

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Tafasitamab (D-732)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 24. Januar 2022
von 10:00 Uhr bis 11:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Incyte Biosciences Germany GmbH:**

Frau Gau

Herr Dr. Flach

Herr Dr. Manzke

Frau Dr. Widner-Andrä

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Trümper

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

Herr Prof. Dr. Borchmann

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

Frau Dr. Docter

Frau Dr. Templin

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

Frau Schmidt

Herr Dr. Anton

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

Frau Riplinger

Herr Giehl

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

Frau Dr. Polley

Frau Dr. Prasad

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

Herr Böhme

Herr Dr. Wilken

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

Herr Bussilliat

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, es ist Montag und wieder Anhörungstag. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir beginnen mit Tafasitamab, ein Orphan, das indiziert ist beim rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, und zwar in den Fällen, in denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier konkret der Fachberatung Medizin, vom 15. Dezember des vergangenen Jahres, zu der wir eine ganze Reihe von Stellungnahmen bekommen haben.

Ich muss für die heutige Anhörung wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen; deshalb diese lästige Pflicht. Für den pharmazeutischen Unternehmer Incyte Biosciences Germany GmbH müssten zugeschaltet sein Frau Gau, Herr Dr. Flach, Herr Dr. Manzke und Frau Dr. Widner-Andrä, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Trümper – Herr Trümper scheint noch nicht da zu sein –, für die GLA Herr Professor Borchmann, für Novartis Frau Dr. Docter und Frau Dr. Templin, Frau Schmidt und Herr Dr. Anton für Bristol-Myers Squibb, Frau Riplinger und Herr Giehl für Roche, Frau Dr. Polley und Frau Dr. Prasad für Gilead, Herr Dr. Wilken und Herr Böhme für den BPI sowie Herr Bussilliat für den vfa, für AbbVie Herr Gorsens und Herr Jacobs – Fragezeichen; okay. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Keiner. Ah, doch. Wer hat gewunken? – Herr Professor Trümper, Sie hatte ich eben mit Fragezeichen versehen. Herr Professor Trümper ist also auch da.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also Incyte, die Gelegenheit, zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff insgesamt Stellung zu nehmen, und dann machen wir unsere übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das? – Bitte, schön, Frau Widner, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchten wir uns für die Einladung zur mündlichen Anhörung im Namen der Nutzenbewertung für Tafasitamab bedanken. Wenn Sie erlauben, möchten wir uns kurz vorstellen, damit Sie wissen, wer von der Firma Incyte zumindest virtuell anwesend ist und Ihnen heute Rede und Antwort steht. – Ist das in Ordnung?

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

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Dann würde ich Dich, Oliver, bitten, zu beginnen.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Vielen Dank. – Schönen guten Morgen allerseits! Mein Name ist Dr. Oliver Manzke, ich bin bei Incyte in der globalen klinischen Entwicklung und leite insbesondere das Lymphomprogramm inklusive Tafasitamab. Aufgrund der Pandemiesituation bin ich nicht mit meinem Kollegen in einem Raum, sondern aus der Schweiz zugeschaltet. – Ich gebe weiter an meine Kollegin, Frau Christine Gau.

Frau Gau (Incyte Biosciences): Christine Gau, Incyte, guten Morgen! Ich bin Biostatistikerin und war für die Erstellung des Dossiers verantwortlich.

Herr Dr. Flach (Incyte Biosciences): Schönen guten Morgen! Henrik Flach ist mein Name, ich bin Immunbiologe, und bei Incyte Deutschland leite ich die Hämatologie. – Damit gebe ich an Frau Widner zurück.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Mein Name ist Regina Widner, ich verantworte bei der Firma Incyte Deutschland den Bereich Market Access und bin insofern für den Marktzugang und die Erstattung verantwortlich.

Nun zu dem Arzneimittel, um das es heute geht: Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Monotherapie mit Tafasitamab ist zugelassen für die Behandlung von

erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, dem sogenannten DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Im August 2021 wurde es auf der Grundlage der Ergebnisse der Phase-II-Studie L-MIND zugelassen, und die Bestätigung des Orphan-Drug-Status erfolgte im Juli 2021.

Beim DLBCL handelt es sich um die am weitesten verbreitete maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Es ist durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet. Etwa 20 bis 50 Prozent der betroffenen Patientinnen und Patienten sprechen entweder gar nicht erst auf eine Erstlinientherapie an, oder sie erleiden nach einer Erstlinientherapie einen Rückfall. Für Patientinnen und Patienten im Rezidiv, die beispielsweise aufgrund ihres Alters, einer bestehenden Chemorefraktärität oder aufgrund von Komorbiditäten für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, ist die Prognose schlecht. Die mediane Überlebenszeit liegt bei unter einem Jahr. Der Einsatz von potenziell kurativen Therapien ist für diese Patientinnen und Patienten in aller Regel nicht mehr möglich, und es gibt für ihre Behandlung keine übereinstimmend empfohlene Standardtherapie. Für diese Patientinnen und Patienten besteht ein erhöhter medizinischer Versorgungsbedarf. Solange es für sie keine kurative Therapieoption gibt, ist das Maximum, das eine Therapie leisten kann die Kontrolle und Stabilisierung des Krankheitsgeschehens bei einer gleichzeitig guten Verträglichkeit. Tafasitamab bietet beides.

Wir haben in der Gesamtpopulation der L-MIND im Median eine Ansprechdauer von 44 Monaten und im Median ein Gesamtüberleben von 33,5 Monaten gesehen. Zudem ist das Nebenwirkungsprofil erwartbar und kontrollierbar. Es korreliert mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Lenalidomid und mit den in Tafasitamab-Monostudien beobachteten Nebenwirkungen. Eine irreversible Toxizität wird nicht beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, darf ich einmal unterbrechen? Frau Hauke, Sie müssten sich stumm schalten, Sie stören. – Okay. Jetzt machen wir weiter. Danke.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Gerade durch seine gute Verträglichkeit qualifiziert es sich zur Anwendung in beiden Versorgungssektoren, dem ambulanten und dem stationären Sektor. Die Rückmeldungen, die wir bislang aus beiden Versorgungsbereichen erhalten haben, legen nahe, dass Tafasitamab im tatsächlichen Versorgungsgeschehen das hält, was man in den bislang verfügbaren Daten gesehen hat, nämlich eine überzeugende Wirksamkeit und Sicherheit, die zu einem langen Ansprechen und somit zu einem langen Überleben führt. Es stellt letztlich eine zusätzliche und dringend gebrauchte Therapieoption im Portfolio der behandelnden Ärzte dar. Wir sehen darin einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen begründet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Widner, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben in Ihren Stellungnahmen relativ nachdrücklich auf die Relevanz von Patientencharakteristika bei indirekten Vergleichen verwiesen und hier insbesondere die Zeit zwischen der Erstdiagnose des DLBCL und dem ersten Rezidiv bzw. der ersten Progression angesprochen. Mir wäre daran gelegen, ob Sie das vielleicht etwas näher erläutern und des Weiteren die Frage beantworten könnten, welche Relevanz vor diesem Hintergrund aus Ihrer Sicht der ECOG-Status und der IPI-Score bei indirekten Vergleichen im Anwendungsgebiet haben. Wie kann man die Ergebnisse von Tafasitamab vor dem Hintergrund der genannten Patientencharakteristika im Versorgungskontext einordnen? Das wäre, glaube ich, ganz wichtig für den Beginn der Diskussion. – Herr Professor Wörmann hat sich dazu gemeldet, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen zusammen! Ich glaube, wir können erst einmal da anfangen, wo die Einführung gerade aufgehört hat: Wir sehen ganz klar bei dieser Gruppe von Patienten einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf. Das ist dem G-BA mehr als geläufig, nachdem wir das bei den Car-T-Zellen so intensiv diskutiert haben und mit sehr ähnlichen Daten 2018 damit angefangen haben.

Die Gruppe, die wir hier haben, ist die Gruppe der eher komorbiden Patienten, das heißt diejenigen, bei denen wir den kurativen Anspruch durch die autologe Transplantation nach einer Hochdosistherapie erst einmal nicht sehen. Das ist ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, deshalb haben wir in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, wenn man es mit etwas vergleicht, wäre das eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, und in dem Portfolio, das wir dann zur Verfügung hätten, gibt es eine Reihe von Möglichkeiten. Da gehört das in diesem Verfahren schon einmal diskutierte Polatuzumab mit hinein, aber dazu gehören auch die Car-T-Zellen.

Wenn man sich die reinen Daten der L-MIND-Studie anschaut, dann ist das sehr beeindruckend. Es ist eine sehr hohe Remissionsrate, und es ist eine nachhaltige Remission, sodass wir durchaus kritisch überlegen, ob wir hier wirklich noch in einem palliativen Setting sind, oder ob wir nicht sogar die Chance haben, in ein kuratives Potenzial hineinzugehen, weil wir sehen, dass es Patienten gibt, die über viele Monate, auch Jahre, offensichtlich kein Rezidiv erleiden. Womit vergleichen wir es jetzt, weil wir hier leider keine randomisierte Studie vorliegen haben? Das ist außerordentlich bedauerlich, weil das DLBCL eigentlich eine sehr studienaffine Indikation ist. Nicht zuletzt in Deutschland gibt es eine extrem gut aufgestellte Studiengruppe, die das durchaus leisten könnte. Natürlich hätten wir uns gewünscht, dass hier von vornherein eine randomisierte Studie präsentiert worden wäre.

Da wir das nicht haben, haben wir indirekte Vergleiche. Einmal hat der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich gemacht, und in Deutschland besteht die Möglichkeit, das mit der RE-COVER-Studie zu vergleichen. Im indirekten Vergleich sieht Tafasitamab sehr gut aus. Aber, Herr Hecken, Sie hatten schon darauf hingewiesen, bei diesen indirekten Vergleichen ist die Selektion der Patienten immer ein großes Problem. Hier ist auffällig, dass die Gruppe der Patienten, die selektioniert worden ist, Patienten sind, die relativ spät rezidivieren, also eher nicht die refraktären Patienten, die uns die meisten Kopfschmerzen machen, sondern die, die ein spätes Rezidiv haben und auch mit anderen Therapieerfahren durchaus ein längeres Überleben haben können. Mein Vorschlag wäre jetzt: Wir haben von unserer Seite Professor Trümper mit dabei, der – in Deutschland zumindest – Kardinal, vielleicht Papst des DLBCL ist, und Herr Borchmann, der Ihnen von den Car-T-Zellen her schon geläufig ist, der sich sehr kritisch mit diesen Daten auseinandergesetzt hat. Vielleicht könnten sich die beiden in dieser Reihenfolge dazu äußern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Dann fahren wir fort mit Herrn Professor Trümper, wobei Papst, insbesondere emeritierter Papst, im Moment ein relativ schlechter Titel ist. Da hat es am Wochenende einige negative Dinge gegeben. Also, bleiben wir mal beim Kardinal. – Herr Trümper, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Herr Hecken, vielen Dank. – Das ist richtig, das wurde gestern Abend bei unseren Jesuiten in der Predigt erwähnt, Papst will man jetzt gar nicht mehr sein. Aber lassen wir das. – Ich glaube, der wesentliche Punkt ist der, auf den Bernhard Wörmann hingewiesen hat. Im Moment läuft in Deutschland gemeinsam mit den Franzosen für dieses Kollektiv der Patienten eine randomisierte Studie. Man kann also in diesem Bereich randomisierte Studien machen, in denen eine Standardtherapie – in diesem Fall ist es das R-GemOx, die am häufigsten eingesetzte Therapie, die bis jetzt noch in dieser Situation verglichen wird. Die andere Therapie ist das Polatuzumab/Bendamustin. Hier läuft in Deutschland auch eine Studie, weil wir uns dessen bewusst sind, dass das Bendamustin möglicherweise nicht der ideale Vergleichskandidat ist. Sie sehen also, es ist ein Gebiet, von dem wir wissen, dass es einen Medical Need gibt und in dem wir uns bemühen, als Investigatoren randomisierte Studien aufzulegen. – Das ist der Punkt eins.

Der Punkt zwei ist aber der entscheidende, den wir bei der Studie von unseren französischen Freunden, die L-MIND veröffentlicht haben, angebracht haben. Wenn ein Großteil der Patienten mehr als 12 Monate nach der Ersttherapie und per definitionem nicht refraktär ist,

chemorefraktär ist, haben wir mit der autologen Transplantation, aber auch mit anderen Therapien durchaus die Möglichkeit, Remission zu erzielen. Wir haben eigene Erfahrungen, die Herr Borchmann sicher kennt, dass wir sogar mit dem Lenalidomid allein bei manchen Patienten sehr gute Ergebnisse erzielen. Wir würden uns also wünschen, dass wir eine Vergleichsmöglichkeit bekommen, Real World zu den Patienten, die uns die größten Sorgen bereiten. Das sind nämlich die Patienten, die tatsächlich refraktär sind, und da ist die Definition, dass sie innerhalb der ersten 12 Monate rezidivieren. Wer innerhalb der ersten 12 Monate rezidiert, hat wahrscheinlich biologisch nie eine richtige Remission gehabt; deshalb dieser 12-Monats-Zeitraum.

Der einzige, wirklich schwierige Kritikpunkt ist, dass wir in dieser relativ kleinen Studie mit den guten Ergebnissen davon ausgehen, dass das Patientenkollektiv selektioniert ist und nicht unserem Problemkollektiv entspricht. Professor Wörmann hat auf die RECOVER-Studie verwiesen. Die RECOVER-Studie selbst ist eine Primärtherapiestudie. Wir haben allerdings vorletztes Jahr eine Analyse der Patienten in der RECOVER-Studie veröffentlicht, die rezidivieren. RECOVER waren alles Patienten von 60 bis 80 Jahren. Wir sehen, dass mit den Therapien, die es bis zum Zeitpunkt der RECOVER-Studie gab, was schon viele Jahre her ist, die Patienten, wenn sie innerhalb der 12 Monate rezidivieren, sehr schlechte Ergebnisse haben. Das spricht dafür, dass wir hier einen Medical Need haben.

Zur Therapie selber: Die Kombination ist sicherlich sehr gut, das Tafasitamab ist attraktiv, weil es ein anderes Antigen adressiert, ähnlich wie es die Car-T-Zellen tun. Insofern sind wir überzeugt davon, dass es sich hier um eine wirksame Therapie, eine gute Therapie im Sinne des Patienten handelt. Allerdings ist es für uns sehr schwierig, zu sagen, wie es in einem Real-World-Kollektiv gemäß unseren Studien oder auch im Register der GLA performen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Trümper. – Dann fahren wir mit Herrn Professor Borchmann fort, bitte.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Alles Wesentliche ist gesagt. Es gibt von meiner Seite her keinen neuen Aspekt.

Ganz kurz möchte ich unterstreichen, weil Sie initial gefragt haben, wie wir das bewerten können, insbesondere im Hinblick auch auf ECOG und IPI: Dazu möchte ich sagen, das ist das das-selbe, was gesagt wurde. Aber das Problem ist, dass es in der Studie kein ganz einheitliches Kollektiv ist. Auch da gibt es Patienten mit mehr oder weniger Vortherapien. Der wesentliche Faktor ist die Zeit bis zum Rezidiv. Da gibt es wenige Vergleichstherapien, und dann ist notwendigerweise das Patientenkollektiv heterogen, auch innerhalb dieser Studie mit sehr vielen verschiedenen Risikofaktoren. Dann hat man so viel Untergruppen mit so vielen einzelnen Faktoren, dass ich nicht sehe, dass man da im Nachhinein wirklich belastbare Informationen herausziehen könnte, welches der Faktor ist, wo man dann sagen kann: Da ist es sicher besser oder schlechter. Das sehe ich im Moment nicht mit der Menge an Daten, die es gibt, und mit der Menge an Einflussfaktoren, die da hineinspielen. Das Wichtigste – das ist deutlich worden – ist die Zeit zum Rezidiv, und da gibt es Schwierigkeiten mit Vergleichskollektiven, die es in der Art bislang so nicht gibt. Nichtsdestotrotz – damit möchte ich enden – bin ich wie Herr Professor Trümper klinisch sehr froh, dass wir das haben. Dass es verfügbar ist, ist sehr gut und sehr wichtig. Das ist auf jeden Fall eine relevante Bereicherung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Borchmann. – Erste Frage Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Guten Tag und vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker; die an das anknüpft, was Herr Professor Hecken gefragt hat und was Sie ausgeführt haben. Zum einen hätte ich eine explizite Nachfrage, weil von der Fachberatung Medizin besonders kritisiert wurde, ob der IPI-Score in der rezidierten refraktären Situation, die wir hier haben, eine relevante Rolle spielt. Das wurde bei den Car-T-Zellen schon mal diskutiert, wenn ich mich recht entsinne. Wenn Sie das noch mal explizit sagen könnten. Professor Hecken hatte auch nach

dem ECOG gefragt, dazu wurde allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer etwas nachgeliefert, da wurde der Faktor in die Matching-Analyse mit hineingenommen. – Das ist das eine.

Das andere Wichtige war: Sie haben jetzt hervorgehoben, besonders Herr Professor Borchmann von der GLA, dass der wichtigste Faktor prognostisch die Zeit ist bis zum Rezidiv sei. Da ist meine Frage: Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit der Population L-MIND und der beiden indirekten Vergleiche ein, insbesondere vor dem Hintergrund – das haben Sie in Ihrer Stellungnahme hervorgehoben –, dass in der L-MIND-Studie viele Patienten mit Spätrezidiven eingeschlossen waren, und wie sehen Sie da die Verzerrungsrichtung? Ich habe eben herausgehört, dass späte Rezidive eine deutlich bessere Prognose haben. Das Problem sind die Frührezidive des indirekten Vergleiches, auch vor dem Hintergrund des OS-Vorteils, der beim indirekten Vergleich mit einem Hazard Ratio von 0,57 gezeigt wurde, jetzt Time-to-Event. Wie würden Sie diesen Faktor in Bezug auf diesen doch recht deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte von den drei Spezialisten antworten? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Direkte Ansprache: Lorenz, möchtest du IPI übernehmen?

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ja, sehr gerne. – Es ist schon fast mit dem beantwortet, vielen Dank, was Herr Borchmann eben sagte. Wir haben ein heterogenes Kollektiv, und der IPI ist ein Score, der für die Primärtherapie-Prognoseeinschätzung etabliert worden ist. Wir benutzen diesen Surrogatparameter; und es ist nur ein klinischer Surrogatparameter, der in der Primärtherapie auch in der Rituximab-Ära gilt, aber statistisch sehr viele Caveats hat. Es gibt Leute mit schlechtem IPI, die geheilt werden, und Leute mit gutem IPI, die sterben. Das muss man einfach wissen. Im Rezidiv ist das ein Surrogatparameter, und was für mich viel wichtiger ist, ist das Ansprechen auf Vortherapien. Der wichtigste Parameter im IPI ist wahrscheinlich die LDH, die Laktatdehydrogenase, die eine Kombination aus Tumormassenmarker und Zellzerfallsmarker ist und eine hohe LDH hat, eine sehr schlechte Prognose. Der ECOG ist auch ein Surrogatparameter. Sie wissen, bei dem ECOG, der ein grober klinischer Parameter ist, nicht, ob das Begleiterkrankungen per se sind oder ob es die Erkrankung ist. Beim Letzteren ist es eine cell vitality property. Wenn die Erkrankung stark progredient ist, hat der Patient dadurch einen schlechten ECOG. Mit anderen Worten: Hier ist die klinisch individuelle Einschätzung, hier Rezidiv, anhand all der Parameter, die ich genannt habe, für den Arzt sehr wichtig, und der IPI als alleiniger Parameter greift hier nicht, allein schon, weil er ein Primärparameter war. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Ich habe nichts zu ergänzen. Ich würde das genauso sagen. Was das Methodische betrifft, denn es war auch eine methodische Frage, würde ich mich wohler fühlen, wenn Herr Professor Wörmann antwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe dann Herrn Wörmann und Frau Müller noch mal mit einer Nachfrage. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein ganz wichtiger Punkt zum ECOG-Score ist: Wir richten uns durchaus nach dem ECOG-Score, weil das Problem bei einem aggressiven Lymphom das ist, was Herr Trümper gerade angedeutet hat: Wir wissen durch den ECOG-Score nicht, ob das bei einem 80-Jährigen Komorbidität aufgrund von Herzinsuffizienz, pulmonaler Dysfunktion oder etwas anderem ist, oder ob es das aggressive Lymphom mit Gewichtsabnahme, Fatigue-Symptomatik ist, also B-Symptomatik. Das differenziert der ECOG-Status nicht. Das ist das, wo wir bei den Kohorten vergleichen, wenn wir keine randomisierte Studie haben. Das heißt, es ist immer das, was wir schon einige Male als Indirektologie bezeichnet haben. Es gibt einen

Anhaltspunkt dafür, dass wir mit dem Präparat auf einem richtigen Weg sind, aber es ist kein Ersatz für eine randomisierte Studie.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Erläuterung. – Ich habe eine Nachfrage dazu. Professor Trümper hat darauf hingewiesen, dass die Relevanz vom IPI in der rezidivierter Situation sozusagen begrenzt ist, und wenn es einen relevanten Faktor oder eine relevante Komponente des IPIs gebe, wäre das LDH. Jetzt meine Frage, ganz kurz eine Bestätigung an den pharmazeutischen Unternehmer: Der LDH-Spiegel ist in das Propensity Score Matching eingeflossen, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau, bitte.

Frau Gau (Incyte Biosciences): LDH ging als erhöhtes LDH-Level, ja oder nein, als binärer Matching-Faktor ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller: Dann noch mal meine Frage, die noch nicht ganz beantwortet war: Wie schätzen Sie das Ausmaß der Verzerrung durch die späten Rezidive in der L-MIND-Studie ein, vielleicht klinisch, ich möchte jetzt keine methodische Antwort, das ist mir schon klar, im Vergleich zu den historischen Vergleichen und im Vergleich zur Versorgungspraxis? Sie haben schon angesprochen, dass es schwer ist, das sozusagen zu quantifizieren. Aber vielleicht könnten Sie noch eins, zwei Worte dazu sagen, weil Sie sagen, es sei ein deutlicher Effekt, Herr Wörmann.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann wiederhole ich das noch mal, vielleicht kurz zusammengefasst: Die Bauchschmerzgruppe von Patienten sind die refraktären Patienten. Das sind die, die überhaupt nicht ansprechen, und das sind die, bei denen wir durchaus auch in dieser Situation über Car-T-Zellen nachdenken, wo wir keine anderen Optionen haben. Hier ist die Gruppe der Patienten mit den späten Rezidiven, ja, das ist auch kritisch. DLBCL – noch mal ganz deutlich – ist grundsätzlich eine Krankheit, die wir heilen wollen. Das ist eine, bei der wir am Anfang den Patienten sagen, wir haben hier eine kurative Chance. Da ist ein spätes Rezidiv schwierig, und natürlich brauchen wir dort Medikamente, die verträglich sind, auch bei der dominierenden Gruppe von älteren Patienten. Weil wir das so deutlich unterscheiden, ist für uns eine Studie, in der beides gemischt ist, schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich sehe, die anderen nicken. Dann habe ich jetzt Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur autologen Stammzelltransplantation. Herr Professor Trümper hat vorhin gesagt, dass es sich hier vorwiegend um die Gruppe der komorbiden Patienten handelt, er hat aber auch gesagt, dass man bei den Patienten, bei denen es zu einem späten Rezidiv kommt, gegebenenfalls mit der autologen Stammzelltransplantation noch gute Chancen hat. Wie sieht es mit dem Alter als alleinigem Kriterium als Ausschluss für die autologe Stammzelltransplantation aus? Wenn ich es richtig verstanden habe, ist in der Studie die Grenze bei 70 Jahren gesetzt worden, auch dann, wenn die Patienten keine Komorbiditäten hatten. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Trümper, dann Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Wenn Sie die Prozedur der autologen Transplantation per se ansprechen, die nach den Onkopedia-Leitlinien in der Rezidivsituation einsetzbar ist, sind 70 Jahre keine Grenze. Die Festlegung ist eine individuelle, die mit Komorbiditäten und nicht mit dem chronologischen, sondern mit dem biologischen Alter zusammenhängt. Ich denke, in Köln wird es ähnlich sein, dass wir Patienten sicher bis zum Alter von 80 Jahren transplantiert

haben. Wir haben erfolgreich sehr fitte Mitte 70-Jährige allogene transplantiert. Das sind natürlich Ausnahmen, aber 70 Jahre als strikte Grenze würde ich klinisch nicht setzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Trümper. – Herr Wörmann und dann Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte Frau Groß ganz vorsichtig bitten, das, was sie gerade gesagt hat, an den Medizinischen Dienst weiterzuleiten, weil wir uns leider schrecklich oft an dem kalendarischen Alter orientieren und immer darauf hinweisen, dass ein 67-jähriger Komorbider nicht geeignet ist. Der kritische Punkt an der autologen Transplantation ist die Hochdosistherapie, nicht die Transplantation. Wir müssen bei diesen Patienten eine myeloablative Therapie machen, und dafür müssen die Patienten geeignet sein. Das Sammeln von Stammzellen ist heute fast immer möglich, entweder sowieso oder mit Plerixafor, also mit entsprechender Stimulation. Die Sammlung der Stammzellen ist heute nicht mehr das kritische Thema. Entscheidend ist, ob die Patienten eine Hochdosistherapie überleben, also ohne kritische Morbidität aushalten und überleben. Das ist, wie Lorenz Trümper sagte, nicht wirklich am kalendarischen Alter festzumachen, sondern da nehmen wir es von uns aus in der Diskussion mit Ihnen immer auf uns, zu sagen: Dafür ist ein 72- oder sogar 80-Jähriger, der gerade aus der Schweiz vom Wandern zurückgekommen ist, durchaus geeignet, während mancher 65-Jährige von uns von vornherein dafür gar nicht aufgeklärt wird. Wir würden Wert darauf legen, dass wir das so biologisch orientiert machen wie in der Klinik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Professor Borchmann, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Nein, inhaltlich nichts Neues. Wenn man nur, um die Frage etwas anders zu beantworten, die 70 Jahre nimmt, obwohl wir das biologisch entscheiden müssen, das Kalendarische ist wirklich nicht das Entscheidende, aber dann ist das schon eine Grenze. Wenn man auf die Mengen von Patienten schaut, die wir nicht Hochdosis behandeln, dann ist das schon ein Alter, darüber sind es weniger, und darunter sind es viel mehr. Das ist keine völlig willkürliche Grenze, sondern die spiegelt schon in einer gewissen Hinsicht die Realität; das kann man nicht abstreiten. Aber es ist, wie schon gesagt: Wir transplantieren Ältere, die fit sind, und Jüngere, die nicht fit sind, nicht.

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

Frau Groß: Ja, die Frage ist beantwortet, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Herrn Mejda von der FB Med und dann Frau Müller von der KBV. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank. – Unsere erste Frage richtet sich auch an die Kliniker. Welche Relevanz und Prävalenz sehen Sie bei B-Symptomen im vorliegenden Anwendungsgebiet? Danach haben wir noch Fragen an den pU. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Zu den B-Symptomen: Wir lehren das zwar immer noch wunderschön bei unseren Studierenden, das IMPP fragt das noch ab –, aber die B-Symptomatik ist ein so subjektives Kriterium, dass das, was wir heute in der Primärtherapie an biologischen Faktoren über die IPI hinaus haben, also genetische Faktoren, viel wichtiger ist. Aber: Tumormasse führt dazu, dass es dem Patienten schlechter geht. Dann kommen der Gewichtsverlust, die subfebrilen Temperaturen usw. dazu. Mit anderen Worten: Subjektives Kriterium fließt in unsere Beurteilung ein, ist aber sehr schwer zu bestimmen und auch nicht bretthart. Den Gewichtsverlust bei einem Patienten, der viele Chemotherapien hinter sich hat, zu bewerten, ist sehr schwierig. Das kann auch eine Nebenwirkung vorangegangener Therapien sein, und ob das im Rezidiv tumorbedingt ist, ist sehr schwer einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Trümper. – Gibt es dazu Ergänzungsbedarf von anderen? – Nein, ich sehe Kopfschütteln. Dann geht es weiter. Herr Mejda, Sie hatten noch weitere Fragen.

Herr Mejda: Ja, vielen Dank. – Dann stellt sich die nächste Frage an den pU. Sie hatten im Rahmen der Stellungnahme ein neues Studienberichtsamendment eingereicht, das Sie aber explizit in der Stellungnahme nicht weiter thematisiert haben. Könnten Sie uns bitte erläutern, inwiefern dieser Studienbericht neue Daten gegenüber dem zur Nutzenbewertung herangezogenen Studienbericht vom März 2021 enthält und inwiefern Sie diese für relevant halten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe Frau Widner.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Vielen Dank für die Frage. – Sie haben recht, wir haben mit der Stellungnahme auf eine neue Version eines CSR-Addendums aufmerksam gemacht, das letztlich keine wirklich neuen Daten enthält. Es sind Daten zu dem gleichen Datenschnitt wiedergegeben, der der primäre Datenschnitt der im Dossier dargestellten Daten war. Wir haben trotzdem darauf aufmerksam gemacht, weil es sich letztlich um eine erweiterte statistische Analyse handelt. Das heißt, es sind zusätzliche Analysen hinzugekommen. Das ist eine detailliertere Auswertung, die auf Daten des gleichen Datenschnitts basiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank. – Wenn ich das richtig überschaue, sind das in erster Linie statistische Analysen, die die unterschiedlichen Datenschnitte zueinander in den Kontext setzen. Haben Sie dazu eine Ergänzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Widner.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Keine Ergänzungen, ich würde es bestätigen, wie sie zusammengefasst wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Danke schön. – Sie haben im neuen Studienberichtsamendment Angaben zu wesentlichen Protokollverletzungen vorgelegt. Leider konnten wir keine eindeutige Definition der wesentlichen Protokollverletzungen identifizieren. Diese Angaben zeigen, dass beispielsweise 37 Prozent der Patientinnen und Patienten eine wesentliche Protokollverletzung hinsichtlich der Einverständniserklärung, 41 Prozent hinsichtlich der Studienmedikationsgabe und ganze 80 Prozent hinsichtlich Procedure or Test aufweisen. Können Sie uns diese Definition der wesentlichen Protokollverletzungen erläutern oder näherbringen? Was bedeutet es zum Beispiel, dass knapp 80 Prozent der Patientinnen und Patienten eine wesentliche Protokollverletzung hinsichtlich der Procedure or Tests aufweisen?

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

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Auf diese Frage können wir Ihnen zumindest jetzt spontan keine Antwort bieten. Wenn Sie möchten, nehme ich die Frage gerne mit, und wir versuchen, Ihnen innerhalb der nächsten Tage eine Antwort zu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das waren Ihre Fragen, FB Med?

Herr Mejda: Das waren als Erstes unsere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und Frau Holtkamp. Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Danke. – Es knüpft an das, was Herr Mejda eben gefragt hat. Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Es gab viele Fragen der FB Med zur Protokollversion, Amendment, was war geplant, was war nicht geplant, was hat sich geändert usw. Das war für

die Fachberatung Medizin nach dem Dossier in vielen Punkten nicht klar. Jetzt haben Sie diverse Klarstellungen zu den geplanten Analysen auf der Grundlage der unterschiedlichen Protokollversionen und Amendments nachgereicht. Dazu habe ich zwei Fragen. Die eine: Warum haben Sie diese detaillierteren Ausführungen erst mit der Stellungnahme vorgelegt? Es wäre unter Umständen einfacher gewesen, hätte es gleich zur Verfügung gestanden. Sehen Sie die Kritikpunkte, die die Fachberatung Medizin in dieser Hinsicht formuliert hat, durch das, was Sie nachgereicht haben, klarstellend, was das angeht, ausgeräumt? Es geht erst einmal darum, ob man die L-MIND-Studie überhaupt heranziehen kann. Das ist die Grundlage. Der zweite Schritt ist dann der indirekte Vergleich, die Frage nach Ähnlichkeiten, nach Propensity Score Matching usw. Aber das ist eigentlich eine Grundlage. Dazu hätte ich gerne eine Antwort von Ihnen. Es wäre schön, wenn das, was eben zum CSR ausgeführt wurde, in der Stellungnahme deutlicher hervorgetreten wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte vom pU antworten? – Frau Gau.

Frau Gau (Incyte Biosciences): Tatsächlich muss man vorausschicken, dass die L-MIND-Studie initial nicht als Zulassungsstudie geplant war, jedoch aufgrund der sehr guten Ergebnisse, was das Ansprechen angeht, dann zur Zulassung geführt hat. Darin liegen viele Probleme, viele Amendments begründet. Ja, wir denken, dass mit der Stellungnahme die Bedenken jetzt ausgeräumt werden konnten. Das wurde auch mit der EMA diskutiert. Die Amendments haben im Wesentlichen zusätzliche Analysen definiert. Sie waren zum Teil auch analysengenaue spezifiziert. Es hat sich aber bei den Analysen zu den primären und sekundären Endpunkten praktisch nichts getan, sodass die Ergebnisse belastbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gau. – Nachfrage Frau Müller, dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe keine Nachfrage, sondern eine andere Frage.

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

Frau Dr. Müller: Soll ich die gleich noch stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie!

Frau Dr. Müller: Gut. – Frage an die DGHO und an die GLA: Wie beurteilen Sie aus klinischer Sicht die Nebenwirkungen unter Tafasitamab, auch im Vergleich zu den alternativen Therapieoptionen, unter anderem Polatuzumab, aber auch – ich weiß, es wird auch früher eingesetzt – der Car-T-Zellen vor dem Hintergrund der hohen Abbruchraten von fast 25 Prozent? Vielleicht vor dem Hintergrund noch ein paar Worte zu dem Stellenwert für Tafasitamab in der deutschen Versorgung. Es gibt eine laufende Studie – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich etwas falsch wiedergebe –, in der die Kombination von Tafasitamab mit Bendamustin untersucht wird. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen, auch in der rezidierten Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Borchmann, Sie haben sich als Erster bewegt. Wer sich bewegt, ist dran. Herr Trümper hat jetzt die Hand gehoben, und Herr Wörmann lächelt. Also: Borchmann, Trümper, Wörmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Ich hoffe, ich habe kein Echo, sonst würde ich noch umschalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, alles okay.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Okay. – Die Daten, die Sie zitiert haben, kann ich Ihnen aus der Klinik bestätigen. Nicht jeder Patient verträgt die Medikation ohne Nebenwirkungen. Andererseits – und das ist in diesem Zusammenhang viel wichtiger – ist das Nebenwirkungsprofil dieser Kombination deutlich anders als das der klassischen Polychemotherapien, zum Beispiel, wenn wir sagen R-GemOx ist ein Quasistandard in der Situation der Erstlinie und ist für viele Patienten deshalb auch besser geeignet. Das muss man ganz klar sagen. Man kann nicht

allgemein pauschal sagen, es ist immer besser, aber es gibt einen relevanten Teil von Patienten, bei dem wir aufgrund des Nebenwirkungsprofils und im Gegensatz zu dem, was wir bis jetzt verfügbar haben, das wirklich besser einsetzen können. Deshalb habe ich initial gesagt, dass es eine Bereicherung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Borchmann. – Herr Trümper, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich habe nichts hinzuzufügen. Vergessen Sie bitte nicht: Wir haben es mit einem Kollektiv von älteren komorbiden Patienten zu tun. Therapieabbruch ist da ein nicht ungewöhnlicher Vorgang, der auch bei anderen Therapien auftaucht. Noch eine Bemerkung zu Lenalidomid allein: Wir haben wirklich eine Reihe von Patienten in so einer Situation mit Lenalidomid, allein in der Off-Label natürlich, mit Genehmigung der Kassen usw., mit der Monotherapie behandelt; eine gute Medikation, wird aber auch wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Das ist so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Trümper. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich nur als Ergänzung: Das eine ist, dass die meiste Toxizität direkt eine hämatologische Toxizität ist. Das heißt, die Patienten werden mit Blutbildung überwacht und auch so, aber es kann auch ambulant durchgeführt werden. Der Vorteil für die Hämatologen konkret beim Lenalidomid ist, dass wir seit 20 Jahren Erfahrung durch das multiple Myelom haben. Es musste nicht neu eingeführt werden. Die Nebenwirkungen, die wir sehen, sind durchaus relevant. Es ist vor allem Fatigue. Das ist grundsätzlich Polyneuropathie, und es gibt hier ein Thromboserisiko, das mit Prophylaxe angegangen wird. Also, typisches Schema dafür ja, Toxizität. Wir nennen das dann managbar, beherrschbar, aber auch weil es ein sehr differenziertes Nebenwirkungsmanagement dafür gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Herr Manzke vom pharmazeutischen Unternehmer noch zur Bendamustin-Studie gemeldet. Bitte schön, Herr Manzke.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Frau Müller hatte nach der Bendamustin-Kombinationsstudie gefragt. Das ist eine verblindete Studie, die derzeit noch läuft. In der Studie wird Tafasitamab plus Bendamustin mit Bendamustin plus Rituximab verglichen. Aber wir können keine Daten vorlegen, weil die Studie für den Sponsor verblindet ist. Die Studie ist aber auch ein postautorial Commitment, dass wir für die Conditional marketing authorisation in Europa haben, und das wird dann beizeiten vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich hatte mich ursprünglich gemeldet, weil ich noch eine Nachfrage zu den B-Symptomen hatte, und dann hätte ich noch ein paar weitere Fragen. Also, erst einmal die Nachfrage: Ich hatte in den Stellungnahmen dazu wahrgenommen, dass es eigentlich sogar widersprüchliche Aussagen dazu gibt. Einerseits soll es charakteristisch sein, auf der anderen Seite ist es gerade beim DLBCL nicht so typisch. Können Sie diesen Widerspruch aufklären, gerade im Vergleich zu anderen Lymphomen wie Hodgkin-Lymphom?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich, Frau Holtkamp, würde ich Sie die Frage selbst beantworten lassen. Ich weiß aber, worauf Sie hinaus wollen, um das wirklich klarzustellen. Deshalb vielen Dank für die Frage. B-Symptomatik ist charakteristisch für das DLBCL. Aber zum Beispiel Phänomene wie Nachtschweiß oder so etwas haben ganz unterschiedliche Ursachen. Insofern ist es ein Phänomen, das wir erfassen, aber es ist nicht prädiktiv, was wir mit den Patienten machen. Es ist durchaus ein Parameter, um zu sehen, ob es den Patienten gut geht, ob sie ansprechen, unabhängig von Bildern. Ich glaube, das ist es, worauf Herr Trümper eben sehr deutlich hinweisen wollte. Ja, es ist charakteristisch, aber es ist nicht prädiktiv für das, was wir tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die beiden anderen nicken. – Frau Holtkamp, dann können Sie weiter fragen.

Frau Dr. Holtkamp: Dann hätte ich noch eine Frage zur Referenzpathologie. Das hatten Sie als DGHO kritisch diskutiert. Also, liegt es vor oder nicht, und wenn ja, wie wichtig ist das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Frage möchte Herr Borchmann beantworten, weil von ihm der Kommentar in der Stellungnahme kam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Oh, der freut sich so richtig. Ich sehe das. Wenn Blicke töten könnten. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Ich weiß nicht, ob ich über alle Informationen verfüge. Ich hatte das auch so angemerkt. – Ich habe die Information nicht, ob die vorliegt, sage ich mal. Wenn ich davon ausgehe, dass sie nicht vorliegt – was ich aber nicht weiß –, das kann auch meine Lücke sein, dann ist die Antwort auf die Frage, dass sie in der Situation sehr wichtig ist, weil wir bei sehr späten Rezidiven die Abgrenzung von den, sage ich mal, höhergradigen follikulären Lymphomen haben, die in der Primärpathologie – da geht es um WHO Grad IIIA oder Grad IIIB, ist das noch indolentes Lymphom, ist das ein aggressives Lymphom – schwierig ist und wo eine Referenz helfen kann, Klarheit herzustellen. Gerade wenn man Patienten mit einem Rezidiv drei Jahre nach der Erstlinientherapie hat, was für ein aggressives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom wirklich untypisch ist, dann ist das ein Wissen, das man gerne hätte, aber vielleicht liegt das vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Mejda von der FB Med.

Herr Mejda: Pardon, nicht direkt dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, okay. – Dann Frau Holtkamp, oder möchte jemand vom pharmazeutischen Unternehmer etwas dazu anmerken? – Herr Dr. Manzke. – Herr Manzke, vielleicht können Sie auch gleich die Zwischenfrage von Frau Müller mit beantworten, wann die Benda-Studie etwa zeitlich einzuordnen wäre. Bitte schön.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Das kann ich gerne tun. – Ich habe die Frage nach der Referenzpathologie so verstanden: In der L-MIND-Studie ist Referenzpathologie durchgeführt worden, es gab eine zentrale Pathologie, die die Proben noch mal angesehen hat. Es gab eine recht gute Übereinstimmung, und mögliche Abweichungen gibt es im Wesentlichen aufgrund technischer Probleme, dass die eingesandte Probe nicht gut zu analysieren war. Wenn ich es richtig erinnere, waren es 70 der 80 Patienten, die bestätigt werden konnten. Das ist eigentlich eine ganz gute Korrelation.

Zur Frage mit der Bendamustin-Studie: Der primäre Endpunkt in der Studie ist progressionsfreies Überleben. Die Primäranalyse wird stattfinden, wenn dieser Zeitpunkt erreicht ist, wenn genug PFS- Events vorliegen. Soweit ich weiß, ist das für Ende dieses Jahres, Mitte nächsten Jahres geplant. Aber das kann sich natürlich verzögern oder beschleunigen, je nachdem, wie die Events dann eintreffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir jetzt Herrn Mejda von der FB Med. – Entschuldigung, Frau Holtkamp, waren Sie durch?

Frau Dr. Holtkamp: Nein, noch nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann sind Sie wieder dran.

Frau Dr. Holtkamp: Ich wollte noch den Bereich Lebensqualität ansprechen. Dazu gibt es in dieser relativ frühen Studie noch keine Daten. Können Sie vielleicht trotzdem etwas dazu sagen, wie Sie das rein empirisch einschätzen, gerade vor dem Hintergrund des doch ausgeprägten Nebenwirkungsprofils?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer von den Klinikern kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, dann als Zweiter Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, gerade in dieser Situation, in der wir zumindest formal von einem nicht kurativen, also letztlich palliativen Vorgehen ausgehen, ist die Abwägung von Nutzen gegen Schaden kritisch, und da hat die vom Patienten erlebte Lebensqualität eine hohe Bedeutung. Wir sehen, dass das in Phase-I/II-Studien schwierig ist, wenn sie auch primär nicht für eine Zulassung vorgesehen sind, trotzdem die Einschätzung auch im intraindividuellen Vergleich, also: Wie verändert sich meine Lebensqualität im Verlauf einer solchen Therapie? ist für uns schon ein wichtiger Parameter. Klinisch erleben wir das unter dem Präparat, aber eine Objektivierung wäre hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Das Wichtigste ist, dass die Objektivierung hilfreich ist. Aus der klinischen Erfahrung, um die Frage praktisch zu beantworten: Herr Wörmann hat vorhin gesagt, wir haben mit den die Nebenwirkungen bestimmenden Medikamenten, mit dem Lenalidomid, wirklich sehr umfangreiche Erfahrungen. Das ist relativ gut zu handhaben. Das heißt nicht, dass es keine Nebenwirkungen hat, aber wir haben Erfahrung mit der Handhabung dieser Nebenwirkungen. Die ambulante Durchführung dieser Therapie ist in dem Setting, gerade wenn wir über eine palliative Therapiestrategie sprechen, das Entscheidende, dass man das ambulant sicher machen kann. Das ist auf jeden Fall gewährleistet. Ich habe nicht unendlich viele Patienten, aber schon viele Patienten behandelt. Bei denen, wo das ambulant machbar ist, ist das ohne Beeinträchtigung durch die Therapie. Da steht die Krankheit sicher im Vordergrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Mejda, bitte.

Herr Mejda: Besten Dank. – Wir haben noch eine Frage an den pU, weil das bisher nicht thematisiert wurde. Sie hatten uns in der Stellungnahme mehrere Daten nachgereicht, die sich teilweise leider widersprechen. Deshalb haben wir diesbezüglich eine Nachfrage zur primären Refraktärität. Sie hatten bezüglich des Einschlusses von 15 Patientinnen und Patienten mit einer primären Refraktärität in der Stellungnahme eingangs unsere Annahme bestätigt – auf Seite 40 war das übrigens in der Stellungnahme –, dass deren Einschluss auf die Änderung der Definition zur primären Refraktärität durch Protokollversion 5 zurückging. Es wird in der Stellungnahme jedoch weiter ausgeführt, dass unter Protokollversion 5 bis 7 zehn primär refraktäre Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sein sollen, also unter jenen Protokollversionen, bei denen schon eine Änderung der Definition stattgefunden hat. Können Sie uns dazu bitte die Hintergründe erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Flach hat sich ohnehin gemeldet. Herr Flach, Sie hatten sich auch zur QOL-Safety gemeldet. Bitte schön, Herr Flach.

Herr Dr. Flach (Incyte Biosciences): Vielleicht ziehe ich das mit der primären Refraktärität vor. Es sind aufgrund dieser Protokolländerung 15 Patienten eingeschlossen worden, die primär refraktär waren. Es war initial so definiert, dass die Patienten, um primär refraktär zu sein, innerhalb der Primärtherapie refraktär waren und dann bis drei Monate nach dieser Therapie. Es ist vom PEI und der FDA darauf hingewirkt worden, das an den internationalen Standard der NCCN-Guidelines anzupassen und diese Definition auf sechs Monate auszuweiten. Zwischen der Protokollversion, die initial Bedeutung hatte, und der Protokollversion, die nach drei Monaten in Kraft getreten ist, sind 15 Patienten zwischen drei und sechs Monaten nach der Primärtherapie refraktär geworden, und dementsprechend sind sie als primär refraktär eingestuft worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht noch zu dem QOL.

Herr Dr. Flach (Incyte Biosciences): Dazu wollte ich noch sagen: Es ist schon von den Experten angesprochen worden, dass das Nebenwirkungsprofil sehr stark von dem Lenalidomid geprägt

ist, hämatologische Nebenwirkungen. Wenn man sich die Daten zur Monotherapie anschaut, sieht man sehr schön, dass diese Ratio Events per Patient year of Exposure, deutlich nach unten geht, gerade für die hämatologischen Nebenwirkungen. Das ist in der kürzlich veröffentlichten Publikation zu den Dreijahresdaten sehr schön dargestellt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Flach. – Herr Mejda, ist die Frage beantwortet?

Herr Mejda: Leider nicht. Wir hatten das schon von der Änderung der Definition nachvollzogen, allerdings haben Sie die mit Protokollversion 5 geändert, und Sie haben gerade ausgeführt, dass in der Zwischenzeit 15 Personen eingeschlossen wurden. In der Stellungnahme schreiben Sie allerdings, dass unter Protokollversion 5 bis 7 zehn Patientinnen und Patienten mit dieser primären Refraktärität eingeschlossen worden sein sollen. Da stellt sich die Frage, was korrekt ist. Haben Sie 15 Personen unter Protokollversion 4 eingeschlossen, oder haben Sie 5 Personen unter Protokollversion 4 und 10 Personen unter Protokollversion 5 bis 7 mit jenen Charakteristika eingeschlossen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Widner.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Auch das ist ein Punkt, den wir gerne mitnehmen würden. Wir würden es nachschlagen und mit einer Antwort auf Sie zukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen?

Herr Mejda: Unsererseits nicht, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei den Bänken sehe ich auch nichts mehr, PatV auch nichts mehr, Frau Holtkamp? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Gerade weil das jetzt mit dem Lenalidomid so herausgearbeitet wurde: Die Fachgesellschaft hatte auch kritisch diskutiert, ob nicht vielleicht die Dosierung zu hoch ist. Gibt es im Studienprogramm weitere Ideen, wie man das vielleicht optimieren könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Manzke.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Vielen Dank. – Es ist richtig, dass Lenalidomid in der L-MIND-Studie mit 20 mg an der oberen Grenze dosiert wurde. Es gibt viele Patienten, die dann eine Dosisreduktion hatten und mit dieser Dosisreduktion gut gefahren sind. Ich denke, da gibt es verschiedene Ansätze. Es ist eine globale Studie, und global muss man sagen, es gibt, denke ich, viele Prüfärzte, viele Verschreiber, die eher hoch anfangen und dann reduzieren, anstatt zu niedrig anzufangen und später zu eskalieren. Das sind verschiedene Schulen. Es ist in der L-MIND-Studie so gemacht worden, wie es gemacht worden ist, abgesehen von den Patienten, die sowieso eine renale Minderfunktion hatten und auf der niedrigeren Dosierung angefangen haben. Aber generell ist das Profil so eingesetzt worden. Mit den neueren Studien – es gibt noch diese Erstlinien- DiabeCell-Studie, die gerade angelaufen ist, in die Patienten eingeschlossen werden. Auch da wird relativ hoch angefangen. Der Hintergrund ist sicherlich, den Synergismus bei den Patienten maximal auszunutzen, bei denen das machbar ist. Zur Erinnerung: Lenalidomid ist in der Kombination mit drin, weil es den Effektorzellpool für Tafasitamab erhöht, insbesondere die NK-Zellen steigen dann an. Dadurch gibt es nach den präklinischen Daten, wie gesagt, einen erhöhten Effektorzellpool, der die Lymphomzellen angreifen kann. Um das zu gewährleisten, wird mit einer höheren Dosierung angefangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Da wollte ich jetzt nachhaken, weil Sie gesagt haben, dass durch Lenalidomid auch die natural killer cells erhöht werden, und darüber wirkt sozusagen Tafasitamab indirekt. Wie ist das bei der Kombination mit Bendamustin, die Sie in dieser Situation auch untersuchen? Warum untersuchen Sie zwei verschiedene Kombinationen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Manzke.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Die BE-MIND-Studie – das ist die Lenalidomid-Bendamustin-Kombination – hat schon vor einigen Jahren angefangen, zu rekrutieren und ist nicht auf der gleichen klinischen Rationale aufgebaut. Da geht es eher um die Synergie mit einer Chemotherapie. Bendamustin/Rituximab ist eine Standardtherapie in dieser Indikation, um das zu vergleichen. Aber wie gesagt, das derzeitige Label basiert auf der Lenalidomid-Kombination und hat vom Mechanismus des Mode of Action einen etwas anderen Hintergrund. Aber es ist richtig, dass die BE-MIND-Studie kein Lenalidomid enthielt

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann schaue ich mal. Keine weiteren Fragen. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht zusammenzufassen, was relevant ist. Machen Sie das wieder, Frau Widner?

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Ja, das mache ich gern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, dann haben sie das Wort.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Vielen Dank für die angeregte Diskussion, für Ihre Fragen und Anmerkungen. – Was ich am Ende dieser mündlichen Anhörung noch einmal in den Fokus rücken möchte, ist das Folgende: Tafasitamab bietet vielen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine langfristige Kontrolle und Stabilisierung eines fortgeschrittenen Krankheitsgeschehens und damit einhergehend ein langes Überleben bei einem vergleichsweise wenig belastenden Nebenwirkungsprofil. Letzteres gilt insbesondere für die basale Tafasitamab nach Monotherapie. Solange für die, wie wir heute mehrfach gehört haben, sehr heterogene Patientenpopulation der primär refraktären und elapsierten DLBCL-Patientinnen und -Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, keine potenziell kurative Therapieoption zur Verfügung steht, ist das das Maximum, das ein Arzneimittel anbieten kann. – Das wäre es von unserer Seite gewesen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Widner, herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben, insbesondere an unsere drei Kliniker und die Fragestellerinnen und Fragesteller. Wir werden das zu gewichten haben, was heute besprochen worden ist. Sie haben noch zwei Hausaufgaben, wo Sie uns kurzfristig Daten liefern oder Auskünfte geben wollen. Darum bitte ich bis spätestens Ende der Woche. Ich beende diese Anhörung an dieser Stelle, wünsche Ihnen einen schönen Resttag. – Wir machen als Arzneimittel-Unterausschuss in einer Minute mit Roxadustat weiter, damit wir heute durch unser Pensum kommen. Ganz herzlichen Dank und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr