

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (ALL)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 29. Januar 2019
von 11:32 Uhr bis 12:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Schill

Herr Dr. Voss

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bluebird Bio Germany GmbH**:

Frau Häger

Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau MacDonald

Frau Dr. Wunderle

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

Frau Reim

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Miltenyi Biotec GmbH**:

Herr Dr. Overstijns

Frau Dr. Preußner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Schmidt

Frau Schwarz

Herr Dr. Schwenke

Frau Dr. Skorupa

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Frau Glaser

Frau Tober

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton

Herr Dr. Eisen

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)**:

Herr Prof. Dr. Dreger

Herr Prof. Dr. Kröger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der **Uniklinik Frankfurt/Main**:

Herr Prof. Dr. Bader

Frau Dr. Gökbuget (GMALL)

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:32 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, es folgt die zweite Anhörung zu Kymriah, jetzt zum Anwendungsgebiet der Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Wir befinden uns wieder im Stimmabgabeverfahren, dessen Basis die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. Dezember 2018 ist. – Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils Ihren Namen und die entsendende Institution.

Zunächst müssen wir wieder die Anwesenheit feststellen. Für Novartis haben wir nach wie vor, weil es jetzt im Protokoll auch wieder umfasst ist, Frau Dr. Schmidt, Frau Schwarz, Herrn Dr. Schwenke und Frau Dr. Skorupa – ja –, für Amgen Herrn Dr. Schill, Herrn Dr. Voss – ja –, dann Frau Glaser und Frau Tober für Servier – ja –, für Medac Herrn Dr. Erdmann und Frau Reim – ja –, dann Frau Häger und Frau Dr. Rancea für Bluebird – ja –, außerdem Frau Dr. Wunderle für Celgene – ja –, Herrn Dr. Overstijns und Frau Dr. Preußner von Miltenyi Biotec – ja –, dann Herrn Anton und Herrn Eisen für den BPI – ja –, Herrn Professor Kröger und Herrn Professor Dreger für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation – ja –, weiter Frau Dr. Gökbüget und Herrn Professor Bader für die Uniklinik Frankfurt – ja –, Herrn Wörmann für die DGHO – er ist immer noch da –, und schließlich Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa – ja.

Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Same procedure: Wer möchte einführen? – Bitte schön, Frau Dr. Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Ich danke Ihnen. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte gerne für diejenigen, die neu hinzugekommen sind, in der Einleitung drei Punkte ansprechen und ganz kurz noch mal das Team vorstellen. Zum einen begleitet mich Frau Schwarz, die das Dossier betreut hat, zum anderen Herr Dr. Schwenke für statistische Fragestellungen und Frau Dr. Skorupa, die medizinische Fragestellungen beantwortet.

Es gibt drei Punkte, die ich gerne ansprechen möchte. Zum einen: Wie ist die Wirkweise von Kymriah? Zum anderen: Um welche Patienten handelt es sich, und wie ist ganz konkret bei diesen Kindern und jungen Erwachsenen die Therapiesituation? Wie ist die Wirkweise bei den Kindern und jungen Erwachsenen?

Ganz kurz zu Kymriah: Kymriah ist ein Vertreter der Car-T-Zelltherapie, ein innovativer neuer Therapieansatz. Diese Car-T-Zellen werden patientenindividuell hergestellt. Was bedeutet das konkret? Dem Patienten wird Blut abgenommen. Aus dem Blut werden die Abwehrzellen, die Immunzellen des Patienten, aufgereinigt und im Labor so ausgestattet, dass dann, wenn die Zellen dem Patienten wieder zurückgegeben werden, diese Zellen ganz zielgerichtet die Tumorzellen erkennen und sie zerstören können. Das heißt, das Immunsystem des Patienten wird in die Lage versetzt, den Krebs zu zerstören. Für mich als Zellbiologin – das sei noch zur Ergänzung erlaubt – ist es ein ganz faszinierender Vorgang. Als ich das Labor verlassen habe, hätte ich nicht gedacht, dass man wirklich die stärkste Waffe, die man hat, nämlich den eigenen Körper, nutzen kann, um den Krebs zu bekämpfen.

Welche Patienten haben wir hier? Wir haben die Zulassung von Kymriah für die Behandlung von rezidivierten und refraktären Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie im Alter von bis zu 25 Jahren. Das heißt, das Anwendungsgebiet umfasst Kinder und junge Erwachsene, bei denen auch nach zwei bis drei Behandlungen die Krebszellen wieder zurückgekommen sind. Die Patienten sind also in einer

dramatischen Therapiesituation; das Überleben beträgt wenige Monate, und der Bedarf nach einer Therapie ist lebensnotwendig.

Dieser Therapiesituation geschuldet, liegen uns drei einarmige Studien vor. Die Daten dieser einarmigen Studien zeigen, dass nach zwei Jahren noch zwei von drei Kindern und jungen Erwachsenen am Leben sind. Dabei stabilisiert sich die Überlebenskurve. Es bildet sich ein stabiles Plateau aus, was für kurative Therapien charakteristisch ist. Auch hierzu wurde der EMA ein historischer Vergleich vorgelegt. Dem Dossier haben wir diesen historischen Vergleich ebenfalls beigelegt, und wir haben auch für die Stellungnahme die Analysen für die Intention-to-treat-Population nachgereicht. Zudem haben wir weitere 5 000 klinische Studien gescreent, um sicherzustellen, dass wir alle Studien für das Anwendungsgebiet von Kymriah erfasst haben. Man erkennt, dass durch Kymriah im Vergleich zu diesen Studien die Überlebenszeit der Patienten mindestens um das Fünffache verlängert wird. Auch hier werden sicherlich die spezifischen Nebenwirkungen Thema sein, die in der Regel von begrenzter Dauer sind, durch erfahrene Ärzte behandelbar sind und sich zurückbilden. Auch hier ist wichtig: Die Lebensqualität normalisiert sich innerhalb kürzester Zeit.

Kymriah zeigt also für die rezidierte refraktäre pädiatrische ALL eine bisher unerhörte Verbesserung für Kinder und junge Erwachsene. Bisher war die Situation aussichtslos, das Überleben betrug wenige Monate. Mit der Behandlung durch Kymriah kann die Überlebenschance deutlich erhöht werden. Zwei Drittel der Patienten sind nach zwei Jahren noch am Leben. Kymriah liefert in dieser Therapiesituation eine erhebliche Lebensverlängerung und Perspektive auf Heilung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann schaue ich in die Runde. – Ansonsten frage ich als Erstes in Richtung DGHO. Wir hatten ja zum Schluss über die Frage gesprochen, welche Kompetenzen dort vorhanden sein sollten, wo die Therapie zur Anwendung kommt. Deshalb lautet die erste relativ triviale und banale Frage von mir: Gibt es aus Ihrer Sicht im Vergleich zu der vorangegangenen Anhörung zum DLBCL Unterschiede hinsichtlich der Anforderungen, die wir an die Zentren adressieren müssen – ich will bewusst nicht „Kliniken“ sagen –, die diese Therapie in diesem Bereich ALL anwenden? Gibt es da bei der Indikationsstellung Unterschiede, bei den Nebenwirkungsprofilen, bei der intensivmedizinischen Kompetenz? Dann haben wir das nämlich schon mal abgearbeitet. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben ja die ALL in unsere Überlegungen mit einbezogen. Der große Unterschied ist, dass eben ein großes Kollektiv an Kindern dabei ist, womit eigene Regeln für die Kompetenz der Zentren bestehen. Insofern würde ich zuerst an Herrn Professor Bader bezüglich der pädiatrischen Patienten weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bader, bitte.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Vielen Dank. – Ich möchte vorwegschicken, dass wir als Zentrum in Frankfurt an den Zulassungsstudien beteiligt waren, als einziges Zentrum in Deutschland für Patienten mit akuten lymphatischen Leukämien. Gegenwärtig haben wir 22 Patienten in Frankfurt mit diesem Zelltherapeutikum behandelt, verfügen also doch über eine gewisse Erfahrung.

Nun kann ich das mit der Behandlung von Patienten mit Lymphomen nicht vergleichen; denn das haben wir nicht getan. Das waren immer ältere erwachsene Patienten. Ich kann nur aus der Literatur mir Vorstellungen machen, und da scheint es so zu sein, dass die Nebenwirkungsrate scheinbar etwas weniger intensiv ist und die Behandlungen, wenn ich das so sagen darf, etwas weniger komplex erscheinen als die bei den Patienten mit der akuten lymphatischen Leukämie.

Warum ist das der Fall? Die hier als Indikation zur Diskussion stehenden Behandlungsgruppen, nämlich Patienten, deren Leukämie initial nie auf Chemotherapie ansprach, Patienten mit einem zweiten Rückfall dieser Erkrankung oder Patienten, die nach einer allogenen Transplantation einen Rückfall erlitten haben, sind – das kann man sich unschwer vorstellen – extrem krank. Ihr Immunsystem funktioniert seit Langem nicht mehr; sie haben keine Abwehrkräfte, und sie haben in der Regel schon sehr viele chemotherapeutische Behandlung erfahren, sodass auch ihre Organe bereits in Mitleidenschaft gezogen wurden. Nicht selten dauerte die Behandlung schon mehrere Jahre an. Bis zu zehn Jahren sind Patienten in Behandlung gewesen, die schlussendlich im Rahmen der Studie bei uns mit den Car-T-Zellen behandelt worden sind.

Diese Patientengruppe zu behandeln ist nicht einfach. Dazu braucht man meines Erachtens sehr viel Erfahrung, nicht nur mit der Guidance dieser Therapien bis hin zur Fertigstellung der Car-T-Zellen. Dann, wenn sie diese Car-T-Zellen bekommen, ist es die Unmittelbarkeit bei persistenter Leukämie, mit der diese Car-T-Zellen ihre Wirkung entfalten, proliferieren und das bekannte Nebenwirkungsprofil – dieses Cytokine release Syndrome oder auch Nebenwirkungen des Gehirns, enzephalopathische Nebenwirkungen – hervorrufen. Das ist häufig, sie können intensiv sein, und da bedarf es doch meines Erachtens großer medizinischer Erfahrung nicht nur eines Arztes, sondern des ganzen Teams. Der Umgang mit schwerkranken, akuten lymphatischen Leukämiepatienten, aber auch der Umgang mit zelltherapeutischen Optionen oder Zelltherapeutika ist von großer Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der zweite wichtige Punkt betrifft etwas, das wir uns hier zu tun getraut haben. Die Zulassung sagt, rezidiert refraktäre ALL, und wir haben uns folgende Frage gestellt: Was ist im deutschen Versorgungskontext eine refraktäre ALL, was muss sie gesehen haben? Das ist durchaus relevant, weil in den letzten Jahren mit Blinatumomab und Inotuzumab, was Sie hier auch verhandelt haben, zwei hochwirksame Rezidivmedikamente zugelassen wurden. Wir haben uns eben auch mit der ALL-Studiengruppe hingesezt, um uns darüber zu verständigen, was ein deutscher junger Erwachsener bekommen haben muss, um sagen zu können, er sei für diese Therapie qualifiziert.

Frau Gökbuget leitet die Studiengruppe ALL, auch das dortige Register. Vielleicht würden Sie dazu etwas sagen?

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

Frau Dr. Gökbuget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Ich kann das auch nur unterstreichen. Ich meine, die Erwachsenen-ALL ist hier nur marginal betroffen, weil ja nur die Altersgruppe von 18 bis 25 Jahren für diese Therapie infrage kommt, und das werden sehr wenige Fälle sein. Aber ich kann mich nur den Vorrednern anschließen, dass wir einerseits die Indikation genau prüfen müssen, wie das auch in dem Papier der DGHO festgelegt wurde, und andererseits, dass die Anforderungen an die Zentren mindestens so hoch sein sollten wie für die Lymphome, eben aufgrund der zu erwartenden ja noch höheren Komplikationsrate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – So, jetzt schaue ich in die Runde. – Frau Grell und dann Herr Kuhn.

Frau Dr. Grell: Wir versuchen ja hier den Zusatznutzen gegenüber Standardtherapien zu quantifizieren. Angesichts der Publikation von Stackelberg stellen sich mir folgende Fragen zu Blinatumomab; Sie

waren ja, Herr Professor Bader, an dieser Studie beteiligt: Wie viele Patienten wurden eigentlich gescreent? Wie viele wurden eingeschlossen, und wie viele wurden dann letztendlich behandelt? Unter diesem Aspekt frage ich: Wissen Sie oder können Sie sagen, ob tatsächlich alle Patienten in diesen Phase-I/II-Studien, die gescreent wurden, auch behandelt wurden?

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

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Vielen Dank. – Das ist eine sehr wichtige Frage. Ich möchte, bevor ich auf die Einzelheiten eingehe, noch etwas ganz Grundsätzliches zu bedenken geben. Blinatumomab ist in der Tat ein hochwirksames Immuntherapeutikum, ein Antikörper, der möglicherweise in der Behandlung von erwachsenen Patienten im Vergleich zu pädiatrischen Patienten einen unterschiedlichen Stellenwert haben kann. Mit Blinatumomab lassen sich zumindest pädiatrische Patienten, Adoleszente und wahrscheinlich auch die jungen Erwachsenen nicht kurativ behandeln. Das heißt, durch die Gabe von Blinatumomab kann ich wahrscheinlich nur extrem wenige Patienten heilen.

Der therapeutische Ansatz hier ist: Mit diesen Car-T-Zellen ist die therapeutische Erwartung, kurativ zu wirken. Wir in der Pädiatrie wollen unsere Patienten heilen, also nicht nur wie in der Behandlung vieler Krebserkrankungen im Erwachsenenalter lebensverlängernd wirken. Dies ist mit diesem Therapeutikum möglich; insofern unterscheidet es sich von der Therapie mit Blinatumomab, die unter kurativen Gesichtspunkten immer von einer Stammzelltransplantation gefolgt sein müsste, gegebenenfalls von einer zweiten Stammzelltransplantation.

Mit Ihrer konkreten Frage, ob alle gescreenten Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten, meinen Sie die Car-T-Studie?

Frau Dr. Grell: Nein, ich meine die Blinatumomab-Studie, die in JCO 2016 von Arend von Stackelberg als Erstautor publiziert wurde, also zu Blinatumomab.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Ja. Ob dort alle Patienten, die gescreent worden sind, in die Behandlung aufgenommen wurden? – Okay, das kann ich in der Tat nicht hundertprozentig beantworten. Ob alle gescreenten Patienten auch behandelt worden sind, kann ich nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn.

Herr Kuhn: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe ebenfalls eine Frage zu Blinatumomab, als Medikament in der Vortherapie allerdings. Es ist ja mittlerweile auch für pädiatrische Patienten zugelassen, eigentlich ein ähnliches Anwendungsgebiet wie die Car-T-Zellen. Meines Wissens waren in der Studie ELIANA und ENSIGN Patienten mit CD19-gerichteter Vortherapie ausgeschlossen. Haben Sie denn aufgrund anderer Daten Erfahrungen, ob Patienten, die mit Blinatumomab vorbehandelt wurden, auf Car-T-Zellen noch ansprechen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Das ist eine sehr wichtige Frage. Sie haben richtig festgestellt, dass in der ELIANA- und in der ENSIGN-Studie eine Vorbehandlung mit Blinatumomab ausgeschlossen war. In der allerersten Studie von Herrn Grupp und Shannon Maude von der University of Pennsylvania waren sechs Patienten mit Blinatumomab vorbehandelt, und wir haben dort auch bei vier Patienten ein Ansprechen gesehen. Insofern haben wir, solange CD19 nach wie vor auf den Blasten exprimiert ist, keinen Hinweis darauf, dass es nicht wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Noch eine kurze Ergänzung hierzu: In der aktuell laufenden Studie der Firma Kite zum Beispiel mit dem anderen Car-T-Zellprodukt in Deutschland können die Patienten mit Vorbehandlung ebenfalls eingeschlossen werden; das bestärkt das noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke für die Ergänzung. – Herr Jantschak, Frau Göppel und Frau Sixtensson.

Herr Dr. Jantschak: Der pU hatte unter anderem die Arbeit von Stackelberg und Locatelli als historische Kontrolle eingereicht. Da wurde kritisiert, dass wichtige Angaben zur Prognose und zu den Patienten gefehlt haben. Ich habe jetzt in der Stellungnahme keine weiteren Ausführungen dazu gefunden. Deshalb geht die Frage auch an Herrn Bader: Sind die Populationen aus der Stackelberg-Studie mit den Patienten vergleichbar, die jetzt hier bei der ALL hinsichtlich der Car-T-Zellen diskutiert werden?

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

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Ja, diese Patientengruppe ist in der Tat vergleichbar. Es ist sozusagen die einzige Vergleichsgruppe, die, so wie ich die Literatur überblicke, dem entspricht. Ich habe auch an dieser Studie teilgenommen. Das waren Patienten, die nach allogener Transplantation rezidiviert waren, zweite Rezidive oder refraktäre Erkrankungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bader. – Frau Grell, dazu?

Frau Dr. Grell: Ja, weil das ebenso wichtig ist. Wir haben ja auch zwei Vertreter von Amgen hier im Hause. Es war ja Ihre Studie; vielleicht können Sie uns weiterhelfen mit ITT included und behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schill für Amgen.

Herr Schill (Amgen): Das haben wir uns auch gerade gefragt; da müssten auch wir noch einmal genau gucken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Göppel und dann Frau Sixtensson.

Frau Dr. Göppel: Ich habe eine Nachfrage zu der Erwartung der Kuration. Worauf stützt sich Ihre Erwartung? Wie ist es mit Blick auf die allogene Stammzelltransplantation nach erfolgter Car-T-Zelltherapie einzuschätzen? Warum werden diese Stammzelltransplantationen nach Remission durchgeführt, wenn bereits bei der Car-T-Zelltherapie die Kuration erwartet wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Das ist eine im internationalen Kollegium umstrittene Fragestellung. Es gibt verschiedene Car-T-Zellpräparate. Das Präparat, das hier zur Diskussion steht, zeigt klar, dass es in der Lage ist, für eine Persistenz der T-Zellen einzustehen, eine Persistenz der T-Zellen zu gewährleisten. Solange diese T-Zellen persistieren, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten einen Rückfall bekommen, extrem gering. Eine bessere Therapie als eine T-Zelltherapie spezifisch gegen die Leukämie kann es nicht geben. Das ist nichts Anderes. Wenn wir eine allogene Stammzelltransplantation durchführen, wollen wir einen Immundefekt gegen die Leukämien etablieren. Nur ist er eben nicht so spezifisch, wie wenn ich T-Zellen habe, die sich ganz genau gegen ein Antigen richten. Meines

Erachtens denken wir hier in der Republik, dass diese Therapie nicht von einer allogenen Stammzelltransplantation gefolgt sein muss, solange diese T-Zellen persistieren und die B-Zellen nicht nachweisbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, dazu, oder zu einem anderen Thema? – Nein, dann würde ich Frau Sixtensson als Erster und dann Herrn Kuhn das Wort geben.

Frau Sixtensson: Ich möchte gern noch mal auf die historische Kontrollpopulation von Stackelberg zurückkommen, die mit Blinatumomab behandelt wurde. Wir haben festgestellt, dass bestimmte prognostische Faktoren zur Beurteilung einer Vergleichbarkeit nicht vorliegen. Hierzu zählen zum Beispiel der Karnofsky-Index und die Anzahl der Vortherapien. All jene Informationen konnten wir aus der Publikation nicht entnehmen, sodass wir eine Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studienpopulation ELIANA und ENSIGN nicht abschließend beurteilen konnten.

Darüber hinaus sehen wir noch eine Diskrepanz in der Erhebung der Gesamtmortalität. In der Studie von Stackelberg wird die Gesamtmortalität ab Einschluss in die Studie erhoben. Es wird also jeder Patient, der nach Einschluss in die Studie verstirbt, unter Gesamtmortalität erfasst. In den Studien ELIANA und ENSIGN gilt das jedoch nur für Patienten, die therapiert werden, und nicht für alle, die in diese Studien eingeschlossen wurden. Hierzu müssten Auswertungen zum Gesamtüberleben für das All-Enrolled-Set vorliegen.

Hierzu meine Fragen: Haben Sie Auswertungen vorliegen, die sich auf das Enrolled-Set separat für die Studien ENSIGN und ELIANA beziehen? Wenn ja, wie viele Patienten sind verstorben, und wie vergleicht sich das zu den Mortalitätsangaben zur historischen Kontrollpopulation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Vielleicht fange ich zunächst einmal an. In der Stellungnahme haben wir analog zum DLBCL alle Angaben für die All-Enrolled-Population dargestellt. Das heißt, in der Stellungnahme finden Sie diese Daten. Sie sind in der Grafik mit enthalten, die wir dargestellt haben. Hier haben wir immer parallel die All-Infused und die All-Enrolled drin, und zwar ab dem Zeitpunkt, da die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, damit man auch eine vernünftige Vergleichbarkeit hat. Das heißt, hier sieht man sehr gut zu den Kontrollen in einer Grafik mit dem Kaplan-Meier-Plot, wie der Unterschied zwischen den Patienten der ENSIGN und der ELIANA im Vergleich zu den anderen Studien ist.

Frau Sixtensson: Rückfrage dazu: Wir konnten den Grafiken bislang nur gepoolte Analysen zu ELIANA und ENSIGN entnehmen. Eine separate Darstellung liegt uns nicht vor. Zudem fehlen auch die präzisen Angaben zur Anzahl der Todesfälle, Anzahl der Zensierungen und insbesondere auch der Zensierungsgrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz, dann Herr Wörmann. – Anschließend Frau Grell, auch dazu?

Frau Schwarz (Novartis): Also, wir haben die Kurven geliefert, die rohen Daten nicht. Aber die Kurven bestätigen das Gleiche. In gleichen Kurven sieht man, dass bei den Kontrollen alles drastisch abfällt, und bei beiden Kurven, Enrolled und Infused, bildet sich ein Plateau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Zu dem Plateau, was Sie ansprechen, habe ich auch eine Rückfrage. Sie geben für beide Studien die mediane Beobachtungszeit mit circa 20 - 25 Monaten an. Genau ab diesem Moment stellt sich auch das Plateau ein. Können Sie dazu vielleicht noch mal ausführen? Wir vermuten, dass das aufgrund der vielen Zensierungen, die sich einfach durch den Datenschnitt ergeben, ein Plateau darstellt. Darüber hinaus sehen wir auch ein Plateau bei den Vergleichstherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): In der Tat ist es so, dass die mediane Beobachtungsdauer für diese Patienten im Moment 24 Monate beträgt. Es soll noch einen weiteren Datenschnitt geben, sodass insgesamt 5-Jahres-Daten vorliegen sollen. In der Fachinformation ist zum Beispiel dargestellt, dass das der EMA noch nachgeliefert werden soll.

Ganz generell ist es so, dass sich da ein Plateau ergibt, aber die Methodik des Kaplan-Meier-Plots ja mit einbezieht, ob Patienten zensiert werden, und zu jedem Zeitpunkt werden nur noch die Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Plot eingetragen. Das heißt, wenn dieses Plateau nicht da wäre, dann würde man das sehen. Wenn also zum Ende hin relativ viele Ereignisse passierten, dann sähe man das im Kaplan-Meier-Plot. Aber in der Tat ist es so: Die Nachbeobachtungszeit ist 24 Monate, und für diesen Zeitraum können wir Angaben machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie hatten Ergänzungen. – Dann Frau Grell.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde grundsätzlich sagen: Wir respektieren natürlich, dass versucht wird, hier Vergleiche aufzubauen. Trotzdem ist das weiter Indirektologie. Es ist nicht komplett dasselbe Kollektiv. Professor Bader hat meines Erachtens sehr deutlich gemacht, dass gerade in der sehr jungen Population Blinatumomab nicht zu einer Langzeitheilung führt. Insofern ist der klinische Eindruck entsprechend dem, was die Kurven abbilden. Wir haben es auch in unserer Stellungnahme sehr sauber formuliert, dass wir das auf keinen Fall als ausreichend sicher nehmen, um damit eine Quantifizierbarkeit eines Zusatznutzens zu erzielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Grell und Herrn Kuhn.

Frau Dr. Grell: Frau Gökbüget, beobachten Sie die Patienten, die Sie jetzt in Frankfurt im Rahmen der Routine behandeln, nach, oder ist der Patient, der bei Ihnen dann in der Remission ist, aus den Augen, aus dem Sinn?

Frau Dr. Gökbüget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Es ist wirklich nett, dass Sie mich das fragen. In der Erwachsenenenszene hatten wir ja leider bisher wenig Möglichkeiten, Kymriah einzusetzen.

(Zuruf von Frau Dr. Grell)

– Ach, Sie meinen ALL insgesamt. – Ja, natürlich werden die Patienten nachbeobachtet. Sie sind für lange Jahre an das Zentrum angebunden. Das gehört zum allgemeinen Standard sowohl für die chemotherapierten als auch für die stammzelltransplantierten Patienten. Sofern sie nicht direkt im Zentrum nachbeobachtet werden, gibt es auch Möglichkeiten, die Nachsorge an anderen Zentren so zu koordinieren, dass man Rückmeldung bekommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn und dann Herr Jantschak.

Herr Kuhn: Wir hatten gerade in der vorherigen Anhörung schon die Frage zu den B-Zellaplasien und zu den Hypogammaglobulinämien. Herr Borchmann hat da schon angedeutet, es sei ein etwas anderer Schnack bei den ALL-Patienten: Die Infektionsraten sind höher, die Patienten leiden auch stärker darunter, wahrscheinlich wegen der noch nicht ausgeprägten Immunkompetenz. Deswegen meine Frage, vielleicht an die Kliniker: Haben Sie da schon Erfahrung, wie lange diese B-Zellaplasien denn anhalten? Halten sie tatsächlich so lange an, solange Kymriah im Knochenmark persistiert? Behandeln Sie die Patienten präventiv schon mit IVIg oder erst, wenn die B-Zellen abfallen? – Das wären meine Fragen zu diesem Komplex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Bader, bitte.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Solange die T-Zellen persistieren, wie gerade CD19-T-Zellen, so lange fehlen die B-Zellen, und solange die B-Zellen fehlen, werden keine Immunglobuline gebildet. Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene ohne eine B-Zellproduktion werden im Laufe ihres Lebens schwere Störungen des Lungengerüsts erleiden. Deswegen muss man sie selbstverständlich mit Immunglobulinen substituieren, und das machen wir spiegeladaptiert.

Die Frage, wie lange es dauern wird, ist schwierig zu beantworten, klar. Sie wissen, dass die Langzeitnachbeobachtung der publizierten Patienten noch nicht so groß ist. Unserer Erfahrung nach erlischt in mehreren Fällen dann die T-Zellpersistenz jenseits eines Jahres, die B-Zellen kommen zurück, und eine Substitution muss nicht mehr gegeben werden, ohne dass Patienten zwangsläufig einen Rückfall der Erkrankung erleiden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ausreichend, Herr Kuhn?

Herr Kuhn: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch mal eine Verständnisfrage an den pU und an die Vertreter des FB Med. Sie hatten gesagt, dass für eine adäquate Bewertung im Prinzip die separaten Studiendaten für die ENSIGN- und die ELIANA-Studie vorliegen müssten, aber nur gepoolte eingereicht wurden. Reichen Sie dann jetzt noch die Einzeldaten nach, oder bleibt es bei den gepoolten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Im Dossier sind die Daten sowohl separat als auch gepoolt dargestellt.

Herr Dr. Jantschak: Aber nicht für die ITT.

Frau Schwarz (Novartis): Das ist korrekt. Also, wir haben sie gepoolt. Somit sind beide Datenschnitte vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten wir ja eben auch schon. Okay. – Ja, bitte schön, Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Im Modul 4 sind nur die Daten des Full-Analysis-Sets vorhanden und nicht die der ITT-Population. Dazu habe ich auch noch eine Frage. Sie beschreiben, dass Sie doch eine Reihe mehr Patienten in die Studie einschließen. Mich würde interessieren: Wie unterscheiden sich die Patienten, die nicht mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, von denen, die dann später die Behandlung erfahren

haben? Können Sie hierzu Angaben machen? Uns liegen keine Charakteristika der All-Enrolled-Patientenpopulation vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die Daten für die gesamten eingeschlossenen Patienten können Sie auch der Fachinformation entnehmen.

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

Frau Dr. Grell: Es war eben schon die Frage, ob im Moment die ALL-Patienten, die behandelt werden, bereits in ein Register gemeldet werden oder nicht. Könnten Sie, Frau Gökbuget, dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Ich kann natürlich wieder nur zu den erwachsenen Patienten Stellung nehmen, die hier einen kleineren Anteil haben. Hierzu haben wir ein Register der Deutschen ALL-Studiengruppe aufgebaut, in das alle Patienten eigentlich schon mit der Erstdiagnose eingeschlossen werden sollen. Das ist natürlich keine Verpflichtung; aber ich denke, wir haben eine ganz gute Abdeckung. Ich halte das auch für sehr wichtig, weil wir hierin eben alle Patienten einschließen und nicht nur die letztendlich mit neuen Substanzen behandelten Patienten und sozusagen das gesamte Krankheitsbild abdecken wollen. Das ist halt ein Unterschied zum Beispiel zu Transplantationsregistern oder Ähnlichem. Aber, wie gesagt, das ist freiwillig; es ist durch nichts finanziert und eine Aktivität der Studiengruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kröger, dann Herr Kuhn.

Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT): Im Moment ist es ja so, dass die beiden zugelassenen Produkte in Verhandlung bezüglich der sogenannten PASS-Studien sind. Wenn diese Studien anlaufen, dann sind die Zentren zwar nicht verpflichtet, aber dann wird der Durchsatz oder die Dokumentation kontrollierter sein. Im Moment basiert es wie bei den Transplantationen auf freiwilliger Basis. Wir haben zwar im Moment im europäischen Register weit über 400 verschiedene Zelltherapien einschließlich Car-T-Zellen, aber wir können im Moment nicht sagen, ob das flächendeckend ist, weil die Meldung und die Dokumentation auf freiwilliger Ebene stattfinden. Das betrifft eben viele Studien mit Car-T-Zellen. Da sind wahrscheinlich auch Patienten dabei, die mit Kymriah oder auch mit Yescarta behandelt worden sind, jetzt im Lymphomsetting. Aber es sind eben auch viele dabei, wo man zum Beispiel Car-T-Zellen auf akademischer Ebene herstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – An dieser Stelle weise ich darauf hin, dass wir jetzt auch die Ermächtigung bekommen – das wurde ja gestern noch an einer Presseerklärung kritisiert –, bei Orphans in den Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung vorzusehen, dass Patienten, sofern sie nicht ausdrücklich widersprechen, in solche Register, die von uns präferiert werden, eingeschlossen werden, um eine möglichst flächendeckende Erhebung zu gewährleisten. Vorbehaltlich der Beschlussfassung in diesem Gremium, was ich natürlich nicht allein jetzt hier präjudizieren kann, werden wir davon auch Gebrauch machen, weil wir natürlich versuchen müssen, möglichst viel an nachgelagerten Erkenntnissen zu generieren; das ist ganz klar.

Insofern können wir das, was Sie seitens der pharmazeutischen Unternehmer in verschiedenen Absprachen mit der EMA zur künftigen Registerausgestaltung anstreben, unterstützend flankieren. Dadurch bekommt man sicherlich eine noch höhere Dichte der Meldungen. Das ist aber nur als Hinweis

oder Androhung zu verstehen; vielleicht ist es auch etwas, was uns gemeinsam freudig erregt. Dann kommt der Druck von verschiedenen Seiten, dass man die Leute wirklich flächendeckend erfasst. – Jetzt haben wir Herrn Kuhn und Herrn Jantschak.

Herr Kuhn: Ich habe auch noch etwas zu dem PASS-System der EMA oder zu ihrem PASS-Studien. Vor einigen Tagen hat eine Studie zu rekrutieren begonnen, die Studie OBERON, in der Tisagenlecleucel mit Blinatumomab und Inotuzumab verglichen wird, allerdings nur bei Patienten, die 18 Jahre oder älter sind. Dazu habe ich mehrere Fragen. Erstens. Ist im Rahmen dieser Studie vorgesehen – wir haben gerade gehört, die Antikörper dienen hauptsächlich als „bridge to transplant“ –, dass nach Blinatumomab oder Inotuzumab eine allogene Transplantation erfolgt? Zweitens. Ist jetzt aufgrund der Zulassung von Blinatumomab für das pädiatrische Kollektiv vorgesehen, diese Studie auch auf Kinder auszuweiten? – Diese beiden Fragen gehen an den pU.

Eine Frage richtet sich an die Kliniker: Wäre es aus Ihrer Sicht sinnvoll, diese Studie auf pädiatrische Patienten auszuweiten, um vergleichende Daten gegenüber Blinatumomab und anschließende allogene Stammzelltransplantation zu generieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU antworten?

Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT): Ganz kurz zu PASS und klinischen Studien: Wir sprechen ja jetzt über ein Medikament, das aufgrund von Phase-II-Studien zugelassen wird. Es gibt also keine richtige randomisierte Phase III, wie das sonst üblich ist. Das heißt: Natürlich müssen im akademischen Bereich und wahrscheinlich auch durch die Industrie noch neue Studien gemacht werden, um neue Indikationen mit einer Phase-III-Studie zu untersuchen und das Feld abzustecken, wie Sie erwähnen.

Die PASS-Studie ist etwas Anderes. Die PASS-Studie betrifft eigentlich nur den Sachverhalt, dass Sie gucken, wie die Anwendung im Rahmen der Zulassungstexte ist. Das heißt, es ist eigentlich keine interventionelle Studie, sondern Sie registrieren nur, wie die Patienten im Rahmen der Zulassung behandelt werden, und generieren damit noch mehr Daten. Das ist eigentlich der Sinn der PASS-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Kuhn? – Okay. – Dann Herr Jantschak.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können die Frage beantworten. Wir wussten nur nicht, ob wir als Erste gefragt sind.

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

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Genau. – Vielleicht ganz kurz, um die eine Frage klarzustellen: Die OBERON-Studie schließt Patienten oberhalb von 18 Jahren ein. Es wird auch ein anderes Dosisschema getestet, weshalb wir das im Moment noch nicht auf die pädiatrischen Patienten ausweiten. Wie Sie angemerkt haben, kann nach den Antikörpertherapien transplantiert werden; aber vielleicht auch hier noch eine Klarstellung.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): In dieser Studie werden endlich einmal Daten für erwachsene Patienten gesammelt, hinsichtlich derer bis jetzt die Datenlage sehr gering ausgeprägt ist. Der Vergleich mit Inotuzumab und Blinatumomab kann eigentlich auch nur für die Erwachsenen gezogen werden, weil zum Beispiel für Inotuzumab in der pädiatrischen ALL keine Daten vorhanden sind. Deswegen kann es meiner Meinung nach nicht auf pädiatrische Patienten ausgeweitet werden.

Zur Frage der Stammzelltransplantation: Auch hier gibt es bei Erwachsenen sowohl nach Blinatumomab und Inotuzumab als auch nach Car-T-Zellen zu wenig Daten, um upfront festzulegen, dass jemand nicht transplantiert werden darf. Das kann man, glaube ich, auch aus ethischen Gründen gar nicht machen, weil die Situationen einfach viel zu individuell sind. Deswegen ist es halt in beiden Armen, auch in der OBERON-Studie, freigestellt. Man kann schon einmal antizipieren, dass wahrscheinlich in dem Car-T-Arm eher mal auf eine Transplantation verzichtet wird als im anderen Arm. Deshalb ist das im Grunde letztendlich ärztliche Entscheidung, wird aber bei den Auswertungen sicherlich entsprechend berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Sie hatten auch die Pädiatrie angesprochen. Ich möchte betonen, dass die Situation im Vergleich zu unseren internistischen Kollegen einmal mehr unterschiedlich ist. Wir haben deutlich weniger Erkrankungen, etwa 650 Neuerkrankungen der ALL. Von diesen 650 Patienten werden 99 Prozent in Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen. Sie haben dafür gesorgt, dass wir diese therapeutischen Fortschritte erzielen konnten. Etwa 80 Kinder rezidivieren pro Jahr, und insgesamt zählen circa 50 zu Höchstisikopatienten, die eine Indikation für eine allogene Transplantation haben. Die Patientenzahlen sind so gering, dass sich auf europäischer Ebene verschiedene große Studiengruppen zusammenschließen. Was die Patienten angeht, die mit einem Rückfall behandelt werden müssen, so ist die Studiengruppe weltweit vernetzt, um Therapiekonzepte auszuloten.

Wir, die Studiengruppe, sind der Meinung, dass wir sehr sorgfältig weitere Studienkonzepte etablieren müssen, um herausfinden zu können, wo der Stellenwert dieser Car-T-Zelltherapeutika in der Zukunft liegen kann. Deswegen glaube ich, dass eine solche Eins-zu-eins-Spiegelung dieser Studie, wie sie hier im Erwachsenenbereich vorliegt, nicht die Lösung für uns ist. Insofern brauchen wir Studienkonzepte, um herauszufinden, wo der Stellenwert außerhalb der hier beschriebenen Indikation liegt.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Fachexperten. Sie hatten ja dargestellt, dass es bei der Kinder-ALL umfangreiche Registererhebungen von diesen Patienten gibt. Da frage ich: Wie gut sind die Daten aus diesen Registern, um für diese Population möglicherweise OS-Daten zu generieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Könnten Sie die Frage noch etwas spezifizieren? Also, von welchen Patienten sprechen Sie?

Herr Dr. Jantschak: Von einer Kohorte, die der Car-T, die der jener Patienten entspricht, die – –

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): – die hier in der Indikationsliste stehen, ja?

Herr Dr. Jantschak: Genau.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Hinsichtlich dieser Patienten gibt es prospektive Untersuchungen zum Beispiel von der IntReALL-Gruppe, die Herr von Stackelberg leitet, in denen gezeigt werden kann, wie niedrig diese Overall-Survival-Daten sind. In der Gruppe derjenigen Patienten, die

nicht auf Chemotherapie ansprechen, überlebt beispielsweise kein einziger Patient, keine einzige Patientin. Bei denjenigen, die mit einem zweiten Rezidiv behandelt werden, sind das etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten, in prospektiven Analysen dargestellt.

Jüngst hatten wir in zwei Studien – wir die Europäische Arbeitsgemeinschaft Pediatric Diseases Working Party der EBMT und die große Therapiestudie ALL-Stammzelltransplantation – Daten, wonach Patienten, die nach einer allogenen Transplantation einen Rückfall haben, mit allen gegenwärtig zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen – Antikörper, Chemotherapie, gefolgt von einer weiteren Stammzelltransplantation – eine Überlebenschance haben, die nicht höher ist als 30 Prozent.

Herr Dr. Jantschak: Da stellt sich konkret für mich die Frage: Wie verfügbar sind diese Daten? Hätte der pU auch auf diese Daten zugreifen können, um sie hier auch als eine historische Kontrolle heranzuziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Ja, diese Daten sind publiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Das wäre jetzt ein anderer Komplex; ich weiß nicht, ob der pU darauf noch antworten möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, es hat sich niemand bewegt. – Frau Bickel fragt noch mal konkret.

Frau Bickel: Ich möchte dann gern die Frage stellen, warum Sie die Daten nicht herangezogen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist naheliegend, ja.

(Heiterkeit)

– Wer möchte?

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Folgendes haben wir gemacht: Wir haben umfassende Literaturstellen gescreent, wir haben insgesamt 5 000 weitere Publikationen gescreent, und das, was wir in diesen Publikationen gefunden haben, haben wir eingebunden. Wir denken auch, dass die Blinatumomab-Studie diejenige ist, die am ehesten dem Anwendungsgebiet entspricht, und haben all die Analysen, die wir aus dem historischen Vergleich bekommen haben, vorgelegt und der Stellungnahme beigelegt.

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

Herr Kuhn: Ich habe dann noch eine Frage zu den Registern, die ja EMA-Anforderung waren. Welche Patienten werden denn in die Register eingeschlossen? Sind das wieder nur die infundierten Patienten, oder werden alle Patienten eingeschlossen, die eine Leukapherese hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die aktuelle Ausgestaltung der Dokumente befindet sich gerade noch in der Verhandlung; daher kann ich das noch nicht kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kröger.

Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT): Ganz kurz. Im Moment gibt es ja keine vertragliche Vereinbarung zwischen dem Register und den Firmen. Das heißt, im Moment erfolgt die Registrierung auf freiwilliger Basis der Zentren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es da ein einheitliches Schema, oder meldet da jeder nach Gutdünken?

Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT): Nein, die sogenannten Dokumentationsformen sind gegeben; sie sind vorgeschrieben. Das ist ein ganz normales Sheet für zelluläre Therapien, auf dem eben Car-T-Zellen, aber auch andere zelluläre Therapien erfasst werden können, wobei ich sagen muss, dass hauptsächlich diejenigen dokumentiert werden, die auch Car-T-Zellen bekommen haben. Das ist so ähnlich wie ein Transplantationsregister, in dem Sie eben nur diejenigen Patienten haben, die auch transplantiert worden sind. Wenn jemand „intent-to-treat“ für eine Transplantation war, aber die Transplantation nicht bekommen hat, ist er nicht im Register. So ähnlich ist das mit den zellulären Therapien dann auch, im Moment jedenfalls.

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

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage noch an den pU. Sie haben ja in der Studie auch die Lebensqualität mit dem PedsQL-Fragebogen erhoben. In der Nutzenbewertung wurde dargestellt, dass ab dem zweiten Amendment bei den Kleinkindern keine Erhebung mehr vorgesehen war. Da ist die Frage: Warum war das so? Zudem stellt sich die Frage: Wie viele Patienten unter acht Jahren waren das überhaupt, die dann aus der Erhebung herausgefallen sind? Wie groß ist diese Gruppe? Aus der Nachreichung konnte ich das auch nicht entnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz, bitte.

Frau Schwarz (Novartis): Ja, das ist richtig. Wir haben den PedsQL eingeschlossen; der ist auch grundsätzlich für ab Achtjährige. Es gibt einen Fragebogen, der auch in Bezug auf unter Achtjährige ausgefüllt werden kann; er wird aber nicht von den Patienten, also nicht von den Kindern, ausgefüllt, sondern von den Eltern. Uns war es wichtig, die Lebensqualität eben von den Patienten zu erheben, nicht von den Eltern. Zu der Frage, wie viele Patienten über 8 Jahre es waren: Das waren 61.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch mal der FB Med dazu.

Frau Sixtensson: Dazu habe ich eine Rückfrage. Sie sagen, es waren 61 Patienten über 8 Jahre. Sie sprechen hier über Patienten, die infundiert wurden. Wie viele Patienten waren es, die tatsächlich infrage kämen bei Einschluss in die Studie, die über 8 Jahre waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Also, die Anzahl der Patienten über 8 Jahre – – Beim Enrolled weiß ich es jetzt nicht auswendig. Aber wir haben die Lebensqualität auch nur für infundierte Patienten erhoben; deswegen würde das auch nichts aussagen.

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

Frau Sixtensson: Das heißt, Sie haben nicht gemäß Studienprotokoll zu Baseline Lebensqualität erhoben, sondern erst nach Infusion?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Zu Baseline schon. Ich kann Ihnen aber jetzt nicht sagen, wie viele Patienten über acht waren bei Enrolled, das müsste ich nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage.

Frau Sixtensson: Das heißt, es liegen Ihnen Daten zur Lebensqualität von nicht infundierten Patienten vor?

Frau Schwarz (Novartis): Wenn, dann nur zu Baseline.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Professor Bader, Sie hatten ebenso gesagt „Rückfall“. Welche Rolle spielt denn die molekulare Testung am Knochenmark gegenüber der hämatologischen, gerade bei der ALL, bei den Kindern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Das ist eine sehr wichtige Frage. Der molekulare Rückfall – – Wir haben heutzutage durch die Analyse der minimalen Resterkrankung ganz klar die Fähigkeit, sowohl die Response auf die initiale Therapie zu prüfen und dieses Risiko für das Überleben oder Nichtüberleben klar abschätzen zu können – das ist für das Erwachsenenalter wie im Besonderen im Kindesalter klar gezeigt –, als auch die Möglichkeit, durch die Untersuchung dieser Resterkrankung mit molekularbiologischen Verfahren auch das Rezidiv vorherzusagen und Interventionen zu ermöglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziegler und dann noch mal Fachberatung Medizin.

Herr Ziegler: Wir haben noch eine Frage zu den Endpunkten, insbesondere zum ereignisfreien Überleben. Die Frage geht an die Praktiker: Wie schätzen Sie den Endpunkt in der vorliegenden Therapiesituation ein? Schätzen Sie ihn als patientenrelevant ein, und wenn ja, warum?

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Das ist eine extrem wichtige Frage. Wenn wir dieses ereignisfreie Überleben betrachten, so zählen da zwei Größen hinein. Das eine ist der Rückfall, das Rezidiv, und das andere ist offensichtlich der Tod durch Komplikationen. Ich finde, wenn ein Patient ein Ereignisrezidiv hat, dann ist das ein äußerst patientenrelevantes und einschneidendes Ereignis. Wohin führt das? Es führt entweder zur Unbehandelbarkeit und nachfolgend zum Tod oder zur Behandelbarkeit in solchen Situationen mit einer erneuten Stammzelltransplantation. Eine erneute Stammzelltransplantation bedeutet für einen Patienten das Herauskatapultiertsein aus dem normalen Leben für wenigstens ein halbes Jahr. Also, meines Erachtens ist das ereignisfreie Überleben sehr relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak und dann Frau Sixtensson.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe die Frage an die Fachberatung, ob zu den aktuellen Datenschnitten durch die Nachreichung die fehlenden Informationen jetzt zufriedenstellend vorgelegt wurden.

Frau Sixtensson: Darauf kann ich antworten. Wir haben tatsächlich Lücken entdeckt. Das heißt, wir wissen bis dato immer noch nicht, welche Charakteristika die ITT-Population aufweist. Wir haben keine Information zum Studienverlauf nach Infusion. Das heißt, wir wissen, wie viele vor Infusion ausgeschieden sind, aber auch da nicht konkret, wie viele verstorben sind. Wir haben keine Information zur Begleitmedikation, zu Protokollverletzungen, zur Nachbeobachtungszeit – das fehlt uns –, und zur Mortalität fehlen uns insbesondere die Zensierung und die Zensierungsgründe. – Darf ich gleich weitermachen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Sixtensson: Zu den Datenschnitten habe ich tatsächlich auch eine Rückfrage. Mich würde Folgendes interessieren: Im SAP wurde spezifiziert, dass es eine Interimsanalyse gibt; sie haben Sie auch dargestellt. Danach soll es jährliche Nachbeobachtungen oder Analysen geben. Die Datenschnitte, die Sie jetzt zur Studie ELIANA vorlegen, beziehen sich auf den 31. Dezember 2017 und auf den 13. April 2018. Können Sie kurz darlegen, wodurch diese Datenschnitte getriggert wurden? Ich frage dies, weil der Abstand weniger als ein Jahr betrug.

Frau Schwarz (Novartis): Erstens zu den Punkten, die Ihnen noch fehlen: Sie würden wir gerne nachreichen. Da wäre ich sehr dankbar, wenn Sie uns eine Liste schickten. Dann stellen wir auch sicher, dass Sie alle Informationen haben.

Der zweite Punkt war die Frage zu den Datenschnitten. Alle Datenschnitte, die durchgeführt worden sind, wurden für die EMA, also für das Zulassungsverfahren durchgeführt und mit der EMA abgesprochen. Für die DLBCL sind auch weitere geplant. Das hat Herr Schwenke vorhin schon erwähnt. Sie sind auch in der Gebrauchsinformation zu finden. Das heißt, die EMA hat sich weitere Daten gewünscht. Das war auch in dem EMA-Zulassungsverfahren für die ALL der Fall. Dafür sind aber keine weiteren Datenschnitte geplant, erst der finale, der auch im Studienprotokoll definiert ist.

Frau Sixtensson: Rückfrage dazu: Im EPAR wurden jedoch nur diejenigen Datenschnitte dargestellt, die auch in der Nutzenbewertung ausgeführt wurden. Das heißt, die EMA hat sich die jüngeren Datenschnitte angeschaut, aber nicht im EPAR verwertet?

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Im EPAR wurden auch Updates erwähnt – sie sind auch dort zu finden –, und es wurden auch Datenschnitte in Meetings mit der EMA besprochen, zum Beispiel das SAG-O-Meeting.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Ja, machen Sie.

Frau Sixtensson: Wir sind im Rahmen der Bewertung auf Inkonsistenzen im Studienverlauf gestoßen; vielleicht können Sie uns da auch noch mal weiterhelfen.

Wenn wir uns das Flow-Diagramm anschauen, das Sie für die Studie ELIANA angeben, so sagen Sie, dass 75 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt wurden; zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch 32 Patienten in der primären, 16 Patienten in der sekundären Nachbeobachtung und 14 Patienten in der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben. Das ergäbe 62 Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Nachbeobachtung sind. Gleichzeitig sagen Sie aber auch, dass 19 Patienten verstorben sind. Wenn wir 19 Patienten von 75 abziehen, dann ergibt sich für uns eine Patientenzahl von 56, die noch am Leben sein dürften. Vielleicht können Sie kurz dazu ausführen, worauf diese Diskrepanz fußt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kennt die Toten, kennt ihre Namen? – Bitte schön, Frau Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Ich kenne sie nicht mit Namen. – Sie sehen, dass wir gerade versuchen, das nachzuvollziehen. Ich gucke mal in das Team, ob wir eine spontane Antwort haben; falls nicht, würden wir Ihnen auch dies im Nachgang noch einmal darlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag. – Nein, das ist kein Spaß. Wir haben ja eben eine ganze Latte gehört. Also, wir benötigten das bis Freitag. – Okay. – Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Das waren jetzt die Angaben für den Datenschnitt, der in der Nutzenbewertung herangezogen wurde; Sie legen ja noch zwei jüngere Datenschnitte vor. Auch da wünschten wir uns, dass Sie da analog den Studienverlauf darstellten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Professor Bader, ich muss nochmals nachfragen. Mir leuchtet ein, dass der Rückfall für das betroffene Kind und die Eltern natürlich dramatisch ist, auch wegen der Konsequenzen, die es hat. Wie ist die Definition, die bei uns üblich ist? Würden Sie bei jedem Patienten in Deutschland das molekulare Ansprechen auch für die Therapiesteuerung nehmen, oder würde wie hier das Hämatologische ausreichen, wenn es kein extramedulläres ist? Wie weit ist das sozusagen in der Praxis durchdrungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Sie meinen für die Indikation zur Behandlung mit Car-T-Zellen?

Frau Dr. Grell: Nein, überhaupt zum Rückfall. Also, wie ist die Therapiesteuerung da?

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Gegenwärtig ist es nach wie vor so, dass in der Pädiatrie – – Frau Gökbuget muss diese Frage für die Erwachsenen behandeln.

Für die Therapiesteuerung und Auslösung einer erneuten Aufnahme der Therapie gilt das offene hämatologische Rezidiv immer noch, aber während der Behandlungen, sowohl der Frontline-Behandlung als auch der Behandlung des Rezidivs, stellt die Höhe der MRD eine Stratifizierung in Risikogruppen dar und hat sehr wohl die Bedeutung, dass Patienten auf der Basis dieser Befunde eine allogene Stammzelltransplantation bekommen, oder, wenn sie keine MRD-Last mehr nachweisbar haben, nur eine orale Dauertherapie. – Beantwortet das die Frage?

Frau Dr. Grell: Nicht für die Definition des Rezidivs?

Herr Prof. Dr. Bader (Uniklinik Frankfurt): Nicht für die Definition des Rezidivs.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL-Studiengruppe, Uniklinik Frankfurt): Ich denke, dass aktuell der Standard für das Event-free-Survival immer noch ist, dass man die hämatologischen Rezidive dafür berücksichtigt. Das ist auch notwendig, um eine historische Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erreichen. Man kann sicherlich für die Zukunft überlegen, zusätzlich noch ein molekulares Event-free-Survival zu erheben, als weitere Möglichkeit Studien zu analysieren. Aber da haben wir eben wenig historische Daten, mit denen das verglichen werden kann. Die Entscheidungen, aufgrund von MRD dann die The-

rapie umzustellen, stellen sich bei den Erwachsenen-ALL natürlich in gleicher Weise und hängen zusätzlich davon ab, welche Therapieoptionen man überhaupt hat und wie das MRD-Niveau ist, welche Vortherapien der Patient hat. Man kommt ja dann auch oft in Situationen, in denen selbst bei MRD-Positivität nicht mehr viele Optionen zur Verfügung stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, ausreichend, nicht? – Okay. – Ich schaue noch mal: Keine Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen noch mal die Möglichkeit zur Zusammenfassung geben. Wer macht das? – Wieder Frau Dr. Schmidt. – Bitte schön.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen und die Diskussion zur pädiatrischen ALL. Ich möchte gerne für Kymriah zusammenfassen. Wir haben von den Fachexperten gehört, dass wir es hier mit Kindern und Jugendlichen zu tun haben, die extrem krank sind und für die eine Therapie lebensnotwendig ist. Die Lebenserwartung beträgt wenige Monate, und der Verlauf der Erkrankung ist deterministisch. Dies wird durch Tisagenlecleucel geändert. Wir haben nach zwei Jahren eine Überlebensrate, dass noch zwei von drei Patienten am Leben sind, und wir haben alle Daten, die uns vorliegen, Ihnen auch vorgelegt. Das ergibt ein konsistentes Bild, nämlich ein Plateau der Überlebenskurve.

Wir haben ebenfalls von den Fachexperten gehört, dass die Blinatumomab-Studie diejenige Studie ist, die am ehesten vergleichbar ist oder eigentlich das identische Anwendungsgebiet darstellt. Die Nebenwirkungen haben wir auch besprochen, weshalb es wichtig ist, dass wir diese Therapie mit viel Erfahrung einsetzen. Auch hier ist wichtig: Die Lebensqualität normalisiert sich in kürzester Zeit.

Das Kymriah stellt eine Sprunginnovation in diesem Anwendungsgebiet dar. Der Zusatznutzen ist nach unserer Auffassung entsprechend den Vorgaben der Arzneimittelnutzenverordnung und aufgrund der Effektstärke und des konsistenten Effekts über alle Daten hinaus sowie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung als erheblich einzustufen. Emily, im Alter von 6 Jahren mit Kymriah behandelt und heute ein ganz normaler 13-jähriger Teenager, beweist, dass Kymriah eine Perspektive auf Heilung gibt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen, herzlichen Dank für die Beantwortung der Fragen.

Ich will nur noch mal, weil Sie sagen, Sie haben alles vorgelegt, was Sie haben, an die Punkte erinnern, die wir eben adressiert hatten. Wir werden Ihnen das auch noch mal per Mail übermitteln, was wir gerne von Ihnen noch hätten, sofern Sie es zu liefern bereit sind, um den Evidenzkörper vielleicht noch etwas zu festigen und das Bild abzurunden. Wir brauchen das bis Freitag dann eben noch mal. – Danke für die Beantwortung der Fragen; es war spannend. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:34 Uhr