

Axicabtagene ciloleucel vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2017-11-07

Datum för leverans: 2017-12-21

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19) från Kite Pharma använder sig av en chimär antigenreceptor (CAR) som känner igen CD19, ett protein som finns på cellytan hos tumörcellomvandlade B-celler och lymfoceller [1, 2]. Patientens egna T-celler, som utvinns vid leukaferes, modifieras genetiskt bland annat med hjälp av en retroviral vektor för att uttrycka CAR. CAR T-celler får sedan expandera (öka i antal) *in vitro*. Efter att patienterna genomgått förbehandling med kemoterapi (i ZUMA-1 studien cyklofosamid och fludarabin [2]) återförs CAR T-cellerna intravenöst. CAR T-cellerna aktiveras när de känner igen CD19-antigenet på tumörcellerna, expanderar i antal och börjar producera cytokiner av olika slag [1]. CAR T-cellerna dödar sedan tumörcellerna bland annat med cytotoxiska molekyler [1]. Effekt av behandlingen tycks kunna kvarstå efter det att anti CD19 CAR T-cellerna inte längre kan detekteras [3].

I den mest omfattande studien (ZUMA-1) administrerades 1–2 x 10⁶ CAR T-celler/kg som intravenös infusion med en måldos på 2 x 10⁶ CAR T-celler/kg [2].

Förväntat godkännande

FDA godkännande förväntas komma under sen höst 2017 [4]. Ansökan för marknadsföringstillstånd inom EU lämnades in under sommaren 2017 efter att företaget hade beviljats accelererad godkännandeprocess. I maj 2016 inkluderades axicabtagene ciloleucel på indikationen refraktärt DLBCL i det regulatoriska initiativet PRIME (Priority Medicines), ett initiativ för att skynda på utveckling och godkännande av läkemedel för tillstånd där det finns omöta behov [4].

Kliniskt behov och patientpopulation

De indikationer man förväntas söka godkännande för är refraktärt DLBCL, transformerat follikulärt lymfom (TFL) och primärt mediastinalt B-cells lymfom (PMBCL) där AP SCT inte är aktuellt.

Incidensen för DLBCL ökade under decennierna före millennieskiftet men har nu stabiliserats [5] på cirka 500 fall per år i Sverige [6]. Sjukdomen är något vanligare hos män och medianåldern vid insjuknandet är 70 år. Knappt hälften av patienterna har begränsad spridning av lymfomet (stadium I-II) [6]. Cirka tio patienter insjuknar varje år i PMBCL i Sverige [7]. Follikulära lymfom kan transformeras till diffust storcelligt B-cellslymfom och behandlas som det senare. Mycket få patienter med DLBCL och PMBCL är primärt refraktära men uppskattningsvis 20–25 procent recidiverar efter första linjens behandling. Av dessa botas cirka 50 procent med andra linjens kemoterapi + APSCT [7]. För patienter som inte kan genomgå APSCT kan många gånger ändå remission uppnås med kemoterapi men sällan, hos färre än en tiondel, leder detta till bot [8]. I SCHOLAR-1 studien, en metaanalys omfattande 635 patienter med refraktära, aggressiva Non-Hodgkin lymfom (dit DLBCL och PMBCL räknas), fann man komplett remission hos sju procent, positivt behandlingssvar (pooled objective respons) hos 26 procent och en medianöverlevnad på 6,3 månader [9]. Detta innebär att 50–60 patienter i Sverige årligen kan beräknas falla i gruppen refraktär DLBCL eller PMBCL där APSCT inte är aktuell.

Förskrivarkategori

Hematologer/onkologer. På grund av kraven på förbehandling och risken för biverkningar efter tillförsel av CAR T-cellerna måste behandlingen ske inom slutenvård på klinik med god kännedom om behandlingen samt infrastruktur för att genomföra den.

Rekommenderad behandling idag

Förstalinjebehandling av DLBCL är R-CHOP-kurer som består av en kombinationsbehandling med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och vinkristin [6]. Vid dåligt behandlingssvar eller återfall i DLBCL rekommenderas högdos cytostatika följt av APSCT till yngre patienter (vanligen inte äldre än 70 år). En del yngre personer som fått återfall efter högdos cytostatika kan behandlas med allogen stamcellstransplantation. Vid återfall efter högdos cytostatika används palliativ eller remissionssyftande behandling med cytostatika, bland annat upprepning av R-CHOP-kurer, den vanliga förstalinjens-behandlingen. I palliativt syfte används ofta något av vinorelbin, gemcitabin, oxaliplatin, bendamustin, eller daglig peroral behandling med cyklofosamid eller vepesid i förhoppning att kunna bromsa sjukdomsutvecklingen [6]. Även om behandlingen kan bromsa sjukdomen beräknas färre än tio procent av dessa patienter bli botade av denna behandling [8].

Klinisk effekt

Det föreligger preliminära data från två öppna fas I/II-multicenterstudier [1, 2, 9, 3, 11]. De kliniska prövningar som finns är öppna och utan jämförelsearm. Eftersom det saknas data från en randomiserad studie är man tvungen att relatera behandlingseffekten mot historiska kontroller.

Den mest omfattande studien är ZUMA-1, som inkluderade 111 patienter med DLBCL, PMBCL och TFL [1, 11]. Studien pågår och endast interimsanalyser finns tillgängliga [1, 2, 9, 3, 11]. I en tidig publikation ifrån denna studie presenteras utfallet för nio patienter med refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom [2]. Medianuppföljningstiden var nio månader och långtidsuppföljning pågår. En månad efter infusion noterades ett positivt behandlingssvar (objective response rate, ORR) hos fem av de sju patienter som fick behandling (71 %) och komplett remission (CR) hos fyra av sju patienter (57 %). Tolv månader efter infusionen var fortfarande tre patienter utan återfall [2].

Preliminära data för samtliga 111 inkluderade patienter i ZUMA-1 presenterades under en internationell konferens om maligna lymfom i juni 2017 (14th International Conference on Malignant Lymphoma, ICML) [11]. Totalt hade 101 patienter erhållit behandling med axicabtagene ciloleucel. Man delade patienterna i två kohorter: 1) DLBCL och 2) PMBCL och TFL [11]. Primärt utfallsmått var ”best overall response rate”. Efter en mediantid på sex månader noterades CR hos 54 procent och positivt behandlingsvar hos 82 procent i hela patientgruppen. Patienter med TFL och PMBCL svarade något bättre på behandlingen än patienter med DLBCL (Tabell 1). Vid denna interimanalys av ZUMA-1 redovisar man att 95 procent av patienterna hade en medianöverlevnad överstigande 10,5 månader och fortsatt uppföljning pågår [11]. I den retrospektiva meta-analysen SCHOLAR-1 studien som hade en liknande patientpopulation var medianöverlevnaden 6,3 månader (95 % KI: 5,9–7,0 månader) [9].

I en tidig studie där anti-CD19 CAR T-cellsbehandling går under benämning FM63-28Z (enligt uppgift från Kite Pharma rör det sig om samma behandling) inkluderades 15 patienter, varav fem med DLBCL, fyra med PMBCL, två med indolenta lymfom och fyra med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) [10]. Doserna varierade mellan 1–5 x 10⁶ celler/kg. Resultaten redovisas i tabell 1. Det föreligger data ifrån långtidsuppföljning av sju patienter med DLBCL och PMBCL [3]. Uppföljningstiden varierar och är som längst 56 månader. Fyra av de sju patienterna hade en långvarig CR som kvarstod i 38–56 månader (två med DLBCL och två med PMBCL) [3]. (Tabell 1)

Kliniska observanda

Eftersom det saknas direkta jämförande studier är det svårt att avgöra vilka rapporterade biverkningar som är relaterade till axicabtagene ciloleucel, andra läkemedel eller till grundsjukdomen. Dessutom är det totala patientantalet lågt och uppföljningstiden är begränsad och risken för mindre vanliga eller ovanliga biverkningar därmed ofullständigt känd [12]. Typiska CAR-T biverkningar inkluderar cytokine release syndrome (CRS), feber, hypotension, feber och neurotoxicitet (se nedan) var vanligare i axicabtagene ciloleucelgruppen [2].

Frånsett de patienter som avled till följd av lymfom var det fyra patienter (av de 101 axicabtagene ciloleucel-behandlade) som dog i ZUMA-1 [1]. En patient avled efter att ha drabbats av hemofagocyterande lymfocytos, en av hjärtstillestånd efter CRS och en patient avled till följd av lungemboli [1]. Dessutom avled en patient som ingick i fas 1-delen av studien av CRS och neurotoxicitet, klassificerad som grad fyra dosbegränsande toxicitet [2]. Denna patient fick även pseudomonassepsis, trombocytopeni, hjärtsvikt och en intrakraniell blödning [2].

Biverkningar av grad tre eller högre rapporterades hos 95 procent av de 101 behandlade i ZUMA-1 [11]. De vanligaste var neurologisk händelse (28 %), CRS (13 %), pyrexia (11 %), hypotension (9 %) och hypoxi (9 %). De vanligaste beskrivna neurologiska grad tre eller högre biverkningarna var encefalopati (28 %), konfusion (9 %), afasi (7 %) och somnolens (7 %) [11]. De flesta svåra biverkningarna var reversibla. [1, 2].

I den tidiga studien på 15 patienter rapporterades ett dödsfall 16 dagar efter infusion av anti-CD19 CAR T celler hos en patient med PMBCL (med tidigare konstaterad nedsatt ejektionsfraktion i vänster kammare) [10]. En patient som uteblev från återbesöken kunde inte heller följas upp över längre tid [3]. Biverkningar av grad 3 eller mer finns redovisade i tabell 1. Biverkningarna debuterade generellt inom två veckor från behandling. I denna studie var alla neurotoxiska biverkningarna som patienterna drabbades av reversibla [10].

I fas I-delen av ZUMA-1 monitorerades alla biverkningar upp till tre månader efter infusion och följande 21 månader monitorerades enbart de av neurologisk, hematologisk och infektiös natur samt autoimmuna sjukdomar och sekundära maligniteter [2]. Med tanke på att behandlingen syftar till en exponentiell expansion av de genetiskt modifierade T-cellerna, att dessa kvarstår under en avsevärd, men varierande, tid efter infusion [3] och att effekten man åstundar är intracellulär kan man fundera på om denna uppföljningstid är tillräcklig.

Fatala cerebrala ödem har varit ett problem med andra experimentella CAR T-behandlingar [13, 14]. Cerebralt ödem sekundärt till CRS med dödlig utgång har rapporterats hos en patient som behandlades med axicabtagene ciloleucel, men vi saknar detaljerade uppgifter och det är oklart i vilken studie patienten deltog [13].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det pågår flera fas II-studier med axicabtagene ciloleucel: ZUMA-2 omfattande 70 patienter med refraktär mantelcellslymfom [15], ZUMA-3 [16, 17] omfattande 75 vuxna patienter med refraktär akut lymfoblastisk leukemi (ALL); och ZUMA-4 [18, 19] som utvärderar effekten på 75 barn med refraktär ALL. ZUMA-5 [20] inkluderar patienter med refraktära indolenta non-Hodgkinlymfom, i ZUMA-6 kombineras axicabtagene ciloleucel med den monoklonala antikroppen atezolizumab hos patienter med DCLBC [21, 22].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Tisagenlecleucel som nyligen godkändes i USA för behandling av barn och unga vuxna upp till 25 år med återkommande eller refraktärt B-cells akut lymfatisk leukemi [23] studeras i en fas II-studie på indikationen DLBCL [24].

I studiedatabasen Clinicaltrials.gov finns flera fas II/III studier registrerade på indikationen återkommande eller behandlingsrefraktär DLBCL som inte är aktuell för stamcellstransplantation:

- avelumab i kombination med epigenetisk modulator, CD20 antagonist och/eller konventionell kemoterapi [25]
- bendamustin kombinerat med MOR208, en CD19 antikropp [26], eller rituximab [27]
- lenalidomid jämfört med valfri behandling [28]
- kemoterapi med och utan rituximab för patienter i denna grupp med CD20-uttryckande aggressivt B-cells-non-Hodgkins lymfom [29]
- för patienter som inte är lämpliga för högdos cytostatika studeras inotuzumab ozogamicin kombinerat med rituximab jämfört med valfri behandling [30].

Kostnad

En liknande behandling med CAR T-cellsterapi, tisagenlecleucel (Kymriah® från Novartis), är godkänd för behandling av ALL i USA. Priset där har satts till 470 000 USD för en injektion [31].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Infrastruktur för CAR T-cellsbehandlingen kommer krävas. I en översiktsartikel om detta konstateras av det krävs ett multidisciplinärt välutbildat team som handhar produktionen av anti-CD19 CAR T-celler [32]. Det krävs träning för personalen som utför behandlingarna och monitoreringen efteråt. Vidare krävs utbildning av akutmottagnings- och intensivvårdspersonal som kan komma behöva identifiera och behandla de biverkningar som kan uppkomma efter behandling med axicabtagene ciloleucel [32]. CD19 finns ej uttryckt hos alla patienter med DLBCL/PMBCL/TFL varför detta måste testas [10]. Sjukdomsprogress och

tidigare behandlingsterapier kan också begränsa möjligheten att få eller producera anti-CD19 CAR T-celler.

Patienten har i studierna slutenvårdats åtminstone under en vecka efter infusion av axicabtagene ciloleucel [11] och det krävs besök innan axicabtagene ciloleucelbehandlingen för kemoterapi, undersökning med MR-hjärna och aferesbehandling [11]. Monitorering som rekommenderas under vårdtiden inkluderar kontinuerligt EKG, syrgasmättnad och blodtryck, dessutom neurologiskt status minst tre gånger dagligen och monitorering av laboratoriestatus dagligen [33].

Om behandlingen är effektiv innebär den en möjlighet att uppnå botande behandling för en patientgrupp som idag är har begränsade behandlingsalternativ.

Uppföljningsmöjligheter

Om läkemedlet godkänns blir det viktigt med strukturerad uppföljning framförallt avseende effekt och säkerhet i synnerhet, eftersom randomiserade studier saknas. Det förväntade priset blir högt vilket gör att det också blir viktigt med uppföljning för att säkerställa att man undviker indikationsglidning.

Det finns ett nationellt kvalitetsregister för lymfom som har god täckningsgrad, cirka 92 procent 2014 [34], vilket gör att uppföljningsmöjligheterna bedöms som goda. Detta förutsätter dock att specifika CAR-T biverkningar fångas upp vilket kan kräva modifiering av formulären.

Andra marknader

Axicabtagene ciloleucel har "Breakthrough Therapy Designation" status för DLBC, TFL och PMBCL av FDA i USA.

Troliga framtida försäljningsargument

I ett uttalande framhåller David Chang, MD, PhD och forskningschef på Kite Pharma, att patienter med refraktär aggressiv NHL har en mycket dålig prognos och det finns ett akut behov av bättre behandling och att företaget tror att man med axicabtagene ciloleucel kan möta detta behov och skapa en ny väg för framtidens cellbehandling [35].

Författare

Sebastian Ek
ST-läkare

Carl-Olav Stiller
Docent Överläkare

Mia von Euler
Docent, spec. Neurologi/Klin. Farm

Samtliga Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Tabell 1

	NCI KTE-C19 [9, 3]	ZUMA-1 [1, 2, 36]
Antal patienter	15 varav 13 uppföljda	111 inkluderade, 101 behandlade
Studietyp	Öppen, icke randomiserad, fas I/II	Öppen, icke randomiserad, fas I/II
Inklusionskriterier i urval	<ul style="list-style-type: none"> - 18-68 (70) år - B-cells malignitet som uttrycker CD-19 - Non-responder eller återfallit efter minst två standard kemoterapibehandlingar - Informerat samtycke - Beräknad överlevnad >3 mån. - Använda preventivmedel under studien och 4 månader efter - Negativ för HIV, hepatit B och C - Blod, lever och el-status inom specificerade ramar - Normal kardiell EF - Ingen annan systemisk cancerterapi inom 3 veckor 	<ul style="list-style-type: none"> - Över 18 år - Aggressiv NHL: DLBCL, PMBCL, TFL - Kemoterapirefraktär sjukdom: ingen respons på senaste kemoterapi eller återfall inom 12 månader efter autolog benmärgstransplantation - Tidigare anti-CD20 monoklonal antikropp och antracyclinbehandling - Eastern Cooperative Oncology Group performance score (ECOG PS) 0-1 - Informerat samtycke - Blod, lever och elektrolyt-status inom specificerade ramar
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> - Genomgått allogen stamcellstransplantation - CNS sjukdom t.ex. metastaser - Graviditet eller amning - Aktiv systeminfektion - Primär immundefekt eller opportunistisk infektion - behandling med systemiska steroider 	<ul style="list-style-type: none"> - Malignitet senaste 3 åren - Genomgått allogen stamcellstransplantation - Tidigare CAR eller genetisk modifierad T-cellsterapi - Aktiv systeminfektion - Positiv för HIV, hepatit B och C - Maligna celler i likvor eller hjärnmetastas - CNS sjukdom
Primär utfallsvariabel	- Fastställa säkerhet och genomförandemöjlighet av behandling med anti-CD-19-CAR hos patienter med B-cells malignitet	Fas 1-delen: Fastställa säkerhet och maximal tolerabel dos Fas 2-delen: Effekt i form av bästa svar på behandlingen (overall response rate, ORR) \geq 6 mån. uppföljning
Sekundär Utfallsvariabel i urval	<ul style="list-style-type: none"> - Överlevnad av anti-CD-19-CAR- T celler - Andel med regression av B-cells malignitet 	<ul style="list-style-type: none"> - Duration av behandlingssvar - Säkerhet - Nivå av CAR T-celler och cytokiner
Uppföljningstid	Planerad till 3 år	12 månader
Jämförelsearmar	Ingen, experimentell singelarm	Ingen, experimentell singelarm
Dos	1–5 x 10 ⁶ celler/kg IV	1–2 x 10 ⁶ celler/kg IV
Resultat effekt	<p>CAR T-celler kunde produceras för samtliga patienter på första försöket</p> <p>Svar på behandlingen vid interimsanalys (varierande, som längst 56 månader)</p> <p>DLBC (n=4): 3 CR, 1 PR</p> <p>PMBCL (n=3): 2 CR, 1 stabil</p> <p>iNHL (n=1): 1 CR</p> <p>KLL (n=4): 3 CR, 1 PR</p>	<p>Fas 1-delen (n=7): Dosbegränsande toxicitet: 14 % CR 57 %. Andel i CR efter 1 år: 43 %</p> <p>Fas 2-delen (n=101) Bästa svar: ORR: 82 %, CR: 54 % Pågående svar: ORR: 44 %, CR: 29 %</p> <p><i>Subgruppsanalyser:</i> Bästa svar: DLBCL: ORR 82 %, CR 49 % PMBCL/TFL: ORR 83 %, CR 71 % Pågående svar: DLBCL: ORR 36 %, CR 31 % PMBCL/TFL: ORR 67 %, CR 63 %</p>
Resultat säkerhet Grad \geq 3 biverkningar under behandlingen	Feber(n=11): 73 % Bakteriemi (n=6): 40 % Hypotension (n=4): 27 % Konfusion (n=3): 20 % Njurpåverkan (n=3): 20 % Afasi (n=3): 20 % Huvudvärk (n=3): 20 % Urinvägsinfektion (n=3): 20 % Död (n=1): 7 %	(n=101) Anemi: 43 % Neutropeni: 39 % Febril neutropeni: 31 % Leukopeni: 29 % Trombocytopeni: 24 % Encefalopati: 21 % Lymfocytopeni: 20 %

ORR: overall response rate, behandlingssvar

PR: partiell remission

PMBCL: primärt mediastinalt B-cells lymfom

iNHL: indolent Non-Hodgkins lymfom

CAR: chimär antigenreceptor

CR: komplett remission

DLBCL: diffust storcelligt B-cells lymfom

TFL: transformerat follikulärt lymfom

KLL: kronisk lymfatisk leukemi

Referenser

1. Neelapu, S.S., An interim analysis of the ZUMA-1 study of KTE-C19 in refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2017. 15(2): p. 117-120.
2. Locke, F.L., Neelapu SS, Bartlett NL, et al., Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther*, 2017. 25(1): p. 285-295.
3. Kochenderfer, J.N., et al., Long-Duration Complete Remissions of Diffuse Large B Cell Lymphoma after Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Mol Ther*, 2017.
4. http://files.shareholder.com/downloads/AMDA-2V2XOY/5224204834x0x951415/02EACC88-AE79-4CD6-B10D-BA4A97403826/KITE_News_2017_7_31_General_Releases.pdf
5. Kubuschok B, Held G, Pfreundschuh M. Management of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Cancer Treat Res*. 2015;165:271-88.
6. Hagberg H. Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). *Internetmedicin*. <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=3382>
7. Aggressiva B-cells lymfom. Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/natvp_aggr.bcellslymfom_v1.1_25aug15.pdf [cited 170928]
8. Personlig kommunikation Dr Stefan Norin, Med Dr, överläkare Hematologen, Karolinska. 2017-09-18.
9. Crump, M., Neelapu SS, Farooq U, et al., Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 2017-03-769620.
10. Kochenderfer, J.N., et al., 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*, 2015. 33(6): p. 540-9.
11. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Clinical and Biologic Covariates of Outcomes in ZUMA-1: A Pivotal Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel; KTE-C19) in Patients With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (r-NHL). *ICML, Lugano, Schweiz, 14–17 June 2017 (Poster 7512)*
12. Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *JAMA*. 1983 Apr 1;249(13):1743-5.
13. Carroll J, One of Kite Pharma's CAR-T patients died from cerebral edema, triggering a safety alarm. Available from: <https://endpts.com/one-of-kites-car-t-patients-died-from-cerebral-edema-triggering-a-safety-alarm/> citerad 2017-09-27.
14. 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 Jun;108(6):1109-1118
15. www.clinicaltrials.gov. NCT02601313 A Phase 2 Multicenter Study Evaluating Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). 2017 [cited 2017 0920]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=KTE-C19&rank=5>.
16. Shah, B.D., et al., Updated results from ZUMA-3, a phase 1/2 study of KTE-C19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in adults with high-burden relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL). 2017, American Society of Clinical Oncology.

17. www.clinicaltrials.gov. NCT02614066 A Study Evaluating KTE-C19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3) (ZUMA-3). 2017 [cited 2017 0920]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=KTE-C19&rank=2>.
18. www.clinicaltrials.gov. NCT02625480 A Multi-Center Study Evaluating KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-4). 2017 [cited 2017 0920]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=KTE-C19&rank=4>.
19. Lee, D.W., et al., KTE-C19 (anti-CD19 chimeric antigen receptor [CAR] T cell therapy) in pediatric and adolescent patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL): Preliminary Results of ZUMA-4. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2017. 17: p. S252-S253.
20. www.clinicaltrials.gov. NCT03105336 A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-5). 2017 [cited 170920]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=KTE-C19&rank=3>.
21. Locke, F.L., et al., Zuma-6: Phase 1-2 multicenter study evaluating safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) in combination with atezolizumab in patients with refractory diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL). 2017, American Society of Clinical Oncology.
22. www.clinicaltrials.gov. NCT02926833 A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (ZUMA-6). 2017 [cited 2017 0920]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=KTE-C19&rank=6>.
23. BLA 125646 Tisagenlecleucel, Novartis Pharmaceuticals Corporation. FDA Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting. [Cited 170925] Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM566166.pdf>
24. NCT02445248. Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients (JULIET) US National Institutes of Health. [Cited 170925] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248?term=CTL019&draw=1&rank=3>
25. NCT02951156. Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large V-cell Lymphoma (R/R DLBCL) (Javelin DLBCL). US National Institutes of Health. [Cited 170925] US National Institutes of Health. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951156?type=Intr&cond=refractory+DLBCL&phase=23&draw=3&rank=2>
26. Jurczak W, Bryk AH, Mensah P, et al. Single-agent MOR208 salvage and maintenance therapy in a patient with refractory/relapsing diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2016 May 14;10(1):123.
27. NCT02763319. A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR208 With Bendamustine (BEN) Versus Rituximab (RTX) With BEN in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) (B-MIND). US National Institutes of Health. [Cited 170925] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763319?type=Intr&cond=refractory+DLBCL&phase=23&draw=1&rank=4>
28. NCT01197560. Study of Lenalidomide to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). US National Institutes of

- Health. [Cited 170925] Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01197560?term=lenalidomide&type=Intr&cond=DLBCL&phase=12&draw=1&rank=2>
29. NCT00006708. S0019 Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. US National Institutes of Health. [Cited 170925] Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00006708?type=Intr&cond=refractory+DLBCL&phase=23&draw=1&rank=8>
 30. NCT01232556. A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy. US National Institutes of Health. [Cited 170925] Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01232556?type=Intr&cond=refractory+DLBCL&phase=23&draw=1&rank=9>
 31. Hagen T. Novartis Sets a Price of \$475,000 for CAR T-Cell Therapy OnkLive [Cited 170925] Available from: <http://www.onclive.com/web-exclusives/novartis-sets-a-price-of-475000-for-car-tcell-therapy>
 32. McGuirk J, Waller EK, Qayed M, Abhyankar S, Ericson S, Holman P, Keir C, Myers GD. Building blocks for institutional preparation of CTL019 delivery. *Cytotherapy*. 2017 Sep;19(9):1015-1024
 33. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Sep 19. Online.
 34. Nationellt kvalitetsregister lymfom [Cited 170925] Available from:
<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/kvalitetsregister/>
 35. Kite Receives U.S. Food and Drug Administration Priority Review for Axicabtagene Ciloleucel [Cited 170925] Available from:
<https://avanza.se/placera/pressmeddelanden/2017/05/26/kite-pharma-inc-kite-receives-u-s-food-and-drug-administration-priority-review-for-axicabtagene-ciloleucel.html>
 36. A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating KTE-C19 in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1). 2017 [cited 170920]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216?term=KTE-C19&rank=1>