

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tisagenlecleucel (D-976)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 8. Januar 2024
von 11:46 bis 12:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Docter

Frau Dr. Gartner-Freyer

Frau Pisarenko

Herr Dr. Dreiseidler

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Bader

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG HSZT)**:

Herr Prof. Dr. Stelljes

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Schrom

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Science GmbH**:

Frau Dr. Flach

Frau Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 11:46 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur nächsten Mündlichen Anhörung. Denjenigen, die jetzt neu dabei sind, wünsche ich alles Gute im neuen Jahr.

Es geht noch einmal um Tisagenlecleucel, Orphan-Neubewertung nach Fristablauf, hier konkret in der Indikation zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dosierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, also der Fachberatung Medizin, vom 1. Dezember 2023. Es liegen eine Stellungnahme von der Novartis Pharma GmbH, dem pharmazeutischen Unternehmer, eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie sowie eine Stellungnahme von Amgen, eine Stellungnahme von Gilead und eine Stellungnahme vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller vor.

Ich muss an dieser Stelle die Anwesenheit feststellen, obwohl diese in Teilen redundant ist; denn es gibt Überschneidungen des Teilnehmerkreises mit der vorangegangenen Anhörung. Für Novartis Pharma GmbH sind Frau Dr. Gartner-Freyer, Frau Dr. Docter, Frau Pisarenko und Herr Dr. Dreiseidler anwesend. Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Stelljes sind zugeschaltet. Frau Dr. Schrom von Amgen ist anwesend. Frau Dr. Flach von Gilead ist anwesend. Frau Dr. Schmidt von Gilead war eben dabei. – Vielleicht macht sie jetzt eine Pause. Ich setze auf meiner Liste ein Fragezeichen. Herr Dr. Rasch vom vfa ist weiterhin anwesend.

Nun erhält der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Frau Gartner-Freyer machen Sie das?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Jawohl, ich möchte einführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann legen Sie bitte los. Sie haben das Wort.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Auch den Teilnehmern, die jetzt neu dabei sind, wünschen wir ein gesundes neues Jahr.

Ich darf zuerst das Novartis-Team, das in der jetzigen Anhörung dabei ist, vorstellen. Das sind Herr Michael Dreiseidler für die medizinischen Fragestellungen, Frau Julia Pisarenko für die statistischen Fragestellungen, außerdem Frau Kathrin Docter für die Fragen zum Dossier und zu Gesundheitsökonomie. Ich bin Daniela Gartner-Freyer und leite heute das Anhörungsteam von Novartis.

Ich möchte zunächst um Entschuldigung bitten, wenn sich in meinem Eingangsstatement Wiederholungen zur eben durchgeführten Anhörung im Anwendungsgebiet DLBCL ergeben. Jedoch ist es mir und uns ein Anliegen, dass alle an dieser Anhörung beteiligten Personen unsere Positionen für die einzelnen Anwendungsgebiete sowie für das Gesamtprodukt kennen. Heute geht es um Tisagenlecleucel mit dem Handelsnamen Kymriah, eine CAR-T-Zelltherapie.

Tisagenlecleucel ist bereits seit 2018 zugelassen, und in dieser Anhörung betrachten wir die Indikation der refraktären oder rezidivierten akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie, auch ALL genannt, bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter bis einschließlich 25 Jahren. Tisagenlecleucel wurde bereits ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen attestiert, und gemäß den Auflagen des Gemeinsamen Bundesausschusses haben wir finale Daten der klinischen Studien einerseits sowie einen adjustierten indirekten Vergleich andererseits eingebracht und haben somit eine umfassende Basis für eine erneute Nutzenbewertung nach dem Fristablauf geschaffen.

Die pädiatrische ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern und macht bei Kindern im Alter bis 14 Jahren circa 80 Prozent aller Leukämien aus. Es handelt sich bei der ALL um eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung. Unbehandelt führt sie innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten.

Die Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet haben ein Rezidiv nach Transplantation oder mindestens das zweite Rezidiv. Genau für diese rezidierten Patienten besteht eine schlechte Prognose bei sehr eingeschränkten therapeutischen Optionen – eine sehr schwierige, fast ausweglose Therapiesituation. Mit den CAR-T-Zell-Therapien kam für die Patienten mit fataler Prognose und wenigen Monaten Lebenszeit ein Therapiekonzept mit kurativem Potenzial als Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation. Tisagenlecleucel ist dabei die erste und bislang einzige zugelassene CAR-T-Zell-Therapie für diese jungen Patienten. Die Einmaltherapie mit Tisagenlecleucel ermöglicht den Patienten ein möglichst therapiefreies Leben mit hoher Lebensqualität und guter Sicherheit.

Ich möchte gerne Hinweise zu drei Fragen geben: erstens wie sich in den eingereichten Daten das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel zeigt, zweitens welche Beobachtungen zum Sicherheitsprofil vorliegen und drittens zur Validität des indirekten Vergleichs.

Kommen wir zum ersten Punkt: das kurative Potenzial. Woran erkennen wir einen kurativen Effekt? Nun, zunächst müssen die Patienten auf die Therapie ansprechen. Sie müssen länger überleben und dabei vor allem krankheitsfrei überleben. Die Ansprechraten bei Tisagenlecleucel sind mit 82,5 Prozent außerordentlich hoch. Wir erreichen in der pedALL einen enormen Anteil an Patienten ohne eine nachweisbare minimale Resterkrankung.

Wir haben mit unserem Dossier jetzt die finalen Daten der Zulassungsstudie ELIANA und Daten aus einem adjustierten indirekten Vergleich von Tisagenlecleucel mit Standard of Care eingereicht. Die Ergebnisse der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X zeigen zu diesen Kriterien: Im Gesamtüberleben zeichnet sich bereits nach zwei Jahren ein Plateau ab. Dieses konnte auch in den finalen Daten nach fünf Jahren bestätigt werden, auch für die Endpunkte „Remissionsdauer“, „ereignisfreies Überleben“ und „rezidivfreies Überleben“, auch im Langzeit-Follow-Up. Diese weitgehende Stabilität der hohen Überlebensraten bestätigt somit Tisagenlecleucel als echten kurativen Therapieansatz.

Führen wir uns noch einmal vor Augen: Vor der Zulassung der CAR-T-Zell-Therapie betrug die Überlebenszeit dieser Patienten nur wenige Monate. Zum heutigen Stand kann ein Teil der Patienten angesichts der Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren als geheilt angesehen werden, und es traten dabei auch keine neuen Sicherheitssignale auf.

Damit komme ich nun zum zweiten Punkt: Beobachtungen zum Sicherheitsprofil. Auch in den finalen Daten zeigt sich ein stabiles Sicherheitsprofil. Es zeigen sich ausschließlich die bereits bekannten und erwarteten Nebenwirkungen auch in der Langzeitbeobachtung, und genau hierfür gibt es auch Behandlungsempfehlungen. Die behandelnden Ärzte sind mit dem Umgang dieser Nebenwirkungen vertraut. Gleichzeitig wird das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel umfassend und auch langfristig analysiert, sowohl im klinischen Setting als auch über Register-basierte Analysen von Real-World-Daten. Dabei halten wir uns sehr streng an die Vorgaben der EMA für ATMP.

Ich darf in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass der einzig alternative kurative Therapiefeld neben CAR-T-Zell-Therapien in dieser Indikation die allogene Stammzelltransplantation ist. Diese ist nur für ausgesuchte Patienten geeignet und hat ein deutlich schlechteres Sicherheitsprofil, unter anderem durch die hohe Mortalitätsrate.

Kommen wir zum dritten Punkt: die Validität des indirekten Vergleiches. Wir haben einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der bestverfügbaren Evidenz vorgelegt, und wir möchten hervorheben, dass diese Evidenz für die Nutzenbewertung einerseits geeignet ist und zudem einen robusten und eindeutigen Vorteil von Tisagenlecleucel gegenüber Standard of Care zeigt.

Wir als Novartis sind dankbar, dass wir auf Basis der vorliegenden Register aus Berlin, Frankfurt und Wien mit den Zentren unter Berücksichtigung der IQWiG-Methodik einen indirekten Vergleich durchführen konnten. Hierdurch ist es endlich möglich, einen Vergleich versus Standard of Care zu ziehen. Deswegen geht unser Dank für die Unterstützung noch einmal an die Ärzte der beteiligten Zentren. Die Methodik im durchgeführten indirekten Vergleich stimmt bestmöglich mit den Vorgaben aus dem Rapid Report des IQWiG zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Zweck der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V überein. Im Ergebnis konnte eine Halbierung des Sterberisikos und damit ein erheblicher Vorteil gegenüber der Standardtherapie, Standard of Care, gezeigt werden.

Ich darf zusammenfassen: Die Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Tisagenlecleucel eine sichere und wirksame kurative Therapieoption für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahren mit ALL in späten Therapielinien mit fataler Prognose darstellt. Die finalen Daten der Zulassungsstudie erlauben es, hier von einer kurativen Perspektive zu sprechen. Der adjustierte indirekte Vergleich zeigt eine Halbierung des Sterberisikos und damit einen erheblichen Vorteil gegenüber der Standardtherapie Standard of Care. Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser Patientengruppe. Sie bietet eine Chance auf Heilung, die es für viele Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation vorher nicht gab. Somit ist in der Gesamtschau von einem echten Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit pädiatrischer ALL auszugehen.

Wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Gartner-Freyer, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker und knüpft an das an, was Frau Gartner-Freyer ganz zu Beginn gesagt hat. Sie hat darauf hingewiesen, dass die Zeit bis zum Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation ein sehr starker prädiktiver Faktor ist, da Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv eine sehr ungünstige Prognose aufweisen. Die Frage an die Kliniker lautet: Sie haben wahrscheinlich auch gesehen, dass in der Hauptanalyse zum indirekten Vergleich des pharmazeutischen Unternehmers, die als sehr wichtig definierten Confounder „Früh-/Spätrezidiv nach Erstdiagnosezeit“, Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv“ und „Folgeerkrankungen/Toxizitäten nach Vortherapien“ nicht berücksichtigt worden sind. Zudem wurde der Confounder „Zeit seit der Stammzelltransplantation bis zum Rezidiv kleiner als sechs Monate oder größer/gleich sechs Monate“ nachträglich aus der Liste der relevanten Confounder entfernt. Deshalb würde uns jetzt wirklich interessieren, ob Sie den Stellenwert dieser Confounder für die konkret vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation einordnen können und hier auch auf mögliche Unterschiede zwischen Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen eingehen könnten. Denn das ist ein ganz relevanter Punkt für die Frage, was wir mit den Daten, die hier vorgelegt worden sind, in letzter Konsequenz anfangen können. Wer kann uns dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann oder Herr Professor Stelljes? Ich sehe Sie beide nicht; Sie müssten mir also eine Nachricht schicken oder einfach anfangen, zu reden.

Herr Prof. Dr. Stelljes (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.): Vielleicht kann ich einmal anfangen. Ich vertrete ja eher die Erwachsenenmedizin. Man muss sagen, dass zwischen 18 und 25 Jahren das Rezidivproblem natürlich besteht, es aber nur ganz, ganz wenige Patienten betrifft. Deswegen ist die Frage in dem Bereich noch schwieriger zu beantworten. Die angesprochenen sechs Monate kommen aus älteren Publikationen, in denen Transplantationsdaten analysiert wurden, zu akuter Leukämie, sowohl akut-lymphatischer als auch myeloischer Leukämie, und Prognose. Das ist weit vor Einführung von immuntherapeutischen Therapieoptionen und ist meines Erachtens heutzutage nicht mehr anwendbar. Das ist aber das Einzige, was wir haben. Von daher ist es für mich durchaus nachvollziehbar, wenn man diesen Zeitfaktor heutzutage nicht mehr berücksichtigt, weil die neueren Daten möglicherweise etwas anderes zeigen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stelljes. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.): Zum einen muss ich mich vielleicht entschuldigen, dass die Pädiater nicht dabei sind. Ich weiß nicht, warum das nicht geklappt hat. Die Studie, die eben erwähnt worden ist, ist gerade sehr hochkarätig in „Leukemia“ publiziert worden. Erstautor ist Herr von Stackelberg von der Charité. An der Stellungnahme war er zusammen mit Herrn Bader sehr intensiv beteiligt. Ich weiß nicht, warum das mit der Anmeldung nicht geklappt hat und warum er nicht dabei ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gab keine Offenlegungserklärung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung. – Ich hoffe, dass es nicht daran lag, dass die Frankfurter alle neue E-Mail-Adressen haben, nachdem sie ja komplett gehackt worden sind und es da ein Kommunikationsdefizit gab.

Ich beziehe mich zunächst auf die publizierten Daten. Das, was jetzt in „Leukemia“ publiziert worden ist, ist der Vergleich, der aufgrund der deutschen und österreichischen ALL-Daten etwas über 300 Patienten identifiziert hat, die mit der Situation von Tisagenlecleucel vergleichbar waren. Das, was für uns als Ergebnis herausragend ist, ist, dass in diesem indirekten Vergleich, aber doch mit sehr, sehr, sehr vielen Daten für dieses Krankheitsbild der ALL, bei der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben ein Wert von 0,54 insgesamt herauskam, mit Nichtüberschreiten der Konfidenzintervalle. Das ist ein ganz ungewöhnlich positives Ergebnis für ALL in dieser Situation. Der Hauptgrund, warum das so ist, ist, dass die Gesamtansprechrate ziemlich genau doppelt so hoch lag wie unter allen Standardtherapien. Da liegt das Overall Ratio bei 1,99. Das erklärt, warum die Therapie überhaupt ansprechen kann. Bei der ALL ist die Remissionsrate ein ganz hoher Prädiktor für das Gesamtüberleben. Auch „ereignisfreies Überleben“ war signifikant. Insofern halten wir das für valide Daten.

Bezüglich Ihrer Frage zu Confoundern muss ich mich leise zurückziehen. Ich weiß nicht, wie gut das in der Studie untersucht worden ist. Ich kann es Ihnen nicht wirklich auf höchstem Niveau beantworten. Wir hatten das im Vorfeld dieser Stellungnahme mit den Pädiatern intensiv diskutiert. Sie halten diesen Vergleich für insgesamt valide. Herr Stelljes hat schon angedeutet, dass dieser alte Confounder mit der Zeit nach der allogenen Stammzelltransplantation im Rezidiv heute auf diesem Punkt nicht mehr so genau festzulegen ist. Ich kann Ihnen aber keine genauen Angaben dazu machen, ob jetzt ein anderes Kriterium besser wäre oder nicht. Da muss ich mich zurückziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt hat sich Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft gemeldet. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Guten Tag! Es ist natürlich sehr schade, dass die pädiatrischen Kollegen nicht da sind, denn an diese hätten wir sicherlich eine Menge Fragen gehabt.

Ich möchte dann erst einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Für uns ist natürlich sehr wichtig, dass die Confounder im indirekten Vergleich berücksichtigt werden, die in dieser Recherche, die Sie durchgeführt haben, benannt sind, bei denen auch in Zusammenarbeit mit den Stellungnehmern der Stellenwert der Confounder klassifiziert worden ist. Dazu hat auch die FB-Med gesagt, dass es im Großen und Ganzen in Ordnung ist, dass diese Confounder berücksichtigt sind.

Nun wird an einigen Stellen erläutert, warum sie nicht berücksichtigt wurden. Teilweise liegt es daran, dass sie nicht erhoben wurden. Da hätte ich jetzt tatsächlich eine Frage an die Kliniker gehabt. Ein Confounder, der ja in der Vergleichskohorte erhoben worden ist, aber erstaunlicherweise für Tisagenlecleucel nicht vorhanden ist – der bereits angesprochene „Rezidiv nach alloSZT zum Zeitpunkt der Infusion“ –, war ja ein Einschluss- bzw. Ausschlusskriterium. Dann ist es eigentlich nicht so ganz nachvollziehbar, dass die Zeitpunkte, wann das Rezidiv

aufgetreten ist, nicht bekannt sind. Sie argumentieren in Ihrer Stellungnahme damit, dass Sie davon ausgehen, dass sich diese Frührezidive ja auf den Zeitpunkt der Infusion bezogen und dass jetzt, wenn man das zum Zeitpunkt der Randomisierung zurückverfolgt, ja doch ein paar mit drin gewesen sind. Aber wenn Sie die Zeitpunkte wissen – und Sie müssen sie wissen, sonst hätten Sie ja die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllen können –, dann fragt man sich schon, warum Sie über diese Spekulation hinaus diese Daten nicht erhoben oder eingebracht haben. Denn es ist ja in Ihrer eigenen Confounder-Analyse als ein wichtiger Confounder hervorgehoben worden. Auch wenn man jetzt vielleicht sagt: „Vielleicht doch nicht so“, steht ja erst einmal diese Analyse und diese Confounder-Feststellung. Dann wäre es nachvollziehbar, dass man alles, was man hat, nun auch wirklich miteinbezieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Wenzel-Seifert. – Wer antwortet für den pU?

Herr Dr. Dreiseidler (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank für die Frage. – Bei dem vorliegenden indirekten Vergleich ist es natürlich immer wichtig, dass man auf die vorliegenden oder auf die gegebenen Daten zurückgreifen kann. Wenn wir uns jetzt diesen spezifischen Confounder „Zeit seit Stand der Transplantation bis zum ersten Rezidiv“ ansehen, müssen wir wissen, dass es sich tatsächlich um den Zeitraum seit dem ersten Stand der Transplantation bis zum Auftreten von einer Complete Response, also bis zum Ansprechen, bis hin zum Rezidiv handelt. Das ist ein Punkt, den wir auch innerhalb der Studie nicht in dieser Form erfasst haben, weil es durchaus zu mehreren Stammzelltransplantationen gekommen sein kann, und dementsprechend dieser hier als Confounder bezeichnete zeitliche Bereich nicht gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aha. – Frau Wenzel-Seifert, ist das aus Ihrer Sicht befriedigend?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Nicht so richtig; aber das muss ich jetzt erst einmal so akzeptieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen es zur Kenntnis, jawohl. Haben Sie noch eine Frage, Frau Wenzel-Seifert, oder kann ich das Wort weitergeben?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Ich hätte noch eine Frage an die Stellungnehmer. Ich weiß nicht, ob die anwesenden Stellungnehmer das beurteilen können. Es gab ja auch Confounder, die in den externen Kontrollen gar nicht dokumentiert sind, aber im Rahmen dieser Confounder-Suche und -Identifikation als wichtig bzw. sehr wichtig identifiziert wurden, konkret: „Folgeerkrankungen/Toxizitäten nach Vortherapien“; so habe ich es zumindest verstanden. Da gibt es ja eine gewisse Diskrepanz. Wir gehen schon davon aus – Register sind ja auch darauf angelegt, wissenschaftlich valide Daten zu erheben –, dass wesentliche Confounder erhoben werden. Hat sich da ein Erkenntniswechsel vollzogen, warum es diese Daten im Register nicht gibt? Oder wie ist das zu erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Herr Stelljes, wissen Sie das zufällig?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann darauf vorsichtig antworten. Ich bin nicht ganz sicher, ob das bei den pädiatrischen Patienten wirklich in dieser Intensität so greifen könnte. Es ist ein typischer Parameter für Erwachsene und ältere Patienten. Habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Das lässt sich nicht beantworten. Das wäre jetzt die Frage an Ihre pädiatrischen Kollegen gewesen. Es kann natürlich sein – es wurde auch festgestellt, in der Nutzenbewertung, auch in Stellungnahmen –, dass es da Unterschiede zwischen den Altersgruppen gibt. Jetzt ist es zumindest in dieser allgemeinen Tabelle als ein wichtiger oder sehr wichtiger Confounder identifiziert gewesen. In den Registern ist er nicht verfügbar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich da direkt antworten kann? – Es ist eben ein typischer Parameter, den wir von den Erwachsenen kennen: schwere Komorbiditäten zum

Beispiel nach vorherigen Therapien, die bei den pädiatrischen Patienten in dieser Indikation seltener sind. So kann ich es Ihnen beantworten. Die genaue Zahl dafür habe ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich weitergeben an Frau Wernecke, GKV-SV. Danach erhält Herr Jantschak, KBV, das Wort.

Frau Wernecke (GKV-SV): Guten Tag zusammen! Ich würde jetzt das Thema ein bisschen wechseln und von den Confoundern weggehen. Wenn es also noch Fragen zu den Confoundern gibt, würde ich Herrn Jantschak den Vortritt lassen. Ansonsten würde ich gerne noch einmal zu den anderen Therapieoptionen – dazu hatte Herr Wörmann schon etwas angedeutet – fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, haben Sie Fragen bezüglich der Confounder?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich habe nur noch einmal eine Klarstellungsfrage, um sicherzugehen, dass ich den pharmazeutischen Unternehmer korrekt verstanden habe. Sie haben auf die Frage von Frau Wenzel-Seifert geantwortet, dass Sie diesen Confounder „Zeit vom Rezidiv nach Stammzelltransplantationen“ nicht einordnen können, weil Sie bei den Patienten mit mehreren Stammzelltransplantationen nicht wissen, auf welche Stammzelltransplantationen sich das dann beziehen sollte. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie diese Daten nicht haben. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreiseidler.

Herr Dr. Dreiseidler (Novartis Pharma GmbH): Genau. Es ist so: Es gibt eine alternative Definition zu dem Confounder „Zeit von der ersten Stammzelltransplantation in der ersten Complete Response“, also vom ersten kompletten Ansprechen bis zum Rezidiv, und das konnte tatsächlich in der Tisacel-Studie nicht abgebildet werden.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich gucke jetzt einmal kurz in die Daten. Das waren doch aber nur Einzelfälle. Das waren doch insgesamt, bezogen auf alle Studien, nur 16 Patienten, also jeweils unter 10 Prozent. Das waren doch dann nur Einzelfälle an Patienten, die zwei Stammzelltransplantationen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreiseidler.

Herr Dr. Dreiseidler (Novartis Pharma GmbH): Genau. Ja, das sind tatsächlich sehr wenige Fälle gewesen. Aber das wäre ein Grund, warum wir die Daten dieser Patienten nicht auswerten können. Aber auch Daten weiterer Patienten konnten wir nicht passend auf die alternative Definition hin auswerten. Es ist richtig, dass wir diesen einen Confounder tatsächlich nicht gut auswerten konnten, sonst hätten wir es gemacht. Ich glaube, wenn wir versuchen, uns jetzt aus dieser Confounder-Einschränkung etwas herauszubewegen, sehen wir dennoch einen sehr großen Unterschied im Sinne der Hazard Ratio, und der würde sich – das ist zumindest unsere Auffassung – nicht durch diese Confounder erklären lassen.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Dazu habe ich bloß eine kleine Anmerkung. Nach der Adjustierung mit den sechs Confoundern hat sich das Konfidenzintervall doch so verbreitert, dass man schon an der Grenze zur Nichtsignifikanz war. Also: Obere Grenze war 0,98, wie ich das der FB-Med-Bewertung entnommen habe. Und bei dem naiven Vergleich, den Sie vorgelegt haben, war der Effekt 0,54, den auch Herr Wörmann angesprochen hatte. Aber das Ergebnis wurde scheinbar durch die Adjustierung schlechter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Dreiseidler.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Diese Frage wird Frau Pisarenko beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Pisarenko.

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir sowohl in der FAS-Population als auch in der ITT-Population eine Signifikanz sehen, eine hohe Signifikanz. Wir haben ein oberes Konfidenzintervall in dem FAS-Set mit der oberen Grenze von 0,65 und in dem ITT-Set von 0,74 für den Vergleich der gepoolten Daten, also über alle Studien hinweg, ELIANA, ENSIGN und B2001X. Das heißt, wir gehen davon aus, dass dieser Effekt valide ist, groß genug ist und nicht allein durch das Fehlen der Confounder erklärbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, nehmen Sie es zur Kenntnis?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Sie haben jetzt aber die Daten zitiert, die nicht aus dem Matching stammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Letztes Mal: Frau Pisarenko. Dann erhält Frau Wernecke das Wort.

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank. – Ich habe die adjustierten Daten nach der Propensity-Score-Gewichtung zitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Okay. Dann mag vielleicht bei mir ein Fehler vorliegen. Vielleicht kann sich die FB-Med dazu noch einmal äußern. Es waren zwei Datensätze abgebildet, einmal zum naiven Vergleich „Gesamtüberleben“ und dann zum adjustierten Vergleich „Gesamtüberleben“. Und beim naiven Vergleich war das mit 0,54 und bei dem adjustierten Vergleich eben mit den schlechteren Werten angegeben. Wenn ich da jetzt nicht einem Irrtum unterliege ...

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann jemand vom FB-Med etwas dazu sagen? – Herr Bilek, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Bilek: Hallo! Ich schaue gerade in die Unterlagen. Hier steht: Bei ELIANA ist das External Control naiv ITT 0,5, und das Konfidenzintervall ist 0,36 bis 0,68.

Es ist in dem Studienbericht, der eingereicht worden ist, so, dass sich bei der adjustierten Version das Hazard Ratio verschlechtert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist im Prinzip die Jantschak'sche These, nicht wahr? – Möchte der pU dazu noch etwas sagen? – Frau Pisarenko, bitte.

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Die Zahlen, die Sie genannt haben, waren jetzt aus der ELIANA-Studie. Wir haben hier im FAS ein Hazard Ratio von 0,42 mit einem Konfidenzintervall mit der oberen Grenze von 0,61. Das ist eine leichte Verschlechterung im Gegensatz zum naiven Vergleich. Aber wir müssen bedenken, dass wir hier die Adjustierung durch die Confounder drin haben und der Effekt immer noch sehr groß ist. Wir haben ähnliche Zahlen im ITT-Set bzw. die Zahlen, die ich zitiert hatte, waren nicht rein im Vergleich zu der ELIANA-Studie, sondern, wie ich gesagt hatte, im Vergleich zu den gepoolten Studien, also ELIANA, ENSIGN und B2001X. Wir sind der Auffassung, dass wir in allen Analysen einen Effekt sehen, der groß genug ist, der nicht allein durch das Fehlen der Confounder erklärbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig, FB-Med bitte.

Herr Dr. Kulig: Danke schön. Es hat sich erledigt. Ich hätte nur übernommen, falls Herrn Bileks Audio nicht funktioniert hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Danke schön, Herr Kulig. – Herr Bilek hat noch eine Nachfrage.

Herr Bilek: Ich würde gerne wissen, ob Sie jetzt wirklich eine Propensity-Score-Gewichtung gemacht haben oder ob Sie die Propensity-Score-Stratification verwendet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pisarenko.

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank für die Frage. – Wir haben die Propensity-Score-Methode der Fine-Stratification-Weights verwendet. Das bedeutet: Wir haben erst einmal zehn Strata gebildet und innerhalb der Strata eine Gewichtung vorgenommen. Wir haben letzten Endes den Average-Treatment-Effect-on-the-Treated geschätzt. Das heißt, die Tisagenlecleucel-Patienten haben kein Gewicht erhalten, und wir haben die Standard-of-Care-Patienten gewichtet, um diese entsprechend ähnlich zu den Tisagenlecleucel-Patienten zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nun haben wir jetzt die Verfahrens- und Vorgehensweise geklärt. Damit würde ich Frau Wernecke vom GKV-SV das Wort geben, die sich auch mit einer Frage gemeldet hatte. Bitte schön, Frau Wernecke.

Frau Wernecke (GKV-SV): Ich habe noch eine Rückfrage zu den alternativen Therapieoptionen. Das ist schon ein bisschen angeklungen. Welche anderen Therapieoptionen hätte man denn hier in dieser späten Linie, vielleicht auch in Abhängigkeit vom Alter, und welche Überlebensraten können und konnten damit dann erreicht werden? Das geht an die Kliniker. Wie ist Ihre Einschätzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf antworten? – Ich sehe jetzt keinen. Sprechen Sie einfach!

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG HSZT): Ich kann natürlich wieder nur für die Patienten über 18 Jahren sprechen. Die Optionen sind jetzt durchaus etwas vielfältiger geworden. Es sind zwei weitere Therapieoptionen hinzugekommen, immuntherapeutische Therapieoptionen, die zur Verfügung stehen: einmal das Inotuzumab, für die Patienten, die es noch nicht bekommen haben, entsprechend der INO-VATE-Studie und zum anderen das Blinatumomab entsprechend der TOWER-Studie. Das sind beides randomisierte Studien, die einen deutlichen Vorteil gegenüber Chemotherapie zeigen; zumindest sind auch die CR-Raten deutlich höher als bei konventioneller Chemotherapie. In der INO-VATE-Studie lag beispielsweise die Remissionsrate bei bis zu 80 Prozent mit relativ hoher MRD-Negativität, wobei beide Therapieoptionen nicht als Stand-alone-Therapien zu sehen sind. Bei beiden Therapien ist eigentlich eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation notwendig, um ein langfristiges Überleben zu sichern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stelljes. – Herr Wörmann, haben Sie Ergänzungen, oder sagen Sie: „Haken dran“?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht ganz. Ich kann ergänzen. Der wichtige Punkt hierbei ist, dass bei den Pädiatern weder Blinatumomab noch Inotuzumab zugelassen waren, sondern nur im Off-Label-Use eingesetzt werden dürfen. In der Studie, die ich eben schon zitierte, ist es auch erwähnt. Da kam eben heraus, dass die 2-Jahres-Überlebensrate bei den pädiatrischen Patienten, auch bei den jungen und den jungen Erwachsenen, nur bei 36 Prozent lag. Es sind eben zweifach vorbehandelte Patienten, die intensivst mit Chemotherapien vorbehandelt wurden und dadurch diese sehr, sehr schlechte Prognose haben. Das ist in den Studien mit drin, und in den Studienvergleich, den ich eben zitiert hatte – Stichwort „Leukemia“ –, ist das mit eingegangen. Das heißt, das ist für die Pädiater ein ganz ungewöhnliches und sehr belastendes Patientenkollektiv. Sie haben vielleicht gesehen, dass auch in den Risikofaktoren unter anderem Down-Syndrom-Kinder mit aufgeführt wurden. Es ist schon eine schwierig zu behandelnde Gruppe mit einer sehr schlechten Prognose für die ALL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Wernecke, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Wernecke (GKV-SV): Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann stellen Frau Holtkamp, Patientenvertretung, und danach Frau Witt, GKV-SV, die nächsten Fragen. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Zunächst habe ich direkt dazu eine Rückfrage. Es ist ein bisschen ungünstig, dass die Pädiater nicht anwesend sind. Aber: Können die anderen Experten einschätzen, wie sehr dieser Off-Label-Use von Inotuzumab und Blinatumomab bei den Kindern als Standard angesehen wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann oder Herr Stelljes, können Sie da eine Prognose abgeben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe keine wirklichen Zahlen. Ich weiß, dass Blinatumomab intensiv eingesetzt wird, aber exakte Zahl kann ich Ihnen dazu nicht geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG HSZT): Ich würde genau das Gleiche sagen. Ich weiß, dass Kollegen das einsetzen, aber ob das Standard ist, kann ich nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Okay. Vielen Dank. – Dann die nächste Frage: Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass die Therapie mit CAR-T-Zellen perspektivisch noch stärker in die qualifizierte Leukämie-Therapie integriert werden muss, um geeignete Patienten frühzeitig zu identifizieren. Heißt das, dass Sie meinen, dass es sozusagen noch Luft nach oben gibt, was CAR-T-Zellen angeht? Und wenn ja, was sind die Gründe dafür? Und betrifft das alle Altersgruppen in gleicher Weise, also Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sage das jetzt mit dem Hintergrund, den ich gerade angesprochen habe. Die ganz kritische Frage ist genau dieselbe wie bei dem DLBCL. Was ist der Stellenwert im ersten Rezidiv? Und welche Gruppe von Patienten, die man identifizieren kann – Stichwort Risikofaktoren –, ist für die Erstlinientherapie geeignet? Und wartet man wirklich wie hier bei dieser Gruppe von Patienten – gerade in der Pädiatrie – mit der sehr schlechten Überlebensprognose? Das ist das, worauf wir angespielt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes: Sie fragten gerade nach „Luft nach oben“. Im Endeffekt kennen wir ja einen relevanten Risikofaktor, der auch bei CAR-T-Zell-Therapie zum Tragen kommt: Das ist der Krankheitsstatus oder Leukämie-Burden direkt mit CAR-T-Zell-Therapie. Und wir wissen, dass die Patienten, die wenig haben oder vielleicht durch eine effektive Bridging-Therapie auf ein Niveau der Messbaren Resterkrankung zurückfallen, eine sehr gute Prognose haben, angesichts der man tatsächlich sagen kann: Das könnte eine Stand-alone-Therapie sein. – Aber das muss sicherlich noch weiter prospektiv untersucht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stelljes. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann stellt jetzt Frau Witt, GKV-SV, ihre Frage. Danach ist Frau Wenzel-Seifert, DKG, an der Reihe.

Frau Witt (GKV-SV): Vielen Dank. Ich habe noch einmal eine allgemeine Frage zum Sicherheitsprofil von CAR-T-Zell-Therapien. Da gab es Ende letzten Jahres die Meldung, dass die FDA eine Untersuchung hinsichtlich der Safety bzw. der Entwicklung neuer Malignitäten eingeleitet hat. Vielleicht kann uns der pharmazeutische Unternehmer etwas zum Hintergrund sagen, was die FDA dazu veranlasst hat oder was sich dahinter genau verbirgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer vom pU kann dazu etwas sagen?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Die Frage wird Frau Docter beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Docter.

Frau Dr. Docter (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank. – Ich möchte vorneweg sagen, dass die Sicherheit der Patienten natürlich für uns wirklich oberste Priorität hat. Ich möchte auch noch einmal erwähnen, was Frau Gartner-Freyer im Eingangsstatement gesagt hat: Seit der letzten Nutzenbewertung sind keine neuen, bisher nicht bekannten Sicherheitssignale aufgetreten – und das nach mehr als fünf Jahren Nachbeobachtungszeit und auch über alle Datenquellen, also die klinischen Studien, aber auch die Real-World-Analysen, die Spontanmeldungen für Safety-Ereignisse usw. hinweg.

Für die FDA-Untersuchung arbeiten wir natürlich eng mit der FDA zusammen und sind unbedingt daran interessiert, auch eine Aufklärung zu unterstützen, möchten aber auch ganz klar darauf hinweisen, dass bislang 10.000 Patienten in Studien oder im klinischen Setting mit Kymriah versorgt worden sind und bisher kein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapie mit CAR-T oder Tisagenlecleucel und den T-Zell-Malignomen identifiziert werden konnten und wir deswegen auch weiterhin von diesem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kymriah überzeugt sind. Die Therapie stellt daher aus unserer Sicht eine sichere Therapieoption dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Witt, haben Sie eine Nachfrage, oder nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Witt (GKV-SV): Ich weiß jetzt immer noch nicht, was der Auslöser war; aber ich lebe mit der Antwort. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Ich habe eine Frage zum Versorgungskontext. Wir haben beim Fachaustausch zu Brexucabtagen bei ALL für Erwachsene gelernt, dass sich die Kostenübernahme, die üblicherweise von den Kliniken beim Medizinischen Dienst beantragt wird, sehr stark an den Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien orientiert und nicht an dem etwas weiter gefassten zugelassenen Anwendungsgebiet. Und wir hätten gerne gewusst, ob das hier bei den Kindern und jungen Erwachsenen auch so ist. Das ist vielleicht auch wieder eine Frage, die eher die Pädiater beantworten könnten; aber vielleicht können Sie auch etwas dazu sagen. Wenn da Informationen vorliegen, wäre das sehr interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Können Sie, Herr Stelljes, oder Sie, Herr Wörmann, irgendetwas berichten, was Sie vielleicht von den Pädiatern gehört haben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch so, glaube ich. Wir haben schon 2019 eine feste Institution mit dem Medizinischen Dienst eingerichtet, die immer montags alle vier Wochen stattfindet und wo nur kritische CAR-T-Zell-Anträge besprochen werden. Da ging es ganz am Anfang darum, dass bestimmte Patienten zum Beispiel mit ZNS-Befall und Patienten mit Thrombozytopenie aus bestimmten Studien ausgeschlossen worden waren. Da hat es einen Konsensus dahin gehend gegeben, dass solche Fälle besprochen werden und diese Anträge regelhaft, wenn es Erfahrungen aus der Versorgung gibt, offensichtlich positiv beschieden werden. Das kann ich nicht in Zahlen belegen. Aber es gibt eine feste Institution mit dem Medizinischen Dienst, wo solche kritischen Fälle, die an der Grenze der Indikation bzw. der Indikationskriterien sind – das betrifft gerade das, was Sie angesprochen haben –, besprochen und in der Regel auch für beide Seiten zufriedenstellend gelöst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, okay?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Die Frage bezog sich eher nicht auf kritische Fälle, sondern ganz allgemein auf die Kostenübernahme. Es war ja bei den Erwachsenen mit ALL so, dass wir auch deswegen die Fallzahlen korrigieren mussten, weil offensichtlich viel weniger Patienten behandelt werden, als man aufgrund des Anwendungsgebietes, so wie es zugelassen ist, hätte annehmen können. Es war jetzt nur von Interesse, ob das hier bei Kindern und jungen Erwachsenen auch so ist. Aber wenn das jetzt keiner beantworten kann, dann ist es halt so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber ich meine, das müssten ja dann auch Fälle sein, die eigentlich in diesen kritischen Diskursen auf den Tisch des Hauses kommen. Wenn Sie sagen:

„Das Anwendungsgebiet ist weiter als die Studienpopulation, und der MD boxt die immer raus“, dann wären das ja eigentlich die Fälle, die alle vier Wochen in diesem Kreis bei Herrn Wörmann diskutiert werden müssten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber das war genau der Punkt, warum wir das eingerichtet haben. Es ging zum Beispiel darum, dass eben bestimmte – ich habe es gerade erwähnt – Laborparameter, Einschlusskriterien vorhanden sind. Wenn sich hinterher herausgestellt hat, dass sie nicht prognoserelevant, auch nicht nebenwirkungsrelevant sind, waren wir eigentlich ganz zufrieden, dass es diese Ebene der Diskussion gibt.

Aber Zahlen für die Pädiater habe ich dazu nicht. Ich höre aber auch keine Klagen, dass es im großen Stil nicht funktioniert. Aber das ist keine Zahl; das ist nur die Rückmeldung. Wenn etwas überhaupt nicht funktioniert, wissen wir es leider immer sofort. Wenn es gut funktioniert, wissen wir es in der Regel nicht. Jetzt mag ich positiv vom Letzteren ausgehen, aber es bleibt dabei, dass ich Ihnen keine Zahl dazu geben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bleiben auch im neuen Jahr dabei, dass wir grundsätzlich immer das Schlechtestmögliche unterstellen, Herr Wörmann. Damit sind wir in der Vergangenheit immer gut gefahren, und das ist dann scheinbar gut. Obwohl wir hier wichtige Indizien dafür haben, dass es vielleicht ganz gut ist. – Wir können es also nicht sagen, Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch diese Diskrepanz zwischen dem klinischen Vorgehen und Ihrem Vorgehen akzeptiere ich im Moment als solches.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor. Ich bin sehr erfreut darüber. Jetzt hat sich Herr Bilek vom FB-Med gemeldet.

Herr Bilek: Ich habe noch eine Frage zum rezidivfreien Überleben, denn da haben Sie uns ja viele Auswertungen nachgereicht. Und zwar würde uns interessieren, inwieweit sich oder ob sich überhaupt die Erhebungssystematik zwischen der primären, sekundären Nachbeobachtungszeit und dem abschließenden Long-Term-Follow-Up voneinander unterscheidet. Und dann hätte ich noch eine Frage dazu, wie der Zensierungsgrund „adäquate Erhebung nicht länger verfügbar“ operationalisiert ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Pisarenko oder Herr Dreiseidler? – Hallo?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Wir sind noch da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach, Sie sind noch am Überlegen.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Herr Dreiseidler bzw. Frau Pisarenko würden kurz darauf eingehen wollen. Aus unserer Sicht wäre es gut, wenn Sie die Frage wiederholen würden; denn es waren ja jetzt mehrere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zwei waren es ja. – Herr Bilek, bitte.

Herr Bilek: Sie haben ja quasi rezidivfreies Überleben in der Studie erhoben. Ein Baustein der Studie ist es ja, dass man zwischen primärer und sekundärer Nachbeobachtungszeit unterscheidet. Das haben Sie ja auch, wie Sie in der Stellungnahme geschrieben haben, mit den regulatorischen Behörden abgesprochen. Für uns wäre es wichtig, zu wissen, ob es dort Unterschiede in der Erhebungssystematik gibt, in der primären, in der sekundären Nachbeobachtungszeit in den Studien, und dann auch, wie sich das im abschließenden Long-Term-Follow-Up verändert gegenüber den vorherigen Studien oder ob es da überhaupt gar keine Unterschiede gibt.

Und dann haben Sie uns ja die Zensierungsgründe nachgereicht und die einzelnen Ergebnisse aufgelistet, also ob jetzt zum Beispiel ein Todesfall oder ein Rezidiv aufgetreten ist. Auch die Zensierungsereignisse haben Sie uns aufgelistet, was wir auch sehr gut finden. Wir würden

gerne wissen, wie der Zensierungsgrund „adäquate Erhebung nicht länger verfügbar“ operationalisiert ist bzw. was damit gemeint ist.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Vielen Dank für die Wiederholung und die Aufsplittung. – Frau Docter wird zunächst etwas dazu sagen.

Frau Dr. Docter (Novartis Pharma GmbH): Es fällt uns aktuell schwer, direkt nachzuvollziehen, insbesondere zum ersten Teil der Frage, wie sich die Erhebungssystematiken in den Phasen in dieser Definition genau unterschieden haben.

Zum zweiten Punkt. Da war in den Studien immer ein Punkt, eine Definition im Protokoll, dass man die Patienten eben nach dieser Einmaltherapie, wenn sie mehr als, ich glaube, 105 Tage keinen Kontakt mehr hatten, zensiert hat.

Herr Bilek: Kann es auch sein, dass das, wenn man jetzt aus der Ursprungsstudie, zum Beispiel aus der Studie ELIANA, in das Langzeit-Follow-Up übergegangen ist, dann auch ein Grund gewesen ist, warum man die in der ELIANA-Studie zum Beispiel zensiert hat?

Frau Pisarenko (Novartis Pharma GmbH): Für das Gesamtüberleben wurden die Patienten dann tatsächlich als Lost-to-Follow-Up zensiert, wenn sie nach 105 Tagen nicht mehr erreichbar waren. Das heißt, auch wenn sie in die Langzeitnachbeobachtung gegangen sind, wurden sie für das Gesamtüberleben als Lost-to-Follow-Up zensiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Bilek, okay? Nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Bilek: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gibt es noch eine Wortmeldung von Herrn Jantschak. – Bitte fassen Sie sich kurz. Wir sind schon über die Zeit.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Eine kurze Frage noch an die Vertreter der Fachgesellschaften bzw. Herrn Wörmann zum Stellenwert der MRD, also der Minimalen Resterkrankung, im Anwendungsgebiet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Herr Wörmann oder Herr Stelljes?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich direkt beantworten. Wir halten das für extrem wichtig. Wir sehen es ja bei anderen Erkrankungen auch, aber der wirkliche Türöffner für die Relevanz von MRD war die akute lymphatische Leukämie. Das haben wir auch mit Ihnen hier bei der Zulassung vom Blinatumomab diskutiert, wo wir zum allerersten Mal eine Indikation haben, in der das Präparat eingesetzt wurde aufgrund des Wiedernachweises von Minimaler Resterkrankung bei vorher negativen Patienten. Insofern ist es prognostisch und inzwischen auch therapiesteuernd bei diesen Patienten, ganz spezifisch bei der ALL. Für andere sehen wir ähnliche Daten, aber noch nicht so überzeugend wie bei der ALL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Sie sind zufrieden, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sind Sie. Alles klar. – Dann würde ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Dr. Gartner-Freyer?

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis Pharma GmbH): Ganz genau. – Vielen Dank für die Möglichkeit, noch einmal zusammenzufassen. Bei der pädiatrischen ALL handelt es sich um eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung. Unbehandelt führt sie innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten. Es konnte gezeigt werden: Tisagenlecleucel stellt eine sichere und wirksame potenziell kurative Therapie für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahren mit ALL in späten Therapielinien mit fataler Prognose dar.

Zudem konnte mit dem eingereichten adjustierten indirekten Vergleich eine Halbierung des Sterberisikos und damit ein erheblicher Vorteil gegenüber der Standardtherapie, Standard of Care, gezeigt werden. Die Therapie mit Tisagenlecleucel bietet eine Chance auf Heilung, die es für viele Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation vorher nicht gab.

Ich danke Ihnen sehr für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an die Vertreterinnen und Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens, die beiden Klinikern für das Beantworten der Fragen und natürlich auch an die Fragesteller. Wir werden das, was jetzt diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben.

Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen, sofern Sie uns verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:39 Uhr