

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. Juli 2020

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

**Tisagenlecleucel  
(Neubewertung nach Fristablauf, akute lymphatische B-Zell-Leukämie)**

**veröffentlicht am 1. Juli 2020**

**Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529**

**IQWiG Bericht Nr. 923**

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

CAR-T Zelltherapie in Deutschland  
Strukturkriterien für CAR-T-Zellzentren

## 1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) für die Therapie der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Tisagenlecleucel 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 wiederum 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 48 Monaten von über 60%.
- Der bei den Ansprechern im intraindividuellen Vergleich gemessene, positive Einfluss auf die Lebensqualität ist nachhaltig.
- Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). Als länger anhaltende Nebenwirkungen können Zytopenien und eine substituionspflichtige Hypogammglobulinämie auftreten. Die Raten sind niedriger als beim Einsatz von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit DLBCL.
- Inzwischen stehen weitere Arzneimittel zur Therapie den rezidivierter/refraktären ALL zur Verfügung. Daten direkt vergleichender Studien liegen nicht vor.

Die CAR-T-Zellen sind in der Versorgung angekommen. Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt bei einer klinisch relevanten Patientengruppe zu langfristigen und stabilen, kompletten Remissionen, wahrscheinlich zur Heilung. Die Raten liegen höher als beim Einsatz von Tisagenlecleucel bei Patienten mit aggressiven Lymphomen. Die Strukturkriterien können auf der Basis der bisherigen, positiven Erfahrungen angepasst 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 standardsetzend 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.

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, 11]. Tisagenlecleucel ist ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt. Daten zur Wirksamkeit bei der akuten B-Zell-Leukämie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 1: 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>	ÜLR <sup>5</sup>
ELIANA [12, 14] Dossier	B-Zell-ALL <sup>6</sup> , 3-21 Jahre	-	Tisagenlecleucel	79	83,5 <sup>7</sup>	23,7	n. e. <sup>8</sup>	62,8 <sup>9</sup>
ENSIGN [13] Dossier	B-Zell-ALL, lymphoblastisches Lymphom, 3-21 Jahre	-	Tisagenlecleucel	58	60,3	44,0	29,9	24,3 <sup>9</sup>

CIBMTR [15]	B-Zell-ALL, 1-26 Jahre	-	Tisagen- lecleucel	159	88	68 <sup>10</sup>	n. e.	94 <sup>10</sup>
-------------	---------------------------	---	-----------------------	-----	----	------------------	-------	------------------

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CR – Rate kompletter Remissionen, in %; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in %; <sup>6</sup> ALL – akute lymphoblastische Leukämie; <sup>7</sup> **Ergebnis für neue Therapie**; <sup>8</sup> n. e. - Median nicht erreicht; <sup>9</sup> nach 48 Monaten; <sup>10</sup> Rate nach 6 Monaten; nach 48 Monaten

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). Die 2012 initiierte Vorgängerstudie B2101J (PEDICAR) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer, dem Vorgehen des G-BA in der ersten frühen Nutzenbewertung folgend, in dem jetzt vorgelegten Dossier nicht weiter berücksichtigt. Dafür wurden die Daten des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry auf dem Stand der Publikation im Dezember 2019 in das Dossier integriert.

Die Zulassungsstudien wurden schwerpunktmäßig in den USA durchgeführt, ELIANA wurde auch unter deutscher Beteiligung durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studien war die Ansprechrate.

Datenschnitt von ELIANA war der 1. Juli 2019, von ENSIGN der 24. Mai 2019.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [12-15].

##### 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. In ELIANA liegt das Plateau der Patienten mit kompletter Remission nach der Therapie mit Tisagenlecleucel nach 30 Monaten bei 70,6%.

### **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 medianen ereignisfreien Überlebensdauern liegen zwischen 24 und 44 Monaten.

#### **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%. Die Daten aus dem CIBMTR zeigen, dass 98% der Patienten in kompletter Remission auch negativ bei der Testung auf Minimal Residual Disease waren [15].

#### **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. Die intraindividuellen Vergleiche zur Ausgangssituation erzielten Verbesserung der Lebensqualität waren im weiteren Krankheitsverlauf im Wesentlichen konstant.

#### **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 (CRS): der Schweregrad reicht von milden Verläufen bis zu fulminanten Krankheitsbildern mit Multiorganversagen.
- Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) auch dieses Krankheitsbild ist individuell variabel, Verläufe reichen von milden neurologischen Symptomen bis zu schwerem Hirnödem und einem Status epilepticus.
- Zytopenie: bei 7,6% der Patienten wurden therapieassoziierte, länger anhaltende Zytopenien beobachtet. Am häufigsten trat Anämie auf, gefolgt von Neutro- und Thrombozytopenie.
- Hypogammaglobulinämie: sie trat in ELIANA bei 13,5% der Patienten nach Woche 9 auf.

### **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.

Ereignisfreies Überleben, Remissionsrate und Minimal Residual Disease werden nicht als Endpunkt ausgewertet. Diese Endpunkte sind bei Patienten mit akuter Leukämie relevant.

## **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Seit Herbst 2018 steht in Deutschland mit Tisagenlecleucel nach Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin das dritte neue Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit rezidivierender/refraktärer ALL

zur Verfügung. Im Unterschied zu Blinatumomab und Inotuzumab wurde Tisagenlecleucel vorrangig in einer pädiatrischen Patientenpopulation untersucht. Die Daten der Zulassungsstudien zu Tisagenlecleucel haben sich seit der ersten frühen Nutzenbewertung nicht wesentlich geändert. Sie werden durch die Real-World-Daten des CIBMTR eindrucksvoll bestätigt. Im Kontext der erneuten Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel sind folgende Themen zu diskutieren:

- Wirksamkeit

Erfreulicherweise ist das Plateau der Überlebensrate stabil und liegt bei den Patienten mit kompletter Remission mit etwa 70% relativ hoch. Zusammen mit den Daten zu MRD deutet das auf mindestens langfristige Krankheitsstabilisierung, bei der Mehrzahl dieser Patienten wahrscheinlich auf Heilung hin.

- Sicherheit

Die längere Nachbeobachtung hat keine neuen Sicherheitsaspekte ergeben. In ONKOPEDIA sind inzwischen Empfehlungen zum Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen publiziert [16]. Eine kleine Gruppe von Patienten benötigt längerfristig eine Substitution mit Immunglobulinpräparaten, die Rate ist niedriger als bei den Erwachsenen mit B-Zell-Lymphomen. Die Mortalität ist niedrig. Die Symptome der spezifischen Nebenwirkungen des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) und des Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndroms (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) sind klassifiziert und werden bei den Patienten engmaschig überwacht.

- Indikation

Die Indikation wird durch die Zulassung beschrieben. Der initiale Vorschlag der Kostenträger zur Begrenzung der Indikation von Tisagenlecleucel auf die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie ist medizinisch nicht zu rechtfertigen.

- Differenzialindikation

Die optimale Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus von Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierender/refraktärer ALL ist weiterhin unklar [17]. Tisagenlecleucel ist eine hoch wirksame Option, sie muss in randomisierten klinischen Studien mit den anderen, inzwischen Optionen verglichen werden.

- Qualitätssichernde Maßnahmen

Aus unserer Sicht hat sich die initiale Begrenzung der Durchführung von CAR-T-Zelltherapie an einer begrenzten Anzahl von qualifizierten Institutionen bewährt. Wir hatten bei der Einführung von Tisagenlecleucel einen Kriterienkatalog erarbeitet. Die Vorschläge waren ein Kompromiss zwischen den Anforderungen an eine flächendeckende Versorgung und dem Ziel einer möglichst steilen Lernkurve im Umgang mit dieser innovativen Therapie. Hierfür sollten in der Einführungsphase CAR-T-Zellzentren etabliert werden, in denen alle detailliert dargestellten, inhaltlichen und strukturellen Voraussetzungen erfüllt sein mussten.

Inzwischen ist die Therapie standardisiert. Der hohe medizinische Standard muss gehalten werden, organisatorisch können inzwischen Anpassungen erfolgen, siehe Anhang. Perspektivisch muss die Therapie mit CAR-T-Zellen noch stärker in die qualifizierte Leukämiebehandlung integriert werden, um geeignete Patienten frühzeitig zu identifizieren und eher ungeeignete Patienten anderen Therapieformen zuzuführen.

Die CAR-T-Zellen sind in der Versorgung angekommen. Die Therapie mit Tisagenlecleucel führt bei einer klinisch relevanten Patientengruppe zu langfristigen und stabilen Remissionen, wahrscheinlich zur Heilung. Die Strukturkriterien können auf der Basis der bisherigen, positiven Erfahrungen angepasst werden.

## 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. DOI: [10.1200/JCO.2009.25.1983](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1983)
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 Oncol* 31:2736-2742, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.5680](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5680)
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: [10.1038/leu.2015.59](https://doi.org/10.1038/leu.2015.59)
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. Freitag F, Maucher M, Riestler Z, Hudecek M: New targets and technologies for CAR-T cells. *Curr Opin Oncol* Jul 9, 2020. DOI: [10.1097/CCO.0000000000000653](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000653)
12. 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. DOI: [10.1056/NEJMoa1407222](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222)
13. 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)
14. 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)
15. Grupp SA, Hu ZH, Zhang Y et al.: Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. 61<sup>st</sup> ASH Annual Meeting, Abstract 2619, 2019. [https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement\\_1/2619/423298/Tisagenlecleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T](https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2619/423298/Tisagenlecleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T)

16. Bücklein V et al.: Management der Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen, Juni 2020. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@\\_@guide-line/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@_@guide-line/html/index.html)
17. 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. Claudia Rössig (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster) und PD Dr. Arend von Stackelberg (Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Berlin) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Onkologie (GPOH)

Prof. Dr. med. Martin Schrappe  
Vorstandsvorsitzender