

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

7. Januar 2019

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie)**

**veröffentlicht am 17. Dezember 2018**

**Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376**

**IQWiG Bericht Nr. 689**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel (Kymriah®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
    4. 3. Endpunkte
      4. 3. 1. Mortalität
      4. 3. 2. Morbidität
        4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben
        4. 3. 2. 2. Remissionsrate
        4. 3. 2. 3. Lebensqualität
        4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
  5. Ausmaß des Zusatznutzens
  6. Literatur

Anhänge

Strukturkriterien für CAR-T-Zellzentren  
Indikationskriterien  
Kinder/Jugendliche  
Erwachsene

## 1. Zusammenfassung

Mit dem Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für die Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) wird nach Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin ein drittes neues Arzneimittel in dieser Entität bewertet. Tisagenlecleucel ist das erste, in Deutschland eingeführte Arzneimittel aus der Gruppe der CAR-T Zellen (Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen). Es ist zugelassen als Monotherapie für Patienten\* im Alter bis zu 25 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einarmiger Studien vor.
- Tisagenlecleucel führt bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierter/refraktärer ALL in den einarmigen Studien zu Raten kompletter Remissionen zwischen 60 und 95%, einschl. MRD (Minimal Residual Disease) - Negativität, sowie zu einer Rate ereignisfreien und Gesamtüberlebens nach 30 Monaten von über 50%.
- Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom), ein Tumolyse-syndrom und das CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrom (CRES). Spätfolge der Therapie kann eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie sein.

Tisagenlecleucel ist eine neue vielversprechende Therapieoption mit kurativem Potenzial.

Zum Management von qualifizierter Indikationsstellung, Therapiedurchführung und Nebenwirkungen schlagen wir die Festlegung qualitätssichernder Maßnahmen vor. Im Anhang zu dieser Stellungnahme haben wir Vorschläge entwickelt für

- Strukturkriterien von CAR-T-Zellzentren (Anhang A)
  - Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit
  - Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen
  - Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen
- Indikationskriterien zur Auswahl der geeigneten Patienten (Anhang B)
  - Kinder/Jugendliche (Anhang B1)
  - Junge Erwachsene (Anhang B2)

Mit diesen Vorschlägen soll eine flächendeckende, qualifizierte Versorgung von Patienten mit CAR-T-Zellen gesichert werden.

\* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

## 2. Einleitung

Die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter. Hier ist die ALL mit einer Inzidenz von 3,3/100.000 Einwohner <15 Jahre die häufigste Krebserkrankung [1]. Bei über 50-jährigen Patienten steigt die Inzidenz erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000) [2]. Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,2-1,4:1,0). B-Vorläufer-ALL sind etwa 4mal häufiger als T-Vorläufer-ALL.

Das klinische Bild der ALL ist charakterisiert durch die Proliferation und Akkumulation maligne entarteter, unreifer lymphatischer Blasten in Knochenmark, Blut, lymphatischem und nicht-lymphatischem Gewebe. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tod.

Die ALL-Therapie bei Kindern wird risikoadaptiert mit geprüften Polychemotherapieelementen durchgeführt. Weltweit standardisierend waren die Ergebnisse der deutschen BFM-Studiengruppe. Die Therapie hat das Ziel, durch frühe Therapieintensivierung einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Indikation zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) besteht bei der ALL bei einer Subgruppe mit besonders schlechter Prognose, die sich aus primär genetisch definierten ALL -Subtypen, und aus Patienten mit schlechtem Therapieansprechen zusammensetzt. Die Überlebensraten betragen in Abhängigkeit von den initialen Risikofaktoren bei der ALL im Durchschnitt 85% [1].

Auch bei den erwachsenen Patienten ist der Therapieanspruch kurativ. Der Standard in Deutschland und in vielen Ländern weltweit wurde durch die Studien der GMALL (German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert [2]. Neben der Polychemotherapie stehen für die Behandlung dieser Patienten auch mehrere Arzneimittel zur zielgerichteten Therapie zur Verfügung. Die Langzeitüberlebensraten jüngerer Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen über 50%.

## 3. Stand des Wissens

Die Therapie der ALL wird altersunabhängig in mehrere Phasen unterteilt: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie [1, 2]. Ziel der Induktionstherapie ist eine komplette Remission (CR) der Erkrankung. Das Erreichen einer CR ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. Heilung der Erkrankung. Die Therapieabschnitte Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie dienen der Aufrechterhaltung der kompletten Remission und werden unter dem Begriff der Postremissionstherapie zusammengefasst. Unter dem Begriff der Konsolidationstherapie wird auch die allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (SZT) subsummiert.

Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der CR am höchsten. Frühe Rezidive sind prognostisch ungünstig. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL liegt im Bereich von Monaten. Allerdings sind die Patientenkollektive sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen sehr heterogen [3, 4, 5]. Prognostisch besonders ungünstig bei den Patienten mit B-Zell-ALL sind ein frühes Knochenmark-Rezidiv, refraktäre Rezidive oder ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie. Die Erfolgsaussichten einer Rezidivtherapie sind deutlich schlechter als bei der Erstdiagnose, die Heilungsraten mit Standardchemotherapie liegen bei Erwachsenen unter 20% [6] und bei Kindern mit Hochrisikorezidiven, insbesondere nach bereits erfolgter allogener Stammzelltransplantation, mit etwa 30% auch nicht nennenswert höher [7, 8, 9].

In den letzten Jahren wurden mehrere neue Arzneimittel für die Therapie der rezidivierten oder refraktären ALL von der EMA zugelassen:

**Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei der rezidivierten/refraktären ALL**

	Arzneimittel	Zulassung	Zusatznutzen
--	--------------	-----------	--------------

Substanz- klasse		Indikation	Alter	Zeit- punkt	(G-BA)
Bispezifische Antikörper	Blinatumomab	B-Zell-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-	Erwachsene	12/2014	beträchtlich
		B-Zell-Vorläufer ALL, CD19+, Ph-,	Kinder >1 Jahr	11/2018	
Antikörper- Konjugat	Inotuzumab Ozogamicin	B-Zell-Vorläufer ALL, CD22+	Erwachsene	6/2017	gering
CAR-T-Zellen	Tisagenlecleucel	B-Zell-ALL	≤25 Jahre	8/2018	

Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind eine neue Form der Immuntherapie von Krebspatienten. Sie beruhen auf der gentechnischen Veränderung von Immunzellen des Patienten\*. Die Zellen des Patienten (autologe T-Zellen) werden zunächst mittels Leukapherese gewonnen. Dann werden sie im Labor mit dem Gen eines spezifischen Rezeptors transduziert, expandiert und nach entsprechender Vorbereitung dem Patienten retransfundiert. Die auf diese Weise Gen-modifizierten T-Zellen können jetzt HLA-unabhängig Antigene auf der Oberfläche von malignen Zellen im Körper des Patienten erkennen und abtöten. Diese neue Technologie hat Potenzial bei unterschiedlichen Krebserkrankungen [10]. Tisagenlecleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit bei der akuten B-Zell-Leukämie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Tisagenlecleucel bei Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie**

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR <sup>2</sup>	EFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
ELIANA Dossier	B-Zell-ALL <sup>5</sup> , 3-21 Jahre	-	Tisagen- lecleucel	79	82,3 <sup>6</sup>	52,6 <sup>8</sup>	58,9 <sup>8</sup>
ENSIGN Dossier	B-Zell-ALL, lympho- blastisches Lymphom, 3-21 Jahre	-	Tisagen- lecleucel	58	60,3	44,0 <sup>8</sup>	45,7 <sup>8</sup>
PEDICAR Dossier	CD19+ ALL oder Lym- phom, 1-24 Jahre	-	Tisagen- lecleucel	56	94,6	42,6 <sup>9</sup>	48,1 <sup>9</sup>

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CR – Rate kompletter Remissionen (CR, CRi), in %; <sup>3</sup> EFÜ – ereignisfreie Überlebensrate, in %; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberlebensrate in %; <sup>5</sup> ALL – akute lymphoblastische Leukämie; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; <sup>8</sup> Rate nach 30 Monaten; <sup>9</sup> Rate nach 54 Monaten;

In einer aktuellen Analyse mit einem medianen Follow-up nach 24 Monaten (maximal 35 Monate), die beim 60. Annual Meeting der American Society of Hematology im Dezember 2018 in San Diego vorgestellt wurde [14], konnten von 113 gescreenten Patienten 97 in die Phase II Studie eingeschlossen werden. 79 Patienten haben die Zelltherapie erhalten. 82% dieser Patienten haben innerhalb von 3 Monaten eine vollständige Remission (CR/CRi) erreicht, von denen 98% durchflusszytometrisch und 80% genetisch (Next-Generation-Sequenzierung) MRD-negativ waren. Von 65 Patienten mit CR/CRi, die ausreichend lange nachverfolgt werden konnten, waren nach 12 und 18 Monaten noch 66% und nach 24 Monaten noch 62% in Remission.

Tisagenlecleucel wurde im Juli 2017 von der FDA und im August 2018 von der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit ALL der B-Zellreihe zugelassen, beschränkt auf Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach Standardtherapien.

#### **4. Dossier und Bewertung von Tisagenlecleucel**

##### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist eine patientenindividuelle Therapie, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien und das Ansprechen berücksichtigt. Zu den Therapieoptionen im Rezidiv bzw. bei Refraktärität gehören Polychemotherapie, Blinatumomab und (bei Erwachsenen) Inotuzumab Ozogamicin. Diese Optionen sind per se in dieser Indikation nicht kurativ. Bei der ALL des Erwachsenen haben randomisierte Studien eine Überlegenheit von Blinatumomab und Inotuzumab gegenüber Standard-Chemotherapien gezeigt. Bei Kindern liegen bisher keine Ergebnisse von Phase III-Studien für Blinatumomab vor, die Erfahrungen mit Inotuzumab Ozogamicin sind begrenzt. Bei Erreichen einer Remission kann eine potenziell kurative Therapie mit einer Stammzelltransplantation erfolgen.

##### **4. 2. Studien**

Basis der Nutzenbewertung sind vor allem die Daten der beiden einarmigen Studien B2202 (ELIANA) und B2205J (ENSIGN) sowie die 2012 initiierte Vorgängerstudie B2101J (PEDICAR). Die Zulassungsstudien wurden schwerpunktmäßig in den USA durchgeführt, ELIANA wurde auch unter deutscher Beteiligung durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studien war die Ansprechrate.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12, 13].

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

###### **4. 3. 1. Mortalität**

Das klare Therapieziel in der Behandlung dieser jungen ALL-Patienten ist einzig das Überleben, d. h. die Heilung. In der formalen Auswertung ist die Verlängerung der medianen Überlebenszeit nur eingeschränkt relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve.

Die 30- bzw. 54-Monats-Überlebensraten lagen unter Tisagenlecleucel zwischen 45 und 60%. Diese Raten sind höher als die Überlebensraten der randomisierten Studien bei Erwachsenen zu Blinatumomab und zu Inotuzumab Ozogamicin bei Erwachsenen. Allerdings wurden in diesen Studien ältere Erwachsene als in den Zulassungsstudien zu Tisagenlecleucel untersucht, das medianes Alter lag >30 Jahre. Die Überlebensraten unter Tisagenlecleucel liegen auch höher als in einer pädiatrischen Studie mit Blinatumomab [15].

###### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben**

Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen, mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Patienten sehr relevante Ereignisse. Die 30- bzw. 54-Monats-Überlebensraten lagen unter Tisagenlecleucel zwischen 40 und 55%.

#### 4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Raten kompletter Remissionen (CR und CRi) lagen unter Tisagenlecleucel in den einarmigen Studien zwischen 60 und 95%. Die Rate an Minimal Residual Disease negativen (MRD) Remissionen lag zwischen 70,8% und 89,3%. Das Erreichen einer kompletten Remission stellt für die ALL einen patientenrelevanten Parameter dar. Im Status der Remission erreichen die Patienten eine Wiederherstellung der normalen Blutbildung und können in der Regel das Krankenhaus verlassen. Dies ist eine der wesentlichen Voraussetzungen für eine Verbesserung der Lebensqualität.

#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in ELIANA mittels des EQ-5D-VAS-Fragebogens und der PedsQL-Skalen erhoben. Nach 3 Monaten zeigten 68,3% der antwortenden Patienten im EQ-5D-VAS-Fragebogen eine Verbesserung, die im weiteren Krankheitsverlauf im Wesentlichen konstant blieb.

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 liegt in ELIANA und ENSIGN bei 89,9 bzw. 86,2, die Rate schwerer therapiebezogener Ereignisse bei 74,7 bzw. 72,4%. Charakteristische Nebenwirkungen von Tisagenlecleucel sind

- Zytokinfreisetzungssyndrom: der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen.
- Neurologische Symptome, vor allem das CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome (CRES): Auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus.
- Spätfolge der Therapie kann eine substituionspflichtige Hypogammaglobulinämie durch die in der Regel langanhaltende B-Zell-Depletion sein.

Weitere häufige Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 sind Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, auch febrile Neutropenie.

Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Bewertung insbesondere der hämatologischen Toxizität schwierig ist. Patienten mit refraktärer oder rezidivierter ALL haben krankheitsbedingt häufig schon vor Therapie eine relevante Zytopenie, d.h. eine Therapie kann diese nicht im Sinne höhergradiger UEs verändern.

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

Der Bericht des G-BA setzt sich sorgfältig mit dieser neuen Therapieform auseinander. Er geht von der initialen Patientenpopulation (ITT – Intent to treat) und bezieht auch Patienten mit ein, bei denen keine CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt wurde.

Das ereignisfreie Überleben wird leider nicht als Endpunkt ausgewertet. Dieser Endpunkt ist sehr relevant, da er einen strengeren Maßstab an die Effektivität der Therapie als die Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival) stellt.

#### 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Tisagenlecleucel steht nach Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin das dritte neue Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit rezidivierter/refraktärer ALL zur Verfügung. Im Unterschied zu Blinatumomab und Inotuzumab wurde Tisagenlecleucel vorrangig in einer pädiatrischen Patientenpopulation

untersucht. Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, dass einige in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht behandelt werden konnten, sind die Rate kompletter Remissionen in einer dezidiert ungünstig selektionierten, stark vorbehandelten Patientenkohorte hoch und die Überlebensrate nach 30 Monaten vielversprechend. Ebenfalls hoch ist die Rate schwerer, spezifischer Nebenwirkungen. Daraus ergeben sich für die Therapieindikation, die Therapiedurchführung und für die frühe Nutzenbewertung folgende Überlegungen:

#### a.) Indikationskriterien

Die optimale Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus von Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierender/refraktärer ALL ist unklar. Zum Zeitpunkt des Startes der Zulassungsstudien standen Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin nicht regelhaft zur Verfügung. Die betroffenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften schlagen vor, das Stadium einer rezidivierten/refraktären ALL auf dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes zu definieren, siehe Anhang B.

#### b.) Strukturkriterien

Aufgrund der hohen Rate spezifischer Nebenwirkungen von Anti-CD19-CAR-T-Zellen, des hohen logistischen Aufwands und der hohen Kosten schlagen wir vor, die CAR-T-Zelltherapie zunächst an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen durchzuführen. Wir haben deshalb einen Kriterienkatalog erarbeitet. Dieser Kriterienkatalog basiert auf Vorschlägen von Experten (in alphabetischer Reihenfolge) aus DAG-KBT, DGHO, GKV-SV, GPOH, KCO, MDK u.a. Er wurde im Anschluss an einen Workshop der DGHO vom 2. Juli 2018 in Berlin erarbeitet, an dem u. a. Vertreter der medizinischen Wissenschaft, der regulatorischen Behörden, der Kostenträger, der Krankenhäuser und der pharmazeutischen Industrie teilgenommen haben. Basis dieser Vorschläge sind auch die ersten Erfahrungen in der Anwendung von CAR-T-Zellen in Deutschland.

Ziel dieses Papiers ist die Beschreibung von Voraussetzungen für eine qualitätsgesicherte Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland. Dazu müssen unterschiedliche Kompetenzen gebündelt werden:

1. Fachspezifische Kompetenz in der Behandlung von Patienten mit der jeweiligen malignen Grundkrankheit
2. Zelltherapeutische Kompetenz im Umgang mit genmodifizierten, autologen Zellen
3. Intensivmedizinische Kompetenz in der Behandlung schwerer Komplikationen

Die folgenden Vorschläge sind ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollen in der Einführungsphase CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle oben skizzierten und unten detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein müssen.

#### c.) Vergleich mit anderen Arzneimitteln

Tisagenlecleucel ist hoch wirksam. Die kompletten Remissionsraten liegen deutlich höher als die bei Erwachsenen generierten Daten zu Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin, die Überlebensraten nach 2 Jahren sind hoch. Die Ergebnisse zu Tisagenlecleucel sind auch deutlich besser als unter Blinatumomab in einer vergleichbaren pädiatrischen Patientenpopulation. Möglicherweise ist Tisagenlecleucel bei einigen Patienten sogar eine Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation, vielleicht aber auch eine gute Vorbereitung (Bridging). Zur Beantwortung dieser Fragen sind indirekte und direkte Vergleiche mit weiteren innovativen Therapieansätzen sowie längere Nachbeobachtungszeiten auf dem deutschen Versorgungskontext erforderlich. Insbesondere sollten prospektiv Daten in einem erkrank-

kungsbezogenen Register gesammelt werden um die Ergebnisse nach dem Intent-to-Treat Prinzip analysieren zu können. Die in der Zulassung vorgesehene Dokumentation in einem europäischen Register muss auch die Möglichkeit zur Extraktion von Daten für die Anwendung in Deutschland beinhalten.

## 6. Literatur

1. AWMF S1 Leitlinie Akute lymphoblastische (ALL) Leukämie im Kindesalter, 2016. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-014.html>
2. Gökbuget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie, Februar 2018. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@view/html/index.html)
3. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al.: Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after timepoint and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 28:2339-2347, 2010.
4. Eckert C, Henze G, Seeger K et al.: Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin* 31:2736-2742, 2013
5. Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L et al.: Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 29:1648-1655, 2015. DOI:
6. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM et al.: International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101:1524-1533, 2016. DOI: [10.3324/haematol.2016.144311](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144311)
7. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E et al.: Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1629-1642, 2018. DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.002)
8. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH et al.: Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol* 180:82-89, 2018. DOI: [10.1111/bjh.14965](https://doi.org/10.1111/bjh.14965)
9. Willasch AM, Salzmann-Manrique E, Krenn T et al.: Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. *Bone Marrow Transplant* 52:201-208, 2017. DOI: [10.1038/bmt.2016.224](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.224)
10. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU et al.: CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365, 2018. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711)
11. Maude SL, Frey N, Shaw PA et al.: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371:1507-1517, 2014.
12. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA et al.: Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *JAMA Pediatr* 172:1161-1168, 2018. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2018.2530](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2530)
13. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al.: Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378:439-448, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1709866](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866)
14. Grupp SA, Maude SL, Rives S et al.: Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. 60th ASH Annual Meeting San Diego, Abstract 895, 2018. <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper112599.html>

15. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al.: Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 34:4381-4389, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.3301](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Bader (Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie, Frankfurt), Dr. Nicola Gökbüget (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt), Prof. Dr. Nicolaus Kröger (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation, Hamburg) und Prof. Dr. Claudia Rössig (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation



Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger  
Geschäftsführender Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand

GMALL



Dr. Nicola Gökbüget  
Leiterin der Studienzentrale

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Onkologie (GPOH)

Prof. Dr. med. Martin Schrappe  
Vorstandsvorsitzender