



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Epcoritamab (D-980)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. Februar 2024
von 10:00 Uhr bis 10:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Frau Dr. Sternberg

Herr Dr. Hettinger

Herr Gossens

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und
medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Borchmann

Angemeldeter Teilnehmender der **German Lymphoma Alliance (GLA):**

Herr Prof. Dr. Chapuy

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

Frau Riplinger

Herr Schellhorn

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

Frau Pedretti

Frau Dr. Yusufi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH:**

Frau Briswalter

Herr Dr. Löf

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

Frau Hoffmann

Frau Reimeir

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Frau Menacher

Rau Reinart

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit der Anhörung zu Epcoritamab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms nach mindestens zwei Vortherapien. Wir haben es hier mit der Markteinführung eines Orphans zu tun, demzufolge haben wir eine Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Januar 2024, auf die wir heute Bezug nehmen, selbstverständlich auch auf die Unterlagen, die der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat.

Zur Dossierbewertung haben wir Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer AbbVie, von der Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatologische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und von der GLA in einer gemeinsamen Stellungnahme, von BeiGene Germany, von Bristol-Myers Squibb, von Gilead Sciences, von Regeneron, von Roche Pharma und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG müssten anwesend sein Frau Dr. Steinbach-Büchert, Frau Dr. Sternberg, Herr Dr. Hettinger und Herr Gossens, für Roche Pharma Frau Riplinger – sie fehlt – und Herr Schellhorn – er meldet sich nicht –, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Dr. Yusufi, für Regeneron GmbH Frau Briswalter – Fragezeichen – und Herr Dr. Löff, für Gilead Sciences Frau Hoffmann – Fragezeichen – und Frau Reimeir, für BeiGene Germany Frau Menacher und Frau Reinart sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen, damit wir Ihre Sicht der Dinge kennen. Wer macht das?

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, hier noch einmal auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte zur Epcoritamab einzugehen. Mein Name ist Alma Steinbach-Büchert. Ich leite den Bereich Health Technology Assessment in der Onkologie bei AbbVie. Mit mir gemeinsam sind meine Kollegen da, die sich, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, gerne vorstellen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr gerne. Bitte.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Kathi Sternberg, schönen guten Morgen. Ich bin Statistikerin bei AbbVie, leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin heute zuständig für alle statistisch-methodischen Fragen. Damit gebe ich weiter.

Herr Dr. Hettinger (AbbVie): Guten Morgen, meinerseits. Jan Hettinger ist mein Name. Ich bin von der medizinischen Abteilung bei AbbVie und heute für alle medizinischen Fragen zuständig, die Sie an uns haben. Damit gebe ich auch weiter.

Herr Gossens (AbbVie): Klaus Gossens. Ich bin zuständig für die HTA-Angelegenheiten zu Epcoritamab und beantworte gerne Fragen rund ums Dossier.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Vielen Dank für die Vorstellung. – Es geht in der Nutzenbewertung, in der wir heute sind, darum, zu sehen, was Epcoritamab für die Patienten bedeutet. Gemäß der Zulassung ist Epcoritamab bei erwachsenen Patienten zugelassen, die ein rezidivierendes oder refraktäres, diffuses, großzähliges B-Zell-Lymphom, kurz DLBCL, nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie haben. Was sind das konkret für Patienten, und was bedeutet die Zulassung von Epcoritamab konkret für die betroffenen Patienten und ihre Behandlungssituation? Darauf möchte ich jetzt gerne eingehen.

Das DLBCL gehört zu den seltenen Erkrankungen und steht für eine ganz besonders aggressive Form des Lymphoms, das unbehandelt rasch zum Tode führt. Um Ihnen eine Größenordnung zu geben, was das für das Gesamtüberleben dieser Patienten bedeutet: Aus historischen Daten wissen wir, dass bei refraktären Patienten, die noch unter der Therapie eine fortschreitende Erkrankung haben, das mediane Gesamtüberleben bei gerade einmal sechs Monaten liegt. Hier im Anwendungsgebiet haben wir Patienten, die schon mindestens zwei Therapielinien hatten. Das heißt, zum wiederholten Male ist der kurative Therapieansatz oder eine dauerhafte Krankheitskontrolle gescheitert und nicht erreicht worden. Insgesamt ist es in dieser Situation für die Patienten schwierig, denn die verbleibenden Therapieoptionen sind stark limitiert, und bislang gab es keinen Therapiestandard, der hier etabliert ist.

Mit Epcoritamab haben wir nun in dieser Indikation eine neue Therapieoption, die zu einem bemerkenswert langen Gesamtüberleben führt. In Deutschland werden die Patienten in der Zweitlinie zunehmend mit CAR-T-Zelltherapien behandelt, wenn sie dafür infrage kommen. Ungünstigerweise ist es so, dass bei 50 bis 60 Prozent dieser Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie keine Heilung erreicht werden kann. Dann ist das Gesamtüberleben mit den bisherigen Therapieoptionen im Median ebenfalls nicht lang, sondern liegt nur bei acht Monaten. Wir haben hier trotz des ansteigenden Gebrauchs von CAR-T-Zelltherapien in der Zweitlinie einen dringenden Bedarf für neue, effektive, sichere und zeitlich rasch verfügbare Therapieansätze.

Auf der anderen Seite haben wir aber auch Patienten, die für eine kurative Therapie nicht infrage kommen, sondern palliativ behandelt werden. Wir wissen, dass hier die Prognose noch schlechter und der Bedarf nach lebensverlängernden, sicheren und lebensqualitätserhaltenden Therapien ebenfalls sehr hoch ist. Epcoritamab zeigt über beide Patientenpopulationen hinweg, das heißt, unabhängig davon, ob die Patienten kurativ oder palliativ vorbehandelt sind, eine hohe Effektivität mit hohen Ansprechraten. Epcoritamab gehört zu den bispezifischen Antikörpern und zeigt, welches großes Potenzial mit diesem neuen Wirkmechanismus in dem Anwendungsgebiet gehoben werden kann.

Die EMA hat im Rahmen der Zulassung von Epcoritamab festgestellt und mit der Orphan Drug Designation bestätigt, dass Epcoritamab zum einen nicht nur bedeutenden Nutzen gegenüber den bislang verwendeten Therapieoptionen besitzt, sondern auch den hohen medizinischen Bedarf abdeckt. Ich möchte das gerne in Zahlen ausdrücken: In unserer Zulassungsstudie, der NHL-Studie, sehen wir über alle Patienten hinweg mit Epcoritamab ein medianes Gesamtüberleben von 19,4 Monaten. Das ist eine Größenordnung, die wir in einer vergleichbaren Patientenpopulation bislang nur bei den CAR-T-Zelltherapien erreicht haben.

Weiterhin sehen wir, dass ein Drittel der Patienten langfristig sehr stark von Epcoritamab profitiert. Das sieht man an der Plateaubildung in der Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben. Es kommt hinzu, dass wir bei 60 Prozent der Patienten ein Ansprechen auf die Epcoritamab-Therapie sehen, und was noch wichtiger ist, bei 40 Prozent der Patienten sehen wir ein komplettes Ansprechen. Das heißt, das sind Patienten, bei denen sich sämtliche Krankheitssymptome komplett zurückgebildet haben. Das Tolle ist, dass dieses komplette Ansprechen nicht nur Tage andauert, sondern im Median mehr als

zwei Jahre anhält. Die komplette Remission ist die Grundvoraussetzung dafür, dass die Patienten überhaupt in eine mögliche Heilung kommen können.

Wir haben all diese Daten in unserem Nutzenbewertungsossier dargestellt. Sie entstammen der NHL1-Zulassungsstudie. Es ist ein Patientenkollektiv eingeschlossen worden, das der Versorgung in Deutschland entspricht. Wir haben hier refraktäre Patienten dabei, primär refraktäre Patienten, aber auch Patienten, die auf CAR-T-Zelltherapien versagt haben. Als Grundlage der dargestellten Ergebnisse dient der neueste Datenschnitt vom 21. April 2023. Er beinhaltet mit einer medianen Beobachtungsdauer von 25,5 Monaten einen deutlichen Evidenzzugewinn gegenüber dem älteren Datenschnitt, der vom G-BA in der Nutzenbewertung dargestellt wurde.

Epcoritamab bietet darüber hinaus erstmals für diese Indikation eine einfache, sofort verfügbare, subkutane und damit im Gegensatz zu anderen Therapien wenig belastende Behandlungsmöglichkeit. Wir haben hier eine Therapie, die ohne Chemotherapie, ohne Debulking mit Obinutuzumab sowie ohne lange Herstellungszeiten angewendet wird.

Lassen Sie mich die wichtigsten Punkte zusammenfassen: Epcoritamab bietet Patienten mit DLBCL eine Chance, hohe Ansprechraten und ein langes Gesamtüberleben zu erreichen und das bei Patienten, bei denen bereits mindestens zwei Therapieansätze versagt haben, man keine Kuration erreichen konnte und kaum noch Therapieoptionen bestehen. Der Stellenwert von Epcoritamab in der Drittlinietherapie in dieser Indikation wurde kürzlich in die aktualisierte klinische Leitlinie der DGHO aufgenommen. Insbesondere, wenn man die Schwere und Aggressivität der Erkrankung berücksichtigt, sind die Ergebnisse der Therapie mit Epcoritamab für die betroffenen Patienten und Patientinnen von unschätzbarem Wert. Meine Damen und Herren, wir freuen uns sehr auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Steinbach-Büchert, für diese Einführung. Ich will mit der ersten Frage beginnen, da, wo Sie am Schluss waren. Sie haben gesagt, dass Sie die aktuellen Daten aus dem Datenschnitt vom April 2023 jetzt noch einmal vorgelegt haben, in Fortschreibung dessen, was bei der Dossierbewertung hier im G-BA berücksichtigt worden ist. Dazu meine Frage. Sie erläutern in der schriftlichen Stellungnahme, dass der aus dem April 2023 stammende Datenschnitt aufgrund des Erreichens der Datenreife in der Kohorte zum follikulären Lymphom erfolgte. Vielleicht könnten Sie dazu noch einige Erläuterungen geben, weil das bei uns etwas unklar geblieben ist. – Das zum Einstieg. Wer macht das? – Herr Gossens, bitte.

Herr Gossens (AbbVie): Sie haben es richtig erwähnt, der Datenschnitt vom April 2023 wurde planmäßig, also protokolldefiniert, zur Datenreife des primären Endpunkts Ansprechen zu der Kohorte im follikulären Lymphom erhoben. Dieser Datenschnitt wurde bei der EMA für den Zulassungsantrag zum follikulären Lymphom verwendet. Dazu hat die EMA weitere Daten angefordert, auch zum DLBCL, zu aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom-Kohorten. Wir denken, dass der April-Datenschnitt aufgrund des enormen Evidenzzugewinns und der zehn Monate längeren Beobachtungszeit der relevantere ist, auch weil in der Nutzenbewertung festgestellt wurde, dass die Chance für eine ergebnisgetriebene Auswertung hier relativ gering oder nicht existent ist. Insofern sehen wir diesen Datenschnitt als relevant an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gossens. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen? Bänke, Patientenvertretung, sonstige Beteiligte? Wer möchte? – Keiner. Doch, Frau Schiller vom GKV-SV.

Frau Schiller: Ich hätte zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es ist sehr schade, dass wir für die Zulassung bzw. hier im Rahmen der Nutzenbewertung keine vergleichenden Daten gegenüber einer aktiven Kontrolle vorliegen haben. Wir haben gesehen, dass noch eine Phase-III-RCT laufend ist. Dazu die Frage, wann Sie mit den ersten

Ergebnissen rechnen, ob Sie bei entsprechenden Ergebnissen eine Zulassungserweiterung anstreben und in welchem Zeitrahmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schiller. Wer macht das für den pU? – Herr Gossens.

Herr Gossens (AbbVie): Richtig, wir haben eine Phase-III-Studie laufen, die Epcoritamab-Monotherapie, die Patienten ab der Zweitlinie mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes vergleicht. Der primäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben, und der ist ereignisgetrieben. Einen genauen Termin können wir jetzt nicht sagen, wann die Analyse kommt, aber wir erwarten erste Ergebnisse Ende dieses/Anfang nächsten Jahres. Abhängig von diesen Ergebnissen kann ich jetzt nur spekulieren, ob dann noch eine Zulassungserweiterung kommt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gossens. – Frau Schiller, Sie hatten noch eine zweite Frage.

Frau Schiller: Ja, das wäre eine Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben keine Kliniker.

Frau Schiller: Dann hat sich das erübrigt. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Frau Zaulig von der DKG, bitte.

Frau Zaulig: Guten Tag! Wir hätten auch zwei Fragen an die Kliniker, aber vielleicht kann die eine Frage auch der pU beantworten. Es geht um die Dosierung und die stationäre Anwendung. Laut Fachinformation sollen die Patienten ab Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden. Gilt diese stationäre Aufnahme nur für Tag 15, oder bezieht sie sich auch auf Tag 22 und die darauffolgenden Zyklen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Zaulig. Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Herr Dr. Hettinger, bitte.

Herr Dr. Hettinger (AbbVie): Wie Sie korrekt sagen, wird in der Fachinformation angeführt, dass eine Hospitalisierung im ersten Zyklus am Tag 15 nach der ersten vollen Gabe von Epcoritamab vorgesehen ist. Bei den folgenden Gaben von Epcoritamab ist das nicht vorgesehen. Der einzige Fall, bei dem das vorgesehen wäre, ist: Wenn es zu einer erneuten Aufdosierung käme, falls man eine Therapieunterbrechung macht und so die Aufdosierung wiederholen muss, dann wäre es noch mal erforderlich, aber grundsätzlich nur bei der ersten vollen Gabe an Zyklus 1, Tag 15.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Zaulig, ist die Frage beantwortet?

Frau Zaulig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Herrn Kulig von der FB Med. Bitte.

Herr Kulig: Guten Morgen in die Runde! Nochmals kurz zur Spezifizierung und als Nachfrage: Was schon mehrmals angesprochen wurde, ist dieser etwas neuere Datenschnitt. Können Sie bitte – die Frage geht an den pU – ausführen, wie genau der präspezifiziert war? Für uns war etwas schwierig nachzuvollziehen, warum der gemacht wurde. Was waren genau die Kriterien? Wie war dieser Datenschnitt vorgesehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Gossens.

Herr Gossens (AbbVie): Genau, ich versuche es. – Der Zeitpunkt war durch die Kohorte im folliculären Lymphom definiert, also das Ansprechen. Im Zuge der Zulassung wurden von der EMA weitere Daten zu dem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom, also auch dem DLBCL – wir haben zwei, drei Kohorten dabei –, nachgefragt, und dazu wurde der Datenschnitt vom April 2023 bei der EMA eingereicht. Ich hoffe, das beantwortet die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig?

Herr Kulig: Ich habe eine Nachfrage: Was genau hat jetzt getriggert? Hat die EMA nur gesagt, sie wollen noch mal reifere oder längere Daten, oder inwiefern war das ereignisgesteuert? Was waren genau die Kriterien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gossens.

Herr Gossens (AbbVie): Die genauen Kriterien zum folliculären Lymphom war die Datenreife zum Ansprechen. Beim DLBCL war nur noch mal ein Nachreichen der Ergebnisse zum DLBCL. Aufgrund der Datensituation, da die Studie noch läuft, wollte die EMA erneute Daten sehen.

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

Herr Kulig: Danke erst einmal so weit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Weitere Fragen, bitte. – Keine. Es ist blöd, dass die Kliniker nicht anwesend sind, aber sie haben keine Offenlegungserklärungen vorgelegt. Deshalb sind beide nicht da. Ich sehe keine Fragen mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, sofern gewünscht, zusammenzufassen. Es gibt nicht viel zusammenzufassen. Dann können wir diese Anhörung schon beenden. Frau Steinbach-Büchert, bitte.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für den Austausch. Ich möchte die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte zusammenfassen. Wir haben im vorliegenden Anwendungsgebiet des DLBCL eine Behandlungsoption, die neu hinzugekommen ist, weil die bisherigen Behandlungsoptionen für die Patienten limitiert sind und es bislang keinen etablierten Therapiestandard gab. Epcoritamab adressiert den hohen medizinischen Bedarf in dieser Indikation. Wir sehen unter Epcoritamab ein bemerkenswert langes medianes Gesamtüberleben von 19,4 Monaten und eine Wirksamkeit über alle Patientenpopulationen hinweg. Durch die lange Nachbeobachtungsdauer unserer Zulassungsstudie haben wir mit dem neuesten Datenschnitt von April 2023 einen großen Evidenzzugewinn. Wir sehen unter Epcoritamab Patienten, die langfristig von der Therapie profitieren. Aus unserer Sicht kann der nicht quantifizierbare Zusatznutzen mit Blick auf die schwere und Aggressivität der Erkrankung nur im Ansatz widerspiegeln, was diese Ergebnisse für die Patienten bedeuten. Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Steinbach-Büchert, Herr Gossens und den anderen vom pharmazeutischen Unternehmer. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei allen, die Fragen gestellt haben, und bei denjenigen, die zugehört haben. Ich unterbreche die Sitzung, und wir machen um 11 Uhr mit dem Fachaustausch Anwendungsbegleitende Datenerhebung weiter. Einen schönen Resttag noch für all diejenigen, die uns jetzt verlassen. Danke.

Schluss der Anhörung: 10:23 Uhr