

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-529)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. August 2020
von 14:00 Uhr bis 15:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Jaeschke
Frau Dr. Reinhard
Frau Dr. Schmidt
Frau Schwarz

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Bader
Frau Prof. Dr. Rössig

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Lebioda
Herr Schwarz

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

Frau Dambacher
Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Kaskel
Frau Koeppel

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr geehrte Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses nach der Mittagspause. Wir sind im § 35a-Verfahren, ein Orphan-Bewertungsverfahren, erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf für Kymriah, jetzt Anwendungsgebiet Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis zu 25 Jahren mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Juli 2020, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, dann MSD Sharp & Dohme, Amgen GmbH, Bluebird Bio GmbH, Gilead Sciences GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für Novartis Pharma sind gemeldet: Frau Dr. Jaeschke, Frau Dr. Reinhard, Frau Dr. Schmidt und Frau Schwarz. Dann müssten als Kliniker da sein: Herr Professor Wörmann, der uns schon den ganzen Vormittag begleitet hat, weil es draußen so warm ist, Herr Professor Bader und Frau Professor Rössig; trotz Sprechstunde herzlichen Dank, Frau Rössig, dass Sie teilnehmen. Für MSD müssten da sein: Herr Dr. Kaskel und Frau Koeppel, für Gilead Frau Dambacher und Herr Dr. Finzsch, für Amgen Frau Lebioda und Herr Schwarz, für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Werner und Herr Dr. Rasch. Dann müssten alle da sein, oder ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben – wir machen gleich noch die Erwachsenen – zu der ersten Bewertung Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit einer Einleitung. Ich möchte vorab kurz das Team vorstellen. Frau Schwarz ist für die Dossiers zuständig, und Frau Jaeschke und Frau Reinhard sind für die klinischen Studien zuständig.

Heute geht es um die weiterentwickelte Datenlage von Kymriah bei der akuten lymphatischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. Wir haben nun aus verschiedenen Quellen eine Reihe von zusätzlichen Daten zur Wirkweise von Kymriah in dieser Indikation gewonnen. Das ist zum einen, dass wir aus der Zulassungsstudie eine längere Beobachtungsdauer haben; wir sprechen hier von einem Zeitraum von über drei Jahren. Zum Zweiten haben wir Daten aus einer weiteren Quelle, und zwar aus den Registern, welche die Anwendung in der Regelversorgung erfassen, und zum Dritten haben wir Vergleichsdaten zu anderen Therapien, und zwar auf patientenindividueller Ebene. Ich möchte gerne zwei Fragen beleuchten. Die erste dreht sich um die gewachsene Evidenzlage und den Datenzuwachs. Gibt es aus dieser gewachsenen Datenmenge weitere Erkenntnisse für eine kurative Perspektive für die Kinder und Jugendlichen? Die zweite Frage dreht sich darum, wie sich Kymriah im Vergleich zu anderen therapeutischen Vorgehensweisen darstellt.

Bevor ich auf die zwei Fragen eingehe, eine kurze Anmerkung zur Studiendurchführung: Wir haben die Hinweise des G-BA aus der Nutzenbewertung sehr sorgfältig aufgenommen und deshalb den Studienverlauf von der Rekrutierung bis zur SAP-Erstellung und auch die Interaktion mit den Behörden detailliert nachvollzogen und in der Stellungnahme dargestellt.

Nun zu den beiden Fragen: Frage eins: Gibt es aufgrund der gewachsenen Datenmenge weitere Erkenntnisse zum kurativen Potenzial? Wir haben es hier mit jungen Patienten im Anwendungsgebiet für Kymriah zu tun, die in einer bisher ausweglosen Therapiesituation sind. Sie haben die akute lymphatische Leukämie; diese wurde mehrfach erfolglos behandelt. Sie haben den zweiten oder dritten Rückfall, und ihre Lebenserwartung beträgt wenige Wochen bis Monate. Nun haben wir Daten aus einer längeren Beobachtungsdauer der klinischen Studie, und diese zeigen die kurative Perspektive für Kymriah: Nach über drei Jahren sind noch mehr als die Hälfte der Patienten am Leben. Der Kurvenverlauf der Überlebenskurve zeigt ein stabiles Plateau im dritten Jahr. Auch das rezidivfreie Überleben zeigt ein Plateau im dritten Jahr. Das heißt, wir sehen über die Auswertungen einen konsistenten Kurvenverlauf über die Jahre, und dies bestätigt, dass sich ein echtes Plateau gebildet hat. Die Daten sind reif, sodass wir von einer kurativen Perspektive sprechen. Wir haben auch Daten aus den Registern, aus der Regelversorgung, und diese Daten zeigen zwei Dinge: Erstens bestätigen sie die Ergebnisse aus den Studien zur beeindruckenden Wirksamkeit, und zweitens belegen sie, dass in der Regelversorgung in den Anwendungszentren Kymriah genauso sicher und gezielt eingesetzt wird wie in den Studienzentren.

Abschließend noch die zweite Frage, wie sich Kymriah im Vergleich zu anderen Therapien darstellt: Da ist die Situation so, dass Kinder in dieser Therapiesituation bislang, wenn überhaupt, nur mit einer Stammzelltransplantation eine Chance auf Kuration hatten, und für diesen Therapiepfad ist ein komplettes Ansprechen notwendig. Dieses kann durch Blinatumomab erreicht werden. Wir haben Kymriah mit diesem Therapiepfad verglichen, und zwar basierend auf patientenindividuellen Daten. Dabei zeigt sich, dass Kymriah die deutlich vorteilhaftere Therapie ist. Präzise gesagt: Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist mit einer Hazard Ratio von um die 0,4 für die ITT-Population mindestens doppelt so hoch und für die Patienten, die zur Infusion gekommen sind, mindestens vierfach so hoch.

Wir haben also Erkenntnisse, wenn wir zusammenfassen, aus der längeren Beobachtungsdauer der Studien und aus den zusätzlichen Erfahrungen in der Regelversorgung. Die Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Kymriah zum einen in den Anwendungszentren genauso sicher und wirkungsvoll angewendet wird wie in den Studienzentren. Aufgrund des längeren Beobachtungsverlaufs und des Kurvenverlaufs über die Zeit sehen wir, dass sich ein echtes Plateau gebildet hat. Die Daten sind reif und geben uns die Sicherheit, über eine kurative Perspektive zu sprechen. Der Vergleich mit dem einzigen alternativen Therapiepfad zeigt, wie diese Perspektive eingeordnet werden kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Schmidt, für diese Einführung. Ich habe eine Frage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer und dann eine Frage an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme in Bezug auf den indirekten Vergleich ausgeführt, dass mit den ausgewählten Confoundern die wesentlichen Einflussgrößen berücksichtigt worden seien. Dabei wurde jedoch eine Adjustierung für Remissionsdauern nach erstem Ansprechen der Anteil der Patienten mit Blastenzahl ≥ 50 Prozent sowie für Patienten mit extramedullärer Erkrankung durch den pharmazeutischen Unternehmer als nicht erforderlich angesehen. Können Sie uns ein wenig zu der dahinterliegenden Ratio sagen, weil das doch sicher erklärungsbedürftig ist?

Eine zweite Frage an die Kliniker: In den Stellungnahmen wird mehr oder weniger deutlich ausgesprochen, dass es hinsichtlich der optimalen Positionierung für CAR-T-Zellen im Therapiealgorithmus für Kinder und Jugendliche mit rezidivierter oder refraktärer ALL noch weiterhin Unklarheiten gebe. Wo ist die Positionierung? Was ist der Stellenwert dieser Option? Können Sie uns vielleicht doch Einschätzungen diesbezüglich geben? Aber zunächst würde mich der indirekte Vergleich interessieren. – Frau Schwarz und Frau Jaeschke haben sich dazu gemeldet. Bitte schön, Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sie haben den indirekten Vergleich angesprochen. Um vielleicht einmal kurz auszuholen: Wir haben einen Vergleich basierend auf aggregierten und patientenindividuellen Daten für die Stammzelltransplantation, die angestrebt wird, mit Blinatumomab eingereicht. Es handelt sich um ähnliche Patienten, vergleichbare Patienten. Das sind austherapierte Patienten, rezidive, refraktäre Patienten, die mehrere Therapien hinter sich haben. Wir haben sowohl den aggregierten und auch den naiven Vergleich gemacht, den adjustierten Vergleich. Konkret sieht man im naiven Vergleich, dass es 0,39 des Hazard Ratio ist, und bei den adjustierten ist es 0,44. Also 0,39 versus 0,44, sehr ähnlich, es dreht sich immer um die 0,4, in der ITT-Population und bei der FAS sogar um die 0,25, sprich: In der ITT-Population sprechen wir von einem Unterschied um das Doppelte, und bei der FAS, sprich: die Patienten, die zu Infusionen kommen, sogar um das Vierfache.

Herr Hecken, Sie haben die Confounder angesprochen. Wir haben bisher für das Alter adjustiert, vorherige Stammzelltransplantation, Anzahl der Rezidive und Refraktärität zur letzten Therapie. Die vier Faktoren, die Sie genannt haben, einmal die Remissionsdauer nach erstem Ansprechen – – Ein Teil der Patienten mit Blasten über 50, extramedulläre Erkrankung, und es gab auch noch einen Hinweis für die Philadelphia-Chromosom-positiven Patienten; auf die würden wir kurz eingehen.

Bevor ich an meine Kollegin weitergebe, die das aus medizinischer Sicht erklären kann, würde ich gern zur Blastenzahl etwas sagen. Auf aggregierter Ebene konnten wir für Blastenzahl adjustieren. Es ist eine Sensitivitätsanalyse, und die ist in dem Bericht, den wir im Modul V eingereicht haben. Man sieht, dass dort die Blastenzahl keinen Unterschied macht. Der Vorteil bei der ITT-Population zum Beispiel bleibt immer noch um das Vierfache. Das spricht dafür – – Man sieht auch in den Patientencharakteristika, auf die Frau Jaeschke gleich eingeht, dass die Blastenzahlen in beiden Studien sehr ähnlich sind. Dann würde ich an Frau Jaeschke übergeben, die auf die weiteren Faktoren noch eingehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. Danke. Also. Blasten sind in Modul V, wenn ich das jetzt richtig gesehen habe.

Frau Schwarz (Novartis): Ja, richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Jaeschke.

Frau Jaeschke (Novartis): Ich würde gerne noch einmal auf die genannten Punkte zu sprechen kommen. Diese Charakteristika sind sicherlich wichtige prognostische Faktoren, die aber in dem betrachteten Anwendungsgebiet vielleicht eine etwas untergeordnetere Rolle spielen. Ich gehe es noch einmal der Reihe nach durch: Wir haben zum einen die extramedulläre Erkrankung. Da war es tatsächlich so, dass in beiden Studien, sowohl in der Blinatumomab-Studie als auch in der ELIANA-Studie, isolierte extramedulläre Rezidive ausgeschlossen waren. Deshalb haben wir sie nicht weiter betrachtet. Die Philadelphia-Chromosom-positiven Patienten waren in der Blinatumomab-Studie ebenfalls ausgeschlossen. Sie konnten unter bestimmten Bedingungen in der ELIANA-Studie mit eingeschlossen werden. Das ist tatsächlich aber nur für zwei Patienten der Fall gewesen. Das heißt, wir vertreten die Annahme, dass diese zwei Patienten für eine solche Auswertung eher zu vernachlässigen sind. Ein sicherlich interessanter Punkt ist die Remissionsdauer nach dem ersten Ansprechen, nach der CR1. Das ist ein ganz wichtiger prognostischer Faktor für die ersten Therapielinien, aber wir haben in unserem Anwendungsgebiet Patienten, die schon zahlreiche Therapielinien hinter sich gebracht haben, die zum großen Teil bereits transplantiert wurden, zum Teil zweifach. In diesem Anwendungsgebiet spielt die Dauer der ersten Remission keine Rolle mehr. So wurde uns das auch von den Klinikern zurückgespiegelt.

Der letzte Punkt ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen Blastenanteil über 50 Prozent haben. Sicherlich ist das ein wichtiger Faktor. Allerdings ist es so, dass in den beiden betrachteten Studien, Blinatumomab- und ELIANA-Studie, der Blastenanteil fast identisch war. Er lag bei der Blinatumomab-Studie bei 74 Prozent, zum Vergleich in der ELIANA-Studie bei 72 Prozent, sodass wir davon ausgehen, dass aufgrund dieser Homogenität für diese Fälle keine Adjustierung notwendig ist, sodass wir mit den bereits angesprochenen Punkten unserer Meinung nach alle klinisch relevanten Faktoren in der Adjustierung abgebildet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Jaeschke. – Herr Jantschak und Frau Müller dazu. Als Erstes Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Wenn ich mir die Patientencharakteristika aus Modul IV ansehe, fällt auf, dass für die Blinatumomab-Studie deutlich weniger Informationen hinsichtlich Patientencharakteristika zur Verfügung zu stehen scheinen als für die Studie mit Tisagenlecleucel. Da ist meine Frage: Reichen die Informationen zu den Patientencharakteristika aus der Blinatumomab-Studie aus, um eine valide Aussage zur Vergleichbarkeit der drei Studien treffen zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte dazu? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange an, aber eigentlich nur, um Frau Rössig und Herrn Professor Bader Zeit zum Luftholen zu geben. – Vielleicht auch zu Ihrer Frage, Herr Hecken, warum wir uns in den Stellungnahmen etwas leise ausgedrückt haben, was den finalen Stellenwert dieses Präparates angeht: Dafür gibt es zwei große Gründe. Der erste Grund ist in der ALL, ganz speziell in Deutschland, Trendsetter für die gesamte zurzeit in der Welt übliche Therapie: Die Basis immer die randomisierte Studie gewesen. Dieser Standard ist auch nicht aufgehoben worden. Sie erinnern sich, in der Diskussion mit Blinatumomab bei den Erwachsenen mit ALL gab es bei der ersten Anhörung eine große Phase-II-Studie. Es gab Konsens, dass das nicht ausreicht. Dann wurde eine randomisierte Phase-III-Studie angeschlossen, ebenfalls bei rezidivierter refraktärer ALL. Die hat dann möglicherweise die Phase-II-Studie bestätigt, aber das entspricht unserem Standard.

Der zweite Punkt ist. Wir haben mit zwei zusätzlichen zugelassenen Arzneimitteln außer den CAR-T-Zellen eine Erweiterung des Therapiespektrums. Das eine ist das Antikörperkonjugat Inotuzumab Ozogamicin, und das zweite ist der bispezifische Antikörper Blinatumomab. Das heißt, wir haben in derselben Indikation zwei weitere Präparate, die durchaus konkurrieren bzw. sequenziell eingesetzt werden. Mit drei neuen Arzneimitteln - ich kann nicht sagen eine unsichere Situation-, aber es gibt eine Situation, in der wir verschiedene Variablen haben und da ist noch nicht ganz klar, zu welchem Zeitpunkt der jetzige CAR-T-Zell-Einsatz von Kymriah der optimale ist. Ich weiß, dass eine Reihe von Studien laufen, auch in der Pädiatrie, und das ist vielleicht der gute Übergang, dass die beiden Kollegen Luft geholt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Sehr gerne. – Prinzipiell ist es so, dass Kymriah gegenwärtig für Patienten eingesetzt wird, die auf ihre Erkrankung refraktär sind, die ein zweites Rezidiv haben oder die ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation erlitten hatten. Die beiden genannten Antikörper Blinatumomab und Inotuzumab sind beide nicht geeignet, für sich genommen eine Kuration der Leukämie zu erwirken, sondern sie werden eingesetzt, um eine Remission herbeizuführen, der eine

Stammzelltransplantation folgen muss. Wir bekamen in diesen Jahren in Frankfurt 32 Patienten zur Behandlung vorgestellt, die wir behandelt haben. Von diesen Patienten hatten 28 nach allogener Stammzelltransplantation rezidiert, also nur vier, die wirklich primär refraktär waren.

Wenn wir uns einmal auf diese Patientengruppe fokussieren, dann ist es so, dass ich prinzipiell durch die Gabe einer CAR-T-Zelltherapie, eine Heilung der Kinder erreichen kann – ohne weiterführende Therapie in der Größenordnung, wie vorhin von den Kolleginnen der Firma Novartis beschrieben. Mit den Antikörpern muss ich die Kinder in Remission bringen und eine zweite Stammzelltransplantation anfügen. Wenn eine zweite Stammzelltransplantation erreicht werden kann, werden ungefähr 30 Prozent der Patienten überleben von jenen, die transplantiert werden können. Diese Daten sind auch in der Stellungnahme des GPOH und der DGHO angegeben. Was nicht verkannt werden darf, ist, dass von dieser Patientengruppe etwa 10 bis 20 Prozent an den Komplikationen der Behandlung versterben. Das ist bei den Patienten, die Kymriah bekommen, nicht der Fall.

Die Aussage in unserer Stellungnahme, dass gegenwärtig die Position der Behandlung mit Kymriah im Therapiekonzept der ALL noch nicht klar ist, bezieht sich darauf, dass wir denken, dass diese Therapieform, vielleicht früher im Behandlungsarmamentarium eingesetzt, noch effektiver sein könnte als bei Patienten, die solch ein Höchstisikoprofil haben, zweites Rezidiv, Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation, wo wir eigentlich denken – in meiner Beratung mit Eltern und Patienten, dass die CAR-T-Zelltherapie die sicherste und effektivste wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bader. – Ergänzend dazu Frau Professor Rössig.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Ich kann ergänzend dazu sagen, dass der wichtigste Endpunkt solcher Studien, aber auch der Beobachtung, die wir jetzt führen, aus der Sicht des Kinderarztes, des Arztes, aber letztlich auch des Patienten, das ereignisfreie Überleben ist; auch bewusst das ereignisfreie und nicht rezidivfreie, weil Ereignisse wie schwere GvHD und Versterben an GvHD nach Transplantation eine Rolle spielen. Die Patienten wünschen sich Heilung. In dieser Situation, in dem Zulassungsrahmen von Kymriah ist es ganz klar so, dass Kymriah die beste Chance für die Patienten bietet, diesen Endpunkt zu erreichen, weil es ein Plateau ereignisfreien Überlebens gibt. Wie hoch das Plateau ist, dazu gibt es mittlerweile auch einige Daten. Es ist auf jeden Fall so beeindruckend hoch und jetzt auch konstant, dass es über dem liegt, was wir mit den anderen Substanzen erreichen. Wir würden also nicht – – Blinatumomab und Inotuzumab sind für Kinder noch nicht zugelassen, aber wenn es einmal zugelassen ist, würden wir das nicht in einer Situation nach Transplantation oder mehrerer Rezidive als alleiniges Medikament nehmen, um damit allein Heilung zu erreichen. Wir würden es immer mit einer allogenen Transplantation koppeln. Deshalb ist das schwierig vergleichbar.

Ich denke, die Frage, wie wir Kinderärzte entscheiden würden, einen Patienten zu behandeln, der innerhalb dieses Zulassungsrahmens – – Am einfachsten ist die Entscheidung, wenn er nach einer bereits erfolgten allogenen Stammzelltransplantation ist – – welche Substanz würden wir in dieser Situation vorziehen? Das ist am ehesten die, die allein mit akzeptablem Nebenwirkungsspektrum kurativ sein kann. Da, denke ich, hat das Kymriah seinen Stellenwert. In anderen Situationen weiter vorne – wir wollen letztlich perspektivisch keinen Salvage aus einer solchen Rezidivsituation. Wir wollen die Patienten eigentlich im ersten, spätestens im zweiten Anlauf heilen. Da mögen die anderen Substanzen durchaus ihren Stellenwert haben. Aber wenn Sie allein nach der Indikation im Zulassungsrahmen oder gezielt nach der Transplantation fragen, würde ich diese Frage so beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Rössig. – Herr Jantschak hat noch eine Rückfrage, dann Frau Müller. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Keine Rückfrage, sondern meine eigentliche Frage wurde bisher nicht beantwortet. Der pU versucht, das Blinatumomab-Kollektiv mit den Patienten aus den Tisagenlecleucel-Studien gegeneinanderzustellen. Da ist die Frage: Sind die beiden untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der Charakteristika vergleichbar? Oder die Frage geht noch weiter: Reichen die Daten aus der Studie MT103-205 hinsichtlich der Charakteristika überhaupt aus – das sind nicht so besonders viele –, um diese Frage valide beantworten zu können?

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

Herr Prof. Bader (GPOH): Wenn die Frage an die Kliniker gegangen ist, dann ist es so, dass die Indikation für die Gabe von Blinatumomab damals genau gleich war; primär refraktäre Erkrankung, zweite Rezidive, Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation. Insofern sind die Indikationen sicherlich vergleichbar. Sie haben Recht, es sind kleine Patientenzahlen, sodass man im Einzelnen noch schauen kann, ob es darin noch andere Risikofaktoren gab. Sowohl Frau Professor Rössig als auch mein Institut, meine Klinik haben an beiden Studien teilgenommen. Was bleibt, ist, was Frau Professor Rössig gesagt hat: Die primäre Heilung ist nur mit einer Einzelgabe von Kymriah möglich.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Ich kann noch ergänzen oder bestätigen, dass wir hier keinen randomisierten Head-to-Head-Vergleich haben. Den würden wir uns natürlich immer wünschen, um eine definitive Aussage zu treffen. Aber die Patientenpopulationen, die in den beiden Studien behandelt wurden, sind aus unserer Sicht dieselben Gruppen. Das spiegelt sich auch in den Daten wider, wenn man die Patientengruppen vergleicht – unter dem Vorbehalt, dass es kleine Zahlen sind. Aber aus unserer Szene hat niemand, der an diesen Studien teilgenommen hat, der diese Patienten verfolgt, ernsthafte Zweifel daran, dass zwischen den Patientenpopulationen ein Bias existiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt Herr Wörmann, dann habe ich noch Frau Müller dazu und dann Frau Sixtensson. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich das zusammenfassen; denn ich nehme an, dass die beiden Kollegen das auch so tragen würden. Ich glaube, dass es keinen Zweifel für uns gibt, dass das Plateau da ist, dass es hoch ist, und Herr Bader, ich habe auch Ihre Daten gesehen. Es gibt ein deutliches Plateau, und insofern sind das glaubwürdige Daten. Aber aus dem Vergleich ist keine Quantifizierung des Nutzens gegenüber einer anderen Therapie möglich.

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

Frau Dr. Müller: Ich gehe noch einmal auf etwas zurück, was ganz am Anfang vom pU ausgeführt wurde. Herr Hecken hatte nach möglichen Confoundern und der Adjustierung gefragt. Die FBMed hat ja Confounder benannt, die ihrer Meinung nach fehlen, für die nicht adjustiert wurde. Ich habe das jetzt so mitgenommen: Extramedulläre Manifestationen waren ausgeschlossen, Philadelphia-Chromosom-positive nur in ELIANA und nur 2 Patienten. Die Blastenzahl sei fast identisch gewesen, was sich im Modul V findet. Korrigieren Sie mich, wenn es falsch ist. Auf den letzten Kritikpunkt will ich eingehen, und zwar auf die Dauer des Rezidivs nach der Primärtherapie. Da ist jetzt meine Frage: Sie haben vom pharmazeutischen Unternehmer gesagt, Sie hätten von den Klinikern bestätigt bekommen, dass das in der späten Linie keine Rolle mehr spielen würde. Ich würde die Kliniker fragen, ob sie sich dazu noch einmal äußern könnten. Danach hätte ich noch eine andere Frage.

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

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Bei Patienten, die primär refraktär oder nie in Remission gegangen sind, ist es selbstredend, dass diese Frage nicht greift. Was die Frage der Prognose mit einem Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation anbelangt, da spielt in der Tat die Dauer der Remission vor der Transplantation keine Rolle, sondern es ist einzig ein prognostischer Faktor, wie lange der Patient nach allogener Transplantation in Remission war. Aber die Dauer der Remission der Primärbehandlung spielt keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bader. – Herr Wörmann, Sie hatten sich auch dazu gemeldet, oder habe ich das falsch gesehen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, nicht extra dazu, ich habe eben versucht, meine Grundposition klarzumachen. Ich finde es außerordentlich schwierig, mit den Daten eine Quantifizierung zu versuchen.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Da die anderen medizinischen Experten den Ausführungen von Herrn Professor Bader nicht widersprochen haben, gehe ich davon aus, dass Konsens besteht. – Ich habe noch eine ganz kurze Frage. Sie sind eben schon auf die Vergleichbarkeit der Blinatumomab-Studie und der beiden Tisagenlecleucel-Studien eingegangen. Sie haben gesagt: ähnliches Patientenkollektiv. Herr Jantschak hat ganz explizit gefragt, ob die Informationen, die man zu den Baseline-Charakteristika hat, aus Ihrer Sicht ausreichend sind. Darauf sind Sie jetzt nicht direkt eingegangen. Sie haben gesagt: Wir haben uns an beiden Studien beteiligt. Meine Frage ist: Wir hatten in einer anderen Bewertung eine Konstellation, dass sozusagen bei der CAR-T-Zellstudie die Patienten – es ist nicht dieses Arzneimittel, sondern ein anderes – deutlich kränker waren als in der Studie, mit der der indirekte Vergleichsversuch war. Könnten Sie in der Hinsicht etwas sagen? Waren die Patienten in der Blinatumomab-Studie, also in der MT103-205, oder eventuell in der ELIANA- und in der ENSIGN-Studie tendenziell kränker? Ich frage jetzt aus klinischer Erfahrung, weil Sie zu den Baseline-Charakteristika nichts gesagt haben. Oder sehen Sie die als vergleichbar an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Müller. Wer möchte beginnen? – Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Ich persönlich sehe die als vergleichbar an. Diese Patienten waren alle sozusagen am Ende ihrer Behandlungsoptionen und hatten die gleichen Krankheitsprofile. Aus klinischer Sicht, wenn es statistisch zu bewerten ist, sind es sowohl in der Blinatumomab-Studie als auch in der ELIANA-Studie kleine Patientenzahlen, aber nach meiner klinischen Bewertung haben die in der Tat genau das gleiche Risikoprofil gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rössig, Sie haben auch Patienten gesehen?

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): CAR-T-Zellen sind als Option dazugekommen, als die Blinatumomab-Studie schon lief oder sogar schon abgeschlossen war; nein, sie lief noch. Die Indikationsstellung, die inclusion criteria, waren praktisch dieselben. Aber es gibt zunehmend mehr Patienten, die sogar schon Blinatumomab erhalten haben, als die CAR-T-Zelloption überhaupt erst auftauchte, die in dieser Studie waren, die mittlerweile ein weiteres Rezidiv hatten. Das bedeutet aus meiner Sicht nicht unbedingt, dass sie so viel kränker waren, aber sie kamen jedenfalls nicht wesentlich besser zurecht als die in der anderen Studie. Das kann man auch dafür als Argument nehmen, dass die Linie noch nachfolgte.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das hat geholfen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann habe ich jetzt Frau Sixtensson von der FBMed und Herrn Jantschak danach von der KBV. – Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Mit dem Dossier legt der pU einen Technical Report vor, in dem die Studienpopulation aus der Blinatumomab-Studie den Studienpopulationen, die mit Tisagenlecleucel behandelt oder für diese Behandlung vorgesehen wurden, gegenübergestellt wird. In diesem Report wird sehr eindeutig geschrieben, dass die Populationen in der Zeit seit dem letzten Rezidiv und in der ZNS-Beteiligung, also der Anteil jener Patienten, die eine ZNS-Beteiligung zu Baseline aufweisen, zeigen, dass es da einen Unterschied gibt. Hierzu hätte ich die Frage an die klinischen Experten: Wie relevant schätzen Sie diese beiden Punkte hinsichtlich der Prognose der pädiatrischen ALL ein? Das wäre mein Erstes, und danach möchte ich gerne noch eine Frage zum Überleben stellen, aber vielleicht erst einmal dieser Aspekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Frau Professor Rössig.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Frühe ZNS-Rezidive, auch isolierte ZNS-Rezidive sind am Anfang nicht in der Studie behandelt worden oder überhaupt nicht gern mit CAR-T-Zellen behandelt worden, weil man vor der Neurotoxizität sehr viel Respekt hatte und nichts riskieren wollte. Dann hat sich zunehmend herausgestellt, dass die Neurotoxizität bei diesen Patienten nicht sehr viel gravierender oder gefährlicher ist. Gleichzeitig sind die CD19-CAR-T-Zellen bei ZNS-Rezidiven oder extramedullären Rezidiven sogar ganz besonders wirksam, und deshalb ist dieser Anteil der Patienten mehr geworden. Aus unserer Sicht ist ein frühes isoliertes ZNS-Rezidiv nach Transplantation genauso infaust wie jedes andere Rezidiv auch, sodass das aus meiner Perspektive die Risikopopulation nicht beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Rössig. – Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Tatsächlich sehe ich das genau gleich. Isolierte ZNS-Rezidive sind eigentlich nicht kurativ behandelbar. Was wir bei einem ersten isolierten ZNS-Rezidiv versuchen, ist eine allogene Stammzelltransplantation. Kommt es aber zu einem ZNS-Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation, dann gibt es außer den CAR-T-Zellen keine kurative Option. In der Tat: Wir haben insgesamt drei Patienten mit isolierten ZNS-Rezidiven behandelt, aber klar, es sind nur drei Patienten. Diese Patienten haben zumindest keine erhöhte Toxizität, keine ZNS-Toxizität gehabt, wie Frau Professor Rössig das beschrieben hat. Ich bestätige ihre Aussage in Gänze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bader. – Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Dann würde ich zu meiner zweiten Frage zum Gesamtüberleben kommen. In den Studienunterlagen wurde beschrieben, wie die Erhebung der Erfassung der Todesfälle bei infundierten Patienten erfolgte, jedoch geht nicht hervor, wie der Überlebensstatus bei Patienten und Patientinnen erfolgte, die nicht infundiert wurden. Ich würde gern den pU bitten, hierzu auszuführen, wie die Information zum Vitalstatus bei nicht infundierten Patienten erhoben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Frage, Frau Sixtensson. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Jaeschke, bitte.

Frau Jaeschke (Novartis): Von der ITT-Population wissen wir, dass das 18 Patienten sind, die insgesamt nicht zur Infusion gekommen sind. Wir wissen, von diesen 18 Patienten sind innerhalb der ersten drei bzw. sechs Monate 16 Patienten verstorben, zwei sind aus der Studie ausgetreten und nicht mehr nachverfolgbar.

Frau Sixtensson: Diese Patienten verfolgen Sie dann nicht weiter nach?

Frau Jaeschke (Novartis): Richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay?

Frau Sixtensson: Darf ich noch eine Frage anschließen? – In den Analysen zum Gesamtüberleben zeigte sich, dass viele Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurden. Das erfolgte zum einen deshalb, weil viele zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren, aber auch ein nicht zu vernachlässigender Teil Lost-to-follow-up war. Hier würde mich interessieren: Aus welchen Gründen sind diese Patienten Lost-to-follow-up gewesen, bzw. zu welchem Zeitpunkt im Verlauf der Studie sind diese Patienten für die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben verlorengegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das macht wieder Frau Jaeschke.

Frau Jaeschke (Novartis): Genau. – Das ist korrekt. In unserer über dreijährigen Nachbeobachtungszeit sind insgesamt 51 Patienten zum letzten Datenschnitt zensiert. Wir wissen, dass davon 37 Patienten – das sind über 70 Prozent – am Leben sind. Und wir haben, je nachdem, ob man ITT oder FAS betrachtet – ich bleibe einmal bei der FAS-Population – bei den Infundierten 14 Patienten, die Lost-to-follow-up sind, über die anderen zwei haben wir eben gesprochen. Und wir haben tatsächlich noch einmal versucht, nachzuvollziehen, wo diese Patienten geblieben sind. Es ist so: Patienten werden als Lost-to-follow-up in der ELIANA zensiert, wenn sie länger als 105 Tage vor dem Data Cut ihre letzte Visite hatten. Wir wissen von diesen Patienten, deren Visite diese drei Monate zurücklag, dass von diesen 14 Patienten zwölf zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite am Leben waren. Wenn man die beiden Zahlen zusammennimmt, sind wir bei 96 Prozent der zensierten Patienten, die zu ihrem letzten Kontakt noch am Leben waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sixtensson, reicht das, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Sixtensson: Das war eine ganz wunderbare Ausführung zur ELIANA-Studie. Können Sie diese auch für die ENSIGN-Studie machen? Da ist der Anteil der Lost-to-follow-up noch etwas höher; der liegt nämlich bei circa einem Viertel der ITT-Population. Können Sie da eine ähnliche Aufschlüsselung der Gründe bieten? Dann interessiert mich auch noch, wann ein Lost-to-follow-up aufgetreten ist, relativ früh im Verlauf der Studie oder eher zu einem späteren Zeitpunkt.

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

Frau Jaeschke (Novartis): Wir haben bei der ELIANA gesehen, diese Lost-to-follow-up traten relativ spät auf, weil wir die Daten noch zum letzten Kontakt haben. In der ENSIGN-Studie ist es so, dass die zum Zeitpunkt des letzten Data Cuts bereits geschlossen wurde, und es waren zu diesem Zeitpunkt, wenn ich mich recht entsinne, 15 Patienten, die Lost-to-follow-up waren. Davon sind 14 Patienten in die Langzeit-Follow-up-Studie gegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sixtensson, ist das ausreichend? – Okay. Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak. Bitte, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Praktiker hinsichtlich der Relevanz entweder der FAS- oder der ITT-Population. Nach Studieneinschluss ist ein gewisser Zeitraum vergangen, bis das Tisagen zur Verfügung stand; und der Zeitraum lag, soweit mir das jetzt in Erinnerung ist, ungefähr bei 45 bis 50 Tagen. Dadurch haben ungefähr 20 Prozent der Patienten die Infusion nicht bekommen. Wie stellt sich das in der Praxis dar? Wie lang ist ungefähr der Zeitraum von der Entscheidung für Tisagenlecleucel bis dann Tisagenlecleucel zur Verfügung steht? Für wie viele Patienten ist diese Zeitspanne in der Praxis zu lang?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Nach Abschluss der klinischen Studien beträgt die Zeitdauer, bis wir ein Präparat zur Verfügung haben, zwischen vier und sechs Wochen. Ich habe während der Studie und des Expanded Access Programs einmal erlebt, dass die Dauer bis zur Herstellung eines Produktes für einen Patienten zu lang war, und er ist im Progress der Erkrankung in solch einen schlechten Allgemeinzustand gekommen, dass wir ihm das Präparat nicht mehr geben konnten. Das hat sich mit Abschluss der Studie und nachdem die Zellen sozusagen jetzt kommerziell verfügbar sind, deutlich verkürzt und liegt bei vier bis sechs Wochen, wohingegen es während der Studienzeit bis zu drei Monate gedauert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu, Frau Rössig, oder deckt sich das mit dem, was Sie gesehen haben, oder Herr Wörmann? – Frau Professor Rössig, bitte.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Sie hatten noch eine Detailfrage, ob es Patienten gibt, die diesen Zeitraum nicht überstehen, die das Medikament oder die Zellen nicht bekommen können. Das werden jetzt allenfalls Einzelfälle sein. Ich habe es in letzter Zeit nicht erlebt, dass man nicht über diese vier bis sechs Wochen kommt. Es mag einzelne Patienten geben, die wirklich refraktär sind, die vielleicht auch ZNS-Rezidive haben, die auf intrathekale Gabe von Chemotherapeutika nicht ansprechen, bei denen das ein Problem sein kann, wo auch diese Zeitspanne zu lang sein kann, aber das ist aus meiner Erfahrung eher theoretisch. In aller Regel bekommt man die Erkrankung noch einmal so weit verdrängt, dass man diese Zeit überstehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bader, Sie hatten von den zwei Patienten oder den zwei Fällen berichtet, bei denen der Gesundheitszustand so schlecht war, dass die CAR-T-Zelle nicht mehr zum Einsatz kommen konnte. Bezog sich das auf die vier bis sechs Wochen? Ich habe da jetzt ein wenig Unordnung im Kopf, oder bezog sich das auf die Situation vor regelhafter Zurverfügungstellung, als es noch drei Monate dauerte. Das habe ich nicht sauber abgespeichert.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Okay, dann muss ich mich deutlich ausdrücken. Es war ein Patient, und das war während der Studie. Da war es so, dass zunächst einmal eine Transduktion nicht funktioniert hat, nicht wegen der Verfügbarkeit des Slots, dann wurde noch einmal eine Apherese durchgeführt, eine Zellsammlung, dann hat die Transduktion geklappt und dann war es zu spät. Dann hat er, vier Monate, glaube ich, waren das, oder sogar noch ein bisschen länger – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das bezog sich also nicht auf die vier bis sechs Wochen, Apherese, dann wiederholt, klar. – Frau Grell dazu, dann Frau Müller und Frau Göppel. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Wie oft hat das Präparat nicht die Spezifikation der EMA erfüllt?

(Zuruf: In der Studie?)

Frau Dr. Grell: Nach der Studie, Entschuldigung, nachdem es kommerziell verfügbar war. Das ist vielleicht eine Frage an Novartis.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Es ist so, dass in der Regelversorgung, nach der Sie gerade gefragt haben, über 90 Prozent der Patienten infundiert werden können. Das gilt für beide Indikationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, reicht das?

Frau Dr. Grell: Das war nicht meine Frage; denn Präparate werden zum Teil von der EMA freigegeben, auch wenn sie nicht die Spezifikation erfüllen, und insofern werden sie zum Teil auch in diesen deletären Situationen infundiert.

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

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Nun spezifiziere ich das noch mal, Frau Grell, Entschuldigung. Es ist so: In den Studien lag die Rate der Produktion von Produkten, die nicht die Spezifikation traf, unter 10 Prozent. und auch das sehen wir in der Regelversorgung, und auch das ist indikationsübergreifend zu sehen.

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

Herr Dr. Jantschak: Wenn ich das richtig verstanden habe, werden 90 Prozent der hergestellten Infusionen infundiert und die restlichen 10 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Reinhard.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Es ist so, dass über 90 Prozent, wie Sie gerade gesagt haben, der Patienten infundiert werden können. Es kann in seltenen Fällen passieren, dass die Herstellung nicht erfolgreich ist. Wie schon ausgeführt wurde, ist sowohl in der pädiatrischen ALL aber auch bei den erwachsenen Patienten – das ist eine individuelle Therapie, die individuell hergestellt wird – ein komplexes Verfahren, dass es aufgrund der Vorerkrankung und des Patientenstatus manchmal in seltenen Fällen vorkommen kann, dass ein Produkt nicht hergestellt werden kann. Dann wird versucht – natürlich immer in Absprache mit dem behandelnden Arzt –, um der Situation des Patienten gerecht zu werden, auch, ein zweiter Herstellungsversuch, wenn die Situation das zulässt. Das läuft dann nach etablierten Prozessen ab und wird den Behörden gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist das okay oder Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Nein, das war die Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Müller und Frau Göppel. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage zu dem, was Frau Sixtensson vorhin angesprochen hatte. Das kommt jetzt etwas spät, es wäre besser direkt hinterher gewesen, denke ich. Es geht um die

Zensierung beim Gesamtüberleben. Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Daraus generieren Sie den Zusatznutzen, der pharmazeutische Unternehmer sieht ein Plateau, die Fachgesellschaften sehen das auch. Sie haben für die ELIANA-Studie relativ genaue Angaben gemacht, für die ENSIGN-Studie fehlt mir da aber noch etwas. Es sind ungefähr ein Viertel Lost-to-follow-up, da haben Sie gesagt, es sind 15 Patienten, die wirklich Lost-to-follow-up sind. Dann haben Sie gesagt, dass 14 davon in die Langzeitstudie gewechselt sind. Habe ich das richtig verstanden?

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

Frau Jaeschke (Novartis): Das ist korrekt. Wir haben die Zensierung in der ELIANA, da wissen wir von 37 Patienten zum letzten Datenschnitt, dass die am Leben sind, und 14 sind zensiert. Davon wissen wir auch, dass zumindest zwölf noch am Leben sind. Wir haben auch die Vergleichszahlen zur ENSIGN-Studie. Dort ist es so, dass 34 Patienten aus der FAS-Population am Leben sind. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Mai letzten Jahres waren davon 19 Patienten am Leben, also auch die große Mehrzahl der Patienten, und 15 waren Lost-to-follow-up. Von diesen 15 Patienten in der ENSIGN-Studie sind 14 in die Langzeitnachbeobachtungsstudie eingetreten.

Frau Dr. Müller: Dazu habe ich eine Nachfrage. Wenn die, die Lost-to-follow-up sind, in die Langzeitnachbeobachtungsstudie eingetreten sind, da habe ich ein Verständnisproblem. Warum sind die dann Lost-to-follow-up? Das müsste man nicht zensieren. Das ist meine Frage, auch, ob Sie diese detaillierten Daten noch vorlegen, nach denen die FBMed gefragt hat und die für diesen Endpunkt relevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Frau Müller, Sie haben gerade angesprochen, warum die Lost-to-follow-up-Patienten Lost-to-follow-up heißen, wenn wir wissen, dass sie am Leben sind. Das ist eine ganz einfache Definition im Studienprotokoll, und zwar hat man gesagt, wenn die Patienten in den letzten 105 Tagen nicht zur Visite gekommen sind, werden sie als Lost-to-follow-up gekennzeichnet. Aber wenn sie in die Langzeitnachbeobachtungsstudie eingehen, geben sie ihre Zustimmung dafür. Deshalb sind sie zu diesem Zeitpunkt auch am Leben. Deshalb wissen wir, obwohl sie längere Zeit nicht zur Visite waren, dass sie tatsächlich am Leben sind und somit in die Langzeitbeobachtungsstudie eingehen.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine letzte Nachfrage. Ich habe Sie richtig verstanden, dass Sie die Overall-Survival-Daten, die Sie haben, aus der Langzeitnachbeobachtungsstudie in der ENSIGN-Studie nicht verwenden, wenn sie für einen längeren Zeitraum nicht zur Visite gekommen sind. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz.

Frau Schwarz (Novartis): Die Daten gingen ein. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme die Daten auch von den Patienten, die in die Langzeitnachbeobachtungsstudie eingehen, berücksichtigt, und da in der Kurve sind sie enthalten.

Frau Dr. Müller: Danke. Die Zensierung, wenn man Daten hat, ist ein wenig ungewöhnlich.

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

Frau Dr. Göppel: Uns würde interessieren, ob die CAR-T-Zellen in der Indikation auch als Bridging-Therapie eingesetzt werden. Das heißt, wird im Anschluss noch eine Stammzelltransplantation durchgeführt? Wir würden auch gerne wissen, ob CAR-T-Zellen mehrmals angewendet werden. Das heißt, gibt es Patienten, die mehrere CAR-T-Zellinfusionen bekommen?

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

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Ich glaube, ich kann auch im Namen von Frau Rössig sagen, wir führen in Deutschland keine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung der Remission nach CAR-T-Zelltherapie durch; erstens. Zweitens. Ja, wir haben Patienten, wenn es gelungen war, dass für einen Patienten mehrere Infusionen bereitstanden, auch mit einer zweiten Gabe von CAR-T-Zellen behandelt, nachdem er ein Rezidiv erlitten hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel: Ist das eher selten der Fall? Können Sie etwas zur Häufigkeit sagen, wie oft das vorkommt, dass mehrere Infusionen durchgeführt werden?

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Es kommt eher selten vor. Von den 32 Patienten waren zwölf im Rahmen der Studie. Da ist es natürlich nicht der Fall gewesen. Von den 20 Patienten haben wir bei insgesamt drei Patienten eine zweite Infusion gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reinhard, bitte. Dann habe ich Frau Holtkamp als weitere Fragestellerin.

Frau Dr. Reinhard (Novartis): Ich wollte diesbezüglich kurz ergänzen, dass die Bereitstellung dieser Produkte, über die Herr Professor Bader gerade sprach, kostenfrei ist.

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

Frau Holtkamp: Ich habe drei Fragen. Einmal haben wir hier die relativ ungewöhnliche Situation, dass die Zulassung für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahre ist. Jetzt ist diese Grenze 18 Jahre sicherlich eine relativ willkürliche und die Krankheit vermutlich nicht sehr viel anders, wenn man 17 oder 19 Jahre alt ist. Allerdings werden die Patienten in unterschiedlichen Bereichen behandelt. Es gibt unterschiedliche Studien und Studiengruppen und damit eine unterschiedliche Evidenz und auch unterschiedliche Zulassungen. Deshalb interessiert mich von den Klinikern, ob Sie zwischen den Kindern und Jugendlichen und den Erwachsenen bis einschließlich 25 Jahre differenzieren würden; denn ich hatte ein wenig die Wahrnehmung – korrigieren Sie mich bitte, wenn das nicht richtig ist, dass Herr Wörmann etwas zurückhaltender ist als die beiden Pädiater, Frau Rössig und Herr Bader.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte beginnen? – Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Ich kann von meinen Erfahrungen berichten. Von diesen 32 Patienten waren bestimmt zehn Patienten älter als 18 und jünger als 25 Jahre, die während der Zulassungsstudie und danach von außen zugewiesen worden sind. Insgesamt haben die jüngeren Kinder ein besseres Risiko und nach allogener Transplantation seltener Rezidive. Bei diesen Patienten kumuliert sich das

Behandlungsalter wahrscheinlich von zehn bis zu 25 Jahren. Ich erachte das Toxizitäts- und das Risikoprofil bei diesen Patienten gleich; das ist unsere Erfahrung in Frankfurt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann und dann Frau Rössig.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde das unterstützen, wobei wir darauf hinweisen, dass es hier entsprechend der Zulassung um die spezielle Altersgruppe der sehr jungen Erwachsenen geht. Die Daten, die ich vorhin nannte, was die neuen Substanzen angeht, sind weitestgehend von den Älteren. Das heißt, in den Studien liegt das mittlere Alter bei den Erwachsenen um 35 Jahre. Das hier ist eine Gruppe der sehr jungen Erwachsenen, und da stimme ich Herrn Bader völlig zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rössig, haben Sie noch eine Ergänzung?

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Ich wollte nur sagen, dass ich nichts Relevantes dazu beitragen kann, weil wir nur in Ausnahmefällen anekdotisch Patienten oberhalb des 18. Lebensjahres behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Sie hatten drei Fragenkomplexe. – Danach kommt Herr Jantschak.

Frau Holtkamp: Zunächst eine Rückfrage an Herrn Bader: Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie keinen Unterschied bei den Nebenwirkungen und der Toxizität sehen, aber schon bei der Wirksamkeit? Oder war das falsch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Tatsächlich ist es so, dass wir weder bei der Wirksamkeit noch bei der Toxizität Unterschiede gesehen haben. Aber ich möchte aufgreifen, was Herr Wörmann gesagt hat, dass das ganz junge Erwachsene sind. Ich kann nur von 32 Patienten berichten; und ich habe gelernt, dass die Wahrheit darin liegt, dass man substantielle Aussagen machen kann, wenn man tausend Patienten behandelt hat. Deshalb möchte ich das hier auch vorsichtig ausgesprochen wissen.

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

Frau Holtkamp: Okay. Danke. – Bei der nächsten Frage geht es um die Lebensqualität. Wir haben hier die Situation, dass wir keine vergleichende Studie haben. Herr Wörmann hat schon angedeutet, dass es aus seiner Sicht mit einer Quantifizierung schwierig werden könnte. Den Endpunkt Lebensqualität betrifft das sicherlich auch in besonderer Weise, wenn man keinen Vergleich hat. Dennoch interessiert mich auch von den Klinikern, wie Sie die Lebensqualität einschätzen, und zwar gerade zu dieser möglichen kurativen Alternative allogene Stammzelltransplantation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rössig, Herr Bader, Herr Wörmann.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Für die Lebensqualität der Patienten gibt es zwei ganz entscheidende Faktoren; das eine ist die Krankheit, die möglichst schnell in Remission gebracht werden muss, damit die Kinder nicht durch die Krankheit beeinträchtigt sind. Das Zweite ist die Therapie selbst. Da kommt es immer auf den Vergleich an. Wenn wir die CAR-T-Zell-Therapie mit der allogenen Stammzelltransplantation vergleichen, dann ist es ganz eindeutig so, dass das eine weitaus geringere Nebenwirkungsrate, Toxizitätsrate zeigt, dass die Kinder weit weniger beeinträchtigt sind, keine Schmerzen erleiden – das ist schon mal eine Sache – und insgesamt das Ganze auch weitaus schneller über die Bühne geht.

Wir haben in der Regel Patienten, die früher schon einmal eine Transplantation erlebt haben. Die gehen, wenn ein weiteres Rezidiv folgt, dann auf die Therapie zu mit gewissen Erwartungen an eine lange, mühsame, schmerzhaft Behandlung. Ich habe von mehreren Patienten hinterher gehört, dass sie wirklich gesagt haben: Ach, das war jetzt schon alles? Natürlich will ich das nicht herunterspielen, auch nicht die Risiken und auch nicht die Zeitdauer manchmal, bis das Blutbild wirklich wieder ganz in Ordnung ist, aber die Kinder sind früh wieder ambulant zu führen, auch ein wichtiger Lebensqualitätsfaktor für Kinder und Jugendliche, dass sie nicht lange stationär sein müssen und fühlen sich in der Regel schnell wieder recht wohl. Da ist aus meiner Sicht als Praktiker, als Kliniker im Vergleich mit der allogenen Stammzelltransplantation wirklich klar, wer hier der Winner ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzend Herr Wörmann? – Herr Professor Bader.

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Ich würde, wenn Sie mir erlauben, Herr Hecken, ein Beispiel anführen, das sehr gut illustriert wird, was Frau Professor Rössig gesagt hatte. Wir hatten vor zwei Jahren einen mittlerweile 19 Jahre alten jungen Mann, den wir vier Jahre lang mit seiner Erkrankung behandelt haben. Schlussendlich hat er eine allogene Stammzelltransplantation erfahren, dann hat er im November rezidiert und wollte im beginnenden Frühjahr sein Abitur schreiben. Dann war die Frage, mit welcher weiterführenden Therapie er da eine Chance hätte. Wir haben uns gemeinsam nicht für eine zweite Transplantation entschieden; die hätte ihn definitiv acht Monate aus dem täglichen Leben genommen, sondern für die CAR-T-Zell-Therapie. Er kam dann zu Weihnachten auf die Station, hat die Zellen bekommen, ist in der zweiten Januarwoche entlassen worden und seither in Remission und hat sein Abitur geschrieben. Das soll illustrieren, was man mit diesen Therapieoptionen erreichen kann, wie nebenwirkungsarm es – nicht immer – aber funktionieren kann.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das noch ergänzen. Auch in der Gesamtheit dessen, was wir in der Umfrage gesehen haben, sind die schweren Nebenwirkungen deutlich geringer, als wir das bei den allogenen Stammzelltransplantationen sehen. Wir wissen auch, dass gerade mit steigendem Alter das Risiko für schwere Nebenwirkungen der allogenen Transplantation höher ist. Was einen großen Unterschied für die Patienten macht, ist das Fehlen der chronischen GvHD. Es gibt einzelne nebenwirkende Hypogammaglobulinämien, und Herr Bader hat es gesagt, etwas verzögerte Zytopenie, bis sich die Patienten erholen. Aber das ist nicht vergleichbar mit einer schweren chronischen GvHD, die gerade bei den älteren Patienten die Lebensqualität oft extrem beeinträchtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, ist das beantwortet? – Sie hatten doch noch einen dritten Komplex, oder?

Frau Holtkamp: Genau. – Zunächst einmal vielen Dank für die Antworten. Jetzt kommt noch die dritte Frage, wobei wir die jetzt schon am Rande gestreift haben; und zwar geht es um die Toxizität bzw. die Nebenwirkungen. Das war im ersten Verfahren ein relativ großes Thema. Gehe ich recht in der Annahme, dass es da eine relativ steile Lernkurve gegeben hat, oder wie schätzen Sie das jetzt ein, also in dem Fall die Toxizität der CAR-T-Zellen? Wir haben gerade die Toxizität der allogenen Stammzelltransplantation fokussiert. In dem Vergleich ist es sicherlich günstiger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Lernkurve: Wer von den Praktikern würde behaupten, es gäbe bei ihm keine Lernkurve? – Das kann man eigentlich nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Müssen wir das beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Wir müssen es ja im Protokoll haben. Also, alle drei. Wer fängt an? – Frau Professor Rössig.

Frau Prof. Dr. Rössig (GPOH): Lernkurven gibt es zum Glück immer. Ich würde auch nicht behaupten, keine Lernkurve gehabt zu haben, ganz im Gegenteil. Ich glaube, dass mit Erfahrung im Management die Toxizitäten tatsächlich gut beherrschbar werden. Man braucht eine Intensivstation in der Nähe der Station, auf der die Patienten behandelt werden, und man muss die Patienten sorgfältig überwachen. Aber mit den Möglichkeiten des Managements, des medikamentösen Managements, die wir jetzt kennen, bei denen wir auch nicht mehr wie zu Beginn befürchten, dass wir damit die Wirkung antagonisieren, das hat uns am Anfang auch noch davon abgehalten, schnell mit Tocilizumab, eventuell Dexamethason einzusteigen. Aber damit haben wir jetzt doch so viel Erfahrung gesammelt, dass es zwar immer noch in der Behandlung vieler dieser Patienten eine Schwelle gibt, wo man ganz besonders gut aufpassen muss und wo sicherlich auch Risiken bestehen, die möchte ich nicht negieren, aber unterm Strich ist das Management sehr gut machbar. Im Übrigen sagen selbst die Patienten, die auf der Intensivstation waren, um die man sich zwei Tage lang richtig Sorgen gemacht hat, die Katecholamine benötigen haben, hinterher: Was, das war schon alles? Wenn man es vergleicht mit dem, was sie während der Stammzelltransplantation erlebt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die beiden anderen sehen es genauso?

Herr Prof. Dr. Bader (GPOH): Wir sehen es genauso. Die klinische Erfahrung ist extrem wichtig, ein wichtiger Garant für den Erfolg einer jeden Therapie, und das macht jedes Zentrum. Es geht nicht nur darum, wie ich einen Patienten durch die Gabe der CAR-T-Zelltherapie hindurchführe, sondern auch, wie ich einen Patienten in der Vorbereitung auf die CAR-T-Zelltherapie führe. Auch da ist die klinische Erfahrung wegweisend und hat dazu beigetragen, dass die Inzidenz dieser schweren Zytokin release, dieser Zytokinnebenwirkungen, auch abgenommen hat. Klinische Erfahrung ist wichtig, und im Übrigen stimme ich dem, was Frau Professor Rössig gesagt hat, in voller Gänze zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Okay. – Frau Holtkamp, das war es?

Frau Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich ziehe zurück. Frau Holtkamp hat den Komplex schon diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wunderbar. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zu diesem ersten Block Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene ein kurzes Fazit zu ziehen. – Wer macht das? – Frau Dr. Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank für die Möglichkeit einer Zusammenfassung und vielen Dank an Sie für die Fragen und die kritische Diskussion. Ich denke, wir haben Themen vom indirekten Vergleich über die Confounder, den Kurvenverlauf, die Zensierung und jetzt abschließend zur Lebensqualität diskutiert, und ich danke insbesondere den Fachexperten für ihre Einschätzung.

Zusammenfassend: Ich denke, wir haben eine gewachsene Datenlage, über die wir heute diskutiert haben, wir haben die längeren Beobachtungsdauern aus den Studien. Wir haben auch die Register,

die die Regelversorgung abbilden und den Vergleich mit den patientenindividuellen Daten. Wir wissen, dass die Lebenserwartung der Kinder ohne Kymriah bei wenigen Wochen bis Monaten liegt. Mit der Anwendung von Kymriah sehen wir eine große Zahl von Patienten, die auch nach mehreren Jahren noch am Leben ist. Der Kurvenverlauf ist über die Jahre in ein echtes Plateau gemündet. Das heißt, die Daten sind reif, und wir sprechen hier von einer echten kurativen Perspektive.

Wichtig für die Anwendung im Versorgungsalltag sind die Daten aus den Registern. Hier zeigt sich, dass Kymriah in den Anwendungszentren genauso gut und sicher angewendet werden kann wie in den Studienzentren. Der Vergleich mit anderen Therapien zeigt einen deutlichen Vorteil für Kymriah um das bis zu Vierfache in der Hazard Ratio. Von daher bietet Kymriah eine echte Chance auf Heilung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an alle, die uns in der guten letzten Stunde Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich bei unserer Bewertung zu berücksichtigen haben. Danke und schönen Nachmittag an die, die jetzt an einer weiteren Anhörung Erwachsene nicht mehr teilnehmen. Herzlichen Dank und genießen Sie den Nachmittag, sofern das möglich ist.

Schluss der Anhörung: 15:11 Uhr