Zellmembran passiert hat, wird dieses mittels einer zytoplasmatischen Signaldomäne intrazellulär weitervermittelt. Am besten untersucht sowie am weitesten verbreitet ist hierbei die Signaldomäne von CD3 ζ (auch CD247), die essentiell für die Aktivierung von T-Zellen ist [14]. Durch Verwendung einer einzelnen Signaldomäne entstanden die CAR der ersten Generation. Die mit diesen CAR modifizierten T-Zellen zeigten bereits eine antitumorale Wirksamkeit, die jedoch nur kurzfristig anhielt. Um die Expansion *in vivo* zu verbessern, wurde intrazellulär eine kostimulatorische Domäne, meist CD28, hinzugefügt. T-Zellen mit diesen CAR der zweiten Generation expandieren schneller und stärker und weisen somit auch eine stärkere und länger anhaltende antitumorale Wirkung auf [5, 6, 15]. Bei Brexu-Cel besteht die intrazelluläre Domäne aus der kostimulatorischen Domäne von CD28 zusammen mit der signalgebenden Domäne von CD3 ζ , somit gehört Brexu-Cel zur zweiten Generation der CAR-T-Zellen (siehe Abbildung 3). Die kostimulatorische Domäne von CD28 wurde aufgrund von Untersuchungen ausgewählt, die gezeigt haben, dass CD28 entscheidend für einen anhaltenden und starken antitumoralen Effekt und die Persistenz von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Serum ist [16].

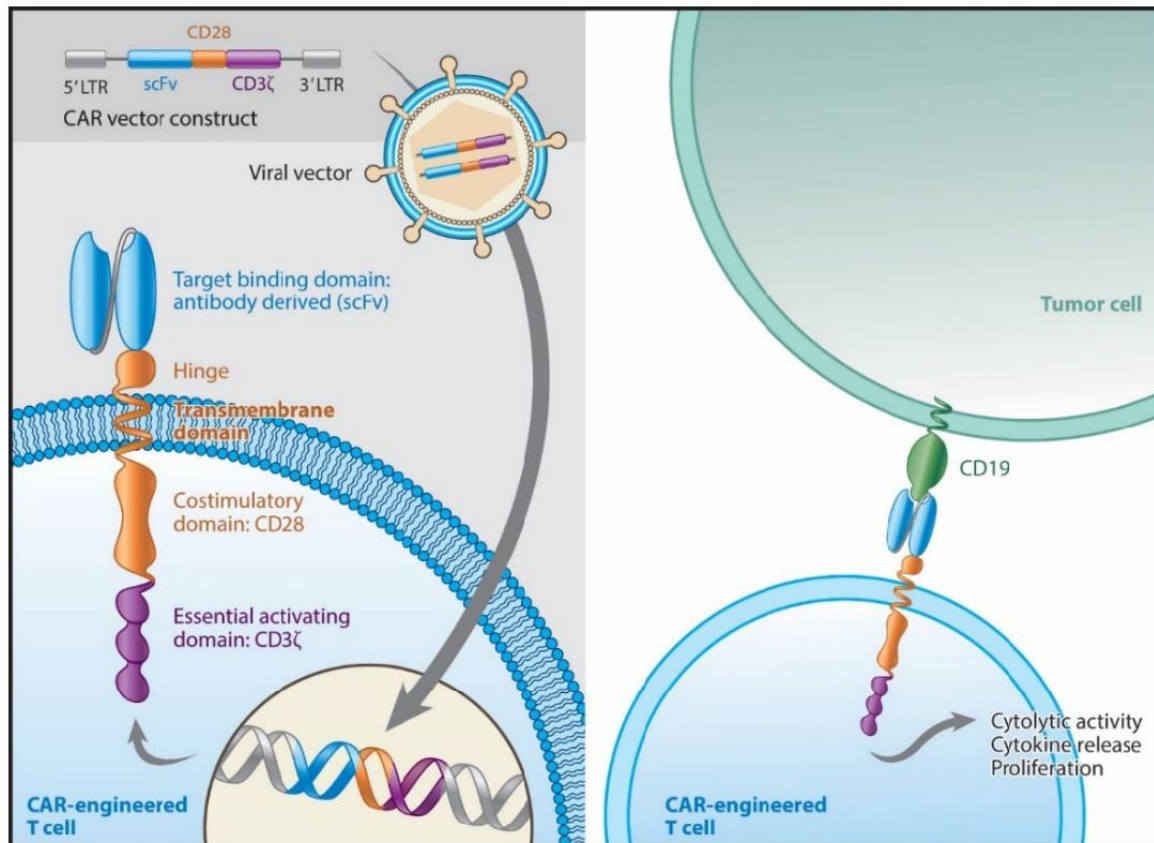


Abbildung 3: Aufbau und Wirkmechanismus von Brexu-Cel

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; LTR: Long Terminal Repeat; scFv: Single-Chain Fragment Variable

Wirkmechanismus von Brexu-Cel

Brexu-Cel ist in der Lage, spezifisch an CD19-exprimierende B-Zellen zu binden. CD19 ist auf der Zelloberfläche sowohl von frühen B-Vorläuferzellen – außer hämatopoetischen Stammzellen – als auch von reifen B-Zellen zu finden, jedoch nicht auf anderen Lymphozyten (z. B. T-Zellen) oder auf Zellen anderer Gewebe. Die Stärke der CD19-Expression verdreifacht sich im Laufe der natürlichen B-Zell-Reifung von Vorläuferzellen zu reifen B-Zellen, vollständig differenzierte Plasmazellen exprimieren jedoch kein CD19 [17, 18]. CD19 ist auch auf vielen malignen B-Zellentitäten vorhanden, sodass diese Zellen mithilfe von Anti-CD19-CAR-T-Zellen gezielt angegriffen werden können [18]. Durch die Bindung des CAR an CD19 mittels des scFv von FMC63 wird über CD3ζ eine Signalkaskade innerhalb der genetisch modifizierten T-Zelle ausgelöst, die in regulierter Abfolge bis in den Zellkern gelangt, um dort die Transkription bestimmter Gene und die Expression bestimmter Genprodukte auszulösen [6, 18]. Die kostimulatorische Domäne von CD28 führt zudem zur Expression des T-Zell-Wachstumsfaktors IL-2 durch die CAR-T-Zellen und dies wiederum zu einer weiteren Expansion in vivo [16, 18].

Die antitumorale Wirkung der CAR-T-Zellen ist letztendlich analog zu der konventioneller zytotoxischer T-Zellen: Im Zuge der Bindung des TCR bzw. CAR an eine Zielzelle kommt es zur Ausbildung hoch organisierter, supramolekularer Cluster. Diese sogenannte

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

immunologische Synapse sorgt für die zielgerichtete zytotoxische Wirkung der (CAR-)T-Zellen, wobei die Lyse der Zielzellen auf unterschiedlichen Wegen erfolgen kann [19]. So setzen die T-Zellen etwa intrazellulär gespeicherte Granula frei, welche in die Zielzellen eindringen und dort Apoptose (bzw. Nekrose in Apoptose-resistenten Zellen) induzieren. Granula sind Einlagerungen in Zellen, die meist Speicher- oder Sekretstoffe enthalten und von einer Membran umgeben sind, die den Granulainhalt vom Zytoplasma ausgrenzt. Granula von zytotoxischen T-Zellen enthalten unter anderem Perforin und Granzyme. Perforin gehört zur Klasse der zytolytischen Proteine und ist in der Lage, die Zellmembran einer Zielzelle zu perforieren und dabei eine Pore zu formen, durch die Granzyme, eine Klasse von Proteasen, in die Zielzelle eindringen und dort Apoptose auslösen können [20, 21]. Diese Wege zur Lyse von Zielzellen über Perforin und Granzyme stellt wohl die vorrangige Wirkweise von CAR-T-Zellen bei der schnellen und spezifischen Eliminierung von Tumorzellen dar. Zudem konnte gezeigt werden, dass diese Vorgänge bei einer Aktivierung der T-Zelle über den CAR schneller ablaufen als bei der Bindung des konventionellen TCR [19]. Neben diesen Wegen ist es CAR-T-Zellen auch möglich, über die Bindung ihres First Apoptosis Signal (Fas)-Liganden (FasL, CD95L) an den auf Zielzellen exprimierten Fas-Rezeptor (CD95), der auch als „Todesrezeptor“ bekannt ist, Apoptose via aktivierter Caspasen zu induzieren [19-21]. Zwischen diesem Liganden-basierten Weg und den Wegen der Degranulation können möglicherweise synergistische oder additive Effekte bestehen [19].

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
Tecartus [®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	ja	02. September 2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ALL: Akute lymphatische Leukämie			

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der EPAR- Product Information (SMPC) von Brexu-Cel entnommen [22].

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
Tecartus [®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.	14. Dezember 2020
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle 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 zum weiteren zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 wurden der EPAR-Product Information (SMPC) von Brexu-Cel entnommen [22].

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 zum Wirkmechanismus von Brexu-Cel stammen aus der Fachinformation von Brexu-Cel sowie aus Primär- und Sekundärliteratur, die mittels einer ergänzenden nicht-systematischen Suche identifiziert wurde.

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. Bridgeman JS, Sewell AK, Miles JJ, Price DA, Cole DK. Structural and biophysical determinants of alphabeta T-cell antigen recognition. *Immunology*. 2012;135(1):9-18.
2. Reeves E, James E. Antigen processing and immune regulation in the response to tumours. *Immunology*. 2017;150(1):16-24.
3. Ramos CA, Dotti G. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(7):855-73.
4. Zhang Z, Liu S, Zhang B, Qiao L, Zhang Y, Zhang Y. T Cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:17.
5. Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech*. 2015;8(4):337-50.
6. Bridgeman JS, Hawkins RE, Hombach AA, Abken H, Gilham DE. Building better chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy. *Curr Gene Ther*. 2010;10(2):77-90.
7. Eshhar Z, Gross G. Chimeric T cell receptor which incorporates the anti-tumour specificity of a monoclonal antibody with the cytolytic activity of T cells: a model system for immunotherapeutical approach. *Br J Cancer Suppl*. 1990;10:27-9.
8. Pule M, Finney H, Lawson A. Artificial T-cell receptors. *Cytotherapy*. 2003;5(3):211-26.
9. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(11):651-68.

10. ONKO Internetportal. Fragen und Antworten zur CAR-T-Zell-Therapie. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/non-hodgkin-lymphome/car-t-zell-therapie-wichtige-fragen-antworten.html>. [Zugriff am: 03.08.2022]
11. Buchholz CJ, Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Keller-Stanislawski B. CAR-T-Zell-Therapie: Aussichten und Risiken. Dtsch Arztebl. 2018;115(7):38-40.
12. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382(14):1331-42.
13. Nicholson IC, Lenton KA, Little DJ, Decorso T, Lee FT, Scott AM, et al. Construction and characterisation of a functional CD19 specific single chain Fv fragment for immunotherapy of B lineage leukaemia and lymphoma. Mol Immunol. 1997;34(16-17):1157-65.
14. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(2):720-4.
15. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science. 2018;359(6382):1361-5.
16. Kowolik CM, Topp MS, Gonzalez S, Pfeiffer T, Olivares S, Gonzalez N, et al. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells. Cancer Res. 2006;66(22):10995-1004.
17. Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. Exp Hematol Oncol. 2012;1(1):36.
18. Makita S, Yoshimura K, Tobinai K. Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Sci. 2017;108(6):1109-18.
19. Benmebarek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. Int J Mol Sci. 2019;20(6).
20. Kaufmann S. Basiswissen Immunologie: Springer-Verlag; 2013.
21. Schütt C, Bröker B. Grundwissen Immunologie: Springer-Verlag; 2011.
22. European Medicines Agency (EMA). Tecartus®: EPAR - Product information (SMPC). 2022.