

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Tisagenlecleucel (Kymriah[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufbau von CAR der ersten und zweiten Generation.....	7
Abbildung 2: Ablauf der Behandlung	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-drug conjugates [<i>Antikörper-Wirkstoff-Konjugate</i>]
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CTL019	Tisagenlecleucel
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
DNS	Desoxyribonukleinsäure
MHC	Major histocompatibility complex [<i>Haupthistokompatibilitätskomplex</i>]
PA	Pennsylvania
PZN	Pharmazentralnummer
r/r DLBCL	Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [<i>Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
r/r pedALL	Relapsed or refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia [<i>Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische Leukämie</i>]
scFv	Single-chain variable fragment [<i>Variables Einzelketten-Antikörperfragment</i>]
SZT	Stammzelltransplantation
UPenn	University of Pennsylvania
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tisagenlecleucel
Handelsname:	Kymriah®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14188467	EU/1/18/1297/001	nicht zutreffend	nicht zutreffend

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tisagenlecleucel (CTL019, Kymriah[®]) wurde von der University of Pennsylvania (UPenn), Philadelphia, PA, USA, entwickelt. Es gehört zu den sogenannten CAR-T-Zell-Therapien, die wiederum den Gentherapien zugeordnet werden. Bei dieser Therapieform werden T-Zellen so verändert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche ausbilden. Der CAR ist ein artifizielles Transmembranmolekül, bestehend aus einer murinen extrazellulären Domäne (*Single-chain variable fragment, scFv*) zur spezifischen Antigenerkennung und einer intrazellulären Domäne zur T-Zell-Aktivierung (1). Tisagenlecleucel gehört zu den CAR der zweiten Generation. Im Gegensatz zur ersten Generation enthält die intrazelluläre Domäne des Rezeptors zusätzlich die kostimulatorische Domäne 4-1BB (Abbildung 1). Die vollständige Aktivierung der CAR-T-Zelle wird gemeinschaftlich mithilfe dieser kostimulatorischen Signaldomäne 4-1BB vermittelt, die im Gegensatz zur alternativen Domäne CD28 zu einer langanhaltenden Persistenz der CAR-T-Zellen im Körper und damit zu einer gesteigerten antitumoralen Wirkung führt (2, 3). Durch diese Domäne wird also eine deutliche Verbesserung der T-Zell-Aktivierung erreicht (4, 5); außerdem wird eine längere Persistenz ermöglicht. Bei vielen Patienten konnten Tisagenlecleucel-Zellen bis zu zwei Jahre nach Infusion nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit für eine Persistenz liegt nach sechs Monaten bei 68 % (6).

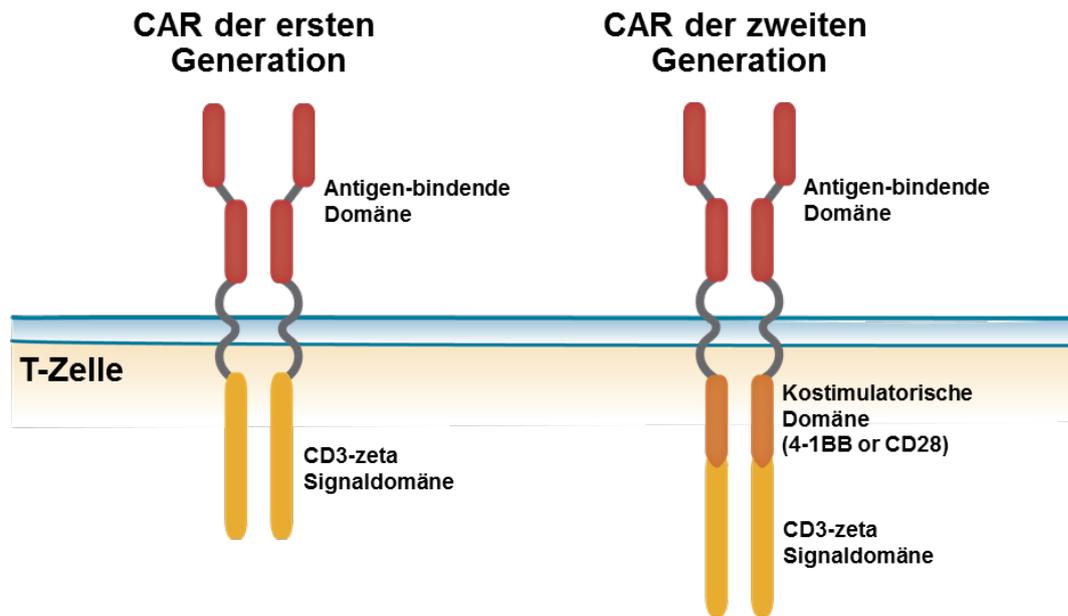


Abbildung 1: Aufbau von CAR der ersten und zweiten Generation

Die CAR-T-Zelltherapie basiert auf einer Veränderung von patienteneigenen Zellen des Immunsystems. Dazu werden dem Patienten zunächst mittels Leukapherese T-Zellen entnommen. Diese T-Zellen werden im Labor gentechnisch verändert, sodass sie einen gegen die jeweiligen Tumorzellen gerichteten CAR exprimieren. Die genetische Veränderung erfolgt über eine Virusinfektion der T-Zellen (Virus-Transduktion) im Labor. Für Tisagenlecleucel sind nur zwei hochspezialisierte Labore als Produktionsstätten zugelassen. Das übertragene Virus enthält die genetische Information über den CAR. Diese wird in die genetische Information der T-Zellen integriert und anschließend abgelesen. Der CAR wird in die Zelloberfläche der T-Zelle eingebaut. Die veränderten T-Zellen werden *ex vivo* vermehrt und anschließend dem Patienten per Infusion zugeführt. Vor der Infusion erhält der Patient ggf. vorbereitend eine Chemotherapie zur Lymphozyten-Depletion (7, 8).

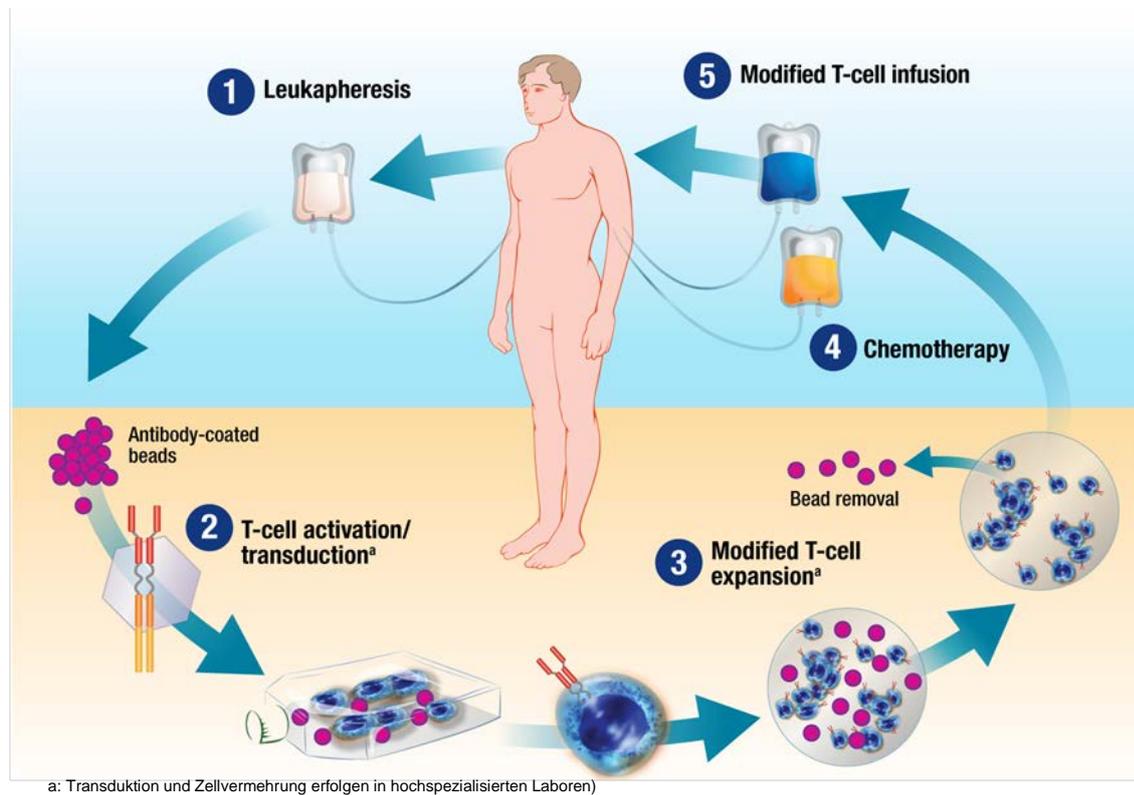


Abbildung 2: Ablauf der Behandlung

Die CAR-T-Zelltherapie richtet sich ausschließlich gegen Oberflächenantigene, intrazelluläre Proteine werden nicht erkannt (1). Tisagenlecleucel stellt einen CD19-spezifischen CAR dar. CD19 ist ein Oberflächenantigen, das auf B-Lymphozyten vom Pro-B- bis zum reifen B-Lymphozyten-Stadium und auf B-Zell-Malignomen exprimiert wird. Hämatopoetische Stammzellen und terminal differenzierte Plasmazellen weisen keine CD19-Expression auf, wodurch sich CD19 besonders als Ziel der CAR-T-Zelltherapie eignet (9).

Für die natürliche Aktivierung von T-Zellen im Körper ist die Interaktion des *Major histocompatibility complex* (MHC) auf antigenpräsentierenden Zellen mit dem T-Zell-Rezeptor der T-Zelle notwendig, um spezifisch prozessierte Fremdanigene zu erkennen und eine Immunantwort gegenüber diesen auszulösen. Der Vorteil der CAR-vermittelten Antigenerkennung ist die MHC-unabhängige Erkennung des nativen Antigens und die Überwindung der natürlichen Toleranz gegenüber körpereigenen Proteinen. Das ermöglicht die Erkennung von Selbstantigenen wie CD19 auf den malignen B-Zellen der ALL (1, 10). Sobald das Antigen (CD19) durch den Rezeptor erkannt wurde, wird die T-Zelle über eine Signalkaskade aktiviert und löst, wie unveränderte T-Zellen auch, in den Tumorzellen Apoptose (den programmierten Zelltod) mit nachfolgender Eliminierung der Tumorzelle aus.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tisagenlecleucel gehört wie zuvor beschrieben zu den CAR-T-Zelltherapien. Zu diesen neuartigen Therapien zählt auch das ebenfalls neu zugelassene Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®). Tisagenlecleucel enthält die kostimulatorische Domäne 4-1BB, wohingegen Axicabtagen Ciloleucel eine CD28-Domäne enthält. Die kostimulatorische Domäne 4-1BB geht wie beschrieben mit einer langanhaltenden Persistenz und damit einer gesteigerten Antitumorwirkung einher (2, 3).

Die bisherigen Optionen für eine Behandlung der r/r pedALL im relevanten Anwendungsgebiet sind stark eingeschränkt. Der einzige kurative Ansatz ist hier eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT), die jedoch nur bei einem geringen Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet zum Einsatz kommt (siehe Modul 3). Ansonsten umfassen die möglichen Behandlungen chemotherapeutische Regime (z. B. mit Clofarabin, Cyclophosphamid, Daunorubicin), Tyrosinkinaseinhibitoren (z. B. Ponatinib, Imatinib) sowie Strahlentherapie, insbesondere bei ZNS-Beteiligung (11). Unter den genannten Arzneimitteln sind derzeit nur Clofarabin und Blinatumomab explizit im relevanten Anwendungsgebiet zugelassen. Inotuzumab Ozogamicin ist nur zur Behandlung von Erwachsenen zugelassen, wird aber derzeit in klinischen Studien bei Kindern mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL untersucht. Dieses Medikament bildet aufgrund der generellen Empfehlung für eine Behandlung rezidivierender oder refraktärer Patienten innerhalb klinischer Studien dennoch eine therapeutische Option.

Auch die Behandlungsmöglichkeiten des r/r DLBCL im relevanten Anwendungsgebiet sind sehr eingeschränkt und bestehen im Wesentlichen aus einer Chemotherapie oder aus einer alloSZT. Kurativ ausgerichtet ist nur die alloSZT, sie kann aber bei Patienten im hier relevanten Anwendungsgebiet nur sehr selten erfolgen (siehe Modul 3).

Neben den Therapieoptionen, die auf das Erreichen einer Komplettremission abzielen, spielen auch palliative Behandlungen und *Best Supportive Care* in den relevanten Anwendungsgebieten der r/r pedALL und r/r DLBCL eine Rolle.

Chemotherapie

Den verschiedenen Chemotherapien gemeinsam ist ihre Zytotoxizität, insbesondere auf proliferierende Zellen. Sie wirken damit antineoplastisch und bewirken im Idealfall eine Eradikation der Tumorzellen.

Clofarabin ist ein Purin-Antimetabolit. Die Wirkung beruht auf drei unterschiedlichen Mechanismen: Es hemmt die DNS-Polymerase α und die Ribonukleotid-Reduktase. Außerdem stört es die Unversehrtheit der Mitochondrienmembran unter Freisetzung von Cytochrom c und anderen proapoptotischen Faktoren. Dies führt selbst in sich nicht teilenden Lymphozyten zum programmierten Zelltod (Apoptose) (12).

Tyrosinkinaseinhibitoren

Tyrosinkinaseinhibitoren hemmen die Aktivität verschiedener Tyrosinkinasen. Diese spielen häufig eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Tumoren. Sie vermitteln über unterschiedliche Signaltransduktionswege Wachstum und Differenzierung von Zellen (13).

Monoklonale Antikörper (Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin)

Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper, der sowohl an den Oberflächenmarker CD19 von B-Zellen bindet als auch an CD3, einen Oberflächenmarker auf T-Zellen. Blinatumomab aktiviert endogene T-Zellen durch die simultane Bindung von CD3 als Bestandteil des T-Zell-Rezeptor-Komplexes und von CD19 auf gutartigen sowie auf malignen B-Zellen. Blinatumomab bringt die T-Zelle und die Tumorzelle in räumliche Nähe und führt dadurch zur Freisetzung von proteolytischen Enzymen, die sowohl proliferierende als auch ruhende Zielzellen zerstören. Blinatumomab wird mit der vorübergehenden Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen, der Produktion von zytolytischen Proteinen, der Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und der Proliferation von T-Zellen in Verbindung gebracht und resultiert in der Eliminierung von CD19+-Zellen. Die Wirkung ist MHC-unabhängig (14).

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht aus einem rekombinanten, humanisierten, gegen CD22 gerichteten monoklonalen Antikörper, der kovalent an N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid gebunden ist. Die zytotoxische Aktivität ist auf die Bindung an CD22-exprimierende Tumorzellen, gefolgt von einer Internalisierung des ADC-CD22-Komplexes, zurückzuführen. Die intrazelluläre Aktivierung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid induziert DNA-Doppelstrangbrüche und in Folge Zellzyklus-Arrest und Apoptose (15).

Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin werden nicht kurativ eingestuft, sondern werden mit dem Ziel der Remission angewendet, um Patienten einer alloSZT zuführen zu können.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Grundsätzlich wird bei der Stammzelltransplantation (SZT) zwischen einer autologen und einer allogenen Version unterschieden. Bei einer autologen SZT werden empfangereigene

Stammzellen nach Aufbereitung verwendet. Sie wird bei der Behandlung des DLBCL in zweiter Linie eingesetzt. Bei der ALL spielt sie keine Rolle. Von Bedeutung bei der Behandlung der ALL ist hingegen insbesondere die alloSZT, bei der fremde Spenderzellen verwendet werden. Sie kommt außerdem in dritter Linie bei der Behandlung des DLBCL in Betracht. Bei der allogenen SZT wird das maligne blutbildende System des Patienten durch ein gesundes fremdes Spendersystem ersetzt. Dies setzt die vollständige Beseitigung des erkrankten Systems voraus. Außerdem muss durch Gabe von Immunsuppressiva einer Abstoßung des Spendersystems vorgebeugt werden. Die SZT gilt zwar als kurativer Ansatz, stellt aber auch einen Eingriff mit ausgeprägten, bisweilen letalen Nebenwirkungen dar, weswegen sie vor allem bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil und gleichzeitig ausreichend guter körperlicher Verfassung eingesetzt wird (11, 16).

Strahlentherapie

Eine Bestrahlung schädigt das Erbgut der Zellen. Davon sind nicht nur die malignen Zellen, sondern auch gesunde Zellen betroffen. Jedoch sind gesunde Zellen besser in der Lage, solche Schäden zu reparieren. Sie können sich daher regenerieren, während die malignen Zellen absterben (17).

Unterschiede in den Wirkmechanismen

Die CAR-T-Zell-Therapie ist ein völlig neuartiger Therapieansatz. Sie erkennt im Gegensatz zu den verfügbaren Behandlungsoptionen spezifisch die Oberflächenmarker der B-Zell-Reihe. Lediglich Blinatumomab ist in seinem Wirkungsmechanismus ähnlich, da der Antikörper ebenfalls zielgerichtet CD19+-B-Zellen erkennt und die Zerstörung der malignen Zellen mit Hilfe von körpereigenen T-Zellen bewirkt. Unter Blinatumomab werden die T-Zellen jedoch nur vorübergehend in Anwesenheit des Antikörpers aktiviert. Tisagenlecleucel versetzt das Immunsystem über einen langen Zeitraum in die Lage, CD19+-Zellen zu erkennen und zu zerstören.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B Zell Leukämie (ALL). 	ja	23. August 2018	A
<ul style="list-style-type: none"> erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B Zell Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 	ja	23. August 2018	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation zu Tisagenlecleucel zugrunde (18).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
nicht zutreffend	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Modul 2 wurden die Fachinformation zu Tisagenlecleucel sowie Fachinformationen weiterer im Anwendungsgebiet gebräuchlicher Arzneimittel herangezogen. Weitere Quellen waren Fachliteratur zur Pharmakologie und die relevanten internationalen und nationalen Behandlungsempfehlungen zur ALL bzw. DLBCL. Diese wurden über die jeweiligen Webseiten und eine unsystematische Leitlinienrecherche identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Essand M, Loskog AS. Genetically engineered T cells for the treatment of cancer. *J Intern Med.* 2013;273(2):166-81.
2. Zhang H, Snyder KM, Suhoski MM, Maus MV, Kapoor V, June CH, Mackall CL. 4-1BB is superior to CD28 costimulation for generating CD8+ cytotoxic lymphocytes for adoptive immunotherapy. *J Immunol.* 2007;179(7):4910-8.
3. Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, Smith JP, Walker AJ, Kohler ME, Venkateshwara VR, Kaplan RN, Patterson GH, Fry TJ, Orentas RJ, Mackall CL. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med.* 2015;21(6):581-90.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Han EQ, Li XL, Wang CR, Li TF, Han SY. Chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy: progress and challenges. *J Hematol Oncol.* 2013;6:47.
5. Kowolik CM, Topp MS, Gonzalez S, Pfeiffer T, Olivares S, Gonzalez N, Smith DD, Forman SJ, Jensen MC, Cooper LJ. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells. *Cancer Res.* 2006;66(22):10995-1004.
6. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1507-17.
7. Porter DL, Kalos M, Zheng Z, Levine B, June C. Chimeric Antigen Receptor Therapy for B-cell Malignancies. *J Cancer.* 2011;2:331-2.
8. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365(8):725-33.
9. Scheuermann RH, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. *Leuk Lymphoma.* 1995;18(5-6):385-97.
10. Hoyos V, Savoldo B, Dotti G. Genetic modification of human T lymphocytes for the treatment of hematologic malignancies. *Haematologica.* 2012;97(11):1622-31.
11. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter. 2016.
12. ratiopharm. Fachinformation Clofarabin-ratiopharm. Stand August 2017. 2017.
13. Novartis. Fachinformation Glivec. Stand März 2018. 2018.
14. Amgen. Fachinformation Blincyto. Stand August 2018. 2018.
15. Pfizer. Fachinformation Besponsa. Stand Juni 2017. 2017.
16. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, Andre M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M, Committee EG. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-25.
17. Kompetenznetz Leukämien. Strahlentherapie. 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.10.2015; abgerufen am 11.01.2018]; Abrufbar unter: www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/behandlung/strahlentherapie.
18. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.