

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-831)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Oktober 2022

von 15:00 Uhr bis 16:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Jeratsch
Frau Prof. Dr. Luginbuehl
Herr Dr. Stemmer
Frau Dr. Templin

Angemeldeter Teilnehmender für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Dreger

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

Frau Dr. Hoffmann
Herr Dr. Dolezal

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

Frau Strahwald
Frau Laufenböck

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

Frau Dr. Böck
Herr Dr. Bluhmki

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

Frau Dr. Höhne
Frau Reimeir

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

Herr Dr. Mechelke (entschuldigt)
Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen Cilag GmbH:**

Frau Schulat
Frau Kerßenboom

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ein herzliches Willkommen – für einige erneut – im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, Anhörungstag. Konkret geht es jetzt um Tisagenlecleucel als Orphan mit einem neuen Anwendungsgebiet, follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. September 2022, zu der Stellungnahmen abgegeben haben Novartis Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und die GLA in einer gemeinsamen Stellungnahme, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma, Swedish Orphan Biovitrum und Janssen Cilag.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir heute wieder Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis sind zugeschaltet Herr Jeratsch, Frau Professor Dr. Luginbuehl, Herr Dr. Stemmer und Frau Dr. Templin, für die GLA Herr Professor Dr. Dreyling, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die DAG-HSZT Herr Professor Dr. Dreger, für Roche Frau Dr. Hoffmann und Herr Dr. Dolezal, für MSD Frau Strahwald und Frau Laufenböck, für Bristol Frau Dr. Böck und Herr Dr. Bluhmki, für Gilead Frau Dr. Hoehne und Frau Reimeir, für Swedish Orphan Frau Dr. Thomsen – Herr Dr. Mechelke ist entschuldigt –, für Janssen Frau Schulat und Frau Kerßenboom sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Stemmer, bitte schön.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Frau Templin ist verantwortlich für das Dossier, Frau Luginbuehl vertritt bei uns die klinische Forschung, und Herr Jeratsch ist unser Statistiker.

Das follikuläre Lymphom ist behandelbar, aber nicht heilbar. Tisagenlecleucel, kurz Kymriah, ist neu zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Therapielinien. Diese mehrfach vorbehandelten Patienten befinden sich in einem stark fortgeschrittenen Krankheitsstadium, haben eine schlechte Prognose. Für sie besteht ein entsprechend hoher ungedeckter Bedarf nach neuen, wirksamen, im besten Fall kurativen Therapien. Kymriah wurde in der einarmigen Studie ELARA untersucht. In dieser Studie hatten die Patienten im Median vier Vortherapien. Die Ergebnisse des neuesten Datenschnitts zeigen ein hohes und vor allem dauerhaftes Ansprechen unter Kymriah. Die Überlebensrate betrug eindrucksvolle 86 Prozent. Längere Nachbeobachtungen zeigen, ob es sich dabei um einen kurativen Effekt handelt. Mehr als zwei Drittel der Patienten erreichten eine komplette Remission. Wie in anderen Studien dieser Indikation ging die Komplettremission mit einem erheblich reduzierten Sterberisiko einher. Von Patienten mit Komplettremission waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 92 Prozent am Leben. Von den zum Glück nur wenigen Patienten ohne Remission verstarben dagegen fast ein Drittel. Je länger die Nachbeobachtung, desto deutlicher werden die Vorteile der Einmalbehandlung mit Kymriah bei den Nebenwirkungen. Nach einer initialen Phase von 8 Wochen nimmt die Inzidenz der Nebenwirkungen drastisch ab und verbleibt danach auf niedrigem Niveau.

In unserer Stellungnahme haben wir die Kritikpunkte der Nutzenbewertung adressiert. Insbesondere konnte aus unserer Sicht gezeigt werden, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie nicht zu einer jüngeren oder gesünderen Patientenpopulation, verglichen mit der

Versorgung, führt. Die Patienten der Studie sind refraktär auf die Vortherapie, was zu einem hohen Behandlungsbedarf führt, oder sie haben ein frühes Rezidiv und damit einen aggressiven Verlauf, was ebenfalls zu einem hohen Behandlungsbedarf führt. Die Altersspanne der Studie entspricht der Altersspanne des deutschen FL-Registers, das zudem einen nicht unbedeutenden Anteil jüngerer Patienten aufweist. Die Erkenntnisse der Studie ELARA sind somit generalisierbar und für die Nutzenbewertung geeignet.

Der indirekte Vergleich der ELARA mit dem ReCORD-FL wurde ebenfalls überarbeitet. Er basiert nun auf dem aktuellen Datenschnitt. Es wurde gezeigt, dass ELARA und ReCORD-FL hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien und der Patientencharakteristika vergleichbar sind. Bei einer Neuberechnung konnten zudem zwei weitere Confounder, der prognostische Index FLIPI und der ECOG-Performance-Status, berücksichtigt werden. Damit ist der indirekte Vergleich aus unserer Sicht adäquat umgesetzt. Die gezeigten Effekte kommen daher sicher nicht allein durch eine systematische Verzerrung zustande.

Was zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs? Es zeigt, dass es im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um rund zwei Drittel durch Kymriah gibt.

Angesprochen muss an dieser Stelle leider aber auch werden, dass ein Vergleich zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen nicht möglich war. Es gab keine Vergleichsdaten. Die Vorteile der Einmalgabe sind allerdings deutlich. Die ELARA-Studie zeigt auch, dass Kymriah keinen messbaren negativen Einfluss auf die Lebensqualität und den Gesundheitszustand hat. In der Gesamtschau handelt es sich unter Berücksichtigung des hohen Schweregrades des folliculären Lymphoms in diesem Stadium um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des Nutzens durch Kymriah. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer. – Ich habe zunächst zwei Fragen an die Kliniker. Herr Dr. Stemmer hat gerade in einem Nebensatz gesagt, dass in der Gruppe, die hier beobachtet worden ist, eine relative Vergleichbarkeit, was das Alter der Patientinnen und Patienten angeht, mit den Registerpatienten gegeben sei. In der Dossierbewertung wird im Gegensatz zu dieser Aussage angemerkt, dass durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ELARA eine gesündere und jüngere Patientenpopulation eingeschlossen worden sei, als in der Versorgung zu erwarten wäre. Wie schätzen Sie aus klinischer Sicht diesbezüglich die Übertragbarkeit der Studienergebnisse ein?

Zweite Frage. Herr Dr. Stemmer hat gerade zu Recht darauf hingewiesen, dass Confounderdaten nachgeliefert worden sind. Wir haben zum einen die FLIPI-Daten und ECOG-Performance-Status, aber wir sehen im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Daten aus der Kohortenstudie ReCORD-FL, dass spezifische Confounder nicht berücksichtigt worden sind, hauptsächlich aufgrund fehlender Daten. Hier haben wir vor allen Dingen das Fehlen von Angaben zu B-Symptomen, zu Gesamttumormasse und Laborparametern kritisiert, unter anderem die Laktat-Dehydrogenase und das Serum-Beta2-Mikroglobulin. Wie schätzen Sie als Kliniker die Relevanz dieser Faktoren in der vorliegenden Therapiesituation ein? Kann man sagen: Wäre „nice to have“ gewesen, aber es ist auch kein Beinbruch, wenn die Dinge am Ende des Tages nicht vorliegen? – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Es ist richtig, dass die Confounder in der vergleichenden Analyse nicht da waren. Nun sind die aufgezählten Dinge B-Symptome. LDH ist für das folliculäre Lymphom nicht so relevant, dass das die Vergleichbarkeit komplett infrage stellen würde. Relevanter aus unserer Sicht wäre eher das Problem, dass sich die ReCORD-FL-Studie über einen langen Zeitraum hin erstreckt. Es geht zurück in das Jahr 2000. Beim Overall Survival sind jetzt ganz andere Sekundäroptionen vorhanden im Vergleich zu dem, was vielleicht vor 10 oder 15 Jahren vorhanden war. Hier sehe ich eher das Problem liegen, was die Vergleichbarkeit infrage stellt.

Das andere Problem, das auch im Dossier angesprochen wurde, ist, dass in der ELARA-Studie nicht ganz klar wird – es ist zumindest nicht gefordert –, dass die Patienten therapiebedürftig sein mussten. Das wird im Standard of Care oder in anderen Studien, die man vielleicht in dem ReCORD-FL zusammengepoolt hat, anders gewesen sein. Ich denke, der Bias, wenn es einen gibt, ist eigentlich zu erwarten. Er käme eher daher. Was das Alter angeht, sind die Patienten vergleichsweise jung für die Real World. Aber das trifft für alle Studien zu. Das finde ich nichts Spezielles oder ein K.o.-Kriterium. Mit diesem Argument könnte man jegliche Studiendaten – das wollen wir gerade nicht – für die Verwertbarkeit für die Nutzenbewertung ausschließen. Das halte ich für ein inadäquates Argument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Letztendlich sehe ich das ähnlich wie Herr Dr. Dreger. Grundsätzlich ist es immer so, dass ein gewisser Bias da ist, wenn man Patienten in der klinischen Routine erfasst. Auch wir haben zu der ReCORD-FL-Serie beigetragen. Wenn man prospektive Studien mit festen Einschlusskriterien betrachtet, stellt man fest: Das ist einfach so. Das gilt für jeden dieser Vergleiche. Was die konkret angesprochenen Punkte angeht, sehe ich das ein bisschen anders als Herr Dreger. Der Cut ist bewusst gewählt worden. Damals war für die Erstlinientherapie eine Kombination von Antikörpern und Chemotherapie Standard. Das ist heute weiterhin Standard. Da hat sich nicht so viel getan. Auch das Bendamustin wird eingesetzt. Wir verwenden im Prinzip weiterhin die zwei gleichen Chemotherapien in der Primärtherapie. Was hat sich geändert? In den 20 Jahren hat sich hoffentlich eine gewisse klinische Routine in der Therapie verändert. Ansonsten ist wenig an therapeutischen Optionen dazugekommen. Das „R Quadrat“ kann man erwähnen.

Grundsätzlich sehe ich das von den angesprochenen Faktoren her wie Herr Dreger. Die LDH ist beim klassischen follikulären Lymphom nur gering erhöht. Das ist nicht der Punkt. B-Symptomatik ist ein seltenes Phänomen. In therapiebedürftigen Studien liegt das um die 20, 25, 30 Prozent, in Patienten, die nicht behandelt werden müssen, eher bei 10, 15 Prozent. Auch das ist ein Nebenschauplatz. Beta2-Mikroglobulin ist in manchen Scores enthalten. Wir bestimmen das überhaupt nicht. Relevant sind das Alter und der Performance-Status.

Vielleicht noch zu der Frage – die haben Sie nicht gestellt –, was wir machen, um das zu vermeiden. Es ist der bestmögliche Vergleich, der gemacht worden ist, um das in das richtige Leben zu übersetzen. Ich schaue mir auch andere Studien an, die das in einem ähnlichen Kollektiv untersucht haben. Da gibt es Substanzen wie die PI3K-Inhibitoren, zum Beispiel Idelalisib, die wir wegen ihrer Toxizität kaum anwenden. Deswegen ist diese Substanz in diesem Setting, in der Diskussion, was sich geändert hat, nicht relevant. Da kommen wir beim medianen PFS, beim medianen Overall Survival ziemlich in den Bereich, der in der ReCORD-FL-Untersuchung gefunden worden ist. Von daher ist der Vergleich relativ valide, mit den Caveats, dass eine Studie – nicht Studienpopulation – immer einen gewissen Bias hat, den man nicht ganz ausschließen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Gibt es aus Ihrer Sicht Ergänzungsbedarf, Herr Professor Wörmann, oder haben wir alles?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Fast alles. Ich habe gerade nachgeschaut. Die GALLIUM-Studie ist eine der großen Studien des Obinutuzumab. Da war das Einstiegsalter 59 Jahre. Hier sind wir bei 58 Jahren. Das sind keine dramatischen Unterschiede.

Ich würde ganz kurz das Eingangsstatement etwas korrigieren wollen. Es wurde in den Raum gestellt, dass grundsätzlich das follikuläre Lymphom nicht kurativ behandelbar sei. Das ist so nicht korrekt. Im frühen Stadium gibt es einen kurativen Anspruch, auch durch Strahlentherapie. Zumindest haben wir den Eindruck, dass es so ist. Wir reden hier aber über die fortgeschrittene Krankheit, von einer Gruppe von Patienten, die in der Regel Stadium 4 hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt hat sich Frau Ludwig vom GKV-SV gemeldet.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich hätte eine Nachfrage, weil Sie noch gar nichts zur Gesamtumormasse gesagt haben, zum prognostischen Faktor Gesamtumormasse. Vielleicht könnten Sie dazu noch kurz ausführen, zum anderen zum Stellenwert einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten im Anwendungsgebiet, vor allem im Hinblick darauf, dass wir sagen: Die Patienten sind eher jung und noch relativ fit nach dem ECOG-Performance-Status. Denn in der ReCORD-FL-Studie waren keine Patienten, die eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation bekommen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Ludwig. – Herr Professor Dreyling, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Erster Punkt, Tumormasse. Das ist in Verbindung mit der Therapie. Ein Argument für die Therapiebedürftigkeit ist die Tumormasse. Das versteckt sich dahinter. Das ist letztendlich kein harter Faktor bezüglich Prognose, aber das bedeutet, dass wir anfangen zu behandeln.

Zur Rolle allogene/autologe Transplantation. Das wird sicherlich Herr Dreger ergänzen. Aus meiner Sicht hat die allogene Transplantation eine nachgeordnete Rolle. Herr Dreger kennt bestimmt die Daten, wie viele Patienten im Jahr mit einem folliculären Lymphom allogent transplantiert werden. Das hängt damit zusammen, dass wir viele andere Optionen haben. Bei der autologen Transplantation würden wir weiterhin die Rolle erstens beim transformierten Lymphom sehen – das fällt hier heraus – und zweitens bei den Frührezidiven. Da sind die deutlich angereichert. Das würden wir nach den europäischen und nationalen Standards empfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Dreger, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Zu den Transplantationen kann ich Herrn Dreyling nur beipflichten. Die allogene Transplantation spielt hier sicher eine untergeordnete Rolle, auch wenn sie sehr effektiv ist. Aber sie hat die bekannten Toxizitäten. Nur wenige der meist älteren Patienten sind erstens geeignet und kommen zweitens in die Verlegenheit, darauf rekurren zu müssen. Insofern sind in der Tat unter den Hauptentitäten der Non-Hodgkin-Lymphome, der Lymphome überhaupt, die folliculären Lymphome die mit der geringsten Inzidenz. Wir in Heidelberg als relativ großes Zentrum machen einen pro Jahr oder einen alle zwei Jahre. Bei der CIBMTR gibt es vielleicht aktuelle Daten. Da ist es sicher auch das mit der kleinsten Häufigkeit. Es sind deutlich unter 100 pro Jahr über die gesamten Vereinigten Staaten. Das ist eine wirksame Therapie. Diese Option muss aber beim klassischen folliculären Lymphom, dem untransformierten, nur sehr selten gezogen werden. Die autologe Transplantation würden wir in Deutschland eher in der zweiten Linie sehen, bei solchen Patienten, die POD24, also ein Frührezidiv, haben. Da gibt es ganz gute Daten aus der Münchner Gruppe, der vormaligen GLSG, die Herr Dreyling am allerbesten vertreten kann. Sie haben gezeigt, dass das schon im Intent-to-Transplant-Vergleich einen Überlebensvorteil bieten kann. Die Daten, die dazu vorliegen, stammen aus verflossenen Dekaden, sie basieren überwiegend auf 20 Jahre zurückliegenden Patientenverläufen. Das kann man nicht eins zu eins in die heutige Therapiewelt mit Chemoimmuntherapie als Baseline und Erhaltungstherapie als Grundlage für POD24 übertragen. Dennoch würde man das weiterhin als Standard sehen, aber eher in der zweiten Linie. Das heißt, die Patienten, die in das Indikationscluster von Kymriah fallen, sollten das schon gehabt haben. In der späteren Linie kann die autologe Transplantation mit Erfolg eingesetzt werden. Deswegen hatten wir in unserem Statement angeregt, dort einen Vergleich zu machen. Das ist natürlich auch über Registerdaten möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dreyling, Sie waren direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Eine ganz kurze Ergänzung, um die Zahlen in die Relation zu bringen. Ich habe die Unterlage gerade aufgemacht. Vorangegangene autologe Transplantation ist bei 36 Prozent der Patienten, wenn ich es richtig gelesen habe, durchgeführt. Es ist für mich durchaus eine Häufigkeit, die auf ein Hochrisikopatientenkollektiv hinweist. Ganz grob: Von der Erstlinie aus gesehen verlaufen 80 Prozent indolent. Da haben wir keinen Verbesserungsbedarf. 20 Prozent rezidivieren ebenso früh und haben einen deutlich schlechteren Verlauf. Aus dem deutschen Alltag würde ich schätzen, dass von den Patienten, wo wir nach den Guidelines die Indikation einer autologen Transplantation sehen, nur 30 bis 50 Prozent tatsächlich transplantiert werden. Wenn ich das alles zusammennehme, ist für mich der Read-out, dass diese Patientenkohorte nicht dem typischen niedrig malignen folliculären Lymphom mit sehr gutem Outcome über Jahrzehnte entspricht, sondern für mich überproportional häufig ist und damit ein Hinweis auf die Aggressivität der Erkrankung ist. – Das wollte ich nur noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Wörmann, haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Vielleicht noch eine Zahl. Patienten mit einem guten Verlauf, nicht die, die in den ersten 24 Monaten rezidivieren, haben heute eine normale Lebenserwartung beim folliculären Lymphom. Wir reden wirklich über eine selektive Gruppe von Patienten, die für diese aggressiveren Therapien infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Professor Luginbuehl vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Luginbuehl (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke vielmals. Sie haben eben den Punkt der Behandlungsbedürftigkeit erwähnt. Dazu wurde schon viel gesagt. Ich würde gerne zur Rezidivsituation ergänzen, die wir haben. Die Einschlusskriterien wurden erwähnt. Über 85 Prozent der Patienten waren im Krankheitsstadium 3 oder 4. Wir haben gehört, POD24 waren über 60 Prozent. Die Tumormass: Bulky-Disease waren auch über 60 Prozent. Die Anzahl der involvierten Lymphknoten, die auch ein Kriterium für die Hochrisikogruppe ist, war über 60 Prozent, kombiniert mit einem FLIPI-Score von mittlerem bis hohem Risiko bei über 80 Prozent der Patienten. Es ist effektiv eine selektierte Population, von der wir hier sprechen, und eben eine Hochrisikopopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Luginbuehl. – Frau Holtkamp, bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Rückfrage zu der LDH und zum Stellenwert des Therapiealgorithmus. Gerade wenn es eine selektierte Gruppe mit einem offensichtlich aggressiven Verlauf ist, wundert mich etwas, dass die LDH nicht so eine Rolle spielt. Gerade bei dem aggressiven Lymphom hat sich das als relevant herausgestellt.

Bezüglich des Therapiealgorithmus würde mich interessieren, ob in der Praxis von einem kurativen Potenzial ausgegangen wird oder nicht. Sprich: Würde man nach den CAR-Ts eine Konsolidierung zum Beispiel in Form einer Stammzelltransplantation anschließen? Mich interessiert auch, wie sich das im Verhältnis zu dem bispezifischen Antikörper darstellt, der zugelassen worden ist. Was würde man bei wem einsetzen?

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

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Bezüglich LDH. Das Entscheidende ist, LDH ist ein ganz wichtiger Parameter, eine Transformation auszuschließen. Wenn im klinischen Alltag die LDH dreimal, viermal erhöht ist, wissen wir: Das ist ein aggressives Lymphom. Das ist die Hauptfunktion. Die LDH hat auch eine prognostische Bedeutung normal vs. gering erhöht. Im Graubereich macht das nicht so viel aus, korreliert mit der Tumormasse. Das Entscheidende ist, dass man die ganz aggressiven Lymphome, die echte Transformation, damit ausschließen kann.

Bezüglich der Konsolidierung nach CAR-T-Zellen oder Frage kurativer Ansatz. Es ist so, wie Herr Wörmann gesagt hat. 80 Prozent der Patienten in der Erstlinie haben eine normale Lebenserwartung. Jetzt sprechen wir aber über die dritte Linie. Da sieht das ein bisschen anders aus. Trotzdem würde ich – das ist unser aller Hoffnung, ob sich das bestätigt, wird man sehen – nach CAR-T-Zellen zumindest Langzeitremission fordern. Das ist ein sehr aufwendiger, auch kein preisgünstiger Ansatz. Die Daten, die wir bis jetzt für dieses Präparat und für andere vorliegen haben, suggerieren das auch. Nach einer einseitigen Therapie bricht zumindest nach dem Follow-up, den wir bis jetzt haben, drei, vier Jahre, die Kurve nicht zusammen. Es ist eigentlich wie eine Gerade, langsam abfallend, aber wie eine Gerade.

Bispezifische Antikörper, Frau Dr. Holtkamp, da bin ich ganz bei Ihnen. Der Vergleich würde auch mich total interessieren. Ich denke, das müssen zukünftige Studien zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Zur Konsolidierungsfrage. Grundsätzlich bleibt mit den CAR-T-Zellen, solange wir durch die Erfahrung aus klinischen Studien nicht das Gegenteil bewiesen bekommen, nicht der Anspruch auf kurative Therapie, sondern die Verlängerung des Überlebens, die Verlängerung der Lebensqualität. Es gibt beim folliculären Lymphom außerhalb der allogenen Transplantation keinen kurativen Therapieansatz. Die bringt in der Summe nur bei dem kleinen Teil ganz aggressiver Verläufe oder bei solchen Patienten, bei denen es zur Erschöpfung der Hämatopoese zu kommen droht, tatsächlich einen Vorteil. Dann haben wir noch das Problem, dass viele der Patienten, die für Kymriah noch infrage kommen, nicht mehr für die allogene Transplantation infrage kommen dürften. Somit sehe ich keinen Grund, Konsolidierungsbemühungen mit sehr unsicherem Ausgang anzuschließen, wenn man den Patienten so durch die CAR-T-Zell-Therapie bringt, er eine Remission erreicht hat und sich guter Lebensqualität erfreut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Holtkamp, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Die Frage zu spezifischen Antikörpern oder CAR-T ist noch nichts so ganz beantwortet. Mich interessiert: Wie gehen Sie praktisch vor? Welche Patienten würden Sie für das eine oder für das andere auswählen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich finde den Versuch nett, uns in das Feld hineinzuziehen und die Vergleiche zu machen. Wir haben in die Leitlinien noch nicht den Algorithmus dieser Therapien aufgenommen, weil uns die Daten zu dünn scheinen. Wir haben es in den Text aufgenommen. Es gibt nicht einen Hauch von vergleichenden Daten. Wenn Sie die publizierten Daten zu Mosunetuzumab oder einen spezifischen Antikörper anschauen, sehen Sie auch, dass es nach zwei, drei Jahren eine Art von Plateau geben wird. Aber jetzt zu sagen, das ist ein geeigneter Parameter oder nicht, das dürfen wir nicht tun. Die beiden Kollegen können mich ergänzen. Mein Eindruck im Moment ist, dass die Toxizität eines bispezifischen Antikörpers etwas geringer ist. Ich glaube, ein größerer Unterschied ist, dass die Beschaffbarkeit, die Logistik eines solchen Antikörpers einfacher ist, verglichen mit den CAR-T-Zellen. Aber das ist alles keine Evidenz und nicht wirklich eine belastbare Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ganz kurz zur Toxizität, um das generell zu sagen. Egal welcher Ansatz, bispezifischer Antikörper oder CAR-T-Zellen, was jetzt schon relativ klar ist, ist, dass die Nebenwirkungen bei indolenten Lymphomen wesentlich geringer sind als bei DLBCL. Wenn Sie quasi andere zugelassene Indikationen im Hinterkopf haben: Das ist hier besser. Im Prinzip ist der subjektive Eindruck – da gebe ich Herrn Wörmann recht –, dass die bispezifischen Antikörper einen Tick besser verträglich sind. Im klinischen Alltag wird wahrschein-

lich die einfachere, pragmatische Umsetzung eine große Rolle spielen. Aber noch einmal: Vernünftige vergleichende Datensätze haben wir nicht.

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

(Herr Prof. Dr. Dreger [DAG-HSZT]: Nein, alles gesagt!)

Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. Ich verstehe Ihre Ausführungen so, dass es individuell mit dem Patienten diskutiert wird und dann so entschieden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig von der FB Med, bitte.

Herr Kulig: Guten Tag in die Runde von meiner Seite! Ich habe zwei Fragen zum indirekten Vergleich, zur Vergleichbarkeit der beiden Kohorten ELARA- und ReCORD-Studie. Herr Dreyling, Sie waren an der Erfassung der ReCORD-Daten beteiligt, wie ich gehört habe. Ich stelle die Frage zur Vergleichbarkeit etwas anders, und zwar an die klinischen Experten und an den pharmazeutischen Unternehmer. Wären die Personen mit folliculären Lymphom, die in die ReCORD-Studie eingeschlossen wurden, gleichermaßen für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet gewesen?

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Weil ich direkt angesprochen worden bin, antworte ich.

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

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ein Bias, den wir noch gar nicht angesprochen haben, ist in diesem Vergleich schon ausgeschlossen, nämlich die Zentren, die für die ReCORD-Studie beigetragen haben. Das waren ausnahmslos ausgewiesene universitäre Lymphomzentren. Das heißt, wir wissen, dass die älteren Kranken häufig gar nicht in die Unikliniken geschickt werden. Dieser Bias ist schon einmal heraus.

Wenn Sie mich fragen: „Hätten alle diese Patienten zum Beispiel aus unserer eigenen Serie, die wir dazu beigetragen haben, mit CAR-T-Zellen behandelt werden können?“, dann muss ich klipp und klar sagen: Das weiß ich nicht. Ich gehe davon aus, dass die Mehrheit der Patienten – es sind nicht ganz viele Patienten; von daher weiß man schon, über welche Patienten man redet – dafür qualifiziert wäre. Aber ob das bei jedem einzelnen der Fall ist, weiß ich nicht. Es wird sicher bei dem einen oder anderen ein Ausschlusskriterium geben, ohne dass das in der Dokumentation, so wie wir sie jetzt haben, nachweisbar ist. Wie gesagt, es liegt an dem Unterschied zwischen prospektiven Studien und den Real-Life-Datensätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Frau Dr. Templin vom pU.

Frau Dr. Templin (Novartis): Ich würde Herrn Dreyling direkt zustimmen, dass wir das nicht wissen können. Aber es ist so, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der ReCORD-FL zum größten Teil mit denen der ELARA-Studie identisch waren. Deshalb war es schon das Ziel, ein vergleichbares Patientenkollektiv einzuschließen, das im Prinzip theoretisch genauso für eine CAR-T-Therapie infrage gekommen wäre. Aber man kann es retrospektiv nicht final festlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dreger, Herr Wörmann, Ergänzungen? – Nein. Beide schütteln den Kopf. Herr Kulig, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Kulig: Vielleicht noch eine kleine Bemerkung zu den Ein- und Ausschlusskriterien. Die B-Symptomatik war bei ELARA, wenn ich richtig informiert bin, ausgeschlossen, was bei der ReCORD-Studie nicht der Fall war. – Okay, da bekomme ich eine Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek, FB Med.

Herr Bilek: Hallo von meiner Seite aus! Eine konkretisierte Frage quasi zur ReCORD-FL-Kohorte. Es heißt in der Kohorte, dass für die Person beobachtendes Abwarten vorbei ist. Also ist eine Therapie indiziert. Unsere Frage ginge in die Richtung, ob man dann das mit der CAR-T-Gruppe vergleichen kann. Wenn das beobachtende Abwarten vorbei ist – so verstehe ich das –, muss die Therapie begonnen werden. Wie lange könnte man da warten?

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

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ich möchte zuerst den Punkt der B-Symptomatik aufgreifen. Ich hatte gesagt, dass im richtigen Leben die B-Symptomatik bei vielleicht 10, 15 Prozent auftritt, meinetwegen 20 Prozent bei den Behandlungsbedürftigen. Das ist sicherlich nicht die Mehrheit der Patienten. Es ist nicht so, dass die Patienten mit B-Symptomatik aus der Studie ausgeschlossen worden wären, nein. Es ist nur so, dass sowohl im klinischen Alltag als auch in der Studie eine Behandlungsindikation vorliegt, wenn entweder eine ausgeprägte B-Symptomatik vorliegt, was bei diesen Erkrankungen sehr selten ist, oder Anämie und Thrombozytopenie, auch ein eher seltenes Ereignis. Das häufigste sind die Lymphknotengrößen, die zu einer anatomischen Verdrängung von anderen Strukturen führen können. Das ist die Hauptindikation.

Die zweite Frage mit dem „watch and wait“ habe ich nicht verstanden. Wir waren an der ELARA beteiligt, und wir haben nur Patienten eingeschlossen, die eine Therapieindikation hatten. Alles andere wäre für mich unethisch. Das würde dem Allgemeinverfahren der europäischen Zentren ganz klar entsprechen. Da sprechen wir mit einer Sprache. Ich bin fest davon überzeugt, dass auf jeden dieser Studienpatienten eine dieser Kriterien zutrifft.

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

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Eine Ergänzung zur B-Symptomatik. Martin, korrigiere mich, wenn ich etwas Falsches sage. Meines Wissens ist das kein etablierter Prognosefaktor beim folliculären Lymphom. Wir haben für die Erstellung unserer Stellungnahme eine Reihe von größeren Studien im Rezidivsetting zum folliculären Lymphom durchgeschaut. Es gibt nur ganz wenige Studien, bei denen die B-Symptomatik überhaupt erwähnt wird. Auch das mag reflektieren, dass das für die Vergleichbarkeit nicht so bedeutsam sein kann. Was jetzt – darauf spielen Sie an – das „wait and watch“ oder die tatsächliche Therapiebedürftigkeit im klassischen Sinn angeht: Die war, wie gesagt, im Studienprotokoll von ELARA nicht explizit gefordert, auch von ZUMA-5 interessanterweise nicht. Aber die allermeisten Patienten – so haben wir es in unserer Stellungnahme formuliert – waren tatsächlich refraktär auf die unmittelbar vorangegangene Therapie, von der wir davon ausgingen, dass sie eine Indikation hatte. Indirekt war damit die Therapiebedürftigkeit dokumentiert. Zwei Drittel hatten Bulky Disease. Das definiert schon die Therapieindikation. Einen großen Bias sehe ich über diese Lücke, die Besonderheit der Studie doch nicht gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Kurz als Ergänzung. Die B-Symptomatik hat ein bisschen die Funktion wie die LDH. Wenn wirklich eine ausgeprägte B-Symptomatik vorliegt, ist das für mich im klinischen Alltag eher ein Hinweis auf eine Transformation, das heißt, dass es gar kein richtiges folliculäres Lymphom ist. – Das nur als Nebenkick.

Wenn man solche zwei Kohorten vergleicht, sind die Risikofaktoren entscheidend: Wie viele Patienten sind refraktär, welche Therapielinie, wie viele Patienten POD24? Noch einmal: Sowohl in der ReCORD-FL als auch in der ELARA finden wir nicht die typischen FL-Patienten, sondern das ist ein kleines Segment davon. Die sind in beiden Serien für mich klinisch relativ ähnlich charakterisiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ganz kurz, weil ich weiß, Herr Kulig und Herr Bilek, dass Sie es sehr genau nehmen. In dem FLIPI, dem prognostischen Index, ist die B-Symptomatik beim follikulären Lymphom nicht enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Bilek, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Bilek: Ja, danke, das war sehr wertvoll für uns. – Dürfte ich eine weitere Frage stellen?

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

Herr Bilek: Sie haben in der Stellungnahme eine neue Berechnung der Rücklaufquoten hinsichtlich der PROs eingereicht. Können Sie vielleicht ein bisschen ausführen, wie Sie das gestaltet haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Novartis): Im Prinzip hat es sich so ergeben, dass wir in der ersten Einreichung, im Dossier, die Rücklaufquoten für die einzelnen Zeitpunkte nach der Infusion berechnet haben. Da war ein zusätzlicher Zeitpunkt enthalten, der End of Study Visit hieß. Darunter sind die Patienten gefallen, die die Studie beendet hatten, oder potenziell auch die Patienten, die nach 60 Monaten die Studie beenden. Das war zum ersten Datenschnitt noch gar nicht der Fall. Aber die Patienten, die vorzeitig ausscheiden, sind unter den End of Study Visit subsumiert worden. Wir haben die Neuberechnung mit dem neuen Datenschnitt zum Anlass genommen, das zu korrigieren, weil wir für die End of Study Visits patientenindividuell unterschiedliche Zeiträume beobachten und das nicht der gängigen Auswertestrategie entspricht. Deshalb haben wir den Patienten, die einen vorzeitigen Studienabbruch hatten, den jeweils entsprechenden Monat nach der Infusion zugeordnet. Dadurch haben wir eine Neuordnung der Rücklaufquoten berechnet. Das war ein Hinweis aus einem anderen Verfahren, dem Abemaciclib-Verfahren. Dort haben wir gesehen, dass es nicht Standard ist, dass man die Erhebung der Lebensqualität zu patientenindividuell unterschiedlichen Zeitpunkten macht. Das ist der Hintergrund dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Templin. – Herr Bilek, zufrieden?

(Herr Bilek: Ja, danke!)

Herr Kulig.

Herr Kulig: Ich hätte dazu eine Nachfrage. Ganz ist uns noch nicht klar, wie die künstliche Synchronisierung die Rücklaufquoten erhöht. Zu den PROs gibt es zum Zeitpunkt Baseline-Screening – das ist der Baseline-Zeitpunkt – 81 Prozent Rücklauf. Zum Monat 6 sind es noch 63 Prozent. Zum Monat 6 ist noch niemand verstorben. Sie haben das mit End of Treatment Visit begründet. End of Treatment, es ist eine Einmalgabe. Zum Monat 18 ist weitaus weniger als 70 Prozent Rücklaufquote, obwohl zu diesem Zeitpunkt nur 8 Patienten verstorben sind. Wie gesagt, uns ist nicht ganz klar, wie die Rücklaufquoten auf über 70 Prozent kommen können.

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

Frau Dr. Templin (Novartis): Es sind zwei verschiedene Punkte. Das End of Study Visit ist nicht End of Treatment, sondern die Patienten, die die Nachverfolgung abgebrochen haben. Es gab einige Patienten, die vorzeitig ausgeschieden sind.

Der andere Punkt. Dass die Rücklaufquoten in den ersten 6 Monaten abgenommen haben, obwohl kein Patient verstorben war, lag daran, dass in diesen 6 Monaten Patienten die Studie verlassen haben und demnach keine Fragebögen mehr beantwortet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Dass wirklich so viele Patienten die Studie verlassen haben, konnten wir von den geplanten Erhebungszeiten her nicht so ganz nachvollziehen. Sie haben die Studie verlassen, haben ihre Einverständniserklärung zurückgezogen? Wir wollten klarbekommen: Was heißt „die Studie verlassen haben“ und somit keine Angaben von den Patienten mehr kamen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Novartis): Wenn ich es richtig im Kopf habe, sind es nur 4 Patienten gewesen, die innerhalb der ersten 6 Monate den Informed Consent zurückgegeben haben und damit keine weitere Nacherhebung zu den Endpunkten angedient bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Diese Zahl haben wir auch gefunden. Wie gesagt, ich kann es nur zurückgeben. Das würde aber bei den wenigen ausgeschiedenen Patienten für uns nicht die niedrigen Prozentangaben der Fragebögen erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Ludwig vom GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich hätte zunächst eine Frage an die Stellungnehmer aus der Klinik und eine an den pU. In der Fachinformation von Tisacel ist keine Bridging-Therapie vorgesehen. In der ELARA-Studie haben, glaube ich, 44 der 98 Teilnehmenden eine Bridging-Therapie erhalten. Wie sieht das bei Ihnen in der Praxis aus? Bekommen die Patienten in der Regel eher eine Bridging-Therapie? In welchen Fällen ist das genau notwendig, und welchen Einfluss hat das auf die Therapie, auf den Verlauf und auch auf das Outcome?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Herr Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Fangen wir hinten an: Welche Auswirkungen hat das? Dazu gibt es ganz valide Daten, die allerdings vom aggressiven Lymphom abgeleitet sind, nämlich dass die Patienten mit Bridging-Therapie eine schlechtere Prognose haben. Das hängt damit zusammen, dass das die Aggressivität der Erkrankung widerspiegelt. Zu den Auswertungen aus dem deutschen Register kann sicherlich Herr Dreger noch etwas sagen. Beim DLBCL würde man sagen, dass man bei fast allen Patienten ein Bridging durchführen muss.

Beim folliculären Lymphom ist es so, dass das tendenziell weniger der Punkt ist. Trotzdem: In der Zeit, bis das Präparat hergestellt ist, müssen wir, wenn die Patienten zum Beispiel relativ spät kommen und eine relativ große Tumormasse haben, bevor wir ein Risiko für den Patienten eingehen, eine solche Bridging-Therapie durchführen. Sie haben mich jetzt erwischt; ich weiß nicht auswendig, wie die Prozentquote bei unseren Patienten ist. Das ist aber egal; es ist eine zu kleine Anzahl. Die 40 Prozent in der Studie halte ich für relativ realistisch. Sie ist deutlich niedriger als beim aggressiven Lymphom. Wie gesagt, für mich ist es ein Spiegel, dass das nicht das klassische indolente Lymphom ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Da sind wir wieder bei Ihrer Frage, Herr Bilek, wann man von akuter und sofortiger Behandlungsbedürftigkeit ausgehen muss und wie das mit der Zeitverzögerung wegen der notwendigen Produktionsprozesse aussieht. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Herr Dreyling hat es korrekt beschrieben. Letztlich ist Bridging einerseits eine behandlerindividuelle Entscheidung. Andererseits reflektiert es zweifellos die Aggressivität der Erkrankung. Die Daten bei den aggressiven Lymphomen zeigen, dass nur 20 Prozent der Patienten in der Real World kein Bridging bekommen haben. Die laufen gar nicht schlecht. Am besten laufen die Patienten, die ein Bridging bekommen haben und das erfolgreich war. Das heißt, es ist tatsächlich zum Tumor-Debulking oder zu einer Tumorkontrolle gekommen. Die schlechtesten sind die Patienten, die ein Bridging bekommen, das aber nicht funktioniert. Die verlieren nur Zeit und haben hinterher im Zweifel mehr Tumor als vorher und zusätzlich die Toxizität. Deswegen ist zumindest bei den aggressiven Lymphomen die Frage, ob das Bridging überhaupt irgendeinen Sinn macht, zumindest mit dem Ziel, den Tumor zu debulken, nicht beantwortet. Manchmal ist es nötig, damit der Pati-

ent überhaupt die CAR-T-Zell-Therapie erreichen kann und nicht vorher schon dem Lymphom oder den Komplikationen erliegt. Dieses Problem dürfte sich aber beim folliculären Lymphom, wie Herr Dreyling schon andeutete, deutlich seltener stellen. Ich denke, es muss für diesen Moment offenbleiben, ob Bridging eine gute oder schlechte Idee ist. Das ist zunächst einmal von der präliminären Evidenz, die man hat, die allerdings nicht belastbar und richtungsweisend ist, abhängig zu machen, zum anderen von den individuellen Gegebenheiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Luginbuehl, bitte.

Frau Prof. Dr. Luginbuehl (Novartis): In der Subgruppenanalyse hatten wir uns Patienten mit und ohne Bridging angeschaut. Zumindest jetzt hat sich kein Unterschied ergeben. Mit ein Grund, warum das in der Fachinformation nicht aufgeführt ist, ist, weil es, wie schon erklärt wurde, patientenindividuell ist und die Daten keinen Unterschied machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, Sie hatten mehrere Fragenteile.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die FDA hat für Tisacel beim folliculären Lymphom eine Phase-III-Studie beauftragt, gegen Investigator's Choice. Sind da genau die Patienten eingeschlossen wie hier im Anwendungsgebiet, also mit mindestens zwei Vortherapien, und können Sie uns schon etwas zu den Vergleichstherapien sagen, also die, die im Vergleichsarm akzeptiert werden? Sind dazu Zwischenanalysen geplant? Denn das Studienende ist laut FDA erst Dezember 2028.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Frau Dr. Templin, bitte.

Frau Dr. Templin (Novartis): Es ist so, dass das Studienprotokoll momentan noch von der FDA reviewt wird und wir dazu tatsächlich noch keine näheren Informationen haben. Sie haben recht, die Studie ist durch die FDA beauftragt. Finale Ergebnisse sind für 2028 prognostiziert. Die Vergleichstherapien werden mit der FDA momentan noch diskutiert. Es ist angedacht, dass es ein Vergleich gegen Standard of Care mit verschiedenen Therapieoptionen sein soll. Das liegt aber noch nicht fest. Da stehen die gängigen Optionen wie R-CHOP, Bendamustin/Rituximab, Lenalidomid/Rituximab usw. zur Auswahl. Wie gesagt, das ist momentan noch unter Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Templin. – Frau Ludwig, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Ludwig: Ja, das beantwortet sie. – Nur noch eine kleine Rückfrage: Wissen Sie vielleicht, ob da im Vergleichsarm Stammzelltransplantationen dabei wären? Oder können Sie das auch noch nicht sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Novartis): Ich gehe davon aus, dass das nicht im Vergleichsarm sein wird. Es wird eine relativ kleine Studie sein. Ich glaube, es ist angedacht, 110 Patienten einzuschließen. Von daher gehe ich davon aus, dass gängige medikamentöse Vergleichstherapien eingesetzt werden. Die Einschlusskriterien sind natürlich auch unter Diskussion. Aber da wir ein recht breites Label haben, das die Patienten ab der dritten Linie komplett einschließt, gehe ich davon aus, dass es vergleichbare Einschlusskriterien sein werden. Aber wie gesagt, es ist noch offen.

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

Frau Dr. Ludwig: Ja, okay. Wenn ich direkt anschließen darf, hätte ich noch eine kurze Frage an den pU, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Ludwig: – und zwar zu den patientenberichteten Endpunkten Lebensqualität und Morbidität. In der ELARA-Studie haben Sie, was uns ein bisschen überrascht hat, in den ersten drei Monaten nach der Infusion keine Erhebungen gemacht. Das fanden wir etwas ungewöhnlich, weil es aus unserer Sicht interessant gewesen wäre, zu wissen: Wie geht es den Patienten nach der Infusion? Können Sie uns etwas über die Gründe sagen, warum das so passiert ist?

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

Frau Dr. Templin (Novartis): Ich kann ihnen dazu leider keine Gründe nennen. Es war im Studienprotokoll von Anfang an so präspezifiziert, dass in den gängigen Drei-Monats-Abständen die Lebensqualität erhoben wird, über den gesamten Studienverlauf hin. Mittlerweile haben wir Daten bis 24 Monate mit einer sehr hohen Rücklaufquote. Zu den ersten drei Monaten kann ich keine Gründe nennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Ludwig: Okay, vielen Dank!)

Danke schön. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Danke. – Ich habe eine Rückfrage an Herrn Professor Dreyling. Sie haben gerade betont, dass das Nebenwirkungsprofil anscheinend etwas günstiger ist im Vergleich zu den aggressiven Lymphomen. Das ist bemerkenswert, weil es dasselbe Produkt ist. Bezog sich das auf die Akuttoxizität oder auch auf die mittel- bis langfristige Toxizität? Da hat sich bei den aggressiven Lymphomen gezeigt, dass es zu langandauernden Zytopenien mit Infektgefährdung kommen kann. Ist das hier auch anders?

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Das bezieht sich vor allen Dingen auf die Akuttoxizität. Das heißt, die infusionsassoziierten entzündlichen Symptome und die neurologischen Symptome, die mit den gleichen Präparaten – nicht nur diesem Präparat, sondern auch anderen Präparaten – behandelt werden, treten beim folliculären Lymphom seltener auf als beim DLBCL. Bei den Spättoxizitäten, so muss ich sagen, übersehe ich die Daten nicht. Ich vermute, dass der Unterschied nicht so deutlich ist. Aber vielleicht weiß das Herr Dreger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Herr Dreyling hat völlig recht, die Akuttoxizitäten sind beim folliculären Lymphom weniger prominent. Das liegt an der Biologie der Erkrankung und weniger am Produkt selber. Denn die ganze Aktivierung der Tumorzellen ist eine viel geringere als beim aggressiven B-Zell-Lymphom. Deswegen sind die sekundären Prozesse, auch die Geschwindigkeit des Tumorzerfalls wahrscheinlich geringer. Die Hauptproblematik, was die Mortalitätsaspekte der Nebenwirkungscharakteristika der CAR-T-Zell-Therapie beim aggressiven Lymphom angeht – darauf hat Herr Dreyling schon angespielt –, sind die Immundefizienzen, die wir sehen, dass wir eine verminderte oder phasenweise ausgeschaltete B-Zell-Funktion haben. Auch die T-Zell-Funktion, so ist die Erfahrung, ist bei den aggressiven Lymphomen über Monate teils deutlich kompromittiert. Wir haben in unserer Analyse gesehen, dass bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen 80 Prozent der Non-Relapse-Mortality, wenn man es aus dem TransNet-Bereich übertragen möchte, auf Infektionen zurückzuführen sind. Das ist sicher eine Geschichte, die bei weiterer Studienauswertung oder bei Konzeption neuer Studien unbedingt berücksichtigt werden muss: dass man ein Immunstatusmonitoring macht und sich anschaut, was man mit dem Produkt vielleicht anrichtet, auch im Hinblick darauf – Frau Holtkamp hat es angesprochen –, dass es noch weitere immuntherapeutisch wirksame Modalitäten gibt, mit denen das vielleicht interagieren kann, was für die Sequenzierung bedeutsam wäre. Das ist sicher ein wichtiger Aspekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. – Herr Wörmann, eine Ergänzung? – Okay. Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank, das war hilfreich!)

Danke schön. – Herr Bilek von der FB Med.

Herr Bilek: Ich habe noch eine Frage an den pU. Sie haben zur Stellungnahme einen neuen Datenschnitt eingereicht. Gibt es einen konkreten Anlass dafür, dass Sie diesen Datenschnitt jetzt gerade gezogen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Novartis): Im Studienprotokoll ist vorgesehen, dass zu regelmäßigen Abständen Datenschnitte durchgeführt werden. Das ist jetzt im halbjährlichen Rhythmus passiert. Die Daten werden zum ASH, also im Dezember, publiziert werden. Es ist einfach ein regelmäßiger Abstand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also prädefiniert?

Frau Dr. Templin (Novartis): Die konkreten Zeitpunkte sind nicht präspezifiziert. Es ist vorgesehen, in regelmäßigen Abständen Datenschnitte durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Herr Bilek? – Danke. Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, die vergangene Stunde Revue passieren zu lassen. Machen Sie das wieder, Herr Dr. Stemmer?

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Vielen Dank für die Fragen und für die intensive Diskussion zum Stellenwert von Kymriah. Besonders danken möchte ich an dieser Stelle den Experten aus der Klinik für ihre Bewertung. Wir haben sehr viel zur Methode diskutiert, zu Confoundern und zum indirekten Vergleich. Ich möchte vor diesem Hintergrund die hohe Wirksamkeit von Kymriah betonen. Wir haben stark vorbehandelte Patienten mit hohem Behandlungsbedarf. Für diese Patienten bewirkt Kymriah ein hohes Ansprechen, vor allem größere Überlebensraten. Es verbessert aus unserer Sicht deswegen die Prognose deutlich. Die Nebenwirkungen treten zeitlich stark begrenzt auf. In der Gesamtschau ist daher aus unserer Sicht die Quantifizierung des Zusatznutzens von Kymriah möglich und sollte in entsprechend hohem Ausmaß erfolgen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer! Herzlichen Dank an die drei Kliniker, herzlichen Dank an die Vertreter des pU, die Fragen beantwortet haben, selbstverständlich auch an die Fragesteller! Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Denjenigen, die uns verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 16:03 Uhr