



Mündliche Anhörung

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

hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-1078)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. November 2024
von 13:30 Uhr bis 14:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Welte
Frau Dr. Reimeir
Herr Dr. Paolillo
Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT)**:

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

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

Herr Prof. Dr. Chapuy
Herr Prof. Dr. Glaß

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO (DGHO)**:

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

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Wiedemann
Herr PD Dr. Held

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

Herr Dr. Pägelow
Frau Reinart

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

Frau Strahwald
Frau Dr. Pfitzer

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

Frau Pedretti
Frau Dr. Möhlenbrink

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Dr. Rüb
Frau Briswalter

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

Frau Dr. Docter
Herr Dr. Dreiseidler

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

Herr Dr. Hettinger

Herr Gossens

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie herzlich zur Anhörung Axicabtagen-Ciloleucel. Hier haben wir es mit einer Neubewertung nach Fristablauf zu tun.

Gegenstand der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertung des IQWiG vom 24. September dieses Jahres. Hierzu haben wir Stellungnahmen bekommen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, des Weiteren von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der German Lymphoma Alliance als gemeinsame Stellungnahme sowie eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller. Weitere pharmazeutische Unternehmer, die sich mit Stellungnahmen gemeldet haben, sind AbbVie Deutschland, BeiGene Germany, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma und Regeneron.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences müssten anwesend sein Herr Dr. Welte, Frau Dr. Reimeir, Herr Dr. Paolillo und Herr Dr. Schwenke, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Herr Professor Dr. Bethge – er ist noch nicht da – und Herr Professor Dr. Dreger, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Chapuy – er fehlt auch noch – und Herr Professor Dr. Glaß, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Lenz – Fragezeichen –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Wiedemann und Herr PD Dr. Held, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Frau Reinart

(Herr Dr. Pägelow: Sie lässt sich entschuldigen. Sie kann spontan nicht teilnehmen.)

– okay –, für MSD Sharp & Dohme Frau Strahwald und Frau Dr. Pfitzer, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Dr. Möhlenbrink, für Regeneron Frau Dr. Rüb und Frau Briswalter, für Novartis Pharma Frau Dr. Docter und Herr Dr. Dreiseidler, für AbbVie Herr Dr. Hettinger und Herr Gossens sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Machen Sie das, Herr Dr. Welte?

Herr Dr. Welte (Gilead): Ich mache das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Welte (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung Stellung zur erneuten Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel, im Folgenden abgekürzt als Axi-Cel, nehmen zu dürfen. Das betrachtete Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit diffus großzelligem oder hochmalignem B-Zell-Lymphom, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder refraktär ist. Im Fokus steht die Patientengruppe A gemäß der Einteilung des G-BA, also Patienten, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen.

Zunächst möchte ich unser Team vorstellen: Frau Dr. Laura Reimeir, die für das Dossier verantwortlich zeichnet und links von mir sitzt, Herr Dr. Michael Paolillo für den Fachbereich Medizin und Herr Dr. Carsten Schwenke, den sicherlich viele kennen und der uns bei dieser

Neubewertung substanziell verstärkt hat. Mein Name ist Robert Welte, und ich verantworte den Bereich Market Access bei Gilead.

Ausdrücklich wollen wir uns beim G-BA dafür bedanken, dass wir mit dem aktuellen Verfahren die Gelegenheit bekommen haben, offene Punkte aus der Nutzenbewertung vom letzten Jahr zu adressieren. Im damaligen Verfahren erhielt Axi-Cel in der Patientengruppe A einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dies auf Basis der Studie ZUMA-7, in der Axi-Cel gegenüber der zVT, das heißt einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation, untersucht wurde.

Im ersten Beschluss wurde eine Befristung mit der Aufforderung ausgesprochen, Ereigniszeitanalysen für alle unerwünschten Ereignisse darzustellen und unerwünschte Ereignisse, auch solche, die während der vorbereitenden Prozesse, das heißt ab der Leukapherese auftreten, in die Auswertung einzubeziehen. Außerdem wurde gefordert, alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie ZUMA-7 darzustellen, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Im eingereichten Dossier haben wir die Daten zu unerwünschten Ereignissen gemäß den Befristungsanforderungen präsentiert. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die neu vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen als sachgerecht bewertet. Im Zuge der Neudarstellung der patientenrelevanten Endpunkte haben wir zwei neue Post-hoc-Operationalisierungen des EFS eingeführt, die die Unsicherheiten adressieren, die im letzten Verfahren angesprochen wurden. Diese Operationalisierungen haben wir modifiziertes EFS, kurz mEFS, genannt. In der Stellungnahme wurden weitere Analysen zum mEFS vorgelegt, die berücksichtigen, dass auch ein spätes Ansprechen möglich und der kurative Therapieansatz bei diesen Patienten noch nicht gescheitert ist.

Weiter wurde der Punkt der aktuellen Nutzenbewertung adressiert, dass die Ereigniszeitanalysen aufgrund der Definition einer Komponente nur im Vergleichsarm nicht interpretierbar seien. Durch die Entfernung dieser Komponente kann die Ereigniszeitanalyse, also das Hazard Ratio, nun ohne Einschränkungen zur Ableitung des Zusatznutzes herangezogen werden.

Was zeigen die neu vorgelegten Analysen? Aus unserer Sicht sind die neuen EFS-Analysen, also mEFS 1.1 und 1.2, von zentraler Bedeutung. Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Axi-Cel gegenüber der zVT, der laut der IQWiG-Matrix als erheblich einzustufen ist. Für beide mEFS-Operationalisierungen liegen die Konfidenzintervalle des Hazard Ratio unterhalb von 0,6. Auch wenn wir die Ereignisraten anhand des relativen Risikos berücksichtigen, zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen. Das obere Konfidenzlimit liegt bei 0,89.

In der Gesamtschau sehen wir mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel. Dies wird durch folgende Fakten untermauert: Erstens: Bezüglich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes zeigt Axi-Cel eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, wie gerade ausgeführt. Zweitens: Der Überlebensvorteil von Axi-Cel gegenüber der zVT ist eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine moderate Verlängerung der Lebensdauer. Drittens: Die im aktuellen Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zeigen sowohl positive als auch negative Effekte. In Summe gleichen sich diese aus. Somit verbleiben die positiven Effekte von Axi-Cel hinsichtlich Mortalität und Morbidität. – Damit schließe ich und bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Welte für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Der zentrale Kritikpunkt in Ihrer Stellungnahme ist, dass Sie sagen, die Aussage des IQWiG, dass die Daten zum Gesamtüberleben nicht interpretierbar seien, sei in dieser Form nicht sachgerecht. Sie könnten dem nicht folgen. Sie halten das Vorgehen insgesamt für nicht sachgerecht oder sehen es als nicht sachgerecht an.

Das ist der entscheidende Punkt. Deshalb wäre es mir ein Anliegen, wenn Sie vor dem Hintergrund der Kritikpunkte des IQWiG bezogen auf die Interpretierbarkeit der Daten zum Gesamtüberleben genauer spezifizieren könnten, was Sie hier an zu kritisierenden Punkten sehen. Wer möchte beginnen? – Ich sehe noch keine Hand, die oben ist. Vielleicht können Sie in den Chat schreiben, weil ich so viele Teilnehmer habe, dass ich sie nicht alle auf dem Bildschirm sehe. Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ich habe nicht ganz verstanden, ob sich das an den pU richtete oder an uns alle. Wir hatten in unserer Stellungnahme versucht, darzustellen, dass wir dem nicht ganz folgen können, was das IQWiG letztlich aus den vorgelegten Daten schlussfolgert, zum einen, weil wir zwar das Verzerrungspotenzial, das sich aus den Diskrepanzen im Vergleichsarm, was den Endpunkt EFS und die daraus nachfolgenden Konsequenzen angeht, sehen, aber nicht glauben, dass sich daraus ein Vorteil zugunsten des Prüfarms ableiten lässt oder ein Nachteil zuungunsten des Vergleichsarms. Eher umgekehrt glauben wir, dass die Ereignisse, die vielleicht zu weiteren Therapien geführt haben möchten, dann noch eher den Vergleichsarm begünstigen, sodass wir zwar Unsicherheiten sehen, aber nicht unbedingt zum Nachteil des Überlebensvorteils.

Das Zweite: Das ist vielleicht ein grundsätzliches Vorgehen des IQWiG oder auch der Vorgaben, die es hat, dass es ein wenig schief ist, wenn man zur Beurteilung des Ausmaßes des Überlebensvorteils das obere Konfidenzintervall heranzieht und nicht das Hazard Ratio selber; denn das obere Konfidenzintervall impliziert, dass man letztlich den Vorteil mit hoher Wahrscheinlichkeit unterschätzt. Wir können – wenn es sich tatsächlich ums Überleben handelt, ist das für den Patienten doch ein sehr wichtiger Endpunkt – nicht so ganz nachvollziehen, dass man hier so einen Sicherheitskokon anlegt, um auf jeden Fall nicht vorhandene Effekte nicht zu übersehen. Ich denke, hier muss man das praxisgerechter handhaben, damit man den Patienten tatsächlich vorhandene Überlebensvorteile am Ende nicht vorenthält. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Ich spreche jetzt unmittelbar Herrn Professor Dr. Wiedemann von der AkdÄ an. Wenn ich das richtig gesehen habe, Herr Wiedemann, haben Sie zwar ebenfalls erhebliche Verzerrungspotenziale gesehen, auch Mängel in der ZUMA-7-Studie, aber Sie folgen der Einschätzung des IQWiG bezüglich des OS ausdrücklich auch nicht. Oder ist das eine Fehlinterpretation meinerseits?

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Wenn ich darf, würde ich gerne zu dem Praxisbezug allgemein anfangen, damit das nicht nur eine Statistikdiskussion wird, und dann diese Frage an Herrn Held weitergeben. Grundsätzlich ist für den Kliniker der Therapieanspruch bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen kurativ, das heißt, eine komplette Remission nach einer Heilungsbewehrung von drei Jahren aufrechtzuerhalten. Frustran behandelt führen diese Erkrankungen rasch zum Tod. Die Erstlinientherapie mit R-CHOP heilt 60 bis 70 Prozent, also zwei von drei Patienten. Die Zweitlinientherapie ist unser Problem. Darum geht es in der ZUMA-7. Wir freuen uns über die wirklich große klinische Studie, die zum bisher verfolgten Therapieansatz einer Immunchemotherapie eine neue, gut überlegte, experimentelle Zusatztherapie mit gentherapeutisch modifizierten patienteneigenen T-Zellen integriert. Das ist eine große Freude für uns gewesen.

Aber übereinstimmend mit den Kollegen der EMA und des IQWiG sieht auch die AkdÄ die richtigen Lymphomkranken zur Beantwortung der Frage zwar erfasst, wir können aber momentan die Hauptfrage, nämlich, ob mit dem neuen Ansatz eine Heilbarkeit tatsächlich zu erreichen ist, nicht beweisen, nicht nur, weil man die Frage nach zwei Jahren nicht beantworten kann, sondern weil wir keine hinreichenden Anhaltspunkte haben.

Da es aber in der Studie einen etwa zehnpromtigen Unterschied im Scheitern des kurativen Therapieansatzes zugunsten von Axi-Cel gibt, also etwa 60 Prozent versus 70 Prozent, bleibt für die Patienten zu hoffen, dass dieser Unterschied nach der Heilungsbewehrung von drei Jahren noch immer vorhanden ist. Es könnte also bezüglich des Scheiterns des kurativen

Ansatzes ein Zusatznutzen vorhanden sein, der allerdings wegen der großen Mängel der Studie mit den verfügbaren Daten nicht quantifiziert werden kann. Zu den Mängeln würde gleich Herr PD Held sprechen, wenn Sie gestatten.

Die experimentelle Therapie mit Axi-Cel plus Zweitlinientherapie ist erheblich toxischer. Sie kann die Entstehung einer aggressiven T-Zell-Neoplasie induzieren. Das ist ein neuer Befund, der wichtig ist. Die AkdÄ hat in ihrer Arbeitsgruppe die Anerkennung für einen derzeit nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen. Wenn Sie gestatten, würde ich gerne an PD Held übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne. Herr Dr. Held. – Er hat eben geschrieben, dass er nur schwachen Ton hat. Herr Held, hören Sie uns? – Nein, er hört uns nicht. Dann müssen wir schauen, er wird sich wahrscheinlich neu einwählen. Dann würden wir das gleich machen, Herr Professor Wiedemann, wenn er wieder dazukommt. Frau Müller, Sie haben eine Nachfrage an Herrn Wiedemann. Dann hat sich Herr Professor Dreger noch gemeldet.

Frau Dr. Müller: Nur eine kurze Nachfrage, bis alle wieder sprechfähig sind: Professor Wiedemann, ich habe eine Frage. Sie haben zur Toxizität von Axi-Cel ausgeführt. Wir haben hier Daten für alle drei übergeordneten Nebenwirkungskategorien, die keinen Unterschied zeigen. Jetzt ist meine Frage, worauf Sie das beziehen, nur damit ich verstehe, ob Sie das auf einzelne Ereignisse oder das potenzielle Risiko in der Zukunft beziehen?

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

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Wir sind in unserer Arbeitsgruppe übereingekommen, dass wir die Ereignisraten zählen müssen. Wenn man das tut, dann gibt es sowohl bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen Nachteil für Axi-Cel, bei den schweren Infektionen, bei den schweren neurologischen Toxizitäten, bei der Neutropenie und bei der Hypoxie. Das sind erhebliche Nachteile dieser kombinierten experimentellen Behandlung. Ich weiß nicht, welche Zahlen Sie zugrunde legen. Wir sehen eindeutig eine deutlich höhere Toxizität in den wesentlichen Kriterien. Dazu muss man sagen, dass eindeutig nachgewiesen ist, dass durch diese eine aggressive T-Zell-Neoplasie – vor Kurzem im „New England Journal“ von einer deutschen Hämatologengruppe publiziert – entstanden ist. Das sind wesentliche Dinge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreger, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ja, ich wollte da einhaken. Diese T-Zell-Neoplasien sind etwas, was wir letztes Jahr im Dezember zum ASH zum ersten Mal gehört haben, was in der Summe vielleicht durch die CAR-T-Zelltherapie sogar kausal bedingt sein kann, aber eine äußerst seltene Nebenwirkung ist, die in keinem Verhältnis steht, das Risiko, so etwas zu bekommen und daran zu sterben, im Vergleich zu den Risiken, am Lymphom zu sterben. Das, denke ich, hat hier kein großes Gewicht, wenn überhaupt. Am Ende zählt das Overall Survival. Ist das besser oder nicht? Auch die Toxizitäten, die Herr Professor Wiedemann angesprochen hat, sind bekannt.

Ich würde hier eher den Studiendaten folgen, die keinen gravierenden Unterschied ausweisen und im Vergleich zu den relevanten Endpunkten – das sind das Scheitern des kurativen Therapieansatzes und das Gesamtüberleben – doch eine nur sehr geringe Bedeutung haben. Die Neurotox zum Beispiel ist in aller Regel reversibel, hält einige Tage an und fertig sind wir damit. Die Neutropenie ist, glaube ich, bei der autologen Transplantation auch nicht zu unterschätzen, genauso wenig wie die Mukositis.

Am Ende mag es nach der CAR-T-Zelltherapie mehr Infekte geben, aber auch die sind in der Regel beherrschbar. Wenn am Ende ein besseres Überleben herauspringt, dann, glaube ich, ist das alles gerechtfertigt. Ich kann mich nur wiederholen: Wenn wir ein Hazard Ratio von 0,73 haben, dann ist das relevant. Bei dieser Erkrankung muss man konstatieren, die Probleme, also die Rezidive oder das Nichtansprechen, sehen wir alles im ersten Jahr. Da muss man keine Heilungsbewährung, wie das eben formuliert wurde, von mehr als drei Jahren

abwarten. Das ist kein solider Tumor oder auch kein indolentes Lymphom, sondern die Ereignisse kommen in aller Regel im ersten Jahr. Es gibt noch einige Spätrezidive, aber wir sehen zu diesem frühen Zeitpunkt doch, und man sieht auch im Follow-up über vier Jahre, dass sich die Kurven beim progressionsfreien Überleben nicht wieder annähern.

Insofern, denke ich, letztlich werden doppelt so viele Patienten mit Axi-Cel gesund als mit dem Standardarm. Dass sich das im Überleben nicht so stark auswirkt, liegt daran, dass im Standardarm am Ende auch viele CAR-T-Zelltherapien bekommen haben. Das ist irgendwie alles keine gute Argumentationsbasis, um die CAR-T-Zelltherapie, nennen wir es einmal so, zu diskreditieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Jetzt hat sich Herr Professor Glaß von der GLA gemeldet, dann Frau Müller mit einer Klarstellung, dann Herr Kranz vom IQWiG. Herr Professor Glaß, bitte.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Mir ging es auch darum, das von der Seite des Klinikers zu beleuchten, der die verschiedenen Risiken a) durch das Lymphom und b) durch eine potenzielle Toxizität gegeneinander in Beziehung setzt. Da kann ich mich Herrn Dreger nur anschließen. In der Praxis ist es so, dass alle Toxizitäten, die genannt worden sind, gegenüber der Frage, ob eine Kuration erzielt wird oder nicht, nebensächlich sind; denn wie vorhin zu Recht ausgeführt, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist in der Regel schnell mit nur noch einer sehr kurzen Überlebenschance und Zeit des Patienten verbunden. Insofern ist das, selbst wenn sich numerisch Unterschiede ergeben sollten, die ich so nicht sehen kann, jedenfalls nicht in den Studiendaten, von der klinischen Bedeutung her wirklich nachrangig.

Das Zweite ist, das wollte ich dazu anmerken, und da bin ich mit Herrn Dreger einer Meinung: Bei dieser Erkrankung lässt sich die Frage der Wahrscheinlichkeit, dass ein Heilungserfolg erzielt wird, wesentlich früher beurteilen als bei den meisten anderen Erkrankungen, die wir haben. Ich habe mich viele Jahre mit der Therapie rezidivierender aggressiver Lymphome beschäftigt. Man kann sagen, dass in der Regel zwischen Monat 12 und Monat 18, was das Event-Free-Survival angeht, das Plateau erreicht wird, egal welche Therapiemodalität Sie nehmen. Wenn überhaupt ein Plateau entsteht, entsteht das irgendwann zwischen Monat 12 und Monat 18. Die Beobachtungszeit der ZUMA-7-Studie in diesem Fall ist sicherlich ausreichend, um das Potenzial hinsichtlich des Erreichens des kurativen Ziels beurteilen zu können. Das ist für mich verhältnismäßig unstrittig.

Dann bleibt am Ende übrig, dass die Hazard Ratio für diesen wesentlichen Endpunkt unter 0,5 liegt. Das ist schon ein sensationelles Ergebnis, was die Verbesserung des Kurationspotenzials angeht. Ich habe in meinem wissenschaftlichen Leben selten erlebt, dass so etwas erreicht wird.

Der letzte Aspekt, warum der Overall-Survival-Unterschied kleiner ist: Meines Erachtens war das, als ich die Studie ursprünglich zu beurteilen hatte, das größte Risiko, das die Firma eingegangen ist. Es gibt ein Parallelprodukt, wo der OS-Vorteil numerisch derselbe, aber die statistische Signifikanz nicht erreicht worden ist. Der Punkt ist: Ich hätte selber vermutet, weil die Ergebnisse in der dritten Therapielinie für die CAR-T-Zellen auch recht gut sind, dass man vielleicht darüber nachdenken kann, ob es egal ist, ob ich das mit den CAR-T-Zellen gleich in der zweiten Therapielinie versuche oder ob ich nicht bis zur dritten Therapielinie warten kann. Dass bei perfekt organisierter Crossing-Over-Möglichkeit trotzdem ein Overall-Survival-Unterschied übrig bleibt, der in diesem Fall statistisch signifikant und in einem anderen Fall wahrscheinlich genauso groß ist, beweist, dass man nicht warten darf. Meines Erachtens ist das Vorenthalten einer CAR-T-Zelltherapie in der zweiten Therapielinie heutzutage ein echter Kunstfehler, ein Behandlungsfehler mit erheblichen Konsequenzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Glaß. – Jetzt hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet, dann Frau Müller und Herr Kranz. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich kann es kurz machen. Der letzte Punkt, den Herr Glaß gemacht hat, ist exakt zu dem, was wir vorhin bei Osimertinib diskutiert haben. Wenn wir eine hocheffektive Therapie haben, ist die Frage, setzen wir sie jetzt oder in der nächsten Therapielinie ein? Vorhin haben wir diskutiert, dass wir eine Senkung der Sterblichkeit um die Hälfte haben. Hier ist es weniger, aber trotzdem hochsignifikant. Wir verlieren Patienten, wenn wir diese Therapie später einsetzen. Ich sehe das Argument von Herrn Wiedemann, dass wir darauf achten müssen, was die Toxizität angeht, dürfen aber nicht sagen, dass eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine nicht belastende oder weniger belastende Therapie für die Patienten ist.

Deshalb wundert es nicht, dass die Grad-3-Toxizitäten, Grad 3/4, etwa gleich sind. Wenn Sie zum Beispiel als Vergleich sehen, in der autologen Stammzelltransplantation waren wir etwa vierfach höher, febrile Neutropenien dabei, also auch Patienten, die potenziell längere Zeit stationär behandelt werden. Insofern würden wir, glaube ich, dabei bleiben, die publizierten Daten so zu nehmen, wie sie sind. Die Toxizität ist sehr ernst. Es sind unterschiedliche Toxizitäten, aber das Plateau ist ein Plateau, und es gibt keinen Absturz nach vier oder fünf Jahren. Deshalb unsere so positive Einschätzung. Wir müssen Ihnen nicht sagen, wie sorgfältig die CAR-T-Zellen von uns betrachtet werden, mit allen Sicherheitsszenarien, mit allem, was wir mit Ihnen diskutiert und verhandelt haben. Aber der Unterschied ist beeindruckend und im Rahmen dieser späten Nutzbewertung auch beeindruckend stabil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich habe Herrn Professor Lenz übersehen. Sie sind bei mir auf Seite 3 auf dem Bildschirm.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich möchte nicht alles wiederholen. Ich gebe allen drei klinischen Kollegen völlig Recht, wollte aber trotzdem auf das Argument von Ihnen, Herr Wiedemann, zurückkommen. Sie haben diese sekundären T-Zell-Lymphome mehrfach betont, das ist richtig. Aber das ist – Herr Dreger hat es, glaube ich, in einem Nebensatz gesagt – eine Rarität, ist sehr selten und mit dem sekundären Neoplasie-Risiko überhaupt nicht vergleichbar, das eine autologe Transplantation macht. Wir haben schon vor mehreren Jahren gezeigt, vor 20 Jahren im JCO publiziert, dass eine Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosistherapie ein fünf- bis sechs-, siebenprozentiges sekundäres Neoplasie-Risiko hat. Das heißt, das ist deutlich höher als das Risiko, dass bei einer CAR-T-Zelltherapie eine sekundäre T-Zell-Erkrankung entsteht. Das als erstes.

Den Punkt, den Herr Wörmann gemacht hat, möchte ich unterstreichen. Das wäre auch mein Punkt gewesen. Im klinischen Alltag ist eine CAR-T-Zelltherapie bei Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten bzw. alten Patienten viel leichter durchzuführen und deutlich besser durchführbar als eine Hochdosistherapie. Die akuten Nebenwirkungen sind viel unangenehmer für den Patienten im Rahmen einer Hochdosistherapie, wenn wir an Mukositiden, Durchfallerkrankungen denken, die die Patienten schwer belasten. Insofern kann ich die Auswertung verstehen, die Sie erwähnen, aber sie deckt sich nicht mit der klinischen Realität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt Frau Müller mit der Klarstellung, dann Herr Kranz vom IQWiG.

Frau Dr. Müller: Ich wollte es kurz machen, auch an Professor Wiedemann, weil Sie darauf hingewiesen haben, dass Sie die Ereignisraten zugrunde gelegt haben. Wir ziehen bei unterschiedlich langen Beobachtungsdauern die Time-to-Event-Analysen, die Hazard Ratio, heran. Das haben eben einige Kliniker ausgeführt. Wir haben bei SUE eine Hazard Ratio von 1,07, geht in beide Richtungen gleich, bei schweren UE 0,93 und bei Abbruch wegen UE, also den Gesamtraten, haben wir nur 4 versus 2 Ereignisse. Da ist nichts gerechnet. Die sind in beiden Armen kaum geschehen. Das nur zur Info. Der Grund ist: Wenn wir in einem Arm länger beobachten und die Ereignisraten zählen, können mehr Ereignisse auftreten, die unerwünscht sind, ob die nun auf die Therapie zurückzuführen sind oder nicht. Beim Heranziehen von

Hazard Ratio ist die Verzerrung nicht so groß. Deshalb haben wir andere Ergebnisse. Die Gesamtraten sind ziemlich genau bei 1.

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

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Es gibt einen Unterschied zwischen dem, was man in den Daten sieht und was man in den Daten sehen will. Ich habe den Eindruck, dass es in diesem Verfahren viel um Letzteres geht. Das zeigt sich in den Stellungnahmen, in denen ausgiebig über Verzerrungsrichtung und die Relevanz der zahlreichen Unsicherheiten in der Studie ZUMA-7 spekuliert wird. Jetzt kann man sich fragen, warum das in diesem Verfahren so ist. Ich denke, die Antwort liegt auf der Hand. Im Vergleich zu anderen CAR-T-Zell-Produkten in diesem Anwendungsgebiet ist die Qualität der Daten schlecht. Die Studie ZUMA-7 ist nicht gut geplant, nicht gut durchgeführt und auch nicht gut ausgewertet worden. Daraus resultieren die von uns im Detail beschriebenen zahlreichen Unsicherheiten.

Wir können lange darüber mutmaßen, wie groß der Einfluss dieser Unsicherheiten auf einzelne Endpunkte ist und welche sich zugunsten oder zuungunsten der Intervention auswirken. Im Endeffekt, und das muss man leider sagen, bleibt das alles Spekulation. Die Daten lassen eine sichere Beurteilung schlicht nicht zu. Man hätte eine bessere Studie durchführen müssen. Dass das in diesem Anwendungsgebiet prinzipiell möglich ist, wissen wir aus anderen Verfahren. Auf der Basis solcher unsicheren Daten können in der evidenzbasierten Medizin nur bei hinreichend großen bzw. hinreichend robusten Effekten Vorteile für eine Intervention abgeleitet werden.

Das haben wir in unserer Bewertung zu Axicabtagen entsprechend getan. Daraus ergibt sich gemäß unserer Methodik in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Eine Diskreditierung der CAR-T-Therapie, wie es von Herrn Dreger bezeichnet wurde, findet unsererseits mitnichten statt.

Ein Satz noch zur Interpretierbarkeit des Endpunkts Gesamtüberleben: Unabhängig von unserer Einschätzung zur Interpretierbarkeit hätte ein Einschluss dieses Ergebnisses mit geringem Ausmaß keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung gehabt. Wir schauen grundsätzlich auf die obere Konfidenzintervallgrenze. Das ist in unserer Methodik so etabliert, und davon weichen wir in einzelnen Bewertungen, auch bei CAR-T-Zellen nicht ab.

Noch ein weiterer Punkt, weil das so klang: Ein Treatment-Switching wie in der TRANSFORM-Studie zu Lisocabtagen war im Übrigen in der Studie ZUMA-7 nicht erlaubt.

Ich habe eine Frage an die Kliniker. Mit Blick auf die RCT zu CAR-T-Zellen beim DLBCL in der zweiten Therapielinie erscheint die Datenlage für Lisocabtagen aus unserer Sicht am überzeugendsten. In der mündlichen Anhörung zu Lisocabtagen wurde allerdings die schlechtere Verfügbarkeit von Lisocabtagen im Vergleich zu Axicabtagen angesprochen. Der Hersteller hat damals versprochen, dass sich das zukünftig ändern wird. Daher meine Frage: Hat sich das mittlerweile geändert? Wie entscheiden Sie aktuell, welches Produkt Sie einsetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt müssen wir der Reihe nach gehen. Ich habe Herrn Professor Bethge, Herrn Professor Dreger und Herrn Professor Glaß in der ersten Runde. Herr Bethge, bitte.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Ich wollte eigentlich direkt auf die Angaben von Herrn Kranz antworten. Ich habe wenige Studien gesehen, die in den letzten 20 Jahren derart practice changing waren, wie die beiden Zulassungsstudien im CAR-T-Zell-Sektor. Klar gibt es methodische Verbesserungsvorschläge, die es bei jeder Studie gibt. Aber ich finde es irgendwie komisch, dass nur in Deutschland durch das IQWiG im Prinzip so ein geringer Zusatznutzen konstatiert wird und so große Mängel angegeben werden, wenn eine solche Studie im „New England Journal“ peer-reviewed, publiziert wird, wenn das auf allen Kongressen der letzten fünf Jahre immer wieder diskutiert wird und letztendlich die gesamte Fachwelt auf diese Studiendaten geschaut hat und sich damit in der Medizin, in der Praxis und

im Fortschritt auch für die Patienten so viel verbessert und geändert hat, und dann kommt am Ende das IQWiG und sagt aus methodischen Gründen könnte man nur einen geringen Zusatznutzen finden. Da passen Realität, medizinische Wirklichkeit und Bewertung durch Fachexperten nicht mit dem zusammen, was aus meiner Sicht mit etwas sehr konservativ interpretierter Studienauswertung vom IQWiG konstatiert wird.

Man kann auch nicht sagen, das eine Produkt ist besser als das andere, weil man Studien nicht nebeneinander vergleichen sollte. Zu der Verfügbarkeit von Liso-Cel kann man sagen, es gibt immer noch Engpässe. Ich finde es einfach nicht gerechtfertigt, die Verfügbarkeit des Präparates als Auswahlkriterium zu nehmen. Es ist so, dass wir uns letztendlich innerhalb der G-BA-Kriterien festlegen müssen. Wir können oft nicht sagen, wir nehmen das Schnellere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bethge. – Herr Professor Dreger, dann Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Noch kurz in Ergänzung zu dem, was Herr Bethge zuletzt ansprach und was Herr Kranz gefragt hat: Die Verfügbarkeit ist für beide Produkte besser geworden. Das spielt schon eine Rolle. Gerade bei so schnell proliferierenden Neoplasien wie dem großzelligen B-Zell-Lymphom ist es aber für das Axi-Cel immer noch besser als für das Liso-Cel. Das ist schon ein Gesichtspunkt.

Das Zweite: Es wurde auf die TRANSFORM-Studie angespielt, die nur halb so groß und nicht gepowert war, einen Overall-Survival-Vorteil zu zeigen. Das ist ein Vorteil für die ZUMA-7-Studie gegenüber der nur halb so großen TRANSFORM-Studie. Wie gesagt, diese Endpunktunsicherheiten und die sich daraus ergebenden Unschärfen geben wir zu oder sehen wir genauso. Aber die Konsequenzen, die man daraus ziehen muss, können wir in dieser Schärfe oder Bedeutung nicht teilen.

Was man vielleicht noch als besondere Challenge des ZUMA-7-Designs betonen darf, das kam auch im IQWiG-Bericht zur Sprache, ist der Verzicht auf Bridging-Therapien, von denen wir allesamt annehmen, ohne dass das bisher mit harten Evidenzen belegt ist, dass sie das Outcome eher verbessern. Diese waren bei TRANSFORM möglich, bei ZUMA-7 nicht. Das ist eigentlich eine größere Herausforderung für das Produkt. Wenn die Ergebnisse trotzdem so sind, wie sie sind, sich nicht von denen der TRANSFORM-Studie unterscheiden, dann ist das eher ein Qualitätsmerkmal für das Prüfprodukt. Es wurde korrekt angemerkt, dass es in der Studie kein offizielles Crossing-Over gab. Nichtsdestotrotz wissen wir alle, das ist publiziert, auch die Ergebnisse dieser Drittlinien-CAR-T-Zelltherapien, die mehr als die Hälfte der Patienten, die im SOC-Arm gescheitert sind, bekommen haben, die insbesondere doch schon sehr wirksam waren. Das ist schon ein Bias im Vergleich zu denen, die keine Drittlinien-CAR-T-Zelltherapie bekommen haben. Aus all dem, denke ich, lässt sich ein relevanter Nutzen der CAR-T-Zelltherapie in der zweiten Linie ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Jetzt Herr Professor Glaß, dann Herr Kranz dazu und Frau Müller. Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Ich möchte noch einmal auf die Thematik der zugrunde liegenden Methodik eingehen, die Sie beim IQWiG anwenden, Herr Kranz. Ich knüpfe an das an, was Herr Bethge gesagt hat. Uns fällt seit mehreren Gutachten auf, dass die von Ihnen angewendete Methodik offensichtlich systematisch gegenüber dem, was in der internationalen wissenschaftlichen Literatur diskutiert wird, zu einer Verzerrung hinsichtlich des Leuchtens bestimmter Therapieeffekte gewählt ist. Mit Ihren Stellungnahmen würden Sie, glaube ich, in einem peer-reviewed Journal, egal bei welchem Sie es machen, bereits im Sekretariat Schiffbruch erleiden. Die Gesichtspunkte, die Sie an Methodiken anführen, setzen Sie für sich selbst fest, zum Beispiel die Orientierung am oberen Konfidenzintervall. Das teilt in der Welt niemand sonst in der wissenschaftlichen Welt. Das müssen Sie zur Kenntnis nehmen.

Darum wird die Aussagekraft oder die Glaubwürdigkeit Ihrer Aussagen so nicht gesehen. Wenn Sie auf irgendwelchen Fachkongressen oder in einem größeren Journal Ihre

Stellungnahmen in der Form einreichen, werden Sie Schiffbruch erleiden. Ich habe auch noch nicht erlebt, dass Sie sich einer solchen Diskussion gestellt hätten. Wir erleben das immer wieder, da werden Subgruppenanalysen aufgerufen, die keine Power haben, um die Aussage zu untermauern, oder wie in diesem Fall orientieren Sie sich an oberen Konfidenzintervallen, die auch noch relativ willkürlich bewertet werden, wo deren Lage ist. Ich kann das alles nicht nachvollziehen.

Ich meine, es gibt einen internationalen wissenschaftlichen Diskussionsprozess über diese Dinge, und der hat ein ziemlich eindeutiges Ergebnis an der Stelle. Wenn Sie mit einer anderen Methodik zu anderen Schlussfolgerungen kommen, dann müssen Sie sich der Diskussion stellen, warum Sie Ihre Methodik in den Aussagen anders als andere wählen. Das finde ich verblüffend. Wir sehen auch, keine dieser Studien, die wir haben, ist wirklich real. Das ist klar, es wird immer so sein, dass es da immer etwas gibt.

Aber es geht doch um die Grundtendenz der Aussage. Wenn solche Dinge mehrfach bewertet werden, auch außerhalb des deutschen regulatorischen Ausnahmeregimes, und immer wieder derselbe Befund erhoben wird, dann, glaube ich, sollte das eines Tages eine Diskussion über die Methoden des IQWiG auslösen, die Sie anwenden. Das wäre meine Meinung.

Zur Verfügbarkeit: Ja, ich sehe dasselbe, wie Herr Dreger. Es nähert sich an. Aber auch bei dem, was ich auswähle, kommen wir zu einer Methodik, bei der die Orthodoxie, die Sie an vielen Stellen fordern, jede Entscheidungsfindung unmöglich macht. Das wäre ein Interstudienvergleich, das ist alles sehr schwierig. Es gibt eine gute Metaanalyse, die zeigt, dass Lisocabtagen wahrscheinlich etwas weniger toxisch ist als Axi-Cel. In vielen Fällen, wenn die Verfügbarkeit gleich wäre, würde man möglicherweise Liso-Cel bevorzugen. Aber das sind alles Aussagen, die auf sehr wackeligem methodischen Boden stehen. Das muss man sagen. In der Praxis, glaube ich, sind beide Produkte eine wesentliche Bereicherung zukünftiger Therapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur in aller Kürze dazu, Herr Professor Glaß: Erstens, das IQWiG ist ein unabhängiges wissenschaftliches Institut als Stiftung in Trägerschaft des G-BA. Zweitens, das IQWiG hat ein Methodenpapier und stellt sich mit diesem Methodenpapier nach meiner Wahrnehmung sowohl im nationalen als auch internationalen Kontext jeder wissenschaftlichen Diskussion. Wissenschaftlichen Diskussionen ist immanent, dass man unterschiedliche Positionen zu unterschiedlichen Endpunkten, zu Surrogatparametern etc. pp. haben kann. Wenn Tausende irgendetwas gut finden, muss das nicht immer und in jedem Fall ein Ausweis für die Richtigkeit sein, sondern man muss darüber diskutieren. Dann helfen irgendwelche kraftvollen Ausdrücke, die darin münden, dass man schon bei Peer-Review-Prozessen im Sekretariat hängen bleiben würde, nicht, weil ich keine Sekretariate beleidigen möchte. Vor diesem Hintergrund führt das nicht weiter.

Wir sehen jedenfalls im Augenblick, dass wir uns in den Diskussionen um die europäische HTA und die dort zugrunde zu legenden Methodiken und Endpunkte in guter Gesellschaft befinden. Ich nehme mit gewisser Befriedigung zur Kenntnis, dass die eine oder andere Diskussion, die wir hier geführt haben, im Nachhinein dazu geführt hat, dass sich bestimmte Endpunkte und Betrachtungen von Endpunkten des IQWiG am Ende des Tages als richtiger erwiesen haben als im voreiligen frenetischen Jubel abgegebene Einschätzungen. Das bezieht sich nicht auf diese Wirkstoffklasse. Ich will damit nur sagen, darüber diskutiere ich nicht, sondern wir haben die Bewertung des IQWiG. Wir können mit Argumenten dagegen angehen, aber kein Argument ist: Alle anderen machen es anders. Das sagen mir meine Kinder immer, alle anderen dürfen auch irgendetwas. Vor dem Hintergrund sollten wir über Fakten sprechen.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Entschuldigung, ich nehme das mit dem Sekretariat zurück. Tut mir leid. Das war sicherlich polemisch. Aber es bleibt inhaltlich die Frage, wenn wir das sachlich argumentieren wollen, diese Orientierung mit den oberen Konfidenzintervallen ist wissenschaftlich unüblich. Punkt eins.

Zweitens. Subgruppenbetrachtungen, die nicht gepowert sind, hinterher zur Aussage zu führen, dass man sagt, ja, diese Subgruppe, diese Untergruppe hat in der Subgruppenanalyse keinen wesentlichen Nutzen gezeigt, die nicht ausreichend gepowert war, daraus schließen wir, dort ist der Effekt abwesend, ist ebenfalls etwas, was wissenschaftlich so allgemein nicht gesehen wird. Ich führe es auf die beiden Punkte zurück. Das sind zwei Dinge, die mir systematisch auffallen, die es gibt und die ich für methodisch problematisch halte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Kranz zu dem Gesamtkomplex, danach Frau Müller und dann Frau Schiller vom GKV-SV. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte betonen, dass der Fachwelt leider nicht grundsätzlich alle Daten zur Verfügung stehen. Zum Beispiel ist in Peer-Review Journals nicht gefordert, dass der Studienbericht eingereicht wird. Auch viele weitere HTA-Agenturen haben nicht die Möglichkeit, die Daten in dieser Tiefe zu prüfen, wie wir das tun können, weil der pU gesetzlich verpflichtet ist, uns alle Studiendokumente vorzulegen. Wir haben eine andere Datenbasis für eine solche Bewertung.

Herr Glaß, wie Herr Hecken schon gesagt hat, unser Methodenpapier steht regelmäßig zur Stellungnahme. Sie sind herzlich eingeladen, sich zu beteiligen, und wir sind immer zu einer wissenschaftlichen Diskussion bereit.

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

Frau Dr. Müller: Es ist sehr viel passiert. Eigentlich wollte ich etwas Inhaltliches fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre schön.

Frau Dr. Müller: Bevor ich damit weitermache, möchte ich darauf hinweisen – Herr Hecken hat es gesagt –, dass das IQWiG unabhängig ist. Das ist eine unabhängige HTA. Wir haben diese oberen Konfidenzintervallgrenzen schon häufig diskutiert. Wir folgen dieser Systematik als G-BA nicht so strikt. Natürlich sind sie relevant, die Sicherheit ist einfach größer, je weiter eine Konfidenzintervallgrenze von der 1 weg ist. Wir sind nicht so, dass wir das eins zu eins übernehmen, aber man muss sehen, dass das IQWiG eine gewisse Systematik in seiner Methodik entwickeln muss. Wenn sie Thresholds, die meiner Kenntnis nach in verschiedenen Zusammenhängen durchaus üblich sind, einziehen, dann liegt das in ihrem Ermessen und erleichtert zumindest die Arbeit für uns.

Ich wollte inhaltlich auf die Kritik eingehen. Es geht vor allem um das OS, aber nicht nur, sondern um die Unsicherheiten. Teilweise haben wir das schon diskutiert. Wir hatten in der letzten Bewertung diese relevante Unsicherheit wegen der Safety, die ist jetzt ausgeräumt. Das war tatsächlich in der ersten Bewertung unzureichend, muss man klar sagen. Jetzt verbleiben aber Unsicherheiten, die wir bereits in der ersten Bewertung alle ausführlich diskutiert haben. Aber nachdem das jetzt so hochgespült wurde, will ich vielleicht doch noch etwas hören.

Zu den Brückentherapien haben wir etwas von der AkdÄ gehört. Können die anderen noch ein Wort dazu sagen? Es war eine der Limitationen. Wie schätzen Sie den Einsatz von Corticosteroiden ein, damit es im Protokoll ist. Auf die potenziell datengetriebenen Änderungen im Studienprotokoll, ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG, will ich nicht eingehen, weil es etwas ist, was die Zulassungsbehörde geprüft hat. Ich glaube, darüber brauchen wir nicht zu diskutieren. Was mir auch wichtig ist, ist die Diskrepanz zwischen Prüfarzt und zentraler Bewertung zum Ansprechen auf die Therapie an Tag 50, die im Vergleichsarm, aber nicht im Interventionsarm vorlag. Das ist etwas, was auffällig ist. Dazu würde ich gerne die Fachgesellschaften hören, wie Sie das einschätzen und ob Sie eine Idee haben, was mögliche Gründe sein könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Dreger und Herr Lenz haben sich gemeldet. Bitte schön, Herr Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Vielen Dank, Herr Hecken. Vielen Dank, Frau Müller. Zu den Brückentherapien habe ich mich kurz geäußert. Das ist sicher etwas Spezielles und etwas, das sich in die Praxis nicht so übersetzt hat, dass man auf die Brückentherapien verzichtet, weil wir davon ausgehen, dass sie den Patienten stabilisieren und vielleicht sogar die Tumorlast verringern, bevor dann die CAR-T-Zellen zeitgerecht – das ist ganz wichtig, man darf nicht zugunsten der Brückentherapien die CAR-T-Zelltherapie hinausschieben – die Ausgangslage verbessern. Sprich: Wenn wir keine, eine sehr milde oder kaum wirksame Brückentherapie wie die Steroide als einziges erlauben, dann sind die Patienten eigentlich kränker, wenn sie zur CAR-T-Zelltherapie kommen, als hätten sie eine Brückentherapie bekommen. So sind die Ergebnisse durch das Fehlen der Brückentherapie im Verumarm eher verschlechtert als sie die Brückentherapien selbst verschlechtert hätten. Das war der Punkt.

Das Zweite ist eine offene Flanke dieser Studie, die wir heute schon mehrfach angesprochen haben, diese die Diskrepanzen zwischen zentraler und prüfärztlicher Anspruchsbeurteilung mit den daraus folgenden Ereignissen, die entweder zu Recht oder zu Unrecht erfolgen. Wir haben in unserer Stellungnahme angemerkt, dass die Bildgebung, die allein für die zentrale Begutachtung, die Remissionsbeurteilung ausschlaggebend ist, nicht die ganze Wahrheit ist. Die teilweise sehr schnell eintretenden Verschlechterungen bei dieser Erkrankung werden durch neue Progressionen überholt, die sich nur klinisch bemerkbar machen und Anlass geben – deshalb ist das vor allem im Vergleichsarm, in dem Salvage-Therapien erlaubt waren – und zu der Schlussfolgerung führen, dass diese Salvage-Therapie ins Leere gelaufen und der Patient wieder progredient ist.

Deshalb bietet es keinen Vorteil, wenn er einer dosisintensivierten Chemotherapie zugeführt wird, wie sie die autologe Stammzelltransplantation darstellt, sondern versucht wird durch andere Salvage-Maßnahmen die Voraussetzung für die autologe Transplantation, von der wir im Gegensatz zur CAR-T-Zelltherapie wissen, dass sie nur dann wirksam sein kann, wenn wir eine sensitive Erkrankung haben, zu verbessern. In dem Moment ist für die Studien ein Ereignis eingetreten, aber sicher in der Intention, dem Patienten zu nützen und nicht zu schaden. Das ist diese Unsicherheit, die nicht gut aussieht, aber aus praktischer Sicht gerechtfertigt ist und nicht unbedingt die Realität schlechter widerspiegelt, vielleicht sogar besser als das, was die zentrale Begutachtung leisten kann. Dabei ist viel Spekulation, aber aus unserer Erfahrung muss man gerade bei dieser Erkrankung solche Faktoren ins Feld führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Lenz, Herrn Professor Glaß, Frau Wenzel-Seifert zu dem Komplex und dann Frau Schiller vom GKV-SV. Bitte schön, Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Herr Dreger hat schon relativ viel gesagt. Vielleicht noch als Anmerkung zur Bridging-Therapie: Prinzipiell würde ich sagen, in der klinischen Realität bridgt man 80 Prozent. Das heißt, es gibt, würde man sagen, eine signifikante Diskrepanz zwischen dem, was man im klinischen Alltag macht und wie die Studienpopulation war. Man muss allerdings sagen, da extrapolieren wir extrem viel. Aus der dritten Linie wissen wir – dazu gibt es die Daten aus Deutschland –, dass jemand, der gut auf eine Bridging-Therapie anspricht und eine bessere Remission hat und dann CAR-T-Zellen bekommt, besser läuft als derjenige, der nicht anspricht, aber auch der, der nicht gebridgt wurde.

Ob das in der zweiten Linie genauso ist, weiß niemand. Was darüber hinaus kommt: Wir haben keinen Standard für die Bridging-Therapie. Es ist nicht klar, welche Behandlung wirklich sinnvoll ist. Wie intensiv soll man die machen? Herr Dreger hat den Punkt gemacht. Früher – zumindest kenne ich viele Kliniken, die haben das auch so gemacht – haben wir sehr lange gebridgt. Das ist sicherlich nicht sinnvoll. Insofern gibt es hier international keinen Standard. Gibt man Systemtherapie, bestrahlt man nur, reichen Steroide? Welche Chemotherapie macht man? Hier gibt es keinen Standard. Das muss man klar einschränkend sagen. Nur weil wir das in der tagtäglichen klinischen Praxis so machen, bedeutet es nicht, dass das unbedingt immer der beste Weg ist.

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

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Ich wollte zur Bridging-Therapie noch erwähnen: Wir haben zwei Studien mit ziemlich ähnlichen Produkten vorliegen. Die eine hat mit und die andere ohne Bridging-Therapie gearbeitet. Angesichts der vielen Dinge, die Georg Lenz gerade völlig zu Recht ausgeführt hat, ob man das macht oder nicht, ist wissenschaftlich extrem schlecht abgesichert. Wir haben dazu wenig Evidenz, die uns leitet. Aber die Ergebnisse der CAR-T-Zelltherapie scheinen gegenüber diesem Störfaktor offensichtlich einigermaßen robust zu sein; denn im Großen und Ganzen sind die Ergebnisse von TRANSFORM, in der es Bridging gab, und von ZUMA-7, in der das Bridging im klassischen Sinne nicht erlaubt war, ziemlich ähnlich. Das heißt, ich kann sehr gut verstehen, dass man das als Bias-Faktor begreift. Das sehe bis heute auch so. Aber es scheint keinen riesigen Einfluss auf das zu haben, was die CAR-T-Zellen am Ende machen.

Es wäre sehr wünschenswert, wir könnten diese Frage eines Tages wissenschaftlich klären. Das ist sehr schwierig. Es gibt keine finanziellen Interessen, Bridging-Therapie zu untersuchen. Es ein großes Systemversagen, dass solche Fragestellungen nicht aufgeklärt werden können. Aber so ist es. Nur für diese Frage scheint mir der Vergleich von TRANSFORM und ZUMA-7 zu sein, dieser Einflussfaktor ist nicht so furchtbar bedeutsam.

Den anderen Einflussfaktor, den Peter Dreger mit den unterschiedlichen Kriterien, nur Bildgebung oder nicht, genannt hat, könnte man in der Tat in klinischen Studien besser berücksichtigen. Da würde ich die Kritik am Studiendesign aufgreifen und verstehen können. Es gibt bei diesen Patienten durchaus die Möglichkeit, mit wohl definierten Kriterien ohne Bildgebung einen Progress aus bestimmten Beobachtungen zu konstatieren. Das sollte man in zukünftigen Studiendesigns berücksichtigen und kann vielleicht mehr Klarheit bringen. Auch das ist zu Recht als ein Bias gesehen worden, aber wenn es einer ist, ein fast unvermeidbarer und wahrscheinlich auch keiner, der die Interpretation der Studienergebnisse stark beeinträchtigt. Das kann man besser machen, ist aber vielleicht nicht ganz so wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Glaß. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert und Herrn Kranz dazu, dann endlich die sich schon seit Langem gemeldet habende Frau Schiller. Frau Wenzel-Seifert, dann Herr Kranz.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es tut mir leid, dass ich mich vordränge, aber es ist unglücklich, wenn man hin und her springt. Ich wollte bei Herrn Dreger einhaken. Uns beeindruckt diese Diskrepanz der Beurteilung zwischen Prüfarzt und der zentralen Beurteilung. Ich habe verstanden, dass es unterschiedliche Kriterien gibt, die die Prüfarzte ansetzen, dass man eventuell unter Handlungsdruck steht und diese zentrale Beurteilung mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung stattfindet, die man nicht unbedingt in Kauf nehmen kann. Was ich aber immer noch nicht verstanden habe, auch nicht nach ihrer Erklärung, ist, wie es zu diesem Unterschied zwischen dem Vergleichsarm und dem Interventionsarm kommt; denn eigentlich müsste dieses Problem in beiden Armen bestehen, aber man hat es vor allen Dingen im Vergleichsarm. Es hat gerade für das EFS eine Bedeutung, weil in dieser Therapielinie der kurative Ansatz im Vergleichsarm abgebrochen und auf die nächste Linie verschoben wird, wenn die dann mit CAR-T-Zellen weiterbehandelt werden. Es hat eine Auswirkung. Insofern ist es wichtig, dass wir diese Gruppe genauer beleuchten und erklären oder es zumindest versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Glaß, ist die Hand alt oder neu?

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Sie war eigentlich alt, aber ich kann etwas dazu sagen, warum es im Vergleichsarm ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann beginnen Sie und anschließend Herr Dreger.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Es ist so, dass das möglicherweise daraus resultiert, dass keine Bridging-Therapie im Vergleichsarm vorgesehen war. Dadurch waren die Kliniker in der Situation, dass sie, bevor die CAR-T-Zellen zur Anwendung kamen, Patienten vor sich

hatten – Das war im experimentellen Arm anders als im Standardarm. Im Standardarm bekamen die Patienten aus der Apotheke ihre Salvage-Therapie und waren behandelt. Im Experimentalarm saß man auf heißen Kohlen. Der Patient bekam in drei, vier Wochen seine CAR-T-Zellen, die wirksam waren, und durfte zwischendurch nur Steroide bekommen. Dann wurde der Patient spezifisch dort und nicht im Standardarm klinisch instabil. Das wurde klinisch festgestellt. Der Patient hatte, was weiß ich, tastbare Lymphknoten oder wieder eine erhöhte LDH. Das heißt, man stand unter Handlungsdruck, den es nicht im Standardarm, sondern nur in dem anderen Arm gab, weil der Patient nur Steroide bekommt und keine wirksame Therapie. Dann hat sich der eine oder andere Kliniker aus für mich völlig nachvollziehbaren Gründen tendenziell in diesem Arm entschlossen, zu sagen, die Therapie wirkt insgesamt nicht. Ich muss jetzt etwas für den Patienten tun. Ich muss jetzt irgendetwas nehmen, was ich am nächsten Tag habe, weil ich es in der Apotheke bestellen kann. Das war meines Erachtens der Grund, warum so ein Unterschied mit der Beurteilung ist.

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

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Wenn ich das richtig verstanden habe, was Herr Glaß gesagt hat, würde ich gerne widersprechen. Letztlich ist es im Verumarm, also im Prüfarm so, dass diese Beurteilung erst nach der CAR-T-Zelltherapie erfolgt. Dass die Patienten vor der CAR-T-Zelltherapie allesamt progredient sind, ist klar. Deshalb war diese erste Beurteilung, Tag 50 oder was das war, erst danach. Dann ist es so, dass letztlich viele Patienten keinen Progress hatten oder doch schon auf dem Weg des Ansprechens waren. Selbst wenn es noch nicht vollständig war, konnte man davon ausgehen, dass die CAR-T-Zellen weiter wirken und sich das Ganze entsprechend verbessert, während wir im Standard-of-Care-Arm eher noch vor der autologen Transplantation waren, wo es um die Entscheidung ging, machen wir es jetzt, tun wir dem Patienten damit einen Gefallen, wenn er in der Studie bleibt oder nicht. Deshalb waren die Prüfarzte eher verleitet, vom Prüfprotokoll in der Annahme abzuweichen, dass man dem Patienten sonst schadet. Das wäre meine Erklärung für die Diskrepanz zwischen diesen beiden auch von der Struktur her recht unterschiedlichen Armen in dieser Studie.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich gehe auch in die Tendenz, was Herr Dreger gerade gesagt hat. Ich glaube, das könnte mit den unterschiedlichen Modalitäten zusammenhängen. Eine Hochdosistherapie ist eine abgeschlossene Therapie. Durch die Applikation der Chemotherapie ist das durch. Eine CAR-T-Zelltherapie ist eine andauernde Therapie. Sie haben die aktiven CAR-T-Zellen. Ich glaube, da ist man – das ist auch in der klinischen Realität so –, auch wenn man den Verdacht auf einen Progress hätte, durchaus in der Position, dass man sagt, ich schaue mir das noch mal 30 Tage oder drei Monate länger an, ob diese CAR-T-Zellen, die im Körper sind, noch funktionieren.

Das ist ein fundamentaler Unterschied zu einer abgeschlossenen Chemotherapie. Wenn ein Arzt sagt, ich habe eine Hochdosis gemacht, es hat nicht funktioniert, kann es den Arzt dazu verleiten – wie es auch passiert ist, dass in 60 Prozent der Fälle die Patienten noch eine CAR-T-Zelltherapie nachfolgend bekommen haben –, den Patienten in ein CAR-T-Zell-Programm einzuschließen. Das kann aus meiner Sicht diese Unterschiede in den zwei Armen sehr gut erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage Frau Wenzel-Seifert: Sind Sie ein wenig heller?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ein wenig, aber Herr Kranz fragt, glaube ich, auch dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Kranz kommt jetzt. Herr Kranz und dann Frau Schiller. Dann müssen wir langsam Schluss machen.

Herr Dr. Kranz: Ich habe keine Frage zu diesem Komplex, sondern wollte auf die Brückentherapie zurückkommen. Eine Sache wollte ich noch klarstellen. Es klang so, als wäre die zentrale Beurteilung in der Studie ZUMA-7 ausschließlich auf der Basis von radiologischen

Daten erfolgt. Gemäß Protokoll konnte die zentrale Beurteilung ebenfalls auf klinische Daten zurückgreifen, wenn die radiologischen Daten nicht ausgereicht haben. Das nur als Klarstellung.

Was ich auch noch anmerken möchte, ist, dass in der Studie TRANSFORM die Therapieentscheidung doch zentral getroffen wurde. Auch der pU argumentiert wieder so, dass es nicht möglich gewesen sei, die Therapieentscheidung bei einem zentralen verblindeten Komitee zu belassen. Es ist durchaus möglich, das zu tun und dadurch diese Verzerrung zu minimieren.

Herr Glaß, ich habe in Ihrer Argumentation zu den Brückentherapien verstanden, dass Sie die Brückentherapien nicht als so relevant ansehen, weil sowohl in der TRANSFORM-Studie als auch in der ZUMA-7-Studie mit unterschiedlichen Brückentherapie-Regimen letztendlich ein vergleichbares Ergebnis erzielt wurde. In der Argumentation haben Sie aber die Studie BELINDA unterschlagen, in der sich keine Vorteile für die CAR-T-Zelltherapie zeigen. Können Sie vielleicht dazu noch einmal ausführen?

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Die Frage, warum diese beiden Studien positiv geworden sind und BELINDA negativ geworden ist, ist sehr schwer zu beurteilen. Es gibt eine Komponente, dass sich aus den Analysen in der dritten Therapielinie ergeben hat, dass vermutlich das Produkt Tisa-Cel, das in BELINDA untersucht worden ist, an und für sich etwas weniger wirksam ist, als die beiden anderen, also als Liso-Cel und Axi-Cel. Das ist eine Komponente dabei.

In der Tat war es so, dass die BELINDA-Studie mit den Vortherapien anders umgegangen ist und die Zeitabläufe anders waren. Es fällt auf, dass die Zeit vom Einschluss bis zur Applikation der CAR-T-Zellen in der BELINDA-Studie im Vergleich zu den beiden anderen Studien die längste gewesen ist. Das mag dazu geführt haben – das haben meine beiden Kollegen ausgeführt –, dass eine Verzögerung der CAR-T-Zell-Applikation durch ausgiebige Bridging-Therapien nicht zweckmäßig sei. Ich würde sagen, das sind alles Spekulationen, was wir jetzt machen. Aber meine Spekulation wäre: Die Hälfte des Effektes ist darauf zurückzuführen, dass BELINDA negativ war und keinen Vorteil für die CAR-T-Zellen gezeigt hat, dass es ein etwas weniger wirksames Präparat war und die andere Hälfte, dass die Zeitabläufe bis zur Applikation der CAR-T-Zelltherapie in dieser Studie deutlich zu lang waren und den möglichen Effekt der CAR-T-Zellen konterkariert haben. Das wäre meine Interpretation, aber ganz wackliger Boden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe die Hand bei Herrn Lenz oben. Ist die alt oder ist die neu?

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Die ist neu. – Kurz zwei Sätze dazu: Herr Glaß hat es ausgeführt. Ich denke, wir dürfen nicht so tun, als ob CAR-T-Zelltherapie CAR-T-Zelltherapie ist, nur weil eine Studie negativ ist. Die unterscheiden sich fundamental durch ihre Aktivierungsdomänen, wie die Expansion ist. Es gibt nicht nur die deutschen Arbeiten, die zeigen, dass Tisa-Cel weniger effektiv als Axi-Cel ist. Das zeigen die französischen Daten in der dritten Therapielinie. Das heißt, es gibt sehr viel Evidenz, dass Tisa-Cel nicht so wirksam ist wie Axi-Cel und Liso-Cel, sodass es irrelevant ist, ob es noch Studien gibt, die zeigen, dass eine CAR-T-Zelltherapie in der gleichen Therapieindikation wirksam ist oder nicht. Wir wissen auch von anderen Ansätzen, dass das gleiche Target targetierbar ist. Aber trotzdem, eine Studie ist positiv, weil es das bessere Medikament ist als das andere, und dann ist die Studie negativ. Das gilt natürlich auch für den CAR-T-Zell-Ansatz.

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

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Nein, das hat sich erledigt. Die beiden Kollegen haben das schon ausgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann sind wir endlich bei Frau Schiller. Frau Schiller, Sie haben die letzte Frage.

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank. Mein Warten hat sich dahin gehend gelohnt, dass mittlerweile zwei meiner Fragen durch die anderen Bänke abgehandelt wurden. Ich habe noch eine verbleibende und würde gerne auf die Sicherheitsdaten zurückkommen, die die primäre Auflage für die Befristung der Nutzenbewertung waren, dass hier verwertbare Sicherheitsdaten eingereicht werden sollen. Ein verbleibender Kritikpunkt aus der Nutzenbewertung ist, dass die Beobachtungsdauer für Nebenwirkungen systematisch verkürzt war und nur für zielgerichtete schwerwiegende UE länger als fünf Monate durchgeführt wurde. Ich möchte gerne den pU fragen, wie er dieses Vorgehen begründet.

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

Herr Dr. Schwenke (Gilead): Die Beobachtungsdauer war im Vorhinein festgelegt, wie lange die Patienten nachbeobachtet werden sollten. Das entspricht dem, was in onkologischen Studien üblich ist, dass man nicht bis zum Tod sämtliche Sicherheitsendpunkte nachverfolgt, sondern für einen gewissen Zeitraum. Hier spielt sicher auch eine Rolle, dass CAR-T-Zellen einmal appliziert werden im Gegensatz zu Chemotherapie, die durchgängig appliziert wird, sodass man das Ende der Therapie besser abschätzen kann als bei CAR-T. Dementsprechend kann ich nur wiederholen, was im Studienprotokoll steht. Es gab einen vordefinierten Zeitraum. In dem Zeitraum sind alle Sicherheitsdaten erhoben worden. Ich glaube, mit den Ereigniszeitanalysen sehen wir die Sicherheitsprofile der zwei Gruppen sehr gut und können vergleichen und sehen, dass es kaum Unterschiede gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schiller, zufrieden oder nicht?

Frau Dr. Schiller: Das ist, glaube ich, das, was dazu zu holen ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Nur ganz kurz, ich weiß, wir sind spät.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, in der Tat.

Frau Dr. Müller: Das ist bei uns noch in der Diskussion, weil man bei einer längeren Beobachtungsdauer potenziell auch Ereignisse unter der Folgetherapie hat. Das wollte ich in diesem Fall nur noch einmal anmerken. Aber wenn jemand etwas vorlegt und das entsprechend differenziert auswertet und ein Modell entwickelt, wäre es interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Welte, Sie haben das letzte Wort.

Herr Dr. Welte (Gilead): Vielen herzlichen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich denke, wir haben eine sehr bunte und abwechslungsreiche Diskussion gehört. Herzlichen Dank dafür. Aus unserer Sicht würden wir gerne noch einige Punkte anfügen. Zwar ist die zVT eine andere, aber trotzdem wurde im Vergleich zu Liso einiges dargestellt. Ich glaube, wichtig ist, dass unser Produkt mit Abstand die kürzeste und sicherste Produktion hat. Bei uns ist es so, dass wir 17 Tage im Median von der Apherese bis hin zum fertig hergestellten Produkt brauchen, das durch die Ärzte abrufbar ist. Unsere Qualität liegt bei 98, 99 Prozent, sodass wir wirklich innerhalb der SPECS sind. Das ist wirklich einzigartig. Wie Sie gehört haben, ist die Zeit sehr wichtig.

Es gibt es Studien, die zeigen, wie lange dauert das? Wie lange muss man auf die CAR-T-Zelltherapie warten? Muss man zu lange warten? Dann kann man, wenn man Pech hat, sterben. Wenn man Glück hat, dauert es nur etwas länger, aber dann sind die Ergebnisse schlechter. Dafür gibt es auch Studien. Das haben wir nicht in dieser Studie, weil die zVT in der ZUMA-7 nicht Liso ist. Aber trotzdem, weil wir insgesamt gesprochen haben, ist es wichtig zu sagen, hier gibt es einen Unterschied, der für unser Produkt spricht – gegenüber den anderen Produkten.

Ich glaube, wichtig ist auch, wir haben den Fokus auf die Secondline gelegt. Es gibt aber sehr viele Daten für die Thirdline, das wurde teilweise angesprochen. Wir haben die ZUMA-1, mit

der wir in der Zwischenzeit Sechsjahresdaten haben, die zeigen, dass bei ungefähr 40 Prozent der Patienten der kurative Ansatz gewirkt hat. Wir denken, dass bei den Siebenjahresdaten, die bald kommen, das Gleiche herauskommen wird, weil wir im Plateau sind. Das ist wirklich toll. Wir haben nicht nur Zweijahresdaten – die haben wir nur für die Secondline –, aber für die Thirdline haben wir deutlich mehr Daten. Damit haben wir das am besten untersuchte Produkt im Bereich des DLBCL.

Ich möchte kurz zusammenfassen: In der Gesamtschau zeigt sich aus unserer Sicht ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen. Warum ist das so? Ganz einfach, weil wir einen Vorteil in der Mortalität haben. Ein Vorteil in der Mortalität ist grundsätzlich sehr schwierig, als gering einzuschätzen. Ganz ehrlich, wenn Sie sich das überlegen, gering ist es eher nicht.

Wir haben aber nicht nur das, das hatten wir beim letzten Mal. Aus unserer Sicht haben wir auch einen Vorteil hinsichtlich der Morbidität, und zwar sehen wir bezüglich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, weil wir mit den neuen Operationalisierungen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens sehen.

Last, but not least, und ich glaube, das ist der große Unterschied zur letzten Nutzbewertung, haben wir jetzt zum Glück all die Daten vorlegen können, die eine genaue Abschätzung der unerwünschten Ereignisse und Ereignisraten dafür ermöglichen. Wir sehen, dass sich die positiven und negativen Effekte auflösen. Von daher ist jetzt die Quantifizierbarkeit aus unserer Sicht möglich.

Damit möchte ich gerne schließen. Ich habe das Gefühl, Frau Müller, Sie wollen noch etwas sagen? Wenn jemand noch eine Frage hat, immer her damit, aber das ist unsere Einschätzung dazu. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Klarstellung, Herr Welte: Auch wenn das gelegentlich außer Acht gelassen wird, die Sitzungsleitung habe ich. Die Anhörung ist geschlossen. Ich bedanke mich bei Ihnen für die Zusammenfassung. Ich bedanke mich bei allen, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Wir werden das zu wägen haben, was heute diskutiert worden ist. Herzlichen Dank. Schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:45 Uhr