

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Beratungsverfahrens:

Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der  
Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien  
gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL):

Tabelecleucel

Vom 16. Juni 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>3</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 136a Absatz 5 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut in seinen Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung und für zugelassene Krankenhäuser Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes (AMG) festlegen. Dabei kann der G-BA insbesondere Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festlegen, welche auch auf die Indikation oder auf bestimmte Arzneimittelgruppen bezogen werden können. Um eine sachgerechte Anwendung der ATMP im Sinne von § 4 Absatz 9 AMG zu sichern, können diese Anforderungen insbesondere die notwendige Qualifikation der Leistungserbringer, strukturelle Anforderungen und Anforderungen an sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung umfassen. Soweit erforderlich, erlässt der G-BA die notwendigen Durchführungsbestimmungen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Zulassungsverfahren für das ATMP Tabelecleucel mit dem Anwendungsgebiet „Behandlung von Epstein-Barr-Virus-positiven Posttransplantationslymphomen (EBV+ PTLD)“ ist am 25. November 2021 bei der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) gestartet ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-13-16-december-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-13-16-december-2021_en.pdf); [https://www.ema.europa.eu/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-april-2022\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-april-2022_en.xlsx)).

In den Beratungen über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der ATMP-QS-RL gemäß § 136a Absatz 5 SGB V wurde festgestellt, dass für den Erfolg der Anwendung des vorliegenden ATMP der korrekten Indikationsstellung unter Einbindung eines Referenzpathologen und von CT, PET-CT, und bioptischer Sicherung eine hohe Relevanz zukommt. Die Durchführung der Therapie bedarf eines Hämatologen, welcher über Expertise in der Transplantationsmedizin und insbesondere in der Therapie der verschiedenen Formen der Posttransplantationslymphome aufweist, unter Einbindung von Transplantationsmedizinern. Die Behandlung ist somit nur an Behandlungseinrichtungen mit entsprechender Expertise anzusiedeln.

Die AG ATMP QS des Unterausschusses Arzneimittel wird damit beauftragt einen entsprechenden Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie) zu erarbeiten und dem Unterausschuss vorzulegen.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG AMTP QS) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

An den Sitzungen der AG und des Unterausschusses wurden der Verband der privaten Krankenversicherung (PKV), die Bundesärztekammer (BÄK) sowie der Deutsche Pflegerat (DPR) gemäß §§ 136a Absatz 5 Satz 5 und 136 Absatz 3 SGB V beteiligt.

Innerhalb der AG ATMP QS am 31. März 2022 wurde ein Expertengespräch durchgeführt. In der AG ATMP QS am 28. April 2022 und im Unterausschuss Arzneimittel am 24. Mai 2022 wurde über die Erforderlichkeit von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung zu dem ATMP beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG ATMP QS	31. März 2022	Expertengespräch
AG ATMP QS	28. April 2022	Beratung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der ATMP-QS-RL gemäß § 136a Absatz 5 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2022	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anhang: Wortprotokoll des Expertengespräches

# Mündliche Anhörung

gemäß § 136a Absatz 5 SGB V Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tabelecleucel**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 31. März 2022  
von 11:00 Uhr bis 12:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Maschmeyer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Trappe

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Buch:** Diese Expertenanhörung findet zum ATMP Tabelecleucel in der Indikation der EBV-assoziierten posttransplantations-lymphomproliferativen Erkrankung – ein sehr griffiger Erkrankungsname –, abgekürzt PTLD, was ein bisschen entspannter ist, statt. Dazu wurden uns Experten seitens der AkdÄ und der AWMF benannt. Ich begrüße Herrn Maschmeyer seitens der AkdÄ sowie Frau Maecker-Kohlhoff, Herrn Trappe und Herrn Wörmann seitens AWMF und DGHO. Herzlich willkommen in der Sitzung und vielen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort zu diesem ATMP und vor allem zu diesem Erkrankungsgebiet stehen!

In der Arbeitsgruppe der Qualitätssichernden Maßnahmen für ATMPs ist unsere Hauptaufgabe, zu schauen, inwieweit Maßnahmen für ein ATMP angedacht sind, das demnächst zugelassen wird. Daher die Fragestellung, wie der Patientenablauf ist, welche klinischen Fachgruppen in den Ablauf einbezogen werden müssen, ob es Punkte gibt, die die Therapievorbereitung der Patienten und Patientinnen betreffen, oder die Nachsorge. Das sind die Themen, auf die wir unseren Fokus hauptsächlich legen. Sie haben von uns einen Fragebogen zugesandt bekommen; an dem soll sich das Gespräch grob orientieren, eine Art roter Faden. Sie können zu der Erkrankung generell ausführen. Dann können die Bänke, die in der AG dabei sind, ihre Fragen an Sie stellen. – Zunächst einmal Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es gibt in Deutschland zwei aktive Studiengruppen und Register, das eine von der Seite der Pädiatrie. Dafür ist Frau Professor Maecker-Kohlhoff verantwortlich, für das für Erwachsene Professor Trappe. Deshalb haben wir vonseiten der AWMF diese beiden benannt. Es wäre angemessen, wenn sie den Einstieg machen. Das wäre mein Vorschlag. Herr Maschmeyer hat sich in der vorherigen Anhörung schon eingeführt.

**Herr Buch:** Wer von Ihnen beiden möchte starten, Kinder oder Erwachsene?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Natürlich die Kinder. Sie stellen aber auch Fragen!

**Herr Buch:** Frau Maecker-Kohlhoff, dann dürfen Sie beginnen.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Ich nehme diesen Aufschlag an. Die PTLD ist eine Erkrankung, die aufgrund der Immunsuppression sowohl bei organtransplantierten als auch bei stammzelltransplantierten Patienten auftreten kann. Sie ist mindestens in einem Teil der Fälle mit der EBV-Infektion assoziiert, insbesondere nach Stammzelltransplantation und insbesondere früh nach Organtransplantation. Es gibt auch einen Teil EBV-negativer Erkrankungen; die würden wir für heute ausklammern, weil sie der Therapie mit den EBV-spezifischen T-Zellen nicht zur Verfügung stehen.

Ursache der PTLD-Entstehung ist zum einen die EBV-Infektion oder Reaktivierung, die dazu führt, dass B-Zellen transformiert werden und entsprechende proliferationsunterstützende Gene angeschaltet werden. Manchmal kommen Sekundär-hits dazu. Auf der anderen Seite ist es so, dass die EBV-spezifische Immunantwort nach Stammzelltransplantation überwiegend temporär reduziert ist, weil man erwartet, dass sich im Verlauf die Immunität wieder normalisiert; nach Organtransplantation ist durch die Immunsuppression die T-Zell-Immunität generell supprimiert.

Die Erkrankung äußert sich klinisch ähnlich wie De-novo-Lymphome, das heißt durch Lymphknotenschwellungen, es können klassische B-Symptome dabei sein, bei Transplantierten kann gehäuft ein Befall des Transplantatorgans und gastrointestinaler Befall dabei sein, es treten primär gastrointestinale Perforationen auf. Das ist ein Unterschied zu den De-novo-Lymphomen. Die Behandlung sieht so aus, dass man versucht, die Immunsuppression so weit wie möglich zu reduzieren und die Immunkompetenz wiederherzustellen. Das geht wegen GvHD oder auch Risiko der Organtransplantatabstoßung

nur bedingt. Dann wäre in der Regel die erste Therapie die Rituximab-Gabe oder die Gabe eines CD20-Antikörpers entweder monotherapeutisch oder in Verbindung mit einer niedrig dosierten Chemotherapie.

Zum Erkrankungsstaging gehört zwingend, dass man nach Möglichkeit eine Biopsie der Patienten erwirkt. Manche Patienten sind bei Erkrankungsbeginn so krank, dass das nicht gelingt. In der Regel sollte man das jedoch anstreben. Dann ist eine Bildgebung vonnöten. Bei den Kindern machen wir eine Knochenmarkspunktion und Lumbalpunktion, um den Befall festzustellen. Je nach Befallsmuster sollte man im Verlauf zum Therapieansprechen diese Untersuchungen wiederholen.

Vielleicht ist noch zu ergänzen, dass die EBV-Assoziation im Kindesalter etwas häufiger ist als bei den Erwachsenen. – Ralf, damit gebe ich an dich weiter.

**Herr Buch:** Vielen Dank für den Aufschlag. – Herr Trappe, bitte.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Vielen Dank. – Es ist eben schon angeklungen: EBV spielt bei dieser Erkrankung eine Rolle. Wichtig zu verstehen ist, dass wir von einer sehr seltenen Erkrankung reden. PTLD gibt es im Erwachsenenalter mit ungefähr 80 bis 100 Erstdiagnosen in Deutschland im Jahr. Bei Kindern ist das etwa ein Zehntel dessen. Das heißt, es ist insgesamt eine extrem seltene Erkrankung.

Das Zweite, was es schwierig macht, ist die ausgesprochene Heterogenität der Erkrankung. Das fängt damit an, dass pädiatrische PTLD und Erwachsenen-PTLD unterschiedlich häufig EBV-assoziiert sind und auch unterschiedlich früh oder spät nach der Transplantation auftreten. Beim pädiatrischen Setting sind es überwiegend EBV-assoziierte Erkrankungen, weil die Kinder meistens eine EBV-Primärinfektion durchmachen. Wenn sie transplantiert sind, bekommen sie mit einem gewissen Risiko ein PTLD. Bei Erwachsenen ist es anders. Alle Erwachsenen sind in ihrer Jugend EBV-infiziert worden. Das Virus ist persistent im Körper geblieben. Die Patienten werden transplantiert und haben ein gewisses Risiko, das EBV zu reaktivieren. Das heißt, die EBV-Assoziation bei Kindern ist ungefähr 90 Prozent bei den PTLDs, bei den Erwachsenen liegt sie knapp unter 50 Prozent.

Was sind das für EBV-Assoziationen? Es ist wichtig, zu schauen, dass man die Histologie gut macht. Wir haben in allen unseren Registern und Studien eine Referenzpathologie gefordert, von wenigen Pathologen in Deutschland, die das ordentlich beurteilen können. Die Abweichungsrate in der Diagnose, wenn es genau um den Subtyp des PTLD geht, ist relativ hoch. 20 Prozent Abweichung bei unterschiedlichen Pathologen haben uns veranlasst, zu sagen: Es müssen Referenzpathologen für Hämatopathologie sein, die diese Diagnose an der Histologie stellen und auch sagen: Es ist EBV-assoziiert, oder: Es ist nicht EBV-assoziiert.

Schauen wir uns den Zeitpunkt der 80 bis 100 Erstdiagnosen PTLD in Deutschland an. Ungefähr 40 Prozent dieser Diagnosen werden innerhalb des ersten Jahres nach der Organtransplantation gestellt. Ich hebe ab auf Organtransplantation – Herz, Leber, Lunge, Niere –, weil das viel häufiger ist als nach Knochenmarktransplantation, einfach weil wir viel mehr Organe transplantieren und weil die Immunsuppression nach Organtransplantation viel länger ist, als sie nach einer Knochenmarkstransplantation ist. Das heißt, die 80 bis 100 gelten als Inzidenz für Organtransplantierte. Nach Knochenmarktransplantation haben wir bei Erwachsenen mit 10 Erkrankungen in Deutschland pro Jahr zu rechnen, also auch extrem wenig. Nach Organtransplantation sind es 40 Prozent dieser 80 bis 100 Erkrankungen im ersten Jahr nach der Transplantation. Die anderen 60 Prozent verteilen sich auf viele Jahre, die dann folgen.

EBV-assoziiert sind in beiden Gruppen, den frühen und den späten PTLDs, ungefähr die Hälfte der Patienten im Erwachsenenalter. Das heißt, wir müssen in beiden Kollektiven schauen und müssen noch Jahre nach der Transplantation mit EBV-positiven PTLDs rechnen.

Was sind die EBV-positiven PTLDs im Erwachsenenalter für Erkrankungen? Das sind überwiegend diffus großzellige B-Zell-Lymphome. Es sind selten noch aggressivere Lymphome wie Burkitt-Lymphome. Es ist angeklungen: Im Kindesalter gibt es das Problem, dass der Magen-Darm-Trakt befallen ist. Das ist auch im Erwachsenenalter bei etwa 40 Prozent der Patienten so, es ist also häufig. Das führt oft zu Blutungskomplikationen aus dem Gastrointestinaltrakt. Es führt häufig unter Therapie zu Perforationen von Hohlorganen mit entsprechenden Problemen.

Das Zweite ist, dass nicht nur Lymphknoten befallen sind, sondern häufig auch andere Organsysteme. Das heißt, wir finden Rundherde in der Lunge, wir finden Herde in der Leber, wir finden im Prinzip PTLD in sehr vielen Organsystemen. Es gibt PTLD auch im zentralen Nervensystem, was für die Therapie noch einmal relevant ist, weil das regelhaft EBV-assoziierte PTLDs sind. Die EBV-Assoziation ist im zentralen Nervensystem sehr hoch.

Wenn es um das Aufspüren von Patienten geht, haben wir im Erwachsenenalter mit mehr Bandbreite zu rechnen als im Kindesalter. Wir müssen einen längeren Zeitraum überschauen, nicht nur das erste Jahr, sondern knapp ein Jahrzehnt nach Transplantation. Vom Staging her ist es so, dass wir regelhaft CT-Diagnostik einsetzen, häufig auch PET-CT-Diagnostik, was eine hohe Sensitivität für die Erkrankung hat, aber eben nicht sehr spezifisch ist. Deshalb ist die Notwendigkeit der bioptischen Sicherung entscheidend. Die Knochenmarkpunktion gehört dazu, die Bildgebung im zentralen Nervensystem gehört dazu, weil das therapeutisch relevant ist. Wir machen in der Regel auch im Erwachsenenalter eine Liquorpunktion bei den Patienten.

Bei der Therapie haben wir ein ähnliches Schema wie bei den Kindern. Wir fangen mit der Reduktion der Immunsuppression an. Dann sind wir bei dem nächsten, entscheidenden Punkt, was die Kompetenz der Behandler angeht. Das müssen nicht nur Hämatonkologen sein, die Chemotherapie applizieren können, sondern man braucht auch eine gewisse Erfahrung im Umgang mit Organtransplantierten: Wie steuert man Immunsuppression? Das heißt, man braucht eine gewisse Transplanterfahrung aus dem soliden Organtransplantkontext.

Man macht die Reduktion der Immunsuppression in einem Ausmaß, dass das Organ erhalten bleibt, der Patient therapiefähig bleibt. In der Regel geht es weiter mit einer Rituximab-Monotherapie. Die Ansprechraten sind ordentlich und liegen ungefähr bei 50 Prozent. Das heißt, die meisten Patienten bekommen eine Chemotherapie. Das ist wie bei diffus großzelligen Lymphomen eine sogenannte CHOP-basierte Chemotherapie.

In diesem Kontext tauchen Infektionen auf, und zwar sehr viele und sehr schwere. Ungefähr 10 Prozent der Infektionen enden mit dem Tod des Patienten. Das heißt, man braucht ein gutes Management, was Infektionserkrankungen bei den Organtransplantierten unter Chemotherapie angeht. Der Vorteil ist: Der Großteil der Patienten wird mit dieser Therapie geheilt, wenige rezidivieren, wenige sind refraktär. Die, die rezidivieren oder refraktär wären, sind die, die in dem Indikationsbereich von Tabelecleucel fallen würden. Das sind Patienten, die relativ schwer krank sind. Sie sind nicht nur organtransplantiert, sie sind nicht nur mit PTLD versehen, sie sind auch refraktär auf die Standardtherapie und haben meist relativ viel Lymphomlast, sind also ausgesprochen fragil.

Die Therapieoptionen sind dann relativ begrenzt. Die klassische Chemotherapie hat eine Letalität von 30 bis 40 Prozent, im Wesentlichen durch Infektionen bedingt. Sie hat eine gewisse Ansprechrate. Der Vorteil des Präparates besteht im Wesentlichen in einer deutlich besseren Verträglichkeit. Die Effektivität mag in der Größenordnung einer ordentlichen Rezidivchemotherapie liegen, aber die Verträglichkeit ist deutlich besser.

Das sind aus meiner Sicht die wichtigsten Dinge. Es geht um Kompetenz im Organ- und im Hämatologiekontext, also Transplantmedizin und Hämatonko, es geht um Seltenheit von

Erkrankungen, es geht um eine Erkrankung, die Infektionskomplikationen macht und Perforationsprobleme hervorruft.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die ausführliche Darstellung. Sie haben unsere Zielsetzung mit dem Stellenwert von Tabelecleucel, wo sich das einsortiert – das wäre meine nächste Frage gewesen –, beantwortet. – Nun hat sich Herr Maschmeyer gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Eine allgemeine Anmerkung dazu für diejenigen, die in der Materie nicht so drin sind. Es ist zwar eine Erkrankung, die durch ein Virus hervorgerufen wird, Epstein-Barr, aber es ist keine Infektion – man kann es nicht durch eine Infektionstherapie beseitigen –, sondern es ist eine Transformation der Zellen in einer aggressiven malignen Lymphomkrankung. – Das zum Verständnis.

Tabelecleucel ist bereits in Studien im Einsatz. Die publizierten Daten zeigen cum grano salis keine akuten Nebenwirkungen. Das heißt, die Anwendung dieses Produktes am Patienten ist nicht an irgendwelche intensivmedizinische Ausstattung wie zum Beispiel bei CAR-T-Zellen gekoppelt. Es ist bei der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Dezember vergangenen Jahres das erste Mal dargestellt worden, was bei dem Tabelecleucel in dieser ALLELE-Studie beobachtet wurde. Auch das ist bemerkenswert: Es ist eine große Studie, wo 34 organtransplantierte und 14 stammzelltransplantierte Patienten rekrutiert worden sind. Das zeigt, wie selten diese Indikation vorkommt. Das Ansprechen liegt bei 50 Prozent sowohl bei den Organtransplantierten als auch bei den Stammzelltransplantierten. Das Überleben liegt bisher bei etwa 60 Prozent bei den Organtransplantierten und bei knapp 70 Prozent bei den Stammzelltransplantierten. Die unerwünschten Nebenwirkungen, die in den Studien gezeigt worden sind, die in der Kongressdarstellung publiziert worden sind, sind allesamt als nicht Tabelecleucel-assoziiert deklariert worden. Das, was Herr Trappe dargestellt hat, ist außerordentlich wichtig: Man muss den Kontext dieser Patienten beherrschen. Man denkt, bei der Anwendung dieses Produktes – auch wenn es ein Fremdprodukt ist; es sind nicht die eigenen T-Zellen, sondern es sind cytotoxische T-Zellen von Spendern – muss man eine große Expertise in Organtransplantation oder Stammzelltransplantation haben. Das ist nicht so.

Es ist also eine sehr kleine Indikation, eine anständige Responserate und Überlebensrate. Die Anwendung vor Ort scheint ohne wesentliche Komplikationen zu sein. Was passieren kann, ist, dass bei Stammzelltransplantierten die Abstoßungsreaktion ein Stück angeschoben wird. Das liegt aber bei maximal 20 Prozent derjenigen, die dieses Produkt bislang bekommen haben. Man muss sich gut auskennen mit aggressiven Lymphomen, mit Transplantierten. Die Anwendung dieses Produktes selber ist ohne größere Risiken von akuten Nebenwirkungen. – Danke.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Frau Maecker-Kohlhoff.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Ich wollte zwei kleine Ergänzungen liefern. Zum einen gibt es eine sehr kleine Patientengruppe, die aufgrund ihrer Komorbidität zu krank ist, um Chemotherapie zu bekommen. Auch das wäre ein Indikationsgebiet, wo man das Tabelecleucel primär einsetzen könnte, vermutlich mit einer guten Verträglichkeit. – Der zweite Punkt ist mir entfallen; ich liefere ihn nach.

**Herr Buch:** Sehr gerne. Wir sitzen noch einen Moment hier. – Herr Trappe.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Ich würde gerne auf beide Punkte eingehen, einmal auf den von Frau Maecker-Kohlhoff, dann auf den von Herrn Maschmeyer. Ich fange mit Herrn Maschmeyer an. Es ist perfekt herausgestellt worden, das ist sicher der entscheidende Punkt: Das Präparat ist aus meiner Sicht gut verträglich und sicherlich besser verträglich als CAR-T-Zell-Präparationen. Es ist keine Schwierigkeit in der Anwendung des Präparates zu sehen. Die eigentliche Schwierigkeit, die ich sehe, ist die richtige Selektion der Patienten, wem man das

Präparat gibt. Es geht um ein Produkt, das wirksam ist. Die Wirksamkeit ist von der Definition her nicht ganz so einfach, wie wir es klassisch bei der Chemotherapie kennen. Da gibt es Ansprechraten, das korreliert mit dem Überleben. Das Ansprechen und das Überleben korreliert mit diesem Zellpräparat nicht ganz so eng. Das heißt, die Überlebensraten sind besser, als es die Ansprechraten suggerieren.

Das Zweite ist, dass Chemotherapie bei Patienten, die nicht ausreichend auf Rituximab ansprechen, hocheffektiv ist. Man muss es aber beherrschen. Natürlich gibt es immer Patienten, die man aufgrund von Komorbiditäten als nicht geeignet für Chemotherapie einstuft. Diese Komorbiditäten sind bei solchen Patienten grundsätzlich ausgeprägt. Sie haben einen Grund für ihre Herz-, Leber- oder Lungentransplantation gehabt. Dann haben sie das Organ. Dann haben sie die Immunsuppression. Sie haben viel Komorbidität. Man muss Chemotherapie gut beherrschen, damit man das einsetzen kann. Nur dann kann man sagen: Dieser Patient ist primär für etwas anderes besser geeignet. Man muss die Wirksamkeit der verschiedenen Optionen gut überschauen. Das braucht viel Erfahrung, und zwar Erfahrung mit PTL-D-Patienten, nicht mit irgendwelchen Lymphomen, sondern ganz spezifisch mit PTL-D-Patienten, auch Erfahrung mit verschiedenen Formen von PTL-Ds, nach Herz-, nach Leber-, nach Lungen-, nach Nierentransplantation, weil die alle unterschiedlich sind.

**Herr Buch:** Vielen Dank. Das würde die Erfahrung zur soliden Organtransplantation, die Sie vorhin angesprochen haben, unterstreichen. – Herr Rhode.

**Herr Dr. Rhode:** Ich habe zwei kurze Nachfragen. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist nicht die Sicherheit das Problem, sondern es ist die Indikationsstellung, wie es bei vielen anderen Produkten auch ist. Es ist dementsprechend wahrscheinlich erwartbar – das ist meine Frage –, dass es nur in wenigen Zentren angewendet wird. Denn man muss Erfahrung in Transplantation haben, gute Erfahrung in der Hämatologie und auch noch einen Histopathologen bereithalten, der darin Kenntnisse mitbringt. Das Zweite ist: Auch wenn das Produkt gut verträglich ist, welche Nebenwirkungen sind erwartbar? Welche Facharztgruppen muss die Klinik ansonsten bereithalten, um gegebenenfalls auf Komplikationen zu reagieren?

**Herr Buch:** Herr Trappe.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Kooperation ist wichtig. Es muss nicht alles in einem Zentrum sein, aber derjenige, der es macht, muss Hämatologe sein. Man muss aufpassen, dass die Therapie nicht von den Transplantateuren gemacht wird. Derjenige, der die Therapie macht, muss auch die alternativen Therapien beherrschen. Das heißt, er muss Chemotherapie bei komplexen Erkrankungen beherrschen. Das ist der Hämatologe. Er braucht zusätzlich eine gewisse Erfahrung aus der Transplantationsmedizin – idealerweise hat er irgendwann in diesem Fach gearbeitet –, oder er behandelt seit vielen Jahren Patienten mit PTL-D. Das ist das Entscheidende. Das heißt, die Einrichtung braucht jemanden, der ein erfahrener Hämatologe mit einer gewissen Berufserfahrung ist, der Erfahrung in der Behandlung von PTL-D hat, a), was Zeit angeht, und b), was Patientenvolumen angeht, also eine bestimmte Anzahl von Patienten mit PTL-D muss er pro Jahr behandelt haben. Dann hat er Kompetenz.

Was braucht er an zusätzlichen Facharztgruppen, die ihm zur Seite stehen? Für den Hämatopathologen geht es nicht um Schnellschnittdiagnostik. Es geht darum, eine gute Diagnose innerhalb einer vernünftigen Zeit zu haben. Wir reden über das Rezidiv. Das heißt, meistens gibt es sowieso schon die Diagnose aus dem Vorfeld, weil der Patient schon länger unter Behandlung steht. Das ist etwas, was man verschicken kann. Es darf zwei bis drei Wochen dauern; das ist nicht das Problem. Das heißt, der Pathologe kann extern sein, genauso wie der Transplantmediziner extern sein kann. Man braucht eine regelmäßige Verbindung mit jemandem. Man braucht seine betreuenden Fachdisziplinen. Man braucht vielleicht auch eine Konferenz, in der man den Patienten gemeinsam besprochen hat, so etwas Ähnliches wie eine Tumorkonferenz unter Einbeziehung der Organtransplantateure. Man braucht eine

gastroenterologische Klinik, die Perforationen beherrscht. Man braucht eine Intensivmedizin, die septische Komplikationen beherrscht. Es ist sicherlich gut, wenn man eine gewisse Erfahrung in der Anwendung von Zellprodukten hat. Auch das würde der Hämatologe bieten, wenn er eine gewisse Erfahrung in autologer Transplantation besitzt. Das ist das grobe Spektrum, was man realistischerweise braucht.

**Herr Buch:** Vielen Dank.

**Herr Dr. Rhode:** Vielleicht gestatten Sie mir eine kurze Nachfrage. Sie haben eben gesagt, dass er Erfahrung in der Behandlung der PTLD haben muss. Das ist eine sehr seltene Erkrankung. Über welche Größenordnung sprechen wir? Wo würden Sie den Schnitt für Erfahrung setzen?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Erfahrung ist, dass man das seit mehreren Jahren macht und vielleicht 15 Patienten in drei Jahren behandelt hat. Das ist etwas, was man realistischerweise schaffen kann, wenn man diese Patienten zugewiesen bekommt oder aus seinem eigenen Transplantzentrum rekrutiert.

(Herr Dr. Rhode: Vielen Dank!)

**Herr Buch:** Vielen Dank für die Einschätzung. – Ergänzend, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Fragen. Wie Sie vielleicht merken, kommen die Fragen nicht völlig unerwartet. Deswegen sind die Antworten nicht ganz unvorbereitet. In dem Muster, das wir am Anfang für die CAR-T-Zellen vorgeschlagen hatten, hatten wir damals drei Säulen hineingeschrieben: Man muss eine fachspezifische Kompetenz für die Auswahl der richtigen Patienten haben. Man braucht eine zelltherapeutische Kompetenz, um mit dem Produkt umgehen zu können. Bei den CAR-T-Zellen hatten wir als dritte Säule die intensivmedizinische Kompetenz genannt, weil es bei den ersten CAR-T-Zell-Produkten vor allem schwere neurologische Komplikationen gab. Ich glaube, mit drei Säulen liegen wir jetzt wieder richtig, aber die dritte Säule sieht bei diesem Präparat anders aus. Wir brauchen weiterhin die hohe fachspezifische Kompetenz. Das haben sowohl Herr Trappe als auch Frau Maecker-Kohlhoff schon gesagt. Wichtig ist, die richtigen Patienten auszusuchen, die dafür infrage kommen, aber auch die nicht auszusuchen, die andere Therapieoptionen haben und die mit anderen Therapien kurativ behandelt werden können. Deswegen würden wir nicht die Tür für ein gut verträgliches Präparat zu weit öffnen wollen, wenn es Alternativen gibt. Der zweite Punkt ist die zelltherapeutische Kompetenz. Man muss mit dem Präparat umgehen können. Es sind allogene T-Zellen. Das muss entsprechend gewährleistet sein.

Der dritte Punkt hier ist die Besonderheit, dass es eine fixe Kooperation mit den Organtransplantateuren geben muss, bei denen diese Krankheit sonst angesiedelt ist. Das macht es ein bisschen komplexer. In der Charité kommt die Mehrheit von den Kardiologen, weil viele Herztransplantationen durchgeführt werden. Es sind vor allem nierentransplantierte Personen oder stammzelltransplantierte Patienten. Die Organtransplantateure müssen vielleicht nicht vor Ort sein, aber es muss eine fixe Kooperation geben, dass zum Beispiel der Schutz des transplantierten Organs gesichert ist. Es geht auch um die Frage am Anfang: Wie weit darf man mit der Immunsuppression zurück, ohne das Organ zu gefährden? Das muss meiner Ansicht nach fixiert sein.

Das heißt, nach meinem Bild sind wir wieder bei drei Säulen, aber die dritte Säule sieht anders aus als bei den bisherigen CAR-T-Zell-Produkten.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Frau Maecker-Kohlhoff.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Ich würde Herrn Trappe und Herrn Wörmann gerne zustimmen. Ich habe einen Punkt zu den Nebenwirkungen, die vorhin angesprochen wurden. Bei größeren Tumoren darf man durchaus erwarten, dass es zu einem Tumorlysesyndrom kommt. Es wurde auch beschrieben, dass es teilweise zu einer lokalen Tumorschwellung

kommen kann, weil eine Art Entzündungsreaktion im Gewebe angestoßen wird. Das kann an kritischen Stellen intensivmedizinische Komplikationen haben, wenn man das im ZNS oder in der Nähe der Atemwege hat. Was mir in den bisherigen Studien etwas zu kurz kommt: Es ist beschrieben worden, dass es eine Induktion von HLA-Antikörpern gegen diese allogenen T-Zellen geben kann, die im weiteren Verlauf zum Beispiel bei organtransplantierten Patienten eine Organdysfunktion hervorrufen können oder eine nachfolgende Transplantation erschweren können. Das braucht man nicht in extenso zu diskutieren, aber das ist ein Punkt, der mir in der bisherigen Studiendiskussion ein bisschen zu kurz gekommen ist.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Trappe, Sie haben sich gemeldet. Gibt es eine Ergänzung zu diesem Punkt?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Ja, und zwar zum Punkt Erfahrung und „Wie dokumentiert man Erfahrung?“. Ich hatte eine Zahl genannt. Wichtig bei dieser seltenen Erkrankung ist, dass es Austausch gibt und dass sich die verschiedenen Akteure miteinander auseinandersetzen. Wir haben in der Richtlinie für die Anforderungen an die Qualität für die CAR-T-Zellen an vielen verschiedenen Stellen, dass über Dokumentation in entsprechenden Strukturen geredet wird und das als Voraussetzung gemacht wird, dass Teilnahme an Studien oder bei verschiedenen Studiengruppen angeregt wird. Ich denke, dass das hier sinnvoll ist, weil es noch viel seltener ist. Auch die Zahl der Verfahren pro Jahr wird weit unter den von CAR-T-Zellen liegen. Das heißt, wir reden hier von etwas, was vielleicht bei einem Zehntel des Volumens von CAR-T-Zell-Therapien liegt. Da ist Dokumentation extrem wichtig. Erfahrung kann man durch Teilnahme an Studien von geeigneten Studiengruppen und durch Dokumentation von Patienten in entsprechenden Registern dokumentieren.

**Herr Buch:** Danke. – Noch einmal Herr Maschmeyer.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ich darf vielleicht ergänzen. EBV-induzierte maligne Erkrankungen finden wir auch in anderen Bereichen, zum Beispiel Nasopharynxkarzinome, die bei uns selten sind, in anderen Ländern der Erde endemisch vorkommen, aber auch EBV-induzierte Erkrankungen wie Morbus Hodgkin. Das heißt, wenn ein solches Produkt gut wirksam ist und sicher in der Anwendung, wird es nach meiner Einschätzung nicht dabei bleiben, dass es bei PTLD-Fällen zum Einsatz kommt. In den anderen Bereichen haben wir einen hohen Medical Need, gerade bei den rezidierten Nasopharynxkarzinomen. Da sind EBV-spezifische cytotoxische T-Zellen seit 20 Jahren im Einsatz. Die werden aber individuell aus den T-Zellen der Patienten hergestellt und dann eingesetzt.

Ich will das hier nicht weiter diskutieren. Nur für diejenigen, die in die Zukunft denken, was dieses Produkt angeht: Es ist jetzt so, dass zu erwarten ist, dass das weit unter den CAR-T-Zellen liegen wird. Es ist völlig richtig, was Herr Trappe sagt. Aber wenn sich dieses Produkt stabilisiert, kann ich mir gut vorstellen, dass weitere Indikationen aus den genannten Gebieten in kurzer Zeit dazukommen.

**Herr Buch:** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine kurze Ergänzung. Die Kollegin Frau Maecker-Kohlhoff und der Kollege Herr Trappe sind erfreulich bescheiden. Sie haben es bisher versäumt, auf ihre eigenen Registeraktivitäten hinzuweisen, die eine sehr gute Voraussetzung für das sind, was wir in diesem Fall brauchen. Hier sind wir in einer begrüßenswert guten Situation. Vielleicht können Sie sie nötigen, ihre Bescheidenheit etwas abzulegen.

**Herr Buch:** Vielen Dank für das Lob an die Kollegen. – Frau Teupen, bitte, Ihre Frage.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage zu den Studiendaten. Wurden auch Kinder eingeschlossen? Eine zweite Frage: Ist das Nebenwirkungsprofil ähnlich wie bei den Erwachsenen? Eine weitere Frage. Ich hatte Herrn Trappe so verstanden, dass man

Intensivstationen, Gastroenterologie etc., auch für die Grunderkrankung braucht, nicht spezifisch für die Anwendung des neuen Produktes. Eine vierte Frage an Frau Maecker-Kohlhoff. Die Kinder werden sicherlich alle in Zentren – Kinderonkologie vor allem – behandelt. Dort ist die Kooperation mit Ärzten, die Erfahrung in der Organtransplantation haben, gegeben.

**Herr Buch:** Zunächst Frau Maecker-Kohlhoff.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Soweit ich weiß, sind in den Studien Kinder eingeschlossen worden. Die PTLDs sind im Kindesalter häufiger EBV-assoziiert als im Erwachsenenalter. Da liegt die Rate etwa bei 80 Prozent. Bei Kindern ist sie relativ häufiger, auch wenn die absolute Zahl niedriger liegt. Die Verträglichkeit ist bei Kindern und Erwachsenen gleich. Es ist richtig: Kinder werden in kinderonkologischen Zentren behandelt, nicht nur das, sondern es sind in der Regel kombinierte kinderonkologische und transplantationsmedizinische Zentren, in denen die T-Zell-Therapien durchgeführt werden.

Vielleicht darf ich aus meiner eigenen Erfahrung – Herr Wörmann hat es so nett gesagt – berichten, dass ich in der Vergangenheit als Studienleiterin oder Registerleiterin einbezogen worden bin, wenn es um Fragestellungen ging, wie man komplexe Patienten behandelt. Wir haben in der Kinderonkologie eine Kultur, dass der Rat der Studienleitung bei diesen seltenen Erkrankungen eingeholt wird und dass es ein entsprechendes Votum der Studienleitung gibt. Das wäre etwas, was man in den Anwendungsprozess regulär einbeziehen könnte.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Trappe, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Es ging einmal um die Frage Intensivmedizin und gastroenterologische Kompetenz auch bei der Grunderkrankung. Ja, das ist so. Es ist nicht spezifisch für die refraktäre Situation. Es ist aber so, dass wir in der Rituximab- und Chemotherapie-refraktären Situation die kränkeren Patienten haben. Das heißt, da ist das Lymphom fortgeschrittener und die Wahrscheinlichkeit, dass man diese Disziplinen braucht, höher als in der Primärsituation.

Die Frage, wer wo behandelt wird, lässt sich im Kontext von Erwachsenen so beantworten: Wir haben in den letzten 20 Jahren über unsere Studien und Registerstrukturen im PTLD-Register ungefähr 450 Patienten dokumentiert. Wer dokumentiert? Das sind universitäre Zentren, in denen Organtransplantationen durchgeführt werden; dort werden Patienten identifiziert. Es sind aber nicht nur universitäre Zentren, sondern es sind auch kommunale Krankenhäuser. Wer bringt wie viel ein? Das hängt sehr stark davon ab, welche Kollegen wo arbeiten. Das schwankt sehr stark über die Zeit. Es ist mitnichten so, dass die Toprekrutierer die Universitätskliniken sind. Das sind zum Teil kommunale Häuser.

Wie wird behandelt? Ich hatte schon gesagt: Es sind sehr heterogene Patienten, es ist eine stark heterogene Erkrankung. Deshalb haben wir in unseren PTLD-Register-Strukturen eine Beratung integriert. Das heißt, die Kollegen rufen in aller Regel an und stellen Patienten mit den Unterlagen vor und holen Therapieberatung relativ früh ein. Das ist bereits bei der Erstdiagnose so, bevor die Primärtherapie losgeht. Das ist noch viel mehr im Fall von seltenen Subentitäten so, ZNS-PTLD oder PTLD-Rezidive, über die wir heute im Wesentlichen sprechen. Das heißt, Beratung findet über die Studiengruppe in einem hohen Ausmaß statt. Die Behandlungsqualität kann man zumindest in den Studien durchaus ablesen. Man sieht, wo es gut läuft und wo es weniger gut läuft.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Als Nächster Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe einige Fragen, die sich angesammelt haben, und zwar noch einmal zur konkreten Anzahl der Patienten, um die es hier ungefähr geht. Herr Trappe, Sie sprachen von 80 bis 100 Patienten mit PTLD, davon ungefähr 50 Prozent, wie ich verstanden

habe, EBV-assoziiert. Von denen kann man mit den Standardtherapien, also Rituximab plus Chemotherapie oder auch nur Rituximab, ungefähr die Hälfte tatsächlich langfristig heilen. Also reden wir ungefähr über 20 Patienten pro Jahr.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Das ist im Großen und Ganzen richtig. Wenn Sie mit 100 Neu-diagnosen im Erwachsenenkontext rechnen, sind 50 EBV-assoziiert. Davon können 40 geheilt werden. Es blieben 10, die für diese Therapie grundsätzlich infrage kämen. Das ist das, womit ich rechne. Es gibt zusätzliche Patientengruppen wie primäre ZNS-PTLD, wo man die Therapie sinnhafterweise vielleicht sogar früher ansiedeln sollte. Aber ZNS-PTLDs, das sind nicht mehr als 5 im Jahr, die dazukommen würden. Sie haben 20 genannt, ich 10; 15 werden es wahrscheinlich sein.

(Herr Dr. Jantschak: Danke!)

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Aus dem pädiatrischen Setting kommen die Patienten dazu. Es sind ungefähr 10 Solide-Organ-Transplantierte. Ich denke schon, dass ein relevanter Anteil stammzelltransplantierten Patienten dazukommt. In der Stammzelltransplantation haben wir die Situation, dass wir zusätzlich Spenderzellen EBV-spezifisch ausreinigen und diese verabreichen können. Insofern gibt es tatsächlich eine Alternative. Aus dem pädiatrischen Setting – ich werde häufig bei den stammzelltransplantierten Patienten gefragt – kämen 5 bis 8 pro Jahr dazu, denke ich.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Jantschak, eine weitere Frage.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe Herrn Maschmeyer so verstanden, dass er denkt, dass Tabelecleucel auch bei anderen EBV-assoziierten Tumoren eingesetzt werden könnte. Laufen da Studien, oder geht es hier um eine Off-Label-Anwendung, die Sie thematisiert haben?

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Nein. Es geht nur darum, dass wir seit 20 Jahren versuchen, mit cytotoxischen T-Zellen gegen EBV-assoziierte Tumorerkrankungen zu arbeiten. Das sind aufwendige Präparate aus den T-Zellen der Patienten selbst. So etwas wird zum Beispiel in Hannover gemacht. Auch in anderen Gruppen, etwa in Italien, wird das gemacht. Ich habe das nur erwähnt, dass man, wenn man sagt: „Das Tabelecleucel hat eine ganz kleine Zielgruppe von Patienten“, im Hinterkopf wissen muss: Wenn sich diese Tür als begehbar erweist, dann würde ich erwarten, dass das in der Zukunft auch bei anderen EBV-assoziierten malignen Erkrankungen zum Einsatz kommt. Dass dazu im Moment Studien laufen, habe ich nicht recherchieren können. Ich habe alles angeschaut, was zu Tabelecleucel geschrieben steht, aber ich habe keine laufende Studie etwa zu Nasopharynxkarzinomen oder irgendwelchen EBV-assoziierten aggressiven Lymphomen gefunden. Ich würde nur erwarten, dass das kommt.

**Herr Buch:** Herr Trappe, dazu ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Es gibt in den verschiedenen Studien zu Tabelecleucel immer wieder einzelne Patienten, die im Rahmen eines Basket-Konzepts eingebracht wurden, die kein Lymphom hatten, sondern primär einen soliden EBV-assoziierte Tumor, insbesondere Nasopharynxkarzinompatienten oder auch ein Hodgkin-Patient. Das sind sehr wenige, es sind wenige Prozent für die jeweilige Erkrankungsentität. Das ist mehr ein Basket-Ansatz. Das ist nicht die saubere Zulassungsstudie.

Wenn ich mir die Daten anschau und wenn ich die eigene Erfahrung von den Lymphompatienten, die ich mit T-Zellen behandelt habe, und den Patienten mit einem soliden Tumor einfließen lasse, dann habe ich den Eindruck, dass es in den soliden Tumoren nicht so gut wirkt wie bei den PTLDs. Es gibt einen deutlichen Unterschied in der Effektivität.

Das Zweite geht in die Richtung: Wem gibt man es, wenn das Präparat verfügbar ist? Es ist immens entscheidend, dass diejenigen, die die Indikation stellen, die richtige

Patientenselektion durchführen. Das ist abhängig davon: Was hat man sonst an Kompetenz zur Verfügung, was kann man sonst machen, überschaut man wirklich das Feld? Die richtige Selektion ist wichtig, insbesondere wenn man es für etwas einsetzen will, was nicht PTLD heißt. Dann wird sie umso wichtiger.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Jantschak, die weiteren Fragen.

**Herr Dr. Jantschak:** Mit der Nicht-PTLD-Indikation – der Off-Label-Indikation – befassen wir uns aktuell nicht. – Eine Frage hat sich noch ergeben. Sie, Herr Trappe, haben dargestellt, dass, wenn nach einer Transplantation ein PTLD auftritt, es bei ungefähr der Hälfte der Patienten im ersten Jahr diagnostiziert wird und bei der anderen Gruppe so etwas über einen sehr langen Zeitraum auftreten kann. Jetzt haben wir die Patienten, die vorbehandelt sind. Die haben Rituximab mit oder ohne Chemotherapie bekommen. Das heißt, wenn ein Patient ein PTLD hat und behandelt wurde, wann tritt dann ein mögliches Rezidiv bei diesen Patienten auf? Sieht man relativ schnell, wer anspricht und profitiert? Bei diesen Patienten wird eine Anwendung von Tabelecleucel diskutiert. Oder ist das eher so zu sehen, dass sehr viele Patienten ansprechen und ein sehr langer Zeitraum bis zum Rezidiv vergeht?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Vielen Dank für diese Frage. Ich denke, sie ist ganz wichtig. – Es gibt zwei Situationen. Die eine Situation ist der therapierefraktäre Patient im Erwachsenenalter. Die Therapie ist gerade erst gegeben worden, das heißt, es ist Rituximab gegeben worden, dann wurde CHOP gegeben oder CHOP-ähnlich. Darauf spricht der Patient nicht an. Diese Situation ist eine Situation, die man sinnhafterweise mit dem Präparat Tabelecleucel behandeln kann und wo ich die Indikation sehe. Das ist ein Teil der Patienten, über die wir reden. Der andere Teil ist das klassische Rezidiv, das entsteht, nachdem der Patient erst einmal wieder gesund war. Das heißt, die Primärtherapie hat gewirkt, und er rezidiert. Jetzt kommen wir in eine Schwierigkeit, wo wir definieren müssen: Was ist noch Rezidiv, und was ist zweites unabhängiges PTLD? PTLD ist eine Erkrankung, die etwas mit Immunsuppression zu tun hat und mit Reaktivierung, EBV-getrieben, von Lymphomerkrankungen. Die Situation kann man auch verstehen als: PTLD bekommt jemand, der überimmunsupprimiert ist. Jemand, der einmal gezeigt hat, dass er überimmunsupprimiert war und entsprechend eine virale Triggerrate hat, der PTLD bekommen hat, hat ein hohes Risiko, irgendwann wieder PTLD zu bekommen. Das heißt, er kann ein Zweit-PTLD entwickeln. In unserer Studiengruppe haben wir geschaut: Wie behandeln wir solche Patienten, was ist unser interner Standard? Wir sagen: Wenn es drei Jahre nach der Erstdiagnose kommt, ist das eine Zweiterkrankung. Die kann man, wie die Primärtherapie damals war, wieder erfolgreich behandeln, und das funktioniert. Das heißt, die Rezidive drei Jahre nach Therapie kriegen genau das Gleiche. Sie kriegen wieder Rituximab, und sie kriegen wieder CHOP, und es gibt wieder eine hohe Heilungsrate. Das heißt, die Rezidive zwei, drei Jahre nach der Erkrankung sind nicht die Indikation für das Produkt. Da gibt es gute alternative Therapien, auch wenn die Zahl an Patienten, über die wir jetzt reden, überschaubar geworden ist, einfach weil es nicht viele sind. In dem Register gibt es diese Patienten. Meine Erfahrung ist: Das Wiederholen der Primärtherapie ist eine veritable Option.

Die primär Refraktären, die unter Chemotherapie keine Regression zeigen, wo die Erkrankung fortschreitet, das sind diejenigen, die dieses Präparat brauchen. Es gibt vielleicht ein graues Fenster irgendwo jenseits von sechs Monaten und noch vor zwei Jahren, wo man nicht so genau weiß, wo man steht. Ich behaupte, die Zahl der Patienten in diesem Zeitfenster wird man an einer Hand abzählen können.

**Herr Dr. Jantschak:** Das heißt im Umkehrschluss, dass ein großer Teil, bezogen auf die sehr kleine Gruppe, sich zum Zeitpunkt des Rezidivs oder der Refraktärität schon in den Händen von wirklichen Spezialisten befindet. Das PTLD wurde schon diagnostiziert, es wurde vorbehandelt. Das heißt letzten Endes, das mögliche Risiko einer Fehlversorgung ist eher als

gering einzuschätzen. Wir haben dann noch gehört, dass das Nebenwirkungspotenzial eher als überschaubar einzuschätzen ist. Könnten Sie dem so zustimmen?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Grundsätzlich schon. Die Patienten, die das sinnhaft bekommen sollten, sind gerade in einem Kontext in Behandlung, wo das beherrscht wird, wenn es perfekt gelaufen ist. Sie dürfen den Patienten nicht übersehen, der irgendwo behandelt wird, wo die Behandlung nicht so gut läuft und deshalb das Ergebnis nicht gut ist. Diese Patienten gibt es natürlich auch. Idealerweise ist der Patient, der die Zellen bekommen sollte, in einem Zentrum, das das beherrscht, und nicht woanders. Die Wirklichkeit weicht manchmal ab. Ich bekomme viele Patienten zugewiesen, wo es in der Primärtherapie drunter und drüber ging.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die Ausführungen. – Frau Boldt, bitte.

**Frau Dr. Boldt:** Da Herr Jantschak so viele Fragen gestellt hat, wollte ich gern von den Experten hören: Gibt es Teile der Behandlung, die im ambulanten Bereich stattfinden, stattfinden könnten, Vortherapien, Nachsorge?

**Herr Buch:** Ich sehe ein verhaltenes Nicken von Frau Maecker-Kohlhoff.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Die Vordiagnostik kann auf jeden Fall im ambulanten Bereich erfolgen, jedenfalls wenn der Patient gesund genug ist. Das ist die Voraussetzung. Manchmal sind die Patienten sehr krank. Prinzipiell würde ich empfehlen, die erste Zellgabe immer stationär zu verabreichen. Denn es gibt unvorhergesehene Nebenwirkungen. Da ist eine Überwachung für mindestens 24 Stunden erforderlich. Wenn die erste Zellgabe gut vertragen wurde – nach dem, was ich kenne, ist es eine Sequenz von drei Gaben, die verabreicht wird –, dann kann man schon überlegen, ob die zweite und dritte Gabe ambulant bzw. tagesklinisch erfolgen kann. Das ist eine Abwägungssituation. Die stationäre Versorgung ist ein Gate Keeper, um das in der Hand des Spezialisten zu behalten. Es gibt immer wieder Patienten, die sagen: Kann ich die Therapie nicht heimatnah machen? Ich glaube, das ist bei diesem Produkt, bei dieser seltenen Indikation gerade nicht wünschenswert. Das sollte schon, wie Herr Trappe ausgeführt hat, in der Hand von Spezialisten, die sich mit dem gesamten Umfeld auskennen, bleiben.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Maschmeyer.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ich denke, dass ein Großteil dieser Behandlung ambulant sein wird. Denn es gibt die Spezialambulanzen an den großen Zentren, wo die transplantierten Patienten sind. Wenn einer von denen eine solche Komplikation bekommt, wird er in der Regel nicht sofort aus dem Verkehr gezogen – um es salopp zu sagen. Ein Großteil des Managements wird ambulant und tagesklinisch stattfinden.

**Herr Buch:** Herr Trappe.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Ich würde sehr für einen stationären Kontext votieren. Meine Erfahrung ist: Es sind die refraktären Patienten, die gerade eine Chemotherapie hatten. Sie sind in hohem Maße infektgefährdet. Das lässt sich stationär deutlich besser kontrollieren. Ich finde es schwierig, diese Patienten ambulant zu führen. Ich würde das in der Tat auf den stationären Sektor begrenzen.

**Herr Buch:** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ausnahmsweise Widerspruch. Wenn es in der Studie am Tag 1, 8 und 15 gegeben wird – in der Zulassungsstudie sind bis zu neun Zyklen gegeben worden –, so ist das so, dass man stationär anfangen wird. Tumorlysesyndrom ist ein großes Thema. Über diese Patienten müssen wir unter uns noch einmal diskutieren, Herr Trappe. Ich denke, dass es eine Verlagerung in den ambulanten Bereich geben wird, auch weil man den Patienten näherkommen will, wenn sie es gut vertragen.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Da sind wir gar nicht so weit auseinander, Herr Wörmann. Das Einleiten der Therapie ist stationär erforderlich; der Anfang muss stationär sein. Wenn der Patient anspricht und die Lymphomlast deutlich heruntergegangen ist, dann ist es eher etwas Ambulantes. Da bin ich völlig bei Ihnen. Die Zahl der Patienten, die neun Zyklen bekommen haben, ist in der Tat klein gewesen. Die meisten bekommen tatsächlich nur ein, zwei oder drei Zyklen.

**Herr Buch:** Danke. – Frau Boldt, gibt es dazu eine Rückfrage?

**Frau Dr. Boldt:** Ja, und ich habe noch drei weitere Fragen. – Ich höre eher heraus, wenn Sie von ambulant sprechen: ambulant im Krankenhaus, also mit Anbindung an das Zentrum? – Ich sehe Ihr Nicken.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Ganz klar: ambulant in einer ambulanten oder teilstationären Einheit des Krankenhauses, das die Therapie begonnen hat. Ich denke, es darf kein Behandlerwechsel stattfinden.

**Frau Dr. Boldt:** Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zur Anzahl der Patienten bzw. der Zentren, die derzeit solche Therapien durchführen. Ich habe mitgezählt: 25 Patienten im Jahr, Erwachsene und Kinder, wenn ich es richtig verstanden habe. Das heißt, es werden nur wenige Kliniken derzeit solche Patienten behandeln. Können Sie das abschätzen?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Das hängt von der Verfügbarkeit der Präparate ab. Momentan ist es so, dass das Präparat nicht verfügbar ist. Das heißt, die Kompetenz in der Anwendung kommt entweder aus Teilnahme an der Studie oder Kooperation mit der Firma oder durch Produktion eigener Zellen, die grundsätzlich ähnlich wirken. Deshalb ist es momentan auf wenige Zentren, drei bis vier in Deutschland, beschränkt, die das tatsächlich machen. Mit denen kooperieren alle anderen. Wenn das Präparat frei verfügbar wird, ist die Anwendung an viel mehr Zentren möglich und auch sinnvoll. Denn die Frage ist: Wer hat die Patienten vorher behandelt, und wer hat wo die größere Kompetenz?

**Frau Dr. Boldt:** „Viel mehr Zentren“: Können Sie das konkretisieren? Was können Sie sich vorstellen? Es sind nur wenige Patienten, und man muss eine gewisse Erfahrung haben. Sie haben vorhin 15 Patienten in drei Jahren in dieser Indikation genannt. Was ist die Grundlage? Ist das eine Schätzung, oder gibt es dazu Daten?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Das ist letztlich eine Schätzung. Wenn wir 80 bis 100 Neudiagnosen PTLD im Jahr haben, stellt das die Kompetenz dar, die man jährlich haben kann. Da Erwachsene auch spät nach Transplantation diagnostiziert werden, werden Primärtherapien teilweise in niedergelassenen Praxen ambulant durchgeführt. Das darf man nicht ganz übersehen. Die Rituximab-Primärtherapie ist einfach. Das läuft zum Teil im niedergelassenen Bereich. Das ist nicht immer die beste Situation, aber so ist es eben. Die komplexeren Patienten, sobald Chemotherapie zum Einsatz kommt, gehen an Kliniken. In unserem Register sind die größten Rekrutierer nicht unbedingt die größten Unikliniken. Das ist einfach so.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Dazu hat sich Frau Maecker-Kohlhoff gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Wir stellen in Hannover die T-Zell-Produkte selber her und hatten das gerade ausgewertet. ... [Tonstörung] Es sind Patienten aus 21 Zentren gekommen, die die T-Zellen erhalten haben.

**Herr Buch:** Frau Maecker-Kohlhoff, Sie sind nur abgehackt zu verstehen. Habe ich richtig gehört, dass es ungefähr 21 Zentren sind?

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Ja, genau. Das sind insbesondere die KMTs, für die Stammzelltransplantation die Zentren, die alle in Zelltherapie erfahren sind und in der Regel überblicken, bei welchen Patienten dieses Zellprodukt zur Anwendung kommt. Das sind zum Teil Produkte, die vom Stammzellspender hergestellt werden. Insofern werden das nicht alles

Patienten sein, die das Tabelecleucel bekommen werden. Wie Herr Trappe es schon gesagt hat: Die Indikationsstellung ist das Entscheidende. Die Anwendung an sich kann später meiner Meinung nach in vielen Zentren erfolgen. Die Anwendung und das Monitoring über die Dokumentation sind das Entscheidende.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist so, wie Frau Maecker-Kohlhoff es gerade dargestellt hat. Am Anfang muss die Therapie in einem Zentrum erfolgen. Ich habe es eben schon erwähnt: Es ist Tag 1, 8 und 15. Im Median der bisherigen Studien sind die Patienten mit zwei Zyklen behandelt worden. Das wären sechs Gaben gewesen. Aber es gab eine Spannweite bis zu neun Gaben. Dann wären es Patienten, die über 20 Therapien bekommen würden. Da werden wir ein breites Netz spannen. Wenn die Patienten gut laufen, wenn sie gut mit dem Präparat zurechtkommen, das Tumorlysesyndrom nicht mehr dominierend ist, dann werden wir es weiter in die Breite geben und mehr Zentren mit einem ambulanten Setting involvieren, um es für die Patienten komfortabler zu machen, damit sie nicht jede Woche für die Infusion 200 km fahren müssen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Trappe.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Ich wollte meinen Vorschlag konkretisieren. Ich denke, das Präparat ist einfach zu beherrschen. Am Anfang sollte es stationär stattfinden. Es sollte deshalb in einem Krankenhaus geschehen, das Erfahrung in der Anwendung von Zellprodukten hat. Die Erfahrung kann niedrig sein. Es muss einfach Erfahrung im Umgang mit dem Produkt und in der Dokumentation von Zellprodukten vorhanden sein. Das kann jede Klinik, die autologe Transplantation mit einer gewissen Mindestmenge durchführt. Bei guter Verträglichkeit kann man das im Weiteren sicherlich in den ambulanten Bereich geben. Die Frage ist, ob wohnortnah oder nicht wohnortnah. Es sind hochspezielle Erkrankungen, hochspezielle Patienten. Sie sind organtransplantiert. Meine Erfahrung ist: Sie alle sind willig, durchaus zu reisen. Wie gesagt, neun Zyklen sind die absolute Ausnahme.

**Herr Buch:** Frau Boldt, ist noch etwas offengeblieben?

**Frau Dr. Boldt:** Vielen Dank. – ich habe mitgenommen: 21 Kliniken mit Zellerfahrung. Aber wir haben nicht mehr Patienten, 80 bis 100. Bei einer Erfahrung von 15 Patienten in drei Jahren lese ich eher 6 bis 10 heraus. – Ich habe noch eine Frage zur Indikation. Es wurde gesagt, sie ist schwierig zu stellen; das Krankheitsbild ist heterogen. Muss die Indikation trotz Einbindung von Referenzpathologen – wir sind bei den rezidierten Patienten – immer noch als schwierig beurteilt werden?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Die Indikation hängt immer davon ab, welche Alternativen man dem Patienten anbieten kann. Es hängt auch davon ab, wie man die Ansprechwahrscheinlichkeit einschätzt. Da hängt ganz viel an Erfahrung. Die 15 in drei Jahren, die ich genannt habe, bezogen sich auf die Erstdiagnose. Da geht es um PTLD-Erfahrung, nicht um PTLD-Rezidiv-Patienten.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Wörmann noch.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nicht dass die Diagnose nicht gestellt werden kann oder falsch gestellt wird. Das Handling ist komplex. Deswegen ist die Erfahrung notwendig. Aber mit der Referenzpathologie ist das eine gesicherte Diagnose.

(Frau Dr. Boldt: Das war meine Frage, ja!)

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Herr Trappe.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Zu dem Punkt „gesicherte Diagnose“. Es ist richtig, mit Referenzpathologie ist es eine gesicherte Diagnose. Was man nicht übersehen darf: Es gibt im

Stammzelltransplantationskontext, also Allo-/CAR-T-Patienten, die PTLD bekommen, so etwas wie wahrscheinliche PTLD, was festgemacht wird an EBV-Viruslast im peripheren Blut, wo man sagt: Man kann den Patienten nicht histologisch abklären. Es gibt ein gewisses Graufeld von Patienten, die aber primär mit Rituximab behandelt werden. Dann hält man sie für refraktär, weil es nicht wirkt. Ich denke, es ist wichtig, klar zu sagen: Der Referenzpathologe muss eingebunden gewesen sein. Den darf man nicht umgehen dürfen.

**Herr Buch:** Diese Unterstreichung nehmen wir gerne mit. – Frau Groß als Nächste.

**Frau Groß:** Ich wollte zu den Registern nachfragen. Wir haben gehört, dass es ein Register für PTLD gibt. Ist das ein gemeinsames Register für Kinder und Erwachsene? Vielleicht können Sie noch etwas zu den Registern erzählen.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Es gibt zwei Register; sie sind getrennt. Wir kennen uns gut und schätzen uns sehr und treffen uns häufig. Es sind aber tatsächlich zwei Register, weil Pädiatrie und Erwachsenenhämatologie zwei Fachdisziplinen sind. Die Registerstruktur für die Erwachsenen haben wir vor vielen Jahren aufgebaut, als wir mit prospektiven Phase-II-Studien bei PTLD in der Erstlinientherapie angefangen haben. Viele der Studienpatienten sind später in das Register überführt worden. Das Register war auch gedacht für seltene Subentitäten, Rezidive, ungewöhnliche Manifestationen, all die Patienten, die nicht in Studien hineinrekrutiert werden konnten, damit man Behandlungsqualität abbildet und Ideen entwickeln kann, wie man diese Patienten behandelt.

Das PTLD-Register unserer Studiengruppe ist initial fremdfinanziert worden, mit der üblichen Pharmafinanzierung, die es gab. Die ist vor gefühlt mehr als einem Jahrzehnt ausgelaufen. Es läuft jetzt auf einem Level Eigeninitiative weiter. Das funktioniert, weil es wenige Patienten sind. In 25 Jahren PTLD-Register sind 450 Patienten eingeschlossen worden – es ist eine überschaubare Zahl –, die konsequent nachbeobachtet sind.

Ich denke, dass die Dokumentationsqualität hoch ist. Wir fragen vieles zu den Manifestationen ab. Wir dokumentieren die verschiedenen Therapielinien. Wir gehen auf die Immunsuppression ein, wie sie sich verändert, zumindest im Kontext der Erstdiagnose. Wir können momentan auf diese Daten zurückgreifen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Frau Maecker-Kohlhoff.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Dem kann ich mich nur anschließen. Wir haben seit ziemlich genau 20 Jahren das Register für die pädiatrischen PTLDs. Inzwischen sind ungefähr 300 Patienten eingeschlossen. Pro Jahr kommen 12 bis 18 Patienten hinzu; es schwankt etwas. Ebenfalls dokumentiert werden verschiedene Faktoren bei Initialdiagnose sowie der Therapieverlauf. Im pädiatrischen Setting ist die Besonderheit, dass für die Zertifizierung nach dem OnkoZert die Meldung der Patienten in Registern oder Studien zu mindestens 90 Prozent Voraussetzung ist. Somit gehen wir davon aus, dass wir einen relativ großen Anteil der Patienten in unserem Register erfassen.

**Herr Buch:** Danke. – Frau Groß, gibt es von Ihrer Seite Rückfragen oder weitere Punkte?

**Frau Groß:** Nein, danke; das war sehr interessant.

**Herr Buch:** Vielen Dank. – Frau Brück.

**Frau Dr. Brück:** Herr Professor Trappe hat eben schon angesprochen, dass die Behandlung in Zentren mit entsprechender zelltherapeutischer Erfahrung fortgeführt werden kann. Er hat auf eine gewisse Erfahrung hingewiesen. Gibt es Zahlen, was man ungefähr an autologer Zelltherapie sehen wollen würde? Es wurde sehr auf die Diagnosestellung abgestellt. Vielleicht können Sie kurz darauf eingehen, ob in der Nachsorge etwas zu berücksichtigen ist. Hier geht es vermutlich auch um die parallele Führung mit den Transplantationsmedizinern.

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Kurz zur Zahl. Ich habe eine Vorstellung. Es ist sinnvoll, sich an dem zu orientieren, was für die DKG für die Zertifizierung von hämatologischen Zentren gefordert wird, nämlich 25 autologe Transplantationen. Das ist eine gute Orientierungsmarke. Es ist sicher nicht komplexer als eine autologe Transplantation, sondern eher als weniger komplex einzuordnen. Es geht darum, dass man Erfahrung mit der Anwendung von Zellprodukten hat. Da würde das reichen. Genauso ist es sicherlich sinnvoll, dass man da in Anlehnung an die Idee der hämatologischen Zentren Tumorkonferenzen etabliert hat, in denen die Indikationen besprochen werden. Da müssen vielleicht noch andere Leute teilnehmen, als das normalerweise in der Lymphomkonferenz der Fall ist. Bei uns haben wir einen Referenzpathologen eingebunden. Wir haben in aller Regel das Zentrum eingebunden, das den spezifischen Patienten transplantiert hat.

Zur Frage der Nachsorge. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten nicht gut laufen, ist trotz des Produktes, das eine Bereicherung der Optionen darstellt, leider relativ hoch, einfach weil wir uns ein ungünstig laufendes Patientenkollektiv anschauen. Das sind die, die nicht auf die Primärtherapie angesprochen haben. Das ist prognostisch einfach ungünstig. Die Ansprechwahrscheinlichkeit liegt bei 50 Prozent mit dem Zellprodukt. Das heißt, das Rezidivrisiko ist hoch. Diese Patienten müssen engmaschig nachgesorgt werden. Sie müssen alle drei Monate von jemandem gesehen werden, der sich mit der Erkrankung auskennt, und das sicherlich für einen Zeitraum von etwa zwei Jahren.

**Herr Buch:** Vielen Dank für die Einschätzung. – Herr Wörmann, ergänzend dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn wir das etwas konkreter machen würden, könnten wir uns gut vorstellen, dass bei diesen Patienten derjenige, der die Therapie initiiert, für die Nachsorge verantwortlich ist, damit die Dokumentation vernünftig stattfindet, auch wenn in einem Netzwerk die eine oder andere Infusion woanders gegeben werden könnte. Nach meinem Gefühl sollte die Nachsorge dort angebunden sein. – Das ist aber nicht vorher abgesprochen.

**Herr Buch:** Vielen Dank. Das würden wir mitdiskutieren. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich wollte ebenfalls die Nachsorge ansprechen. Vielleicht eine kleine Rückfrage dazu. Damit ist gemeint: ambulant am Zentrum angebunden?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Ja.

**Frau Dr. Holtkamp:** Eine kleine Rückfrage zu den Pathologen. Es gibt bei den Lymphomen ein ausgewiesenes Netzwerk an Referenzpathologen für die Lymphomdiagnostik. Sind das dieselben, oder sind das für die PTLDs andere? Meinten Sie mit „zuschalten“, dass sie virtuell zugeschaltet werden, oder müssen sie vor Ort sein?

**Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO):** Bei den Erwachsenen-PTLDs ist es so, dass die Gruppe der Referenzhämatopathologen Kompetenzen des malignen Lymphoms sind, die bekannten sechs. Wir machen Videokonferenzen.

(Frau Dr. Holtkamp: Okay, danke!)

**Herr Buch:** Danke. – Frau Maecker-Kohlhoff, ergänzend dazu.

**Frau Prof. Dr. Maecker-Kohlhoff (GPOH):** Bei den Kindern ist Professor Kreipe in Hannover der primäre Referenzpathologe. Ich weiß nicht, ob er bei den sechs dabei ist; ansonsten käme er dazu.

**Herr Buch:** Dann wären wir bei sieben. Vielen Dank dafür. – Dann haben wir den Stellenwert des Arzneimittels, den Patientenablauf mit Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge einigermaßen gut abgedeckt. Sind ansonsten noch Fragen seitens der Bänke offengeblieben? – Was wir heute besprochen haben, war ausführlich. Gibt es seitens der Kliniker und Experten

Punkte, die Sie uns mitgeben wollen, die Sie heute noch nicht adressieren konnten? – Das sehe ich derzeit auch nicht.

Dann bedanke ich mich sehr für die konstruktive eineinviertel Stunde und für die ausführlichen Antworten, die Sie uns gegeben haben. Vielen Dank und Ihnen noch einen schönen Tag!

Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 12:12 Uhr