

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-530)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. August 2020
von 15:12 Uhr bis 16:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Jaeschke
Frau Dr. Reinhard
Frau Dr. Schmid
Frau Schwarz

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

Herr Prof. Dr. Borchmann
Herr Prof. Dr. Lenz
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Hofmann-Xu
Frau Schmidt

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

Frau Dambacher
Herr Dr. Finzsch

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

Frau Leisten
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Herr Dr. Kaskel
Frau Koeppel

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

Frau Dr. Freigofas
Herr Dr. Weiland

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:12 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit etwas Verspätung, aber ohne schuldhaftes Zögern sind wir wieder im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße all diejenigen, die bei der vorangegangenen Anhörung, die zehn Minuten länger gedauert hat, noch nicht anwesend waren. Wir sprechen wieder über Kymriah, Nutzenbewertung nach Fristablauf, jetzt diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bei Erwachsenen, nachdem wir uns eben mit Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis 25 Jahre beschäftigt haben. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Juli dieses Jahres, die Ihnen vorliegt und zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Novartis Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die GLA, dann Bluebird Bio Germany GmbH, Celgene GmbH, Gilead Sciences GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Roche Pharma AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss leider, weil wir ein Wortprotokoll führen, erneut die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind anwesend Frau Dr. Jaeschke, Frau Dr. Reinhard, Frau Dr. Schmidt und Frau Schwarz, von den Klinikern ist Herr Professor Wörmann noch da, neu sind Herr Professor Dr. Borchmann und Herr Professor Lenz, beide für die DGHO. Dann haben wir Frau Dr. Rancea für Bluebird; ist sie da? Sie fehlt noch, die müsste schreien, wenn sie irgendwann kommt, sonst beobachten wir den Chat. Frau Hofmann-Xu und Frau Schmidt von Celgene, für Gilead Frau Dambacher und Herr Dr. Finzsch, ja, Frau Leisten und Herr Tomeczkowski von Janssen, Herr Dr. Kaskel und Frau Koepfel von MSD, Frau Dr. Freigofas und Herr Dr. Weiland von Roche, ja. Die Herren Rasch und Werner vom vfa sind auch immer noch da. – Ganz herzlichen Dank.

Dann müssen wir nur noch nach Frau Rancea und Frau Dr. Freigofas schauen, Frau Freigofas ist da, okay; dann haben wir das auch. – Dann würde ich zunächst dem pU die Möglichkeit geben – Sie haben es eben für die Kinder schon getan –, kurz aus Ihrer Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen und im Anschluss an Ihren Vortrag kommen wir zur Frage-und-Antwort-Runde, die wir eben schon für die Kinder hatten. – Wer macht das bei Ihnen? Frau Schmidt beginnt wieder. – Frau Dr. Schmidt, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einer Einleitung. Ganz kurz möchte ich das Team vorstellen: Zum einen haben wir Frau Schwarz, die für die Dossiers verantwortlich ist, und zum anderen Frau Reinhard und Frau Jaeschke, die für die klinischen Studien verantwortlich sind.

Heute geht es um die gewachsene Evidenzlage von Kymriah, und zwar die Indikation des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, kurz DLBCL. Wir haben entsprechend der Auflagen weitere Datenschnitte eingereicht und aus der Zulassungsstudie eine längere Beobachtungsdauer der Patienten, und zwar von mehr als drei Jahren, und wir haben andererseits zusätzliche Daten aus den Registern, welche die Ergebnisse in der Regelversorgung abbilden. Ich möchte gerne zwei Fragen beleuchten. Bei der ersten geht es um die längere Beobachtungsdauer. Gibt es weitere Erkenntnisse für das kurative Potenzial von Kymriah bei der DLBCL? Das Zweite beschäftigt sich mit den zusätzlichen Daten aus der Regelversorgung: Wie bewährt sich Kymriah im Versorgungsalltag?

Zu Frage 1: Welche Erkenntnisse haben wir aufgrund der längeren Beobachtungsdauer für das kurative Potenzial? In der JULIET-Studie, in der Zulassungsstudie, wurden Patienten mit dem DLBCL eingeschlossen, und diese eingeschlossenen Patienten hatten mindestens zwei, meist mehrere erfolglose Therapieversuche hinter sich. Das heißt, sie gelten als refraktär oder haben erneut rezidiert. Mit den

bisher verfügbaren Therapien sind nach zwei Jahren noch ungefähr 14 Prozent der Patienten am Leben. Es gibt nun zwei wichtige Aspekte: Erstens. Mit Kymriah sind nach einer Beobachtungszeit von insgesamt drei Jahren noch mindestens 33 Prozent der Patienten am Leben. Der zweite wichtige Aspekt ist: Unabhängig von Population und Endpunkt zeigen sich konstant stabile Wirksamkeitsraten ab zwei Jahren nach der Kymriah-Infusion, und aufgrund dieser anhaltenden Plateaubildung über die Zeit ist von einem typischen Kurvenverlauf von kurativen Therapien zu sprechen, also von einer echten kurativen Perspektive.

Zur Frage 2: Es geht um die größere Datenbreite. Wie bewährt sich Kymriah in der Regelversorgung in den Anwendungszentren? Hier haben wir zusätzlich zu den Studiendaten auch Daten aus dem amerikanischen und dem europäischen Register. Wir können also Daten aus der Regelversorgung in den Anwendungszentren mit den Daten aus den Studienzentren vergleichen. Dabei zeigt sich einheitlich: Die Gesamtüberlebensrate ist vergleichbar hoch, die Zahl der Patienten, die ansprechen, ist vergleichbar breit, und das Ansprechen, gemessen an der Anzahl der Komplettremission, ist vergleichbar tief. Das weist insgesamt darauf hin, dass eine sichere und wirksame Anwendung nicht nur in den Studienzentren, sondern auch in den Anwendungszentren in der Regelversorgung gewährleistet ist.

Zusammenfassend: Die zunehmende Erfahrung aus den Studienverläufen, die Ausbildung eines echten Plateaus und die systematische Erfassung aus dem Versorgungsalltag gibt uns also immer mehr Sicherheit, dass wir von einer Therapie mit einer kurativen Perspektive sprechen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Schmidt, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde: Fragen? – Herr Lorenz von der Fachberatung Medizin und dann Herr Jantschak. – Bitte schön, Herr Lorenz.

Herr Lorenz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu dem Datenschnitt, der im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht wurde. Wir haben jetzt einen Datenschnitt vom 20. Februar 2020. Ein Studienbericht liegt noch nicht vor, aber Sie haben die Tabellen mit den Endpunkten nachgereicht. Wir haben alle durchgesehen, und uns ist aufgefallen, dass der Endpunkt Gesamtansprechen, also ORR, in den Tabellen nicht enthalten ist. Wir waren uns nicht ganz sicher, warum, ob sich daran nichts geändert hat, weil das Ansprechen relativ bald nach der Therapie ist. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas ausführen.

Zu dem Datenschnitt hätte ich noch einen zweiten Punkt, und zwar ist uns aufgefallen, dass der Datenschnitt, der mit dem Dossier eingegangen ist – – Der ist vom 1. Juli 2019, der neue Datenschnitt ungefähr sieben Monate später, vom 20. Februar 2020. Bei den unerwünschten Ereignissen ist uns aufgefallen, dass es zwischen dem im Dossier eingereichten Datenschnitt und dem neuen leichte Unterschiede gibt. Vor allem betrifft es die unerwünschten Ereignisse bis Monat 12. Das hat uns etwas gewundert, weil der letzte Patient, der schon am 2. November 2017 eingereicht wurde, zum Datenschnitt des 1. Juli 2019 eigentlich schon länger als zwölf Monate nachbeobachtet sein müsste. Wir konnten uns diese kleinen Abweichungen nicht erklären.

Ich kann Ihnen ein Beispiel nennen. Für CTCAE Grad 3/4 hatten wir in der Nutzenbewertung 50 Prozent, in den nachgereichten Unterlagen 51 Prozent. Bei der Erkrankung des Gastrointestinaltrakts haben wir ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 in der Nutzenbewertung 31 Prozent und in den nachgereichten Unterlagen 19 Prozent. Wenn Sie zu den beiden Punkten Stellung nehmen könnten, wäre das schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Frage, Herr Lorenz. – Frau Schwarz antwortet.

Frau Schwarz (Novartis): Ich habe eine Reihe von Fragen mitgenommen und versuche, die nach und nach zu beantworten. Das Erste war: Sie haben den Datenschnitt Februar 2020 erwähnt. Das ist ein Datenschnitt, der von der EMA beauftragt ist – das ist auch in der Auflage zu sehen –, und zwar ist der für November einzureichen. Den reichen wir auch im November ein, wozu es dann auch einen Studienbericht gibt, aber es war uns wichtig, dass Sie die Daten schon vorab haben. Deshalb haben wir Ihnen die nachgereicht. Wir mussten natürlich priorisieren, damit wir alle relevanten Informationen einreichen können, und wir haben gesagt, wir reichen sie für die Endpunkte ein, die patientenrelevant sind. Das war der Fokus. Wir haben natürlich auch die Daten für ORR, und genau wie alle anderen Endpunkte bestätigen sie die Daten, die wir schon im früheren Datenschnitt gesehen haben, und das ist bei allen Endpunkten. Genauso ist es bei den Nebenwirkungen, wenn es kleinere Unterschiede gibt. Grundsätzlich ist es so, unabhängig von Nebenwirkungen, ORR, OS oder anderen Endpunkten bleibt der Effekt gleich. Uns war es wichtig, dass Sie auch den neuesten Datenschnitt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schwarz. – Herr Lorenz, Nachfrage, oder ist das okay so?

Herr Lorenz: Wie es zu den Abweichungen in den unerwünschten Ereignissen kommt, ist uns nicht ganz klar, aber die Nachfrage zu ORR ist auf jeden Fall geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich Herrn Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Praktiker. Uns sind die Daten aus der SCHOLAR-1-Studie bekannt. Nach zwei Jahren waren ungefähr noch 14 Prozent der Patienten nach einer Salvage-Therapie am Leben. In der ZUMA-1-Studie unter Axicaptagen – das haben wir im Rahmen der Nutzenbewertung auch diskutiert – waren es ungefähr 50 Prozent, und in der JULIET-Studie mit Tisagenlecleucel sind es ungefähr 30 Prozent. Würden Sie aus den Daten ableiten, dass Axicaptagen in der vorliegenden Behandlungssituation wirksamer ist als Tisagenlecleucel?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht fange ich zunächst an. Sie hatten schon die Überleitung gemacht, Herr Hecken, dass wir jetzt zu den Erwachsenen kommen. Ja, das ist zum einen so, wir kommen zu den Erwachsenen, aber wir kommen auch zu einem ganz anderen Krankheitsbild. Hier geht es um DLBCL und nicht um die akute lymphatische Leukämie. Sie sehen an den Kurven, dass insgesamt das Niveau der Langzeitüberleber niedriger ist, die Hälfte von denen beträgt, was wir vorhin bei der akuten lymphatischen Leukämie diskutiert und auch in Deutschland beobachtet haben. Das heißt, wir haben hier schon eine etwas unterschiedliche Situation. Weil wir hier ein älteres Patientenkollektiv haben, haben wir auch mit anderen Nebenwirkungen zu tun. Die Frage ist boshaft, Herr Jantschak. Wahrscheinlich sollten wir die an Gilead richten, wenn Sie noch heil nach Hause kommen wollen, ob wir aus den indirekten Daten einen Vergleich über die Wirksamkeit von CAR-T-Zellen ziehen können.

Ich würde vielleicht an meine beiden Kollegen weitergeben. Ich glaube zum jetzigen Zeitpunkt, die meisten der Kliniken, die Verträge haben, haben Verträge mit beiden Anbietern, aber nicht deshalb, weil sie Unterschiede in der Wirksamkeit haben, sondern weil die Logistik in beiden eine etwas andere ist und man immer denjenigen nimmt, bei dem man am ehesten das Präparat bekommt. Ich glaube, Herr Borchmann und Herr Lenz sind genau die, die damit die meisten Erfahrungen bei den Lymphompatienten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit Herrn Professor Borchmann an, den sehe ich vor mir. Herr Borchmann, beginnen Sie, und dann machen wir mit Herrn Professor Lenz weiter.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich kann nur bestätigen, was Herr Wörmann gerade gesagt hat. Die Datenlage reicht aus meiner Sicht auf keinen Fall aus, um die Präparate miteinander zu vergleichen. Dafür war das Studiendesign ganz praktisch von den Studien her zu unterschiedlich. Die Frage ist dringlich, die da auf den Tisch kommt, die interessiert uns natürlich auch sehr; das muss ich zugeben. Aber die ist aus diesen vorliegenden Daten nicht zu beantworten. Was die 14 Prozent betrifft: In der SCHOLAR-Analyse muss man sagen, dass das der Sockel ist, also um 10 Prozent, den wir in allen Daten sehen, die es gibt. Das ist etwas verwunderlich, weil wir immer sagen: Das ist eine natürliche Erkrankung, auf jeden Fall tödlich. Aber da können Sie wirklich schauen, wo Sie wollen: Auswertungen völlig egal, Register, Studien. Wir haben einen 10-Prozent-Sockel im Überleben, und das ist das, was man da sieht. Alles, was weit davon entfernt ist, ob das nun 33 oder 50 ist, ist anders als das, was wir mit dem bisherigen Standard hatten. Das ist das Einzige, was ich an der Stelle aus den Daten schlussfolgern würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich kann mich dem Vorgesagten von Herrn Wörmann und Herrn Borchmann komplett anschließen. Ich glaube, man kann momentan keine Querverweise machen. Ich möchte nicht alles wiederholen, was schon gesagt wurde. Wie gesagt, ich kann mich zu 100 Prozent anschließen. Wir wissen momentan nicht, wenn es überhaupt Unterschiede gibt, welches das beste Präparat ist, aber es ist ganz klar so, dass die CAR-T-Zellen ein deutlich höheres kuratives Potenzial haben als das, was wir sonst in diesen Situationen machen können. Aber, wie gesagt, das wurde schon sehr schön von Herrn Borchmann dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Jantschak, war das jetzt Ihre Frage oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Eine Nachfrage hätte ich noch bezogen auf die unerwünschten Ereignisse. Gibt es dort zwischen den beiden Wirkstoffen Unterschiede in der Praxis? Ist das eine möglicherweise mit mehr Nebenwirkungen behaftet als das andere? Es ist ja doch ein anderer CAR-Vektor verwendet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Rechts vergleichend, empirisch vergleichend, gefühlsmäßig vergleichend, wie auch immer. – Herr Wörmann. Sie wiederholen Ihre Aussage zum Überleben und zu der Frage, die beiden pU sollen doch Stellung nehmen, wessen Produkt besser ist, und dann haben wir eine schöne Antwort. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für meine Antwort. – Ich glaube, das Wichtige hier ist: Nein, wir haben diese Daten nicht. Man kann auch für das Protokoll hinterlegen, dass wir diese Unterschiede nicht sehen. Selbstverständlich, Sie haben völlig recht, es gibt Unterschiede im Vektor. Aber von dem Nebenwirkungsspektrum her sehen wir den Unterschied nicht.

Jetzt kann ich vielleicht noch an das anknüpfen, was wir eben bei der ALL diskutiert haben. Ich glaube, die wichtigere Veränderung im Umgang mit den Nebenwirkungen ist die Expertise der behandelnden Kliniker. – Herr Borchmann nickt höflicherweise schon dazu. Vielleicht können Sie die Antwort deutlicher machen, wenn es Ihnen recht ist, Herr Hecken.

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

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich kann das wirklich – schon wieder! – nur bestätigen. Qualitativ sind die Nebenwirkungen auf jeden Fall identisch, und die Frage ist eher, ob es Unterschiede in der Häufigkeit gibt, und da haben wir dasselbe Problem wie bei der Wirksamkeit. Die Zahlen suggerieren das. Das ist bei der Wirksamkeit auch ein wenig so, aber wir wissen das letztendlich nicht. Das Einzige, was man zum jetzigen Zeitpunkt sagen kann, was wir wissen – und das gilt für beide Präparate – ist, dass die Rate an Nebenwirkungen, und zwar vor allen Dingen an schweren Nebenwirkungen, mit mehr Erfahrung, auch publiziert in den Registern, obwohl vulnerable Patientenpopulationen behandelt wurden, ältere komorbide Patienten, insbesondere in den sehr umfassenden amerikanischen Registern, zurückgegangen ist. Das ist nur durch die offiziell hinterlegten Änderungen im Algorithmus der Nebenwirkungen, im Therapiealgorithmus, zu erklären, sodass wir die wirksamen Mechanismen, die wir kennen, früher einsetzen und die Entwicklung schwerer Nebenwirkungen damit offensichtlich und sehr wirksam verhindern, sodass diese Methode – – Die war, was sehr schwere Nebenwirkungen betrifft, also Tod durch Behandlung, von vornherein waren das Werte, die wir von anderen Therapien, die wir täglich machen, nicht kennen. Das war schon immer viel niedriger. Aber schwere Nebenwirkungen, die zum Beispiel eine Intensivüberwachung oder eine Unterstützung notwendig machen, sind wirklich deutlich weniger geworden. Das ist das Einzige, was man jetzt sicher sagen kann. Das wissen wir, und das gilt für beide Präparate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Borchmann. – Wen habe ich jetzt? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Wir haben vorhin bei der ALL diskutiert, aber da waren Sie nicht alle da, es geht um das, was Sie in der Stellungnahme thematisiert haben, hier aber speziell die FAS- und die ITT-Populationen. Es ist, wie Sie ausgeführt haben, ein älteres Klientel, das sozusagen einem anderen Risiko unterliegt, wenn es auf eine Infusion länger warten muss. Hier sind doch Unterschiede vorhanden. Können Sie sich dazu äußern, inwiefern die Daten, die in der Studie generiert wurden, wo es doch eine relativ lange Wartezeit von ungefähr 115 Tagen, glaube ich, gab, also drei Monaten, wie sich das im Verhältnis zu dem verhält, was jetzt die Versorgungspraxis ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Dazu gibt es sicher auch Daten vom pharmazeutischen Unternehmer. Ich kann für unser Zentrum sprechen – und wir haben relativ viele Patienten mit diesem Präparat behandelt. Das kann ich jetzt wirklich sicher sagen, diese Zeiten, die es in der Studie gab, die sehen wir nicht mehr. Das ist auch das, glaube ich, was man für alle Patienten sagen kann. Bei uns im Zentrum liegt die durchschnittliche Wartezeit bei etwa fünf Wochen. Die war in der Studie bei uns sehr schlecht, die war auch schlechter als der Durchschnitt der Studienberichte. Sie lag bei weit über 100 Tagen. Von daher ist das ganz anders als zuvor. Die Frage ist insofern so wichtig – und dazu kann ich auch etwas sagen –, weil die Patienten über die sehr langen Wartezeiten schlechter behandelbar werden; das ist ganz klar. Das ist ein Problem, das es immer noch gibt, weil es eine superakute, perakute Erkrankung sein kann, bei der auch fünf oder sechs Wochen zu lang sind. Aber es ist ein Problem, das wir nicht mehr in dem Ausmaß haben. Es gibt Fälle, wo das vorgekommen ist, das stimmt, aber es sind mittlerweile Einzelfälle.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das bestätigen. Ich habe gerade selbst einen Patienten mit einem Rezidiv, und wir haben genau 25 Tage gebraucht, bis das Präparat vor Ort ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Meidtner von der FB Med und Herrn Kulig von der FB Med. – Frau Meidtner, bitte.

Frau Meidtner: Ich habe eine Frage zur Langzeitnachbeobachtungsstudie. Über die haben wir schon bei der ALL diskutiert. In der DLBCL ist uns aufgefallen, dass im Studienbericht vom März 2017, der im vorangegangenen Verfahren eingereicht wurde, angegeben wurde, dass bereits zwei Patienten in die Studie zur Langzeitnachbeobachtung übergegangen sind, und im Gegensatz dazu ist laut Studienbericht vom Juli 2019 kein Patient in die Langzeitnachbeobachtungsstudie übergegangen. Könnten Sie bitte erklären, wie das möglich ist und wie generell der Übergang in die Studie zur Langzeitnachbeobachtung abläuft? Wie bzw. wann erfolgt ein Einschluss in die Studie zur Langzeitnachbeobachtung, und sind bisher Patienten in diese Studie übergegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Meidtner. – Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Zu der letzten Frage, wie die Überleitung in die Langzeit-Follow-up-Studie ist: Es ist so, dass die Patienten in der Studie, zum Beispiel in der JULIET, bis zu fünf Jahre bleiben und danach in die Langzeitnachbeobachtungsstudie gehen, oder auch wenn sie die Studie vorher verlassen, können sie in die Langzeitnachbeobachtungsstudie gehen. Ihre erste Frage war: Was ist mit den zwei Patienten passiert, die in dem früheren Datenschnitt in die Langzeit-Follow-up-Studie gegangen sind, und jetzt als Null gezeigt werden. Es ist so: In dem einem früheren Datenschnitt haben die Patienten tatsächlich einen Konsent gegeben. Sie haben gesagt, ich würde gerne in die Langzeitnachbeobachtungsstudie gehen. Sie sind aber kurz danach verstorben und werden in der JULIET berücksichtigt und sind somit nicht in der Langzeit-Follow-up-Studie eingegangen. Sie haben den Konsent gegeben, aber sind dann tatsächlich nicht eingegangen. In dem letzten Datenschnitt für Juli sind keine Patienten in die Langzeit-Follow-up-Studie gegangen und auch nicht für den neuen Datenschnitt Februar 2020.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schwarz. – Frau Meidtner, das war okay, das war plausibel? – Okay. Dann Herr Kulig bitte, auch FB Med.

Herr Kulig: Ich hätte noch eine Frage zu den Registerdaten, aber ich will meiner Kollegin, Frau Meidtner, noch einmal den Vortritt lassen und gegebenenfalls zu den vergleichenden Registerdaten nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Meidtner, dann Sie noch mal.

Frau Meidtner: Die Frage stellt Herr Lorenz bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann einigt Euch, wer fragt. Mir ist es egal, es sollte nur jemand fragen. – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz: In den Stellungnahmen wurden einige ergänzende Informationen zu den Registerstudien dargelegt, und dazu habe ich noch eine Frage. Bei den Registerstudien ist häufig das Problem, dass nur die Patienten eingehen, die tatsächlich infundiert werden. Aber was ist mit den Patienten, für die

das Präparat hergestellt wird, die aber während der Herstellung versterben oder deren Gesundheitszustand sich während des Herstellungsprozesses bedeutend verschlechtert? Wie wird mit denen in den Daten, die hier dargestellt wurden, umgegangen?

Dann ist uns in den Daten noch aufgefallen, dass nur über einen kleineren Anteil der Patienten als eigentlich eingeschlossen wurde, tatsächlich berichtet wurde. In dem amerikanischen Register CIBMTR wurden zum Beispiel 70 Non-Hodgkin-Patienten eingeschlossen, aber nur 47 wurden am Ende ausgewertet. Da haben wir noch einmal einen Drop-out. Was ist mit den herausgefallenen Patienten passiert? Uns hätte noch interessiert, ob es auch für die 47, die drin sind, Baseline-Charakteristika gibt, denn Non-Hodgkin-Lymphom ist etwas größer als das Anwendungsgebiet, und die Baseline-Charakteristika dieser 47 wären dann tatsächlich relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lorenz. – Es meldet sich zur Antwort Frau Dr. Reinhard.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Ich habe jetzt verschiedene Fragen mitgenommen, falls ich eine vergessen sollte, weil es doch eine ganze Anzahl war, dann helfen Sie mir bitte noch mal auf die Sprünge. Dann versuche ich, die auch noch zu beantworten.

Ihre erste Frage war, ob im Register, sprich im CIBMTR-Register der USA oder im EBMT, das ist das europäische Pendant, auch die Patienten abgebildet sind, die letztendlich keine Infusion erhalten. Ich möchte nur kurz in Erinnerung rufen, die CAR-T-Therapien werden im bereits bestehenden Register abgebildet, also im EBMT-Register. Das ist ein Zellregister, ein Stammzellregister, in dem diese explizite Information so noch nicht abgebildet ist. Ich müsste jetzt an die EBMT weitergeben, sehe aber Herrn Kröger nicht hier im Auditorium. Er könnte vielleicht beantworten, ob das perspektivisch ange-dacht ist. Aber im Moment, da haben Sie recht, können diese Patienten nicht abgebildet werden. Das ist der Natur des Registers geschuldet.

Ihre zweite Frage war, warum nur so wenige Patienten letztendlich im Register landen. Das Register ist eine starke Empfehlung. Es ist aber nicht verpflichtend. Ich denke, für das EBMT-Register – – In dem ersten Bericht, den Sie bekommen haben, und der Auswertung, die wir mit eingereicht haben, sieht man, dass es für Europa noch relativ wenige Patienten sind; das stimmt. Die Rückmeldung der Kliniken ist allerdings, dass diese sukzessive eingetragen werden und auch das EBMT sozusagen noch nachträgt. All das ist im Moment Work in Progress und wir hoffen mit dem nächsten Bericht, den wir im dritten Quartal dieses Jahres bekommen, dass die Zahlen, die darin dokumentiert sind, die Realität tatsächlich mehr wiedergeben.

Jetzt helfen Sie mir noch einmal mit Ihrer dritten Frage. Sie hatten noch eine Frage, Entschuldigung, aber die ist mir nicht mehr ganz gewahr.

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

Herr Lorenz: Ich habe nicht so ganz verstanden, um noch einmal auf das amerikanische Register zurückzukommen: In dem Bericht stand, dass 70 Non-Hodgkin-Lymphompatienten eingeschlossen wurden und nur 47 ausgewertet werden. Ich habe nicht ganz verstanden, wie es mit den Registern tatsächlich funktioniert. Zu welchem Zeitpunkt werden die Patienten eingeschlossen, in dem Moment, wo sie infundiert werden und dann die Klinik das weitergibt? Was ist mit denen, die tatsächlich in dem Bericht auftauchen? 47 von 70 ist schon ein beträchtlicher Drop-out. Was ist mit denen passiert? Fehlen da Daten aus den Kliniken, dass sie weiter berichtet haben? Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Ich würde an dieser Stelle den Teil beantworten, den ich beantworten kann, weil ich kein Kliniker bin, und darum bitten, dass die Kliniker vielleicht dazu ergänzen. – Es ist so, dass die Patienten sozusagen verschiedene Fragebögen ausfüllen. Die sind, was die Zeiten angeht, an denen der Transplantation angelehnt, also sprich zu Tag 0, zur Infusion und dann zu Tag 100, halb- und später jährlich. Natürlich sind nur Patienten zum Beispiel für Wirksamkeit auswertbar, die den Fragebogen zum initialen Zeitpunkt, also zu Tag 0 und dann eben in Folge zu Tag 100 ausgefüllt haben. Erst dann kommen sie sozusagen in die Population, die bezüglich Wirksamkeit ausgewertet wird. Da ist sicherlich die Diskrepanz der Zahlen zu erklären, die Sie gerade nannten. Für den weiteren Teil der Frage würde ich an die Kliniker abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte, kann ergänzen? – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich kann vielleicht etwas zum Stand der Dinge zu den Registerberichten aus meiner Erfahrung sagen, es sei denn, Herr Wörmann möchte das machen. Herr Wörmann, möchten Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, wenn Sie reden, nicht.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Es ist so, dass das für die Anwesenden vielleicht nicht das tägliche Brot und nicht so klar ist. Alle Kliniken in Deutschland, die das durchführen, dokumentieren soweit ich weiß über das DRST in die EBMT Register. Das DRST-Register kann sowieso beschickt werden; das ist zum Beispiel das, was wir machen, und das DRST gibt es dann weiter ans EBMT. Die Verhandlungen – ich kann jetzt nur für Novartis sprechen, worum es heute geht – zwischen der Firma und der EBMT haben offensichtlich sehr lange gedauert. Aktuell haben wir den Stand, dass unsere Klinik – das kann ich so sagen und ich denke, das geht vielen Kliniken so – mit der EBMT über die Dokumentation keinen Vertrag hat. Das wird wohl bald kommen, aber bisher sind alle Daten, die geliefert werden, auf freiwilliger Basis von den Kliniken in Vorleistung geliefert, damit überhaupt etwas dokumentiert ist, aber über die DRST und nicht direkt. Das wird sowieso eigentlich nicht gemacht, aber mit der EBMT gibt es da noch nichts. Das ist der Stand der Dinge.

Was die Zahlen betrifft, möchte ich bestätigen, was Frau Reinhard gesagt hat: Der Unterschied zwischen den Meldungen und den Berichteten liegt in der Tatsache, dass nach Behandlung gemeldet wird, dass wirklich nur Behandelte berichtet werden und dass die mit drei Monaten Follow-up berichtet wurden, wo man auch etwas zum Ansprechen sagen kann. So habe ich die Abstracts gelesen, ich bin nicht involviert; das war das amerikanische Register. So stand das da, so wird es auch berichtet.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ein wichtiger Punkt bei den Registern – vielleicht mag Herr Lenz gleich noch etwas ergänzen – ist für uns, und das ist ganz wichtig, warum das EBMT-Register von hoher Bedeutung ist, auch wenn das sehr mühsam war, ist, dass wir versuchen, vergleichende Daten zu bekommen. Wir sind in derselben Situation, dass wir keine randomisierten Studien haben und wenn, dann möchten wir auf derselben Versorgungsebene Patientengruppen miteinander vergleichen. Der Vorteil des EBMT-Registers ist, dass die Allo-Daten dabei sind, auch die Auto-Daten, und wir damit durchaus einen Vergleich von altersmäßig passenden Kollektiven haben. Das ist allerdings nicht trivial. Herr Lenz, möchten Sie sich kurz zu den Registern einschalten, wenn das okay ist?

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

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Eigentlich haben Sie aus meiner Sicht alles gesagt, Herr Wörmann. Ich sehe auch den Vorteil, dass in dem Register die verschiedenen Therapielinien und Altersgruppen gut abgedeckt sind, die als Vergleich dienen können. Aber darüber hinaus, glaube ich, gibt es keine weiteren Punkte, oder?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte Ihnen gerade noch den Ball zuspielen, dass wir inzwischen bei der DLBCL eine erfreulicherweise flexible Situation bekommen haben, indem wir unter anderem mit Polatuzumab vielleicht noch andere Optionen haben. Aber denn Ball habe ich vielleicht zu hoch oder nicht deutlich zugespielt.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Es ist völlig richtig, mit Polatuzumab gibt es neue Optionen. Ich denke trotzdem, dass das prinzipiell noch unterschiedliche Kollektive, zumindest in der initialen Behandlung darstellt. Das Polatuzumab ist für die Patienten zugelassen, die nicht autolog transplantierbar sind. Natürlich benutzen wir Polatuzumab auch zum Bridging. Aber für mich stellen Polatuzumab-Patienten, zumindest so, wie es in der Zulassung ist, in der Regel noch ein wenig andere Patienten als diejenigen dar, die mit CAR-T-Zellen behandelt werden, auch wenn es einen Overlap gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Herr Kulig: Herr Hecken, ich hatte schon angekündigt, dass ich gegebenenfalls noch eine Nachfrage zu den Registern habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann stellen Sie die bitte.

Herr Kulig: Die würde ich auch gerne stellen. – Beim EBMT ist es so – und das wäre ein Teil der Nachfrage, ob das in dem amerikanischen Register, also dem Center for International Bone and Marrow Transplant, so ist –, dass im EBMT-Register nur Patienten eingeschlossen werden, die eine Stammzelltherapie oder Zelltherapie hatten. Die Zelltherapie interessiert uns hier weniger, wenn wir diese Patienten als Vergleichsoption benutzen wollen. Aber bei Tisagenlecleucel, bei dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet, kommen auch Patienten infrage, die keine Stammzelltherapie hatten, und in dieser uns vorliegenden Tisagenlecleucel-Studie haben auch etwas über 50 Prozent der eingeschlossenen Patienten keine Stammzelltherapie, und diese Patienten sind durch die Register – wie gesagt, das ist die Nachfrage, ob es im Amerikanischen auch so ist – nicht erfasst. Deshalb noch mal die Frage: Wie vergleichbar oder geeignet sind diese Registerdaten, um wirklich einen adäquaten Vergleich durchzuführen, wenn eigentlich nur ein Teil der Patienten aufgrund der Stammzelltherapie vergleichbar ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Darf ich dazu antworten, Herr Wörmann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. – Ach so, Sie hatten Herrn Wörmann gefragt. Herr Wörmann, darf Herr Borchmann dazu antworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Professor Borchmann, nachdem Herr Wörmann es erlaubt hat, darf ich Ihnen das Wort erteilen.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Danke, Herr Hecken. – Das ist eine klinische wichtige Frage, Ich glaube, tatsächlich ist es für die autologe Transplantation am relevantesten. Die klinische Frage wird aktuell durch große Phase-III-Studien von allen Produkten, die auf dem Markt sind oder auf den Markt wollen, beantwortet. Da laufen riesige weltweite Studien, die die autologe Transplantation mit der CAR-T-Zelltherapie vergleichen. Für die Register gilt genau das, was Sie gerade gesagt haben, dass bei den transplantierten Patienten überwiegend chemosensible Patienten dabei sind und bei den mit CAR-T-Zellen behandelten überwiegend chemorefraktäre Patienten, was dann natürlich schwierig wird zu vergleichen. Da wird man auf Subgruppen gehen und andere Sachen machen müssen. Aber die eigentlich medizinische Frage, die uns am meisten interessiert, ist: Wie ist der Stellenwert im Vergleich zum Standard? Das ist die autologe Transplantation, und diese Frage wird aus randomisierten Studien beantwortet werden können. Das dauert auch nicht lange, das ist im Laufe des nächsten Jahres zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Herr Kulig, okay?

Herr Kulig: Ja, das ist erst mal okay, dass das vergleichbar ist, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Jantschak, dann Frau Müller.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine kurze Frage an den pU. Wie lange war die Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Patienten im Register? Ich habe das jetzt nicht ad hoc im Kopf: Wie lange war die Beobachtungsdauer zum Datenschnitt 2019 in der JULIET-Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Reinhard.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Zu zweiten Teil Ihrer Frage: Die Beobachtungsdauer für den Datenschnitt Juli 2019 waren 33 Monate für die JULIET-Studie, die Daten für das CIBMTR-Register sind etwas reifer. Das liegt darin begründet, dass dort schon länger Patienten dokumentiert sind, weil dort Kymriah schon länger zugelassen ist. Was zum Beispiel zum Gesamtüberleben vergleichbar ist, sind drei und sechs Monate. Längere Daten liegen uns da für den Großteil der Patienten leider noch nicht vor. Auch da müssen wir noch auf spätere Berichte, auf längere Zeiträume warten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Reinhard. – Reicht das, Herr Jantschak? – Ja, okay. – Dann Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Frau Müller, ich hoffe, es hallt nicht mehr bei Ihnen?

Frau Dr. Müller: Nein, das ist wieder weg.– Ich wollte noch einmal klarstellen – das wurde schon thematisiert –: Wenn man Registerdaten in dieser Indikation heranzieht, hat man Daten nur zu den Infundierten und nicht zu dem, was hier sozusagen der Intention-to-Treat Analyse entspricht, inklusive Wartezeit. Ist das richtig?

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

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Ganz kurz die Antwort: Ja, das stimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, nehmen Sie zur Kenntnis, dass das stimmt?

Frau Dr. Müller: Ja.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen. Da ist aufgefallen, dass offenbar weniger, sogar deutlich weniger behandelt wurden als man geschätzt hatte. Dazu würde mich die Einschätzung der Kliniker interessieren. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme angedeutet, dass es vielleicht noch Verbesserungspotenzial dabei gibt, geeignete Patienten frühzeitig zu identifizieren, und andersherum: Ungeeignete anderen Therapieformen zuzuführen, und da schließt sich gleich die Frage an: Was sind denn die Alternativen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben keine komplette Umfrage gemacht, wir haben eine Umfrage bei den Zentren gemacht und gesehen, dass die Zahlen gegenüber dem, was der G-BA geschätzt hat, etwas niedriger waren. Meine derzeitige Schlussfolgerung ist zum einen, dass wir noch keine stabile Situation haben, weil ein Teil der Zentren erst im zweiten Halbjahr 2019 die Verträge abgeschlossen hat. Das heißt, es könnte sein, dass diese Zahlen etwas ansteigen werden. Meine bessere Schlussfolgerung ist, glaube ich, dass nach meinem Eindruck die Zentren sehr sorgfältig mit diesem Instrument der CAR-T-Zellen umgehen, sehr sorgfältig gegen die Option der allogenen Stammzelltransplantation oder anderen Therapieoptionen abwägen. Ehrlicherweise habe ich die Zahlen als positiv erlebt. Eine Minianekdote ist: Wir sind im Herbst letzten Jahres aus dem Bundesministerium für Gesundheit von der Ministerialebene befragt worden, warum die Zahlen niedriger sind – Hintergrund war wohl ein Gespräch einer der Firmen mit Herrn Spahn – warum die Zahlen so niedrig wären und was man tun müsste, um die Versorgung zu verbessern. Wir haben relativ gut zurückgeantwortet, dass wir das gut finden, wie das im Moment läuft. Wir hätten vielmehr Sorge, wenn die Zahlen explodiert wären. Dann hätten wir die Sorge, dass es unkritisch eingesetzt worden wäre. Ich mache mir im Moment mit diesen Zahlen keine Sorge, gebe das aber wieder zurück an Herrn Lenz und an Herrn Borchmann. Herr Lenz, Sie haben sehr viele DLBCL-Patienten. Gibt es vielleicht Patienten, die wir zurückhalten?

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

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Wir machen mit den CAR-T-Zellen mehr und mehr Erfahrung, und ich glaube, was die eigene Erfahrung darstellt, aber was auch die Real-World-Daten bestätigen, ist, dass es schon einen gewissen Surrogatmarker gibt, wann man mehr Erfolg und weniger Erfolg mit einer CAR-T-Zelltherapie bei Patienten hat. Ich glaube, es ist Konsens innerhalb der Kliniker, dass bei jemandem, der ein fulminantes, progressives aggressives Lymphom hat, die Aussichten mit CAR-T-Zellen eher gering sind, dass man diesem Patienten noch kurativ behandeln kann. Ich denke, es wird sich über die nächsten Monate und länger herauskristalisieren, wann man Patienten CAR-T-Zellen geben wird und wann es wahrscheinlich wenig Sinn macht. Wie gesagt, ich denke, das zeigen die Erfahrungen und die Real-World-Daten. Gleichzeitig – das haben wir vorhin schon gesagt – gibt es neue Therapieoptionen zum Beispiel mit Polatumumab und vielleicht in Zukunft auch mit anderen bispezifischen Antikörpern, die auch viel Potenzial haben. Ich denke, dann wird man noch genauer definieren, wann man CAR-T-Zellen einsetzt. Ich glaube aber, es gibt Kollektive, bei denen man es eher zurückhaltend einsetzen sollte, wie zum Beispiel bei einem massiv progredienten aggressiven Lymphom. Das ist keine Situation, in der die Chance sehr hoch ist, dass man dem Patienten etwas Gutes tut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Darf ich noch kurz ergänzen, Herr Hecken?

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

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ein kleiner anderer Nebenaspekt, vielleicht auch für Sie, aus der Versorgung: Wie läuft das denn überhaupt? Es ist nicht so, dass alle Patienten, die wir behandeln, aus unserem eigenen Patientenstamm kommen, sondern es ist ganz im Gegenteil so, dass uns der weit überwiegende Teil von niedergelassenen Kollegen überwiesen wird. Die Selektion findet praktisch schon vor uns statt. Die Kollegen, die die Patienten wirklich therapieren und kennen, heimatnah, nehmen auch den Aufwand, den das bedeutet, auf sich, wenn sie denken, das ist jemand für diese intensive Therapie, sodass wir in diesem normalen Prozess relativ wenige Patienten sehen, die in extremis sind. Das ist eigentlich – das ist auch mein Eindruck – ein sehr verantwortungsvolles Umgehen mit der neuen Option. Das ist nur ein Bericht aus der Praxis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Das knüpft ein wenig an das an – das sage ich aber nur für diejenigen, die dabei waren –, was Sie letztes Jahr oder zu Beginn dieses Jahres in Dortmund vorgetragen haben, Herr Wörmann. Da hatten Sie auch Zahlen, Fälle, die zunächst in Betracht gezogen worden sind, und dann Fälle, die am Ende tatsächlich infundiert worden sind, in eindrucksvoller Weise dargestellt. Was für mich jetzt eine ganz neue Erkenntnis ist, ist, dass der eine oder andere pharmazeutische Unternehmer offenbar um die Wohlfahrt der Patienten bemüht war und Sie deshalb in Ihrem vermeintlich zögerlichen Ordnungsverhalten ein wenig stimulieren wollte. Diese Nachfrage des BMG ist an uns nicht herangetragen worden. Schade eigentlich, sonst hätte ich auch etwas dazu gesagt, aber gut. Wir bekommen es jedenfalls mit. – Weitere Fragen bitte. – Frau Meidtnr, bitte.

Frau Meidtnr: Eine kurze Frage hätte ich noch. Uns ist aufgefallen, dass für 45 Prozent der Patienten des FAS antineoplastische Begleitmedikationen dokumentiert worden sind. Meine Frage wäre, ob das wirklich antineoplastische Begleitmedikationen sind oder ob das eher als Folgetherapien betrachtet werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Frau Reinhard, bitte.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Es ist richtig, man muss erst einmal zwischen antineoplastischer Folgetherapie und Begleitmedikation differenzieren. Also sprich: Therapien, welche unter antineoplastischen Therapien gelistet sind, sind entweder Therapien, die zur Lymphombehandlung dienen oder ein Teil der Konsolidierungstherapie sind. Es ist aber tatsächlich so, wie Sie es gerade beschrieben haben, dass 52 Patienten oder eben 45 Prozent der Patienten eine Folgetherapie erhalten haben, und zwar eine antineoplastische Folgetherapie, wie ich sie eben beschrieben habe. Ein Großteil der Patienten hat keine oder war nach Kymriah-Infusion frei von Folgetherapien.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Wörmann. Sie haben gerade bei der anderen Indikation betont, dass Sie für eine Quantifizierung einen Vergleich voraussetzen würden. Sehen Sie das bei dieser Indikation auch so oder anders?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Antwort ist Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Holtkamp, wie eben.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, kurze knappe Antwort. Dann kann ich vielleicht direkt anschließen. Wir haben auch über Lebensqualität und Toxizität gesprochen. Würden Sie das auch übertragbar sehen von der ALL auf dieses Anwendungsgebiet?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte das direkt machen, aber es könnten auch Herr Borchmann und Herr Lenz das Wort haben. Ist das okay? Herr Hecken, es tut mir wirklich leid, wenn ich es immer hin- und herschiebe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist doch Quatsch; mach, wer will. – Wer möchte? Wer sich zuerst bewegt, hat verloren. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich habe, ehrlich gesagt, die Frage nicht ganz verstanden. Ich habe die vorherige Diskussion nicht verfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, dann fragen Sie noch einmal.

Frau Dr. Holtkamp: Okay, dann hole ich für die, die das nicht verstanden haben, noch einmal aus. Hoffentlich ist es jetzt nicht langweilig, aber Herr Borchmann muss das natürlich wissen. Es ging um die Lebensqualität. Aus Patientensicht ist das immer ein wichtiger Aspekt. Wir haben hier eine nicht vergleichende Studie. Daraus kann man wenig zur Lebensqualität schließen. Mich interessierte dazu die Einschätzung der Kliniker. Die Lebensqualität hängt wiederum sehr mit der Toxizität zusammen. Da hatte ich bei der anderen Anhörung die steile Lernkurve angedeutet.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich kann Ihre Frage nicht datenbasiert beantworten. Also intraindividuell, das ist publiziert, aber das ist auch klar, da sind Patienten, die vorher eine Erkrankung hatten und dann angesprochen haben. Sie haben keine Erkrankung mehr, und damit wird die Lebensqualität besser. Das zeigt nur, dass es keine schweren Nebenwirkungen gibt, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Das ist so, aber das wissen wir schon. In der Praxis hat man bei den behandelten Patienten, die längere Zeit in Remission sind, die typischen Belastungen nicht, die wir von der Chemotherapie kennen, zum Beispiel Polyneuropathien. Das Einzige, was wir von Zeit zu Zeit sehen, ist, dass die Patienten doch länger brauchen als es das Blutbild vermuten lässt, um sich wieder ganz zu erholen, wenn sie ein CRS hatten. Viele haben das gar nicht, aber wenn es dann doch so war und wenn prolongierte Zytopenien da waren, dann sehen wir schon, dass es manchmal bis zu drei Monate dauert. Aber jenseits dieser drei Monate haben wir Patienten, die immer wiederkommen, teilweise zum Beispiel mit Immunglobulinsubstitution. Aber die Lebensqualität ist nur etwas, was man messen kann, aber es ist nicht wirklich beeinträchtigt. Die Beschwerden, die dadurch persistieren, dass man sie behandelt hat, haben wir bei unseren Patienten gar nicht; das kann ich so sagen. Das ist auch anders als bei einer Chemotherapie, das kann ich auch so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Borchmann. – Frau Holtkamp – oder Herr Lenz vielleicht noch ergänzend?

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich kann noch ergänzen. Ich würde den Punkt noch einmal deutlich machen. Patienten mit einem aggressiven Lymphom, das nicht komplett unter Kontrolle ist, sind in der Regel krank, das sind keine gesunden Patienten. Durch die CAR-T-Zellbehandlung gibt es eine relativ hohe Ansprechrate. Insofern ist es aus unserer Erfahrung so, dass sich die Lebensqualität der Patienten doch deutlich verbessert, weil sie nicht weiter von ihren Lymphomsymptomen betroffen sind. Im Gegensatz zu dem, was wir sonst machen – in dem Kollektiv führen wir allogene Transplantationen oder noch eine Chemotherapie durch – sind die Nebenwirkungen der CAR-T-Zellen in aller Regel doch eigentlich gut handelbar und auch mit einer verbesserten Lebensqualität assoziiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, ist das okay so?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke. Danke auch, Herr Lenz, dass Sie die allogene Transplantation angesprochen haben. Das war gerade im Vergleich ein großes Thema und kam mir bisher zu kurz. Sie sehen hier durchaus auch die allogenen Transplantationen als Alternative zusätzlich zur Chemo und neuen Substanzen wie Polatuzumab.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Auf jeden Fall. Ich meine, wir sind ein sehr großes Transplantationszentrum in Münster. Bevor wir den Zugang zu CAR-T-Zellen hatten, haben wir bei einem Großteil unserer Patienten in der Regel versucht, in einer solchen Situation in die allogene Stammzelltransplantation zu gehen, in der Regel indem wir vorher intensive Chemotherapien eingesetzt haben, um die Patienten in Remission zu bekommen. Wenn wir es dann geschafft haben, muss man sagen, die allogene KMT geht mit signifikanten Toxizitäten einher, aber auch danach, weil die Patienten häufig an einer chronischen GvHD erkrankt sind, und da haben wir bei unseren Patienten sehr schwere Verläufe gesehen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Weitere Fragen? – Ich schaue einmal auf mein Board. Ich sehe niemanden mehr. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Frau Schmidt, bitte.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen und die kritische Würdigung der Datenlage. Wir haben zum einen die Studiendaten angeschaut, wir haben auch viel über die Register und die Anwendung im Versorgungsalltag diskutiert. Wir haben die Daten aus dem CIBMRT, dem amerikanischen Register, vorgelegt und auch die ersten Daten aus dem EBMT. Seit Januar dieses Jahres besteht ein Vertrag zwischen Novartis und dem EBMT. Die Patienten können auch retrospektiv in dem Register dokumentiert werden. Das heißt, wir haben hier eine breitere Datenbasis, die wir diskutieren können, zum einen die zunehmende Erfahrung aus der JULIET-Studie von mehr als drei Jahren, und die Register, die uns Daten aus dem Versorgungsalltag bieten.

Unter den bisherigen Therapien sind nach zwei Jahren noch 14 Prozent der Patienten am Leben, nach Kymriah sind noch mehr als doppelt so viele Patienten, also mindestens 33 Prozent der Patienten, am Leben. Die Kymriah-Überlebenskurve bildet über die Zeit ab dem zweiten Jahr ein Plateau. Der aktuellste Datenschnitt aus diesem Jahr zeigt, dass das Plateau auf diesem stabilen Niveau bestehen bleibt. Wir sehen die Daten aus der Regelversorgung, aus den Anwendungszentren, die die Daten aus den Studienzentren bestätigen. Wir sprechen hier von einer echten Plateaubildung und somit von einer echten kurativen Perspektive für die Patienten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die in der letzten Stunde Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Wir können diese Anhörung damit beenden, werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was hier erörtert worden ist. Die Anhörung ist beendet und Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 16:11 Uhr