

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Mosunetuzumab (D-825)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 7. November 2022
von 13:30 Uhr bis 14:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Dolezal

Frau Dr. Hoffmann

Herr Dr. Obermeier

Frau Dr. Riplinger

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

Herr PD Dr. Scholz

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **German Lymphoma Alliance (GLA):**

Herr Prof. Dr. Buske

Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Frau Hoehne

Frau Reimeir

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

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Am Montag ist wieder Anhörungstag. Wir sind jetzt bei der Anhörung Lunsumio, Markteinführung, Bewertung nach § 35a. Wir haben es mit einem Orphan zu tun, angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 4. Oktober dieses Jahres, zu der zum einen Roche Pharma als pharmazeutischer Unternehmer eine Stellungnahme abgegeben hat. Weitere Stellungnahmen wurden von Gilead Sciences als weiterem pharmazeutischem Unternehmer, der DGHO und der GLA als Fachgesellschaften sowie dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma sind Frau Dr. Hoffmann, Frau Dr. Riplinger, Herr Dr. Dolezal und Herr Dr. Obermeier zugeschaltet, für die DGHO ist Herr Professor Wörmann zugeschaltet, während Herr Privatdozent Dr. Scholz abgängig ist. Er kommt vielleicht noch; da mache ich mal ein Fragezeichen dran. Für die GLA sind Herr Professor Dr. Buske und Herr Professor Dr. Dreyling angemeldet; beide fehlen noch. Frau Hoehne von Gilead ist anwesend, nicht aber Frau Reimeir.

(Frau Hoehne (Gilead): Frau Reimeir muss sich leider entschuldigen!)

– Okay, danke schön. Anwesend ist außerdem Herr Dr. Rasch vom vfa. Dann frage ich noch mal: Herr Scholz, PD Scholz? – Nein. Herr Professor Buske? – Professor Dreyling ist auch noch nicht zugegen. – Gut.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und zum markteinzuführenden Wirkstoff zu adressieren. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde gehen. Wer macht das für den pU? – Herr Dolezal, bitte.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Gelegenheit, die für uns zentralen Punkte heute darlegen zu dürfen. Aber bevor ich damit beginne, würde ich gerne meinen Kolleginnen und meinem Kollegen die Möglichkeit geben, sich persönlich bei Ihnen vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Linda, machst du den Anfang?

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Mein Name ist Linda Hoffmann, und ich bin verantwortlich für die Leitung des Dossiers für Mosunetuzumab

Frau Dr. Riplinger (Roche): Mein Name ist Selina Riplinger, und ich bin für die medizinischen Aspekte verantwortlich.

Herr Dr. Obermeier (Roche): Mein Name ist Michael Obermeier, und ich bin für die methodischen Aspekte des Dossiers verantwortlich.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Danke schön. – Kurz zu mir: Mein Name ist Elmar Dolezal, und ich bin Teamleiter im HTA-Bereich bei Roche.

In der heutigen Anhörung sprechen wir über Mosunetuzumab. Mosunetuzumab ist seit wenigen Monaten zugelassen und angezeigt für die Drittlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom. Aber warum ist diese Zulassung überhaupt so relevant? Trotz seiner indolenten Natur gilt das follikuläre Lymphom

in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien derzeit noch als unheilbar. Die Patienten erleiden hier regelhaft Rezidive, wobei die Ansprechrate und die Ansprechdauer von Therapielinie zu Therapielinie abnehmen. Die Therapielast für den Patienten hingegen steigt kontinuierlich an. Wichtig ist es, für diese Patienten mit einer zeitlich begrenzten und gut verträglichen Therapie ein möglichst langes Ansprechen zu erzielen und somit die Lebensqualität aufrechtzuerhalten. Dies gilt insbesondere für sogenannte Hochrisikopatienten.

Hochrisikopatienten zeigten entweder ein Frührezidiv auf die Erstlinienbehandlung oder eine Refraktärität gegenüber einer oder mehreren Folgetherapien und weisen eine schlechte Prognose auf. Für die genannten Patientengruppen ist der Bedarf an einer zeitlich begrenzten, gut verträglichen und gleichzeitig wirksamen Therapie entsprechend hoch, und genau hier knüpft Mosunetuzumab an.

Was heißt das jetzt konkret? Mosunetuzumab ist ein bispezifischer Antikörper, der zur Monotherapie erstmals beim follikulären Lymphom eingesetzt wird. In der die Zulassung begründenden Studie wurden mehrfach vorbehandelte Patienten und zu einem hohen Anteil Hochrisikopatienten eingeschlossen. Die Ergebnisse sind eindrücklich. Insgesamt sprechen über 80 Prozent der Patienten auf die Behandlung mit Mosunetuzumab an. Bei weit über der Hälfte war zudem eine komplette Remission feststellbar. Hier konnte Mosunetuzumab bereits nach acht Zyklen abgesetzt werden. Die Patienten zeigten zudem lange Ansprechdauern.

Die Bedeutung dieser Resultate ist vor allem aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit einem erhöhten prognostischen Risikoprofil in der Zulassungsstudie hervorzuheben. Die gute Wirksamkeit ging dabei mit einer gleichbleibenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Insgesamt zeigte sich ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Als bekanntes Merkmal von T-Zell-vermittelten Therapien traten Meldungen zum Zytokinfreisetzungssyndrom auf. Die beobachteten Ereignisse waren überwiegend von milder bis moderater Ausprägung, auf den ersten Behandlungszyklus beschränkt und alle reversibel.

Für die Zulassungsstudie liegen inzwischen mehrere Datenschnitte vor. Aufgrund des größten Informationsgehalts und der längsten Nachbeobachtungszeit haben wir den aktuellen Datenschnitt von Januar 2022 gewählt, um alle Angaben nach Dossievorlage vorzulegen. Planmäßig war hier kein Studienbericht vorgesehen. Mit der Stellungnahme haben wir zusätzlich ergänzende Analysen zum vorangegangenen Datenschnitt übermittelt. Hierdurch konnten wir die vom G-BA in der Nutzenbewertung bereits erwartete Vergleichbarkeit zwischen beiden Datenschnitten belegen, wodurch sich insgesamt ein sehr konsistentes und günstiges Nutzenprofil von Mosunetuzumab ergibt.

Zusammenfassend ist Mosunetuzumab eine neue und wichtige Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom ab der dritten Therapielinie. Unter einer Monotherapie mit Mosunetuzumab werden mit einer begrenzten Anzahl an Therapiezyklen hohe Ansprechraten mit mehrheitlich kompletten Remissionen sowie lange Ansprechdauern erreicht. Hierdurch wird die Grundlage dafür gelegt, vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom zu einer langen therapiefreien Zeit zu verhelfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dolezal. Sie haben in Ihrer Einleitung meine erste Frage an den pU eigentlich schon beantwortet. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, war der Datenschnitt vom Januar nicht a priori geplant. Gab es da denn anderen Anlass als die Nutzenbewertung, ihn zu machen? Gab es da außerplanmäßig eine Anforderung von der EMA? Das wäre noch eine kleine Frage, die man by the way noch beantworten könnte.

Die andere Frage geht an Herrn Wörmann, der, wie ich das sehe, immer noch der einzige Kliniker ist. – Herr Wörmann, Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass Lunsumio mit Blick auf die Wirksamkeitsendpunkte der hier zugrunde liegenden Studie in der Größenordnung der Ergebnisse zu Tisagenlecleucel liegt. Welchen Stellenwert hat deshalb aus

Ihrer Sicht die jetzt hier in Rede stehende Therapieoption im klinischen Versorgungsalltag derzeit im Vergleich zu den CAR-T-Zellen einerseits und zu den anderen verfügbaren Therapieoptionen andererseits, die zum Teil durch die CAR-T-Zellen überholt sind? Vielleicht können Sie uns dazu eine Einordnung geben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange noch mal ganz vorne an, damit hier keine falschen Zungenschläge aufkommen: Das folliculäre Lymphom ist das häufigste Lymphom. Es ist ein indolentes Lymphom, und bei Patienten, die gut auf die Erstlinientherapie ansprechen, ist heute mit dem folliculären Lymphom eine normale Lebenserwartung zu erzielen. Es ist ein indolentes Lymphom. Ich war an den ersten Studien beteiligt, als die Anti-CD20-Antikörper randomisiert eingeführt wurden, zuerst das Rituximab, dann das Obinutuzumab, und insofern ist das eine „erfreuliche“ Entwicklung der letzten zehn Jahre.

Die Gruppe der Patienten, über die wir hier reden und auch in einem anderen Kontext hier schon einmal diskutiert haben, nämlich bei den CAR-T-Zellen, ist eine Gruppe, die typisch dadurch charakterisiert ist, dass in den ersten 24 Monaten ein Progress stattfindet. Das ist offensichtlich das klinisch relevanteste Merkmal. Molekular kann man das auch noch weiter differenzieren, aber der entscheidende Punkt ist POD24, die wir hier schon mal diskutiert haben, Progression of Disease innerhalb der ersten zwei Jahre. Das ist die Sorgengruppe von Patienten. Ebenfalls sehen wir – das ist jetzt eine andere Abteilung innerhalb des G-BA –, dass offensichtlich PET für diese Patienten relevant ist. Wir sehen, dass diese Patienten auf einmal PET-positive Läsionen entwickeln, und wir nutzen das heute sogar, um zu schauen, ob sie nicht diese Transformation in ein aggressiveres B-Zell-Lymphom haben. – Gut, das ist die Grundlage der jetzigen Diskussion.

Wir reden über eine Subgruppe der Patienten mit folliculärem Lymphom, und da sind klinisch diejenigen mit dem schlechten Ansprechen auf die Therapie herausgesucht worden. Da haben wir eine Reihe von Therapien. Wir hatten hier damals unter anderem Idelalisib diskutiert, sehr nebenwirkungsbelastet, und da ist jetzt eben das Mosunetuzumab mit drin, und das ist schon beeindruckend.

Es ist eben ein Medikament, das off the shelf kommt, dass wir nicht perfekt einen Patienten konditionieren müssen wie bei CAR-T-Zellen, es ist ein bispezifischer Antikörper, sehr hohe Ansprechrate. Meines Erachtens ist das Wichtigste, weswegen es für uns attraktiv ist: Es hat eine hohe Rate kompletter Remission mit einer langen Remissionsdauer ohne Progress, also progressionsfreiem Überleben. Und Sie haben auch gesehen, dass die Überlebensrate insgesamt bei diesen Patienten dann nach zwei oder zweieinhalb Jahren sehr, sehr hoch ist, nämlich bei 90 Prozent lag.

Das betrifft genau Ihre hier gestellte Frage, Herr Hecken: Wie wägen wir dies zurzeit ab? Irgendwann werden wir irgendwann eine Studie brauchen, die randomisierte CAR-T-Zell-Produkte gegen einen bispezifischen Antikörper gibt.

Der große Vorteil ist die Logistik. CAR-T-Zellen sind aufwendig. Inzwischen läuft es besser, initial gab es Probleme in der Versorgungskette; dann wurden die Zellen zwischenzeitlich eingefroren, dann mussten Patienten ein Bridging bekommen, damit sie überhaupt in die Phase kamen, in der man sie wirklich noch auch mit einem hohen Anspruch behandeln konnte. Das ist die Attraktivität eines bispezifischen Antikörpers, den man direkt geben kann, und das Antigen, das hier als Zielantigen da ist, das CD20, ist eben auf allen folliculären Lymphomzellen da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich schaue in die Runde: Wer hat weitere Fragen? – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte genau zu dem Thema noch eine ganz kurze Nachfrage. Wir hatten hier in der Studie relativ junge und auch eher fitte Patienten, also ohne Herz- oder Lungenvorerkrankungen, gute Werte eigentlich, und, wie gesagt, auch um die 60. Also, das

wären unserer Meinung nach doch diejenigen Patienten, die auch für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kämen. Hier würden Sie dann rein aus logistischen Gründen abwägen, oder was sind da dann doch die Hauptkriterien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann noch mal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau die Diskussion führen wir zurzeit gerade bei den Leitlinien. Im Moment haben wir uns für eine Oder-Funktion entschieden. Das heißt, der Kliniker darf das entscheiden. Wir haben keine randomisierte Studie und haben sehr bewusst auch in unserer Stellungnahme, wie Sie gesehen haben, die Remissionsraten hintereinander zitiert. Wir haben auch gesehen, dass wir hier bei den Remissionsraten hinsichtlich Komplettremission bei 70 Prozent liegen; das sind schon sehr hohe Zahlen.

Insgesamt sind die Vergleichskollektive ziemlich ähnlich. Ich hatte sie auch aufgeschlüsselt in der Stellungnahme: Die Patienten, die drei, vier und fünf Vortherapien hatten, machen jeweils ein Drittel aus, genau, wie Sie es sagen. Das sind auch die Patienten, die für CAR-T-Zellen infrage kommen. Der Eindruck ist – aber das hängt sicherlich auch vom CAR-T-Zell-Produkt ab –, dass vielleicht das Zytogen-Freisetzungssyndrom in etwas geringerem Umfang auftritt. Trotzdem nehmen wir das zurzeit sehr ernst. Das heißt, wir selektionieren sicher auch in der Klinik im Moment in der Phase, da wir Erfahrung mit dem Präparat sammeln, für die jüngeren fitten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank; die Frage ist beantwortet. Ich habe direkt zum Nebenwirkungsprofil noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Ludwig: Hier wird bei den Nebenwirkungen hauptsächlich das Zytokinfreisetzungssyndrom in den Vordergrund gestellt. Wenn ich das richtig gesehen habe, wird dazu eine einschleichende Dosierung durchgeführt. Sie bekommen also am Anfang eine sehr niedrige Dosierung von Mosunetuzumab. Ist das ausreichend, um diese Nebenwirkungen in den Griff zu kriegen? In der Studie wurde dieses Zytokinfreisetzungssyndrom ja schon bei einem Viertel der Patienten als schwerwiegend eingestuft. Insofern ist das auch noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Also, ich habe gerade den ersten Patienten behandelt, weil das einer von den jungen Leuten ist – er ist Mitte 40 –, die wir damit begleitet haben. Sie haben gesehen: Die Einstiegsdosis ist ja ganz niedrig. Wir fangen mit 1 mg an; jetzt sind wir bei 30. Also, das ist wirklich eine sehr niedrige Dosis. Das ist etwa so etwas, wie wir die Anti-CD20-Antikörper bei den Patienten mit der riesigen B-Zell-Tumorlast angefangen haben, um das Zytokinfreisetzungssyndrom niedrig zu halten. Ausweislich der Erfahrungen – das sind ja wirklich nur wenige bei uns – scheinen wir damit gut zurechtzukommen.

Wenn Sie mich jetzt ganz persönlich als Arzt fragen, sage ich: Wenn ich bei jemandem mit 1 mg angefangen hätte und er darunter massiv reagiert hätte, dann wäre meine zweite Dosis wieder 1 mg.

Das Zytokinfreisetzungssyndrom korreliert direkt mit der Tumorzellmasse. Deswegen ist es am Anfang, und zwar kontraintuitiv gegenüber dem, was wir sonst an Nebenwirkungen haben, diese im Verlauf einer Therapie zunehmen. Ansonsten nehmen ja die Nebenwirkungen mit zunehmenden Zyklen zu. Das Zytokinfreisetzungssyndrom ist genau andersherum laufend: Je mehr Tumormasse aktiv da ist, umso stärker ausgeprägt ist das Zytokinfreisetzungssyndrom, weil mehr Zellen da sind, mit denen akut diese Immunreaktion stattfindet. Deswegen: Je weiter wir in die Therapie hineinkommen, umso geringer ist das Risiko für ein Zytokinfreisetzungssyndrom, weil weniger Tumorlast da ist. Deswegen ist es ganz richtig, mit der ganz niedrigen Dosis, der Probedosis, anzufangen, das zu managen und dann zu entscheiden: Mache ich die zweite Dosis genauso, wie es auf Beipackzetteln inzwischen drinsteht, nämlich

mit der Erhöhung, oder mache ich dasselbe noch einmal? Das können wir uns bei den Patienten mit folliculärem Lymphom in der Regel auch leisten.

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

Frau Dr. Ludwig: Ja, die Frage ist beantwortet. Wenn sonst keiner fragt, würde ich einfach weiterfragen.

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

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch eine Frage, auch an Herrn Wörmann; wenn sonst kein Kliniker da ist, frage ich ihn einfach. Es geht noch einmal um die Symptome, die für Sie wichtig sind, um eine Therapiebedürftigkeit festzustellen. Wir hatten jetzt hier eine große Tumormasse, also Bulky Disease oder FLIPI-Score – das hatten wir auch schon bei Tisagenlecleucel diskutiert – oder auch LDH-Wert, Tumorstadium. Was sind für Sie die wichtigsten Symptome für die Therapiebedürftigkeit auch in diesem fortgeschrittenen Stadium?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zwei Sachen noch obendrauf setzen wollen. Das eine ist der Progress der Erkrankung, und zwar die Dynamik des Progresses. Das sind ja alles Patienten, die wir seit Jahren, zum Teil seit Jahrzehnten kennen und begleitet haben und die ihre Krankheit exakt kennen, und wir kennen die Bilder von diesen Patienten auswendig.

In dem Moment, wo deutlicher Progress da ist, würden wir Behandlungsbedarf sehen, und viel, viel wichtiger: Fast immer sagen die Patienten, wann wir anfangen sollen. Das sind typische B-Symptomatik-Patienten. Diejenigen, die keine massive Knochenmarksinfiltration haben, haben eine typische B-Symptomatik, wie wir das von anderen Lymphomen auch kennen: Gewichtsabnahme, Fieber, Fatigue-Symptomatik; das ist das, was sie an Symptomatik merken. Viele Patienten sagen einem vorher schon, dass sie Progress haben, weil die Symptomatik genauso ist wie vor zehn oder elf Jahren, als die Krankheit losgegangen ist. Das sind für mich neben den Kriterien, die Sie aufgezählt haben, die klinischen Entscheidungskriterien.

Ich gebe zu, dass das nicht so schön ist, als wenn wir wie bei einer soliden Erkrankung sagen: „Das Rezidiv ist da, und wir fangen an; jetzt sind die Metastasen da, und jetzt fangen wir an zu behandeln.“ Aber so ist es bei diesen chronischen Erkrankungen. Das heißt, wir würden uns einmal nach den klinischen Parametern, die Sie genannt hatten, nach Labor oder LDH richten; aber ich würde mich ganz wesentlich an dem Leiden der Patienten orientieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Dann habe ich direkt diesbezüglich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil wir genau zu der Symptomatik zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine Daten vorliegen haben: Könnten Sie dazu auch noch Daten zur Verfügung stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): In der Studie wurde im Rahmen des eCRF durch den behandelnden Arzt die Symptomatik erhoben; das ist ja eine Grundlage, um auch das Ansprechen festzustellen. Uns liegt keine Auswertung darüber vor, wie viele Patienten zu Therapiebeginn eben diese B-Symptomatik hatten. In der Regel sind es nur circa 30 Prozent der Patienten, die eine B-Symptomatik zu Beginn der Erkrankung und auch bei dem Start einer Therapie aufweisen.

In dem Bezug möchte ich auch noch einmal darauf hinweisen, dass das eine der Indikationen für einen Therapiestart ist. Wir haben hier ein Patientenkollektiv mit einem hohen Anteil an Patienten mit sehr großen Lymphknotenkonglomeraten, was auch ein Indiz sein kann, ebenso wie einen sehr hohen Anteil an Patienten – circa 70 Prozent der eingeschlossenen Patienten –

, die refraktär auf die direkt vorhergehende Therapielinie reagiert haben. Auch das zeigt in der Regel eine weitere Therapiebedürftigkeit an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sind Sie damit zufrieden, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank, und das war auch meine letzte Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist jetzt nahtlos Herr Jantschak, KBV, dran. – Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Sie haben eben dargestellt, dass die Patienten faktisch aufgrund ihrer Symptomatik den Start der Therapie triggern. Also, die Patienten werden durch diese B-Symptomatik auffällig, und das ist in den meisten Fällen, wie Sie ausgeführt haben, dann auch ein Indiz, dass die Therapie begonnen werden sollte. Wie lange ist nach Ihrer Erfahrung ungefähr die Zeit von einem Progress, den man theoretisch bildgebend oder per Laborwerten feststellen würde, bis dann auch eine Symptomatik beginnt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diese Spannbreite ist unglaublich breit. Ich glaube, der Jüngste, den ich zurzeit gerade betreue, ist 24 Jahre alt. Aber es gibt natürlich ältere Patienten – es ist die Mehrzahl –, aber auch junge Patienten, und da gibt es auch fluktuierende Lymphknoten. Ich habe durchaus den Einwand des pharmazeutischen Unternehmers eben gesehen, die natürlich durchaus auch sehen, dass bildgebend ein Progress getriggert werden kann. Da werde ich erst mal wissenschaftlich nicht widersprechen.

Aus der Betreuung der Patienten ist das Leiden am Leiden ein großes Thema, das heißt, wenn die Patienten die großen Lymphknoten und dann die Bilder sehen, sie die CT-Bilder alle auswendig kennen und sehen, ob das größer oder kleiner geworden ist. Diese Patienten kennen ihre Krankheit perfekt, und wenn jemand diese großen Lymphknotenkonglomerate sieht, auch wenn er nicht sehr symptomatisch ist, dann kann es durchaus sein, dass ein Patient solch einen Leidensdruck hat, etwas zu tun, sodass man behandeln muss. Das betrifft auch die Refraktärität. Wenn eine Therapie vorher gelaufen ist und es überhaupt keine Änderung gab, dann will der Patient die nächste Therapie haben.

Genauer mag ich mich nicht festlegen, und ich glaube, genauer würden wir uns auch insgesamt nicht festlegen, auch nicht, wenn die drei anderen Kollegen mit dabei wären, weil das genau die Diskussionen sind, die wir im Moment führen. – Ist das zu vage für eine Einlassung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Nein; danke, Herr Wörmann. – Ich habe noch eine weitere Frage. Es gibt ja für die Erkrankung etablierte Prognosescores, allerdings maßgeblich für die Firstline. Sind Ihnen Prognosefaktoren für die hier vorliegende Drittlinie bekannt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dafür haben wir keinen Prognosescore. Frau Shipp ist diejenige, die das wesentlich mit gegründet hat. Sie hat mir jetzt gerade auf der Jahrestagung in Wien, wo wir das besprochen haben, wo genau die Kriterien für eine Dritt- und Viertlinientherapie diskutiert wurden, gesagt: Das haben wir nicht besser. Das, was ich am Anfang so sehr deutlich sagte, was wir zunehmend in den Vordergrund schieben, ist diese POD24, nämlich die Patienten, die auf eine Standard-Erstimmunchemotherapie nicht gut oder nur sehr kurz ansprechen.

Herr Dr. Jantschak: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Passon.

Frau Passon: Ich habe eine Frage zu den PRO-Auswertungen. Uns liegen Daten vor, die Sie für die PROs für alle Personen ausgewertet haben, die sich noch in Therapie befanden. Ich habe

aber aus dem Studienprotokoll entnommen, dass auch darüber hinaus die PRO-Endpunkte eigentlich noch erfasst werden sollten. Jetzt frage ich: Haben Sie die tatsächlich erfasst, wurde das tatsächlich durchgeführt, und warum wurden sie nicht ausgewertet? Oder haben Sie Auswertungen dafür vorliegen, und was zeigen sie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Wir haben die Fragebögen in der Behandlungsphase ausgewertet, wir haben uns hier darauf fokussiert, und uns liegen keine weiteren Auswertungen vor. Jedoch sah das Studienprotokoll, wie Sie richtig gesagt haben, auch weitere Erhebungen vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Passon.

Frau Passon: Können Sie noch einmal ausführen, warum sie nicht ausgewertet wurden? Liegt das an der Interimsanalyse, soll das dann später noch gemacht werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Ich würde diese Frage gerne an meinen Kollegen, Herrn Obermeier, weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Obermeier.

Herr Dr. Obermeier (Roche): Wir haben uns bei der Auswertung der PROs auch an dem orientiert, was im Studienbericht bereits ausgewertet worden ist, auch vor dem Hintergrund, dass die Rücklaufquoten nach Ende der Therapie dann entsprechend heruntergehen und wir die direkten Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität, was mit den PROs gemessen worden ist, zeigen wollten. Auch vor dem Hintergrund, dass es eine einarmige Studie mit naturgemäß relativ begrenzter Evidenz ist und diese Evidenz dann nach Ende der Behandlung, wenn man aus dem kontrollierten Setting in die Follow-up-Zeit herübereitscht, noch etwas abnimmt, haben wir uns eben auf den Zeitraum vorher beschränkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Passon?

Frau Passon: Vielen Dank, meine Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe an diesem Punkt eine Frage, und zwar interessiert mich das Studienprogramm. Ist denn eine vergleichende Studie geplant, insbesondere zum Beispiel zu den CAR-T-Zellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Die Entwicklung dieses Moleküls Lunsumio geht weiter. Es sind auch mit den Behörden weitere Untersuchungen und randomisierte Studien geplant. Derzeit läuft bereits eine Phase-III-Studie in einem ähnlichen Patientenkollektiv; das wird verglichen gegen Rituximab in Kombination mit Lenalidomid. Eine vergleichende Studie gegen die CAR-T-Zellen ist derzeit noch nicht aktiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und geplant?

Frau Dr. Riplinger (Roche): Das kann ich Ihnen leider nicht beantworten; ich weiß es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet, oder Nachfrage?

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke!)

– Okay. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Nur eine kurze Rückfrage an Roche. Die Studie mit Lenalidomid lief doch in einer früheren Linie, oder täusche ich mich da?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Das Patientenkollektiv, das in diese Studie eingeschlossen wird, deckt die Patienten ab, die hier in dieser Studie eingeschlossen sind. Es ist so, dass noch eine weitere, frühere Therapielinie auch mit eingeschlossen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, okay?

(Herr Dr. Jantschak: Danke!)

Das stand hier bei mir nämlich auch. Okay, danke. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pU noch mal die Möglichkeit, wenn gewünscht, kurz zusammenzufassen. – Herr Dolezal, bitte.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen und die lebendige Diskussion in den letzten jetzt 30 Minuten zur Bedeutung von Mosunetuzumab als neue Therapieoption beim follikulären Lymphom.

Wir haben in der vergangenen halben Stunde einige Aspekte beleuchtet. Wir hatten eingangs nochmals dargelegt – das war das Eingangsstatement –, dass sich auf Basis der verschiedenen Datenschnitte der Zulassungsstudie ein konsistentes und günstiges Nutzenprofil von Mosunetuzumab ergibt. Wir bekamen auch seitens des anwesenden medizinischen Experten bestätigt, dass dieses Nutzenprofil eindrücklich ist, und erhielten ebenso praktische Einblicke, die aufgezeigt haben, dass im klinischen Alltag eine gute Handhabbarkeit von Mosunetuzumab besteht.

Wir haben einen kurzen Ausblick auf das Studienprogramm gegeben, in dem weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Mosunetuzumab generiert werden. Es gab zudem erneut der Hinweis darauf, dass gerade angesichts des hohen Anteils an den mehrfach vorbehandelten und Hochrisikopatienten in der Zulassungsstudie die erreichten Ergebnisse wirklich bemerkenswert sind.

Zusammenfassend sind wir überzeugt, dass wir damit eine bedeutende und wichtige neue Therapie für die Patienten anbieten können und wir hierdurch dazu beitragen können, den Patienten zu langen therapiefreien Intervallen zu verhelfen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dolezal, für diese abschließende Bewertung Ihrerseits; herzlichen Dank an Sie, Herr Professor Wörmann, dass Sie unsere Fragen an die Kliniker beantwortet haben, und danke an alle Fragesteller. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, zu gewichten und zu werten haben und es in unsere Bewertung einbeziehen. – Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:03 Uhr