

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (DLBCL)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 29. Januar 2019  
von 10:00 Uhr bis 11:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Schill

Herr Dr. Voss

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

Frau Dr. Sager

Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau MacDonald

Frau Dr. Wunderle

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

Herr Dr. Eißmann

Herr Stolskij

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

Frau Leisten

Herr Dr. Tomczkowski

Angemeldeter Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

Frau Dr. Reim

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

Herr Dr. Overstijns

Frau Dr. Preußner

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

Frau Dr. Schmidt

Frau Schwarz

Herr Dr. Schwenke

Frau Dr. Skorupa

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

Herr Dr. Dünzinger

Herr Ladinek

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

Frau Glaser

Frau Tober

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

Herr Anton

Herr Dr. Reinhard

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

Herr Prof. Dr. Dreger

Herr Prof. Dr. Kröger

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

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

Angemeldete Teilnehmer der **German Lymphoma Alliance (GLA)**:

Herr Prof. Glaß

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner



Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stimmabgabeverfahren Kymriah, erstes Car-T-Zellprodukt. Deshalb gibt es eben einen relativ großen Andrang und großes Interesse auch von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen und Fachgesellschaften.

Wir haben heute die mündliche Anhörung. Basis der mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. Dezember 2018, die Sie kennen. Wir haben Stimmabgaben dazu zum einen von Novartis Pharma als pharmazeutischen Unternehmer, zum anderen eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation und der German Lymphoma Alliance, GLA. Außerdem haben wir Stimmabgaben von MSD Sharp & Dohme, von Roche Pharma, von Servier, von Bluebird Bio Germany, von Gilead Sciences, von Celgene, von Miltenyi Biotec GmbH, von Janssen-Cilag, von Medac, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen. Das wird jetzt ein bisschen länger dauern, weil ja auch sehr viele da sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Schmidt, Frau Schwarz, Herr Dr. Schwenke und Frau Dr. Skorupa da sein – jawohl –, für Roche Herr Dr. Dünzinger und Herr Ladinek – ja –, für Servier Frau Glaser und Frau Tober – ja –, für Medac Herr Dr. Erdmann und Frau Dr. Reim – ja –, für Bluebird Frau Dr. Sager und Frau Dr. Rancea – ja –, dann Herr Dr. Eißmann sowie Herr Stolskij für Gilead – ja –, Frau Dr. Wunderle für Celgene, dann Herr Dr. Overstijns und Frau Dr. Preußner von Miltenyi Biotec – jawohl –, dann Herr Anton und Frau Dr. Reinhard für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie – ja –, Herr Professor Wörmann sowie Herr Professor Borchmann für die DGHO – ja –, Herr Professor Dreger für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation – ja – sowie Herr Professor Kröger – er ist noch nicht da, er fehlt noch; gut –, dann Herr Professor Glaß für die German Lymphoma Alliance – ja – und Frau Leisten für Janssen-Cilag

(Herr Dr. Tomeczkowski: Sie kommt gleich!)

– Sie kommt gleich; gut. Aber dafür ist Herr Dr. Tomeczkowski da; er hat nämlich gerade gerufen, sie komme gleich. Schließlich sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa da sowie Frau Dr. Reim für Medac. – Lungert jetzt noch irgendjemand hinten herum, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir die vorläufige Anwesenheit festgestellt und können in die Anhörung einsteigen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer einleitend das Wort. Ich will nur sofort adressieren, was für uns oder insbesondere für mich besonders relevante Fragestellungen sind. Von den Klinikern würde mich interessieren, wie derzeit der Umgang mit den Car-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen, beispielsweise Zytokinfreisetzungssyndrom und neurologische Nebenwirkungen, im klinischen Versorgungsalltag gehandelt wird. Das ist ja eine ganz wichtige Frage, weil wir auch im GSAV da entsprechende Ermächtigungen bekommen, um das eben durch entsprechende Richtlinie abstrakt-generell zu regeln.

Ferner würde mich interessieren, selbstverständlich bezogen auf den Wirkstoff, welcher Stellenwert Kymriah im Therapiealgorithmus der hier zur Diskussion stehenden Indikation zugeordnet wird. Wie

schätzen Sie das mögliche kurative Potenzial von Kymriah vor dem Hintergrund der eigentlich generell vorliegenden palliativen Therapiesituation ein?

Vom pU würde mich interessieren – das ist jetzt vielleicht auch schon in die Einleitung adressiert –, warum in Ihrem eingereichten Dossier nur die Daten der infundierten Patienten der JULIET-Studie berücksichtigt wurden und nicht alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, obwohl die Relevanz der ITT-Population bereits im Rahmen der EMA-Bewertung ausführlichst diskutiert worden ist.

Dann würde mich interessieren, ob bereits Abstimmungen mit der EMA bezüglich der beauftragten Registerstudien stattgefunden haben, ferner die Antworten auf folgende Fragen: Welche Qualifikationsmaßnahmen müssen die Zentren für die Anwendung der Car-T-Zellen erfüllen? Wie viele Zentren befinden sich derzeit im Qualifizierungsprozess? Das haben Sie ja dankenswerterweise angestoßen, weil Sie davon ausgehen, dass das nichts für die Anwendung in der breiten Praxis ist, nach dem Motto: Probieren wir es einfach mal! Vielleicht können Sie das in Ihrem Einleitungsstatement schon adressieren. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön. Dann hören wir Frau Schmidt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zur Einleitung möchte ich gerne drei Punkte adressieren und auch die von Ihnen, Herr Professor Hecken, angesprochene Fragestellung einbinden. Mir sind drei Dinge wichtig. Zum Ersten: Wie ist die Wirkweise von Kymriah? Zum Zweiten: Welche Patienten werden behandelt? Und zum Dritten: Wie ist die Wirkung von Kymriah bei diesen Patienten? Zuerst ganz kurz zur Vorstellung des Teams, das mich heute begleitet. Das ist zum einen Frau Schwarz, die das Dossier betreut hat, zum anderen sind es Herr Dr. Schwenke für statistische Fragestellungen und Frau Dr. Skorupa für die medizinische Fragestellung.

Jetzt zu den drei Punkten. Was ist Kymriah? Kymriah ist ein erster Vertreter der sogenannten Car-T-Zelltherapie. Das ist ein völlig neuartiger, innovativer Therapieansatz. Diese Car-T-Zellen werden patientenindividuell hergestellt. Was bedeutet das genau? Dem Patienten wird Blut entnommen. Aus dem Blut werden die Abwehrzellen, die Immunzellen, aufgereinigt und im Labor so ausgerüstet, dass diese Zellen, wenn sie dem Patienten wieder zurückgegeben werden, ganz zielgerichtet den Tumor erkennen und zerstören können. Das heißt, der Patient, das Immunsystem des Patienten, wird in die Lage versetzt, den Tumor zielgerichtet zu bekämpfen.

Um welche Patienten handelt es sich? Wir haben jetzt das Indikationsgebiet des diffus großzelligen B-Zelllymphoms. Wir haben hierbei eine Zulassung für Patienten, die bereits zwei Behandlungstherapien erfolglos durchlaufen haben. Das heißt, diese Patienten sind in einer rein palliativen Therapiesituation. Ihr Überleben beträgt wenige Monate, und der Bedarf nach einer Therapie ist lebensnotwendig.

Wie ist die Wirkung bei diesen Patienten? Wir haben zur Zulassung, dem Therapiekontext geschuldet, eine einarmige Studie vorliegen. Es ist eine internationale Studie, in der auch Patienten aus Deutschland eingebunden wurden, und die Zweijahresdaten zeigen, dass nach zwei Jahren noch 40 Prozent der Patienten am Leben sind. Die Überlebenskurve bildet ein stabiles Plateau, was wir von kurativen Therapien kennen.

Der EMA wurde ein historischer Vergleich vorgelegt. Auch dem Dossier wurde dieser historische Vergleich beigelegt, wobei für uns in Bezug auf das Dossier speziell wichtig war, dass wir wirklich alle Studien im Anwendungsgebiet von Kymriah erfasst haben. Somit haben wir zusätzlich 4 000 Studien gescreent. Schaut man sich nun den Vergleich von Kymriah mit diesen historischen Kontrollen an, so ist die Überlebenszeit um das Doppelte verlängert, und die Anzahl derjenigen Patienten, die eine langanhaltende komplette Remission haben, ist fünfmal so hoch in den Studien. Wir haben alle Daten

vorgelegt, und wir haben auch die Daten zu Enrolled Patients und zu Infused Patients vorgelegt, weil ich denke, beide Patientenpopulationen haben ihren Stellenwert, die Enrolled Patients dafür, das Gesamttherapiekonzept zu beurteilen, und die infundierten Patienten, um auf die Wirksamkeit zu schauen. Egal, welche Analysen man durchführt, man sieht immer wieder: Diese Überlebenskurve bildet ein stabiles Plateau, was wir von kurativen Therapien kennen.

Die Nebenwirkungen – ich denke, darauf werden wir später noch im Detail eingehen – sind in der Regel von kurzer Dauer. Sie sind von erfahrenen Ärzten mit vertrautem und bekanntem Vorgehen behandelbar und bilden sich zurück.

Zusammengefasst zeigt sich, dass Kymriah bei den rezidierten refraktären DLBCL – ich kürze es jetzt einmal so ab, bevor ich weiter darüber stolpere – zu einer sprunghaften Verbesserung für die Patienten führt. Die Daten zur Ansprechrate und zum Gesamtüberleben sind robust. Es kommt zu einer Stabilisierung der Überlebenskurve, wie wir sie von heilenden Therapien kennen, und es zeigt sich eine erhebliche Lebensverlängerung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Dann wiederhole ich einfach die Frage, die ich eingangs schon gestellt hatte. Ich vermute, dass Herr Schwenke sie beantworten wird: Warum sind die Daten der infundierten Patienten der JULIET-Studie, die im eingereichten Dossier nicht zu finden sind, obwohl hier eine Relevanz dieser ITT-Population bereits im Rahmen der EMA-Studie signalisiert wurde, jetzt in den Unterlagen nicht zu finden? Können Sie dazu zwei, drei Takte sagen?

**Herr Dr. Schwenke (Novartis):** Letztendlich muss man erst einmal sehen: Wir schauen uns hier tod- kranke Patienten an. Es gibt in der Tat auf der einen Seite die infundierten Patienten, das heißt die behandelten Patienten, die man in einarmigen Studie üblicherweise anschaut, und auf der anderen Seite die All Enrolled, das heißt die ITT-Population, wenn man sie so nennen will. Das Spezielle in dieser Therapiesituation ist, dass zwischen dem Einschluss der Patienten in die Studie und der Infusion ein gewisser Zeitraum besteht. Diesen Zeitraum hat man natürlich in jeder Studie; allerdings beträgt er üblicherweise nur wenige Tage, während es hier eben eine längere Zeit ist, weil die maßgeschneiderte Therapie ja zunächst einmal produziert werden muss.

Es ist so, dass für die genaue Selektion der Patienten für die Therapie wichtig ist, dass bei der All-Enrolled-Population die Antwort auf die Frage herauskommt, welche Wirksamkeit die All-Enrolled-Population zeigt, um einfach zu sehen, was mindestens an Überleben da sein muss, damit die Patienten von der Therapie noch profitieren. In der Studie war es so, dass wir ein Einschlusskriterium hatten, dass die Patienten eine Überlebenszeit von mindestens zwölf Wochen haben mussten. Natürlich kann man den Patienten nicht ansehen, wann sie sterben.

Bei dem Full Analysis Set, also den behandelten Patienten, geht es darum, den wirklichen Behandlungseffekt der Therapie zu zeigen. Deswegen haben wir im Vordergrund das Full Analysis Set und auch hier alle historischen Vergleiche dargestellt und jetzt in der Stellungnahme eben aufgrund des Hinweises des G-BA-Reports auch die All-Enrolled-Population dargestellt. Was man insgesamt sieht, ist der Fakt, dass sich in beiden Populationen dieses Plateau entwickelt. Das heißt, in beiden Populationen sieht man die Patienten, die Langzeitüberleben zeigen, die eben diese Perspektive auf Heilung haben, nur parallel verschoben um die Patienten, die eben nicht infundiert wurden.

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

**Frau Meidtner:** Ich hätte gleich auch eine Frage zur ITT-Auswertung zum Gesamtüberleben. Mir ist hier unklar, wie das Überleben bei Patienten, die vor Infusion aus der Studie ausgeschieden sind,

nachbeobachtet wurde. Weiterhin liegen für die ITT-Auswertung keine Angaben zum Zensierungsgrund vor. Können Sie dazu zusätzliche Angaben machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wieder Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Novartis):** Von denjenigen Patienten, die nicht infundiert wurden – das waren ja eine Handvoll Patienten; das haben wir ja auch in der Stellungnahme genau aufgeführt –, sind einige Patienten verstorben, die dann natürlich nicht weiterverfolgt wurden. Diejenigen Patienten, die nicht infundiert wurden, wurden dann zu einem frühen Zeitpunkt zensiert, weil sie dann aus der Studie herausgegangen sind, weil sie eben nicht infundiert werden konnten, das heißt auch nicht langzeitnachebeobachtet. – Beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Meidtner:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Das war es dann?

**Frau Meidtner:** Darf ich dann gleich eine zweite Frage stellen?

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

**Frau Meidtner:** Sie sind gerade auf den historischen Vergleich auch mit der CORAL-Studie eingegangen. Hierzu habe ich ebenfalls eine Frage, und zwar folgende: In der Stellungnahme, in der Abbildung, die Sie auch erwähnt haben, stellen Sie für das Gesamtüberleben einen historischen Vergleich der JULIET-Studie mit der CORAL-Studie ab dem Zeitpunkt des Auftretens des letzten Rezidivs dar. In die JULIET-Studie wurden die Patienten allerdings nicht zum Zeitpunkt der Feststellung des letzten Rezidivs, sondern erst später eingeschlossen. Daraus ergibt sich für die Studienteilnehmer der JULIET-Studie im Vergleich zu denen der CORAL-Studie ein Zeitraum zwischen Auftreten des letzten Rezidivs und dem Einschluss in die Studie, in dem sie praktisch unsterblich waren, weil die Studienteilnehmer diesen Zeitraum überlebt haben mussten, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Wie schätzen Sie die Validität des Vergleichs, insbesondere unter Berücksichtigung des Immortal Time Bias ein, und wie lang war der Zeitraum zwischen Auftreten des letzten Rezidivs und Einschluss in die Studie?

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

**Herr Dr. Schwenke (Novartis):** In der Tat ist es so, dass wir für die CORAL-Studie nur die Daten ab dem letzten Rezidiv haben. Wir haben dann in dem historischen Vergleich eben genau diese Darstellung gewählt, das heißt ab dem letzten Rezidiv, und dieses Datum wurde in der JULIET-Studie ja auch erhoben. Das heißt, wir wissen, wann das Datum des letzten Rezidivs war, und konnten so beide Studien gegenüberstellen.

Wir haben verschiedenste Konstellationen für den historischen Vergleich; wir haben verschiedene Populationen. Sie haben ja auch gesehen, wir haben die SCHOLAR-Studie, wir haben die Eyre-Studie, wir haben eben die CORAL-Studie in zwei Ausprägungen. Historische Vergleiche haben ganz prinzipiell ein Problem, dass die Populationen nicht identisch sind. Das heißt, man muss immer mit irgendwelchen Limitationen umgehen. Hier ist der Vorteil, dass wir so viele verschiedene historische Vergleiche rechnen und damit zeigen konnten: Alle diese Patienten, die in den historischen Vergleich eingeflossen sind, sind Patienten aus dem Anwendungsgebiet.



Egal welchen Vergleich man sich anschaut, egal in welcher Konstellation man sich das anschaut: Es zeigt sich erstens immer das Plateau für die JULIET-Studie. Dieses Plateau zeigt sich in den Kontrollen nicht, und wir haben immer diesen sehr großen Überlebenseffekt, und das ist sehr robust.

Vielleicht dazu noch Folgendes: Bei der EMA wurde ja auch ein Matching-adjusted indirect Comparison eingereicht, das heißt eine Adjustierung für gewisse Baseline-Faktoren vorgenommen. Auch hier sieht man durch die Bank immer konsistente Ergebnisse. In der Tat ist es so, dass bei dieser Adjustierung bessere Ergebnisse herauskommen, was im Umkehrschluss heißt, dass die JULIET-Population eher schlechter dran war als in den anderen Studien. Das heißt, wenn man alles zusammenführt und sich das Gesamtbild anschaut, sieht man eben diesen Vorteil konsistent und robust.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Meidtner? – Dann würde ich den pU noch einmal fragen, wie es mit den EMA-Auflagen aussieht, einfach nur, damit wir es auch mit Blick auf mögliche Befristungen zu Protokoll nehmen können: Hat es bereits Abstimmungen, bezogen auf die beauftragten Registerstudien, gegeben, und wie sieht es mit den Zentren und den Qualifikationsmaßnahmen aus? Damit haben wir die beiden Fragen abgehakt. Anschließend würde ich in Richtung der Praktiker nach dem Stellenwert der Therapie und Nebenwirkungen überschwenken wollen. – Wer macht das?

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Zunächst ein paar Worte zu dem Register: Das Register soll gemäß der EMA-Auflage mit dem Wunschpartner, der EBMT, durchgeführt werden. Wir sind hierzu in fortgeschrittenen Verhandlungen mit der EBMT und hoffen auf einen baldigen Start, auf jeden Fall noch dieses Jahr.

Die zweite Sache, die Sie ansprachen, war die Zentrenqualifizierung. Hier wurde von der EMA ein umfassender Risikomanagementplan beauftragt, den wir umsetzen. Konkret heißt das, dass wir die Kliniken, die Car-T-Zellen anwenden werden, durch unsere Teams aufwendig schulen. Der Risikomanagementplan konkret umfasst eine Schulung zum Zytokinfreisetzungssyndrom und zu neurologischen Ereignissen. Es gibt einen Patientenleitfaden, es gibt aber auch eine Patientennotfallkarte. Zu guter Letzt – das ist sehr wichtig – gibt es auch einen Leitfaden für die Kliniken, wie mit dem finalen Produkt umgegangen werden soll, wenn es angeliefert wird, um sicherzustellen, dass es den richtigen Patienten erreicht und an der Klinik eben richtig gehandhabt wird. Im Rahmen dieses Prozesses sind wir im Moment gerade aktiv, verschiedene Kliniken in Deutschland zu aktivieren.

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

**Herr Kuhn:** Ich habe dazu eine Nachfrage. Das heißt, so habe ich dem entnommen, die mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten werden momentan noch nicht in das EBMT-Register eingeschlossen?

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Das EBMT-Register ist aktiv. Es gibt eine Möglichkeit zur Dokumentation von Car-T-Zellen, aber noch nicht spezifisch in Abstimmung mit unseren Vorgaben, sprich dem, was wir mit der EMA vereinbart haben.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch mal eine Nachfrage zu den Alternativen, insbesondere vielleicht an Herrn Professor Dreger der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. Mir ist im EPAR aufgefallen, dass es doch bei 7 oder 8 Prozent der Patienten, je nachdem, wie man das rechnet, bei denen es unter der Bridging-Therapie, also indem sie auf die Car-T-Zellen gewartet haben, was ja in den Studien zum Teil sehr lang war, eine komplette Remissi-

on gab. Partielle Remissionen lagen so um 15 Prozent. Wenn ich mir dann anschau, wie die Einschlusskriterien waren, dann waren es ja doch Patienten, die eine gute Organfunktion, einen guten Performance-Status und eine gute Knochenmarksreserve hatten. Da habe ich mich immer gefragt, ob eigentlich die Einschätzung des Arztes, dass all diese Patienten nicht hätten knochenmarkstransplantiert werden können, nach diesen Daten noch richtig ist.

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAGKBT):** Es ist richtig, dass natürlich Selektionskriterien in die Studie eingeflossen sind. Aber das Gleiche gilt halt auch für Patienten, die potenziell transplantierbar wären. Da gibt es ja Einschränkungen auch vonseiten der Organfunktion, von der Komorbidität, vom Alter her, vor allem aber auch von der Spenderverfügbarkeit her. Also, wenn dieses Ereignis auftritt, dass prinzipiell eine Transplantations- oder auch parallel vielleicht eine Car-T-Zellindikation da wäre, muss ja dann zunächst ein Spender gefunden werden. Das ist ein Prozess, der ebenfalls einige Monate in Anspruch nehmen kann. Während dieser Zeit gehen eben bei der Selektion hin zur allogenen Stammzelltransplantation auch Patienten verloren.

Wenn man sich entsprechende Auswertungen anschaut – so furchtbar viele gibt es nicht –, so wurde zum Beispiel im Nachgang der CORAL-Studie geschaut, wie viele Patienten, die dann letztlich nach einer autologen Transplantation rezidierten, und wie viele Patienten, die nicht zur autologen Transplantation kamen, weil sie vorher progredient waren, tatsächlich einer allogenen Transplantation zugeführt werden konnten. Das waren halt letztlich doch nur Prozente jenseits der 20 Prozent nach unten. Der Einfluss der allogenen Stammzelltransplantation auf das Outcome der progredienten Patienten war kein großer, wenn er überhaupt so nachweisbar war. Signifikant war er nicht. Aber gemessen am Gesamt-Outcome der Patienten, die entweder nach autologer Transplantation oder vorher schon progredient waren, war der Effekt der allogenen Transplantation ein relativ geringer. Zwar war das Überleben besser, aber es waren halt nur wenige Patienten, die es dahin geschafft haben, aus den genannten Gründen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Wörmann und Herr Glaß.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben heute relativ viel geballte Kompetenz mit. Die größte Studie zur allogenen Transplantation bei der DLBCL wurde von Herrn Professor Glaß publiziert, eine randomisierte Studie, die gerade vom IQWiG befundet wird. Vielleicht sollte er auch dazu noch antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Bitte schön, Herr Professor Glaß.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Die Frage, die Sie adressieren, ist heute die entscheidende Frage, viel wichtiger als die Frage der Nebenwirkungen, die eigentlich, um das mal kurz vorwegzunehmen, meines Erachtens für die Zentren, die solche Behandlungen durchführen, händelbar sind. Aber die Indikationsstellung und die differentielle Indikationsstellung Car-T-Zellen, andere Therapieverfahren wie allogene Transplantation, in Zukunft wahrscheinlich auch neue Medikamente, die gerade im Zulassungsverfahren sind – das werden die entscheidenden Fragen sein. Die Frage, die Sie stellen, ist auch nicht einfach zu beantworten, selbst von jemandem, der sich sehr lange in diesem Feld bewegt.

Wir haben eine prospektive Studie zur allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt, ziemlich genau in demselben Indikationsgebiet, in dem die Car-T-Zellen angewendet werden. Die Patientencharakteristika sind zu denen der JULIET-Studie, was die Krankheitssituation angeht, sehr vergleichbar,

aber man muss sagen – das ist, meine ich, der wichtige Punkt –: Die Patienten waren in der Regel deutlich jünger als die Patienten in der JULIET-Studie, sodass man, wenn man das miteinander vergleichen möchte, Folgendes zu konstatieren hat: Man hat eine Situation, dass in unserer Studie mit der allogenen Stammzelltransplantation bei ähnlicher Krankheitssituation auch fast ähnliche Ergebnisse herausgekommen sind. Aber es gibt sicherlich in der JULIET-Studie sehr viele Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage gekommen wären, weil sie älter waren, weil sie Komorbiditäten hatten, und das ist meines Erachtens der wichtige Punkt.

Insgesamt muss man sagen, dass der Aspekt des Verlustes von Patienten zwischen dem ersten Screening, der Idee, der Patient befinde sich in der Situation, in der er so etwas brauchen könnte, und der Anwendung der jeweiligen Therapie bei den Car-T-Zellen wie bei der allogenen Stammzelltransplantation ganz ähnlich ist. Wir haben da ein riesiges Graufeld, in dem wir nie genau wissen, was eigentlich passiert. In der JULIET-Studie sind 238 Patienten gescreent worden. Am Ende wirklich mit allem Drum und Dran ausgewertet waren 93 der Patienten. Wenn ich selbstkritisch bin, muss ich sagen, dass für die Studie, die ich zur allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt habe, vermutlich ähnliche Sätze gelten. Damit haben wir das Problem, dass wir am Ende erst in der Zukunft, wenn so ein Register wirklich stabile und verlässliche Daten liefert, auf wissenschaftlicher Basis die differenzielle Indikationsstellung gut vornehmen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell, beantwortet das Ihre Fragestellung?

**Frau Dr. Grell:** Ja, wir haben ja auch ein Drittel von den Patienten bei den Car-T-Zellen, die letztlich nicht infundiert wurden. Da stellt sich nun natürlich die Frage, nachdem die Zulassung in den USA erteilt wurde, weit vor Europa, wie viele Patienten da dann eigentlich nicht das für die Spezifikation vorgesehene Produkt erhalten haben oder nicht in der vorgesehenen Zeit von vier Wochen.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank für die wichtige Frage, da tatsächlich diese Unterscheidung der Enrolled-Population an dieser Stelle sehr wichtig ist. Wir agieren hier mit einem kryokonservierten Produkt, und unsere Herstellungszeit ist konsistent drei bis vier Wochen, wie wir es auch in allen Dokumenten im Moment angeben. Die genauen Infusionszeiten in der Routine entziehen sich unserer Kenntnis. Da wir mit dem kryokonservierten Produkt arbeiten, sowohl nach Apherese wie auch nach Herstellung, ist das dann letztlich Arztentscheidung.

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

**Frau Dr. Grell:** Ein Teil der Frage ist unbeantwortet geblieben. Ist es immer gelungen, den Car-T-Zellwert herzustellen, so wie es die Zulassungsbehörde vorgegeben hat?

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank für die Nachfrage. – Wir haben in den Studien über 90 Prozent der Produkte erfolgreich herstellen können.

**Frau Dr. Grell:** Post-Marketing?

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Die ersten Erfahrungen, die wir im Post-Marketing jetzt haben, bestätigen die Erfahrungen, die wir aus den klinischen Studien gewonnen haben.

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

**Frau Dr. Grell:** Da verstehe ich jetzt die Pressemitteilungen aus den USA nicht, dass es nicht gelungen ist, den Car-T gemäß den Qualifikationen zu produzieren, und es da noch Probleme gibt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Sie sprechen jetzt die Pressemitteilung an. Da ist mir Folgendes wichtig zu sagen: Wir haben es hier mit der Herstellung aus lebenden Zellen zu tun. Dabei kann es immer zu Schwankungen in der Produktion kommen. Das ist ein komplexer Prozess, der damit beginnt, dass der geeignete Patient ausgewählt wird, dass auch Kostenerstattung erfüllt ist, dass dann die individuelle Herstellung erfüllt wird. Wenn Sie jetzt die Pressemitteilung ansprechen, so hatten wir eine kurze Phase nach der Zulassung, während der die Produktspezifikation auf 80 Prozent der Gesamtzellzahl gesetzt wurde. Dies wurde von der EMA rückadjustiert, zu der in den klinischen Studien gemachten Erfahrung von 70 Prozent Gesamtzellviabilität. Somit sind wir jetzt in der Phase, wie wir sie im Rahmen der klinischen Studien getestet haben, und auch bei den Erfahrungen, die wir im Rahmen der klinischen Studien gemacht haben.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe auch noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Spendersuche scheint ja ein wichtiger Faktor bei einem Patienten zu sein, wenn hierbei sozusagen eine Therapie diskutiert wird. Mich interessiert, ob während der Wartezeit auf die Car-T-Zellen in der Studie die Spendersuche weiter durchgeführt oder eingestellt wurde. Wie ist es heute? Wird dann, wenn man sich für eine Car-T-Therapie entscheidet, die Spendersuche weiter fortgeführt, oder stellt man das auch ein, weil man sich für Car-T entschieden hat? Also, die Frage ist hier: Wenn es mögliche Alternativen gibt, entscheidet man sich dann zugunsten der Car-T-Therapie und verzichtet auf die Alternativen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte. – Ja, gut.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nicht, dass ich verwechselt werde.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann soll der pU beginnen.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Tatsächlich liegen uns dazu keine Informationen vor, weil im Rahmen der Studie nicht weiter erfasst wurde, ob eine parallele Spendersuche durch den Arzt durchgeführt wurde. Daher würde ich die Frage an die Kliniker weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach, da sind wir doch bei Herrn Wörmann. – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Indikationsstellung ist eine der kritischen Fragen. Deswegen haben wir in den Strukturkriterien, die wir Ihnen auch vorgelegt haben, verlangt, dass es eine Konferenz gibt, die sich explizit mit dieser Frage beschäftigt.

Ganz deutlich noch auf die Frage von Frau Grell: Die Gruppe von Patienten, die allogene transplantiert werden können, und die derjenigen, die Car-T-Zellen bekommen können, sind nicht komplett deckungsgleich. Ganz konkret: Refraktäre Lymphompatienten werden nicht transplantiert, weil die Chancen miserabel sind. Sie würden nur für Car-T-Zellen infrage kommen.

Die Frage, wie komplex die Auswahl eines Spenders bei einer allogenen Transplantation ist, hat Herr Dreger meines Erachtens sehr ausführlich diskutiert. Insofern sehen wir schon: Es kann eine überlappende Population geben. Nun ist die Suche nach einem Spender auch ein Aufwand, und dann, wenn man das mit einer Familie macht, auch eine psychische Belastung. Das heißt, die Entscheidung, was man tut, muss vorher fallen.

Ich würde ganz konkret Herrn Professor Borchmann bitten, dazu noch etwas zu sagen. Er hat, glaube ich, die meisten dieser Lymphompatienten in Deutschland bisher behandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Ich habe gar nichts Neues hinzuzufügen; deswegen geht das schnell. Ich wollte nur noch mal aus der Praxis unterstreichen, dass das Kollektiv minimal überlappend ist; denn die allermeisten Patienten, mit denen wir heutzutage zu tun haben, sind, da wir mit den R-CHOP-basierten Therapien sehr effektive Primärtherapien haben, refraktär, also chemotherapierefraktär, sodass sich bei ihnen diese Frage nicht stellt. Zudem sind die meisten auch so alt, dass wir gar nicht über die allogene Transplantation primär nachdenken. Vielmehr braucht man erst einmal überhaupt eine Remission. Das ist der klinische Alltag.

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

**Herr Kuhn:** Ich habe noch eine Nachfrage zu den Spezifikationen. Jetzt haben Sie gesagt, die EMA habe jetzt nach Zulassung den Grenzwert für die viablen Zellen wieder auf 70 Prozent abgesenkt. Gibt es denn trotzdem Patienten, bei denen keine Herstellung eines spezifikationsgerechten Produktes möglich ist, und wie gehen Sie damit um? Also, bekommt der Patient das Produkt dann trotzdem?

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

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank. – Gerne erläutere ich das Vorgehen noch mal weiter. In den Unterlagen, unter anderem im EPAR, ist spezifiziert, dass eben genau diese Produktspezifikationen bei einem autolog hergestellten Zellpräparat erwartungsgemäß eine relativ große Spannbreite haben und das, was wir für die Zulassung eingereicht haben, den Erwartungen entspricht.

Wir rechnen jetzt mit Anpassung der Viabilitätskriterien, wie sie gerade eben von Frau Schmidt erläutert wurden, mit sehr wenigen Fällen, die außerhalb der Spezifikationen liegen. Aber wie Sie richtig anmerken, wird es solche Fälle gelegentlich geben. Wir haben deshalb auch frühzeitig nach Zulassung mit den Behörden ein Vorgehen vereinbart. In diesem Fall wird dann individuell das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und des individuellen Defekts des Produkts beurteilt. Nur dann, wenn man gemeinsam mit dem Arzt übereinkommt, dass das Präparat ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis für den Patienten hat, kann eine Einzelfallbehandlung stattfinden und das Präparat dennoch gegeben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay? – Danke schön. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage. Sie haben mit dem FACTLym und dem SF-36 Daten in der Hauptkohorte erhoben. Die Daten wurden nicht dargestellt, auch aufgrund der geringen Rücklaufquoten. Können Sie noch ein wenig zu den Effekten sagen und erklären, warum die Rücklaufquoten schon zu Baseline so extrem waren?

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

**Frau Schwarz (Novartis):** Ja, das stimmt. Wir hatten zwei Fragebögen in der JULIET, zum einen den FACTLym und zum anderen den SF-36. Beides sind validierte Fragebögen. Wir haben auch die Daten im Dossier dargestellt. Man sieht, dass es schon nach drei Monaten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gibt. Sie ist so hoch, dass sogar 40 Prozent der Patienten eine klinische relevante

Verbesserung haben, und sie verbessert sich mit der Zeit auch weiter. Die Rücklaufquoten betragen ungefähr 80 Prozent bei jeder Visite.

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

**Frau Sixtensson:** Dazu habe ich eine Frage. Sie sprechen jetzt hier nur die therapierten Patienten an. Haben Sie auch Angaben zu denjenigen, die nicht therapiert wurden? Zu Baseline wurden ja die Fragebogen allen Patienten ausgeteilt, aber im Verlauf der Studie beobachten Sie nur noch jene weiter, die therapiert wurden. Können Sie Angaben machen, ob sich zu Baseline vielleicht auch schon die Lebensqualität zwischen den therapierten und den später nicht therapierten unterschied? Können Sie kurz darlegen, warum Sie die nicht therapierten Patienten im Verlauf der Studie nicht weiter beobachtet haben?

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

**Frau Schwarz (Novartis):** Wir haben die Lebensqualität nur für die infundierten Patienten erhoben. Deswegen habe ich keine Daten zur Lebensqualität von Patienten, die eben nicht infundiert worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, dann Frau Grell.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Wo sehen Sie den Stellenwert dieser Therapie in dieser Indikation? Können Sie abschätzen, wie viele Patienten in Deutschland schon in dieser Indikation mit den Car-T-Zellen behandelt wurden?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sehen dieselben Probleme in der sauberen Abschätzung der Prognose, die hier intensiv diskutiert worden sind. Wir sehen, dass es deutlich ein Plateau von Langzeitüberlebenden gibt. Wir sehen also klar, wie wir es auch formuliert haben, ein kuratives Potenzial. Ich glaube, dass die genannten 40 Prozent die obere Grenze des Erreichbaren sind. Es wäre wünschenswert, wenn wir lernten, genau diese Patienten herauszuselektionieren, die davon in dieser Art profitieren können.

Bezüglich der Anzahl der zu behandelnden Patienten müsste ich jetzt meine große Kristallkugel herausholen; sie habe ich leider draußen im Schrank gelassen. – Wir können das nicht vorhersehen. Dafür gibt es mehrere Gründe. Es gibt mehr als einen Bewerber. Das heißt, wir müssten die Zahlen zusammenzählen. Bisher haben wir kein umfassendes Register.

Wir haben gerade Ende der letzten Woche eine große Umfrage in allen großen Zentren gemacht, und wir wissen leider, dass im Vordergrund die technischen Probleme standen, beispielsweise, dass keine Verträge geschlossen waren. Wir wissen, dass ein Viertel der geplanten Patienten verstorben ist, bevor die Therapie überhaupt gegeben wurde, und dass ebenfalls bei einem Viertel der Patienten technische Probleme der Grund waren, dass dies so ist. Das heißt, wir sind noch in einer ziemlich unfreundlichen, etwas holprigen Lernkurve. Ich mag das nicht wirklich sicher vorhersehen. Ich weiß nicht, ob sich die Kollegen mehr aus dem Fenster hängen mögen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Professor Glaß.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Zur Indikationsstellung ist in dem von der DGHO vorgegebenen Papier eigentlich aus meiner Sicht eine ganz kluge Stellungnahme abgegeben. Das ist eine Arbeitsgrundlage, mit der man vorgehen kann. Ich glaube, wir wissen alle, dass die wissenschaftliche Grundlage noch ein bisschen instabil ist. Sehr wünschenswert wäre es, wenn die zukünftigen Erfahrungen sehr strukturiert erfasst werden würden. Ich weiß nicht, ob das Register allein ausreicht. Meines Erachtens wäre es sehr sinnvoll, für diese Patienten auch in Zukunft komparative Studien unter Einschluss der Car-T-Zellen durchzuführen, auch in der jetzt zugelassenen Indikation, um da Sicherheit für die Indikationsstellung zu gewinnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Frau Bickel; dann habe ich Frau Grell.

**Frau Bickel:** Da würde ich jetzt gern noch mal nachhaken, weil Sie gerade von komparativen Studien gesprochen haben. Was wäre denn die Alternative?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Glaß.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Für einen Teil der Patienten, für die jüngeren Patienten mit nicht so viel Komorbiditäten, wäre die allogene Stammzelltransplantation ein Komparator. Für ältere Patienten wird sich wahrscheinlich Ende des Jahres eine Zulassung für eine neue interessante Substanz ergeben, ein Immuntoxin, das da eingesetzt werden kann, für das es Daten aus randomisierten Studien gibt, die zeigen, dass ähnliche Ansprechraten und Langzeitüberlebensraten möglich sind. Das wären mögliche Komparatoren.

Das Problem ist immer, dass die Durchführung solcher Studien extrem schwierig ist. Es werden innovative Produkte, sehr teuer, von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmern einzusetzen sein. Meines Erachtens ist die einzige mögliche Lösung, dass diese Studien nicht durch die pharmazeutische Industrie, sondern durch die Öffentlichkeit, praktisch staatlicherseits oder durch die Kostenträger, finanziert werden. Anderenfalls wird es eine solche Studie nicht geben.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich frage zu dieser Studie BELINDA von Novartis nach, die starten soll: Habe ich es richtig verstanden, dass das eigentlich eine frühere Linie ist? Die ist ja randomisiert vergleichend zu Stammzelltransplantation. – Herr Borchmann nickt schon.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Genau. Die BELINDA-Studie soll in diffus großzellige B-Zelllymphome in der zweiten Therapielinie gehen, die autologe Stammzelltransplantation vergleichen.

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

**Frau Dr. Boldt:** Ich habe eine Rückfrage zu den Registern an die Kliniker. Habe ich das richtig verstanden, dass es für die Indikationsstellung wichtig wäre zu wissen, welche Therapien die Patienten außer der Car-T sonst bekommen hätten? Frage an den pU: Ist das in den Registerdaten so vorgesehen zu erheben?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir hatten deswegen auch Herrn Professor Kröger eingeladen, weil er auf der EBMT-Seite für das Register auf europäischer Ebene zuständig ist. Ich weiß nicht, was den Zug von Hamburg aufgehalten hat.

Aber es ist grundsätzlich das Problem dieser Register, dass es produktorientierte Register sind und es kein indikationsorientiertes Register gibt. Wir haben gleich in der nächsten Anhörung eine etwas bessere Ausgangsposition, weil die Pädiater fast alle ihre ALL-Kinder frühzeitig erfasst haben und auch die deutschen erwachsenen ALL-Patienten zu großen Teilen in den Studien bereits drin sind. Das heißt, bei der akuten lymphatischen Leukämie haben wir eine bessere Ausgangsposition. Bei den aggressiven Lymphomen gibt es zwar inzwischen eine Plattform durch die German Lymphoma Alliance, aber noch nicht solche Registerstrukturen wie bei der akuten lymphatischen Leukämie.

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

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Nur eine kurze Ergänzung: Aus meiner Sicht ist eben das Problem des EBMT-Registers, dass dort zwar die Transplantationen und in Zukunft die Car-T-Zellen erfasst werden, aber nicht die Gesamtheit der Patienten, die sich in derselben klinischen Situation befinden. Es wäre ein großes Anliegen unserer Organisation, der German Lymphoma Alliance, ein genau solches Register zumindest für Deutschland auf praktisch epidemiologischer und indikationsbezogener Basis aufzubauen. Auch das ist aber eine Finanzierungsfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert und dann Herr Jantschak.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Frage zu diesem tödlichen Zwischenfall oder diesem Fall, den es da gegeben hat. Es betrifft jetzt nicht Ihr Produkt, aber es betrifft ja das ganze Verfahren überhaupt, die Aufbereitung der Zellen. Könnten Sie uns erläutern, inwieweit das eigentlich auszuschließen ist, welche Maßnahmen da ergriffen werden müssen? Also, nach unseren Informationen ist ja die Kontamination bei der Aufreinigung der B-Zellen aufgetreten, sodass man später durch den Car-T-Vektor, der dann auch mit in die Tumorzelle hineinkommt, das nicht irgendwie nachträglich wieder herausbekommt. Wie kann man da überhaupt bessere Qualität gewährleisten oder wie kann man in Zukunft ausschließen, dass es zu solchen Fällen kommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Skorupa.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank. – Sie sprechen ja eine Publikation an, bei der durch die Transduktion ein resistenter Klon entstanden ist. Konkret ist diese Publikation aus einer der allerersten Studien der University of Pennsylvania entstanden. Das stammt also auch nicht aus unserer Herstellungsstätte in Morris Plains oder aus dem Fraunhofer-Institut in Deutschland. Der Prozess wurde von der University of Pennsylvania transferiert. Es wurden aber auch im Laufe der Zeit weitere Verbesserungen gerade rund um die anfängliche Aufreinigung vorgenommen, weshalb wir davon ausgehen, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass solche Fälle noch mal passieren. Wie Sie auch dem EPAR entnehmen können, sind die B-Zellen in den Produkten nach der Herstellung regelhaft nicht mehr nachweisbar. Insofern ist das ein theoretisches Risiko; aber es sollte sehr, sehr selten passieren.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Sie stellen eine übergeordnete Frage. Die übergeordnete Frage ist: Es gibt außer den zugelassenen Präparaten ja eine Reihe von anderen Herstellungsmöglichkeiten, auch in einigen Institutionen in Deutschland, die deutlich preisgünstiger sind. Unsere Stellungnahme seitens der Fachgesellschaft ist sehr klar: Wir denken auch, dass diese selbst oder anders hergestellten Präparate nicht in die Routineversorgung hineingehören. Sie müssten unter denselben engen Regularien hergestellt werden wie die kommerziellen Produkte und müssen auch dieselben



Studienkriterien erfüllen. Deswegen die Stellungnahme von unserer Seite: Auch, wenn es attraktiver wäre, sie zu nehmen, weil sie vielleicht nur ein Drittel kosten, unterstützen wir das nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, klare Präferenzierung der zugelassenen und dann im regulatorischen Verfahren nicht über Gestattung nach § 4b oder Krankenhausausnahmen produzierten Dinge. – Herr Wörmann.

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, das hören Sie doch gerne. Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Dr. Grell:** Das darf ich ja jetzt nicht zugeben, aber das habe ich mit großer Genugtuung gehört. Ich habe aber noch eine Frage.

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

**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Borchmann, ungefähr in der Größenordnung von 40 Prozent haben wir ein Ansprechen. Aber wir haben eben doch die Hälfte der Patienten, die wieder ein Versagen haben. Gibt es Patienten, die danach noch mal stammzelltransplantiert wurden, also nach Car-T? Ich weiß nicht, ob ich das genau genug gefragt habe.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Da haben Sie genau genug gefragt, ja. – Ich nehme an, Sie meinen die allogene Stammzelltransplantation. – Das ist mir nicht bekannt. Ich habe nicht den Überblick über alle Patienten der Studie, daher weiß ich das nicht. Aber was ich auch weiß, ist, dass sie nach Progress nicht gut nachverfolgt sind. Dann waren sie ja praktisch auch für die engmaschige Nachsorge heraus.

Bei uns ist das nicht gemacht worden. Das hat aber den ganz einfachen Grund, dass diese Patienten alle rasch progredient waren und ja schon vorher Chemotherapie-refraktär waren – deswegen waren sie in der Studie – und deswegen auch die Voraussetzungen nicht mehr geschaffen werden konnten, um überhaupt an eine allogene Transplantation zu denken. Das war ein praktisches Problem; deswegen ist das nicht vorgekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen? – Bitte schön, Herr Professor Dreger.

**Herr Professor Dr. Dreger (DAGKBT):** Für die ALL gibt es – das haben wir ja dann in der nächsten Sitzung – Erfahrungen auch konsolidierender nachfolgender allogener Transplantationen, deren Effekt weder zum Guten noch zum Schlechten im Moment evaluierbar ist. Für die diffus großzelligen B-Zelllymphome gab es jetzt zum Konkurrenzprodukt beim ASH-Meeting erstmals Abstracts, die zeigen, dass Patienten, die progredient sind, unter Car-T-Zellen je nach Zeitpunkt des Progresses einen ungünstigen Verlauf haben. Der Effekt nachgeschalteter Therapien wie erneuter Car-T-Zellen oder allogener Transplantation ist so nicht zu erkennen. Theoretisch müsste es aber natürlich möglich sein, dass diese Patienten davon profitieren. Welches Verfahren in dieser Situation im Moment am besten ist, lässt sich aber noch nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** ich habe noch mal eine Frage zu einem möglichen Einsatz als Bridging-Therapie. Das Produkt persistiert doch längerfristig im Körper. Müsste man da nicht vorher die Car-T-Zellen wieder abtöten, weil sonst das Transplantat auch angegriffen wird, oder wie funktioniert das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAGKBT):** Ja, wir machen grundsätzlich bei der allogenen Stammzelltransplantation eine immunoablative Konditionierung, die dazu führen soll, das Rezipientenimmunsystem zu neutralisieren. Zu ihm gehörten dann eventuell auch vorher transplantierte oder retransfundierte Car-T-Zellen, sodass das eigentlich keine Rolle spielen sollte. Nach den Erfahrungen für die ALL, die teilweise publiziert sind, tut es das auch nicht. Die Durchführbarkeit und Verträglichkeit der allogenen Transplantation ändern sich durch vorangegangene Car-T-Zelltherapien nicht.

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

**Frau Meidtnr:** Ich würde gerne noch mal zur Studie zurückkommen. Bei der Auswertung ist uns aufgefallen, dass bei der Darstellung der unerwünschten Ereignisse Angaben zur Nachbeobachtungszeit fehlen, wobei ja nicht ganz unerheblich ist, in welchem Zeitraum die unerwünschten Ereignisse auftreten. Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse nur innerhalb der Primärnachbeobachtungsphase bis zu zwölf Monate nach der Infusion vollständig erfasst. Können Sie darlegen, ob und in welchem Umfang unerwünschte Ereignisse aus späteren Nachbeobachtungsphasen in die Ergebnisdarstellung eingeflossen sind?

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

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Vielen Dank für diese Frage. – Tatsächlich weiß ich nicht, an welcher Stelle Sie Unklarheiten zur Nachverfolgung sehen. Das können wir gerne noch mal klarstellen.

Wir haben ganz konkret verschiedene Auswertungen dargelegt. Nachdem die ersten acht Wochen die kritische Phase sind, während derer auch die meisten Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignisse auftreten, haben wir diese separat dargestellt. Wir haben dann bis ein Jahr nach der Behandlung, also nach der Infusion, alle unerwünschten Ereignisse erfasst, und danach wurde alles erfasst, was nach dem Ermessen des Prüfarztes mit der Behandlung zu tun hatte.

Ganz konkret bedeutet das, dass wir in der Nachbeobachtungsphase von zwischen acht Wochen und einem Jahr im diffus großzelligen B-Zelllymphom noch 30 Prozent unerwünschte Ereignisse hatten, die als therapieassoziiert eingestuft wurden. Nach Abschluss des ersten Jahres waren es dann unter 10 Prozent. – Ich hoffe, ich konnte damit zumindest etwas Klarheit schaffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Meidtnr, bitte.

**Frau Meidtnr:** Die Frage geht eigentlich eher in die Richtung, wie lang innerhalb der ersten acht Wochen oder innerhalb der Studienwoche 9 bis zum ersten Jahr wirklich die Beobachtungszeit war. Es ist ja nicht jeder Patient wirklich bis zu einem Jahr nachbeobachtet worden, weil die Beobachtung teilweise aufgrund des Studienprotokolls abgebrochen wurde. Die Angabe, wie lang die mediane Zeit der Nachbeobachtung war, fehlt uns.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Die Patienten sind mit dem Rezidiv nicht mehr weiter auf unerwünschte Ereignisse nachverfolgt worden, wenn Sie das meinen.

**Frau Meidtner:** Ja.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Ansonsten gab es reguläre Visiten, zu denen jedes Mal im Laufe der Studie die unerwünschten Ereignisse erhoben wurden.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Frage noch mal an den pharmazeutischen Unternehmer: Die aktuellen Datenschnitte, die Sie eingereicht hatten, wurden ja dahingehend kritisiert, dass eben Informationen fehlten, die für die Bewertung relevant waren, zum Beispiel der Patientenfluss. Haben Sie das jetzt nachgereicht?

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

**Frau Schwarz (Novartis):** Vielen Dank. – Vielleicht grundsätzlich, wozu wir Evidenz geliefert haben: Es war uns wichtig, dass wir alle Evidenz, die uns vorliegt, auch darlegen; denn es war wichtig für die Nutzenbewertung, darunter auch für alle Datenschnitte, die uns zur Verfügung standen. Alle waren Teil von dem Verfahren bei der EMA und somit auch relevant für die Nutzenbewertung. Die fehlende Information, die Sie angesprochen haben, haben wir auch mit der Stellungnahme eingereicht; so sollte jetzt nichts mehr fehlen. Ebenfalls eingereicht wurde natürlich der historische Vergleich, der auch ein Teil des Zulassungsverfahrens war. Somit haben wir ein ganzes Paket geliefert, und alle Evidenz, die uns vorliegt und für Indikationen möglich ist, haben wir Ihnen geliefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Meidtner, bitte.

**Frau Meidtner:** Wir haben uns die Daten angeschaut, und uns ist aufgefallen, dass Sie zum Beispiel die Daten zum Patientenfluss nur bis zur Verabreichung der Infusion nachgereicht haben. Allerdings ist das, was nach der Infusion mit den Patienten passiert ist, ja noch viel spannender, also wer aus der Studie ausscheidet, aus welchem Grund usw. Auch diese Angaben fehlen weiterhin für den neuesten Datenschnitt. Außerdem liegen keine Angaben zur Nachbeobachtungsdauer, zu den Protokollverletzungen, zur Begleitmedikation und auch keine Angaben zur Protokolländerung zwischen dem 9. März 2017 und dem Zeitpunkt des letzten Datenschnitts.

**Frau Schwarz (Novartis):** Also, wir haben das geliefert, was wir haben. Wir haben das noch aus den Studienprotokollen. Wenn darüber hinaus noch etwas fehlt, müssten wir es nachreichen. Wir haben das geliefert, was uns vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann noch etwas, obwohl Herr Professor Glaß eben meinte, die Nebenwirkungen oder die unerwünschten Ereignisse seien doch noch so beherrschbar: Das hat sich ein bisschen trivial angehört, aber so trivial ist es ja nicht. Wir haben dankenswerterweise im GSAV eine Rechtsgrundlage, um ab dem Markteintritt für künftige Wirkstoffe dann eben durch eine Richtlinie bestimmte Anforderungen zu definieren. Wir werden das hier unter den Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung sicherlich ein Stück weit eben noch festhalten müssen.

Deshalb ist für mich die Frage: Was gibt es da für Erfahrungen? Was sind die Kompetenzen, die für eine sachgerechte Anwendung dann eben von den Kliniken, die es machen, vorgehalten werden müssten? Wir hatten uns selbstverständlich darüber unterhalten, dass es zum einen Stammzellkompetenz geben muss, dass es zum anderen natürlich ein ganz profundes intensivmedizinisches Portfolio geben muss, das mögliche Probleme auffangen kann, und daneben bei weiteren Produkten, die

dann eben kommen, ein spezielles Wissen um die jeweilige Erkrankung; das ist ganz selbstverständlich.

Vor diesem Hintergrund würde ich schon gerne an der Stelle noch ein paar Minuten auf diesen trivialen oder nicht trivialen Komplex verschwenden. Sie hatten das Papier der DGHO erwähnt, dass ja auch nicht einfach vom Himmel gefallen ist, sondern dem ja doch gewisse Bemühungen und Abstimmungsprozesse vorangegangen sind. Mich würde interessieren, ob das in etwa das abbildet, wovon man sagt, das müsse eigentlich an einem Zentrum vorhanden sein, jenseits der Frage, was der pharmazeutische Unternehmer jetzt in der Übergangszeit dann an eigenständigen Schulungsmaßnahmen dort zu implizieren versucht, weil uns das ja doch mehrfach begegnet wird. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir beschäftigen uns seit etwa einem Dreivierteljahr mit dem Thema und haben im letzten Sommer einen Workshop veranstaltet, wozu wir alle Stakeholder eingeladen haben. Danach hat es insgesamt sieben Telefonkonferenzen gegeben, bei denen unter anderem Kassenvorstände und alle Fachgesellschaften dabei waren. Das ist die Grundlage des Papiers, das wir Ihnen vorgelegt haben. Darin haben wir eben diese drei Kompetenzen definiert.

Erstens. Wir brauchen eine Krankheitskompetenz, hier leukämie- oder lymphomspezifische Kompetenz. Wir haben hier die Indikationen ja intensiv diskutiert. – Zweitens braucht man eine Zelltherapiekompetenz, um mit den Zellen umzugehen. Drittens benötigt man – das ist äußerst wichtig – die beschriebene intensivmedizinische Kompetenz, um, wenn die schweren Komplikationen auftreten, nicht dadurch noch Patienten zu verlieren.

Das klingt so trivial; aber es ist inzwischen in Deutschland so, dass viele Intensivstationen nicht unter hämatologisch-onkologischer Leitung sind, sondern zum Beispiel von einem Anästhesisten oder von Kardiologen geleitet werden. Das bedeutet zum Beispiel: Für die Schulung des Personals muss eine ganz enge Anbindung da sein, damit Nebenwirkungen schnell erkannt werden. Das darf, glaube ich, auch nicht trivial klingen. Vielleicht ganz kurz würden Professor Borchmann und Professor Glaß noch etwas dazu sagen. Es ist in der Tat so, dass wir auch nach den Rückmeldungen, die wir bisher haben, sehen: Die Patienten sterben nicht daran, aber es erfordert wirklich ein besonderes Management, beispielsweise auch den Einsatz von Tocilizumab. – Ich weiß nicht, wer von Ihnen beiden anfangen möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, so hatte ich Herrn Glaß jetzt auch nicht verstanden. Ich habe es jetzt nur wörtlich wiedergegeben, um ihn so ein bisschen anzuspitzen und die Zeit zu überbrücken.

Wir können jetzt auch Herrn Professor Dr. Kröger begrüßen, der um 11 Uhr zu uns gestoßen ist. Der guten Ordnung halber stelle ich fest, dass Frau Leisten um 10:30 Uhr gekommen ist. Also können wir vielleicht die Registerkiste jetzt noch mal nachhängen, weil das ja ganz wichtig war. – Aber jetzt noch einmal gerade zu den Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Ich beginne, weil ich gerade angesprochen worden war. Ich habe es deshalb so ein bisschen flapsig formuliert, weil wir uns vorher, glaube ich, schon ganz gut damit auseinandergesetzt haben. Unter den Strukturbedingungen, die in dem Papier genannt worden sind, ist das Management der Nebenwirkungen tatsächlich für die Institutionen, die die Kriterien erfüllen, meines Erachtens kein wesentliches Problem. Das ist in großen Zentren, die das so machen, wie wir es aufgeschrieben haben, managebar und durchführbar, ohne dass Patienten wirklich am Leben gefährdet werden.

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Wir haben rein praktisch die Erfahrung gemacht, dass das Nebenwirkungsspektrum vollständig anders ist als das, was wir von unserer Haupttätigkeit mit der Chemotherapie gewohnt sind. In der Studie ist niemand gestorben; dann könnte man sagen, es ist ja alles nicht so schlimm. Es sind aber trotzdem viele sehr schwere Nebenwirkungen. Zudem wird ein relevanter Anteil der Patienten intensivpflichtig, sodass man also nicht sagen kann, es sei ja keiner gestorben, es sei nicht schlimm. Vielmehr erfordert es tatsächlich die Kompetenz eines großen Hauses mit allen Disziplinen und mit allen Möglichkeiten. Das Problem besteht eben darin, dass dieses Spektrum anders ist als das, was wir gewohnt sind. Dann sind im Krankenhaus andere Fachdisziplinen beteiligt; dann ist es immer wichtig, dass diese Schnittstellen geregelt werden und alle wirklich informiert sind.

In der Phase, bevor die Patienten intensivpflichtig werden, muss man im Grunde genommen auch nur Temperatur messen wie nach einer Chemotherapie, einer Aplasie, nach jeder stärkeren Chemotherapie, und dann noch zusätzlich die möglichen neurologischen Frühsymptome monitorieren. Das geht aber über einen Fragebogen mit zehn Fragen; das ist auch einfach abbildbar. Das kann man also relativ gut umsetzen; auf jeder hämatologischen Station in einem größeren Haus ist das wohl kein Problem.

Die Schwierigkeit – das ist ja schon angeklungen – ist, dass dann, wenn das Cytokine-release Syndrome und hohes Fieber oder neurologische Symptome auftreten, schnell gehandelt werden muss, die Versorgung durch einen Monitorplatz in einer IMC oder Intensivstation eben reibungslos klappen muss und alle Bescheid wissen müssen, was dann zu tun ist. Ich glaube – so ist auch unsere Erfahrung –, dass dies durch Schulung zu sichern ist. Aber es muss halt wirklich auch geschult werden, und es darf nicht nur ein Arzt sein, dem man sagt: „Ja, okay, dann kümmer dich mal um alle Pflegekräfte usw.“, sondern das muss wirklich sehr systematisch gemacht werden. Wenn das gemacht wird, wie es schon angeklungen ist, dann kann man sagen, dass es auch sicher zu machen ist. Aber es ist ein neuer Prozess, und wie immer erfordert das dann im Krankenhaus Obacht von allen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich frage deshalb nach, weil ich das auch gerne im Protokoll hätte, weil es ja gerade jetzt in der Anfangsphase dieser neuen Therapieoption wichtig ist, dass man wirklich verhindert, dass durch solche Nebenwirkungen dann die jetzt in der Studie unterbliebenen, aber gleichwohl möglichen Todesfälle eintreten. Das müsste eigentlich auch im Interesse des pharmazeutischen Unternehmers sein, der eben am Ende wahrscheinlich negative Publicity zu besorgen hätte, egal, woran die Leute dann letztlich sterben.

Aber das ist natürlich ein Problem, weil wir damit den Kreis derjenigen, die diese Therapieoption als Krankenhäuser zur Verfügung stellen können, eingrenzen müssten. Dazu bedarf es dann eben schon auch einer gewissen Darlegung in einem Beschluss und natürlich erst recht in der späteren Richtlinie; das ist ganz selbstverständlich. Dass das à la longue wahrscheinlich auch zu lockern sein wird, je nachdem, wie die Erfahrungen fortschreiten, ist ganz klar. Aber deshalb ist dieser Aspekt für mich eben jenseits der Bemerkungen, das einigermaßen im Griff zu haben, durchaus ein entscheidender Punkt.

Jetzt hatten wir eben noch die Fragen zu dem, was heute schon in dem noch eher unstrukturierten Verfahren der Registererfassung der gegenwärtig behandelten Patienten am Ende des Tages in Hamburg ankommt. Das war ja etwas, was adressiert worden war, wozu Herr Professor Wörmann eben gesagt hatte, dass man dazu eben eigens auch Herrn Kröger gebeten hatte, an der heutigen Anhörung teilzunehmen.

Herr Kröger, wir begrüßen Sie ganz herzlich. Die Frage, die eben diskutiert wurde, ist: Was landet heute an Daten an, was wird heute vom Arzt dokumentiert, und was wird in welcher Form erfasst? Zudem war eben gefragt worden: Was müssen pro futura diejenigen Dinge sein, die elementar sind? Was müsste in einem solchen Register erfasst werden, damit am Ende – jenseits der von Herrn Professor Glaß betonten Notwendigkeit oder der im Sinne der Evidenzgenerierung wünschenswerten Studien – einigermaßen aussagekräftige Daten vor allen Dingen hinsichtlich der Frage der Indikationsgerechtigkeit, aber dann eben auch der Risikoprofile daraus gewonnen werden können? Ich glaube, das war, kurz zusammengefasst, das, was hier im Raume stand. – Herr Kröger, darf ich Sie sofort überfallen?

**Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT):** Vielen Dank. – Ich möchte mich kurz entschuldigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Problem. Die Deutsche Bahn entschuldigt alles.

**Herr Prof. Dr. Kröger (DAGKBT):** Nein, es war nicht die Deutsche Bahn, es war mein Schedule. Ich war für 11 Uhr terminiert.

Ich will ganz kurz ausholen, damit Sie verstehen, was das Register an sich bedeutet. Also, die Car-T-Zelltherapie oder die Zelltherapie an sich, die aktuell ist, ist die Stammzelltransplantation mit autologen oder allogenen Blutstammzellen. Auf diesem Gebiet hat sich aus akademischem Interesse vor ungefähr 40 Jahren ein Register entwickelt, das sogenannte europäische Register, EBMT-Register, in dem alle allogenen und autologen Transplantationen mit Ergebnissen und Indikation registriert werden. Der Hintergrund war damals ein rein akademischer, dass man sagte: Jedes Zentrum hat sehr wenig Patienten. Wir wollen viele Patienten sammeln, wir wollen gucken, wo die besten Ergebnisse sind. Wir wollen dies zum einen aus qualitativen Gründen, aber zum anderen eben auch aus wissenschaftlichen Gründen, um dann der akademischen Community Empfehlungen zu geben, in welchen Fällen zum Beispiel eine Transplantation sinnvoll ist und wie die Ergebnisse sind.

Dieses EBMT-Register ist ein europäisches Register, und die Mitwirkung daran ist letztlich freiwillig. Dafür gibt es weder eine gesetzliche noch irgendeine andere Grundlage. Die Beteiligung wird auch nicht finanziert, im Gegensatz zur Praxis bei unseren Kollegen in Amerika: Sie werden vergütet, das heißt, sie werden staatlich unterstützt. Diejenigen, die im Register ihre Daten abgeben, bekommen eine entsprechende Dokumentationspauschale. Das ist in Europa nicht der Fall; es ist alles freiwillig.

Trotzdem werden in diesem Register ungefähr 90 bis 95 Prozent der Transplantationen abgebildet. Das heißt, sie sind in diesem Register, sodass darin zurzeit über 500 000 Transplantationsdaten vorhanden sind. Da wir aber auch zelluläre Therapie machen, haben wir von Anfang an auch Zelltherapien. Es sind relativ wenige; sie sind im Moment nicht so en vogue, oder die kennt man mit mesenchymalen Stammzellen oder mit Zellen, die man für regenerative Medizin braucht. Das sind aber sehr große Nischen. Innerhalb dieses Registers gibt es auch das deutsche Register; das ist das DRST. Es ist so strukturiert, dass letztlich an das EBMT-Register gemeldet wird. Aber das deutsche Register kann aus diesem Register alle deutschen Daten herausziehen; da hat es Zugang für die deutschen Daten.

Es gab, wie Sie vielleicht wissen, im Februar letzten Jahres einen sogenannten Workshop von der EMA, wo dies eben auch thematisiert und problematisiert wurde. Da die Car-T-Zelltherapie oder Zelltherapie auch unser ureigenes Interesse ist, haben wir zu diesem Zeitpunkt einen Antrag auf eine sogenannte „Positive Opinion“ gestellt und hoffen, dass wir das in den nächsten Tagen dann auch entsprechend bewilligt bekommen, um zumindest von der europäischen Zulassungsbehörde diese positive Meinung zu haben, was ja keine gesetzliche Pflicht ist, aber damit man zumindest dies hat.

Wir haben dann auch von der europäischen Fachgesellschaft, von der EBMT, relativ früh Kontakte zu den Firmen aufgenommen, die das kommerziell vertreiben, in dem Fall mit den Firmen Kite bzw. Gilead und Novartis – es sind aber noch andere Firmen in der Warteschleife, die Produkte in dieser Richtung haben –, um mit ihnen zusammen auch diese Form, wie dokumentiert werden muss, abzustimmen. Das ist nicht ganz einfach, weil natürlich jeder andere Interessen hat: Was muss gemeldet werden? Was sind wichtige Daten? Wir haben aber inzwischen eine gültige sogenannte zelluläre Therapieform, die durchaus schon benutzt wird. Da sind schon 400 bis 500 zelluläre Therapien registriert. Diese Registrierungen erfolgen, wie gesagt, aber allesamt auf freiwilliger Ebene.

Wenn die Firmen die Zulassung haben, zum Beispiel die Firma Novartis oder die Firma Gilead, dann legen sie diese sogenannten PASS-Studien auf. Für diese Studien ist im Moment in der Verhandlung, wie da die Dokumentation und der Dokumentationsaufwand sind. Da gibt es noch ein paar Unklarheiten – primäre Daten, sekundäre Daten usw. –, da ist auch die EMA mit eingeschaltet. Aber im Prinzip ist die Idee unserer Fachgesellschaft, dass wir das europaweit aufbauen wollen, dass wir möglichst allen sogenannten Stakeholdern auch die Zugriffsmöglichkeiten geben, wobei das natürlich im Einzelnen dann immer noch ausgemacht werden muss, wie das für die verschiedenen Stakeholder aussieht: Wer hat nachher Publikationsrecht? Wer hat welchen Zugang bzw. Zugriff? Wie ist das datenschutzrechtlich? Das ist so der aktuelle Stand der Register im DRST bzw. EBMT.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es dazu Fragen? – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Nicht zum Register, sondern zu etwas Anderem. – Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker. Wird die Gabe von Immunglobulinen standardmäßig an die Therapie angeschlossen, und wie lange erfolgt dies?

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Die Antwort kann man für die Erwachsenen und die Indikation, die jetzt hier verhandelt wird, das diffus großzellige Lymphom, kurz geben: Nein. Standardmäßig wird das nicht gemacht. Es wäre erst dann indiziert, wenn im Verlauf bei einer anhaltenden Remission eine B-Zelldepletion mit Immunglobulinmangel und Infekten aufträte. Aber es wird nicht standardmäßig gemacht.

Bei der ALL ist das anders, deswegen habe ich das mit dem Kind gesagt. Bei der anderen Indikation ist das ganz anders; das muss man da auch ganz anders bewerten. Aber bei dem Thema jetzt hier ist das kein Standard.

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

**Herr Ziegler:** Ich würde gerne noch mal zu dem Thema Strukturkriterien zurückkommen. Die Frage geht an die DGHO, an die Fachgesellschaften. Sie haben in der Stellungnahme ja auch sehr konkrete Zahlen, also eine Art Mindestmengen, vorgeschlagen. Können Sie uns kurz erläutern, was die Rationale für diese Mindestmengen ist? Wie viele Einrichtungen erfüllen nach Ihrer Einschätzung diese Kriterien?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Mir ist bewusst, dass wir jetzt von der Fachebene auf eine sehr breite gesundheitspolitische Ebene kommen; sie ist uns auch bei sämtlichen Diskussionen sehr bewusst geworden. Wir müssen auch sagen, dass das, was wir hier vorschlagen, nicht alle Kliniken ge-

nauso sehen. Immer, wenn man jemanden ausschließt, hat man genauso viel Feinde wie Freunde, im schlechten Fall sogar mehr Feinde als Freunde.

Wir haben uns zunächst, wie eben ausgeführt, sehr inhaltlich orientiert. Das Wichtige ist wirklich, dass diese Kompetenzen gebündelt werden, und ebenso das, was Herr Professor Hecken eben sagte, nämlich, dass wir eine möglichst steile Lernkurve gerade im Management der Nebenwirkungen haben. Deswegen haben wir uns entgegen unserem sonstigen Vorgehen entschieden, ein Netz uns zu denken, innerhalb dessen 20 bis 30 Zentren in Deutschland flächendeckend diese Therapien anbieten könnten. Wenn wir von einem solchen Ausgangswert ausgehen, dann kommen wir auch auf die Zahlen, die wir genannt haben. Ich gebe zu, die Zahlen, die wir zum Beispiel für Lymphome genannt haben, orientieren sich an den uns vorliegenden Studiendaten. Wir wissen, wie viel erfahrene Zentren an Patienten haben, wie viel sie einbringen, sowohl primär rezidiert als auch rezidiert, gerade wegen dieser Kompetenz. Das können wir gleich noch weiterführen: Wir haben dieselben Daten aus den Studien für die akuten lymphatischen Leukämien. Das ist die Grundlage, damit wir diese Anzahl von Zentren kriegen, wobei wir denken, dass das dann wirklich erfahrene Zentren sind.

Ganz lange haben wir über die zelltherapeutische Kompetenz diskutiert. Da kann man diskutieren: Warum nehmen wir allogene Zentren, wenn es eigentlich um autologe Zellen geht? Trotzdem ist die Zahl der allogenen Zentren als Kriterium, um diese Zentren zu definieren, einfacher nachvollziehbar, einfacher überprüfbar. Deswegen haben wir uns dafür entschieden. – Das ist nicht ganz so vage wie Richtlinien bei Stickoxid. Aber ich glaube, es ist deutlich besser wissenschaftlich begründet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach Gott, Herr Wörmann, jetzt tun Sie uns auch noch mit den Stickoxiden weh. Das ist doch eine possierliche wissenschaftliche oder unwissenschaftliche Debatte, angesichts derer man nur noch den Kopf schütteln kann. – Ich habe jetzt Frau Holtkamp, Herrn Kuhn und Herrn Jantschak auf dem Zettel. Anschließend müssten wir mal versuchen, die Kurve zur nächsten Anhörung zu finden.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich möchte noch mal zu dem Komplex Nebenwirkungen kommen. Wir haben vorhin auch über die akuten Nebenwirkungen gesprochen. Ich nehme an – das ist eine Frage an die Kliniker –, dass Sie meinen, das müsse stationär gemacht werden. Was ist aber mit den langfristigen Nebenwirkungen? Es kann ja danach auch noch etwas auftreten: Hypogammaglobulinämie ist schon angesprochen worden, aber auch langanhaltende Zytopenien und Sekundärtumoren. Also, wie handeln Sie das? Wie lange bleiben die Patienten stationär, und wie lange sind sie danach noch unter Beobachtung?

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Das sind ja verschiedene Kollektive. Die Patienten, die wir behandelt haben, waren bis jetzt Studienpatienten, und sie sind, wenn sie leben, noch die nächsten 15 Jahre in Beobachtung. Aber für Sie relevant ist ja die Normalbevölkerung, die Regelversorgung. Zudem muss man bei denen ja zwischen den akuten Nebenwirkungen und tatsächlich, wie Sie es gerade gesagt haben, den späten Nebenwirkungen unterscheiden.

Bei den akuten ist die erste Frage: Sind wir der Meinung, dass man das stationär machen sollte? Meine persönliche Haltung dazu ist, dass wir nicht genügend Erfahrung im Umgang mit dem Produkt haben, um einen ambulanten Gebrauch wirklich empfehlen zu können. Meines Erachtens läuft es auf Folgendes hinaus: Guckt man in andere Systeme, beispielsweise in Amerika, so wird es ganz überwiegend ambulant gemacht. Da gibt es natürlich auch andere Strukturen als bei uns.

Aber an diesem Punkt sind wir nicht; wir haben nicht so viel Erfahrung. Deswegen empfehlen wir, das jetzt stationär zu machen und die Patienten auch dann, wenn während der ersten zwei Wochen keine



Nebenwirkungen auftreten, wie es bei den meisten Patienten der Fall ist, trotzdem zwei Wochen zu halten und auch anschließend innerhalb der ersten acht Wochen einen Weg von unter zwei Stunden zu gewährleisten, sodass sie nicht wirklich zu weit weg sind. Wir würden diese Patienten im Rahmen der Nachsorge alle drei Monate weitersehen wollen.

Jetzt kommen wir zu den späten Nachwirkungen: Bisher ist es so, dass es außer der Hypogammaglobulinämie und Infekten – Sie sprachen von Sekundärneoplasien; die gibt es ja noch nicht – bisher bei den überschaubaren Fallzahlen keine relevanten Nebenwirkungen gibt. Aber natürlich gebe ich Ihnen recht, dass wir das gerne erfassen wollen. Deswegen werden wir bei uns die Patienten, auch wenn sie geheilt sein sollten und wieder bei dem primär versorgenden Arzt sind, trotzdem in der langfristigen Nachsorge dann einmal im Jahr sehen wollen, um dokumentieren zu können. Das ist unser Plan dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Frage beantwortet? – Dann haben wir Herrn Kuhn und Herrn Jantschak.

**Herr Kuhn:** Ich habe noch eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Unter den Car-T-Zellen gibt es ja sowohl Fälle, bei denen die Car-T-Zellen nicht im Knochenmark angenommen werden, also nicht persistieren, als auch Fälle von CD19-positiven Rezidiven. Meine Frage ist daher: Kennen Sie aus der Studie oder aus der klinischen Praxis Patienten, die mehrmals mit Ihrem Produkt behandelt wurden, also eine Retherapie bekommen haben?

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

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Genau, das ist eine wichtige Frage. Tatsächlich wurden in den allerersten Studien an der University of Pennsylvania zum Teil zweite Dosen gegeben, eben im Falle CD19-positiver Rezidive. Wir hatten das im Rahmen der Zulassungsstudien, die hier auch zugrunde liegen, nicht gemacht, und so ist auch die Zulassung erteilt worden, weil wir einfach sehr limitierte Erfahrungen zu einer zweiten Gabe haben.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Sie haben ja eben im Prinzip schon dargestellt, wo sich der Patient befindet und wie er gemonitort wird, wenn er die Infusion mit den Car-Ts bekommen hat. Wie ist denn der Lauf davor? Das heißt, wer stellt konkret die Indikation für Car-T-Zellen? Wo wird die Apherese durchgeführt? Ist das auch an dem Zentrum? Ist der Patient während der Wartezeit ebenfalls im Klinikum, oder wie wird er in der Wartezeit betreut?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Borchmann oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir halten es für notwendig, solche Entscheidungen – selbstverständlich ist ein Arzt zuständig – von Tumorboards unterstützen zu lassen. Wir denken, dass es an den Institutionen, die diese Therapien machen, sowohl eine Lymphomstrecke Leukämie als auch eben die Zelltherapie-Kompetenz geben muss. Man darf zwar nicht sagen, dass das in einem Tumorboard entschieden werden soll, weil ein solches Board nicht entscheiden kann; allerdings sollte ein solches Gremium durchaus eine klare Empfehlung für eine derartige Therapie abgeben, auch wegen der Abwägung der anderen Optionen. Natürlich ist dann ein einzelner Arzt irgendwann dafür zuständig. Aber wir halten es für notwendig, dass so etwas nicht in einem sehr kleinen Rahmen entschieden wird, sondern dass wirklich die gesamte Kompetenz da gebündelt werden muss, und wir

halten es auch für notwendig, das gemeinsam zu tun. – Die anderen Fragen würden Sie beantworten?

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

**Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO):** Die Frage war ja sehr konkret: Wie läuft das eigentlich? Nachdem tatsächlich in einem gemeinschaftlichen Board die Indikation gestellt wurde, ist es leider aus ärztlicher Sicht so, dass der Zeitraum bis zur Retransfusion nach der Entscheidung bei Patienten mit dieser Erkrankung häufig so lang ist, dass man zwischendurch auch therapieren muss, weil der Progress der Erkrankung anderenfalls den Patienten zwischenzeitlich schon in einen Zustand bringen würde, in dem man gar nicht mehr behandeln kann. Aus diesem Grund sind diese Patienten bei uns sehr eng an das Zentrum angebunden.

Es ist also nicht so, dass man praktisch von irgendwo eine Anfrage kriegen könnte und wir sagen würden: „Ja, das machen wir, kümmert euch um den Patienten, wir beantragen das, wir brauchen nur die Apherese“, und dann kommt er irgendwann einmal, sondern wir müssen diese Patienten wirklich engmaschig bei uns auch sehen und betreuen.

(Herr Dr. Jantschak: Und die Apherese?)

– Entschuldigung; die Apherese war ja noch ein Punkt. Das ist natürlich von Zentrum zu Zentrum sehr unterschiedlich. Konkret bei uns ist es so, dass die Apherese im eigenen Haus ist und wir sie selber machen. Aber in vielen Zentren ist es nicht so, sondern da wird die Apherese von einer Blutbank auf dem Campus übernommen, sodass man da einen weiteren Kooperationspartner hat, mit dem man Schnittstellenmanagement betreiben muss.

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

**Frau Dr. Grell:** Meine Frage richtet sich noch mal an Novartis: Habe ich Sie richtig verstanden, dass die Fachinformation wiedergibt, dass eine zweite Behandlung mit Tisagenlecleucel nicht möglich ist, oder war Ihre Aussage so, dass Sie dafür keine Zulassung bekommen haben – Sie sind ja sozusagen Herr der Produktion; das ist ja anders als bei anderen –, dass Sie dann ablehnen, einen zweiten Car-T für einen Patienten herzustellen, der ein Rezidiv hat?

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

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Ja, vielen Dank für diese Frage. – Im Moment spezifiziert die Fachinformation eine Einmalgabe. Das ist auch die Grundlage. Es ist tatsächlich so, dass im Herstellungsprozess manchmal auch mehrere Beutel hergestellt werden, aber wir sie aktuell nicht standardmäßig hergeben können.

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

**Frau Dr. Grell:** Sie hatten ja auch im Eingangsstatement gesagt, dass Sie sehr kranke Patienten haben. Heben Sie die Beutel tiefgefroren auf, sodass man im Notfall erneut darauf zurückgreifen könnte?

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** Aktuell, wenn tatsächlich ein zweiter oder dritter Beutel hergestellt werden konnte – auch das ist nicht bei allen Patienten möglich –, beträgt die Haltbarkeit neun Monate, und solange werden sie auch aufgehoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Müller, BMG.

**Herr Müller:** Vor dem Hintergrund der Zahlen, 20 bis 30 Zentren, würde ich den Unternehmer gerne noch fragen, an wie viele verschiedene Zentren Sie Ihr Produkt denn bisher in Deutschland ausgeliefert haben, jetzt Prüfprodukt und zugelassenes Produkt zusammengerechnet.

**Frau Dr. Skorupa (Novartis):** In den beiden Zulassungsstudien im diffus großzelligen B-Zelllymphom waren es zwei Kliniken, und in der ALL war das eine Klinik. Inzwischen, in der Routine, sind wir bei drei Kliniken, die anwenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir noch Luft nach oben, Herr Müller. Dann sind wir im grünen Bereich. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Wer möchte kurz zusammenfassen? – Bitte schön, Frau Schmidt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen. Die Diskussion für Kymriah möchte ich gerne zusammenfassen.

Wir haben hier im Anwendungsgebiet von Kymriah Patienten, die in einer rein palliativen Therapiesituation sind. Wir haben sehr kurze Überlebenszeiten dieser Patienten, und Kymriah liefert in dieser Situation bisher nicht gesehene Ansprech- und Überlebensraten. Es bildet sich ein stabiles Überlebensplateau in den Kurven. Für die Stellungnahme haben wir auch die Daten der Intent-to-treat-Population nachgeliefert. Über alle Analysen zeigt sich ein konsistentes Bild. Es bildet sich ein stabiles Plateau aus, was wir von kurativen Therapien kennen.

Wir haben die Anforderungen an die Strukturvoraussetzungen diskutiert, wir haben die Nebenwirkungen diskutiert. Ich denke, die erfahrenen Ärzte können mit dieser Therapie umgehen, mit vertrauten und bekannten Therapiebehandlungsalgorithmen. Folgendes ist ebenfalls wichtig: Die Lebensqualität dieser Patienten verbessert sich in kurzer Zeit.

Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass Tisagenlecleucel die einzige Therapie in dieser Situation ist, die eine erhebliche Verlängerung des Überlebens und eine Perspektive auf Heilung gibt. Entsprechend der AM-Nutzenverordnung ist der Zusatznutzen als erheblich zu bewerten. – Vielen Dank.

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

Schluss der Anhörung: 11:27 Uhr