

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Axicabtagen-Ciloleucel
Neubewertung nach Fristablauf: Diffus
großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes
B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv
innerhalb von 12 Monaten oder refraktär**

Berlin, den 22. Oktober 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1858,
DLBCL und HGBl, Zweitlinie

Auftrag: A24-71, Version 1.0, Stand: 24.09.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7748/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-1078.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1078:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1097/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Verfügbare Daten	5
mEFS1	6
mEFS2	7
Mortalität: OS	7
mEFS1, „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“	8
mEFS2, „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“	8
UE.....	8
Schwerwiegende UE (SUE)	8
Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad \geq 3).....	8
Schwere Infektionen.....	8
Schwere neurologische Toxizität	8
Neutropenie	8
Husten.....	8
Hypoxie	8
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	9
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Axicabtagen-Ciloleucel (AxiCel) ist eine neuartige Therapie („advanced therapy medicinal product“, ATMP). Es handelt sich um ein Gentherapeutikum, das von Patientinnen und Patienten entnommene T-Lymphozyten mit einem viralen Vektor transfiziert. Es kommt zur Transduktion von DNA, sodass T-Lymphozyten einen gegen CD19 (CD, „cluster of differentiation“) gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Dieser besteht aus einem „single-chain variable fragment“ (scFv), welches an CD19 bindet, das mit einer transmembranären und einer intrazellulären Domäne fusioniert. Diese beinhaltet kostimulatorische Domänen, welche zur Signalaktivierung und Signalamplifikation nach Bindung der T-Lymphozyten an CD19-exprimierende Lymphomzellen führen und somit zur Expansion der den Patientinnen und Patienten reinfundierten CAR-T-Zellen. Das Oberflächenmolekül CD19 wird spezifisch von B-Lymphozyten exprimiert, also auch von den Zellen des malignen Lymphoms bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL) und primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL).

AxiCel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit (1)

- DLBCL und HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.
- rezidiertem oder refraktärem (r/r) DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.
- r/r folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Das Ziel des vorliegenden Verfahrens der frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von AxiCel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b .	Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none">• R-GDP• R-ICE• R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation ^c bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.
c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.

Verfügbare Daten

Es wurden Daten der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-7 (2–7) eingereicht. Es handelt sich um eine noch laufende, multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, klinische Studie der Phase III zum Vergleich AxiCel gegen Induktion + Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) + allogener oder autologer Stammzelltransplantation (SZT) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie (einschließlich eines gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpers (außer bei CD20-negativem Tumor) und einem Anthrazyklin) rezidiert oder gegenüber dieser refraktär war.

Insgesamt wurden 359 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder in den AxiCel-Arm (N = 180) oder in den Vergleichsarm (Induktion + HDCT + autologe SZT, (VGL-Arm)) (N = 179) randomisiert.

In der Zeit zwischen Leukapherese und Lymphodepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden nach Maßgabe der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes erhalten. Dieses Vorgehen ist, zumindest nach heutigem Stand, nicht mehr sachgerecht und stellt eine Limitation der ZUMA-7-Studie dar. In der Versorgung benötigten bis zu 87 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie mit Chemothera-

pie, Immuntherapie, Radiotherapie oder einer Kombination hiervon (8–10). Dies wird ähnlich in der gültigen deutschen Leitlinie dargestellt (11) und durch das IQWiG ebenfalls kritisiert [IQWiG Dossierbewertung, S. I.25].

Primärer Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben („event-free survival“, EFS). Aufgrund der verabreichten Therapien wäre eine Verblindung der Studie schwierig gewesen, so dass ein offenes Studiendesign gewählt wurde. Ein offenes Studiendesign ist allerdings mit einem erheblichen Verzerrungspotenzial vergesellschaftet (12). Um dieses zu reduzieren, wurden bei der Studie ZUMA-7 Vorkehrungen mittels eines „trial integrity document“ getroffen, um den Zugriff auf die Daten zu regeln. Es hat sich jedoch gezeigt, dass trotzdem ein Zugriff auf die Daten möglich war, durch Personen, die in der Durchführung der Studie involviert waren, was sowohl die EMA (13) als auch das IQWiG kritisierten. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.11].

Des Weiteren bestand eine deutliche Diskrepanz zwischen der Beurteilung der Prüfärzte/Prüfärztinnen und der verblindeten zentralen Beurteilung im VGL-Arm (IQWiG Dossierbewertung, S. I.12., I. 42), jedoch nicht im Interventionsarm. So könnte der Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AxiCel beim „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ (s. u.) durch die (partiell) fehlende Verblindung verursacht worden sein. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.12; I.42]

Aufgrund der Limitationen der Studie ZUMA-7, sieht das IQWiG die Daten zur Mortalität, bzw. EFS als nicht interpretierbar an. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) versuchte diese Bedenken zu adressieren, indem post-hoc zwei Endpunkte für das EFS definiert wurden („post-hoc definiertes modifiziertes EFS 1 und 2“ (mEFS1, mEFS2), s. Modul 4A, S. 127ff. und IQWiG Dossierbewertung S. I.42ff. [Modul 4A, S. 127 ff.; IQWiG Dossierbewertung, S. I.42ff.]), welche in dieser Nutzenbewertung verwendet wurden. Diese Endpunkte werden als „Scheitern des kurativen Ansatzes“ definiert.

Diese Endpunkte wurden wie folgt operationalisiert:

mEFS1

Das mEFS1 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines kompletten Ansprechens („complete response“, CR) oder partiellen Ansprechens („partial response“, PR) bis Tag 50 im VGL-Arm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer stabilen Erkrankung (SD) oder PD nach Prüfarzt

mEFS2

Das mEFS2 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung

Die beiden Operationalisierungen stimmen in vier von fünf Komponenten überein. Lediglich in der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ unterscheiden sich mEFS1 und mEFS2 (SD oder PD nach Prüfarzt vs. vorangegangene SD nach verblindeter zentraler Beurteilung).

Die Auffassung des IQWiG zum Gesamtüberleben („overall survival“, OS) wird, trotz Einschränkungen der Datenqualität, nicht von der AkdÄ geteilt. Die teilweise verfrühte Beurteilung eines Therapie-versagens im VGL-Arm wirkt sich auf den EFS-Unterschied aus, nicht zwangsläufig jedoch auf den OS-Unterschied.

Die Ergebnisse für Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden vom IQWiG aufgrund der massiv unterschiedlichen Datenbasis (sehr rascher Rückgang der Daten im VGL-Arm) als nicht bewertbar eingestuft. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an.

Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE) wird vom pU – und auch vom IQWiG – auch die Operationalisierung „Zeit bis zum ersten Ereignis“ angewendet. Aus klinischer Sicht ist diese Operationalisierung nicht hilfreich. Patientenrelevant sind die kumulativen Inzidenzen (vor allem da Toxizitäten bei einzelnen Patientinnen und Patienten mehrfach auftreten können), der Schweregrad und die Dauer der UE, und ob diese zum Therapieabbruch führten, und der Fokus der statistischen Auswertung und Bewertung sollte auch hier liegen. Deshalb werden in dieser Stellungnahme nur die gemeldeten Ereignisraten bewertet.

Im Folgenden werden kurz einige der Ergebnisse dargestellt.

Mortalität: OS

Mediane Ereigniszeit in Monaten

- AxiCel-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. VGL-Arm 31,1 (p = 0,0168)

mEFS1, „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“

Ereignisrate

- AxiCel-Arm 60 % (108/180) vs. VGL-Arm 74 % (133/179) (p = 0,004)

mEFS2, „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“

Ereignisrate

- AxiCel-Arm 59 % (106/180) vs. VGL-Arm 70 % (125/179) (p = 0,033)

UE

Ereignisraten (hier ist allerdings in Rechnung zu stellen, dass nur eine Minderheit der Patientinnen und Patienten im VGL-Arm eine Transplantation erhalten hat)

Schwerwiegende UE (SUE)

- AxiCel-Arm 60 % (106/178) vs. VGL-Arm 45 % (75/168)

Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad ≥ 3)

- AxiCel-Arm 92 % (164/178) vs. VGL-Arm 83 % (139/168)

Schwere Infektionen

- AxiCel-Arm 21 % (37/178) vs. VGL-Arm 12 % (20/168)

Schwere neurologische Toxizität

- AxiCel-Arm 23 % (41/178) vs. VGL-Arm 9 % (15/168)

Neutropenie

- AxiCel-Arm 42 % (74/178) vs. VGL-Arm 17 % (28/168)

Husten

- AxiCel-Arm 26 % (47/178) vs. VGL-Arm 11 % (18/168)

Hypoxie

- AxiCel-Arm 21 % (38/178) vs. VGL-Arm 8 % (13/168)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Insgesamt gestaltet sich die Bewertung des Zusatznutzens für Axi-Cel in dieser Indikation auf Basis der verfügbaren Daten sehr schwierig. Die Mängel der Studie ZUMA-7 und der eingereichten Daten sind erheblich, was lediglich einen Anhaltspunkt als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zulässt. Eine vorsichtige Interpretation der Daten wäre, dass ein Zusatznutzen bezüglich des „Scheiterns des kurativen Ansatzes“ vorhanden ist. Allerdings

kann das Ausmaß dieses Zusatznutzens mit den verfügbaren Daten nicht quantifiziert werden.

Wie vom IQWiG ausführlich beschrieben wurde möglicherweise aufgrund der lokalen Bewertung zu häufig ein Therapieversagen im VGL-Arm festgestellt und somit vorzeitig eine Therapieumstellung eingeleitet. Ein großer Teil der Patienten im VGL-Arm erhielt dann eine CD19-CAR-T-Zelltherapie. Bei den vorschnell umgestellten Patienten würde dies einer additiven Therapie in der zweiten Linie entsprechen. Dies führt zu einem erheblichen Verzerrungspotenzial zugunsten des EFS-Unterschieds und zu Ungunsten des OS-Unterschieds.

Es erhielten 99 von 179 Patientinnen und Patienten des VGL-Arms eine nachfolgende autologe CD19-CAR-T-Zelltherapie (55 %) und nur 12 von 180 Patientinnen und Patienten (7 %) des AxiCel-Arms (IQWiG Dossierbewertung, Tabelle 12, S. I.34), die jeweils im Studienprotokoll nicht präspezifiziert waren. Diese hätten eigentlich als Subgruppe separat analysiert werden müssen, da sie de facto einen „Cross-over“ darstellen. In der Originalpublikation (5) wird dies nur kurz thematisiert; im Supplementary Appendix dieser Arbeit werden zwei weitere Analysen präsentiert, wobei die Analyse mit dem „rank preserving structural failure time model“ eine signifikante Hazard Ratio bezüglich des OS von 0,580 (95 % Konfidenzintervall: 0,416–0,809) zeigt (14). Dies weist zusätzlich zu den vom IQWiG genannten Gesichtspunkten auf eine Verzerrung der Ergebnisse hin. [IQWiG Dossierbewertung, Tabelle 12, S. I.34].

Der häufige Einsatz von CAR-T-Zelltherapien im VGL-Arm (unabhängig davon, ob vorschnell oder bei definitivem Therapieversagen) führt praktisch zu einer Analyse „CAR-T früh vs. CAR-T später“ im Verlauf, anstatt von „ja vs. nein“ und reduziert eher einen potenziellen Vorteil des Interventionsarms in Bezug auf die Mortalität. Ein Effekt in der entgegengesetzten Richtung (Unterschied der Mortalität wäre ohne CAR-T Einsatz im VGL-Arm kleiner), ist medizinisch kaum plausibel. Somit ist ein Vorteil für das OS anzunehmen, auch wenn eine saubere Quantifizierung angesichts der vom IQWiG korrekt beschriebenen Probleme der Studiendurchführung nicht möglich ist.

Weiterhin muss die erhebliche Toxizität der CAR-T-Zelltherapien berücksichtigt werden. Als seltene bedrohliche Nebenwirkung wurde kürzlich zusätzlich die Entstehung einer T-Zell Neoplasie beschrieben (15, 16).

Aus diesen Gründen besteht aus Sicht der AkdÄ für AxiCel in der vorhandenen Indikation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fazit

Die AkdÄ empfiehlt die Anerkennung eines **Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für AxiCel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt.

Literaturverzeichnis

1. Gilead Science GmbH. Fachinformation „Yescarta 0,4 – 2x10⁸ Zellen Infusionsdispersion“; Oktober 2022.
2. Ghobadi A, Munoz J, Westin JR, Locke FL, Miklos DB, Rapoport AP et al. Outcomes of subsequent antilymphoma therapies after second-line axicabtagene ciloleucel or standard of care in ZUMA-7. *Blood Adv* 2024; 8(11):2982–90. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011532.
3. Locke FL, Filosto S, Chou J, Vardhanabhuti S, Perbost R, Dreger P et al. Impact of tumor microenvironment on efficacy of anti-CD19 CAR T cell therapy or chemotherapy and transplant in large B cell lymphoma. *Nat Med* 2024; 30(2):507–18. doi: 10.1038/s41591-023-02754-1.
4. Locke FL, Oluwole OO, Kuruvilla J, Thieblemont C, Morschhauser F, Salles G et al. Axicabtagene ciloleucel vs standard of care in second-line large B-cell lymphoma: outcomes by metabolic tumor volume. *Blood* 2024; 143(24):2464–73. doi: 10.1182/blood.2023021620.
5. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386(7):640–54. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
6. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche J-F, Wannesson L, Cwynarski K et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022; 140(21):2248–60. doi: 10.1182/blood.2022015478.
7. Kersten MJ, Qiao Y, Shah R, Solem C, Snider JT, To C et al. Quality-Adjusted time without symptoms or toxicity: analysis of axicabtagene ciloleucel versus standard of care in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2023; 29(5):335.e1-335.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2023.01.008.
8. Thieblemont C, Borchmann P. Bridging Chemotherapy: Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma: To bridge or not to bridge in relapsed and refractory (R/R) aggressive B-cell lymphoma? In: *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. 119-112.
9. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, Tessoulin B, Rossi C, D’Aveni-Piney M et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(22):5607–15. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003001.
10. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR T consortium. *JCO* 2020; 38(27):3119–28. doi: 10.1200/JCO.19.02104.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Leitlinie Diagnostik und Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380L_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf (letzter Zugriff: 11. Oktober 2024). Langversion 1.0., AWMF-Registernummer: 018/0380L, Stand: Oktober; 2022.
12. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
13. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel) - Assessment Report. Amsterdam; 15.9.2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
14. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large b-cell lymphoma (Supplement). *N Engl J Med* 2022; 386(7):640–54. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
15. Schwere Nebenwirkungen nach Gentherapie mit CAR-T-Zellen [CME]. *Der Arzneimittelbrief (AMB)* 2024; 58, S. 22(3).
16. Kobbe G, Brüggemann M, Baermann B-N, Wiegand L, Trautmann H, Yousefian S et al. Aggressive lymphoma after CD19 CAR T-cell therapy. *N Engl J Med* 2024; 391(13):1217–26. doi: 10.1056/NEJMoa2402730.