

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (D-867)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 20. Februar 2023

von 11:00 Uhr bis 11:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Glogger

Frau Pedretti

Herr Dr. Bluhmki

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

Herr Prof. Dr. Ayuk

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

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Dreger

Herr Prof. Dr. Glaß

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

Frau Dr. Famulla

Frau Pohl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Hecker

Frau Shubina

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Riplinger

Herr Dr. Eggebrecht

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Herr Dr. Rosin

Frau Helf

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Schütz

Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Granzin

Frau Dr. Templin

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Finzsch

Frau Dr. Prasad

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

Herr Bussilliat

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag. Wir beschäftigen uns jetzt mit Lisocabtagen maraleucel.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Januar des laufenden Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, zum anderen die DAG-HSZT, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die GLA in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie AbbVie Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma AG, Galapagos Biopharma Germany, Swedish Orphan Biovitrum, Novartis Pharma, Gilead Sciences und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss jetzt, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Bristol-Myers Squibb, sind Frau Dr. Möhlenbrink, Frau Glogger, Frau Pedretti und Herr Dr. Bluhmki anwesend. Herr Professor Dr. Ayuk für die GLA sowie Herr Professor Dr. Chapuy für die DGHO fehlen. Herr Professor Dr. Wörmann für die DGHO fehlt auch noch; er war in der vorherigen Anhörung noch da. Herrn Professor Dr. Dreger und Herrn Professor Dr. Glaß für die DAG-HSZT sehe ich. Darüber hinaus sind Frau Dr. Famulla und Frau Pohl für AbbVie, Frau Hecker und Frau Shubina für MSD sowie Frau Dr. Riplinger und Herr Dr. Eggebrecht für Roche anwesend. Bei Herrn Dr. Rosin für Galapagos mache ich ein Fragezeichen. Frau Helf für Galapagos, Frau Dr. Schütz und Frau Dr. Thomsen für Swedish Orphan, Herr Dr. Granzin und Frau Dr. Templin für Novartis, Herr Dr. Finzsch und Frau Dr. Prasad für Gilead sowie Herr Bussilliat für den vfa sind zugeschaltet. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff einzuführen. Danach würden wir in die übliche Frage- und Antwort-Runde einsteigen. Wer beginnt für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, hier noch einmal auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte einzugehen.

Mein Name ist Mona Glogger, ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Hämatologie. Ich stelle kurz meine Kolleginnen und Kollegen vor, die mich heute hier begleiten. Herr Dr. Bluhmki beantwortet gerne Ihre Fragen zur Statistik, Frau Pedretti ist für Fragestellungen rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich, und Frau Dr. Möhlenbrink steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung.

Bei dem heute hier zu diskutierenden Wirkstoff Liso-cel handelt es sich um eine CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, des primären mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms und des follikulären Lymphoms Grad 3B bei Patientinnen und Patienten ab der dritten Therapielinie.

Lassen Sie mich ganz kurz etwas zur Behandlungssituation sagen. CAR-T-Zell-Therapien haben sich beim rezidivierten, refraktären, aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom seit einiger Zeit als Therapie der Wahl für alle dafür geeigneten Patientinnen und Patienten etabliert. Mit einer einmaligen Infusion können bisher nicht erreichte krankheitsfreie Zeiten und in vielen Fällen eine Heilung erzielt werden. Mit Axi-cel und Tisa-cel stehen bereits seit geraumer Zeit zwei CAR-T-Zell-Therapien für ein ähnliches Anwendungsgebiet zur Verfügung, sodass aus unserer Perspektive die Wirksamkeit und Sicherheit und damit auch der Zusatznutzen am geeignetsten im Vergleich zwischen den CAR-T-Zell-Therapien zu betrachten ist. Die weiteren Therapiemöglichkeiten sind – bis auf die Stammzelltransplantation – allesamt rein palliativ und stellen damit keine adäquate Therapiealternative dar.

Die Frage, um die es in der Behandlungssituation nun geht, ist: Wofür benötigen wir das dritte CAR-T? Wir sind davon überzeugt, dass mit Liso-cel ein ausgeglichenes CAR-T zur Verfügung steht, das für eine breite Patientenpopulation ohne eingeschränkte Wirksamkeit und mit einem kurativen Potenzial eine sichere Therapiealternative zu den anderen beiden darstellt.

Das bringt mich nun zu der aus unserer Sicht heute zentralen Fragestellung: Wie lässt sich der Zusatznutzen von Liso-cel gegenüber den anderen beiden CAR-T-Zell-Therapien sowie den konventionellen Therapien darstellen? In Summe zeigen alle von uns vorgelegten indirekten Vergleiche robuste und konsistente Effekte mit zum Teil deutlichen und signifikanten Vorteilen von Liso-cel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und erlauben damit die Ableitung eines Zusatznutzens. Insgesamt sind die für den Vergleich herangezogenen Studien aus unserer Sicht ausreichend ähnlich und die verfügbaren Daten vollständig genug, sodass sie grundsätzlich einen validen indirekten Vergleich erlauben. Zum einen lagen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studien vor; zum anderen wurde kleinen bestehenden Unterschieden durch die statistische Methodik sowie durch spezifische Sensitivitätsanalysen begegnet. Mit diesen Maßnahmen wurde sichergestellt, dass eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich einer Vielzahl an systematisch identifizierten und durch klinische Experten bewerteten, potenziell prognostisch relevanten Faktoren gewährleistet ist.

In Bezug auf die konkreten Analysen selbst sind wir der Ansicht, dass sich die erheblichen Vorteile von Liso-cel in einer Größenordnung bewegen, die nicht ausschließlich zufällig sein kann. Die durchgeführten Analysen erlauben uns daher eine zuverlässige Einschätzung des Zusatznutzens von Liso-cel auf Basis der bestverfügbaren Evidenz. Wie stellt sich dieser deutliche Vorteil von Liso-cel nun konkret dar? Im Vergleich zu konventionellen, überwiegend palliativen Therapieoptionen bestätigte Liso-cel auf Basis patientenindividueller Daten eindrücklich das große Potenzial der CAR-T-Zell-Therapien in dieser Therapiesituation. Nach einer einmaligen Infusion von Liso-cel reduzierte sich das Sterberisiko signifikant, und ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten zeigte ein rezidivfreies Langzeitüberleben. Dies deckt sich auch mit den klinischen Erfahrungen, die in den letzten Jahren mit der Produktklasse an sich gemacht wurden, was letztlich dazu führte, dass sich die CAR-T-Zell-Therapie als Therapieoption mit kurativem Potenzial als Therapiestandard im Anwendungsgebiet etabliert hat.

Daraus ergibt sich direkt die zweite wesentliche Fragestellung, nämlich wie sich Liso-cel im Kontext anderer CAR-T-Zell-Therapien einordnen lässt. Beide verfügbaren Produkte wurden hier bereits diskutiert und bewertet. Auf Basis dieser Datenlage wurden sogenannte MAICs durchgeführt, die eine vergleichende Betrachtung erlauben. In den Analysen gegenüber Axicel zeigte Liso-cel eine deutlich bessere Verträglichkeit. Als Beispiel hierfür sei genannt, dass das Risiko für das Auftreten einer schweren neurologischen Toxizität im Vergleich zu Axi-cel um bis zu 95 Prozent reduziert war. Der Effekt ist nicht nur in der Größenordnung relevant, sondern auch insofern von klinischer Bedeutung, als dass die Wirksamkeit der beiden Produkte im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das Gesamtansprechen vergleichbar war. Im Vergleich zu Tisa-cel zeigte Liso-cel eine erheblich bessere Wirksamkeit mit einem um bis zu 46 Prozent reduzierten Sterberisiko. Interessanterweise geht die bessere Wirksamkeit von Liso-cel im Vergleich zu Tisa-cel nicht mit einer höheren Rate von Nebenwirkungen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen einher.

Zusammenfassend zeigen die Analysen konsistente Effekte in signifikanten Größenordnungen zugunsten der Wirksamkeit und Sicherheit von Liso-cel. Damit eignen sich die durchgeführten indirekten Vergleiche als bestverfügbare Evidenz, um mit hinreichender Sicherheit zu sagen, dass Liso-cel einen Zusatznutzen im Vergleich zu den aktuellen Therapieoptionen aufweist. Damit haben wir mit Liso-cel ein Produkt mit einer relevanten klinischen Bedeutung für eine breite Patientenpopulation inklusive Patientinnen und Patienten mit Hochrisi-

kofaktoren oder Komorbiditäten, für die eine wirksame und zugleich verträgliche Therapie mit kurativer Intention angezeigt ist.

Meine Damen und Herren, vielen Dank, dass wir noch mal die Möglichkeit bekommen haben, unsere Sichtweise darzulegen und auf den Stellenwert von Liso-cel und die Relevanz der durchgeführten indirekten Vergleiche einzugehen. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Glogger. – Ich stelle zunächst fest, dass Herr Professor Chapuy seit 11:04 Uhr auch anwesend ist.

Meine erste Frage geht an die drei Kliniker. Sie haben in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme ja ausgeführt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Ihrer Sicht nur andere CAR-T-Zell-Therapien oder eine Stammzelltransplantation als zVT infrage kommen. Deshalb die Frage, auf die Frau Glogger ja auch schon eingegangen ist: Welchen Stellenwert haben die in der retrospektiven Studie eingesetzten Chemoimmuntherapien, und inwieweit repräsentieren diese überhaupt noch den aktuellen Versorgungskontext?

Dann zu einem weiteren Punkt, auf den Frau Glogger eingegangen ist: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Liso-cel im vorliegenden Anwendungsgebiet im Verhältnis zu den beiden anderen CAR-T-Zell-Produkten, also Axi-cel und Tisa-cel, ein? Gibt es hier aus Ihrer Sicht die Unterschiede, die Frau Glogger eben adressiert hat? – Ich sehe, dass sich Herr Professor Dreger und Herr Professor Glaß als Erstes gemeldet haben. Bitte schön, Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Es ist ja in unserer Stellungnahme schon ausgeführt, dass wir nicht glauben, dass die seinerzeit eingesetzten, meist ja zum Bridging zur autologen Stammzelltransplantation gedachten platinbasierten Chemoimmuntherapien per se ein kuratives Potenzial haben. In der dritten Linie ist auch die autologe Transplantation meist kein realistisches Ziel mehr, weil gerade diese frühen Rezidive, mit denen wir es meistens zu tun haben, ja doch chemotherapieresistent sind. Das spiegelt sich ja auch in den großen randomisierten Studien zur zweiten Linie wider, namentlich TRANSFORM und ZUMA-7, in denen ja deutlich wird, dass diese Strategie der CAR-T-Zell-Therapie deutlich unterlegen ist. Das wissen wir in der Form natürlich nicht für die dritte und weitere Linien; aber ich denke, da darf man einiges extrapolieren.

Dann gibt es neuere Therapien, sogenannte zielgerichtete Therapien; Polatuzumab und Tafasitamab sind zurzeit die vielleicht interessantesten oder wichtigsten, die zugelassen sind. Bei diesen Therapien hat sich zwar in den Zulassungsstudien anfangs auch ein gewisses Plateau angedeutet, wobei Tafasitamab sicher ein anderes Patientenkollektiv adressierte als das, das jetzt hier eigentlich im Fokus steht. In Real-World-Analysen, wie wir sie mittlerweile für Polatuzumab eigentlich schon ganz gut, für Tafasitamab nur im Abstract gesehen haben, hat man aber nicht das Gefühl, dass hier das kurative Versprechen tatsächlich eingelöst werden kann, weswegen wir das auch nicht als, ich sage mal, zweckmäßige Vergleichstherapie einstufen würden. Diese muss nämlich das einlösen, was die CAR-T-Zellen sämtlich versprechen, wenn natürlich auch nur für eine Minderheit der Patienten, nämlich die Heilung in dieser ja weit fortgeschrittenen und ansonsten – abgesehen von der allogenen Stammzelltransplantation – inkurablen Situation. Deswegen also diese beiden Vergleiche.

Wie wir auch in der Stellungnahme dargelegt haben, würden wir es, obwohl die Evidenz für diese Postulate natürlich ausbaufähig ist, mittlerweile ja schon aus eigener Erfahrung auch so sehen, dass sich gerade die Neurotoxizität von Liso-cel günstiger darzustellen scheint als die von Axi-cel, während die Wirksamkeit vergleichbar scheint. Da gibt es ja größere Real-World-Analysen aus unserem Bereich, aus unserem Versorgungsalltag, aber auch von den Franzosen, die dann doch einigermaßen überzeugend zeigen, dass die Wirksamkeit von Axi-cel besser ist. Ich denke, nach den bisherigen Daten lässt sich das auf Liso-cel extrapolieren, natürlich ohne dass es schon harte Evidenz dazu gäbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Ich stelle fest: Herr Wörmann ist seit 11:12 Uhr auch zugeschaltet. – Jetzt hat Herr Professor Glaß das Wort.

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Von meiner Seite zu den Ausführungen von Peter Dreger vielleicht nur ein paar Ergänzungen. Im Grunde stimme ich all dem zu, was Peter ausgeführt hat; wir haben ja eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben.

Ich will kurz auf die allogene Stammzelltransplantation eingehen, die in diesem Setting prinzipiell auch einen kurativen Aspekt hat. Wir haben aktuell mit den beiden anderen, schon länger im Markt etablierten CAR-T-Zell-Therapien bei der EBMT mit hinreichend großen Patientenzahlen einen Vergleich durchgeführt. Das ist als Abstract veröffentlicht, an dem Manuskript schreiben wir gerade; das ist auch in unserer Stellungnahme aufgeführt. Dabei zeigt sich, dass in der dritten Therapielinie für die Niedrigrisikopatienten insgesamt ein sehr großer Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zugunsten der CAR-T-Zell-Therapien besteht, und bei den Hochrisikopatienten steht es ungefähr pari, was den kurativen Aspekt, also die Overall-Survival-Rate und auch das PFS, angeht. Der Unterschied liegt darin, dass die Toxizitäten der allogenen Stammzelltransplantation nach wie vor erheblich höher sind, was insbesondere bei Niedrigrisikopatienten zum Tragen kommt, sodass wir daraus insgesamt die Konklusion gezogen haben, dass den Patienten in der dritten Therapielinie aus Sicherheitsgründen präferenziell immer die CAR-T-Zell-Therapie angeboten werden sollte und die allogene Stammzelltransplantation als Reserveoption insbesondere für ein Rezidiv nach durchgeführter CAR-T-Zell-Therapie weiterhin eine Rolle spielen wird. – Das war die erste Anmerkung.

Die zweite Anmerkung, vielleicht genereller Natur: Das Problem ist, dass vom IQWiG der Evidenzgrad kritisiert worden ist. Das ist sicherlich zutreffend. Im Gegensatz zu Peter würde ich allerdings sagen, dass das nicht so richtig ausbaufähig ist, und zwar aus folgendem Grund: Komparative Studien mit CAR-T-Zell-Therapien oder auch der allogenen Transplantation und den klassischen Immunchemotherapien wird es auch in Zukunft nicht geben, weil solche Studien von keiner Ethikkommission akzeptiert werden würden. Sie können kurative Therapien mit einem Potenzial von 30 bis 40 Prozent Langzeitüberleben nicht in Beziehung zu Therapien setzen, bei denen bisher eben kein Langzeitüberleben darstellbar war, weder in Real-World-Analysen noch in Studien, sodass es diese Studie nie geben wird und auch nicht geben kann. Man muss sich bei dieser Fragestellung mit dem an Evidenz begnügen, was jetzt zur Verfügung steht.

Der letzte Aspekt: Bei diesen neuen Therapien ist die Situation etwas undurchsichtiger. Aus meiner Sicht jedenfalls es ist nicht ganz vom Tisch, dass einzelne Patienten auch mit Polatumab Vedotin, Tafasitamab und Lenalidomid eine Langzeitremission erreichen können. Aber was jetzt schon klar ist – da würde ich Peter Dreger vollkommen recht geben –: Das spielt quantitativ in einer völlig anderen Liga als die CAR-T-Zell-Therapie, und damit würden sich nach meiner Meinung auch unmittelbare Studien mit den etablierten und zugelassenen Therapien zumindest in der dritten Therapielinie verbieten. Es gibt neue Dinge am Horizont, bei denen es anders aussieht, aber bispezifische Antikörper sind eben noch nicht in der Versorgungsrealität angekommen. Darum können wir sie, glaube ich, heute hier nicht diskutieren.

Das wäre meine Stellungnahme. Was den Vergleich der verschiedenen CAR-T-Zell-Therapien angeht, hat Peter alles gesagt, was dazu auch aus meiner Sicht zu sagen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Chapuy, haben Sie noch Ergänzungen? Sie hatten sich nicht gemeldet, aber Sie haben jetzt gerade mehrfach genickt.

Herr Prof. Chapuy (DGHO): Es ist immer schwierig, nach Peter und Bertram, die das ja schon relativ eloquent und ausführlich zusammengefasst haben, noch was hinzuzufügen. Ich würde

einfach sagen, dass ich den Inhalt teile und für Rückfragen Ihrerseits gerne zur Verfügung stehe.

Aus meiner Sicht ist es ganz klar so, wie beide gesagt haben: Man muss in der letzten Therapielinie ja gucken, was das Therapieziel ist. Wenn man ein kuratives Therapieziel hat, brauchen die Patienten eine CAR-T-Zell-Therapie. Ich glaube, alle anderen diskutierten Optionen sind, wie von beiden Vorrednern dargestellt, nicht kurativ. Ich würde es einfach ganz kurz dabei belassen, kann es aber gerne ausführen, wenn es da Rückfragen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, von Ihnen noch eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht nur zum methodischen Aspekt, damit wir konsistent mit dem sind, was wir auch in den letzten Jahren schon gesagt haben: Es geht uns bei dieser Therapie um die Überlebensrate und um die ereignisfreie Überlebensrate zum Beispiel nach zwei Jahren. Es geht nicht um eine Verschiebung von Mittelwerten, sondern es geht um die Rate der Patienten, die ereignisfrei oder ohne Krankheit überleben. Das ist, glaube ich, das, was wir hier fordern; das ist das, worauf alle abgehoben haben. Das sieht im Moment mit diesem Präparat sehr beeindruckend und deutlich besser als mit den Alternativen aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich in die Runde. – Frau Zaulig von der DKG bitte.

Frau Zaulig: Ich habe drei Fragen an die Kliniker. Meine erste Frage zielt auf die neurologische Toxizität ab, und zwar würden wir gerne wissen, wie die Kliniker die neurologische Toxizität im Vergleich von Axicabtagen zu Lisocabtagen beurteilen und welche Relevanz das für die Praxis hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Das ist ja eben schon mal angesprochen worden. – Wir fangen mit Herrn Dreger an; dann folgen Herr Chapuy und dann Herr Glaß.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Wir hatten es in der Tat schon kurz erwähnt: Es gibt keine Real-World-Daten zu Liso, zumindest keine belastbaren, sodass wir hier auf die Studiendaten angewiesen sind. Diese stimmen aber ja konsistent über beide Studien – die Zulassungsstudie für die dritte und weitere Linien und die randomisierte Studie für die zweite Linie – im Hinblick auf die höhergradigen Neurotoxizitäten, die die Patienten und die behandelnden Ärzte vor Probleme stellen können, dahin gehend überein, dass diese mit Liso-cel normalerweise im einstelligen Bereich verbleiben, während sie bei Axi-cel doch relativ gut reproduzierbar sind – das betrifft ältere Patienten sicher mehr als jüngere – und eher im zweistelligen Bereich, also bei 20 bis teilweise 30 Prozent verbleiben. Das macht für das Handling und auch, ich sage mal, für den Patientenkomfort schon einen Unterschied.

Die Risiken, die damit verbunden sind, sind ja meist keine direkten neurologischen, sondern ergeben sich dann eher aus der Behandlung heraus. Da muss dann mit Steroiden gearbeitet werden; das erhöht wiederum die Immunsuppression; das erhöht wiederum das Infektionsrisiko. Wir konnten bei der GLA ja zeigen, dass die Patienten, die entweder eine lang dauernde Neutropenie – das ist ja das, was alle drei Produkte verursachen – und/oder eine höhergradige Neurotoxizität aufweisen, einfach ein höheres Risiko der Non-Relapse Mortality haben. Das bildet sich ja auch ein bisschen in den entsprechenden Daten ab, die wir bisher kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Genau. Es ist ja kein Zufall, sondern per Design so. Es ist ja ein anderes Konstrukt. Es sind zwar alles CAR-T-Zellen, die das CD19 erkennen, aber sie haben ja unterschiedlich chimäre, unterschiedliche kostimulatorische Domänen. Das 4-1BB hat aus theoretischen Überlegungen, sozusagen als man das Ganze designt hat, natürlich auch einen mitigierten Effekt gehabt, sodass die Vorhersage auch war, dass das weniger auftritt. Es ist ja auch, wie Peter gerade ausgeführt hat, tatsächlich klinisch messbar.

Also, ich wollte nur darauf hinweisen, dass diese Produkte zwar alle das gleiche Epitop haben, sich aber doch in kleinen Details molekularbiologisch unterscheiden. Das eine ist nämlich die kostimulatorische Domäne. Auch die Ratio von CD4 zu CD8 ist in diesem Fall fix, und das ist ein zweiter Grund, warum es dort weniger neurologische Nebenwirkungen gibt. Das, was man sich theoretisch vorher überlegt hat, ist tatsächlich klinisch so gekommen. Deswegen ist es unter Klinikern relativ akzeptiert, dass das das – in Anführungsstrichen – bestverträgliche CAR-T-Zell-Produkt ist.

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

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Ich kann nur noch ergänzen: Wir hatten ein bisschen persönliche Umgangserfahrung, weil wir an der TRANSFORM-Studie mit Liso-cel teilgenommen haben. Ein Punkt, den man vielleicht noch herausstellen kann, ist: Wegen der geringeren Neurotoxizität und auch der relativ begrenzten Aktivität des CRS ist der Ressourcenverbrauch im Sinne von Intensivbehandlungsnotwendigkeiten bei Liso-cel offensichtlich geringer als bei Axi-cel. Es stellt, wenn man sich die Daten so richtig anguckt, unter deutschen Bedingungen und im Hinblick darauf, was wir unter Intensivstationen verstehen, eigentlich eher eine Ausnahme dar, dass ein Patient unter Liso-cel intensivmedizinisch versorgt werden muss. Das gilt abgesehen von der Langzeitimmunsuppression, die alle CAR-T-Zellen mit sich bringen; das ist ein anderes Thema. Aber die akute Toxizität ist wirklich so, dass es unter deutschen Bedingungen, glaube ich, eher im einstelligen Prozentbereich der Fälle so ist, dass die Patienten zu einer Intensivbehandlung referiert werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Glaß. – Jetzt kommt Frau Nink mit einer Anmerkung oder einer Nachfrage dazu.

Frau Nink: Dazu hätte ich konkret eine Nachfrage an die Kliniker. Wir haben in der Bewertung ja beschrieben, dass es teilweise Unterschiede zwischen den Studien und in der Durchführung der Studien gab, beispielsweise beim Handling von Nebenwirkungen, bei der Erfassung von Nebenwirkungen und auch beim Einsatz von Brückentherapien. Weil die Studien ja auch zu etwas unterschiedlichen Zeitpunkten stattgefunden haben, wäre meine Frage, wie sich da die Erfahrungen, die man mittlerweile im Handling mit den CAR-T-Zellen gesammelt hat, letztlich auch darauf niedergeschlagen haben, beispielsweise dadurch, dass man in den Lisocabtagen-Studien schon besser wusste, wie man mit bestimmten Situationen umgehen soll. Könnten Sie das vielleicht beschreiben?

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

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Ja, natürlich gibt es da gewisse Unterschiede zwischen den Studien. Ich halte die Unterschiede bei den Einschlusskriterien im Grunde genommen für vernachlässigbar. Das ist schon so ziemlich dasselbe Studienkollektiv. Da gibt es immer gewisse Verschiebungen; aber was Toxizitäten angeht, ist das, glaube ich, nicht von großer Bedeutung, weil sie nicht so sehr mit Kleinigkeiten bei den Einschlusskriterien korrelieren.

Was das Management angeht, muss man sagen: Natürlich wird jedes Produkt, wenn es zugelassen ist, auch mit einem definierten Toxizitäts-Management-Programm zugelassen. In gewisser Weise ist das Disease-Management-Programm Bestandteil der Zulassung und damit, wenn Sie so wollen, Bestandteil des Produkts. Davon abstrahieren kann man natürlich irgendwie, und klar lernt man dazu; das ist schon richtig. Aber das kriegen Sie nie ganz raus, und für uns Kliniker ist das eigentlich unbedeutend. Wir arbeiten mit dem für das jeweilige Produkt vorgesehenen Disease-Management-Programm. Beim Produkt als solchem – das hat Björn Chapuy ja schon ausgeführt – gibt es ein paar inhaltliche Unterschiede, die es auch bei der Substanz selber wahrscheinlich erscheinen lassen, dass die Substanzeigenschaft wesentlich ist. Und das andere gehört eben zum Produkt dazu; das kann man sagen. Wenn man Liso-cel so anwendet, wie es zugelassen ist, scheint es das zu tun, was es in den Studien macht, nämlich genau dieses Level an Toxizität zu produzieren. Es ist dann eher eine fast

erkenntnistheoretische Frage, ob es eigentlich an dem Produkt oder an dem damit verbundenen Disease-Management-Programm liegt. Für uns ist es eigentlich unwesentlich. Am Ende ist entscheidend, was dabei rauskommt.

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

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Wobei man auch sagen muss, dass sich diese Disease-Management-Strategien oder -Algorithmen, die da vorgegeben sind, nicht so sehr voneinander unterscheiden. Und alle sind letztlich ja auch in den Onkopedia-Standards reflektiert, die wir dabei verwenden, sodass so riesengroße Diskrepanzen im Umgang gerade mit der Toxizität in Deutschland, glaube ich, jetzt nicht nachzuvollziehen sind.

Wenn man von einer „Learning Curve“ spricht, dann ist das sicher richtig. Aber wir verwenden Axi-cel ja weiter und sehen das Problem trotzdem schon ein bisschen mehr, als wir es jetzt mit unseren ersten Liso-cel-Patienten gesehen haben. Insofern, denke ich, wird sich das nicht wegdiskutieren lassen, auch wenn Frau Nink natürlich recht hat, dass die Kohorten nicht ganz vergleichbar waren. Aber diese Unterschiede dürften sich nach meiner Einschätzung auf das Risiko, einer Neurotoxizität zum Opfer zu fallen, eigentlich nicht sehr relevant auswirken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Zaulig, war Ihre erste Frage beantwortet? Wenn ja, dann stellen Sie die zweite Frage.

Frau Zaulig: Vielen Dank, sie war beantwortet. – Die zweite Frage schließt sich an das Thema Neurotoxizität an, und zwar würden wir hier gerne wissen, ob es bestimmte Patienten gibt, die ein höheres Risiko für das Auftreten dieser schweren neurologischen Nebenwirkungen haben. Beziehungsweise: Ist es hier möglich, bestimmte Vorhersagen zu treffen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dreger.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Das ist natürlich nicht ganz so trivial. Es ist sicher eine Frage des Alters. Darüber hinaus kann man das jetzt nicht so sehr an ZNS-Befällen, wie wir sie ja auch verschiedentlich in der Real World behandelt haben, oder neurologischen Vorerkrankungen festmachen, sondern es ist eher die Summe von verschiedenen Faktoren. Inflammatorische und endotheliale Biomarker mögen da helfen, das Risiko vorher etwas einzugrenzen, können aber natürlich nie dazu dienen, es genau zu quantifizieren. Das ist eine Sache, die sich noch in der Untersuchung befindet. Es gibt bisher noch keine etablierten Scores, anhand derer man sagen kann: Wenn der Patient diesen oder jenen Score hat, gestalten wir das Monitoring jetzt ein bisschen anders. – Das ist noch im Werden. Es ist aber zu erwarten, dass es da Patientenprofile gibt, die dann auch auf den Management-Algorithmus Einfluss haben werden.

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

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Von Interesse wäre das ja nur, wenn wir Marker hätten, die jetzt, sagen wir mal, eine schwere Neurotoxizität ausschließen würden, sodass man zum Beispiel, was bei diesem Produkt in der Zukunft theoretisch denkbar ist, eine ambulante Anwendung ins Auge fassen könnte. Dahin sehe ich aber im Moment keinen Weg. Wie Peter schon ausführte, ist die Aussagekraft der Modelle, die wir haben, außerordentlich begrenzt, sodass wir weder klar vorhersagen können: „Dieser Patient wird keine schwere Neurotoxizität erleiden“, noch vorhersagen können: „Die Wahrscheinlichkeit ist für diesen Patienten jetzt substanziiell nicht im einstelligen Bereich, sondern bei 30 oder 40 Prozent.“ So etwas gibt es nicht; das ist schon relativ erratisch.

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

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Das ist spannend; Biomarker sind genau mein Ding. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es wahrscheinlich mehr Biomarker, die bestimmt wurden, als Patienten, die behandelt worden sind.

(Heiterkeit)

Das zeigt Ihnen ein bisschen das Problem. Man kann heutzutage noch nicht auf alle Biomarker mit dem Finger zeigen.

Die größte Untersuchung haben eigentlich die Franzosen mit dem DESCAR-T-Register gemacht, und sie haben einen klinischen Wert gefunden, der korreliert: Wenn man vorher ein schlimmes CRS hat, also dieses Zytokin-Freisetzungssyndrom, dann kriegt man danach mit großer Wahrscheinlichkeit ein ICANS höheren Grades. Aber das kann man zum jetzigen Zeitpunkt nicht molekular fassen. Diejenigen, die nebenwirkungsprofilreich sind, sind nebenwirkungsprofilreich – das kann man schon sagen. Das ist aber bei Untersuchungen über alle unterschiedlichen CAR-T-Zell-Produkte ermittelt worden.

Ich glaube, der wichtige Hinweis, den man noch mal geben kann, ist: Die theoretischen Überlegungen sind, dass die Expansion der CARs und die Freisetzung der Zytokine tatsächlich ein Problem darstellen, wenn das *rapid*, also relativ schnell passiert. Deswegen ist die theoretische Überlegung, 4-1BB als costimulatorisches Modell in diesem Produkt zu verwenden, damit das dort weniger auftritt. Das ist also so, wie man es designt hat, und das findet man jetzt tatsächlich auch weniger. Man noch keinen Biomarker dafür finden. – Ich hoffe, das konnte Ihre Frage beantworten.

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

Frau Zaulig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann die dritte Frage.

Frau Zaulig: Die dritte Frage ist: Gibt es bei mittlerweile drei gegen CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapien spezielle Patientenspopulationen, die mehr oder weniger für eine der CAR-T-Zellen infrage kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich als Erster Herr Glaß gemeldet.

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Wegen des relativ günstigen Nebenwirkungsprofils von Liso-cel würde ich diesem Produkt in der praktischen Anwendung insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten mit vielen Komorbiditäten, bei denen ich Sorge hätte, dass sie einen intensivmedizinischen Aufenthalt nur mit Problemen überstehen könnten, den Vorzug geben. Aber bei jüngeren Patienten spielt das dann vielleicht nicht die ganz große Rolle. Bei einem der drei Produkte scheint ja eher Effizienz ein gewisses Thema zu sein, und das sehe ich dann für dieses Produkt irgendwie kritischer, wenn überhaupt. Aber ansonsten wäre das meine Überlegung dazu.

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

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Dem kann ich mich im Wesentlichen anschließen. Die Älteren sind da sicher eine vulnerablere Population, was die Neurotoxizität angeht. Da haben wir mit Liso-cel im Versorgungsalltag halt noch keine Erfahrungen. Wir haben aber die älteren Patienten in der 350-Patienten-Kohorte der GLA bzw. des DRST untersucht und gesehen, dass die älteren Patienten interessanterweise besser laufen, weil sie weniger Rezidive erleiden – das mag der Patientenselektion geschuldet sein –, und das, obwohl die Neurotoxizität gerade mit dem, ich sage mal, wirksameren Produkt, Yescarta oder Axi-cel, noch größer ist. Das wird von der Wirksamkeit dieses Produktes gegenüber dem Konkurrenzprodukt Kymriah überkompensiert. Wenn Liso-cel hier jetzt eine günstigere Toxizitäts-Wirksamkeits-Ratio liefert, kann sich das gerade in dieser Population, denke ich, günstig auswirken.

Dass wir trotzdem häufig auch bei Älteren nicht zu Liso-cel greifen, liegt daran, dass die Dauer der Herstellung da einfach länger als bei den anderen Produkten ist. Es spielt für diese

Patienten natürlich schon eine größere Rolle, dass sich hier, wenn die Firma es einrichtet, die Verfügbarkeit beschleunigt. Dann ist das auch ein Argument in diese Richtung.

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

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Um das nicht zu redundant zu machen: Wir machen es auch so; die Älteren kriegen das Liso-cel, die Jüngeren nicht. Unabhängig von dem, was die zwei Vorredner schon gesagt haben, gibt es noch kleine Unterschiede im kleingedruckten Indikationsspektrum. Es gibt schon PMBLs, transformierte Marginalzonenlymphome und folliculäre Lymphome Grad 3B, die ja nur bei Liso-cel behandelbar sind. Das sind, könnte man natürlich sagen, vernachlässigbar wenige Patienten. Aber wenn man den Patienten dann vor sich sitzen hat, wird man natürlich sagen: Wir haben hier ein zugelassenes Produkt, das in die Studie damals mit eingeschlossen worden ist. – Auch bei jüngeren Patienten würde man dann sagen, dass sie in der Studie erfasst wurden; PMBL-Patienten sind ja Jüngere, in der Regel Frauen. Da eine therapeutische Option zu haben, die auf Studiendaten basiert, ist aus meiner Sicht ein großes Pro.

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

Frau Zaulig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist jetzt Frau Ludwig vom GKV-SV dran. Bitte schön, Frau Ludwig.

Frau Dr. Sab. Ludwig: Ich hätte eine Frage zum Thema Brückentherapie an die klinischen Stellungnehmer, und zwar einmal, ob zum Zeitpunkt der Leukapherese und direkt, wenn die Patienten für die CAR-T-Zell-Therapie vorgesehen werden, schon feststeht, dass sie eine Brückentherapie benötigen. Oder wird das dann ganz akut entschieden? Wie häufig kommt es vor, und unterscheidet sich das auch zwischen den Produkten? Können Sie also schon sagen, dass bei der einen CAR-T-Zelle häufiger als bei der anderen eine Brückentherapie benötigt wird? Das hängt vielleicht auch damit zusammen, wie lange es von der Leukapherese dauert, bis die Therapie dann zur Verfügung steht. Aber was sind da die Unterschiede?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich als Erstes Herrn Dreger.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Die Brückentherapie ist natürlich ein vieldiskutiertes Thema, auch in der zweiten Linie. In der Regel ist es so, dass die Patienten in einer Krankheitssituation sind, wo eine Therapie unmittelbar nötig ist, wo Symptome da sind, wo der Tumor schnell wächst und sozusagen außer Kontrolle zu geraten droht, sodass, ich sage mal, in 70 bis 80 Prozent der Fälle so eine Brückentherapie doch kurzfristig erforderlich ist. Da gibt es auch nicht viel abzuwarten, sondern da ist dann die Leukapherese zu planen, der Slot zu sichern, abzuschätzen, wann das Produkt dann tatsächlich zur Verfügung steht, und danach die Brückentherapie zu planen. Gerne machen wir in der Situation dann Polatuzumab-basierte Therapien, eine Radiotherapie, wenn es klinisch sinnvoll ist, um das Nebenwirkungsproblem möglichst kleinzuhalten und die Patienten dann tatsächlich möglichst wohlbehalten in Richtung CAR-T-Zell-Therapie zu steuern.

Wir haben in der TRANSFORM-Studie gelernt – in der ZUMA-7-Studie war das ja nicht erlaubt –, dass die Brückentherapie auf keinen Fall schadet. Obwohl die Patienten mit Brückentherapie natürlich irgendwie die schlechteren Patienten gewesen sein müssten – das klingt in den Baseline-Daten auch so ein bisschen an –, hat man das Gefühl, dass sie tendenziell sogar besser laufen. Von Nachteil ist die Brückentherapie, wie auch die klinische Plausibilität vermuten lässt, also sicherlich nicht. Sie sollte allerdings tatsächlich nur zum Überbrücken verwendet werden. Es kann nicht das Ziel der Brückentherapie sein, die Tumormasse auf Kosten von Fehlversuchen und auf Kosten von Zeitverbrauch möglichst zu minimieren. Damit tut man den Patienten in der Regel keinen Gefallen.

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

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Letztendlich ist der genaue Stellenwert der Brückentherapie und ihres Beitrags zum Gesamten wissenschaftlich noch offen. Das ist sicherlich etwas, was wir unbedingt untersuchen müssen. Im Wesentlichen würde ich Peter recht geben, bis auf einen Punkt: Ob ein gezieltes Debulking durch eine Brückentherapie vorher nicht doch Sinn macht, das wissen wir nicht ganz genau; ich fände es sehr interessant, das in der Zukunft zu untersuchen. Wo ich ihm aber recht geben würde: Was auf keinen Fall eintreten darf, ist, für die Brückentherapie die Organisation der CAR-T-Zell-Therapie hintanzustellen. Was man in der TRANSFORM-Studie sehen kann, ist: Entscheidend scheint zu sein, dass die Apherese vor Beginn der Chemotherapien erfolgt; das ist sicherlich von Vorteil für die Patienten. Wenn man es so macht, wie es in der zweiten Therapielinie dann teilweise auch passiert ist – dass man vor der Apherese zu viel Vorlauf hat, wie das in der BELINDA-Studie der Fall gewesen ist –, dann kriegt man schlechtere Produkte, und das ist sicherlich von Nachteil für die Patienten. Die Apherese muss also relativ zügig organisiert werden. Was dann die genaue Rolle der Brückentherapie ist, das werden wir in der Zukunft, glaube ich, in weiteren Studien noch herausfinden müssen.

Ich fand, es war übrigens immer ein Vorteil, dass Liso-cel sowohl in der dritten als auch in der zweiten Therapielinie in einem sehr realistischen Szenario eben mit *erlaubter* Brückentherapie untersucht worden ist. Die Axi-cel-Studien haben ja grundsätzlich auf Brückentherapien verzichtet; das war ein sozusagen etwas artifizielles Umfeld, was für mich immer, sagen wir mal, die Validität der ZUMA-Studien ein bisschen mit einem Fragezeichen versehen hat. Es ist, glaube ich, ein großer Vorteil, dass Liso-cel in einem Setting untersucht worden ist, das wir als Kliniker alle unproblematisch gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Herr Glaß. – Herr Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Vielleicht ganz kurz, noch mal als Erinnerung: Das ist eine Erkrankung, die einen Proliferationsindex von weit über 80 Prozent hat, alle 24 Stunden verdoppeln sich die Tumorzellanteile quasi. Das heißt, wir haben da gar nicht die Option, groß zu warten.

Das, was Bertram gerade gesagt, ist ganz richtig: In der ZUMA-Studie war es ja so, dass 50 Prozent keine LDH-Erhöhung hatten. Diese Patienten sehe ich überhaupt gar nicht; ich habe in den letzten drei Jahren einen oder zwei Patienten gesehen, die diese Kriterien erfüllt haben. Fast alle anderen Patienten, die uns als Tertiärversorger zugeführt werden, sind Patienten mit einer hohen Tumorlast. Wir sind ja hier jetzt in der dritten Linie; das sind Patienten, die Chemotherapie-refraktär sind. Da ist die Frage eigentlich nur das, was Peter auch schon angesprochen hat: „Was ist denn überhaupt die richtige Bridging-Therapie oder Brückentherapie?“, denn die haben jetzt ja schon fast alles an klassischer Chemotherapie gehabt. Deswegen ist es auch total gut, dass die pharmazeutische Industrie neue Substanzklassen aus unterschiedlichsten Bereichen zur Verfügung stellt, die uns diese klassische Chemotherapie-Refraktäritäts-Brückensituation erlaubt zu adressieren. Ich will also einfach nur sagen: Die Mehrheit dieser Patienten braucht eine Brückentherapie, und das ist auch gut so. Es gilt das, was Bertram gesagt hat: Natürlich muss man die T-Zellen sammeln, bevor sie weg sind. Das ist eigentlich trivial.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, Frage beantwortet? Nachfrage oder weitere Fragen?

Frau Dr. Sab. Ludwig: Nein, die Frage ist erst mal beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Holtkamp für die Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe eine Rückfrage zu Ihren Aussagen, dass Axi-cel tendenziell eher bei den Jüngeren und Liso-cel tendenziell eher bei den Älteren zum Einsatz kommt. Es ist ja so, dass sich jetzt, dadurch, dass ja die CAR-T-Zellen auch schon in der zweiten Linie eingesetzt werden, ein bisschen was verschiebt. Würde man denn dann auch eine Retherapie mit Axi-cel in Erwägung ziehen oder sagen: „Wenn Axi-cel schon zum Einsatz kam, dann doch lieber Liso-cel“, oder würde man überhaupt keine CAR-T-Zelle und dann lieber ein Stammzelltherapiekonzept wählen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Jetzt fangen wir mit Herrn Professor Chapuy an. Bitte schön, Herr Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Frau Holtkamp, es ist eine super Frage, die Sie stellen. Ich kenne niemanden, der die Retherapie nach CD19-CAR-Ts macht. Das hat was damit zu tun, dass die Resistenzmechanismen zum Teil natürlich auch einen Verlust der Sichtbarkeit der Tumorzelle bedingen. Das CD19 wird ja erkannt. Die haben häufig ein Exon, also einen Teil des Gens, das da herausgeschnitten wird, und dann kann man die nicht mehr durch neue CD19-Therapien angreifen. Das klassische Vorgehen ist eigentlich, dass man die Patienten dann durch eine andersartige Therapie, häufig auch mit ganz neuen, bispezifischen Substanzen versucht in eine Remission zu bringen und dann zum Beispiel allogene zu transplantieren, sofern sie noch fit genug sind und einen passenden Spender usw. zur Verfügung haben. Das sind also so die Überlegungen der Retherapie. Natürlich ändert sich das; das wurde auch richtig dargestellt. Es ist ja ein Moving Field. Wenn in der zweiten Therapielinie was passiert, dann ändert sich natürlich auch die Drittlinie. Aber die Retherapie ist nahezu ausgeschlossen.

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

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Es gab mal eine kleine Serie der Firma Gilead, bei der Retherapien evaluiert wurden. Da hat man in der Regel auf Produkte zurückgegriffen, die schon bei der ersten Leukapherese hergestellt wurden und sozusagen im Überschuss vorhanden waren. Damit gelang es bei den Patienten, die vorher schon ein Ansprechen gezeigt hatten, teilweise wieder ein Ansprechen zu erzielen, ohne dass das nun besonders haltbar gewesen wäre, sodass das eben auch nur eine Bridging-Therapie sein konnte. Einen Patienten haben wir auch selbst auf diese Weise in die allogene Transplantation überbrückt; das ist ja eigentlich die einzige potenziell kurative Therapie, die sich leider bei vielen Patienten dann nicht mehr erfolgreich anwenden lässt.

Ein Problem bei wiederholter Produktion von CAR-T-Zellen ist halt der T-Zell-Defekt, den man durch die CAR-T-Zell-Therapie selber verursacht. Wir haben einen Patienten mit einem Mantelzelllymphom, bei dem wir tatsächlich eine zweite CAR-T-Zell-Therapie mit einem anderen Produkt versuchen. Da warten wir jetzt schon seit vielen Monaten darauf, dass sich die T-Zellen erholen. Das ist sicher nicht bei allen, aber bei vielen Patienten auch ein praktischer Engpass, wenn man in diese Richtung denkt. Aber ich glaube, was Herr Chapuy schon hat anklingen lassen: dass das kein nachhaltiges Konzept sein kann.

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

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Ich habe medizinisch gar nicht so viel hinzuzufügen, vielleicht nur einen Hinweis: Ja, es ändert sich jetzt durch die Zulassung zunächst von Axi-cel und wahrscheinlich jetzt in diesem Jahr dann auch von Liso-cel etwas in der zweiten Therapielinie. Es ist aber so, dass man auch noch in Betracht ziehen muss, dass nicht alle Patienten, die das eigentlich nach Leitlinie und nach medizinischer Situation bekommen sollten, in unserem Gesundheitssystem der CAR-T-Zell-Therapie zugeführt werden, weder in der zweiten noch in der dritten Linie. Wir haben eine Schätzung, dass in den letzten Jahren in der dritten Therapielinie vermutlich so um die 60 Prozent der Patienten, die eigentlich eine Indikation gehabt hätten, was man aus den Fallzahlen berechnen kann, diese Therapie auch tatsächlich bekommen haben. Meine Vermutung ist, dass das in der zweiten Therapielinie noch sehr viel

ausgeprägter sein wird. Deswegen glaube ich, dass die dritte Therapielinie in der Zukunft weiterhin eine Bedeutung für den Einsatz von CAR-T-Zellen haben wird.

Was dahintersteckt? Wenn man das diskutiert, betritt man ein weites Feld. Das mögen teilweise auch die Restriktionen sein, die man aufgestellt hat, wer das wo, wann und in welcher Situation anwenden darf, und noch viel wichtiger ist, wen man alles von der Anwendung ausgeschlossen hat. Diejenigen Behandler sehen dann die Notwendigkeit der CAR-T-Zell-Therapie häufig nicht so, wie die drei Anwesenden hier sie vielleicht sehen. Das ist auch ein Aspekt, den man im Hinterkopf behalten sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Glaß. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ich hätte noch eine ergänzende Frage an den pU. Herr Glaß, Sie hatten jetzt gerade nur angedeutet, dass eventuell auch mit der Zulassung von Liso-cel in der zweiten Linie zu rechnen ist. Da wäre meine Frage an den pU: Wenn es so käme, was ja wünschenswert wäre, weil die Daten relativ gut sind, würden Sie das Produkt angesichts der Ausführungen, dass eine Retherapie eher nicht infrage kommt, dann eher in der zweiten oder in der dritten Therapielinie sehen?

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

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Ja, das ist richtig. Wir rechnen mit einer Zulassung im Laufe des Jahres. Ich denke, dazu können wir von unserer Seite aus nur begrenzt Stellung nehmen. Die Therapielandschaft befindet sich ja im Fluss; nur das können wir dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Glogger. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Können denn die Kliniker was dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreger.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Ja, das können wir. Letztlich ist die Situation ja so ähnlich wie jetzt in der dritten Linie, eigentlich sogar klarer, weil wir große randomisierte Studien haben, die zumindest den ereignis- und progressionsfreien Überlebensvorteil für die Patienten, die die CAR-T-Zell-Route einschlagen, deutlich zeigen. Sie zeigen das mit sehr großen Hazard Ratios, die sich – so muss man es erwarten – eines Tages auch im Gesamtüberleben niederschlagen werden, sodass Patienten, die in das Indikationsfenster reinfallen – das sind die Frührezidive, die Masse der Rezidive in dieser Entität –, dann der CAR-T-Zell-Therapie tatsächlich schon in zweiter Linie zugeführt werden. Wer da dann versagt, für den gelten jetzt die Algorithmen, wie wir sie post-CAR-T-Zell-Versagen jenseits der zweiten Linie haben. Die sind natürlich noch nicht befriedigend; da erhoffen wir uns aber von den Dingen, die so am Horizont oder schon aus etwas größerer Nähe auf uns zukommen, insofern verbesserte Ergebnisse, als dass sich dann doch mehr Patienten vielleicht noch in ein kuratives Therapieziel umleiten lassen werden.

Was die Präferenz für Produkte in der zweiten Linie angeht – vielleicht müssen wir das jetzt nicht zu sehr vertiefen –: Im Grunde gelten da die gleichen Kriterien, wie eben genannt. Es gibt Verträglichkeitsvorteile bei Liso-cel und Verfügbarkeitsvorteile bei Axi-cel.

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

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Ich habe eine ganz ähnliche Sichtweise. Kleine Ergänzung: Die Studiendaten aus TRANSFORM sind in der zweiten Therapielinie wirklich exzellent, muss man sagen, und die Studie wurde in einem realistischen Szenario durchgeführt, sodass ich den Anwendungsbereich primär schon in der zweiten Therapielinie sehe.

Wegen der geschilderten Umstände glaube ich aber, dass es zum Ersten sehr viele Patienten in Deutschland geben wird, die in der zweiten Therapielinie an den CAR-T-Zellen vorbeigesteuert werden. Zum Zweiten ist es so, dass mit den Studien ja nur die zwei Drittel der Pati-

enten in der zweiten Therapielinie erfasst sind, die ein Frührezidiv haben. Ein Drittel der Patienten hat Spätrezidive und kriegt zukünftig wahrscheinlich häufig noch eine autologe Stammzelltransplantation. Diese Patienten sind dann natürlich sowieso ein Kollektiv für die CAR-T-Zellen in der dritten Therapielinie, wenn sie dann eine brauchen.

Und ich glaube, was Peter andeutete: Die ganz große Rolle – da sind dieses Jahr ja auch Zulassungen zu erwarten – werden in der dritten Therapielinie in Zukunft wahrscheinlich bispezifische Antikörper und begrenzt die allogene Transplantation spielen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Sab. Ludwig: Ich habe noch eine Frage zu der Wartezeit zwischen Leukapherese und Transfusion der CAR-T-Zellen, nämlich wie lang sie im Schnitt ist und ob sie sich bei den drei Produkten unterscheidet.

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

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Ich hatte ja schon mehrfach darauf abgehoben; sie unterscheidet sich schon. Kymriah hat den Charme – so will ich es mal nennen –, dass man hier sozusagen auf Verdacht die Leukapherese machen kann, das Produkt am Standort konservieren und asservieren kann und dann, wenn sich die Indikation konkretisiert, der Herstellung zuführen kann. Sie dauert dann in der Regel so vier Wochen.

Bei Axi-cel ist es der Erfahrung nach der gleiche Zeitrahmen. Auch die Slot-Verfügbarkeit ist dort in der Regel recht prompt gewährleistet, sodass man innerhalb von, ich sage mal, ein bis zwei Wochen einen Slot bekommt. „Slot“ heißt also, dass man die Leukapherese machen und das Produkt dann tatsächlich hergestellt werden kann.

Bei Breyanzi ist das leider noch etwas umständlicher. Man wartet häufig doch mal länger auf einen Slot, oder es gibt gewisse Slot-Pausen. Und die Herstellung insgesamt dauert nach unserer Erfahrung auch einige Wochen länger, sagen wir mal sechs Wochen. Das kann im Versorgungsalltag schon einen Unterschied machen, der uns nicht sehr behagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Glogger dazu.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht zwei Worte dazu, und zwar: Wir brauchen in den Studien im Median 37 Tage von der Apherese bis zur Infusion, um das Produkt sicher herstellen zu können, und im kommerziellen Setting haben wir vergleichbare Lieferzeiten, zu denen wir das Produkt zuverlässig liefern können. Die Zeiten sind den Ärztinnen und Ärzten transparent gemacht worden, und wir denken auch, dass das ein wichtiger und bei der Wahl der Therapieoptionen zu berücksichtigender Faktor ist. Wir arbeiten stetig daran, diese Herstellungszeit zu verkürzen, und befinden uns jetzt natürlich auch erst im ersten halben Jahr nach Zulassung, sodass wir zuversichtlich sind, das in Zukunft mit neuen Herstellungsstätten auch in Europa gewährleisten zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Glogger. – Frau Ludwig, Frage beantwortet? Nachfrage?

Frau Dr. Sab. Ludwig: Nein, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann frage ich: Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal die Möglichkeit geben, zusammenzufassen, wenn Sie das wünschen. Machen Sie das wieder, Frau Glogger?

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Das würde ich wieder übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank für die Gelegenheit, Herr Professor Hecken, die Diskussion heute zusammenzufassen. Ich denke, wir haben insbesondere folgende Themen diskutiert: zum einen die ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen in den dargelegten indirekten Vergleichen mit den zwei weiteren CAR-T-Zell-Therapien, Axi-cel und Tisa-cel, zum anderen, dass die CAR-T-Zellen die geeignete Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen und die konventionellen Therapien ohne diesen kurativen Effekt keine adäquate Therapiealternative für die Patienten darstellen, und zuletzt haben wir auch den wichtigen Aspekt der Neurotoxizitäten diskutiert, die hier als wichtiger Faktor für die Auswahl des Produktes eine große Rolle spielen.

Deswegen möchte ich noch mal ganz kurz zusammenfassen, welche Effekte sich basierend auf den im Dossier dargelegten indirekten Vergleichen für Liso-cel ergeben. Im Vergleich zu den konventionellen Therapien, die überwiegend palliativ sind, reduziert sich das Sterberisiko signifikant. Im Vergleich zu Axi-cel sieht man eine wesentlich bessere Verträglichkeit. Die Kliniker hatten es bereits angesprochen: Insbesondere bei den schweren neurologischen Toxizitäten reduziert sich das Risiko in den vorgelegten indirekten Vergleichen um bis zu 95 Prozent bei vergleichbarer Wirksamkeit. Und im Vergleich zu Tisa-cel hat Liso-cel eine erheblich bessere Wirksamkeit – ein um bis zu 46 Prozent reduziertes Sterberisiko – bei vergleichbarer Sicherheit.

In der Gesamtschau stellen die Ergebnisse der dargelegten bestverfügbaren Evidenz deutliche Effekte dar, die aus unserer Sicht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigen. Damit haben wir mit Liso-cel ein Produkt mit relevanter klinischer Bedeutung für eine breite Patientenpopulation inklusive Patientinnen und Patienten mit Hochrisikofaktoren oder Komorbiditäten, für die eine wirksame und zugleich verträgliche Therapie mit kurativer Intention angezeigt ist. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Glogger, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns die Fragen beantwortet haben! Herzlichen Dank auch an die Vertreter des PU und die Fragestellenden! Wir können diese Anhörung damit beenden und werden sie selbstverständlich in unsere Diskussionen einbeziehen.

Ich bedanke mich für Ihre Teilnahme, für die Stellungnahmen, die eingegangen sind, und schließe damit diese Anhörung. Wir machen in zwei Minuten mit dem diabetischen Makulaödem weiter. Die Mitglieder des Unterausschusses sollten also bitte rausgehen und sofort wieder reinkommen Danke schön, und Tschüss an den Rest!

Schluss der Anhörung: 10:59 Uhr