

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. März 2019  
von 10:00 Uhr bis 11:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Eißmann  
Herr Kandlbinder  
Frau Dr. Loske  
Herr Stolskij

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Miltenyi Biotec GmbH**

Herr Dr. Overstijns  
Frau Dr. Preußner

Angemeldeter Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Frau Digel  
Frau Dr. Rancea

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

Herr Dr. Ertl  
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau MacDonald  
Frau Dr. Paszkiewicz

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Würzburg – Hämatologie**:

Herr Prof. Dr. Topp

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin des **Klinikums der Universität München**:

Frau Prof. Dr. Subklewe

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

Frau Leisten

Herr Dr. Tomieczkowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis:**

Frau Dr. Reinhard  
Frau Schwarz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Dünzinger  
Herr Martin

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

Herr Dr. Ezernieks  
Frau Glaser



Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum.)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im etwas kühlen Sitzungssaal des Unterausschusses Arzneimittel.

Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren Yescarta<sup>®</sup>, CAR-T-Zell-Produkt, zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehreren systemischen Therapien. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 01.02.2019, die Ihnen vorliegt. Wir haben Stellungnahmen von Gilead, von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO, der DAG-KBT und der GLA, weiterhin von Celgene, Servier, Roche, Novartis, Miltenyi, Bluebird Bio Germany GmbH, von Medac - Gesellschaft für medizinische Spezialpräparate, Janssen-Cilag, Bundesverband der pharmazeutischen Industrie und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Üblicher Hinweis: Wir führen wieder ein Wortprotokoll. Deshalb bitte ich Sie, das Mikrofon zu benutzen, wenn Sie sich zu Wort melden, und Unternehmen und entsendende Institution nennen.

Zunächst das übliche Prozedere, Feststellung der Anwesenheit: Für Gilead ist Herr Kandlbinder hier, das sehe ich, dann Herr Dr. Eißmann, ja, Frau Loske, ja, und Herr Stolskij, ja. Für die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft müsste Herr Prof. Ludwig anwesend sein, jawohl, Frau Prof. Subklewe vom Klinikum der Universität München, jawohl, Herr Wörmann von der DGHO, ja. Es müssten hier sein: Frau Digel von Bluebird, ja, Frau Dr. Rancea, ebenfalls von Bluebird, ja, Herr Dr. Ertl vom BPI, ja, Herr Dr. Wilken, BPI, jawohl, Frau MacDonald von Celgene, ja, Frau Dr. Paszkiewicz von Celgene, ja. – Heute stellen Sie mich auf eine große Bewährungsprobe. – Es müssten weiterhin anwesend sein: Herr Prof. Topp vom Universitätsklinikum Würzburg, jawohl, Frau Leisten von Janssen, ja, Herr Tomeczkowski von Janssen, jawohl, Herr Dr. Erdmann von Medac, ja, Herr Dr. Johannes, ebenfalls von Medac, Herr Dr. Overstijns von Miltenyi Biotec, ja, Frau Dr. Preußner, ja, Frau Dr. Reinhard, Novartis, ja, Frau Schwarz, Novartis, ja, Herr Dr. Dünzinger von Roche, ja, Herr Martin von Roche, ja, Herr Dr. Ezernieks von Servier, Frau Glaser von Servier, ja. Herr Rasch und Herr Werner sind beide hier. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Nein. Es sind alle anwesend.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen. Mich würde die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer interessieren: Seitens der EMA wurde ausschließlich eine nicht-interventionelle Sicherheitsstufe auf der Basis von Registerdaten beauftragt. Inwieweit sind möglicherweise Registerstudien in Planung, die weitergehende Evidenz zur Wirksamkeit von Yescarta<sup>®</sup> für die qualitätsgesicherte Anwendung liefern können? Wie viele Zentren befinden sich derzeit im Qualifizierungsprozess für die Anwendung von Yescarta<sup>®</sup>? Bezogen auf die Kliniker habe ich noch Fragen, die ich stellen werde, nachdem der pharmazeutische Unternehmer eingeführt hat. Wer beginnt? – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead):** Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vorab möchte ich gern die Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten. Das sind zur Linken Frau Loske und Herr Stolskij, die das Dossier maßgeblich verantworten, und zu meiner Rechten ist es Herr Dr. Eißmann, der für medizinische Fragestellungen zur Verfügung steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, Herr Kandlbinder. Können Sie bitte etwas näher ans Mikrofon herangehen, weil es von der Akustik her hier ganz übel ist? – Danke.

**Herr Kandlbinder (Gilead):** Aber ich fange jetzt nicht noch einmal an, oder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, das haben wir jetzt protokolliert. Das ist okay.

**Herr Kandlbinder (Gilead):** Mein Name ist Johannes Kandlbinder, und ich leite den Bereich Market Access bei Gilead.

In der heutigen Anhörung würden wir gern die Frage beantworten, was personalisierte Krebstherapie in Bezug auf unser Produkt Yescarta® mit dem Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel für die betroffenen Patienten, aber auch für die am Therapieprozess beteiligten Personen bedeutet. Was tut man eigentlich bei der personalisierten Krebstherapie? Man nutzt letztlich das Potenzial des eigenen Immunsystems. Man entnimmt körpereigene Blutzellen, reinigt diese, modifiziert diese in komplexen labortechnischen Verfahren und richtet sie spezifisch auf den Tumor aus. Diese neu entstandenen Zellen – man kann auch sagen Designer-Zellen – werden dem Patienten rückinfundiert. Wir erwirken dann eine Immunantwort zielgerichtet auf diesen Tumor. Die spezifischen Tumorzellen werden im Körper aufgespürt und eliminiert, und das zum Teil in atemberaubender Geschwindigkeit. Wir haben im Rahmen unserer Studienprogramme Patienten mit Lymphomen gesehen, die am Hals so groß wie ein Tennisball waren. Nach der Gabe des Produktes – 14 Tage später – war das Lymphom komplett verschwunden. Selbst nach eineinhalb Jahren ist der Krebs nicht mehr nachweisbar.

Das heißt, dieses Verfahren, das man CAR-T-Zell-Therapie nennt, erreicht eine langfristige Remission von Krebs. Das bedeutet, der Krebs ist schlichtweg weg.

In Bezug auf Yescarta® und die Daten: Bei uns handelt es sich um eine solche Therapie. Yescarta® ist im August 2018 von der Europäischen Zulassungsbehörde zugelassen worden, und zwar zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL – das sind zwei Lymphom-Entitäten – nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Das heißt, diese Patienten sind wirklich schwerstkrank. Therapeutische Möglichkeiten stehen praktisch nur sehr begrenzt zur Verfügung und die Menschen kämpfen sprichwörtlich ums Überleben.

Kann beispielsweise bei diesen Patienten die allogene Stammzelltherapie nicht durchgeführt werden – die wäre theoretisch möglich –, dann bleiben nur noch experimentelle Therapieansätze, oder die Patienten wechseln vom kurativen Therapiekonzept in ein palliatives, das relativ kurzfristig mit dem Tod endet.

Wie sehen die Daten zu Yescarta® aus? Insgesamt kann man sagen, mit dieser neuen Therapie hat man eine komplett neue Therapieoption für Patienten zur Verfügung, die praktisch keine mehr hatten. Man erhöht das Überleben erheblich und gibt sogar eine Perspektive auf Heilung, zumindest auf der Basis der Daten, die bis heute vorliegen.

Wir haben dem G-BA im Rahmen des Dossierprozesses vier Datenlieferungen mit allen derzeit in Deutschland verfügbaren Daten zukommen lassen. Das heißt, wir zeigen hier konsistent Ergebnisse in bisher unbekanntem Ausmaß. Seit Dezember 2018 liegen uns sogar die Zweijahres-Follow-up-Daten vor. Hier wurden die Patienten unserer ZUMA-1-Studie über zwei Jahre nachbeobachtet, und wir können im Ergebnis sehen, dass die Hälfte der Patienten noch lebt, aber nicht nur das, sondern die meisten haben sogar eine komplette Remission. Das heißt, der Krebs ist zwei Jahre nach Infusion nicht mehr nachweisbar.

Vor diesem Hintergrund zeichnet sich ein deutliches Plateau des Überlebens ab, sodass wir im Moment davon ausgehen können, dass jeder zweite behandelte Patient eine Perspektive auf Heilung hat. Das erscheint uns für die heutige Therapiesituation doch eine dramatische Verbesserung zu sein.

Mit tollen Wirkungen kommen normalerweise auch Nebenwirkungen. Deshalb möchte ich gern etwas zum Sicherheitsprofil sagen. Wir haben in der klinischen Anwendung große Erfahrungen gesammelt. Yescarta® wurde weltweit bei 800 Patienten angewendet. Im Ergebnis sehen wir das Studienprofil, das wir in den Studien aufgezeigt haben, in der Real-World-Anwendung vollständig bestätigt.

Man erwartet bei der CAR-T-Zell-Therapie gewisse unerwünschte Ereignisse. Hierzu gehören insbesondere das sogenannte CRS – das ist der Zytokin-Sturm, der nach der Behandlung auftritt – sowie neurologische Ereignisse. Beide Ereignistypen sind den spezialisierten Zentren hinlänglich und gut bekannt und dort extrem gut beherrschbar. Hinzu kommt, dass beide Ereignisarten zum größten Teil vollständig reversibel sind. Bezogen auf unsere ZUMA-1-Studie können wir festhalten, dass wir Patienten gesehen haben, und zwar 13 %, die die CRS-Ereignisse bei einem Schweregrad von drei und höher gesehen haben. Bei 28 % der Patienten haben wir die neurologischen Ergebnisse gesehen. Das ist in Real World komplett so bestätigt.

An dieser Stelle würde ich gern etwas weiter ausholen. Es handelt sich hierbei um ein komplett neues Produkt, aber nicht nur ein Produkt, sondern auch einen Prozess, der komplett neu ist. Neben den Daten des Überlebens, aber auch der Sicherheit, die ich eben beschrieben habe, ist insbesondere der Herstellungsprozess etwas ganz Besonderes, auch die Anwendung in der Klinik. Wie gestaltet sich das? Alles ist gänzlich neu. Alle Beteiligten, sowohl in der Klinik als auch wir, stehen vor großen Herausforderungen. Es erscheint uns nach den Monaten der Umsetzungsarbeit seit September wie eine richtige Pionierarbeit. Nur damit Sie ein Gefühl haben, was nach der Zulassung passiert ist:

Die Zulassung erfolgte im August 2018. Danach wurde aber kein einziger Patient behandelt, weil uns die hohen Zulassungsanforderungen der Zulassungsbehörde einen Qualifizierungsprozess mit den anwendenden Kliniken umsetzen lassen mussten. Was haben wir gemacht? Wir haben aufgrund bestimmter Kriterien Kliniken ausgewählt. Es gab quasi keine Vorgaben, dies zu tun. Wir sind aber froh, dass wir seit einiger Zeit ein Positionspapier von der DGHO vorliegen haben, in dem diese Auswahlkriterien komplett bestätigt wurden. Seit September qualifizieren wir nun die Häuser.

Herr Prof. Hecken, Sie haben nach Zahlen gefragt. Wir haben derzeit zehn Zentren qualifiziert. Weitere zehn Zentren befinden sich im Prozess der Qualifizierung, fünf Zentren können das Produkt derzeit anwenden und tun das auch. Mittelfristig gehen wir von 25 bis 30 anwendenden Zentren aus. Die würden den heutigen Kriterien, wie sie von der DHGO bestätigt werden, entsprechen.

Sie werden sich jetzt eventuell fragen, warum erst so wenige Kliniken qualifiziert sind und warum dieser Prozess insgesamt so lange dauert. Ich kann Ihnen sagen, dass dieser Prozess für alle Beteiligten wirklich neu ist. Ich möchte Ihnen an einem Beispiel erläutern, was passiert, wenn man qualifiziert. Über Deutschland gesehen müssen wir uns mit 37 regionalen Aufsichtsbehörden beschäftigen und diese in den Prozess einbeziehen. Jede dieser Behörden hat einen unterschiedlichen Qualitätsanforderungskatalog. Wir haben so viele unterschiedliche Angaben und Vorgaben gesehen. Ich möchte Ihnen nur an einem Thema kurz erläutern, was da passiert, und zwar am Thema Lagerung des Produktes.

Es gibt unterschiedliche Lagertanks, die man verwenden kann. Einmal sind es normale Lagertanks, dann sind es welche, die für genetisch verändertes Material vorgesehen sind, oder auch welche, in denen nicht genetisch verändertes Material gelagert werden soll. Sie müssen sich vorstellen, dass diese Behörden völlig unterschiedliche Vorstellungen haben. Bei der einen Klinik wird die eine Lagerung angefordert, bei dem anderen Haus ist es eine andere, sodass es passiert ist, dass Kliniken plötzlich neue Tanks bestellen müssen. Die müssen wieder zertifiziert und validiert werden. Das dauert alles wahnsinnig lange, und so sieht man, dass alle Beteiligten mit völlig neuen Situationen konfrontiert sind. Wie schon gesagt, für uns alle ist das Pionierarbeit.

Jetzt noch einmal zurück zu den Daten: Die Zulassung von Yescarta® ist aufgrund einer einarmigen Phase-II-Studie und eines historischen Vergleichs erfolgt. Wir wissen alle, was eine einarmige Studie mit sich bringt. Natürlich gibt es da erhebliche Limitationen. Jedoch ist bei großen und sichtbaren Effekten, wie sie die Studien gezeigt haben, eine Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens des Produktes eine andere. Man kann bei bestimmten Patientenpopulationen nicht alles in einer klassischen RCT generieren, vor allem, wenn es sich um so schwerkranke Patienten handelt. Deshalb wissen wir – das haben wir auch in der Bewertung des G-BA gesehen –, dass die Daten- und Studienqualität, die in dem Prozess gefordert wird, mit solchen limitierenden Studien schwer erfüllt werden kann. Jedoch sind wir der Ansicht, dass die Effekte so groß sind, dass man vielleicht den Sachverhalt auch anders betrachten kann.

Wir haben zum Beispiel als Gilead/Kite die SCHOLAR-1-Studie analysiert, in der die Standardtherapien aufbereitet werden, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Dieser Vergleich war die Grundlage für die Zulassung. Den haben wir dort eingebracht. Wir wissen natürlich, dass es hier aufgrund des indirekten Vergleiches Verzerrungen gibt. Aber für die Behörde war völlig eindeutig, wie die Ergebnisse zu interpretieren sind. Wir haben diesen Vergleich auch im AMNOG-Prozess eingebracht und sind noch darüber hinausgegangen, indem wir noch einmal einen Vergleich erstellt, 30 000 gesichtete Treffer analysiert, 15 Publikationen selektiert und auf deren Basis einen weiteren indirekten Vergleich erstellt haben. Beide Vergleiche zeigen deutlich sichtbar konsistente Effekte und dass auf dieser Ebene – das ist leider die bestmögliche Evidenz, die im Moment vorliegt – eine Beurteilung möglich ist.

Was ist in ganz einfachen Worten das Ergebnis? Wir sehen auf der Basis der heutigen Daten eine 3,5-fache Verbesserung des Überlebens. Das, vermute ich, ist für die betroffenen Patienten doch eine erhebliche dramatische Verbesserung.

Insofern glauben wir nicht, dass es sich hier um Artefakte handelt. Davon kann man nicht ausgehen. Wir möchten deshalb den G-BA bitten, diese Effekte anzuerkennen, damit die indirekten Vergleiche anerkannt werden können; denn dann wäre die Quantifizierung des Zusatznutzens grundsätzlich möglich. Wir glauben, dass der therapeutisch bedeutsame Nutzen von Yescarta® für diese Patientenpopulation, die eigentlich keine Optionen mehr hat, plötzlich ein 3,5-faches verbessertes Überleben hat, dieser G-BA-Bewertung gerecht werden würde.

Natürlich sammeln wir weitere Daten. Wir sind in dem Bereich sehr deutlich aufgestellt. Die CAR-T-Therapie wird bei Gilead/Kite derzeit in 30 klinischen Studien weiterentwickelt. Davon laufen allein sechs Studien an 13 Studienzentren in Deutschland. Wir werden in Zukunft also deutlich Daten aus Deutschland bekommen können. Zusätzlich erheben wir Daten in einem Register. Auch darauf sind Sie anfangs eingegangen, Herr Prof. Hecken. Die Europäische Zulassungsbehörde und die pharmazeutischen Unternehmen haben sich frühzeitig auf die Fachgesellschaft EBMT als durchführende Organisation für ein solches Register fokussiert. Warum ist das so?

Die EBMT hat bereits über 500 000 Stammzelltransplantationen gesammelt und sammelt nun auch die Daten der Zelltherapien. Zur Ausgestaltung des Registers haben wir uns vom G-BA beraten lassen, um sicherzustellen, dass wir eine inhaltliche Diskussion führen und eventuell Punkte, die für den G-BA wichtig sind, aufnehmen können. Wir können Ihnen sagen, dass wir diese Punkte, die wir aus der Beratung mitgenommen haben, in das EBMT einbringen konnten. Das EBMT hat am 28. Februar 2019, also vor elf Tagen, dem Register mit den Punkten, die wir eingebracht haben, zugestimmt. Das heißt, innerhalb der nächsten fünf Jahre werden europaweit und produktübergreifend Daten von 1 500 CarT-Patienten gesammelt und über 15 Jahre nachverfolgt.

Jetzt habe ich, glaube ich, einen umfassenden Überblick gegeben. Bitte erlauben Sie mir noch einen letzten Satz zum Prozess der Produktherstellung. Der ist uns als Unternehmen sehr wichtig. Unser

Produktionsprozess ist höchst zuverlässig und gut planbar. Wir sind in der Lage, in Deutschland den bestellenden Kliniken 27 Tage nach der ausgelösten Bestellung das Produkt auszuliefern zu können. Das hat bis heute genau so funktioniert. Ich kann Ihnen schon einen Ausblick auf das Jahr 2020 geben. Da wird sich der Herstellungsprozess erheblich verkürzen, da Gilead/Kite in Amsterdam derzeit einen Produktionsstandort aufbaut, der im Jahr 2020 mit der Belieferung Europas beginnen wird. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder. Herzlichen Dank vor allen Dingen für die Aussage, dass Sie die aus der Beratung resultierenden Fragestellungen in das Sicherheitsregister implementiert haben. Das ist ganz wichtig, weil wir noch belastbare Langzeitwirkungsdaten sehen wollen.

Was Ihre Ausführungen zur Auswahl der Zentren betrifft, haben Sie letzte Woche wahrscheinlich aus dem Kymriah®-Beschluss zur Kenntnis genommen, dass wir das antizipiert haben, was in der Fachwelt im Augenblick als Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung gefordert wird. Da wird man sicher noch an zwei, drei Schraubchen drehen können. Wir haben nach dem GSAV ab Herbst die Möglichkeit, das in Gestalt einer Richtlinie zu tun, weil das als Punkt in einem AMNOG-Beschluss immer problematisch ist, weil Sie in den ersten sechs Monaten de facto solchen Anforderungen nicht unterworfen wären. – Danke für diese Einführung.

Ich habe zwei Fragen an die Kliniker, bevor ich der FBMed das Wort gebe. Mich würde interessieren, wie sich die drei in der ZUMA-1-Studie enthaltenen Lymphom-Entitäten DLBCL, TFL und PMBCL hinsichtlich ihrer Prognose und der Therapiemöglichkeiten im rezidierten oder refraktären Krankheitsstadium unterscheiden – vor dem Hintergrund, dass für die Indikation des rezidierten und refraktären DLBCL sowohl Yescarta® als auch das bereits bewährte Produkt Kymriah® zugelassen sind. Gibt es aus Ihrer Sicht relevante Unterschiede in den Nebenwirkungsprofilen der beiden Wirkstoffe? Wie wird in der klinischen Versorgung der Einsatz für den individuellen Patienten mit DLBCL entschieden? Gibt es schon irgendwelche Anhaltspunkte oder etwas, was man dazu sagen könnte? Wer möchte antworten? – Herr Prof. Topp, bitte.

**Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg):** Guten Morgen noch einmal. Zuerst zur Frage, ob es Unterschiede zwischen den drei Entitäten, also dem transformierten Lymphom, dem refraktären, aggressiven und dem primär mediastinalen gibt: Für alle drei ist die Situation gleichbedeutend, dass die Patienten im Schnitt noch unter sechs Monaten zu leben haben. Insbesondere das primäre mediastinale B-Zell-Lymphom hat in der Regel kaum noch eine relevante Therapieoption, sodass die Annahme von unter sechs Monaten Gesamtüberleben für alle drei Entitäten aus klinischer Sicht gegeben ist.

In Bezug auf die zweite Frage, ob es Unterschiede zwischen den beiden Produkten gibt, ist die Situation so, dass es die Studienlage nicht hergibt, eine Bewertung zu machen, sodass eine validierte Aussage dazu aktuell nicht möglich sein sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Prof. Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Nur ergänzend zu dem, was Herr Topp sagte: Ich war leider bei der ersten Anhörung nicht dabei, weil wir aus Kapazitätsgründen keine Stellungnahme abgegeben haben. Wir müssen die enorme Heterogenität der aggressiven B-Zell-Lymphome noch einmal erwähnen. Es gibt heute molekulare Befunde, die uns klar erkennen lassen, ob ein solches aggressives B-Zell-Lymphom, sogenannte Double-Hit-Lymphome, besser oder schlechter auf die Therapie ansprechen. All das ist in diesen beiden Studien, die hier besprochen werden, nicht so genau abgeklärt. Das heißt, wir haben derzeit bis auf das klinische Ansprechen keinen guten Biomarker, um diese Therapien gezielt zu planen.

Zur Frage der Unterschiede zwischen diesen beiden Therapien: Die Daten liegen nicht vor. Wir haben nur einarmige Studien. Wir haben keine vergleichenden Studien. Wir haben zwei unterschiedliche Konstrukte, was die stimulatorische Domäne angeht. Ob das irgendeine klinische Bedeutung hat, wissen wir derzeit nicht. Von daher können wir die Frage nicht endgültig beurteilen.

Die dritte Frage war, glaube ich, Herr Hecken, wie man sich in einer Situation entscheidet, in der ein Patient rezidiert oder refraktär wird. Das ist eine Frage, die sich, wenn es denn möglich ist, an Leitlinien orientiert. Das heißt, wir haben heute aufgrund der Dauer der ersten Remission, aufgrund der Vorbehandlung sehr unterschiedliche Möglichkeiten, in der Rezidivsituation oder in der refraktären Situation eine Therapie durchzuführen. Das ist alles, aber das muss man fairerweise nicht wahnsinnig gut standardisieren. Diese Leitlinien können nur auf dem basieren, was an klinischen Studien durchgeführt wurde. Die fehlen gerade in der refraktären und rezidierten Situation weitgehend. Das heißt, es hängt schon etwas von der Klinik ab, welches Therapieregime man als Second-line-Therapie einsetzt. In der refraktären Situation bleibt dann – das war bei der ersten Anhörung sehr deutlich geworden – nur die autologe Transplantation. Wenn das mehr oder weniger auch nicht erfolgreich ist, ist es eindeutig eine Indikation für diese neuartige Therapie.

Von daher, glaube ich, kann man bei der dritten Frage nicht definitiv sagen, wir haben ein ganz klares Schema, mit dem wir derzeit klinisch vorgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es Fragen? – Bitte, Herr Lorenz.

**Herr Lorenz:** Sie haben vorhin den historischen Vergleich erwähnt. Dazu haben wir einige Nachfragen. Sie hatten in der ursprünglichen Einreichung bei der Vergleichspopulation der SCHOLAR-1-Studie alle primär refraktären Patienten ausgeschlossen. In den nachgereichten Unterlagen, die Sie im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht haben, haben Sie zusätzlich die Patienten, die einen ECOG-Status von größer 1 haben auch ausgeschlossen. Dadurch reduziert sich die Anzahl der Teilnehmer in der Vergleichspopulation. Trotzdem ist uns nicht klargeworden, wie es zu dieser Teilpopulation kam. Wie ist das Auswahlverfahren genau vonstattengegangen? Gab es so etwas wie ein Propensity Matching? Das war einmal in dem Technical Addendum erwähnt. Wie wurde mit Patienten mit unbekanntem ECOG-Status umgegangen? Das war in der SCHOLAR-1-Studie noch ein beträchtlicher Anteil. Um die Vergleichspopulation vor allem für OS mit der ZUMA-1-Studie gut vergleichen zu können, benötigen wir unbedingt die Patientencharakteristika. Wie ist die Vergleichspopulation genau charakterisiert? Soweit wir wissen, haben Sie Patient-level-Data. Dementsprechend müsste Ihnen das vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Loske, bitte.

**Frau Loske (Gilead):** In Bezug auf die unterschiedlichen Versionen – sage ich einmal –, die wir Ihnen von SCHOLAR-1 haben zukommen lassen: Zum Zeitpunkt der Einreichung bei der EMA waren die primär refraktären Patienten noch im Label inkludiert, was sich im Laufe des Zulassungsprozesses geändert hat. Deshalb haben wir proaktiv für die ursprüngliche Einreichung des Dossiers die primär refraktären Patienten ausgeschlossen. In dem Vergleich, den wir Ihnen jetzt mit der Stellungnahme mit dem ECOG-Status übermittelt haben, haben wir versucht, den Punkt aus der Nutzenbewertung aufzugreifen, dass die Patientenpopulation, wie sie jetzt ist, hinsichtlich des ECOG-Status stark unterschiedlich ist.

Zu Ihrer Frage, was mit den Patienten in SCHOLAR-1 passiert ist, für die kein ECOG-Status vorlag: Die Ursprungsanalyse von SCHOLAR-1 war schon nach ECOG 0 bis 1 und ECOG 2 bis 4 stratifiziert. Das heißt, die Patienten ohne Status sind im Vorwege aus der Analyse ausgeschlossen worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ausnahmsweise haben wir einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben nicht verstanden, auch nicht, nachdem wir uns die NICE-Papiere angeschaut haben, warum nicht eine derartige Analyse hier vorgelegt wurde; denn diese Analyse ist sehr aussagekräftig. Sie wurde vom NICE herangezogen, um den historischen Vergleich mit den SCHOLAR-Daten einigermaßen kompatibel zu machen. Ich denke, das wäre eine vernünftige Auswertung gewesen. Die Daten, wie sie jetzt aus SCHOLAR-1 vorliegen, sind aufgrund der Dinge, die wir in unserer Stellungnahme sehr sorgfältig ausgeführt haben, nach meiner Einschätzung nicht verwertbar. Eine bereinigte Analyse der SCHOLAR-1-Studie, sodass man mit den Patienten, die Sie im Rahmen Ihrer Phase I-, -II-Studie behandelt haben, wirklich ein vergleichbares Kollektiv hat, wäre sehr aussagekräftig gewesen.

Ich wundere mich einfach, warum NICE solche Daten kennt und bereits im Januar publiziert hat. Allerdings waren sie academic confidential. Dabei frage ich mich, was in dieser Situation „confidential“ heißt. Es geht um die Patienten, um die Sicherheit. Da kann eigentlich nichts vertraulich sein, sondern es müsste alles maximal transparent sein, sodass wir den Nutzen anhand aller vernünftigen Daten einschließlich eines immer begrenzt aussagekräftigen historischen Vergleichs haben. Deshalb die Frage: Warum sind diese Daten hier nicht auch vorgelegt worden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead):** Ich glaube, wir müssen diese Frage mitnehmen. Wir würden Ihnen das Ergebnis gern im Nachgang zu der Anhörung zukommen lassen. Wir sind dazu im Moment leider nicht aussagefähig.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das ist ähnlich, wie wir es bei der ersten Anhörung zu Kymriah® diskutiert haben. SCHOLAR-1 ist trotzdem eine Zusammensetzung von vier Studien. Das ist nicht eine Studie, sondern es sind vier Studien aus vier verschiedenen Zentren, unter anderem sind vom MD Anderson Daten zusammengetragen worden. Es ist eine extrem heterogene Gruppe von Patienten, auch wenn sie bereinigt ist. Herr Ludwig hat darauf hingewiesen, dass es biologisch eine relativ heterogene Gruppe von Patienten ist. Selbst innerhalb der DLBCL gibt es unterschiedliche Untergruppen, die man biologisch unterscheiden kann.

Wir sehen schon, dass das möglicherweise einen Ansatz geben würde. Aber ich glaube nicht, dass es wirklich sehr belastbare Daten gibt, die zum Teil über 20 Jahre bei Patienten gesammelt wurden, und komplett mit den heutigen Therapiestandard übereinstimmen. SCHOLAR-1 kann vielleicht Hinweise geben, dass das jetzige Plateau etwas höher liegt. In der SCHOLAR-1 lag es bei 18 % Überlebenden nach 24 Monaten. Das sieht jetzt höher aus. Aber eine ganz belastbare Analyse finden wir aufgrund dieser Daten schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Topp, Sie haben mit dem Kopf geschüttelt. Das wird immer als Reaktion gewertet. Danach Herr Jantschak und Herr Lorenz.

**Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg):** Ich wollte zu den Prognosefaktoren beim aggressiven Lymphom Stellung nehmen. Es ist sicherlich so, dass alles, was wir jetzt gesagt haben, für die Erstdiagnose gilt. Da können wir sehr gut stratifizieren, welches Lymphom besonders gut ansprechen wird und welches eher schlecht läuft. In der rezidierten Situation, vor allem nach dem zweiten Rezidiv, hat das keine klinische Bedeutung mehr. Dort ist es so, dass der Patient rezidiert, refraktär ist. Wir verstehen zum Teil nicht, warum das so ist. Die klinische Situation ist in dem Moment für diese Patienten desaströs, sodass ich davor warnen würde, diese Prognosefaktoren, die nur für die Ersttherapie validiert sind, für irgendwelche Aussagen für die rezidierte Situation heranzuziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Prof. Subklewe, Sie haben genickt und wollen das bestätigen.

**Frau Prof. Dr. Subklewe (Klinikum der Universität München):** Genau. Ich wollte nur bestätigen, was Herr Topp gesagt hat, dass ich es auch schwierig finde, die ABC- und sonstigen Stratifizierungen hier anzuwenden.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Was wurde hinsichtlich der SCHOLAR-1-Studie mit der Stellungnahme nachgereicht? Das sind, wie ich es verstanden habe, nicht die NICE-Daten, die Daten, die dem NICE zur Verfügung gestellt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Loske.

**Frau Loske (Gilead):** Die NICE-Daten liegen uns, wie schon von Herrn Kandlbinder gesagt, nicht vor. Von daher können wir dazu keine Aussage treffen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Was wurde konkret neu vorgelegt? Nur die Patienten mit ECOG 2 bis 4 und die mit unbekanntem ECOG sind herausgenommen worden. Oder wurden noch weitere Anpassungen vorgenommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Loske.

**Frau Loske (Gilead):** Genau. Es wurden nur die Patienten mit unklarem ECOG-Status sowie ECOG-Status größer 1 herausgenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lorenz.

**Herr Lorenz:** Für uns war das leider nicht ganz nachvollziehbar. Aus den Unterlagen, die uns am Anfang vorlagen, ist hervorgegangen, dass die, die primär refraktär waren und ECOG-Status 0 und 1 hatten, nur 319 Patienten waren. In den nachgereichten Unterlagen wurde von 390 oder 338 gesprochen, je nachdem, ob ITT- oder mITT-Population. Von daher war es für uns nicht nachvollziehbar. Um hinsichtlich OS eine Vergleichbarkeit beurteilen zu können, wäre es für uns sehr wichtig, klarzustellen, welche Patienten genau herausfallen, am besten in einem Flussdiagramm darzustellen. Am Ende brauchen wir die Patientencharakteristika, dass man die Populationen miteinander vergleichen kann. Das lag, wie ich das bei NICE gesehen habe, teilweise vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Stolskij.

**Herr Stolskij (Gilead):** Die NICE-Daten nehmen wir mit, und wir werden versuchen, das im Nachgang nachzureichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Prof. Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Nur kurz zwei Ergänzungen: Ich habe vorhin nicht gesagt, dass wir im Rezidiv die derzeitigen prognostischen Faktoren anschauen müssen, die wir haben. Wir haben ja keine. Deshalb gibt es bei uns in der klinischen Situation häufig die Therapie Trial and Error. Das bezog sich auf die Primärsituation. Dort haben wir sehr wohl prognostische Faktoren, die wir heute nutzen.

Aber noch einmal zu den anderen Dingen: Mich wundert es ein wenig. Das ist ein pharmazeutischer Unternehmer. Nachdem die ECOG-Daten 2 bis 4 herausgefallen sind, blieben von 562 133 Patienten übrig, die von NICE analysiert wurden. Ich frage mich: Wie ist es möglich, dass man bei einer derartigen Erkrankung und einer derartig intensiven nebenwirkungsbelasteten Therapie keine Daten zum ECOG-Status hat? Das kann ich als Kliniker nicht nachvollziehen.

Die zweite Frage zeigt, dass nur noch 133 Patienten ausgewertet wurden. Basierend auf diesen 133 Patienten hat NICE gesagt, das halten sie für einen historischen Vergleich mit allen Einschränkungen, der geeignet ist, um etwas zur Wirksamkeit des Gilead-Produktes zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte das, was Sie, Herr Prof. Ludwig gerade angesprochen haben, noch einmal klarstellen, ob ich das richtig verstanden habe. Sie haben in der Indikation in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation eigentlich keine Datenbasis, um irgendetwas über prognostische Faktoren zu sagen, wenn man vom ECOG absieht. Habe ich das richtig verstanden? Wenn man jetzt die Baseline-Charakteristika nachgeliefert bekäme, könnte man von klinischer Expertenseite keine Aussage machen – einmal etwas überspitzt gesagt. Können Sie sich dazu vielleicht noch etwas deutlicher äußern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Prof. Topp.

**Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg):** Ich kann definitiv bestätigen, dass in der Situation im zweiten Rezidiv - - Es gibt keine prognostischen Faktoren, die uns voraussagen, wie der Patient danach noch auf irgendeine andere Therapie ansprechen wird.

**Frau Dr. Müller:** Eine Nachfrage: Aber der ECOG spielt eine Rolle. Ich meine, insgesamt ist das mediane Gesamtüberleben in dieser Population extrem kurz. Welche Rolle spielt der ECOG?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zunächst noch einmal: Wir müssen bei diesen drei Entitäten unterscheiden. Es gibt die aggressiven B-Zell-Lymphome, die einen Großteil ausgemacht haben. Es gibt transformierte folliculäre Lymphome, die sich klinisch vollkommen anders verhalten, wo jeder der hier anwesenden Hämatologen weiß, dass man mit gewissen Therapien diese Patienten durchaus langfristig noch in einem guten Zustand am Leben erhalten kann, und es gibt das primär mediastinale B-Zell-Lymphom. Neben dem ECOG und den Komorbiditäten ist auch die Dauer der Remission ein wichtiger Faktor, an dem sich die Kliniker orientieren. Wenn jemand nach drei, vier Jahren ein Rezidiv hat, ist das etwas vollkommen anderes, als wenn er mit seinem Lymphom innerhalb von sechs Monaten rezidiert. Einen biologischen prognostischen Parameter, den wir in dieser Situation nutzen können, haben wir definitiv nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Topp.

**Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg):** Ich kann es nur noch einmal wiederholen. Wir reden von Patienten im zweiten Rezidiv. Ich gebe Herrn Ludwig vollkommen recht. Man hat Patienten dabei, die vorher eine Erstremission hatten, die vielleicht zwei Jahre war, versus Patienten, die refraktär waren. Aber sie sind jetzt in derselben Situation angekommen, dass sie doppelt refraktär/rezidiert sind. Danach ist es wirklich so, dass ich als Kliniker zwischen diesen drei Entitäten keinen großen Unterschied sehe. Ich würde sogar sagen, dass das primäre mediastinale B-Zell-Lymphom noch aggressiver läuft als das rezidierte transformierte oder rezidierte aggressive Lymphom. Da sind die Daten katastrophal. Es gibt zwar nichts Belastbares, aber in der klinischen Versorgung wissen wir in der Regel nicht, was wir mit diesen Patienten noch machen sollen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Die DGHO hat in der Stellungnahme geschrieben, dass die Überlebensraten ungefähr im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation liegen, allerdings die Patientenkollektive nicht identisch seien. Jetzt noch einmal die Rückfrage für das Kollektiv, das in der Studie ZUMA-1-Studie war: Welche Therapieoptionen hatten die noch zur Verfügung?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In Ergänzung zu dem, was eben diskutiert wurde, erstes Rezidiv, autologe Transplantation – Herr Ludwig hat das gesagt. Beim zweiten Rezidiv gibt es keine autologe Transplantation mehr. Dann könnte grundsätzlich eine allogene Transplantation in Frage kommen. Deshalb haben wir immer gesagt: Option geprüft. Hintergrund: Die größte, glaube ich, vielleicht auch hier zitierte Studie war Lancet Oncology, 2014 von Herrn Glaß publiziert. Er war bei Kymriah® als Experte dabei. Dabei kam ein Plateau von etwa 40 % Langzeitüberleben heraus. Aber das mediane Alter der Patienten in dieser Studie war 48 Jahre. In der ZUMA-1-Studie sind es 58 Jahre. Wir reden über ein anderes Patientenkollektiv. Sie sind deutlich älter, in einem anderen Gesamtzustand und haben eine etwas andere Vorgeschichte.

Wir haben die Option der allogenen Transplantation. Das ist eher für die jüngere Gruppe, wenn ein Spender zur Verfügung steht. Dann ist es eine individuelle Entscheidung. Wie gut passt der Spender? Gibt es irgendwelche Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation? Aber noch einmal: Es sind nicht dieselben Patienten. Es gibt eine überlappende Gruppe, die für beides in Frage kommt. Dann entscheidet man, was dazu passt und wie gut der Spender passt. Aber es gibt eine größere Gruppe von Patienten, die nicht für die allogene Transplantation in Frage kommt. Deshalb sind die Daten unterschiedlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist das okay, Herr Jantschak? – Herr Eißmann.

**Herr Dr. Eißmann (Gilead):** Ich würde das gern ergänzen. Spezifisch zur Population ZUMA-1 muss man bedenken, dass darin über 70 % refraktäre Patienten waren, für die, denke ich, eine allogene Stammzelltransplantation weniger in Frage kommt und die auch in der Studie von Herrn Glaß ein schlechteres Ansprechen auf die allogene Stammzelltransplantation als die 40 % hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, danach Herr Kuhn.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich sage es noch einmal für das Protokoll: Die refraktäre Erkrankung ist primär eine Kontraindikation für die allogene Transplantation. Wir müssen den Patienten für eine allogene Transplantation in Remission haben. Das sind nicht dieselben Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich des Zulassungsstatus, was die transformierten follikulären Patienten betrifft. Die waren im ursprünglichen Text des Anwendungsgebietes, das Sie angefordert haben, enthalten und stehen jetzt nicht mehr explizit drin. Können Sie uns aufklären? Sieht man sie einfach als diffus großzellige an, und sind sie damit vom Anwendungsgebiet umfasst? Oder ist das eine eigene Kohorte, und man hat sie im Zulassungsprozess explizit ausgeschlossen?

**Herr Stolskij (Gilead):** Ersteres trifft zu. Das wird als DLBCL gewertet.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das follikuläre Lymphom wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Das Stadium 3b des follikulären Lymphoms kann vom Pathologen nicht sicher von einem DLBCL unterschieden werden. Deshalb ist es in derselben Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Göppel, bitte.

**Frau Dr. Göppel:** Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wir haben die Daten für die Patienten der Kohorte 3 - Patienten, die für die Stammzelltransplantation nicht in Frage kamen - nicht vorliegen. Können Sie kurz ausführen, warum das der Fall ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eißmann.

**Herr Dr. Eißmann (Gilead):** Genau. Die Kohorte 3 ist eine der sogenannten Sicherheitskohorten, die im Prinzip nach den Kohorten 1 und 2 gestartet ist, bei der vor allem die prophylaktische Gabe von Tocilizumab noch einmal getestet wurde. Die vollständige Studie ist noch nicht abgeschlossen. Innerhalb dieser Kohorte wurde den Patienten eine weitere medikamentöse Therapie gegeben, eben prophylaktisch. Das ist von der derzeitigen Zulassung nicht abgedeckt und sollte somit auch nicht bewertungsrelevant sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lorenz.

**Herr Lorenz:** Ich hätte noch Fragen zu den unerwünschten Ereignissen, und zwar ist es so, dass wir in der Nutzenbewertung geschrieben hatten, dass der Patientenfluss der UE an verschiedenen Stellen nicht klar dargelegt ist. Zum Beispiel ist uns nicht klar gewesen, was mit Patienten passiert, die ausgeschieden sind bzw. die einen Krankheitsprogress erlitten haben. Im Dossier bzw. im Studienbericht stand, dass sie direkt der Drei-Monats-Visite zugewiesen werden. Wir wissen nicht, wie viele davon betroffen waren. Wir bräuchten darüber Informationen, wie viele Patienten bei den UE genau in welchem Zeitraum beobachtet wurden. Es gab diese gezielten UE, die über einen längeren Zeitraum als drei Monate nach der Infusion aufgezeichnet wurden. Es wäre auch interessant, zu wissen, welche UE den längeren Beobachtungszeitraum hatten und wie viele Patienten davon umfasst wurden. Wann sind welche Patienten ausgeschieden? Diese Informationen wären für uns sehr wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stolskij oder Herr Eißmann.

**Herr Dr. Eißmann (Gilead):** Genau. Ich beginne einmal. Vielleicht ergänzt Herr Stolskij dann. – Prinzipiell sind die Nebenwirkungen, was die CarT-Zell-Therapie angeht, über den gesamten Zeitraum beobachtet worden. Im Zeitraum bis drei Monate wurden – wie Sie richtig gesagt haben – alle Nebenwirkungen dokumentiert. Es hat sich gezeigt, dass darüber hinaus keine Nebenwirkungen von besonderem Interesse mehr aufgetreten sind. Was wir jetzt nach den Zwei-Jahres-Daten gesehen haben, ist, dass schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht mehr aufgetreten sind. Es sind bei vier Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert worden. Die waren aber alle nicht im Zusammenhang mit Yescarta® dokumentiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage?

**Herr Lorenz:** Für uns wäre für die Bewertung wichtig, dass wir einen Patientenfluss bekommen. Es wäre schön, wenn Sie es nachreichen könnten.

**Herr Dr. Eißmann (Gilead):** Das machen wir.

**Herr Lorenz:** Weitere Nachfragen zu dem, was uns im Dossier bzw. in dem Addendum, das jetzt nachgereicht wurde, aufgefallen ist: Mit zunehmender Beobachtungsdauer gab es in den Studienberichten auch abnehmende Zahlen. Zum Beispiel waren beim Zytokin-Freisetzungssyndrom größer Grad 3 in der Primäranalyse nach sechs Monaten Beobachtungsdauer 13 Fälle aufgetreten. In der Update-Analyse nach zwölf Monaten steht 12 Fälle und in der Update-Analyse nach 24 Monaten 11 Fälle. Wir würden davon ausgehen, dass die Zahl eher zunehmend ist, weil vielleicht mehr Fälle beobachtet werden. Das fanden wir nicht erklärbar. Vielleicht können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eißmann.

**Herr Dr. Eißmann (Gilead):** Es nimmt tatsächlich nicht zu. Die Fälle von CRS treten – wenn überhaupt – in den ersten Wochen auf, sogar eher in den ersten Tagen. Es ist nicht davon auszugehen, dass über den Drei-Monats-Zeitraum, über den wir gerade gesprochen haben, weitere CRS-Fälle auftreten. Warum die Zahlen abnehmen: Den hundertprozentigen Grund kann ich Ihnen dazu nicht nennen. Aber es

ist normalerweise so, dass mit jedem Update weitere Datenbankbereinigungen stattfinden und dass sich deshalb in klinischen Studien bestimmte Daten ändern können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig ergänzend dazu.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich muss noch einmal betonen, dass ich es ein wenig bagatellisierend finde, wie diese Nebenwirkungen dargestellt werden, auch bei der ersten Anhörung: gut händelbar und jetzt extrem gut beherrschbar. Das deckt sich nicht mit den an renommierter Stelle publizierten Reviews zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Das deckt sich nicht mit den offenen Fragen, die von Frau Schüßler-Lenz letztes Jahr im EMA Management Board hinsichtlich der Toxizitätsdaten und auch hinsichtlich der fehlenden Tiermodelle angesprochen wurden, um überhaupt die Toxizität adäquat zu ermitteln. Ich würde davor warnen, jetzt so zu tun, als ob das alles gut händelbar ist und für die Patienten kein Problem darstellt. Außerdem wissen wir, dass sich Toxizitätsdaten – auch wenn es nur eine einarmige Studie ist – anders verhalten als Toxizitätsdaten im klinischen Alltag, selbst wenn die Zentren gut darauf vorbereitet sind.

Von daher denke ich, dass das ein sehr wichtiges Problem ist. Letztlich ist es so: Um diese Toxizität zu händeln, muss man Immunsuppressiva geben, Prednisolon oder den Antikörper gegen IL-6. Welchen Einfluss diese immunsuppressive Therapie auf das Therapieansprechen hat, wissen wir derzeit überhaupt nicht. Wir haben also noch sehr viele offene Fragen, was die Toxizität angeht. Es ist deshalb sehr zu begrüßen, dass sich jetzt hoffentlich qualitativ hochwertige Register diesem Thema widmen werden. Aber ich muss sagen, extrem gut beherrschbar – da sträuben sich dem Kliniker doch die Nackenhaare. Das sind schwere Nebenwirkungen, die möglicherweise auch außerhalb einer Studie die Patienten durchaus auf die Intensivstation bringen und möglicherweise auch einen letalen Ausgang haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weil das so ist – und das haben wir eingangs gesagt –, haben wir bei den Hinweisen für die qualitätsgesicherte Anwendung neben der Stammzellkompetenz auch das Vorhalten entsprechender intensivmedizinischer Kompetenzen zur Voraussetzung für die Anwendung gemacht. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, aus Sicht des G-BA jedenfalls gibt es keinen Anlass, das zu bagatellisieren. Wir haben bei einer großen Anzahl von Patienten dramatische Entwicklungen, die beherrschbar sind, wenn entsprechende Vorkehrungen getroffen werden. Wie sich die Wechselwirkungen dann à la longue darstellen, das ist Gegenstand dessen, was wir aus Registerdaten noch wissen wollen. Insofern, Professor Ludwig, gebe ich Ihnen da recht, und ich glaube, der pU wollte das auch nicht verharmlosen. Er hat eingangs gesagt, die Zentren werden geschult. Sie werden geschult, weil wir sehen, dass es diese Probleme gibt. Es ist ganz selbstverständlich, dass wir es hier nicht mit einem harmlosen Allerweltsprodukt zu tun haben, von dem man sagen kann, jeder, der möchte, der kann. Das ist ganz selbstverständlich. – Herr Topp, Sie wollten dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg):** Ja, ich würde das gern präzisieren. Wir reden wirklich von diesen schweren Nebenwirkungen. Die sind zeitlich klar zuordenbar in den ersten vier Wochen. Da gibt es eine klare Auflage, dass der Patient 14 Tage nach Gabe der CAR-T-Cells hospitalisiert sein sollte und muss. Da wird das Cytokine-Release Syndrome, das das häufigste ist, beobachtet und durch die Schulungen zunehmend beherrschbarer. Bei Neurotoxizität ist es genau dieselbe Situation, dass wir ein klares zeitliches Fenster haben. Es gibt nach der Woche vier nur noch vereinzelt Neurotoxizitäten. Das sollte man wirklich aufführen. Danach sind die Nebenwirkungen nicht anders als bei anderen Therapien, die wir in der Klinik kennen, ob das nun Chemotherapie ist oder gar eine allogene Transplantation. In der Situation haben wir in der Langzeitnachbeobachtung bei den Patienten deutlich weniger Probleme als bei Patienten, die allogene transplantiert worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich eine ganze Reihe: Herr Jantschak, Herr Kuhn, Frau Müller, Herr Lorenz und Frau Holtkamp. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar nach Folgetherapien. Welche Folgetherapien wurden nach dem Versagen von Axicabtagen eingesetzt? Dann stellt sich noch die Frage: Wurde nach dem Einsatz von Axicabtagen auch autologe Stammzelltransplantation durchgeführt? Dem Studienprotokoll konnte man entnehmen, dass das erhoben wurde. Ich habe leider dazu keine Daten in den Unterlagen gefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eißmann, bitte.

**Herr Dr. Eißmann (Gilead):** Zu den Folgetherapien haben wir, soweit ich weiß, nach Progress nach Axicabtagen Ciloleucel-Therapie keine weiteren Daten.

Zu Ihrer zweiten Frage nach der autologen Stammzelltransplantation: Mir ist nicht bekannt, dass nach Yescarta®-Gabe autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Was ich Ihnen bestätigen kann, ist, dass es zwei Patienten in der Studie gab, bei denen nach der Gabe von Axicabtagen Ciloleucel eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Das lag aber im Ermessen des behandelnden Arztes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Herr Jantschak? – Etwas unbefriedigend.

**Herr Dr. Jantschak:** Ja.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, „ist mir nicht bekannt“ und so.

**Herr Dr. Jantschak:** Es hat sich die Frage gestellt, weil der Endpunkt der Inzidenz von autologen Stammzelltransplantationen nach Behandlung mit Axicabtagen explorativer Endpunkt in der Studie war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eismann.

**Herr Dr. Eißmann (Gilead):** Bei Patienten, die noch keinen Progress hatten, wurde keine autologe Stammzelltransplantation dokumentiert. Wenn Sie sich die Population des Zwei-Jahre-Cuts anschauen, bei den Patienten, die dort noch am Leben waren, gab es zwei dokumentierte weitere Therapien. Das waren diese zwei allogenen Stammzelltransplantationen, von denen ich Ihnen gerade berichtet habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht, um das medizinisch einzuordnen: Autologe Transplantation ist an sich ohne kurativen Anspruch. Das würde nur Sinn machen, wenn man noch eine Chemo in petto hätte, die man vorher nicht gegeben hat. Das würde regelhaft im ersten Rezidiv gegeben. Die autologe würden wir kleinhalten. Wenn ich die Daten aus der Studie richtig sehe, war die Hälfte der Patienten vorher schon autolog transplantiert, also 49 %. Der kritische Punkt ist die zweite Frage, ob die allogene mit der Idee eingesetzt wurde, dass die, die refraktär waren, für allogene nicht qualifiziert waren und dann sozusagen das CAR-T-Zellprodukt ein Bridging zur allogenen Transplantation wäre. Grundsätzlich kann man solche Konzepte machen. Da würde ich Ihnen sehr zustimmen. Solche Daten braucht man. Die müssen in den Studien und in den Registern erhoben werden.

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

**Herr Kuhn:** Ich hätte noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer betreffs der Frage von vorhin, die sich mit der Kohorte 3 auseinandergesetzt hat. Ich gehe davon aus, dass Sie die Patienten aus dem Phase-I-Anteil der Studie, die nicht die zulassungskonforme Dosis von Axicabtagen bekommen haben, auch für die Daten, die Sie im Dossier vorgelegt haben, und für die indirekten Vergleiche ausgeschlossen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stolskij.

**Herr Stolskij (Gilead):** Ja, das stimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine relativ allgemeine Frage. Wir haben jetzt die Phase-I-Studie diskutiert, die Unsicherheiten, die sich ergeben und verbleiben, auch wenn man sie optimal zuschneiden könnte. Wir haben von der Unsicherheit in dieser speziellen Situation bezüglich prognostischer Faktoren gehört, weil man einfach wenig weiß. Jetzt ist meine Frage: Angesichts der Größe des Effektes auf das Gesamtüberleben in der einarmigen ZUMA-Studie und der Größe des Effekts in dem historischen Vergleich mit allen Limitationen, die wir auch diskutiert haben – – Das ist immer ein Abwägen. Man wägt beim historischen Vergleich immer ab, wie groß der Effekt ist, wie groß die Unsicherheiten sind, ob ich da noch eine Aussage generieren kann. Wie würden Sie das als Kliniker – diese Frage geht speziell an die Kliniker – einschätzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wo sollen wir beginnen? – Herr Wörmann, Herr Topp, Frau Subklewe und Herr Ludwig. Nehmen wir einmal diese Reihenfolge. – Oder Herr Topp als Erster.

**Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg):** Es ist eindeutig so, dass wir bei den Patienten, die wir bei uns im Rahmen von Studien, auch der ZUMA-Studie, schon behandelt haben, diese Effekte sehen, dass Patienten, die vorher teilweise drei, vier, fünf Linien gesehen haben, zum ersten Mal ansprechen und wieder relevante Lebensqualität erhalten. Ich habe einige Beispiele – die muss ich jetzt nicht ausmalen –, dass die Patienten wieder in ihrem Leben dabei sind. Das sind Effekte, die ich nicht von Patienten kenne, die im dritten oder vierten Rezidiv sind. Das ist in der Regel eine Palliativsituation, in der im Grunde genommen klar ist, was deren Verlauf sein wird. Insofern sehe ich langfristig schon einen irrsinnigen Hebeleffekt für diese Patienten.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es fällt mir immer schwer, so zu spekulieren. Das würde ich jetzt auch nicht wollen. Ich glaube, der ganze Aufwand ist deshalb gerechtfertigt, weil es um kurativ behandelte Patienten geht. Es geht hier um Kuration. Ganz offensichtlich scheint es – wie wir es beim letzten Mal bei Kymriah® gesehen haben – ein Plateau zu geben. Es gibt eine Gruppe von Patienten, die nicht rezidivieren. Das rechtfertigt für uns eigentlich den gesamten Aufwand. Es geht hier nicht um mittleres Überleben von so und so viel Monaten, sondern um ein Plateau, das stabil ist und das potenziell etwa doppelt so hoch liegt wie das, was wir aus der SCHOLAR-Studie, aus den Registern gesehen haben, also 18 % gegen etwa 40 %. 40 % überleben nach zwei bis drei Jahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Subklewe.

**Frau Prof. Dr. Subklewe (Klinikum der Universität München):** Es ist so, dass im ersten Rezidiv die Prognose extrem schlecht ist. Nur die Hälfte der Patienten können wir überhaupt noch mit einer kurativen Intention einer autologen Transplantation zuführen. Von diesen autolog transplantierten Patienten sind es im Endeffekt 10 %, die Langzeit-Benefit haben. Im zweiten Rezidiv reden wir von einer palliativen Situation. Da sind für mich als Kliniker die Zahlen, ob sie 45 %, 38 % oder so sind, erst einmal nicht relevant, die vielleicht durch Patientenselektion oder das Studiendesign bedingt sind. Hier haben wir

eine Therapieoption, mit der wir kurativ vorgehen. Wir werden lernen, und wir werden wahrscheinlich verbessern. Wir werden Biomarker identifizieren. Aber es ist eine unglaublich neue Therapieplattform, die für viele Patienten eine Chance bedeutet, zu heilen. Von daher hat das für mich einen großen klinischen Stellenwert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Wir haben es in unserer Stellungnahme formuliert. Der Effekt ist eindrucksvoll. Bei den Patienten mit aggressiven Lymphomen und primär mediastinalen B-Zell-Lymphomen würden wir ihn mit einer anderen Therapie nicht erreichen. Anders als Herr Topp betone ich noch einmal, dass transformierte folliculäre Lymphome, die in dieser Studie eine kleine Minorität waren, durchaus langfristig von anderen Therapien profitieren. Das kann ich aus knapp 40 Jahren klinischer Erfahrung sagen. Diese Gruppe würde ich definitiv nicht mit CAR-T-Zellen behandeln, aber die beiden anderen eindeutig ja.

Ich bin etwas redundant, aber ich betone noch einmal die Toxizität. Wir haben viele offene Fragen. Diese CAR-T-Zellen verbleiben im Körper. Wir wissen nicht, was passiert, wenn die Patienten – nicht alle werden geheilt – ein Rezidiv bekommen. Dann würde wieder eine Aktivierung stattfinden. Dann würden auch wieder Nebenwirkungen auftreten. All diese Dinge sind im Augenblick unklar. Von daher würde ich mir doch ein verstärktes Augenmerk auf die Toxizität wünschen und nicht so tun, als ob das nach einem Monat vorbei ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Lorenz und dann Frau Holtkamp.

**Herr Lorenz:** Noch einmal zu den Toxizitäten und unerwünschten Ereignissen. Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten im Addendum zur Stellungnahme zu den einzelnen Lymphom-Entitäten DLBCL, TFL und PMBCL die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen einzeln aufbereitet, allerdings nicht von allen, die wir in der Nutzenbewertung verzeichnet hatten. Es gab noch unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, wie zum Beispiel die Infektion oder auch die B-Zell-Aplasie, bei denen es noch Unklarheiten gab. Das wurde bisher nicht aufbereitet, auch nicht in dem Addendum. Da habe ich mich gewundert und wollte die Nachfrage stellen, ob Sie dazu noch etwas nachreichen würden oder ob wir damit zufrieden sein sollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stolskij.

**Herr Stolskij (Gilead):** Herr Kandlbinder hat eingangs gesagt, dass wir vier Datenlieferungen zur Verfügung gestellt haben. Wir haben immer versucht, das so aktuell wie möglich zu halten. Bei dieser speziellen Fragestellung haben wir das auf dem Level bisher nicht bekommen können, bleiben aber am Ball und würden Ihnen das gegebenenfalls nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich will an der Stelle noch einmal sagen, es wäre ganz hübsch, wenn das, was jetzt adressiert wurde, noch käme. Wir hatten letzte Woche eine Bewertung, bei der ich bei der Urteilsverkündung deutlich kritische Worte an den pharmazeutischen Unternehmer gerichtet habe nach dem Motto: Wenn wir schon einen indirekten Vergleich und eine einarmige Studie haben, wäre es ganz gut, wenn man auf das, was in der Dossierbewertung steht, reagieren würde, weil wir alle, die wir hier im Raum sind, daran glauben, dass wir es hier mit einer Therapieoption zu tun haben, die die Zukunft prägen kann und die wir gern entsprechend würdigen würden. Nur, wenn die Daten so sind, wie sie sind, und wenn man dann mit Mutmaßungen um die Ecke kommt und an bestimmten Stellen klar adressierte Fragen nicht beantwortet werden, kommen wir in eine relativ blöde Situation. Deshalb die herzliche Bitte: Wenn Sie noch irgendetwas von dem haben, was Herr Lorenz

adressiert hat, dann her damit, sonst braucht man sich irgendwann nicht zu wundern, dass die Ergebnisse so sind, wie sie sind. – Herr Lorenz.

**Herr Lorenz:** Ich habe noch einige Kleinigkeiten zu den unerwünschten Ereignissen. Ich erwähnte vorhin schon, dass es abnehmende Zahlen bei dem CRS größer Grad 3 waren. Das ist uns auch an einigen anderen Stellen aufgefallen, nicht nur da. Es wäre schön, wenn klargestellt werden würde, warum mit einem längeren Beobachtungszeitraum Patienten herausfallen.

Dann ist uns bei sekundärer Malignität noch ein Fehler aufgefallen. Es war, glaube ich, die AkdÄ, die hervorgehoben hat, wie wichtig dieser Endpunkt ist. Da hieß es, in Kohorte 2 ist ein Studienteilnehmer dabei, aber in den Spalten zu TFL und PMBCL steht jeweils null. Es ist unklar, welche Lymphom-Entität dieser Teilnehmer hatte.

Im Addendum wurden zu der Stellungnahme die UE in den Therapieabschnitten nachgereicht, also nach der Leukapherese, nach der Chemotherapie und nach der Gabe des Medikaments. Dazu war aber nicht erläutert, wie genau die unerwünschten Ereignisse in diesen Abschnitten definiert waren. Das heißt, für uns wäre zum Beispiel interessant, zu verstehen, wie unerwünschte Ereignisse gezählt wurden. Wurden die doppelt gezählt? Wurden sie gezählt, als sie zum ersten Mal auftraten? Es gibt unerwünschte Ereignisse, die über einen längeren Zeitraum andauern. Es wäre gut für uns, zu verstehen, wie diese Tabellen zustande kommen, und dass dazu noch eine genaue Definition geliefert werden würde.

Im Addendum stand noch, dass das bovine Serumalbumin nicht mehr relevant sei. Das bezog sich auf eine Protokolländerung. Die Protokolländerung lag uns nicht vor. Es wäre gut, wenn wir das erneute Protokoll haben könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Nehmen Sie das also mit. – Herr Wörmann, Frau Subklewe.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch ein praktischer Hinweis: Die Hypogammaglobulinämie wäre noch ein kritischer Punkt, weil das eine Langzeitbetreuung und auch einen Kostenfaktor darstellt. Es sind nicht viele, aber einige der Patienten sind davon deutlich belastet.

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

**Frau Prof. Dr. Subklewe (Klinikum der Universität München):** Ich wollte nur die kleine Bemerkung machen, dass es vielleicht ein wenig scary ist, wenn jetzt alle qualifiziert werden, zum ersten Mal CAR-T-Zellen geben und mit diesen neuen Nebenwirkungen konfrontiert werden. Das ist nicht der Fall, wenn man sich anschaut, dass das Nebenwirkungsprofil eine gewisse Überschneidung mit den T-Zell-rekrutierenden Antikörpern hat, für die mit Blinatumomab seit 2015 und weiteren Studien bei vielen Zentren Erfahrung ist. Gerade dieses Akuttoxizitätsmanagement hat einen großen Overlap, sodass die Zentren – abgesehen von Qualifizierungs- und Strukturmaßnahmen, die vorgegeben sind – durchaus viel klinische Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Das ist, glaube ich, auch nicht der entscheidende Punkt. Was ich adressieren wollte und was Herr Lorenz adressiert hat, ist, dass wir zumindest versuchen müssen, bei solchen neuen Produkten auf der Basis einer einarmigen Studie und eines historischen Vergleichs in Sichtweite der evidenzbasierten Medizin Entscheidungen zu treffen. Dass wir versuchen, durch die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung die Zahl der Zentren kleinzuhalten und damit Nebenwirkungsmanagement in irgendeiner Form gewährleisten, das ist auch klar. Gleichwohl ist ebenfalls das klar, was Herr Ludwig adressiert. Man muss versuchen, so viel wie möglich über Toxizitäten und Langzeitwirkungen und möglicherweise bei refraktärem Verlauf über die Langzeitwirkungen zu wissen. Das ist das, was wir versuchen, herauszukitzeln.

Es geht hier nicht darum, irgendeinen mit irgendwelchen Dingen zu beschweren, sondern es geht darum, auf der Basis der bestverfügbaren Evidenz zu versuchen, irgendeine Quantifizierung abzuleiten. Wenn da etwas fehlt und da etwas fehlt und das Ganze dann nur ein historischer Vergleich ist – ich kann hier keine RCT machen, das ist logisch, und eine einarmige Studie –, dann wird es irgendwann dünn. Das ist unser Anliegen. Wir versuchen nicht, das Ganze in feindlicher Willensrichtung zu machen, sondern wir haben es bei der letzten Anhörung bei einem Mitbewerber probiert und probieren es jetzt auch wieder. Wir versuchen, Ihnen das aus der Nase zu ziehen, was uns helfen kann, eine vernünftige Bewertung anzustellen. Irgendwann sind die Bemühungen dann an Grenzen. Das ist nicht so gut. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Auch zu den Nebenwirkungen: Herr Wörmann, Sie sprachen von einem Lerneffekt, der sich inzwischen eingestellt hat. Das bezog sich insbesondere auf die Anwendung von Tocilizumab. Ich nehme an, das kann man auch verallgemeinern. Aber diesen Lerneffekt wird man sicher erst in weiteren Studien sehen können.

**Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg):** Dazu kann ich nur sagen, dass es bereits weitere Studien gibt. Die ersten Daten des verbesserten Toxizitätsmanagements werden jetzt beim ASCO veröffentlicht. Ich kann dem nicht vorgreifen, weil das unpublizierte Daten sind. Aber vielleicht kann Gilead Ihnen diese Daten zur Verfügung stellen, aus denen das hervorgeht, was Sie ansprachen, dass man jetzt Algorithmen entwickelt, wie man mit den Toxizitäten umgehen wird und dadurch im Vergleich zu den vorherigen Kohorten Verbesserungen in der Graduierung vom CRS zum Beispiel Neurotoxizität hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, ist das okay?

**Frau Dr. Holtkamp:** Dann eine Frage an Gilead: Können wir die Daten bekommen, von denen Herr Topp sprach?

**Herr Prof. Dr. Topp (Universitätsklinikum Würzburg):** Was meinen Sie jetzt, bitte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben jetzt Gilead gefragt, ob sie freundlicherweise bereit wären, uns die Daten zu geben, die Sie erwähnten.

**Herr Dr. Eißmann (Gilead):** Wir werden uns darum bemühen, Ihnen die Daten zur Verfügung zu stellen. Sie sind, wie Herr Topp sagte, für eine große amerikanische Konferenz eingereicht und damit häufig auch unter Embargo. Aber wir werden versuchen, Ihnen das zur Verfügung zu stellen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Auf dem ASH sind schon erste Daten vorgestellt worden. Wir hatten das in unserer Stellungnahme hinzugefügt. Es ist eine Registerstudie mit 165 Patienten angeschlossen worden. Dabei kam heraus, dass die Gabe von Tocilizumab angestiegen war. Die Rate der Patienten hatte sich fast verdoppelt. Das ist ein typischer Lerneffekt für uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Noch eine Frage an Herrn Wörmann: Habe ich Sie gerade richtig verstanden, dass Sie sagten, dass die refraktäre Erkrankung eine Kontraindikation für die allogene Transplantation wäre?

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

**Frau Dr. Holtkamp:** In der DGHO-Leitlinie steht – jetzt muss ich das zitieren: „Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosischemotherapie sind Kandidaten für eine allogene Transplantation.“ Könnte es sein, dass es in der Fachgesellschaft dazu unterschiedliche Auffassungen gibt?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für den Versuch. Nein, die gibt es nicht. – Ein Patient kann nur allogent transplantiert werden, wenn er in Remission ist. Das heißt, er bleibt ein Kandidat. Man wird ihn in Remission bringen. Wenn aber keine Remission erreicht wird, wird er nicht allogent transplantiert. Das ist der Unterschied zwischen Kandidaten und Transplantation.

**Frau Dr. Holtkamp:** Der Satz ist dann so zu verstehen, dass sie zwar chemorefraktär sind, aber dann doch in Remission kommen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Für eine allogene Transplantation muss man in Remission kommen. Deshalb bleibt der Satz von oben stehen. Ein nicht auf Chemo ansprechender Patient wird nicht allogent transplantiert.

**Frau Dr. Holtkamp:** Dann ist dieser Begriff vielleicht nicht so klar definiert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das noch einmal im Einzelnen erläutern. Aber grundsätzlich ist es, glaube ich, genauso, wie ich es gesagt habe. Kandidat für eine allogene Transplantation heißt, dass jemand grundsätzlich infrage kommen würde. Das heißt, es wird ein Spender gesucht. Wenn der aber durch die vorgeschaltete Therapie nicht in Remission kommt, wird er nicht allogent transplantiert, selbst wenn er Kandidat war und Spender gehabt hätte. Deshalb steht es so in der Leitlinie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann müssen wir uns damit noch einmal im Wege der teleologischen Reduktion beschäftigen. – Herr Ludwig, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich wollte das kurz kommentieren. Ich muss sagen, die AkdÄ war schon sehr erstaunt, dass zum einen keine Patient Reported Outcomes oder Health-related quality of life ermittelt wurde. Es handelt sich um eine toxische Therapie. Wir wissen herzlich wenig. Wir hätten uns gewünscht, dass diese Dinge zur Hypogammaglobulinämie adäquat erhoben und dokumentiert werden. Ich muss ehrlich sagen, als Hämatologe bleibt einem fast die Spucke weg. Wir kannten den Wirkungsmechanismus. Wir wissen, dass etwa 12 % ein schweres Antikörpermangelsyndrom erlitten haben. Wir wissen, dass sie substituiert werden, wie es Herr Wörmann gesagt hat. Wir erzeugen zusätzliche Kosten. Dass wir darüber keine vernünftigen Angaben haben, finde ich sehr schwierig.

Ich würde gern kurz die Frage kommentieren, wie man die Intensivzentren schult. Frau Subklewe hat gesagt, da besteht Erfahrung. Ich glaube nicht, Frau Subklewe, dass in 30 Zentren in Deutschland Erfahrung mit dem Umgang mit Blinatumomab besteht. Ich denke, die neurologische Toxizität, deren Ursache wir nicht genau kennen, ist ein riesiges Problem. Ein großer Schulungsbedarf, die Zytokin-Freisetzungssyndrome, ihre Behandlung, ihr Management – das habe ich bereits angesprochen – sind im Fluss. Tocilizumab wird zunehmend eingesetzt. Welchen Einfluss das – möglicherweise in Kombination mit Kortikosteroiden – auf den Krankheitsverlauf hat, wissen wir auch nicht. Das heißt, wir haben sehr viele Dinge, große Fragezeichen, die wir gern beantwortet hätten.

Auch wenn es sehr selten ist: Das Monozyten-Makrophagen-Syndrom, das unter dieser Therapie auch beschrieben wurde, ist eine der größten Herausforderungen der Hämatologen, sowohl das zu diagnostizieren, als auch, es richtig zu behandeln. Ich wage zu bezweifeln, dass das in 30 Kliniken in Deutschland alles sofort Per ordre de mufti – sage ich einmal etwas banal – funktionieren wird. Es sind keine einfachen Dinge, die auf die Kliniker warten. Das sollte man immer genau im Visier haben. Ich habe sehr wohl gehört, Herr Hecken, was Sie gesagt haben und freue mich, dass vom G-BA klare Vorgaben erarbeitet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Stolskij.

**Herr Stolskij (Gilead):** Uns ist bewusst, dass in dieser frühen Studienphase keine Patient Reported Outcomes und Ähnliches erhoben wurden. Die nächste Studie, die zu diesem Produkt in der neuen Indikation kommt, ist die ZUMA-7. Das ist eine Studie, die gegen die autologe Stammzelltransplantation in der zweiten Linie aufgesetzt ist. Dort werden Lebensqualitätsdaten erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich will es noch einmal replizieren. Herr Kandlbinder, Sie haben eingangs gesagt, im Moment liefern Sie an fünf Zentren, die geschult sind. Dann sind weitere fünf im Zulauf. Sie sagen, irgendwann sind wir bei 20. Fünf plus fünf ist gleich zehn, dann noch einmal zehn, und Sie sehen langfristig die Perspektive bei 30 – nur dass wir die Zahlen haben.

**Herr Kandlbinder (Gilead):** Genau. Zehn Zentren sind qualifiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber in fünf Zentren wird angewandt.

**Herr Kandlbinder (Gilead):** Genau. Fünf dieser zehn Zentren wenden bereits an. Weitere zehn sind im Qualifizierungsprozess und mittelfristig sehen wir 25 bis 30 Zentren, die sich genau in diesen Kriterien, die von Ihnen, Herr Prof. Hecken aufgestellt wurden, wiederfinden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann haben wir jetzt Herrn Kuhn und Herrn Jantschak.

**Herr Kuhn:** Ich habe noch zwei kleine Fragen, zum einen da angeknüpft, wo Herr Ludwig gerade aufgehört hat. Wird im EBMT-Register Lebensqualität erhoben? Das wäre die eine Frage. Die andere nimmt Bezug auf das Konkurrenzprodukt. Sind Sie auch von der Mehrwertsteuer befreit? Oder gibt es da noch keine Auskünfte?

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist spannend. Der Patient steht im Mittelpunkt. – Ein bisschen Spaß muss sein, Herr Kuhn. Zuerst beantworten wir die Frage nach der Lebensqualität, danach die nach der Mehrwertsteuer.

**Herr Stolskij (Gilead):** Zum EBMT-Register: Bisher ist keine Erhebung der Lebensqualität in dem Register geplant. Das steht auch so in der CHMP-Opinion. Dieser Prozess ist ein europäischer Prozess. Wir sind als Land daran nur bedingt beteiligt. Aber das Feedback, das wir dazu bekommen haben, war im Wesentlichen, dass die Erhebung von Lebensqualitätsdaten als Intervention gewertet wird und somit in einem Register nicht darstellbar ist.

Zu der zweiten Frage: Wir sind derzeit noch in der Diskussion mit dem Finanzamt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich auch.

(Heiterkeit)

Aber nicht wegen der Mehrwertsteuer. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** In der Studie ZUMA-1 wurden zehn Teilnehmer mit Axicabtagen retherapiert. Weshalb hat man das bei den Patienten gemacht, und ist das ein Vorgehen, das auch in der klinischen Praxis möglich ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eißmann.

**Herr Dr. Eißmann (Gilead):** Das ist richtig. Es gab Retherapie in der ZUMA-1-Studie. Das war per Protokoll unter bestimmten Voraussetzungen vordefiniert. Wichtige Voraussetzungen waren hier, dass die Patienten auf die erste Yescarta®-Infusion initial ein Ansprechen zeigten, dann nach mindestens drei Monaten wieder ein Rezidiv erlitten hatten, weiterhin dass der Tumor zum Beispiel CD19-positiv

war, dass keine Antikörper gegen das Produkt vordetektierbar waren. Es gab spezifische Voraussetzungen, unter denen in dieser Studie Retherapie stattfinden konnte. Laut Fachinformation und EMA-Zulassung ist das nicht vorgesehen, sondern es handelt sich um eine einmalige Infusion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Herr Kandlbinder, eine kurze Zusammenfassung, wenn Sie möchten.

**Herr Kandlbinder (Gilead):** Noch einmal ganz grundsätzlich zur Qualifizierung oder zur Auswahl der Zentren: Wir als Gilead/Kite haben uns dem Sachverhalt sehr vorsichtig genähert und sind froh, dass wir in der gleichen Denkweise vorgegangen sind, wie die DGHO und der Gemeinsame Bundesausschuss. Insofern ist völlig klar, dass es nur in spezialisierten Zentren zu einer Anwendung kommen kann, schon allein wegen der – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Reihenfolge war schon deutlich: DGHO und Gemeinsamer Bundesausschuss.

(Heiterkeit)

Sie hätten vorher G-BA sagen müssen.

**Herr Kandlbinder (Gilead):** Das war alphabetisch. – Das noch einmal grundsätzlich zum Thema Sicherheit. Ich glaube, man kann sagen, wir sehen eindrucksvolle Effekte von einer neuen Produktgruppe, die auf den Markt kommt. Wir sehen auch, dass mit solchen eindrucksvollen Effekten die bestmögliche Evidenz manchmal auf der Strecke bleibt. Hier hätten wir uns sicherlich andere Dinge gewünscht. Aber es ist jetzt der einarmige indirekte Vergleich mit den Themen, die das mit sich bringt. Ich glaube, wir sollten diesen neuen Produkten eine Chance geben, allein schon vor dem Hintergrund, dass die Patienten jetzt wieder eine Perspektive bekommen. Die Worte „kurativ“ und „Plateau“ sind gefallen, und ich glaube, beides können wir eindeutig in den Daten nachweisen und belegen.

Zu den Themen, die noch auf uns zukommen: Ich glaube, wir nehmen uns noch einmal einen Katalog mit, damit wir Ihnen noch viel nachreichen können, damit die letzten Fragen hoffentlich beantwortet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Nur zur Zeitschiene: Wir sind im Moment relativ stark belastet. Es wäre ganz hübsch, wenn die Datenlieferungen bis zum Ende der Woche hier wären, damit wir sie in den Arbeitsgruppenberatungen vorliegen haben.

Danke dafür, dass Sie uns alle Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was hier und heute erörtert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:22 Uhr