

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

7. Mai 2018

### Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug)

## Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen (Zalmoxis®)

veröffentlicht am 16. April 2018

Vorgangsnummer 2018-01-15-D-333

IQWiG Bericht Nr. 615

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von allogene, genetisch modifizierten T-Zellen (Zalmoxis®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Immunrekonstitution
    4. 3. 3. Morbidität
    4. 3. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
  4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des G-BA
  4. 5. Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen (Zalmoxis®) in der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG ist das zweite Verfahren zu einem Arzneimittel der zellulären Immuntherapie nach Provenge® und das erste Verfahren zur zellulären Immuntherapie im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation (HSCT). Die allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen sind als additive Therapie zur beschleunigten Immunrekonstitution und zur Beherrschung einer GvHD im Rahmen der HSCT von einem haploidenten Spender bei Patienten mit lebensbedrohlichen, hämatologischen Neoplasien zugelassen. Die allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen haben einen Orphan-Drug-Status, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Er wertet in seiner Zusammenstellung nur die Daten der Studie TK007 aus. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

Bewertet wird die zusätzliche Gabe von allogenen, gentransfizierten T-Lymphozyten im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation von haploidenten Spendern bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien ungünstiger Prognose. Die Transfektion des HSV-Thymidinkinase-Gens ermöglicht die Elimination proliferierender T-Lymphozyten durch die Gabe des Virustatikums Ganciclovir.

- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die einarmige Phase I/II Studie TK007 und Daten aus dem Verum-Arm der noch laufenden randomisierten Studie TK008. Eingeschlossen wurden Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), akuter lymphatischer Leukämie (ALL), Myelodysplastischem Syndrom (MDS) und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).
- Die zusätzliche Gabe der allogenen, gentransfizierten T-Lymphozyten führt in den beiden Studien zu einer Immunrekonstitution nach 100 Tagen bei 73 bzw. 75% der Patienten, zu einer 1-Jahres-Überlebensrate von 40 bzw. 92% und zu einer Senkung der Nicht-Rezidiv-bedingten Mortalität auf 13 bzw. 22%.
- Die Gabe der allogenen, gentransfizierten T-Lymphozyten ist im Vergleich zur Gabe von unmodifizierten Lymphozyten nicht mit zusätzlichen Akut- oder Langzeitnebenwirkungen assoziiert.

Mit Zalmoxis® wird ein seit über 20 Jahren in klinischer Erprobung befindliches Therapiekonzept in die Versorgung von Patienten mit lebensbedrohlichen, hämatologischen Neoplasien eingeführt. Die Gabe von Zalmoxis® adressiert das weiterhin klinisch relevante Problem der Immunrekonstitution nach allogener HSCT ohne Steigerung des GvHD-Risikos. Der Zusatznutzen ist angesichts der schmalen Datenbasis mit einem sehr heterogenen Patientenkollektiv zum jetzigen Zeitpunkt nicht quantifizierbar.

## 2. Einleitung

Die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSCT) ist ein etabliertes Therapieverfahren in der Behandlung maligner und nicht-maligner hämatologischer Erkrankungen. Sie ist immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose als alternative Behandlungsmaßnahmen assoziiert ist. Abgewogen wird das krankheitsspezifische Mortalitätsrisiko gegenüber dem transplantations-assoziierten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko [1]. Dies bedeutet zum einen, dass die Indikationsstellung zur HSCT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird. Zum anderen impliziert dies, dass mit der stetigen Innovation alternativer Therapieoptionen und der Verbesserung und Erweiterung der verfügbaren Transplantationsverfahren auch die Indikationsstellung kontinuierlich reevaluiert wird.

Art und Häufigkeit von Komplikationen der allogenen HSCT, aber auch ihre immuntherapeutische Wirksamkeit werden von der Spenderkompatibilität bzw. von der biologischen Quelle der hämatopoetischen Stammzellen bestimmt. Unterschieden wird zwischen

- HLA-identer familiärer HSCT (SIB)
- HLA-kompatibler HSCT von einem unverwandten Spender (MUD)
- HSCT von einem „Alternativen Spender“. Als „Alternative Spender“ werden HLA-differente unverwandte Spender (MMUD), allogenes Nabelschnurblut (CB) und familiär haplo-idente Spender (HAPLO) zusammengefasst.

Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die DAG KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation haben einen Indikationskatalog zum Einsatz der allogenen HSCT und der geeigneten Spenderquelle erarbeitet [1].

## 3. Stand des Wissens

Einer der entscheidenden Faktoren für Morbidität und Mortalität im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation sind Auftreten und Ausmaß der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD). Unterschieden werden die akute und die chronische GvHD [2, 3]. Die akute Graft-versus-host Erkrankung ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die bei 30-60% der Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation oder Knochenmarktransplantation auftritt. Ihre Inzidenz ist bei HSCT mit einem unverwandten oder einem haploidenten Spender höher als bei Verwendung eines HLA-identen, verwandten Stammzellspenders. Hauptmanifestationsstellen im Körper sind Darm, Haut und Leber. Die chronische GvHD (cGvHD) ist eine protraumatisierte einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers. Sie tritt bei ca. 50% der Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation und in der Regel nach 2 bis 18 Monaten erstmalig auf. Insbesondere die schwere cGvHD ist für ca. 25% der Todesfälle nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit verantwortlich.

Entscheidend für Ausprägung und Prognose der GvHD ist die medikamentöse Prophylaxe. Wahl der Medikamente, Dosis und Dauer orientieren sich an individuellen Risikofaktoren wie Grad der HLA Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, Remissionsstand der Grunderkrankung und Alter des Empfängers [2, 3].

Die effektivste Maßnahme zur Verhinderung einer GvHD ist die T-Zell-Depletion des Stammzelltransplantates. Dadurch steigt aber die Rezidivrate bei malignen Erkrankungen, weil die T-Zellen des Stammzellspenders unerlässlich für den immunologischen Einfluss der Transplantation im Sinne eines Graft-versus-Leukemia- bzw. Graft-versus-Lymphoma-Effektes sind.

Ein Konzept zur Behandlung einer GvHD ist die gezielte Elimination allogener T-Zellen in vivo. Ansatz ist die Transfektion von Spender-T-Zellen mit sog. Suizid-Genen ex vivo, ihre Übertragung im Rahmen

der HSCT und ihre Elimination durch Aktivierung des Suizid-Mechanismus bei Auftreten einer schweren GvHD. Bereits 1997 wurde die Machbarkeit dieses Konzeptes in vivo gezeigt [4].

Auf demselben Mechanismus beruht das Wirkprinzip von Zalmoxis®. T-Zellen des Stammzellspenders werden mittels Lymphapherese gewonnen und mittels eines retroviralen Vektors mit dem Gen der Herpes-Simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase in einer mutierten Form transfiziert. Bei Verabreichung des Virustatikums Ganciclovir (GCV) wird dieses in den transfizierten Zellen enzymatisch zu Triphosphat-GCV phosphoryliert. Triphosphat-GCV hemmt die physiologische Aufnahme von Desoxyguanosintriphosphat (dGTP), einem essenziellen Bestandteil der DNA und führt damit zum Tod proliferierender Zellen. Ganciclovir ist in Deutschland zur Behandlung der Cytomegalie-Virus-Infektion zugelassen.

Zalmoxis® ist eine additive Therapie im Rahmen der allogenen HSCT von einem haploidenten Spender. Die erkrankten Patienten erhalten zunächst eine für die jeweilige Erkrankung geeignete Konditionierung, dann das hämatopoetische Stammzelltransplantat des haploidenten Spenders. Zusätzlich erhalten sie Zalmoxis® zur Beschleunigung der Immunrekonstitution. Die Gabe von Zalmoxis® kann wiederholt werden. Bei Auftreten einer schweren GvHD wird Ganciclovir appliziert zur Elimination genetisch modifizierter, proliferierender, allogener T-Lymphozyten. Daten zum Einfluss von Zalmoxis® auf Immunrekonstitution und GvHD sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Einfluss von allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen (Zalmoxis®) auf die Ergebnisse der allogenen HSCT**

Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Immunrekonstitution <sup>2</sup>	ÜLZ <sup>3</sup>	NRM <sup>4</sup>	GvHD <sup>5</sup>
TK007, Dossier	AML, MDS, ALL, NHL <sup>6</sup>	Zalmoxis®	30	77% <sup>7</sup>	40% <sup>10</sup>	22%	37%
TK008, Dossier	AML, ALL	Zalmoxis®	17	73%	92%	13%	53%

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> Immunrekonstitution – zirkulierende CD3+ T-Zellen  $\geq 100/\mu\text{l}$ , in TK008 in zwei aufeinanderfolgenden Analysen; <sup>3</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebensrate, in % nach 1 Jahr; <sup>4</sup> NRM – Nicht-Rezidiv-bedingte Mortalität, in % nach 1 Jahr; <sup>5</sup> GvHD – Graft versus Host Erkrankung; <sup>6</sup> ALL – Akute Lymphatische Leukämie, AML – Akute Myeloische Leukämie, MDS – Myelodysplastisches Syndrom, NHL – Non-Hodgkin-Lymphom; <sup>7</sup> Ergebnis für Neue Therapie;

#### 4. Dossier und Bewertung von allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen (Zalmoxis®)

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es sich bei Zalmoxis® um eine additive Therapie handelt, sind Placebo oder ein Kontroll-Arm ohne additive Behandlung die geeignete Vergleichstherapie.

##### 4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die einarmige Phase I/II Studie TK007 und Daten aus dem Verum-Arm der noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie TK008. Das Patientenkollektiv ist heterogen. Eingeschlossen wurden Patienten mit diesen Diagnosen:

- Akute Lymphatische Leukämie (ALL) 7
- Akute Myeloische Leukämie (AML) 35
- Myelodysplastische Syndrom (MDS) 4

- Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) 1

Ergebnisse von TK007 wurden bereits im Jahr 2009 in einem Peer-Review-Journal publiziert [5]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Verteilung der Diagnosen stimmt in etwa mit dem deutschen Versorgungskontext überein.

Der pharmazeutische Unternehmer hat mittels Daten der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt.

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei der allogenen HSCT von Patienten mit hämatologischen Neoplasien. Die Überlebensraten nach einem Jahr werden hauptsächlich durch Subtyp und Stadium der zu Grunde liegenden Erkrankung bestimmt. Weitere wichtige Einflußgrößen sind Art der Konditionierung, Alter und Komorbidität sowie Übereinstimmung der Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger. Das Gesamtüberleben lag in TK007 nach 1 Jahr bei 40%, nach 5 Jahren bei 27%. Diese Rate ist niedrig. Allerdings sind hier das heterogene Patientenkollektiv und vor allem der Zeitpunkt des Studienbeginns vor mehr als 10 Jahren zu berücksichtigen. In den letzten Jahren haben verbesserte Konzepte der supportiven Therapie und die gezieltere Auswahl geeigneter Patienten und Spender zu einer Steigerung der Überlebensraten geführt. Das zeigt sich auch an der viel höheren 1-Jahres-Überlebensrate in der aktuellen Studie TK008.

Der Vergleich der beiden Studien wird erschwert durch die unterschiedliche Berechnung der Überlebenszeit, in TK007 ab der HSCT, in TK008 ab dem Zeitpunkt der Randomisierung.

Im Rahmen der Matched-Pair-Analyse wurde versucht, retrospektiv die wichtigsten der oben genannten Parameter bestmöglich abzugleichen. Bei den eingeschlossenen Patienten lag die Überlebensrate nach 1 Jahr bei 49% und damit oberhalb der Rate von 37% der Kontrollpatienten aus dem EBMT Register. Auf Grund des retrospektiven Charakters, der begrenzten Patientenzahlen und der zahlreichen nicht berücksichtigbaren Einflussfaktoren hat diese Untersuchung lediglich Hinweischarakter auf einen potentiell günstigen Effekt.

##### **4. 3. 2. Immunrekonstitution**

Die rasche und effektive Immunrekonstitution zur Reduktion kritischer Infektionen durch genetisch modifizierte T Zellen ohne schwerwiegende Graft-versus Host Erkrankung ist das primäre Ziel der Therapie mit Zalmoxis®. Eine effektive Immunrekonstitution, gemessen an der Rate von Patienten mit zirkulierenden CD3+ T-Zellen an Tag 100, wurde bei 73 bzw. 77% der Patienten in den beiden Zulassungsstudien erzielt.

##### **4. 3. 3. Morbidität**

Die GvHD-Raten lagen in den beiden Zulassungsstudien zwischen 37 und 53%. Die Rate chronischer GvHD nach 1 Jahr liegt in der Matched-Pair-Analyse bei 6%, niedriger als die Rate von 25% im Kontrollarm.

##### **4. 3. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität wurden im Dossier nicht aufgeführt.

##### **4. 3. 5. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen im direkten Zusammenhang mit der Transfusion der Gen-transfizierten T-Zellen wurden nicht berichtet [5].

#### **4. 4. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist ausführlich. Allerdings werden nur die Daten der Studie TK007 ausführlich ausgewertet. Die Daten der Studie TK008 und die Daten der Matched-Pair-Analyse werden aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt.

Leider wird die holprige deutsche Übersetzung der englischen Fachinformation der EMA übernommen. Das führt zu Formulierungen wie „Patienten mit hämatologischen Malignitäten“, wenn „Patienten mit hämatologischen Neoplasien“ oder „Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen“ gemeint sind.

#### **4. 5. Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist sehr detailliert. Auch Subpopulationen mit <10 Patienten werden statistisch analysiert, mit fraglicher Aussagekraft.

Leider ist die Übersetzung der englischen und/oder italienischen Originaltexte misslungen. Der deutsche Text wimmelt von begrifflichen und grammatikalischen Fehlern.

### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Die allogene HSCT ist ein etabliertes Verfahren in der kurativen Therapie von Patienten mit lebensbedrohlichen hämatologischen Neoplasien. Der Nutzen ist abhängig von der Grundkrankheit, der Komorbidität der Patienten, der Verfügbarkeit geeigneter Stammzellspender und der Wirksamkeit alternativer Therapieverfahren.

Die allogene HSCT hat einen dualen Effekt:

- Rekonstitution der Hämatopoese
- Rekonstitution des Immunsystems mit Etablierung eines Graft-versus-Tumor-Effektes.

Begrenzt wird die Wirksamkeit der allogenen HSCT durch Rezidivrate, die Toxizität der Konditionierung, Infektionen und die Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).

Eines der Konzepte zur raschen Immunrekonstitution ist die zusätzliche Transfusion von T-Lymphozyten des Spenders in Form der sog. Donor-Lymphocyte-Infusion (DLI). Das damit verbundene Risiko der zusätzlichen Induktion von GvHD soll durch Transfektion dieser T-Lymphozyten durch Suzidgene vermindert werden.

Das erste, zugelassene Arzneimittel in dieser Indikation ist Zalmoxis®. Es beruht auf der in den 90er Jahren entwickelten Transfektion des HSV-Thymidinkinase-Gens. Bei Gabe des Virustatikums Ganciclovir führt das Genprodukt zum raschen Tod der transfizierten Zelle, wenn sie in ein Proliferationsstadium übertritt.

Die in den beiden Zulassungsstudien untersuchte Patientengruppe ist heterogen mit 4 unterschiedlichen, hämatologischen Neoplasien in unterschiedlichen Erkrankungsstadien. Das macht auch eine Matched-Pair-Analyse schwierig. Hier wäre für jede Diagnosegruppe größere Patientenkollektive erforderlich.

Vielversprechend an Zalmoxis® sind die hohen Raten der Immunrekonstitution, die potenziell niedrigere Rate von GvHD und die gute Verträglichkeit. Es wurden keine akuten Nebenwirkungen berichtet, auch keine Langzeitkomplikationen der Transfektion bei den Langzeitüberlebenden.

Für eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Zalmoxis sind Daten einer Phase-III-Studie erforderlich, da aktuell weitere Konzepte zur besseren Immunrestitution nach allogener HSCT von alternativen Spendern verfügbar sind (HAPLO). Die aktuell eingesetzte in vitro T-Zell-Depletion (Depletion von alpha/beta+ T-Zellen und CD19+ B-Zellen) wird hauptsächlich bei Kindern eingesetzt und ist neben dem positiven Effekt einer niedrigen Rate einer akuten und chronischen GVHD mit einer raschen hämatopoetischen aber im Vergleich zu Zalmoxis® einer verzögerten Immunrestitution assoziiert. Die alternativ eingesetzte in vivo T-Zell-Depletion alloreaktiver Immunzellen durch die Gabe von Hochdosis-Cyclophosphamid nach der Transplantation erlaubt dagegen eine bessere Immunrestitution und führte zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens nach Transplantation mit alternativen Spendern, so dass das Gesamtüberleben nach 2 Jahren mit 76% mittlerweile nicht schlechter ist, als nach Transplantationen mit nicht verwandten (67%) und Geschwister-Spendern (64%). Auch beträgt die kumulative Inzidenz einer schweren akuten GVHD (Grad 3 und 4) nach 6 Monaten nur 8%.

Nachteil des Verfahrens ist eine verzögerte hämatopoetische Reconstitution (Verzögerung im Mittel um 4-6 Tage) im Vergleich zur Knochenmarktransplantation mit Standard-Immunsuppression in Folge der Notwendigkeit einer Hochdosis-Chemotherapie nach der Transplantation. Weitere Verfahren werden aktuell im Rahmen von klinischen Studien geprüft.

## 6. Literatur

1. Dreger P et al.: Indikationen der allogenen Stammzelltransplantation 2016; [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen/@_@view/html/index.html)
2. Zeiser R et al.: Graft-versus-Host-Erkrankung, akut; 2018; [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@_@view/html/index.html)
3. Wolff D et al.: Graft-versus-Host-Erkrankung, chronisch; 2018; [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@_@view/html/index.html)
4. Bonini C, Ferrari G, Verzeletti S et al.: HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia. *Science* 276:1719-1724, 1997. PMID: 9180086
5. Ciceri F, Bonini C, Stanghellini MT et al.: Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncol* 10:489-500, 2009. DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70074-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70074-9)
6. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luzinik L: Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol* 13:10-24, 2016. DOI: [10.1038/nrclinonc.2015.128](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.128)
7. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA et al.: T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J. Clin Oncol* 31, 1310-1316, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.3523](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.3523)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof Dr. med. Nicolaus Kröger (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation, Hamburg), Prof. Dr. Lutz Uharek (Charité Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik III, Hämatologie/Onkologie/Transfusionsmedizin, Berlin), Prof. Dr. Daniel Wolff (Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Innere Medizin III, Regensburg) und Prof. Dr. Robert Zeiser (Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Freiburg) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger  
Mitglied des Vorstands

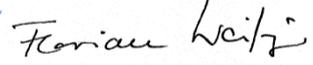
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand