

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Mai 2018
von 11:40 Uhr bis 12:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Glogger
Frau Dr. Wunderle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Dompé farmaceutici S.p.A.:**

Herr Bremen
Frau Kirchner-Culca
Herr Mantelli
Frau van Nooten

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Wilbertz
Frau Yates

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Kiadis Pharma N.V.:**

Frau Creemers
Herr Dr. Kuklan

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Herr Meier

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Eichel
Frau Dr. Steck

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Otsuka Pharma GmbH:**

Frau Dr. Claes
Frau Dr. Kühne

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT):**

Herr Prof. Dr. Gerbitz

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Dolmetscherin:

Frau Tiemann

Beginn der Anhörung: 11:40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zunächst einmal bitte ich um Entschuldigung für die halbstündige Verzögerung; aber die vorangegangene Anhörung zog sich etwas in die Länge, weil doch eine ganze Reihe von Fragen zu beantworten waren.

Wir befinden uns im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zum Wirkstoff allogene, genetisch modifizierte T-Zellen. Hier sind wir im Bereich eines Orphans und eines Arzneimittels neuer Therapierichtung. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16. April 2018, die Sie kennen und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Dompé farmaceutici Stellung genommen hat, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), außerdem Celgene GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Kiadis Pharma und Medac GmbH, des Weiteren MSD Sharp & Dohme GmbH, Otsuka Pharma GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber, weil wir wieder Wortprotokoll führen, Ihre Anwesenheit eben auch für das Protokoll abfragen. Für Dompé farmaceutici müsste Herr Mantelli da sein – ihn sehe ich, jawohl –, dann Frau Kirchner-Culca – ja –, Herr Bremen und Frau van Nooten – jawohl. Als Dolmetscherin müsste Frau Tiemann da sein – jawohl. Dann gehe ich einfach bei den Fachgesellschaften weiter: Herr Wörmann für die DGHO ist immer noch da, Herr Professor Dr. Gerbitz für die DAG-KBT – jawohl –, für Celgene Frau Glogger sowie Frau Dr. Wunderle – ja –, für Janssen Frau Wilbertz und Frau Yates – ja –, für Kiadis Frau Creemers und Herr Dr. Kuklan – ja –, für Medac Herr Erdmann und Herr Meier – ja –, dann Frau Dr. Eichel sowie Frau Dr. Steck für MSD – ja –, Frau Dr. Claes und Frau Dr. Kühne für Otsuka – ja – sowie Herr Rasch für den vfa; er ist immer noch da. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Niemand.

Weitere einleitende Bemerkungen: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte immer Namen und entsendendes Unternehmen nennen und Mikrofon benutzen. Wir werden zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen.

Für mich wäre wichtig, dass wir uns im späteren Verlauf darüber unterhalten, wie der klinische Stellenwert dieser Behandlungsoption vor dem Hintergrund des neuartigen Therapieprinzips und der zugleich nur limitiert vorhandenen Sicherheitsdaten, die man selbstverständlich berücksichtigen muss – das ist ganz klar –, und in Relation zu möglichen Alternativen wie zum Beispiel der haloidentischen Stammzelltransplantation mit T-Zelldepletion ist und wie man hier eine Einordnung vornehmen kann: Gibt es einen substanziellen therapeutischen Bedarf für diese Option? Das ist eigentlich immer die spannende Frage, die wir bei den ATMPs häufiger haben. Aber das müssen wir später erörtern.

Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer möchte die Einführung übernehmen? – Das machen Sie, Herr Bremen? – Bitte.

Herr Bremen (Dompé): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst einmal vielen Dank dafür, dass Sie uns heute die Möglichkeit geben, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung unsere Sichtweise auf den Nutzen des Produktes Zalmoxis darzustellen.

Ich möchte trotzdem die Gelegenheit nutzen, erst einmal ein paar einleitende Worte zu unserem Unternehmen, zu Dompé farmaceutici Deutschland, zu erwähnen. Wir sind ein italienisches Familienun-

ternehmen mit 60-jähriger Tradition. Unsere Wurzeln liegen eher im Bereich der Primary Care. Aber seit zehn Jahren sind wir im Bereich der Biotechnologie in den seltenen Erkrankungen unterwegs. Wir waren ja im März mit unserem Produkt Oxervate für die neurotrophe Keratitis schon einmal hier. Das heißt, unser Fokus liegt jetzt auch im Bereich der seltenen Erkrankungen.

Wir haben im August letzten Jahres von dem italienischen Start-up-Unternehmen MolMed das Produkt Zalmoxis, also allogene, gentechnisch modifizierte Stammzellen, übernommen. Kurz darauf haben wir die Dompé Deutschland mit dem Ziel gegründet, auch dieses Produkt hier zu vermarkten. – Das wären ein paar einleitende Worte zu unserem Unternehmen. Wie gesagt, wir sind überhaupt erst seit 1. September hier in Deutschland am Start.

Ich möchte auch die Gelegenheit nutzen, mein Team vorzustellen; wir machen das von links nach rechts. Zu meiner Linken sitzt Frau Kirchner, unsere Market-Access-Managerin für Deutschland, zu meiner Rechten sitzt Herr Mantelli, unser Medical Director, gefolgt von Frau van Nooten, unserer Head of Global Market Access. Zuletzt zu meiner Wenigkeit: Mein Name ist Dirk Bremen; ich bin der Generalbevollmächtigte der Dompé farmaceutici in Deutschland und damit auch Geschäftsführer der Dompé Deutschland GmbH. Für die weitere inhaltliche Einleitung übergebe ich das Wort an meine Kollegin Frau Kirchner.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kirchner bitte.

Frau Kirchner-Culca (Dompé): Herzlichen Dank auch von meiner Seite. Ich beginne mit einigen einleitenden Worten zur haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen stellt eine haploidentische hämatopoetische Stammzelltransplantation, das heißt die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen von einem HLA-teilkompatiblen Verwandten des Patienten, die letzte therapeutische Möglichkeit dar. Dazu ist grundsätzlich zu sagen: Im Vergleich mit einer HLA-identischen Stammzelltransplantation ist die Sterblichkeit bei einer HLA-teilkompatiblen haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation deutlich erhöht. Die Hauptursachen liegen in dem Mangel einer inadäquaten Immunrekonstitution, die sich zu einem erhöhten Infektionsrisiko und einer vergrößerten Inzidenz der Graft-versus-Host-Reaktionen manifestieren kann.

Die Graft-versus-Host-Reaktion ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die weiterhin für die meisten Fälle der Nicht-Rückfall-Mortalität nach haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation verantwortlich ist. Die Graft-versus-Host-Reaktion tritt in akuter oder in chronischer Form auf. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Graft-versus-Host-Reaktion ist primär abhängig vom Ausmaß der HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger sowie der Anzahl der verabreichten Zellymphozyten im Transplant.

Vor allem eine ausgeprägte chronische Graft-versus-Host-Reaktion ist sehr schwer behandelbar, hat massive Auswirkungen auf die Lebensqualität von transplantierten Patientinnen und Patienten und ist mit einem erhöhten Risiko von tödlichen Komplikationen verbunden. Meistens sind Patientinnen und Patienten mit Graft-versus-Host-Reaktion bedeckt mit Blasenbildungen, vergleichbar mit schweren Verbrennungen, gezeichnet von einer Desquamation der Haut im Gesicht und am Körper bis zum vollständigen Untergang des Epithels, sie leiden an Schmerzen und zeigen eine eingeschränkte Bewegung und Sehkraft, zum Beispiel aufgrund von Ulcus-Bildungen oder Keratokonjunktivitis sicca im Auge. Meistens weisen diese Patienten Organschäden auf, zum Beispiel an der Leber, die bis zum Organversagen führen können. Dies ist eine erschreckende Erfahrung für Patientinnen und Patienten sowie für Ärzte, bleibt in einigen Fällen auch nach Anwendung zahlreicher Behandlungsalternativen ohne Therapieerfolg und kann demzufolge zum Tod der Patientin bzw. des Patienten führen. Histo-

risch haben diese Folgen, das heißt Infektionen und Graft-versus-Host-Reaktionen, den Einsatz haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantationen bei denjenigen Patientinnen und Patienten, für die ein kompatibler Spender nicht innerhalb geeigneter Zeit identifiziert werden konnte, eingeschränkt.

Nun möchte ich einige Worte zu den Therapieansätzen verlieren. Zurzeit konzentriert sich in Kombination mit einer haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation die Behandlung aus Ansätzen aus zwei Verfahren, erstens T-Zell-Depletion und zweitens T-Zell-Repletion mit zusätzlichen Maßnahmen zur Verringerung des Graft-versus-Host-Reaktionsrisikos. Allerdings können diese Maßnahmen zur verzögerten Immunrekonstitution und zu einer Verringerung der erwünschten Graft-versus-Leukämie-Effekte führen. Deswegen sollte, wann immer eine Beurteilung der haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation stattfindet, der Immunrekonstitution eine entsprechende Relevanz eingeräumt werden. Demzufolge ist eine entsprechende beschleunigte Immunrekonstitution und die darauf folgende akute und chronische Graft-versus-Host-Reaktion das wichtigste Behandlungsziel bei der haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Die neue Therapie mit Zalmoxis, allogenen, gentechnisch modifizierten T-Zellen, soll diese Behandlungslücke schließen.

Zalmoxis ist als Einzelmittel für neuartige Therapien die erste somatische Zelltherapie, die als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten und höherem Risiko zugelassen ist. Die Einzigartigkeit von Zalmoxis liegt in seiner Fähigkeit, eine adäquate und beschleunigte Immunrekonstitution nach haploidentischer Stammzelltransplantation hervorzurufen und gleichzeitig eine optimale Kontrolle der eventuellen Graft-versus-Host-Reaktionen zu ermöglichen. Vor diesem Hintergrund bietet Zalmoxis erstmalig einen einheitlichen Behandlungsansatz, der unterschiedlichen therapeutischen Bedarf der Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten adressiert. Die klinischen Zulassungsstudien Phase I bzw. Phase II, TK007, die laufende Phase-III-Studie TK008 sowie der historische Vergleich mit den Patientinnen und Patienten im EBMT-Register bestätigen die klinische Wirksamkeit von Zalmoxis.

Folgendes lässt sich zusammenfassen: Nach einem Jahr lebten 40 bzw. 29 Prozent der in TK007 bzw. TK008 mit Zalmoxis behandelten Patienten. 73 dieser Patienten erreichten eine Immunrekonstitution, die grundsätzlich mit einem erhöhten Gesamtüberleben und einer reduzierten Nicht-Rückfall-Mortalität assoziiert wird. Sowohl die akute als auch die chronische Graft-versus-Host-Reaktion konnte bei allen in TK007 und TK008 mit Zalmoxis behandelten Patienten kontrolliert ausgeschaltet werden. Es kam zu keinen durch Graft-versus-Host-Reaktion bedingten Todesfällen oder langfristigen Komplikationen bei den in diesen zwei Studien behandelten Patienten. Bei Auftreten einer Graft-versus-Host-Reaktion wurde durch die Gabe von Ganciclovir oder Valganciclovir das pharmazeutische Wirkprinzip von Zalmoxis in diesen klinischen Studien bestätigt.

Trotz daten- und methodenspezifischer Unsicherheit eines indirekten Vergleichs weist die Zalmoxis-Behandlung in dem EBMT-historischen Vergleich einen deutlichen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben, auf die Nicht-Rückfall-Mortalität und auf das Auftreten einer Graft-versus-Host-Reaktion bei diesen Patientinnen und Patienten auf. Diese Daten stellen die bestverfügbare Evidenz dar, die aus der Aussage von der Wirksamkeit von Zalmoxis gegenüber einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation abgeleitet werden können.

Zusammenfassend halte ich noch einmal fest: Zalmoxis ist ein einheitlicher Behandlungsansatz, der den unterschiedlichen therapeutischen Bedarf für Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten adressiert. Zalmoxis zielt darauf, das Überleben der Patienten durch Beschleunigung der Immunrekonstitution und Reduktion der nicht rückfallbedingten Mortalität zu verbessern sowie die akute und chronische Graft-versus-Host-Reaktion zu kontrollieren und auszuschalten.

In Abwesenheit einer ausreichenden Anzahl HLA-identischer Spender und angesichts einer wachsenden Bedeutung der haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation trägt Zalmoxis in einem erheblichen Maß zur Deckung dieser therapeutischen Lücken im Bedarf bei der Begleitung der haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei diesen Patientinnen und Patienten bei. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Die erste Frage, die man kurz beantworten kann: Wann ist die 008er fertig? Wir hatten ja Daten, die jetzt herausgezogen wurden. Dann stelle ich noch einmal die eingangs schon erwähnte Frage an die Kliniker: Wie sieht es mit dem klinischen Stellenwert vor dem Hintergrund des neuartigen Therapieprinzips aus? Fragen ergeben sich hinsichtlich der nur limitierten Sicherheitsdaten und in Relation zu möglichen Alternativen der haploidentischen Stammzelltransplantation mit T-Zelldepletion: Gibt es einen substantiellen therapeutischen Bedarf? Zunächst einmal die Fragen an den pU: Wann rechnen Sie mit den abschließenden Daten zu dieser 008er-Studie?

Herr Bremen (Dompé): Ich gebe die Frage einmal an unseren Kliniker weiter.

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

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin):** In der Studie TK008 sind zurzeit nur 50 Prozent der benötigten Patienten eingeschlossen; MolMed, das durchführende Unternehmen, rechnet mit dem Abschluss im Jahr 2021.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht Folgendes noch einmal zur Einleitung: Wir bewirken bei einer allogenen Stammzelltransplantation zwei Effekte. Der eine Effekt ist, dass die Patienten neues Knochenmark bekommen, also neue hämatopoetische Stammzellen. Die Patienten haben in der Regel hämatologische Erkrankungen, haben eine ganz aggressive Therapie, bei ihnen sind alle normalen Zellen abgetötet, und deswegen brauchen sie das fremde Knochenmark, um eine normale Blutbildung zu haben.

Der zweite große Effekt ist, dass sie ein neues Immunsystem brauchen. Dieses Immunsystem ist notwendig, natürlich, um mit Infekten fertigzuwerden, hat aber den negativen Effekt, dass es diesen Graft-versus-Host-Effekt auslösen kann. Wir wissen aber, dass dann, wenn wir ihn komplett abschalteten, wir auch eine schlechtere Antitumoraktivität hätten. Das, was wir vorher mit diesen aggressiven Therapien machen, killt nur einen Teil der malignen Zellen. Wir brauchen das fremde Immunsystem, um langfristig einen guten Effekt zu haben. Je mehr wir also sozusagen das fremde Immunsystem abschalten, umso höher ist das Risiko für Rückfälle. Patienten, die keinerlei Abstoßung haben, haben ein hohes Rückfallrisiko. Das heißt, wir haben einen dualen Effekt mit diesem Immunsystem: Erwünscht ist der Antileukämie-, der Antilymphomeffekt, und negativ ist, dass wir diesen Graft-versus-Host-Effekt haben.

Alles das wissen wir seit über 40 Jahren. Das Konzept, das hier diskutiert wird, kennen wir seit 20 Jahren. Das Suizidgen wurde erstmals schon 1995, 1996, 1997 publiziert, auch aus der Gruppe aus Mailand. Insofern hat es lang gebraucht, es jetzt in die Klinik hineinzubringen, um eine Zulassung zu bekommen. Das Konzept selbst ist als solches nicht neu.

Deswegen kann ich jetzt überleiten: Natürlich haben die Transplanteure sich nicht über Jahrzehnte angeguckt, dass die Graft-versus-Host-Reaktion die Patienten umgebracht hat; vielmehr haben sie

eine ganze Reihe von alternativen Strategien entwickelt, gerade bei Patienten mit hohem Abstoßungsrisiko trotzdem erfolgreich zu transplantieren. Der Vorschlag wäre, dass wir vielleicht noch einmal kurz die haploidentische Transplantation und dann die Strategien vorstellen, die wir jetzt insgesamt haben, um damit fertigzuwerden. Professor Gerbitz leitet die Allogene Stammzelltransplantation, die Transplantationseinheit an der Charité; das ist eine der größten in Deutschland. Ich denke, das ist angemessen.

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

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Im Moment ist es eine komplexe Gemengelage. Wir haben in Deutschland die Situation, dass wir bei etwa 70 Prozent der Patienten einen voll passenden, also HLA-Ident-Spender finden, und dann bleiben 30 Prozent übrig, die wir irgendwie anders bedienen müssen.

Nun war es in der Vergangenheit so, etwa bis zum Jahre 2008/2009, dass wir alternative Ansätze mit zum Teil misgemaßten Spendern benutzt haben. Dann kam es zu einer sehr bemerkenswerten Publikation aus Baltimore, worin ein neues Konzept für die Haplotransplantation vorgestellt wurde, wobei das Ziel ist – ich versuche es ganz kurz zu erklären –, die T-Zellen, die ja Graft-versus-Host-Erkrankungen verursachen, mit einem Chemotherapiemanöver nach der Transplantation auszuschalten. Das ist das sogenannte post-transplante Endoxan oder Cyclophosphamid.

Diese Strategie ist extrem erfolgreich; sie ist von der Durchführung her absolut simpel, sodass wir jetzt seit etwa 2010 einen Boom in der Haplotransplantation erleben, was letztlich in der Vergangenheit nur wenigen Zentren vorbehalten war, die spezielle Ideen dazu hatten. Jetzt kann das – ich sage es einmal salopp – jeder, der transplantieren kann.

Das führt dazu, dass wir im Moment, im Jahr 2018, die Situation haben, dass Vergleichsstudien laufen, 10/10, also vollidentischer Spender versus halbpasender Spender, Haplospender, dass sie weltweit an verschiedenen Zentren durchgeführt werden und dass hinsichtlich dieser Studien jetzt die ersten Daten publiziert werden, wonach diese beiden Verfahren gleichwertig sind. Prospektiv ist da noch nichts richtig gut untersucht – da laufen einige Sachen –, aber diese Verfahren können gleichwertig werden. Das heißt, wir sehen auch in Deutschland mittlerweile einen Boom an Haplotransplantationen.

Um jetzt auf das Problem zu kommen: Das Problem Graft-versus-Host-Erkrankung und T-Zellgabe nach einer haploidentischen Stammzelltransplantation ist etwas, wovon wir in der Klinik und in der Behandlung große Angst haben, weil es ein HLA Mismatch auf ein Allogene-Loci bedeutet, der zu schwersten Graft-versus-Host-Erkrankungen führen kann. Gleichzeitig behandeln wir immer ältere Patienten mit immer aggressiveren Leukämien. Das heißt, wir brauchen ein Verfahren, mit dem wir immunologische Kontrolle dieser Leukämien erreichen. Insofern ist das jetzt hier diskutierte Produkt für uns aus der Anwendungsseite durchaus ein sehr interessantes. Von der Anzahl und von der Verwendung her ist eigentlich noch nicht so richtig absehbar, wie viel wir da brauchen. Aber die Sicherheit, die uns dieses Produkt in der Anwendung sozusagen garantiert, ist etwas, was man meines Erachtens im Hinterkopf behalten sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gerbitz. – Frau Wenzel-Seifert bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dazu habe ich gleich noch eine Rückfrage. Dieses Verfahren der genmanipulierten T-Zellen ist insbesondere für ältere Patienten im Vergleich zu der John-Hopkins-Methode mit dem Cyclophosphamid vom Interesse. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Nein, so kann man es nicht sagen. Das, was am Hopkins gelaufen ist, ist sozusagen ein Zusatz. Mit der Methode, die in Baltimore entwickelt wurde, depletieren Sie letztlich die alloreaktiven T-Zellen, und die fehlen Ihnen dann ja eigentlich wieder, um die Leukämie zu kontrollieren. Insofern suchen wir nach Strategien, um dahinten etwas draufzupacken, und dafür ist ein solches Produkt durchaus sehr interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Aber augenblicklich läuft das jetzt noch ohne die Cyclophosphamid-Behandlung? Die ist ja nicht mit drin. Das sind jetzt noch getrennte Protokolle.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Nein, nein, wir machen Cyclophosphamid post-transplant – das machen wir regelmäßig –, aber haben dann nichts mehr hinten nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt zwei Überlegungen. Die eine ist: Wir machen jetzt das normale, dieses Baltimore-Protokoll, und brauchen dann zum Beispiel noch T-Zellen, diese Donor-Lymphozyten, später, wissen aber, dass die schon ein GvHD-Problem haben. Dann wäre es attraktiv, T-Zellen zu geben, die man wieder abschalten kann, falls sie sich „daneben benehmen“, etwas vereinfacht gesagt.

Der andere Aspekt ist, dass das offen ist. Deswegen stehen wir auch völlig hinter der randomisierten Studie, denn den langfristigen Stellenwert können wir heute nicht festlegen. Wir brauchen das Ergebnis, aber wir halten es nicht für unethisch, die randomisierte Studie weiterzuführen. Im Moment ist es eine individuelle Entscheidung. Wenn der Arzt sagt, ich sehe bei diesem Patienten ein sehr hohes Risiko mit mehr T-Zellen, dass wir die GvHD nicht im Griff behalten, dann nutze ich dieses Produkt, weil ich die T-Zellen gegebenenfalls wieder abschalten kann. Aber wer das bei wem macht, das ist der randomisierten Studie vorbehalten. Deswegen stehen wir auch dahinter, diese randomisierte Studie zu machen. Es ist attraktiv, im Moment diese Zellen schon einmal zu haben; aber wo der langfristige Stellenwert ist, das werden wir erst nach der randomisierten Studie sagen können. Sonst wäre es unethisch, es weiterzumachen, aber dafür reichen die Daten zum jetzigen Zeitpunkt nach unserer Einschätzung nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend noch einmal Herr Gerbitz.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Dem möchte ich noch etwas hinzufügen. Vielleicht mache ich es so als Szenario aus der Klinik: Sie haben einen Patienten, den Sie transplantieren. Der Patient hat einen Marker für seine Leukämie, den Sie über PCR nachweisen können. 60 Tage nach der Transplantation weisen Sie über diese PCR-Methode geringste Mengen nach, und dann stellt sich die Frage: Was mache ich jetzt? Die Patienten mit post-transplant Cyclophosphamid bekommen zu etwa 30, 40 Prozent GvH, die Sie in der Regel über Kortison kontrollieren können. Aber jetzt haben Sie das Problem einer auf ganz niedrigem Niveau persistierenden Leukämie, von der Sie wissen, dass sie in einem Jahr wieder da sein wird. Das heißt, Sie müssen dann noch, salopp gesagt, eine Schippe drauflegen, und an diesem Punkt kommt dieses Produkt ins Spiel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Wenzel, danach Frau Müller.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich will noch einmal zu den Daten nachfragen, die Sie jetzt hier eingereicht haben, zu dem RCT. Hier ist ja diese Matched-Analyse gemacht worden, die zunächst einmal von unserer Institution, die das begutachtet hat, als nicht so tauglich betrachtet wird. Wie sehen Sie das? Ich habe eine ganze Menge solcher Matched-Analysen publiziert gesehen. Wer führt sie eigentlich durch, wer macht dieses Matching zwischen den Interventionspatienten und den Registerpatienten? Gibt es da festgelegte Algorithmen? Ich kann mir vorstellen, dass das sehr kompliziert ist, weil hierbei sehr viele Faktoren gegeneinander abgewogen werden müssen. Wie läuft das, und wie ist es in der Studie gelaufen? Das zu wissen wäre vielleicht auch noch wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann nur die allgemeine Frage beantworten. Bezüglich der Leukämie zum Beispiel haben wir sehr klare Kriterien, sodass wir wissen, welche prognostischen Faktoren bei einer akuten myeloischen Leukämie – das war die größte Gruppe hier – relevant sind, und dafür muss gematcht werden. Da macht man entweder ein Eins-zu-eins-Match oder sucht sogar aus der Vergleichsgruppe, die hier im Register größer ist, zwei Patienten für jedes Match aus, macht also einen Eins-zu-Zwei-Vergleich. Das heißt, man kann eine Reihe von Parametern herausuchen. Wir sind trotzdem der Überzeugung, dass eine Matched-Pair-Analyse kein Ersatz für eine randomisierte Studie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht kann uns dann der pharmazeutische Unternehmer noch einmal erläutern, wie die Analyse tatsächlich bei ihm dann gelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bremen.

Herr Bremen (Dompé): Die Frage gebe ich an unseren Medical Director weiter.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin):** Die Analyse wird nicht von MolMed durchgeführt, sondern von dem pharmazeutischen Unternehmen Dompé.

(Zuruf von Frau van Nooten [Dompé])

– Entschuldigung, EBMT. – Die Kriterien waren Alter, Diagnose, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation sowie der Aspekt, ob es die zweite oder dritte Remission oder ein Rückfall war. Auf diesen Kriterien basierte die Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Wenzel-Seifert zu einer Nachfrage, dann Frau Robert und danach Frau Müller.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann würde ich jetzt doch noch einmal die Frage an Sie stellen: Würden Sie sagen, dass diese Kriterien – das ist jetzt vom EBMT gemacht worden; ich nehme an, dass es dort Wissenschaftler sind, erfahrene Kliniker, die das nach den allgemeinen Standards gemacht haben –so, wie sie hier angewandt wurden, in Ordnung sind? Welche Kritik würden Sie anbringen? Es ist klar, dass ein RCT viel besser ist; aber jetzt ist das ja doch ein Verfahren, weil es auch publiziert und verwendet wird. Ist das regelrecht abgelaufen? Hat diese Studie dann doch vielleicht irgendeinen Wert oder irgendetwas, was man daraus ablesen kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die EBMT wird ganz wesentlich von deutschen Daten gestützt. Insofern kann man zumindest sagen: Die dortigen Daten entsprechen dem deutschen Versorgungskontext. Das Problem, das wir bei relativ kleinen Zahlen haben, besteht darin, dass wir bei den hämatologischen Malignomen heute davon ausgehen, dass die Biologie innerhalb der einzelnen Entität von hoher Bedeutung ist. Das heißt, selbst innerhalb der akuten myeloischen Leukämie haben wir allein prognostisch mindestens drei höchst relevante Gruppen, und selbst da machen wir noch Unterschiede: komplexer Cariotyp, guter Cariotyp. Das heißt, wenn man eine größere Patientenzahl zur Verfügung hat, würde das als zusätzliches Kriterium dazugehören. Dasselbe gilt für die akute lymphatische Leukämie und auch für myeloplastische Syndrome, die hier mit eingeschlossen worden sind.

Ja. Das heißt, grundsätzlich halte ich das für eine valide Untersuchung, weil die Datenbasis eine breite solche ist, die für sehr viele Untersuchungen genutzt auch, auch im Rahmen dessen, was hier jetzt in absehbarer Zeit noch mit den allogenen Zellen diskutiert werden wird. Auch dort werden solche Daten genutzt. Trotzdem glauben wir weiterhin, dass es nur ein gewisses Raster ist, das man darauflegt, dies aber nicht die gesamte Biologie und auch prognostische Biologie berücksichtigen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Robert, dann Frau Müller.

Frau Robert: Ich habe eine Frage, die sich auf die laufende RCT bezieht. Die Daten, die jetzt im Dossier eingereicht wurden, sind nur von ungefähr 12 Prozent der Patienten damals eingereicht worden, und zwar auch nur von den Patienten im Interventionsarm. Jetzt ist die Studie aber ja schon seit acht Jahren am Laufen. Sie sagten gerade selber, dass 50 Prozent der Patienten mittlerweile eingeschlossen waren. Gibt es da noch keine aktuelleren Daten, die Sie hätten einreichen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bremen.

Herr Bremen (Dompé): Könnten Sie bitte die Frage wiederholen, weil unser Medical Director sie nicht verstanden hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, von 18 Prozent der Patienten waren, wenn ich das richtig gesehen habe, hier in dieser Pair-Match-Analyse die Daten drin. Sie haben eben gesagt, Sie haben 50 Prozent rekrutiert. Gibt es aktuellere Daten, die die 50 Prozent abbilden und damit möglicherweise eine Tendenz verstärken können, oder nicht? – Frau Robert, ich glaube, das war die Frage.

(Frau Robert nickt)

– Siehste, ich habe zugehört.

(Herr Mantelli (Dompé) äußert sich auf Englisch, im Folgenden von Frau Tiemann gedolmetscht)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Wir müssen es trotzdem noch übersetzen.

Frau Tiemann (Dolmetscherin): Für die Studie TK008 haben wir einen Subsatz genommen, der von der EMA akzeptiert wurde. Wenn wir das jetzt änderten, dann bräuchten wir eine Korrektur von Multiplicity, und deswegen haben wir das jetzt noch nicht. Jetzt ist es so, wie es von der EMA akzeptiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jede weitere Veränderung bräuchte dann eine ausdrückliche Gestattung, und die ist bislang nicht erteilt worden. – Ja, okay. – Frau Müller, Frau Teupen und Herr Vosgerau.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal ganz kurz zurück zu der Match-Pair-Analyse. Es wurde von den Fachgesellschaften recht klar gesagt, dass sie sozusagen auf jeden Fall eine RCT bevorzugen würden, weil es Heterogenität in den Erkrankungen gibt, die man einfach nicht matchen kann. Ich will jetzt einfach noch einmal fragen: Ein Kritikpunkt von FB Med in der Bewertung war ja auch, dass die Kriterien für das Matching zwar für die Baseline-Charakteristika ausreichend klar genug dargelegt wurden, aber für weitere nicht. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: Haben Sie zum Beispiel auch solche Sachen untersucht, ob das Konditionierungsregime adäquat war, was ja eine wichtige Rolle spielt, das Ausmaß des HLA-Mismatches? Meine Frage an die Fachgesellschaften ist: Wenn wir so etwas hier vorgelegt bekämen, könnten wir dann als Nichtfachleute, als Nicht-Onkohämatologen, in irgendeiner Art und Weise nachvollziehen, ob das Matching adäquat ist, auch im Hinblick auf die von Ihnen genannten Faktoren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU als Erster. – Herr Mantelli, bitte.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin):** Die ALL-Mismatch-Kategorien wurden bei dem Einschluss der Patienten in Betracht gezogen, genauso wie die myeloablativen Konditionen des Regimes.

Wir haben die Limitierung, dass es keine kontrollierte Studie ist. Aber der Vorteil ist, dass es eine T-Zelldepletion gibt, und in der Pair-Match-Methode wird ja gezeigt, dass die T-Zelldepletion der korrekte Vergleichskomparator für diese Behandlung ist. Das zeigt die Baltimore-Studie, wo Cyclophosphamid als Benefit dargelegt wurde.

Der Endpunkt mit Zalmoxis ist ja die Kontrolle der GvHD, aber nicht nur das, sondern auch die Möglichkeit der Immunrekonstitution. Weiterhin zeigen historische Daten, dass das Risiko der GvHD gesenkt werden kann, und wir haben die T-Zelldepletion und die T-Zellreplikation. Das birgt aber das Problem des GvHD-Leukemia- und Infektionseffekts.

Frau Dr. Müller: Graft-versus-Leukemia, nicht GvHD.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann nur anhand des Protokolls vorgehen, was von EBMT dabei war. Da sind neun Kriterien genannt worden, wonach gematcht worden ist. Das ist sorgfältig, und das kann man alles gut nachvollziehen. Als zehntes Kriterium wurde noch eingesetzt, dass zudem eines der gängigen T-Zelldepletionsschemata, was Professor Gerbitz genannt hatte, eingesetzt werden musste. Auch das kann ich alles nachvollziehen. Das macht einen vernünftigen Eindruck, und es wurde sich bei der Match-Pair-Analyse auf die häufigeren Diagnosen limitiert. Das waren AML, ALL und sekundäre AML.

Die Schwachstelle bleibt trotzdem für Overall Survival, dass die Biologie innerhalb dieser jeweiligen Erkrankungen nicht berücksichtigt worden ist. Das heißt, alles, was genannt worden ist, funktioniert für das Engrafting und für die T-Zellimmunität, aber nicht für die gesamte Prognose. Da kann ja eine Ungleichgewichtigkeit gegeben sein, wenn zum Beispiel sehr viele Patienten mit einer relativ günstigen AML-Prognose in der einen Gruppe waren, verglichen mit der anderen. Dies ist hier nicht ausgeglichen worden.

Ihre letzte Frage war, ob Sie das ohne die Fachgesellschaften beurteilen können: selbstverständlich nicht.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage war ja eigentlich auch nur rhetorisch, Herr Wörmann; das ist doch ganz klar. – Frau Teupen, Herr Vosgerau, Herr Kulig.

Frau Teupen: Eine kurze Frage ebenfalls zur Pair-Match-Analyse, vielleicht auch noch einmal an Herrn Wörmann: Bei den Kriterien ist noch einmal hinsichtlich des Geschlechts unterschieden worden, wer Spender ist und wer Patient. Kann man dazu noch eine Rationale erfahren? Das würde uns interessieren. Die zweite Frage bezieht sich darauf, dass in der TK008 auch Daten zur Lebensqualität erhoben wurden. Haben Sie da irgendwelche Hinweise – es ist ja eine offene Studie –, und welches Instrument wurde verwendet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gerbitz als Erster.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Vielleicht kurz zur Unterscheidung Geschlecht bei Patient und Spender: Wenn Sie einen männlichen Patienten und einen weiblichen Spender haben, dann richtet sich GvH nicht nur gegen den HLA-Mismatch, sondern auch alle Y-kodierten Gene. Das heißt, Sie haben ein deutlich höheres GvH-Risiko. Das ist ein Risikofaktor; ein Spender-Mismatch, also ein Geschlechts-Mismatch. – Die zweite Frage muss ich weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt zur Lebensqualität 008, Frau van Nooten.

Frau van Nooten (Dompé): In der 008 wird der Fragebogen FACT-BMT erhoben. Diese Daten wurden noch nicht ausgelesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Vosgerau.

Herr Dr. Vosgerau: Ich habe noch eine Frage zur laufenden Studie, der TK008. Die Vorlage des Studienberichts ist ja auch eine Befristungsaufgabe der EMA. Es wird in EPAR angegeben, dass der Studienbericht bis März 2021 vorliegen soll. Da ist die konkrete Nachfrage an die Firma, ob Sie diesen Termin für realisierbar halten. Ich habe das gerade eben so verstanden, dass es wahrscheinlich später werden wird.

Außerdem habe ich eine fachliche Frage zu dieser Studie. Im Vergleich zum hier vorliegenden Anwendungsgebiet unterscheidet sie sich ja doch vom Patientenkollektiv und meines Erachtens auch von der Behandlung her. In der TK008 geht es ja spezifisch um die akute leukämische Erkrankung, sehr spezifisch, und die Behandlung umfasst die haploidentische Stammzelltransplantation mit CD34-positiven Zellen und auch einer fixen T-Zellinfusion. Da wäre meine Frage, inwieweit Sie diese Studie als geeignet für das vorliegende Anwendungsgebiet betrachten, um hierzu Aussagen zuzulassen, oder ob Sie mit dieser Studie eigentlich in eine Zulassungserweiterung, ein neues Anwendungsgebiet dann auch hineingehen möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mantelli bitte.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von Frau Tiemann (Dolmetscherin): Bezüglich des Termins: MolMed ist mit der EMA in dem Sinne in Kontakt, dass die EMA jetzt gesagt hat, dass noch mehr Patienten rekrutiert werden können und MolMed dafür Zeit hätte. Es wurde ein neuer klinischer Standort eingerichtet. Wir sollen der EMA bis Ende des Jahres sagen, wie der Stand der Rekrutierung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt also, es wird mit hoher Wahrscheinlichkeit später werden, bis das Protokoll dann vorliegt.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin):** Nein, zum heutigen Zeitpunkt ist das Datum März 2021 von MolMed bestätigt.

Zum zweiten Teil der Frage: Es ist keine Erweiterung, denn es geht um den Komparator. Der Komparator ist ja der Standard of Care, was also der Baltimore Standard of Care ist, mit Cyclophosphamid. Aber hier geht es um die T-Zelldepletion.

Es ist keine Erweiterung, es ist die gleiche Patientenpopulation wie in TK007.

Der Komparator wurde von der EMA so angefragt; denn es geht ja um die Ausschaltung der GvHD-Reaktion, und das ist vergleichbar mit der T-Zellrepletion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zufrieden, Herr Vosgerau? – Okay, danke schön. – Dann Herr Kulig.

Herr Kulig: Ich muss auch noch kurz eine Frage nach der Match-Pair-Analyse stellen; denn mir schien es jetzt etwas durcheinanderzugehen. Es wurden weitere wichtige Faktoren genannt, die das Ergebnis beeinflussen könnten, zum Beispiel Spender-Mismatch, Konditionierungsregimes, Geschlecht, die berücksichtigt werden sollen; so habe ich jetzt die Wortmeldung verstanden. Diese Kriterien sind aber alle nur als Einschlusskriterien in der Studie genannt, nicht als Matching-Faktoren. Wir haben hier in der Studie vier Matching-Faktoren und nicht diese jetzt hier auch noch zusätzlich genannten wichtigen Faktoren.

Da ist jetzt noch einmal die Frage an die Fachgesellschaften: Sehen Sie neben den aufgezählten oder hier schon besprochenen Faktoren noch einen relevanten Faktor, der bisher nicht genannt wurde, der hier sehr prognostisch und von daher für die Validität dieses Vergleichs eine Rolle spielen könnte, der ja genau aus diesen Gründen, weil diese Faktoren nicht berücksichtigt wurden, auch nicht als valide angesehen wurde? Also: Gibt es noch einen anderen wichtigen Faktor?

Die andere Frage dazu ist: Sowohl die Daten aus der Studie TK007 – 008 läuft ja auch schon einige Zeit – als auch die Vergleichsdaten aus dem Spenderregister und Transplantationsregister sind, historisch gesehen, schon sehr alt. Sie sind aus einer im Jahr 2000 gestarteten Studie; die Studie TK007 startete im Jahr 2002. Inwieweit haben sich – wir haben vom Baltimore-Protokoll gehört – jetzt inzwischen auch die Therapiestandards geändert, und inwieweit beeinflusst dies überhaupt die Aussagekraft eines solchen Vergleichs mit diesen alten Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es beginnt Herr Wörmann. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Explizit würden wir außer dem, was ich eben als Zytogenetik oder genetisches Make-up oder genetische Grundvoraussetzungen der Leukämien nannte, die prognostisch bei diesen Erkrankungen höchst relevant sind, keinen weiteren Faktor nennen. Der wichtige Punkt, den Sie bezüglich des Alters ansprechen, sind der Zeitplan und die Tatsache, dass seit 2000 bis 2013 Match-Pair-Analyse erlaubt war. Der Hauptunterschied, der sich in der Zeit herausgebildet hat, ist die supportive Therapie. Wir verlieren deutlich weniger Patienten an infektiösen Komplikationen, weil unter anderem Antimykotika besser sind oder weil, was bei der nächsten Anhörung eine Rolle spielen wird, Zytomegalievirus-Infektionen besser gemonitort werden. Das würde ich als Hauptunterschied sehen: nicht kausale Therapie, sondern supportive Therapie.

Herr Kulig: In einem weiteren Fragenkomplex haben wir noch eine Frage zu Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Ja, bitte schön, Herr Morche.

Herr Morche: Wir haben noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Darstellung der unerwünschten Ereignisse. Dazu hatten Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme personenbezogene allgemeine unerwünschte Ereignisse und personenbezogene unerwünschte Ereignisse vom CTC-Grad ≥ 3 nach Preferred Terms dargestellt. Was noch nicht vorliegt, ist die Darstellung nach Systemorganklassen, und was wir nicht finden konnten, waren Darstellungen nach Preferred Terms oder Systemorganklassen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, das heißt SUEs. Haben Sie Angaben dazu, können Sie dazu noch Angaben machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mantelli.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin):** Die unerwünschten Ereignisse wurden in verschiedene Gruppen klassifiziert, und zwar in verschiedenen GvHD-Graden, unter anderem Infektion, die zum Tod führt. GvHD wurde in 100 Prozent der Fälle ausgeschaltet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Bitte.

Herr Morche: Noch einmal eine Nachfrage. Also, es ging nicht ausschließlich um die Graft-versus-Host-Disease, sondern allgemein um die unerwünschten Ereignisse und deren Darstellung. Da waren ursprünglich im Dossier ereignisbezogene unerwünschte Ereignisse dargestellt, das heißt die Antwort auf die Frage, wie viele unerwünschte Ereignisse insgesamt in der Studie auftraten. Das war allerdings nicht aufgeteilt für Personen, das heißt in Bezug darauf, wie viele Personen ein unerwünschtes Ereignis erlitten. Das haben Sie teilweise nachgeliefert, aber eben noch nicht für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Darauf bezieht sich die Frage, ob Sie dazu noch Angaben machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mantelli.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin):** Wir haben alle unerwünschten Ereignisse dargelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielleicht liegt hier ein Missverständnis vor. Wenn ich Sie von der FB Med richtig verstanden habe, dann geht es darum, dass nicht Patients mit Events, sondern die Events an sich geliefert wurden. Ist das richtig? Wir haben das Problem, dass wir für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder die schweren – – Was brauchen Sie?

Herr Morche: Für die schwerwiegenden.

Frau Dr. Müller: Für die schwerwiegenden, also für die SUEs oder SAEs, Serious Adverse Events, Auswertung nur zur Zahl der Events, aber nicht dazu, wieviele Patienten mit Event wir hatten? Ein Patient kann ja mehrere Events haben. Meines Erachtens wurde dazu nachgefragt. Ob Sie da vielleicht noch die Zahlen nachliefern könnten, wardie Frage, glaube ich: Patienten mit Events für Serious Adverse Events.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mantelli, danach Herr Morche.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin)**: Wir haben die Anzahl der Ereignisse abgeliefert, aber nicht die Anzahl der Personen. Wir haben abgeliefert, wie viele Ereignisse es gab, ob Rückfall oder Progression, die ja zur Infektion führt, und Graft-versus-Host-Diseases und die verschiedenen Grade der GvHD. Aber wie gesagt, es war die Anzahl der Ereignisse, nicht die Anzahl der Personen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und die haben Sie auch nicht? – Ist klar.

Herr Kulig: Bei der Nachlieferung hatten Sie uns für die schweren auf der Patientenebene, also pro Patient, Daten geliefert. Deswegen fragen wir uns – die SUE sind ja auch entsprechend gesetzlicher Vorschrift zu erheben –, warum dies nicht für die SUE erfolgte. Das ist für uns jetzt wirklich schwer nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber die haben Sie nicht?

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin)**: Ich werde das mit der Firma MolMed besprechen und es gegebenenfalls nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wörmann ergänzend? – Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Es ist jetzt klar geworden, was fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Es müsste eigentlich da sein. Es ist verwunderlich. – Frau Holtkamp und dann Herr Vilbrandt.

Frau Dr. Holtkamp: Jetzt passend zum Thema Nebenwirkungen; offensichtlich gibt es ja welche. Deswegen stelle ich eine Rückfrage an die Fachgesellschaften. Sie hatten gemeint, dass Zalmoxis nicht mit wesentlichen Akut- und Langzeitnebenwirkungen verbunden ist. Wie meinten Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das, was wir diskutiert haben, ist ja nur so formuliert. Selbstverständlich wissen wir, dass T-Zellen, wenn man sie zurückgibt, GvH induzieren. Das ist aber nicht die Nebenwirkung des Produktes. Vielmehr war die Frage für uns: Haben wir durch den Gentransfer des dem Suizidgens andere Nebenwirkungen, als wir sonst erwarten würden? Darauf bezog sich unsere Aussage, dass wir da keine zusätzlichen Nebenwirkungen sehen. Dass wir durch die T-Zellen mit dem erwünschten Effekt auch unerwünschte Effekte haben, liegt für uns in der Natur dieser Therapie begründet. Das Besondere war, ob wir durch den Suizidgentransfer oder das Abschalten andere Nebenwirkungen sehen, und sie konnten wir nicht feststellen.

Frau Dr. Holtkamp: Es gibt ja wahrscheinlich auch eine Langzeitnachbeobachtung, wenn es eine Genterapie ist? – Das ist eine Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mantelli.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin)**: Ja, die Patienten wurden über 15 Jahre beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay.

Frau Dr. Holtkamp: Dann die nächste Frage: Haploidente Transplantationen finden vor allen Dingen bei Kindern statt, zumindest bisher. Ist für die Kinder ebenfalls eine Zulassungserweiterung geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mantelli.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin):** Soweit ist das noch nicht geplant mit Kindern. Die EMA empfiehlt das, aber es muss noch darüber gesprochen werden, auch mit MolMed.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Dann eine Rückfrage an die Fachgesellschaften: Sie hatten betont, dass haploidente Stammzelltransplantationen zahlreicher werden, offenbar auch bei Erwachsenen. Haben Sie denn auch konkrete Zahlen dazu, wie sich das entwickelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gerbitz.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Also, ganz konkrete Zahlen für das letzte Jahr habe ich nicht. Wir sehen bestimmt in den letzten drei Jahren einen Anstieg von über 30, 40 Prozent in diese Richtung. Aber da könnte man die DRST-Reports abfragen. Dazu gibt es Zahlen; sie müsste man nur einmal abfragen. Ich habe sie jetzt nicht aktuell im Kopf.

Frau Dr. Holtkamp: Dann noch einmal zu dem Stellenwert dieses neuen Produktes. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie sich da noch nicht so konkret festlegen wollen. Aber ich möchte trotzdem noch einmal nachbohren. Sie haben gesagt, Herr Wörmann, bei sehr hohem Risiko würde man dann vielleicht doch zu Zalmoxis neigen. An welchen Kriterien macht man das denn fest?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben wie üblich auch in diesem Fall im Vorfeld mit der DAG-KBT, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, gesprochen, sicher mit über zehn Kollegen; und das Bild ist ganz heterogen: Einerseits gibt es Kollegen, die schon damit Erfahrung und an dieser Studie teilgenommen haben, die großes Vertrauen in das Produkt haben und es regelmäßig einsetzen, und andererseits gibt es Kollegen, die sagen, dass sie es nicht gebrauchen. Insofern habe ich eben am Anfang gesagt: Ich halte es weiterhin für ethisch, eine randomisierte Studie fortzuführen. Wenn wir jetzt schon ganz klar wüssten, welche Gruppe in jedem Fall davon profitieren wird oder nicht, dann dürfte man die randomisierte Studie, so glaube ich, nicht mehr weiterführen.

Die Frage der letztlichen Indikation dieses Präparates ist für mich offen. Ich glaube, das, was Professor Gerbitz am Anfang gesagt hatte, ist sehr relevant für uns: Wenn wir einen Patienten haben, bei denen wir zu einem späteren Zeitpunkt nach der Transplantation erneut T-Zellen des Spenders geben müssen und schon wissen, dass es ein Hochrisikopatient für GvH ist, weil er am Anfang schon reagiert hat, wir aber wissen, dass er immer noch zum Beispiel residuale Leukämie hat, dann wäre das ein Patient, der genau für so etwas infrage käme.

Frau Dr. Holtkamp: Also, MRD spielt da auch eine Rolle?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): MRD oder andere Indikatoren für Resterkrankungen.

Frau Dr. Holtkamp: Okay. – Dann die letzte Frage: Sie betonten auch, dass Hochdosis-Cyclophosphamid durchaus auch wirklich sehr gut ist – das haben Sie ja sehr deutlich gesagt –; aber die Immunrekonstitution ist da ja eher verlangsamt. Das wäre der Nachteil dabei?

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): So pauschal kann man das nicht beantworten. In den letzten Jahren gibt es Daten, mittlerweile auch aus Baltimore kommend, dass die Immunrekonstitution eigentlich ziemlich gut ist, zum Beispiel gemessen an der Reaktivierung bestimmter Herpes-Viren. Da sind die Daten nicht schlechter als in der gematchten Situation. Das hängt damit zusammen, was letztlich die Grundidee war, nämlich mit dem Cyclophosphamid post-transplant alloreaktive T-Zellen zu depletieren, die aufgrund des HLA-Mismatches sofort nach der Transplantation aktiviert werden, während die T-Zellen, die zum Beispiel Viruskontrollen ermöglichen, ja erst einmal nicht oder erst zu einem späteren Zeitpunkt aktiviert werden; sie werden von der Therapie nicht so sehr getroffen. Insofern ist die Rekonstitution, gemessen an virusreaktivierenden Pilzpnemonien – alles, wobei man die T-Zellimmunität braucht –, eigentlich gar nicht so schlecht.

Frau Dr. Holtkamp: Okay. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vilbrandt, bitte.

Herr Dr. Vilbrandt: Ich habe eine kurze Nachfrage zum Matching und den Kriterien: Spielt der CMV-Status keine Rolle mehr? Ich frage dies, weil es nicht genannt worden ist.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Der CMV-Status spielt eine große Rolle; ja, das ist für uns ganz wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Robert.

Frau Robert: Ich habe noch eine Frage, die sich auf das Anwendungsgebiet selbst bezieht. Da wird ja formuliert: Patienten mit hohem Risiko. Da hatte auch die EMA schon gesagt, dass es keine wirklich einheitliche Definition des hohen Risikos gibt. Ich habe nur die Frage, inwiefern die Patienten, die jetzt in die Studie TK007 eingeschlossen sind, als ausreichend erachtet werden oder ob es darüber hinaus noch weitere Patienten gibt, die dort nicht eingeschlossen sind, und frage auch ein wenig nach der prozentualen Verteilung. Sie sagten vorhin schon, dass ALL- und AML-Patienten den Großteil bilden. Gibt es da genauere Zahlen? Ich frage dies, weil ja tatsächlich in die TK008-Studie ausschließlich ALL- und AML-Patienten eingeschlossen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist eigentlich keine Frage an mich, sondern an den pharmazeutischen Unternehmer; wir haben die Studie nicht gemacht. Wenn ich die Zahlen richtig weiß, so waren 73 Prozent der Patienten AML-Patienten. Das habe ich noch im Kopf.

Ganz grundsätzlich ist es immer etwas problematisch, eine Studie mit einer Laufzeit von über 15 Jahren so auf den Punkt auszuwerten, und deswegen noch einmal das Plädoyer unsererseits für eine randomisierte Studie. Ich glaube, wir können schon mit guter Sicherheit sagen, dass diese jetzt hier vorgestellte Therapie sicher ist. Das definiert aber nicht den endgültigen Status der Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte der pU ergänzen?

Herr Bremen (Dompé): Herr Mantelli bittet um die Wiederholung der Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Robert.

Frau Robert: Meine Frage war, inwiefern die Patienten, die jetzt in die TK007-Studie eingeschlossen sind, mit den Erkrankungen AML, ALL, CML, Myelom usw., für das Anwendungsgebiet repräsentativ sind, in dem von Patienten mit einem hohen Risiko gesprochen wird, und inwiefern die Patienten mit AML und ALL tatsächlich den Großteil ausmachen, weil keine Patienten zum Beispiel mit einem Myelom in die TK008-Studie eingeschlossen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mantelli.

Herr Mantelli (Dompé), gedolmetscht von **Frau Tiemann (Dolmetscherin):** In der 007-Studie wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, die für die T-Zelldepletion geeignet waren, und jetzt in der 008 sind es die für die HSCT-Transplantation geeigneten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht Folgendes, um es rund zu machen: Es ist weiterhin so, dass die akuten Leukämien, myeloischen Leukämien und sekundären Leukämien den Großteil der transplantierten Patienten ausmachen, während die anderen Entitäten wie Myelom immer weniger werden. Insofern ist das repräsentativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zusammenfassend Stellung zu nehmen, wenn er das wünscht. Wer macht das? – Herr Bremen.

Herr Bremen (Dompé): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Meine Damen und Herren vom Gemeinsamen Bundesausschuss, vielen Dank für die offene, faire Diskussion, die wir hier heute hatten. Ich hoffe, wir konnten alle Ihre Fragen zu Ihrer Zufriedenheit beantworten.

Ich möchte zum Abschluss noch einmal zusammenfassen: Für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ist die Transplantation bei nicht HLA-kompatiblen Spendern oft die einzige oder letzte Möglichkeit, sie zu therapieren, sozusagen die letzte Alternative. Bei diesen Patienten ist dann aufgrund der später einsetzenden Immunrestitution und des Risikos entweder einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host-Reaktion ohnehin mit einer höheren Sterblichkeit zu rechnen. Zalmoxis stellt an dieser Stelle erstmals einen ganzheitlichen Therapieansatz dar, mit dem genau diesen Patienten geholfen werden kann. – Damit möchte ich schließen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns für die Beantwortung von Fragen zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das jetzt auszuwerten und in unsere Entscheidung einzubeziehen haben. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet. – Einen schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 12:46 Uhr