

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (D-820)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 26. September 2022

von 10:00 Uhr bis 11:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Finzsch
Frau Dr. Höhne
Frau Dr. Prasad
Frau Richter

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

Frau Dr. Art
Frau Pfitzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Martin
Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Herr Poker
Herr Dr. Rosin

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb (BMS) GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Möhlenbrink
Frau Pedretti

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

Herr Dr. Stemmer
Frau Dr. Templin

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Glockner
Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e. V.:**

Frau Reimeir
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Chapuy
Herr Prof. Dr. Lenz
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Bethge
Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldete Teilnehmende für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Glaß

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

Herr Dr. Busilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Guten Morgen, meine Damen und Herren! Es ist 10 Uhr. Ich begrüße Sie sehr herzlich zu der heutigen Sitzung des Unterausschusses. Sie werden sich wundern, warum ich jetzt hier sitze: Herr Hecken und Herr Zahn lassen sich entschuldigen. Deswegen muss ich ausnahmsweise einspringen und Sie durch diese Anhörungen führen.

Wir führen Wortprotokoll; deswegen wird auch alles, was heute hier gesprochen wird, natürlich auch den Unparteiischen zur Verfügung gestellt werden und entsprechend diskutiert und gewürdigt werden.

Wie gerade gesagt, es wird Wortprotokoll geführt. Deswegen bitte ich Sie, dass Sie immer, wenn Sie eine Wortmeldung haben, vorab noch einmal Ihren Namen zu sagen. Es ist nämlich auch für unsere Stenografen nicht immer so leicht zuzuordnen, wer gerade etwas gesagt hat. Hinsichtlich des Aufrufens erkenne ich Sie immer am besten, wenn Sie ein „X“ in den Chat setzen. Wenn Sie analog winken, ist es manchmal für mich ein bisschen schwierig zu erkennen, weil ich nicht alle Fenster auf einmal vor mir habe. – Das war es eigentlich zu den Housekeeping Rules, die Ihnen, glaube ich, bereits hinlänglich bekannt sind. Nichtsdestotrotz lohnt es sich, das immer noch einmal erwähnt zu haben.

Beginnen wir nun mit der Anhörung zu Axicabtagen-Ciloleucel. Hier haben wir eine erneute Bewertung nach Fristablauf. Wir hatten dieses Verfahren schon einmal vor einiger Zeit und haben uns nun die neuen Daten erneut angeschaut.

Zu diesem Verfahren sind wir dankbar für viele Stellungnehmer. Schriftlich Stellung genommen hat Gilead Sciences als betroffener pharmazeutischer Unternehmer. Von den Klinikern war die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapien dabei. Des Weiteren haben viele pharmazeutische Unternehmen Stellung genommen, nämlich MSD, Roche, Galapagos Biopharma, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Swedish Orphan Biovitrum, und ferner sowohl der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie als auch der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich gehe jetzt einmal diejenigen durch, die heute anwesend sein sollten, und ich bitte Sie um ein akustisches Signal, ob Sie anwesend sind: Von Gilead sind Herr Finzsch, Frau Dr. Höhne, Frau Richter und Frau Dr. Prasad zugeschaltet. Von den Klinikern, der DGHO, sind Herr Professor Dr. Chapuy und Herr Professor Dr. Lenz bislang nicht zugeschaltet. Da bitte ich bei uns im Sekretariat ein bisschen aufmerksam zu bleiben, falls sich jemand noch einwählt. Zugeschaltet für die DGHO ist Herr Professor Wörmann, ebenso von der DAG-HSZT Herr Professor Dr. Bethge und Herr Professor Dr. Dreger sowie Herr Professor Dr. Glaß für die German Lymphoma Alliance.

Dann geht es weiter mit den Vertretern der pharmazeutischen Industrie: Zugeschaltet sind Frau Pfitzer und Frau Dr. Art von MSD, Frau Dr. Riplinger und Herr Martin von Roche, Herr Dr. Wilken und Frau Reimeir vom BPI sowie Herr Poker von Galapagos Biopharma. Herr Dr. Rosin von Galapagos ist noch nicht eingewählt. Zugeschaltet sind ferner Frau Pedretti und Frau Dr. Möhlenbrink von BMS, Herr Dr. Stemmer und Frau Dr. Templin von Novartis, Frau Dr. Glockner und Frau Dr. Thomsen von Swedish Orphan sowie Herr Dr. Busilliat vom vfa. – Soweit ich es mitbekommen habe, funktionieren alle Mikrofone; das ist immer schon die erste Herausforderung.

Dann bitte ich jetzt die Vertreter der pharmazeutischen Industrie von der Firma Gilead, die ersten einführenden Worte zur Vorstellung und zu Ihrer Stellungnahme zu sagen. Wer macht das von Gilead? – Herr Finzsch, bitte, legen Sie los.

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Gerne möchte ich vorab meine Kolleginnen vorstellen, die mich heute begleiten. Zum einen ist das Frau Dr. Vidya Prasad aus der Abteilung Market Access, die die Dossiererstellung betreut hat, Frau Swantje Richter als Biostatistikerin und Frau Dr. Kristin Höhne aus der Abteilung Medical Affairs. Mein Name ist Markus Finzsch, und ich bin innerhalb der Abteilung Market Access für die Produkte der Zelltherapie und Onkologie verantwortlich.

Axicabtagen-Ciloleucel – ich werde hierfür die Abkürzung Axi-Cel verwenden – ist bereits im August 2018 von der Europäischen Kommission zugelassen worden, und zwar zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, DLBCL, und mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom, PMBCL, nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Auf dieses Anwendungsgebiet bezieht sich die heutige Anhörung.

Darüber hinaus wurde Axi-Cel am 21. Juni 2022 von der Europäischen Kommission zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom, FL, nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen. Am 16. September 2022 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur Axi-Cel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und hochmalignem B-Zell-Lymphom, HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, empfohlen.

Basis der Zulassung im heute zu besprechenden Anwendungsgebiet Drittlinie DLBCL und PMBCL ist die ZUMA-1-Studie, eine prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie. Ebenfalls auf Basis der ZUMA-1-Studie wurde der Zusatznutzen von Axi-Cel durch den G-BA erstmals am 2. Mai 2019 bewertet und die Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 15. Mai 2022 begrenzt, da eine Behandlung mit Axi-Cel zum damaligen Zeitpunkt einen neuartigen Therapieansatz darstellte und dessen langfristige Effekte, insbesondere einer potenziellen Heilung der Patienten, nicht vollumfänglich beurteilt werden konnten. Die Befristung erfolgte unter der Auflage, dass wir eine erneute Nutzenbewertung vorlegen und die Ergebnisse der ZUMA-1-Studie nach 60 Monaten inklusive Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu den Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf eingereicht werden sollen.

Gilead Sciences ist den Auflagen der Befristung nachgekommen und hat zum 15. Mai 2022 die vom G-BA geforderten Daten zur erneuten Nutzenbewertung eingereicht. Für das Gesamtüberleben liegen die 60-Monats-Daten zum Datenschnitt vom 11. August 2021 vor. In der ZUMA-1-Studie lag die Überlebensrate nach 60 Monaten bei 42,6 Prozent. Damit ist fast die Hälfte der Patienten auch fünf Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben. Insbesondere vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Patientenpopulation mit einer ansonsten sehr schlechten Prognose stellt dies eine nachhaltige und bisher nicht beobachtete Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der ZUMA-1-Studie zeigt ein stabiles Plateau, das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet. Patienten, die auf eine Therapie mit Axi-Cel ansprechen, haben circa ab dem 16. Monat nach der Behandlung kein erhöhtes Risiko mehr, zu versterben. Es gibt somit anhand des Gesamtüberlebens keine Anzeichen dafür, dass die Erkrankung nach einer gewissen Zeit rezidiviert.

SCHOLAR-1, eine auf Patientenebene erstellte gepoolte Analyse, die sowohl die Zulassung mitbegründet hat als auch bei der Erstbewertung durch den G-BA zur Beurteilung der Wirksamkeit von Axi-Cel akzeptiert wurde, wurde durchgeführt, um die Ergebnisse von ZUMA-1 mit den Resultaten der bisher verfügbaren Behandlungsoptionen zu vergleichen. Im indirekten Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. In der bewertungsrelevanten Population der SCHOLAR-1-Studie lag bereits die 24-Monats-Überlebensrate im standardi-

sierten Vergleich bei lediglich 12 Prozent. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 4,3 Monaten im Vergleich zu 23,5 Monaten für alle mit Axi-Cel behandelten Patienten in der ZUMA-1-Studie.

Aus der Gegenüberstellung dieser Zahlen wird deutlich, dass vor der Einführung von CAR-T-Zellen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien nur unzureichend wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung standen. Bezüglich der Wirksamkeit bestätigen die vorgelegten Fünfjahresdaten die bereits bei der Ersteinreichung überzeugenden Ergebnisse für die Therapie mit Axi-Cel; und ermöglichen eine Beurteilung hinsichtlich der langfristigen Effekte.

Darüber hinaus zeigt sich, dass die Anwendung von Axi-Cel mit Blick auf das Sicherheitsprofil handhabbar ist und potenzielle Nebenwirkungen primär in den ersten Wochen nach einer Infusion auftreten. Die Behandlung mit Axi-Cel ist in der deutschen Therapielandschaft angekommen. Der Einsatz von CAR-T-Zellen nach mindestens zwei Vortherapien entsprechend der DGHO-Leitlinie ist in dieser Situation derzeitiger Standard.

Auch lassen sich die in der ZUMA-1-Studie erzielten Ergebnisse im deutschen Versorgungskontext reproduzieren. So wiesen in der Registerstudie von German Lymphoma Alliance und dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation 74 Prozent der Patienten ein objektives Ansprechen und 42 Prozent der Patienten sogar ein vollständiges Ansprechen auf. Das Gesamtüberleben nach zwölf Monaten lag für Axi-Cel im deutschen Patientenkollektiv bei circa 55 Prozent. Mit Axi-Cel ist somit eine effektive Therapie mit einem potenziellen kurativen Potenzial und einem handhabbaren Sicherheitsprofil verfügbar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei systemischen Therapien ableiten. – Damit möchte ich schließen. Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Finzsch. – Ich würde gerne mit einigen Fragen beginnen. Sie wissen, bei den indirekten Vergleichen stellt sich der G-BA immer die Frage nach der Robustheit dieser Daten. Bereits im Erstverfahren zu Axi-Cel wurde diskutiert, dass nicht ausreichend Informationen für die Bestimmung von Confoundern und Effektmotifikatoren für diese konkrete Behandlungssituation vorliegen. Meine Frage geht in Richtung Kliniker: Wie würden Sie das einschätzen? Hat sich das geändert, oder gibt es neue Evidenz, oder sind wir eigentlich am gleichen Stand wie zuvor?

Daran anknüpfend interessiert uns natürlich, ob bestimmte Patientencharakteristika auch eine bestimmte prognostische Relevanz für die vorliegende fortgeschrittene Behandlungssituation haben. Es geht insbesondere um Patientencharakteristika wie das Alter, die Region der Datenerhebung, die Anzahl der vorangegangenen Therapien und die Lymphomentität. Zudem liegen bislang noch keine Angaben zu den Charakteristika „Vorliegen einer großen Tumormasse“ und „Vorliegen einer extranodalen Erkrankung“ vor. Vielleicht können Sie sich dazu äußern, um uns die Fragen dazu zu beantworten. – Ich sehe gerade, Herr Dreger meldet sich, ebenso Herr Wörmann. Ich beginne mit Herrn Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Wir haben uns die Nutzenbewertung und das Dossier dazu sehr gründlich durchgeschaut, und wenn ich jetzt auf Ihre Fragen eingehe, was sozusagen den praktischen Nutzen oder die Umsetzung in die Versorgungsrealität angeht, fällt bei der Nutzenbewertung auf, dass alle Informationen, die dazu vorliegen oder in den letzten drei Jahren dazu erarbeitet und publiziert wurden, keine Berücksichtigung fanden, dass insbesondere eben die europäischen Real-World-Analysen und namentlich die deutsche, aus der ja eben schon zitiert wurde, diesbezüglich nicht berücksichtigt wurden. Natürlich kann keine noch so gute Exegese einer Zulassungsstudie, die in Deutschland gar nicht stattgefunden hat, mit einem limitierten Datensatz oder einem limitierten Patientensatz diese Fragen

beantworten. Dazu wären die Real-World-Analysen doch schon ein bisschen aussagekräftig. Die Empfehlung wäre eben, diese diesbezüglich zu studieren.

Es sieht so aus, als würden sich gewisse Tendenzen abzeichnen. Eine davon betrifft Komorbiditäten. Gerade hinsichtlich des Alters gibt es noch eine Nachanalyse, die noch nicht publiziert ist. Es kommt aber aus dem Haupt-Paper heraus, dass zunehmendes Alter hier sogar ein günstiger Faktor ist. Unsere Analysen können bisher keine obere Altersschranke für Patienten mit Axi-Cel erkennen.

Zudem gibt es eben die Tumoraktivitätsmarker, namentlich die LDH, und die Notwendigkeit des Bridgings, wenn ein Bridging erfolgt ist und nicht erfolgreich war, sprich: der Patient keine Reduktion des Tumorumfanges oder ein klinisches Ansprechen erfahren hat. Bridging heißt also eine Therapie, die gegeben wird, um die Voraussetzungen zu erreichen, also die Tumormasse unmittelbar vor Produktanwendung zu reduzieren. Wenn das nicht erreicht ist, sind die Ergebnisse schlechter, ohne dass man nun aus einem Einzelfaktor eine absolute Kontraindikation destillieren könnte.

Auch Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen haben Chancen, allerdings zu einem geringeren Anteil, tatsächlich eine Kuration zu erfahren, und auch die würden wir für die Biologie postulieren, die normalerweise dem großzelligen B-Zell-Lymphom zugrunde liegt. Wenn die Rezidive kommen, kommen sie meist im ersten halben Jahr, spätestens innerhalb der ersten zwei Jahre. Wer jenseits davon kein Rezidiv hat, hat eine ziemlich große Wahrscheinlichkeit, dann tatsächlich auch geheilt zu sein. – Und an dieser Stelle übergebe ich das Wort an Herrn Wörmann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich hatte ich mich schon wieder zurückgezogen, weil Herr Dreger alles gesagt hat. Herr Dreger hat die Stellungnahme hierzu koordiniert.

Ich glaube, der kritische Punkt ist der, Frau Behring, den Herr Dreger gerade hauptsächlich gemacht hatte: Wie gehen wir mit Daten aus Registern um, die noch aufgesetzt wurden, bevor Sie den Auftrag für Registerqualität gegeben haben? Wir sind deswegen hier sehr auf der Seite der Register, weil es konfirmatorische Daten sind. Wir haben, glaube ich, an fast keinem Punkt eine Erhebung aus der Real-World-Evidenz, die den ursprünglichen Studiendaten widerspricht.

Ergänzend noch das, was Herr Dreger auch sagte: Die Gruppe der wirklich refraktären Patienten profitiert möglicherweise nicht. Das ist eine klinisch relevante Entscheidung. Insofern ist das der Punkt; es ist aber eher ein fast nachdenklicher als ein sehr lauter Punkt unsererseits. Wir halten diese konfirmatorischen Daten doch für sehr relevant für die Nutzenbewertung hier.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Uns geht es natürlich darum: Sind diese Patienten vergleichbar, und haben wir die entsprechenden Daten, wo das möglicherweise hätte adjustiert werden müssen? Aber jetzt habe ich schon gehört: Sie haben gesagt, es kristallisierte sich das Alter heraus, das scheint ein sehr relevanter Punkt zu sein. Vielleicht, wo ich Sie jetzt gerade am Reden habe, könnten Sie – Ach, entschuldigen Sie bitte: Ich sehe gerade, dass die Fachberatung Medizin sich direkt dazu meldet, aber ich weiß nicht genau, wer. Dann fordere ich jetzt die Abteilung Fachberatung Medizin auf.

Herr Kulig: Bei mir steht leider mein Name nicht dran. – Ich kann das aufklären. Direkt zu der Frage: Es geht hierbei wirklich noch einmal um die Einschätzung. Wir wollen bei einem Vergleich für Unterschiede adjustieren. Dafür ist es natürlich ganz wichtig, zu wissen: Welche Faktoren haben eine prognostische Relevanz in diesem Krankheitsgebiet?

Ich habe jetzt mitgenommen, möchte aber noch mal dezidiert fragen, ob das so richtig ist oder ob es weitere Faktoren gibt, die für eine Prognose wichtig sind: Das sind also die beste-

henden Unterschiede beim frühen Rezidiv, die ein prognostisch wichtiger Faktor sind, gegebenenfalls Refraktärität oder auch die Tumormasse? Außerdem interessiert mich die Frage, die auch Frau Behring gestellt hat: Wie ist das denn mit der extranodalen Erkrankung? Spielt das eine Rolle, oder gibt es noch weitere prognostische Faktoren, für die dann auch wirklich ausreichend adjustiert werden muss?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Dreger, ich frage Sie gleich als Erstes: Was würden Sie sagen: extranodale Erkrankung, Tumormasse?

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ja, dazu gibt es jetzt keine guten Untersuchungen. Ich glaube, bei den Engländern war das ein Faktor, weiß es aber jetzt, ehrlich gesagt, nicht auswendig. Bei uns konnte das nicht untersucht werden. Herr Bethge mag es kommentieren, der ja die Untersuchungen hauptsächlich gemacht hat. Ich glaube nicht, dass das bei uns ein Faktor in unserer Analyse war.

Aus der klinischen Erfahrung heraus sind natürlich – E-Befall ist ja ein Bestandteil des IPI, zumindest mehr als eine Lokalisation. Der IPI als solcher ließ sich aber auch bei uns oder in anderen Analysen nicht so richtig als Risikofaktor herausdestillieren. Ich glaube, auf einzelnen Faktoren herumzureiten, ist auch so ein bisschen schwierig.

Die Message ist sicher, zumindest jenseits der zweiten Linie – in der zweiten Linie sieht es ein bisschen anders aus, aus der ZUMA-7 zumindest, soweit wir sie beurteilen können –, ist sicherlich: Je mehr Tumoraktivität, je mehr Tumolvolumen und je größer sozusagen die Refraktärität auf konventionelle Therapien, desto ungünstiger ist am Ende auch das Outcome oder desto weniger wahrscheinlich ist eine langfristige Tumorkontrolle mit Axi-Cel. Aber keiner dieser Faktoren, wie eben schon angedeutet, ist für sich ein absolutes K.-o.-Kriterium oder eine absolute Kontraindikation. Aber je mehr davon da sind, desto ungünstiger ist die Prognose oder desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass wir hier mit einem dauerhaften Erfolg rechnen können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann, dann Herrn Professor Glaß und Herrn Professor Bethge. – Herr Wörmann, fangen Sie an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich bin schon wieder raus. Ich wollte eigentlich anregen, dass sowohl Herr Glaß als auch Herr Lenz der die Leitlinie koordiniert hat und jetzt dabei ist, dazu etwas sagen. Es ging mir darum, dass Sie ihn wahrnehmen; das war alles.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wunderbar; vielen Dank. – Dann beginne ich mit Herrn Professor Glaß. – Bitte, Herr Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Einen Punkt haben wir hier nicht so herausgestellt; ich hoffe, die Kollegen stimmen mir zu: Es zeichnet sich ein bisschen ab, dass die prognostischen Kriterien zwischen bisherigen herkömmlichen Therapien und damit den Vergleichskriterien einerseits und den prognostischen Faktoren für die CAR-T-Zell-Therapie andererseits möglicherweise unterschiedlich sind. Zum Beispiel ist Refraktärität gegen eine vorangegangene Immunchemotherapie klassischer Art per se nicht unbedingt ein negativer prognostischer Faktor für eine CAR-T-Zell-Therapie, aber natürlich für eine weitere Immunchemotherapie irgendeiner Art.

Der Faktor, der aus meiner Sicht relativ simpel und am besten für die CAR-T-Zellen zur Prognose geeignet ist, ist die LDH zum Zeitpunkt der Infusion der CAR-T-Zellen. Das summiert dann natürlich auch die Refraktärität gegenüber den vorherigen Therapien mit auf, wenn man so will, weil selbstverständlich die Patienten, die auf Vortherapien nicht ansprechen, dann ungebremst mit einem progressiven Lymphom in die CAR-T-Zell-Therapie gehen und dann eben diese hohe LDH haben, ein einfacher Laborparameter.

Das ist bisher nach meinem Dafürhalten für die CAR-T-Zell-Therapie derjenige prognostische Faktor, der am simpelsten, am einfachsten zu bestimmen und auszuwerten ist und die höchste prognostische Relevanz besitzt. Er besitzt auch für die anderen Therapien, die Ver-

gleichstherapien, eine große Relevanz; aber vieles, was bei den Vergleichstherapien relevant ist, scheint für die CAR-T-Zell-Therapie nicht von so ganz entscheidender Bedeutung zu sein. Zum Beispiel sind vorangegangene autologe Transplantation oder primäre Refraktärität wahrscheinlich nicht so bedeutend. Also, Unterschied zwischen Refraktärität auch für die Vergleichstherapien und CAR-T-Zell-Therapie ist ein wichtiger Punkt, auf den man achten muss.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann Herr Professor Bethge, bitte.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Ich wollte nur noch etwas zu unserer Analyse ergänzen. Es ist tatsächlich so, dass wir extramedulläre Tumoren oder tumor load natürlich nur indirekt durch unsere Kriterien, also durch IPI-Tumorstadium oder die gerade erwähnte LDH-Erhöpfung berücksichtigt haben.

Interessant ist dabei, dass tatsächlich die LDH-Erhöpfung eine Rolle spielt, aber es ist eben auch nicht so schwarz-weiß: Diejenigen Patienten, die auf die Bridging-Therapie gut angesprochen und dann darüber eine Normalisierung der LDH erlebt haben, hatten wieder ein gutes Ergebnis. Also, man kann auch nicht einfach sagen: Wenn die Ausgangsfaktoren so und so sind, klappt es nicht, und die Patienten dürfen diese Therapie nicht kriegen.

Überraschenderweise war ja bei uns zum Beispiel auch das Alter in prognostischer Hinsicht vorteilhaft: Ältere Patienten haben also letztendlich von der Therapie mehr profitiert als die Jüngeren, was vielleicht auch wieder mit den Patientenselektionskriterien zu tun haben könnte. Aber die Welt ist eben in der Realität nicht so schwarz-weiß, und es ist auch nicht so einfach, eine Vorentscheidung zu finden, welche Patienten am Ende wirklich von dieser Therapie profitieren.

Deswegen ist es aus unserer Sicht so wichtig, dass solche Register und Real-World-Analysen eben Eingang in solch eine Nutzenbewertung finden und dass man auch in der Präadjustierung, welche Patienten dann diese Therapie am Ende erhalten, tatsächlich auch die individuelle Situation des Patienten sehr gut berücksichtigt, was eigentlich nur der Arzt und der Therapeut und nicht irgendwelche Tabellen können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, auch für die Mühe, die Sie sich mit der Analyse gemacht haben. – Dann habe ich jetzt Herrn Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ganz kurz – ich möchte nicht alles wiederholen –, um vielleicht noch auf Ihre Frage hinsichtlich des Tumorzvolumens zurückzukommen. Da gibt es ja schon Analysen, dass eben ein hohes Tumorzvolumen, gerade wenn es mittels PET gemessen ist, metabolisches Tumorzvolumen, eben mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.

Ich möchte aber da ganz klar unterstreichen, was Herr Bethge und Herr Dreger jetzt mehrfach hervorgehoben haben, dass ein Einzelfaktor eben nicht zwangsläufig bedeutet, dass man ein schlechtes Ansprechen hat. Zusätzlich sind das natürlich alle Daten – die Real-World-Daten sind wichtig –, die an Patienten erhoben wurden, die in der dritten, vierten, fünften Linie ihre CAR-T-Zellen erhalten haben. Jetzt haben wir es natürlich mit einer anderen Situation zu tun, sodass nicht jeder Faktor, den wir für die Drittlinie plus identifiziert haben, zwangsläufig auch für das erste Rezidiv gelten muss. Ich glaube, das muss man durchaus auch bedenken, wenn man diese Daten sozusagen appliziert.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wunderbar; vielen Dank. – Herr Kulig, weitere Fragen dazu?

Herr Kulig: Danke, das ist es erst mal.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Ansonsten irgendwelche anderen Fragen? Ansonsten frage ich. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Ludwig: Danach hatte Frau Behring ganz am Anfang schon gefragt, aber das wurde, glaube ich, noch nicht richtig beantwortet. Die Frage geht an die klinischen Stellungnehmer: Sehen Sie denn Unterschiede bezüglich der hier in der ZUMA-1-Studie untersuchten Lymphomentitäten bezüglich der Prognose und der Behandlung? Wir hatten in der Studie DLBCL, PMBCL und auch das transformierte folliculäre Lymphom. Sehen Sie da Unterschiede?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das kann man eigentlich mit einem klaren Nein beantworten, zumindest soweit die Daten in unserer oder in anderer Analyse bis heute tragen. Es gibt einzelne Analysen, wo das eine oder das andere mal in der Summe irgendwie positiv oder negativ absticht; die Hauptentitäten sind ja auch eng miteinander verwandt. In der ZUMA-1-Studie gibt es da eigentlich keine wirklich klinisch relevanten oder zumindest in einer Weise messbaren Unterschiede, sodass man sie für die praktische Entscheidungsfindung berücksichtigen könnte.

Es mag einzelne seltene Entitäten innerhalb der diffus großzelligen oder der großzelligen B-Zell-Lymphome geben, für die die CAR-T-Zell-Therapie vielleicht nicht so geeignet ist. Da gibt es das T-Zell- und histiozytenreiche große B-Zell-Lymphom, bei dem es sozusagen ein paar Warnings gibt. Das ist aber eine ganz kleine Entität, die auch nur so spurenweise in den beiden oder mittlerweile drei großen Zulassungsstudien vertreten war; dazu kann man nichts sagen. Aber generell sehe ich bei den drei Hauptentitäten, die hier in der ZUMA-1 untersucht worden sind, über alles hinweg keine relevanten Unterschiede.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Ludwig, noch etwas ergänzend, oder war das ausreichend?

Frau Ludwig: Dazu wäre es ausreichend. Ich hätte noch weitere Fragen, aber vielleicht will ja erst einmal Herr Jantschak fragen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau; dann lasse ich erst mal Herrn Jantschak vor. – Bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich fange mit einer ganz allgemeinen Frage an, und zwar zum Stellenwert dieser CAR-T-Zell-Therapie in der Drittlinie im deutschen Versorgungskontext in einem Vergleich zu anderen Alternativen, die ja auch in den Leitlinien diskutiert werden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger, können Sie etwas dazu sagen? Können Sie insbesondere etwas zur konkreten Wahl sagen? Wie entscheiden Sie sich als Arzt für welche CAR-T-Zelle?

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Da können meine Kollegen sicher auch sehr viel ergänzen. Letztlich ist das eine Situation, in der wir üblicherweise keine kurative Optionen mehr haben, insbesondere dann, wenn die Patienten schon eine autologe Transplantation hinter sich haben oder aus dem Verlauf ganz klar ist, dass auch dosisintensive Chemoimmuntherapien da nicht zum Erfolg führen werden, weil die Biologie eine andere ist.

Bisher gibt es für diese Patienten als kurative Option eigentlich nur die allogene Stammzelltransplantation – vielleicht kann Herr Glaß dazu gleich noch etwas ergänzen –, die ja auch eine Zelltherapie darstellt und gewisses Potenzial und natürlich auch Risiken hat, die sicher über das hinausgehen, was wir mit den CAR-T-Zellen vor uns haben.

Ansonsten gibt es natürlich Daten zu neuen, zielgerichteten Optionen: Das sind das Polatumab und das Tafasitamab mit ihren jeweiligen Kombinationen. Bei Lichte besehen – das ist die eigene Erfahrung; das sind aber letztlich auch, zumindest für das Polatumab, Real-World-Daten oder Langzeit-Follow-ups – kann man von diesen Strategien aber keine Kuration mehr erwarten, die Kurven gehen dann doch so ziemlich auf null. Zu Tafasitamab haben wir zu wenig Daten. Persönlich vorstellen kann ich es mir, ehrlich gesagt, auch nicht; aber das zählt natürlich nicht. Insofern ist in diesem Setting der dritten Linie bei dieser Erkrankung Kuration eigentlich nur mit zellbasierten Therapien vorstellbar.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht nochmals zum Unterschied zwischen den Zelltherapien: Da nehme ich erst einmal Herrn Professor Glaß dran.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Zur allogenen Stammzelltransplantation ist zu sagen, dass wir den relativen Wert gegenüber der CAR-T-Zell-Therapie gerade im Moment im Rahmen der EBMT noch einmal in einer groß angelegten Registeranalyse evaluieren.

Schon jetzt zeichnet sich aber ab, wenn man die Studien so nebeneinanderhält, dass das End-Outcome im Sinne von langfristigem Überleben nicht so furchtbar unterschiedlich ist. Aber das wird auf eine dramatisch unterschiedliche Art und Weise erreicht, nämlich mit einer extrem hohen transplantationsbezogenen Mortalität bei der allogenen Stammzelltransplantation und mit einer sehr begrenzten Mortalität nach CAR-T-Zell-Therapie – da liegt ein Faktor von ungefähr 5 bis 6 dazwischen –, sodass in der individuellen Beratung sicherlich eigentlich in sehr, sehr vielen Fällen der CAR-T-Zell-Therapie vor der allogenen Stammzelltransplantation der Vorzug zu geben ist und die allogene Stammzelltransplantation dann als weitere kurative Option, als Reserve nach Versagen der CAR-T-Zell-Therapie, eine Rolle spielen wird.

Der zweite Punkt ist, dass es ganz viele Patienten gibt, die wegen des eben deutlich geringeren Toxizitätsprofils dieser Therapie sehr wohl für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen – vor allem ältere und komorbide Patienten –, aber auf keinen Fall für eine allogene Stammzelltransplantation.

Eine kleine Anmerkung zu den Vergleichstherapien, die es im Moment gibt. Ich sehe es ein bisschen schattierter als mein Vorredner. Ich bin mir nicht so sicher, dass den Vergleichstherapien eindeutig ein kurativer Aspekt für jeden einzelnen Patienten abzusprechen ist. Ich würde aber Peter Dreger zustimmen, dass das sicherlich erstens quantitativ weniger sein dürfte und dass es zweitens durch Daten viel schlechter abgesichert ist. Dennoch gibt es auch ältere Patienten, die nach den beiden anderen genannten Therapieverfahren wohl im Einzelfall eine weitere Konsolidierung, also langfristige krankheitsfreie Verläufe erreichen. Nur ist das eben wesentlich unsicherer, sodass ich im konkreten Fall auch in den meisten Fällen am Ende zu einer CAR-T-Zell-Therapie rate. Da ist zumindest das Erreichen eines kurativen Ziels bei geringstmöglicher Toxizität am wahrscheinlichsten; so würde ich das mal formulieren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Lenz, vielleicht könnten Sie noch einmal ein bisschen auf folgende Frage eingehen: Wie unterscheiden Sie denn zwischen CAR-T-Zell-Therapien? Jetzt haben wir viel zum Unterschied zwischen den Zelltherapien und der CAR-T-Zell-Therapie gehört. Kann man auch einen Unterschied zwischen den CAR-T-Zellen erkennen?

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Sie meinen, zwischen den unterschiedlich zugelassenen Produkten? – Ja, das ist natürlich auch noch mal ein sehr guter Punkt. Wir haben jetzt in Münster mehrere Jahre Erfahrung mit den zunächst zugelassenen Produkten, also mit dem Axi-Cel und mit dem Tisa-Cel. Bei Liso-Cel sind wir kurz davor, es auch zu benutzen, aber haben noch keine eigenen Erfahrungen. Insofern will ich mich auf die beiden erstgenannten Produkte beschränken.

Sie haben wir initial gleich eingesetzt. Letztendlich wollen wir mit beiden Produkten Erfahrungen sammeln. Mittlerweile sind wir aber – und das deckt sich auch – durch verschiedene Real-World-Analysen schon der Meinung, dass das Axi-Cel wahrscheinlich wirksamer ist, dafür aber mehr Nebenwirkung hervorruft. Daraufhin setzten wir auch die Produkte ein: Sind gewisse Toxizitätsaspekte zu erwarten, dann geben wir immer noch das Tisa-Cel, aber sonst setzen wir deutlich häufiger das Axi-Cel ein.

Ganz wichtig: Es sind natürlich keine randomisierten Daten. Da gehen jetzt auch die Erfahrungen der ZUMA-7-Studie und der BELINDA-Studie, die wir im ersten Rezidiv gemacht haben, ein, die eine Wirksamkeit von Axi-Cel, aber nicht so sehr von Tisa-Cel gezeigt haben.

Aber das ist unsere Herangehensweise, dass wir das Axi-Cel als wirksamere, aber nebenwirkungsreichere Therapie einstufen würden, und entsprechend setzen wir es ein.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Haben Sie vielen Dank. – Jetzt hat sich Herr Wörmann noch einmal gemeldet – Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurze Ergänzung, damit Sie auch Konsistenz haben zwischen dem, was wir in den Verfahren hier in den letzten drei Jahren gesagt haben. Wir haben sowohl bei Polatuzumab als auch bei Tafasitamab darauf hingewiesen, dass es ein kleines Plateau gibt, auch nach mehreren Jahren, und dass die Kurve nicht komplett auf null heruntergegangen ist. Insofern haben wir damals ja auch jeweils hier diskutiert, dass es vielleicht ein kuratives Potenzial gibt. Das hat sich, glaube ich, so nicht geändert; aber die Kurve liegt eben deutlich niedriger als bei den CAR-T-Zellen. Insofern waren die CAR-T-Zellen vorzuziehen.

Ein anderer Punkt, den wir damals beim ersten Verfahren hier diskutiert hatten, war, ob die Zulassungskriterien oder die Kriterien der Zulassungsstudie für unsere Behandlung relevant sind. Der Hintergrund war, dass in der Zulassungsstudie sehr stringente Kriterien da waren, die wir hinterher intensiv mit dem Medizinischen Dienst auf verschiedenen Ebenen diskutiert haben, auch in Einzelbewertungen.

Sie haben es hier schon herausgehört: Wir hatten uns damals immer dafür ausgesprochen, die Kriterien etwas weiter zu fassen, auch komorbide Patienten mit hineinzunehmen. Das tun wir inzwischen, und dies eben auch, wie Herr Dreger sehr deutlich gesagt hat, mit sehr gutem Gewissen, weil die Kriterien offensichtlich in der ersten Studie zu eng waren, um gute Patienten zu haben, aber die jetzt etwas breiteren Kriterien nicht zu einer schlechteren Prognose führen. Das ist eine Änderung gegenüber den allerersten Zulassungsdiskussionen, die wir hatten, aber ganz relevant auch für die Differenzialtherapie gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, vielen Dank. Das ist noch mal wichtig für die Datenanalyse. – Herr Bethge, Sie hatten die Hand gesenkt, weil Sie alles unterstützen oder nichts zu ergänzen haben?

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-ZSZT): Im Wesentlichen wollte ich eigentlich sagen: Ich kann meine Vorredner hier nur bestätigen. Aus unseren Analysen, unseren Erfahrungen, was die Berücksichtigung von therapieassoziierten Komplikationen angeht, würde ich die Einschätzung von Herrn Glaß teilen, dass zwar die althergebrachte allogene Stammzelltransplantation immer noch eine probate Therapieform ist, aber halt viel gefährlicher als die CAR-T-Zell-Therapie und deswegen für den Patienten im individuellen Fall mit einem geringeren Risiko bei mindestens wahrscheinlich gleich hohem Nutzen vergesellschaftet.

Zum anderen möchte ich noch mal sagen, dass es natürlich fehlt, wirklich valide prospektive Daten zu haben, die all diese Therapieformen miteinander vergleichen. Das gibt es einfach nicht und ist vielleicht auch schwierig zu bewerkstelligen. Von daher bleiben nur solche Risiko-Nutzen-Abwägungen, die eigentlich dann mit dem Patienten gemeinsam vorgenommen werden müssen, oder eben retrospektive Analysen, um hier eine breitere Datenbasis zu bekommen.

Das ist natürlich ein Problem für die Fachleute, die den G-BA beraten, weil das selbstverständlich eine geringerwertige Evidenz ist, aber so ist halt leider die Medizin. Ich denke, solche Analysen zur Entscheidungsfindung und zur richtigen Beratung sind nichtsdestotrotz sehr wichtig. Deswegen will ich noch einmal eine Lanze für solche retrospektiven und Registeranalysen brechen, um solche Fragen zu bearbeiten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Jantschak, eine Rückfrage dazu.

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage, die Studie ZUMA-1-betreffend: War das ein Kollektiv, das für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kam?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Ich kann mich dazu äußern: Ja, partiell sozusagen. Nach meiner Einschätzung wären vielleicht 50 bis 60 Prozent der Patienten, die in ZUMA-1 eingeschlossen wurden, auch für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet gewesen. Das ist ein bisschen schwer herauszufinden. Von den formalen Einschlusskriterien her könnte man es sogar ein bisschen höher schätzen, aber ich glaube, wenn man das so realistisch herunterbricht, liegt das in dieser Größenordnung. Formal ist es mehr gewesen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Jantschak, ausreichend? – Okay. Dann Frau Ludwig, eine Rückfrage. – Das war auch Ihre Frage. Wunderbar, vielen Dank. – Dann Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte noch einmal auf die Toxizität zu sprechen kommen, gerade im Vergleich der CAR-T-Zellen mit der allogenen Transplantation. Dazu hatte ich jetzt gelesen, dass die Non-relapse-Mortalität bei 8 Prozent liegt, was ich überraschend viel fand. Wenn ich diese Zahl jetzt mit 5 multipliziere, wie Herr Glaß meinte, dann käme ich ja auf 40 bis 64 Prozent. Wie erklärt sich das? Kann es sein, dass die Mortalität im Langzeitverlauf dann doch noch ansteigt, oder gibt es hier Sondereffekte, weil man das noch nicht so genau einzuschätzen wusste und man jetzt besser damit umgeht, oder sind das pandemiebedingte Effekte? Hat das etwas mit Corona zu tun? Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Bethge, Sie waren der Erste.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Zur Toxizität der CAR-T-Zellen kann man ja auch mit solchen Real-World-Analysen noch ein klein wenig beisteuern. Da fällt auf, dass die Akuttoxizität eigentlich nicht so sehr das Problem ist, sondern sozusagen die produzierte Immundefizienz. Ich glaube, dass da schlichtweg eigentlich auch eine Lernkurve existiert und es deswegen ganz wichtig ist, dass man das festgestellt hat. Sie sind aber deswegen nicht unbedingt wesentlich schlechter in ihrer Immundefizienz als die allogenen Stammzelltransplantierten, und man kann es auch in der weiteren Therapie und Nachsorge sehr gut berücksichtigen.

Aus meiner Sicht ist eher das Problem, dass es zum einen den CAR-T-Zell-Patienten relativ früh wieder sehr gut geht und sie dann sehr oft auch nicht ganz wissen, worauf sie achten müssen, und es zum anderen vielleicht auch sehr früh wieder an niedergelassene Kollegen oder in den Zuweiserbereich zurückgeht und dann, wenn man so will, die Alertness fehlt, in Betracht zu ziehen, dass spät auftauchende Komplikationen auch mit der Immundefizienz zu tun haben könnten.

Ich glaube, realistischerweise zeigt es, dass es eine gute Nachsorge für die Patienten auch an einem Zentrum geben muss, um solche Effekte zu vermeiden. Aber das ist jetzt nicht unbedingt etwas, was man in diese Risikoabwägung einbeziehen sollte, ob man jetzt eher eine allogene Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zell-Therapie machen sollte. Die Akuttoxizität und auch die therapieassoziierte Mortalität ist bei einer allogenen Stammzelltransplantation immer noch signifikant höher, wo man vor allem bei Lymphompatienten, die schwer vorbehandelt sind, ja eher in einem Bereich von 15 bis 20 Prozent, manchmal auch bis zu 30 Prozent liegt, versus 5 bis 10 Prozent bei der CAR-T-Zell-Therapie. Ich glaube, mit zunehmender Erfahrung mit dieser Therapie und auch mit den Langzeitfolgen wird es eher noch besser als schlechter.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ergänzend Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Frau Holtkamp, Sie haben recht: Bei diesem Faktor, den ich angegeben habe, wenn man die Langzeitbetrachtung hineinnimmt und Real-World-Analyse gegen unsere Studiendaten vergleicht, ist es vielleicht etwas überzogen. Das würde ich vielleicht ein bisschen zurücknehmen.

Aber der Aspekt, den Wolfgang Bethge gerade genannt hat, ist wichtig. Erstens sind die Produkte, die wir im Moment haben, nicht alle gleich toxisch. Zweitens ist die Lernkurve bei den CAR-T-Zellen im Gegensatz zu der Lernkurve bei der allogenen Transplantation noch nicht in die Asymptote übergegangen. Bei der allogenen Stammzelltransplantation sind wir im letzten Jahrzehnt auch ein Stück vorangekommen. Aber da besteht nicht mehr viel Verbesserungspotenzial, während ich Wolfgang Bethge recht geben würde: Es ist zu erwarten, dass bei den CAR-T-Zellen das Langzeitmanagement besser werden wird. Manches von dem, was wir da an Toxizitäten in der Langzeitbetrachtung sehen – das sind diese Geschichten hinsichtlich der Immundefizienz –, ist bei einem guten Management vermeidbar, sodass ich langfristig nicht von diesen 8 Prozent ausgehe, sondern angesichts dessen, was wir auch in den Studien gesehen haben, vielleicht eher so 4 bis 5 Prozent erwarte, langfristig durch andere Produkte, die wir demnächst haben, vielleicht auch noch ein bisschen freundlicher. Also, das bleibt am Ende so.

Ich will mich jetzt nicht auf Faktor 5 festlegen. Aber es ist ganz sicher so, dass auch in der langfristigen Betrachtung die allogene Stammzelltransplantation – ich will jetzt vorsichtig sein – gegenüber der CAR-T-Zell-Therapie, egal mit welchem Produkt, ein Vielfaches an behandlungsbezogener Mortalität aufweist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ergänzend dazu: Es ist ja nicht nur die Mortalität; das würde ich genauso sehen wie meine beiden Vorredner. Gerade bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen ist sie eher etwas überdurchschnittlich aufgrund der Vulnerabilität der Patienten, vielleicht auch aufgrund der speziellen Herangehensweise, weil man versucht, sehr aggressiv zu konditionieren.

Aber bei der allogenen Transplantation kommt eben noch die Morbidität in Form der chronischen GvHD hinzu, die ein bisschen unauflöslich mit dem Therapieerfolg vergesellschaftet ist. Es ist eine unspezifische Zelltherapie; die richtet sich ja Spender gegen Empfänger. Da gibt es eben doch viel mehr immunologische Kollateralschäden, die eben auch hinsichtlich der Lebensqualität bedeutsam sind, als nach der CAR-T-Zell-Therapie. Das ist ja eine ganz spezifische Immuntherapie, die keine richtigen Off-Target-Schäden verursacht; im Immunsystem schon, aber das ist für die Symptome des Patienten nicht bedeutsam. Das ist eben auch noch solch ein Faktor. Gerade die Überlebenden nach der allogenen Transplantation haben nicht ganz selten gewisse Dauersymptome, zumindest über Monate und Jahre, die einem das Leben schon so ein bisschen vergrätzen können. Auch das muss bei der Abwägung, welche Therapie man denn nun nimmt, mit berücksichtigt werden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Holtkamp, war das jetzt ausreichend beantwortet, oder brauchen Sie noch eine konkrete Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Nein, das war jetzt ausreichend beantwortet. Nur gleich noch die Frage: Hatte das in diesen Real-World-Daten vielleicht auch irgendetwas mit der Pandemie zu tun? Also, sind sie zum Beispiel auch an Covid-19 gestorben?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht kann *ein* Kliniker sich dazu äußern. – Herr Bethge.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Mir ist nicht bekannt, dass es da eine signifikante Zahl an Todesfällen im Zusammenhang mit Corona oder Covid-Infektionen gab.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ganz kurz dazu noch Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten im November letzten Jahres mal bei den verschiedenen Kliniken der Hämatologie/Onkologie eine Umfrage nach Covid-19-Patienten gemacht, die trotz Auffrischimpfung erkrankt waren. Da sind ein paar CAR-T-Zell-Behandelte nominiert worden, aber kein Todesfall.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Gut, vielen Dank. Ich glaube, das war die konkrete Beantwortung.

So, wir haben jetzt noch eine Viertelstunde, um unsere brennenden Fragen zu beantworten. – Herr Lorenz aus der Fachberatung Medizin.

Herr Lorenz: Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Bei der Real-World-Evidenz ist häufig schwierig, dass nicht alle Patienten eingehen, sondern nur diejenigen, die infundiert wurden. Unsere Frage jetzt: Wie schätzen Sie den Anteil der Patienten ein, die eine Leukapherese und/oder eine konditionierende Chemotherapie erhalten, also für die auch das CAR-T-Zell-Produkt hergestellt wird, die dieses am Ende aber gar nicht erhalten können, zum Beispiel wegen eines Progresses oder Ähnlichem? Wie hoch ist der Anteil dieser Patienten?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Hat da jemand einen Überblick? Wie viele schaffen es nicht bis zur Infusion? – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Da gibt es ja in der Tat bisher mit den Instrumenten, die wir haben, kein gutes Monitoring dieser Intent-to-CAR-T-Zell-Patienten. Wir wissen jetzt aus den randomisierten Studien: Das waren immer so ungefähr 20 Prozent, die gescreent wurden und am Ende dann – – Aber das ist natürlich eine andere Situation der Studien. Wenn ich unsere Fälle durchgucke – man kriegt natürlich auch hier ein bisschen besseres Gefühl; auch hier gibt es eine Lernkurve –, sind es aber immer noch etwa 10 bis 20 Prozent der Patienten, für die wir eine Leukapherese machen, die es dann aber doch nicht schaffen, in der Regel, weil die Erkrankung dann doch zu schnell wegläuft.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Glaß, wie sieht es bei Ihnen aus?

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Von den Zahlen her kann ich ungefähr das bestätigen, was Peter Dreger gesagt hat. Man ist ja sozusagen im zweistufigen Verlust von Patienten: Der erste Zeitraum reicht vom Screening bis zur Apherese, in dessen Verlauf man dann möglicherweise in der Vorbereitungszeit erkennt, dass es gar nicht bis zur Apherese geht, und dann folgt der Zeitraum von der Apherese bis zur Infusion.

Zum letzten Step müssten eigentlich die besten Daten bei der Firma verfügbar sein. Gilead hat ja detaillierte Informationen darüber, wie viel Produkte produziert worden sind und wie viel Produkte infundiert worden sind. Also, ich glaube, die Firma könnte uns das eigentlich, wenn sie wollte, mit Maß und Zahl ganz genau sagen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Finsch, wollen Sie, wenn Sie dazu Zahlen haben, vielleicht in Ihrem Abschlussstatement dazu etwas sagen? – Aber machen wir weiter mit den Fragen. – Herr Lorenz, noch eine Frage seitens der Fachberatung?

Herr Lorenz: Ja, wir hätten schon noch welche, und zwar indirekten Vergleich.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): An die Firma geht das, oder?

Herr Lorenz: Das geht jetzt eher an den pU, genau. Im Stellungnahmeverfahren wurde noch einmal auf das Propensity Score Matching hingewiesen, das auch schon im ersten Verfahren eingereicht wurde. Diese Propensity-Score-Matching-Analyse bezieht sich auf einen Datenschnitt vom 11. August 2017. Unsere Frage wäre jetzt, warum gar keine Analysen für den späteren Datenschnitt, also 2018 oder 2021, nachgereicht wurden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Richter, können Sie etwas dazu sagen?

Frau Richter (Gilead): Ja, das ist richtig. Wir haben das Propensity Score Matching mit der Stellungnahme nachgereicht. Wir haben hier den Fall, dass es sich um einen zugeschnittenen Datensatz handelt, sodass wir nach wie vor den indirekten Vergleich, der im Dossier dargestellt wird, als den validen Vergleich sehen. Demnach liegt uns das Propensity Score Matching für die 24-Monats-Daten nicht vor, und für 60-Monats-Daten laufen wir in das gleiche

Problem hinein, das wir auch in dem indirekten Vergleich haben, der im Dossier dargestellt wurde, und zwar, dass in der SCHOLAR nach den 24-Monats-Daten keine systematische Datenerhebung mehr gemacht wurde, sodass dieser Vergleich als nicht so valide anzusehen ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Herr Lorenz, noch eine Frage?

Herr Lorenz: Ja, eine letzte, vielleicht auch noch mal an den pU. Sie bezieht sich jetzt auf das EMBT-Register. Die Kliniker haben jetzt häufig hervorgehoben, dass die Real-World-Evidenz so wichtig ist, und hierzu die Nachfrage: Es gab 1.173 Patienten, die eingegangen sind. Davon wiesen 782 ein unvollständiges Formular auf. Das heißt, ein Großteil der Patientinnen und Patienten gingen am Ende gar nicht mit in die Analyse ein.

Da wäre meine Frage: Was bedeutet dieses unvollständige Formular? Haben also diese Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Infusion erhalten oder nicht? Warum gingen die nicht mit ein? Wissen Sie das? Haben Sie schon mehr Daten? Liegen Ihnen mittlerweile vielleicht sogar die Daten vom EMBT-Register vor, die dazu genauere Auskünfte geben? Soweit ich das weiß, haben Sie die individuellen Patientendaten gar nicht vorliegen; dieser Statusreport wurde ja vom EMBT-Register selbst veröffentlicht.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Finzsch, bitte. War das eine Meldung? – Sie sind dran.

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Genau, das war eine kurze Meldung. – Wir befinden uns zurzeit in intensiven Diskussionen hinsichtlich der Datenqualität und darüber, was dort bei deutschen Patienten behandelt wird bzw. was wir dann eben auch in den EBMT-Berichten sehen, mit dem Register selber.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Also, Sie haben keine konkreteren Informationen?

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Nein, wir haben diesbezüglich keine konkreteren Informationen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das ist natürlich eine super spannende Frage: Was war der Grund für die Unvollständigkeit? – Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Vielleicht kann ich dazu etwas sagen, weil ich in diese Diskussion auf der EBMT-Ebene als Sprecher der Arbeitsgruppe Lymphome eingebunden bin.

Es sind methodische Probleme, die auf EBMT-Seite liegen; das muss man klar sagen. Das liegt nicht in der Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben als EBMT mit der Erfassung der CAR-T-Zell-Therapien Probleme; das muss man sagen. Das liegt an Datenbankproblemen, die wir haben; das liegt an Konzepten bei der Erfassung dieser Dinge.

Wir bemühen uns im Moment intensiv darum, das abzustellen. Von den dort erfassten Patienten wissen wir – das ist sicher –, dass sie alle CAR-T-Zell-Infusionen erhalten haben; das ist klar. Aber die Datenpunkte sind jenseits der Überlebensdaten eben dünn. Das liegt am Under-Reporting jeweils durch die Zentren. Das ist für uns eine sehr große Umstellung als EBMT, da wir von dem Niveau als retrospektives Register mit sehr wenig Pharmakovigilanzelementen jetzt auf eine Datenqualität umstellen, die sich immer mehr dem Niveau von klinischen Studien annähert.

Dieser Prozess ist nicht abgeschlossen; er war auch für die EBMT sehr schmerzhaft. Ich bin verhältnismäßig optimistisch, dass sich daran im nächsten Jahr dramatisch etwas zum Positiven ändern wird. Aber mein gegenwärtiger Standpunkt ist: Wir wissen von den Patienten, ehrlich gesagt, nicht viel mehr als Folgendes: Sie haben CAR-T-Zellen bekommen, und sie leben, oder sie leben nicht. Das ist so die bittere Wahrheit, und das liegt im Wesentlichen an uns, EBMT.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wunderbar. Aber das stimmt uns doch hoffnungsfroh. – Herr Bethge, noch eine letzte Sache dazu, und dann würde ich weitergehen in der Rednerliste.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Zu dem Punkt Under-Reporting vielleicht noch eine kurze Ergänzung: Da muss man sich auch nicht wundern. Die Zentren sind alleingelassen mit ihrer Dokumentation. Wir haben weder Personal noch Mittel, eine Pharmakovigilanz- und eine Registerdokumentation nach klinischen Studienstandards durchzuführen. Ich meine, das war bei unseren Registerdaten auch so. Aus dem Register kamen da knapp 160 Patienten, glaube ich, und durch direkte Nachfrage in den einzelnen Zentren kam dann die andere Hälfte sozusagen dazu. Das hat man dann mühsam nachdokumentiert und auch gesammelt und es jetzt auch wieder ins Register eingepflegt. Aber man muss schlichtweg sagen: Solange es nicht in die Vergütung der Zentren einfließt, dass man diese Dokumentation vollständig hat, kann man auch nicht erwarten, dass das passiert.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich höre gerade, dass wir alle daran arbeiten, die Datenqualität zu erhöhen. – Ich sehe gerade noch: Herr Glaß, ist das noch eine vererbte Hand, oder ist die frisch?

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Nein, sie ist frisch. – Nur noch ein ganz kurzer Nachtrag: Das, was Wolfgang Bethge sagte, kann ich nur absolut unterstreichen. Eine Kombination daraus, erstens diese Dokumentation verpflichtend zu machen und zweitens dann aber zwingend auch eine ausreichende Finanzierung bereitzustellen, würde dieses Problem beseitigen, und, ehrlich gesagt, auch nichts anderes als das.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Vielen Dank. – Bleiben wir wieder bei Axi-Cel. Frau Ludwig, Sie hatten noch eine Frage, und Herr Jantschak hat noch eine Frage. Dann müssten wir langsam zum Ende kommen. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Ludwig: Ich habe noch eine Frage, die am Anfang schon einmal angeklungen war, und zwar ging es um die Übertragbarkeit der Daten aus der ZUMA-Studie auf Deutschland, weil diese ja hauptsächlich, glaube ich, in den USA und in Israel durchgeführt wurde. Da wurde auch in der schriftlichen Stellungnahme der Kliniker darauf hingewiesen, dass die Zeiträume zwischen Leukapherese und Verabreichungen des Präparats deutlich unterschiedlich seien, nämlich zum einen 17 Tage in der Studie, während der Zeitraum bei uns in Deutschland im Versorgungskontext deutlich länger sei. Heißt das, dass in Deutschland dann Axi-Cel andere Daten zeigt, also schlechtere oder zumindest andere?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Kann sich jemand zum Unterschied der Versorgungskontexte äußern? – Herr Professor Dreger und dann Herr Professor Bethge.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Jetzt, es sind andere Daten. Die deutschen Daten sind ja ein bisschen schlechter, zumindest für die jüngeren Patienten. Das würde ich aber jetzt an diesem Herstellungsintervall festmachen, das in der Tat bei der ZUMA-1-Studie ausnehmend kurz war – ich glaube, auch in den USA wird das so in der Real World nicht unbedingt erreicht – und bei uns eben dann doch bedeutend länger ist. Das wird aber dann nur eine kleinere Rolle spielen. Aber es macht natürlich schon einen Unterschied aus, ob der Patient zwei Wochen oder vier Wochen warten muss. Dass die Daten bei uns schlechter waren, würde ich jetzt aber nicht alleine darauf schieben wollen, sondern das hat sicherlich auch etwas mit Patientenselektion zu tun. – Wolfgang, du wirst es ergänzen wollen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gerne. – Herr Bethge.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Aber es ist natürlich tatsächlich so: Selbst wenn man die Real-World-Daten der verschiedenen Länder nebeneinanderhält, braucht Deutschland mit am längsten sozusagen von der Entscheidung, CAR-T-Zellen zu geben, bis zur tatsächlichen Injektion für alle Präparate und alle Konstrukte. Das hat natürlich mit der mühsamen Versorgungsqualität in Deutschland zu tun, mit Kostenübernahmeanträgen und Prüfungen, mit der Genehmigung der Therapie vorab durch den Medizinischen Dienst und der Organisation, am Anfang auch der Slots, dass dann eben auch verfügbare CAR-T-Zell-Slots vorhanden sind. Das hat sich jetzt alles etwas gebessert, aber es bleibt weiterhin in unserer Erfahrung ein sehr

mühsamer Weg, bis sozusagen die Freigabe eines Patienten, CAR-T-Zellen zu bekommen, erfolgt ist. Das wird in diesen Studien oft gar nicht erfasst, weil letztlich die Apherese-Termine erst gemacht werden, wenn eine Kostenübernahme da ist.

Ich glaube schon, dass wir da auch hausgemachte Probleme in Deutschland haben, die aber nichts mit der Güte des Konstruktes zu tun haben, sondern mit der Organisation der Freigabe dieser teuren Therapie.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich habe eigentlich gehofft, dass diese Freigabe nicht mehr unbedingt da ist. Aber das ist, glaube ich, ein anderes Thema. – Herr Professor Lenz, bitte, Sie können vielleicht noch etwas zu diesem Versorgungskontext sagen.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Vielleicht ganz kurz. Erstens sehe ich, dass sich das aber doch in letzter Zeit signifikant verbessert hat. Die Zeit zwischen dem Erhalt eines Slots und Apherese des Produkts ist deutlich besser geworden. Zweitens ist das ganz häufig in der Realität gar nicht das Entscheidende, weil 85 Prozent unserer Patienten in dieser Situation eine Bridging-Therapie brauchen. Das heißt, sie müssen ja zuerst einmal in eine kontrollierte Situation kommen. Dass ein Patient tatsächlich dadurch, dass das Produkt nicht ausreichend schnell da ist, eine signifikante Einschränkung hinsichtlich seiner Prognose hätte, das stellt in aller Regel nicht die klinische Realität dar.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, vielen Dank für Ihre Äußerung, um das noch einmal in den Kontext zu setzen. – Frau Ludwig, war das die Beantwortung Ihrer Frage? – Ja, ich sehe, Sie nicken. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich hätte tatsächlich dazu auch noch mal eine Rückfrage an die Kliniker. Wir haben jetzt dieses 60-Monats-Update aus der ZUMA-Studie versus die SCHOLAR-Studie vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt bekommen. Da zeigt sich diese Überlebensrate von 40 Prozent unter CAR-T versus ungefähr 10 Prozent in den SCHOLAR-Daten. Dazu ist nun noch meine Frage, ob sich das in der Versorgungsrealität jetzt widerspiegelt oder nicht. Ich hatte Herrn Dreger jetzt so verstanden, dass in der Praxis doch mit deutlich niedrigeren Überlebensraten zu rechnen ist. Wie schätzen Sie dieses Ergebnis dieser 60-Monats-Analyse ein?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Bethge hat sich gleich gemeldet; dann Herr Dreger und anschließend Herr Glaß.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Es ist tatsächlich so. Die SCHOLAR-Daten sind ja im Prinzip das, was vor CAR-T war. Das ist eben genau der Punkt: Die Prognose dieser Patientenpopulation ist so desolat, dass die CAR-T-Zell-Therapie ein signifikanter Zugewinn im therapeutischen Armamentarium darstellt. Selbst wenn das jetzt in Real World 30 Prozent oder knapp 40 Prozent Langzeitüberleber wären und es in den Studien noch mal so etwa 10 Prozent besser herauskommt, ist es immer noch für den einzelnen Patienten natürlich eine erstmalige Chance einer auch kurativen Therapie, während es vorher mit unter 10 Prozent eben ausweglos war. Ich glaube, so würde ich es einsortieren. Das sind ja genau die Patienten, die uns vorher alle weggestorben sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das kann ich nur so bestätigen. Letztlich ist es ja so, dass die Real-World-Daten aufgrund der Selektionsmechanismen, die da in der Regel zur Anwendung kommen, immer schlechter sind als Studiendaten. Bei den CAR-T-Zellen ist dieses Delta zwischen Real World und Studien ja erstaunlich gering. Das ist in Deutschland vielleicht ein bisschen größer als zum Beispiel in der großen amerikanischen Real-World-Analyse mit 1.500 Patienten, wo das ungefähr genauso ausgeht wie bei ZUMA-1, natürlich nicht nach fünf Jahren. Aber ich sagte ja schon, dass die Entscheidung letztlich bei dieser Entität – beim folliculären Lymphom ist es sicher anders – spätestens nach zwei Jahren gefallen ist, sodass ein fünfjähriges Follow-up so viel an Zusatzinformation da eigentlich gar nicht bringt.

Auf der anderen Seite sehen wir gerade bei der Patientenpopulation, die wir für die CAR-T-Zellen auswählen oder die wir für dafür geeignet halten, dass die Patienten, die es nicht schaffen – das ist natürlich dann auch eine Selektion, aus welchen Gründen auch immer –, dann eben alle nach kurzer Zeit verstorben sind. Insofern mag das auch ein kleines Puzzlestück sein, sicher nicht ganz so überzeugend. Aber ich denke, die SCHOLAR-1-Daten mit 10 Prozent nach fünf Jahren sind ziemlich realistisch.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Mit einer kleinen Einschränkung, gerade schon gesagt: SCHOLAR-1 spiegelt die Therapiewirklichkeit vor CAR-T-Zellen wider. Wir hatten vorhin erwähnt, dass es inzwischen einige doch relevante Neuzulassungen gibt, Polatuzumab, Tafasitamab demnächst, und jetzt schon beginnend bispezifische Antikörper; das ist natürlich dynamisch zu sehen. Ich würde zwar der Tendenz zustimmen, dass das noch eine relevante Aussage macht, aber SCHOLAR-1 braucht eigentlich ein Update unter Berücksichtigung der jetzt zur Verfügung stehenden anderen Therapiemöglichkeiten, die da ja überhaupt nicht eingeschlossen sind. Da wird der Unterschied immer noch – das ist meine Überzeugung, aber das ist nichts mehr als ein Bauchgefühl eines Wissenschaftlers – messbar sein, aber er wird mit Sicherheit auch etwas kleiner sein.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke für diese Einschränkung. – Herr Jantschak, letzte Frage. Gibt es noch eine?

Herr Dr. Jantschak: Noch eine. Okay, wenn ich noch eine Frage stellen darf, dann vielen Dank. – Auch noch eine kurze Rückfrage an die Kliniker: Was passiert mit denjenigen Patienten, die diese Leukapherese bekommen haben, aber das CAR-T-Zell-Produkt nicht infundiert bekommen, wie werden sie behandelt?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Oh, das ging ganz schnell. – Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Das sind in der Regel Patienten, die eben nicht auf die Bridging-Therapie ansprechen und Progress zeigen. Sehr häufig ist dann der Versuch, diese Patienten doch noch in eine Remission zu kriegen, was dann eben in der Regel nicht klappt. Also, wir geben das Ziel einer CAR-T-Zell-Behandlung durch verschiedene Bridging-Therapien auch nicht auf. Aber diejenigen, die es am Ende nicht bekommen, sind dann die Patienten, die in der Regel am Lymphomprogress versterben oder unter einer Bridging-Therapie klinisch so leiden, dass sie sich dann eben nicht mehr qualifizieren; das wäre noch eine seltenere Alternative.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ganz kurz ergänzend: Diejenigen, die es auch nicht kriegen, sind halt die, die in diesem Intervall an infektiologischen oder anderen Komplikationen bei den verzweifelten Bemühungen, sie stabil zu halten, versterben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): So, ich schaue jetzt gerade noch einmal in die Runde. Gibt es noch eine wirklich sehr brennende Frage, die wir hier unbedingt beantworten müssen? Ich schaue jetzt Herrn Lorenz noch einmal an. – Er schüttelt den Kopf. Frau Ludwig? – Ist okay. – Wunderbar.

Dann bitte ich den pharmazeutischen Unternehmer: Herr Finzsch, machen Sie noch mal das Abschlussstatement, bevor wir alle auseinanderströmen.

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Vielen Dank für die gute Diskussion und für die zahlreichen Fragen. Ich denke, dass die Anhörung gezeigt hat, dass wir uns mit einem Indikationsgebiet befassen, in dem für die Menschen mit Axi-Cel ein signifikanter Zugewinn zur Verfügung steht. Hier wurde ebenfalls das kurative Ziel bei geringstmöglicher Toxizität genannt. Ich denke, dass wir nun besser verstehen, welcher Stellenwert Axi-Cel im deutschen Versorgungskontext zukommt und dass es insgesamt in der deutschen Behandlungslandschaft angekommen ist.

Aus der Diskussion wird deutlich, dass wir gerade hinsichtlich der Eignung der Patienten für die Therapie mit Axi-Cel auf immer umfassendere Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag zurückgreifen können. Wir haben uns auch sehr intensiv mit den deutschen Real-World-Daten beschäftigt. Auch hier wurde die Bedeutung für die Nutzenbewertung hervorgehoben. Uns zeigt sich, dass daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen für Axi-Cel durchaus gerechtfertigt ist.

Die offenen Fragen hinsichtlich des Anteils der apherisierten Patienten, die nicht reinfundiert werden, nehmen wir gerne mit und würden die Antworten darauf dem G-BA anschließend zur Verfügung stellen. – Vielen herzlichen Dank für Ihre Zeit und die gute Diskussion.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ja, der Dank liegt ganz auf unserer Seite. Ganz herzlichen Dank auch an alle Kliniker, die nicht müde werden, sich hier zu beteiligen und auch immer wieder neu die gleichen Fragen zu beantworten. Das ist für uns sehr wichtig. Wir werden das alles bei den nächsten Diskussionen wägen und hoffen, Sie bald bei der einen oder anderen Diskussion wiederzusehen.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag und eine gute Woche. Bis dann!

Schluss der Anhörung: 11:06 Uhr