

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (D-889)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. November 2023

von 12:22 Uhr bis 12:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Reimeir
Frau Dr. Höhne
Frau Richter
Herr Dr. Finzsch

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

Frau Schieber
Herr Pütz

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

Frau Dr. Yusufi
Frau Pedretti

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Frau Helf
Herr Poker

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

Frau Müller
Herr Grubert

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

Herr Prof. Dr. Dreger

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

Herr Prof. Dr. Buske
Herr Prof. Dr. Viardot

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

Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 12:22 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen – mit erheblicher Verspätung – zur dritten Anhörung zu Axicabtagen-Ciloleucel, jetzt neues Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom, Orphan, über 30 Millionen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung, die wir alle kennen. Zu dieser haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Gilead, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation und der German Lymphoma Alliance, weiterhin AbbVie Deutschland, BeiGene Germany GmbH, Bristol-Myers Squibb, Galapagos Biopharma und der vfa.

Ich kontrolliere jetzt die Anwesenheit. Bei Gilead gibt es jetzt, bis auf Frau Richter, die noch da ist, eine neue Besetzung: Herr Finzsch, Frau Höhne, Frau Reimeir. – Herr Professor Dreyling, German Lymphoma Alliance, ist da.

(Prof. Dreyling (GLA): Bei der Arbeit!)

Bei der Arbeit; das ist gut. – Professor Dreger, DAG-HSZT, ist auch bei der Arbeit? – Er fehlt noch.

(Prof. Dreger (DAG-HSZT): Doch, ich bin hier!)

Wunderbar, Herr Dreger! – Herr Professor Buske und Herr Professor Viardot von der DGHO, Frau Müller und Herr Grubert von BeiGene sind anwesend, ebenso wie Frau Schieber und Herr Pütz von AbbVie. Frau Dr. Yusufi und Frau Pedretti von Bristol sind uns zugeschaltet sowie Frau Helf und Herr Poker von Galapagos. Auch Herr Bussilliat muss noch da sein.

(Herr Dr. Bussilliat (vfa): Genau! Guten Tag!)

Herr Bussilliat, wir halten das durch heute, den ganzen Tag. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Keiner. Dann würde ich dem pU das Wort geben, um zur Dossierbewertung, zum Dossier insgesamt und zum neuen Anwendungsgebiet auszuführen. Danach würden wir Fragen stellen und Antworten hören. – Bitte.

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, das übernehme ich, Markus Finzsch, für den pharmazeutischen Unternehmer. In der nunmehr dritten Anhörung zu Axi-Cel kommen wir jetzt auf das Indikationsgebiet erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien zu sprechen.

Hierfür haben wir uns personell erneut umstrukturiert. Ich darf Ihnen kurz vorstellen: Frau Dr. Laura Reimeir aus dem Bereich Market Access ist für das Dossier verantwortlich, Frau Kristin Höhne ist aus dem Bereich Medical Affairs, und Frau Swantje Richter ist erneut als Biostatistikerin dabei. Mein Name ist Markus Finzsch, und ich bin innerhalb der Abteilung Market Access bei Gilead für die Produkte der Zelltherapie und Onkologie verantwortlich.

Starten möchte ich mit einer kurzen Einleitung zum Indikationsgebiet. Das follikuläre Lymphom unterscheidet sich von den aggressiven Lymphomen mit dem bereits heute besprochenen DLBCL durch seinen indolenten Charakter. Der jeweilige klinische Verlauf des Patienten ist dabei sehr variabel, und es werden Überlebenszeiten von einigen Jahren bis zu Jahrzehnten erreicht.

Patienten mit drei oder mehr Vortherapien weisen allerdings eine ungünstige Prognose auf. Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtern sich die Ansprechraten, die Remissionsdauer sowie das Gesamtüberleben. Zusätzlich verringern sich die verfügbaren Therapieoptionen. Demensprechend steigt der medizinische Bedarf nach neuen Behandlungsoptionen.

Für die Behandler, die beim follikulären Lymphom oftmals im niedergelassenen Bereich arbeiten, ist es dahin gehend von großer Bedeutung, eine Option zu finden, die zeitlich begrenzt und gut verträglich ist und mit der ein möglichst langes Ansprechen sowie eine Verlängerung von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben erreicht werden kann. Unserer Meinung nach stellt Axi-Cel eine wirksame Option für Patienten in späteren Therapielinien dar und wird entsprechend der aktuellen Onkopedia-Leitlinien empfohlen.

Was sind die Gründe hierfür? Die Basis der Zulassung ist die ZUMA-5-Studie, eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom oder Marginalzonenlymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapien untersuchte. Zu beachten ist, dass gemäß Zulassung und somit für die Nutzenbewertung ausschließlich Patienten relevant sind, die drei oder mehr systemische Therapien erhalten hatten. Wir müssen daher eine Unterscheidung vornehmen, und ich grenze meine Aussagen im Folgenden auf diese Patientengruppe in den hinteren Therapielinien ein. Darüber hinaus beziehe ich meine Aussagen auf die Ergebnisse zu Monat 36 mit Cut-off-Datum 31. März 2022. Diese Analysen wurden durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel darzulegen.

Bei der ZUMA-5-Studie wurden mit Axi-Cel sehr hohe Ansprechraten und eine lange Dauer des progressionsfreien Ansprechens erreicht. 93 Prozent der Patienten wiesen ein vollständiges oder ein partielles Ansprechen auf. Dabei lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 38,6 Monaten. Axi-Cel verbessert das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die mediane Dauer des PFS lag bei 40,2 Monaten. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 41,7 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Die 36-Monats-Überlebensrate betrug 73,8 Prozent. Um von einem kurativen Effekt zu sprechen, ist allerdings eine längere Nachbeobachtung notwendig.

Bezüglich der Sicherheit ähneln die in der ZUMA-5 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse denen, die bereits bei anderen Studien zur CAR-T-Zell-Therapie identifiziert wurden. Dazu gehören das Zytokinfreisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse und Zytopenien. Die von mir genannten unerwünschten Ereignisse waren zumeist reversibel und beherrschbar. Essenziell für die Ableitung des Zusatznutzens ist die Einordnung der Ergebnisse der ZUMA-5-Studie im Vergleich mit den bisherigen Therapieoptionen. Hierfür haben wir im Dossier Daten der SCHOLAR-5-Studie vorgelegt.

Trotz der bekannten Limitationen des indirekten Vergleichs möchte ich die Ergebnisse kurz zusammenfassen. Die Wahrscheinlichkeit, ein komplettes oder partielles Ansprechen zu erreichen, war mit Axi-Cel etwa 20-mal höher im Vergleich zu den bisherigen Behandlungsoptionen. Der indirekte Vergleich zeigt weiterhin eine Reduktion des Risikos für einen Krankheitsprogress oder Tod von circa 80 Prozent und eine Reduktion des Sterberisikos um 64 Prozent. Auch mit Blick auf das hohe potenzielle Verzerrungspotenzial sind wir überzeugt, dass die klinisch relevanten Vorteile von Axi-Cel überwiegen und sehr klar deutlich werden. Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der ZUMA-5 und SCHOLAR-5 lassen sich daher in der Gesamtschau Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Nun möchte ich noch auf zwei Aspekte eingehen, die ebenfalls Teil der Nutzenbewertung sind. Das ist zum einen die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zum anderen die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Im Rahmen der vorliegenden Indikation hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie festgelegt, die die Vortherapie, den Verlauf der Erkrankung und den Allgemeinzustand berücksichtigt. Der G-BA benennt Therapien, die Standard in den ersten beiden Therapielinien sind und entsprechend empfohlen werden. Bei einigen ist eine erneute Gabe nur sehr limitiert möglich, da auf eine kumulative Toxizität geachtet werden muss. Darüber hinaus werden Chemotherapien ohne die Kombination mit Rituximab angegeben.

Wir möchten zusätzlich anmerken, dass Tisa-Cel, Mosunetuzumab und Idelalisib nicht als zVT in Betracht gezogen wurden. Alle drei Therapien sind zugelassen, und die Therapiebewertungen sind abgeschlossen. Darüber hinaus werden diese Therapieoptionen ebenfalls in den Leitlinien empfohlen.

Unserer Einschätzung nach steht die festgelegte zVT nicht mit der aktuellen klinischen Praxis und den Leitlinienempfehlungen im Einklang. Wichtig für uns ist darüber hinaus die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da sich diese in der Versorgung als deutlich kleiner darstellt. Unserer Einschätzung nach gibt es Unterschiede zwischen der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation und den für Axi-Cel tatsächlich erreichbaren Patienten. Als Gründe hierfür wären zum einen die Verfügbarkeit der Therapie – da die Behandlung mit CAR-T-Zellen nur in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung erfolgen darf –, bisher nicht berücksichtigte neue Therapieoptionen in früheren Therapielinien, die jeweiligen Vortherapien sowie die patientenindividuelle Eignung für die Therapie zu nennen.

Dass es eine gravierende Diskrepanz zwischen der theoretischen Zielpopulation und den tatsächlich mit Axi-Cel behandelten Patienten gibt, zeigt auch die Anzahl der Auslieferungen. Seit Zulassung im Juni 2022 und Anfang Oktober 2023, also gesehen auf einen 16-Monats-Zeitraum, wurde Axi-Cel nur für 15 FL-Patienten bereitgestellt. Es handelte sich demnach um eine sehr selektierte Population.

Damit möchte ich schließen und bedanke mich bei Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Finzsch, für diese Einführung. – Ich will mit der zVT beginnen, weil das auch von den Stellungnehmern kritisch angemerkt worden ist. Also Frage an die Kliniker: Sie weisen in Ihrer Stellungnahme auch darauf hin, dass wir einige relevante Therapien wie Tisagenlecleucel, Idelalisib oder allogene Stammzelltransplantation nicht berücksichtigt hätten, obwohl das wesentlicher Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie sei, und dass andere Therapieoptionen wie Fludarabin oder weitere Wirkstoffe, die wir benannt haben, heute eigentlich keinen Raum mehr in der Versorgung hätten. Sie beanstanden, dass – entgegen den Leitlinienempfehlungen – lediglich Chemotherapien ohne jeweilige Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper als Behandlungsoptionen bestimmt werden.

Vielleicht können Sie uns dazu noch was Konkretes sagen, damit wir das sauber einordnen können. – Ich sehe Herrn Professor Dreyling, der sich gemeldet hat.

Herr Prof. Dreyling (GLA): Ja, sehr gerne. – Ich möchte, als jemand, der bei den niedrigmalignen Lymphomen auch studienmäßig unterwegs ist, den Kommentar noch mal bestätigen: Dass eine Chemotherapie Monotherapie ist – mein Verständnis ist, dass sie sich auch an den Zulassungsstatus halten muss –, ist eigentlich heute nicht Standard. Punkt. Das wird am frappantesten, wenn man sich überlegt, wie die offizielle Zulassung von Bendamustin lautet. An die hält sich kein Mensch in Deutschland; tut mir leid, dass ich das so offen sage.

Grundsätzlich ist es aber so: Wenn man sich unsere Therapierichtlinien anschaut, würde man sagen, dass die Rolle der Chemotherapien – hauptsächlich in der ersten und zweiten Therapielinie; das ist entsprechend unseren Standards in nationalen und internationalen Leitlinien aufgeführt – in Deutschland häufig eine CHOP-artige Therapie oder eine Bendamustin-Therapie ist. In der Drittlinie – und da kommen tatsächlich nur sehr wenige Patienten an; wir haben das auch mal bei uns nachgeschaut – ist es tatsächlich so, dass wir letztendlich doch zu nicht Chemotherapie-basierten Regimen switchen, unter der Balance zwischen Effizienz und erwarteter Toxizität.

Wenn wir uns das angucken, sehen wir, dass das Idelalisib eigentlich auch nur noch zulassungstechnisch eine Rolle spielt. In den Onkopedia-Guidelines – aber da sollte Christian Buske dann noch was zu sagen – hätte ich R² vorher als Standard gesehen. Wenn wir heutzutage allerdings langanhaltende Remission erzielen, dann ist da schon die

Immunotherapie verortet. Das ist sicherlich für die Zulassung von Axi-Cel auch ein Problem, dass einige Patienten diesen oder einen ähnlichen Ansatz schon in der Drittlinie erhalten haben.

Grundsätzlich ist es so: Ganz wenige Patienten kommen da hinten an. Aber das sind wirklich Patienten, die kein klassisches indolentes Lymphom haben, sondern – obwohl sie histologisch noch weiterhin indolent sind – einen durchaus aggressiven klinischen Verlauf zeigen können. Da ist aus meiner Sicht auch so ein intensiverer Therapieansatz gerechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Jetzt hatte sich Herr Dreger gemeldet, dann Herr Buske. Herr Professor Viardot – Sie hatten eben genickt –, ich würde Ihnen danach auch das Wort geben.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte eigentlich in Ergänzung noch sagen, dass das Vorgehen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für meinen Geschmack hier nicht so ganz greift, im Gegensatz zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, wo wir ja kuratives Potenzial sehen. Das tun wir hier vielleicht auch, aber es ist beim folliculären Lymphom nicht so entscheidend, sondern hier sind wir doch mit der Lage konfrontiert, dass wir verschiedene, sehr gut wirksame Therapieinstrumente haben, die aber beim ein oder anderen Patienten dann doch teilweise relativ früh aufgebraucht sind. Das heißt, die Remissionsdauern sind dann doch nicht so lang wie eigentlich beim folliculären Lymphom üblich, bei dem ja ein größerer Teil der Patienten mit dem Lymphom verstirbt und nicht am Lymphom verstirbt.

Wir haben bei diesen Patienten dann einen größeren Bedarf an Therapeutika, die wirken. Da ist jedes neue Therapieprinzip, was nicht die Resistenzen der anderen und verbrauchten Therapieprinzipien aufnimmt, eine Bereicherung, sodass der Zusatznutzen nicht unbedingt aus dem direkten Vergleich mit irgendeiner zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert, sondern eher daraus, dass das Therapiearsenal insgesamt erweitert wird.

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

Herr Prof. Buske (DGHO): Ja, die Onkopedia-Leitlinien sind ja gerade schon mal erwähnt worden. Da machen wir uns wirklich Gedanken, und das ist jetzt nicht meine Leitlinie, sondern wir überlegen wirklich im Team, was in der Therapie des folliculären Lymphoms und natürlich auch für die späten Rezidive momentan empfohlen werden kann.

Im Prinzip ist es schon gesagt worden: Wenn man diese Vergleichstherapien nimmt, die aufgeführt wurden, dann ist das ein Blick in die Vergangenheit. Wir wissen aus retrospektiven Daten, dass diese konventionellen – so nenne ich es mal – Chemotherapien in den späten Rezidiven für die Patienten tatsächlich nur kurze Remissionsdauern bedeuten. Wir haben Daten, die zeigen, dass das progressionsfreie Überleben in den späten Rezidiven im Median bei einem Jahr, anderthalb Jahren liegt. Das Gesamtüberleben ist auch deutlich eingeschränkt in den späten Rezidiven. Deswegen sind wir wirklich froh, dass wir diese neuen Therapiekonzepte haben.

Man muss sich ja auch vorstellen, dass viele Patienten mit folliculärem Lymphom – Herr Dreger hat es gesagt – quasi keine Therapieoptionen mehr haben, weil sie alles durchlaufen haben. Wir wissen aber auch, dass gerade diese Patienten in den späten Rezidiven mit kurzen Remissionsdauern angereichert sind für sekundäre Transformationen, wo sich das folliculäre Lymphom in Richtung aggressives Lymphom verändert. Damit sind wir thematisch vermutlich wieder ein bisschen in der vorhergehenden Sitzung, bei der ich nicht dabei war.

Das heißt: Alle diese Gesichtspunkte beinhalten, dass wir diese neuen Immuntherapien dringend benötigen und letztendlich, wenn wir uns das Produkt, um das es hier geht, anschauen, als Vergleichstherapie natürlich auch die anderen Immuntherapien nehmen müssen, weil wir diese alternativ anwenden würden.

Das vielleicht nur noch mal so weit. Ich glaube, das ist in der neuesten Onkopedia-Leitlinie, die wir noch mal als Team erarbeiten – also nicht nur in Deutschland, sondern auch in der Schweiz und in Österreich –, auch reflektiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. – Herr Professor Viardot, Ergänzungen?

Herr Prof. Viardot (DGHO): Ja, vielen Dank. - Vieles Wichtige ist schon gesagt worden; ich kann es, glaube ich, kurz machen. Ich glaube, es ist wichtig zu wissen, dass nur sehr, sehr wenige Patienten für so eine Therapie in Frage kommen. Ein Großteil der Patienten hat diese Medical Need nicht, aber diese Patienten benötigen das. Wir haben gesehen, dass die konventionellen Therapien, wie es hier dargestellt worden ist, uns in diesen Fällen nicht weiterhelfen, dass wir froh sind um die ganze Gattung der Immuntherapien. Aber tatsächlich gibt es zum Beispiel auch Patienten, die nach einem bispezifischen Antikörper rezidivieren. Da würde ich auch den Platz dieser Therapie sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Müller, KBV, und dann Frau Krumbiegel, GKV-SV. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Danke schön. – Ich habe eine Nachfrage zu den zVT. Sie haben ja jetzt schon sehr viel gesagt zu den Komparatoren, die in der Praxis eingesetzt werden. Die erste Frage ist mehr oder weniger nur für das Protokoll: Hat Ibritumomab-Tiuxetan noch irgendeinen Stellenwert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu antworten? – Professor Dreyling.

Herr Prof. Dreyling (GLA): Darauf gibt es zwei Antworten: Medizinisch ja. In diesem Jahr wird eine Studie von den italienischen Kollegen publiziert, die eine Gleichwertigkeit zur autologen Transplantation sieht.

Aber dieses Präparat ist meines Wissens im Moment nicht in Deutschland erhältlich. Man kann unabhängig davon sagen, dass der Einsatzbereich sehr limitiert ist, hauptsächlich aufgrund von nichtmedizinischen Faktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank. – Ja, das wollte ich hören, genau. Das ist also eine aktuelle Studie zur autologen Transplantation. – Die zweite Frage betrifft den Stellenwert von Rituximab versus Obinutuzumab, wenn man es add-on gibt.

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

Herr Prof. Dreyling (GLA): Das bezieht sich jetzt wahrscheinlich auf die Erstlinie, wenn ich Sie richtig verstehe, also in Kombination mit Chemotherapie?

Frau Dr. Müller (KBV): In Kombination mit Chemotherapie, ja. Es gibt ja auch Bendamustin und Obinutuzumab, zum Beispiel, nicht?

Herr Prof. Dreyling (GLA): Genau, das gibt es auch in der Erstlinie. Es gibt eine große Studie, die GALLIUM-Studie, die von Herrn Hiddemann geleitet worden ist, deren finales Ergebnis jetzt publiziert ist. Da sieht man, dass sich bei follikulären Lymphomen mit einem sogenannten FLIPI – also einem Risikofaktor – von 0 bis 1 kein Unterschied zeigt. Bei Höherrisikopatienten zeigt sich ein deutlicher Vorteil im PFS, über 10 Prozent. Das übersetzt sich aber nicht in einen Unterschied im Gesamtüberleben.

Im Rezidiv ist es ja so, dass, wie von Ihnen auch erwähnt, für Frührezidive auch die Kombination mit Bendamustin zugelassen ist. Grundsätzlich ist es so, dass wir es eigentlich, wenn wir Chemotherapie einsetzen, bei dieser Entität mit einem Anti-CD20-Antikörper einsetzen. Aber in der dritten, vierten Linie ist das, wie gesagt, in der Regel eigentlich keine vernünftige Option mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen herzlichen Dank. – Die letzte Frage betrifft die neuen Therapieoptionen – da kommen wir zum Relevanten –: Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel in der Firstline des folliculären Lymphoms. Wenn die Fachgesellschaften noch mal etwas zum Stellenwert sagen könnten.

Herr Prof. Dreyling (GLA): In der Erstlinie, haben Sie gesagt?

Frau Dr. Müller (KBV): In diesem Anwendungsgebiet. Spielt es hier, in diesem Anwendungsgebiet, eine Rolle?

Herr Prof. Dreyling (GLA): Gut. Dann hatte ich das falsch verstanden. – Also, ich hatte ja schon gesagt, dass die Immuntherapie – antikörpergetrieben oder mit CAR-T-Zellen – aus meiner Sicht eigentlich die entscheidende Rolle in der Dritt-, Viertlinie spielt. Das heißt, wenn man langanhaltende Remission erzielen will, dann sind das die Therapieansätze der Wahl.

Vielleicht noch eine kurze Ergänzung. Im Unterschied zum DLBCL ist es tatsächlich so: Weil wir noch nicht wissen, ob ein kurativer Ansatz da ist, spielt da sicherlich auch die Toxizität eine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Buske, Sie hatten eben noch die Hand gehoben.

Herr Prof. Buske (DGHO): Ja, dazu kann ich nur ergänzen. Ich glaube, wenn wir ein folliculäres Lymphom in den späteren Linien hätten, wären wir alle froh, wenn wir diese Immuntherapien bekommen könnten und bekommen würden; das muss man ganz klar sagen. Diese Immuntherapien bringen eine ganz neue Qualität in die Rezidivbehandlung des folliculären Lymphoms. Deswegen stehen die auch so prominent in unseren Onkopedia-Richtlinien.

Die Antwort ist also ganz klar: Sie spielen eine große Rolle in den späten Rezidivlinien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Fragen beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, das war sehr deutlich. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Krumbiegel vom GKV-SV, danach Frau Holtkamp, PatV.

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Ja, vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Unsere Fragen gehen auch in Richtung Chemo-Immuntherapien und deren Stellenwert in den späten Therapielinien. Welche werden in diesen späten Linien jetzt explizit noch eingesetzt werden, und für welche Patienten hat das noch konkret eine Relevanz? Das wären unsere Fragen.

Und haben wir Herrn Buske richtig verstanden, dass diese Chemo-Immuntherapien in den späten Linien nur noch eine eher untergeordnete Rolle spielen, weil man davon ausgeht, dass diese in den frühen Linien schon gegeben wurden? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Krumbiegel. – Dann fangen wir mit Herrn Buske an.

Herr Prof. Buske (DGHO): Ja, es ist genauso, wie Sie es dargestellt haben. Früher hatten wir ja nicht die Immuntherapien. Was sollten wir da machen? Man hat sich da entlanglaviert mit Therapien, die, wie anfangs von mir erwähnt, in den späten Rezidivlinien nur noch eine sehr geringe Wirksamkeit hatten und Patienten nur ganz kurz in Remission gebracht haben, verbunden mit einer deutlichen Toxizität, die ja kumulativ ist, wenn Sie das Knochenmark immer wieder mit Chemotherapien bombardieren.

Das ist jetzt, Gott sei Dank, anders geworden. Es ist genau, wie Sie sagen: Die Rituximab-Chemotherapie – vorwiegend Rituximab, wie Herr Dreyling gesagt hat; Obinutuzumab wird selten eingesetzt – spielt nur noch eine untergeordnete Rolle, letztendlich deshalb, weil ein

Patient, der Zugang zu CAR-T-Zellen oder zu bispezifischen Antikörpern hat, damit die schlechtere Therapie bekommt. Und das wollen wir ja nicht. Wir wollen den Patienten ja die beste Therapie geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buske. – Gibt es Ergänzungen?

Herr Prof. Dreyling (GLA): Also, es gibt ganz seltene Fälle, bei denen man eine erneute Chemotherapie in Erwägung zieht. Das betrifft Patienten, die nach der Ersttherapie eine Remissionsdauer von zehn Jahren haben, nach der zweiten noch mal von sechs Jahren. Das sind aber sehr, sehr wenige Patienten. Das ist die Ausnahme. Ansonsten kann ich Herrn Buske nur zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Viardot, haben Sie noch Ergänzungen, oder ist es okay?

Herr Prof. Viardot (DGHO): Ich glaube, es ist okay. Es ist alles gesagt.

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

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Ja, vielen Dank. Damit ist die Frage beantwortet. Wir hätten noch eine weitere Frage.

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

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Vielen Dank. – Es geht um die zugelassenen Therapieoptionen, die in der aktuell festgelegten Vergleichstherapie vorhanden sind. Wir würden von den klinischen Experten gerne wissen, wie denn der Stellenwert der zugelassenen Therapieoptionen in der Praxis jetzt ist. Vielleicht könnten die Experten dazu noch mal im Detail etwas sagen. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dreyling (GLA): Wir hatten darauf ja schon im Einzelnen Bezug genommen. Um das noch mal alles zusammenzufassen: Die Radioimmuntherapie ist in Deutschland meines Wissens aktuell nicht erhältlich. Punkt zwei: Idelalisib, PI3K-Inhibitor, wird nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Es hat ja auch eine relativ enge Indikation, doppelt refraktär. Bezüglich der Chemotherapie hatten wir ja jetzt auch schon ausführlich Stellung genommen.

An welche anderen Therapien hatten Sie denn noch gedacht, Frau Krumbiegel?

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Darf ich direkt antworten?

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

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Vielen Dank. – Zu Chlorambucil und Cyclophosphamid wäre noch mal eine Frage, wie Sie deren Einsatz einschätzen.

Herr Prof. Dreyling (GLA): Das sind alles Chemotherapien, und dazu hatten wir ja gesagt, die würden wir nach dem heutigen Standard eigentlich fast nie ohne Anti-CD20-Antikörper einsetzen; in der dritten Linie ist das sicherlich die große Minderzahl der Patienten.

Ich kann dazu vielleicht noch ergänzen: Es gibt auch noch eine Zulassung für die Rituximab-Monotherapie. Das ist eine Option, wenn ein palliativer Ansatz im Vordergrund steht, das heißt, bei älteren, komorbiden Patienten, die man nicht belasten will. Wie auch immer: Das sind wenige, aber das ist dann auch eine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Möchte jemand ergänzen? – Ich sehe keinen; ich sehe nur Nicken. Frau Krumbiegel, weitere Frage? – Okay, dann Frau Holtkamp, PatV.

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Vielen Dank. – Also, meine Fragen kreisen tatsächlich auch um diesen Themenkomplex. Viel ist ja jetzt schon dazu gesagt worden, und es entsteht auch schon

ein Bild von dem, was Sie meinen. Ich wollte nur noch mal pointiert sagen: Es geht hier um die vierte Therapielinie oder mehr, nicht um die erste, zweite oder dritte Therapielinie.

Deswegen dazu noch mal die Nachfrage, weil das nach meinem Eindruck so ein bisschen durcheinander ging. Diese Studie Radioimmuntherapie versus autologe Therapie zum Beispiel: Das wäre doch sicherlich etwas, was hier in der vierten oder höheren Therapielinie sowieso nicht mehr in Betracht gezogen wird. Deswegen noch mal die explizite Nachfrage: Was kommt von diesen genannten Optionen für die vierte Therapielinie in Frage, und wie verhält sich das? Auch was diesen Begriff „Immuntherapien“ angeht: Das kann alles und nichts sein. Das könnten rein theoretisch auch Checkpoint-Inhibitoren sein, das könnte auch in Richtung allogene Transplantation gehen; auch eine Immuntherapie geht letzten Endes. Wie sehen Sie den Stellenwert ganz konkret für die vierte oder höhere Therapielinie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Buske hat sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Buske (DGHO): Ja, ich glaube, das ist noch mal ein ganz wichtiger Punkt, Frau Holtkamp; denn wie Sie schon sagen, reduzieren sich die Therapieoptionen in den späteren Linien massiv. Deswegen sind wir ja so froh, dass wir diese, ich sage mal, Immuntherapien haben.

Unter Immuntherapien verstehen wir hier aber jetzt wirklich – meine Kollegen können mich korrigieren – CAR-T-Zellen und die bispezifischen Antikörper. Und Sie haben vollkommen recht: Eine autologe Stammzelltransplantation in einer sehr späten Linie spielt in dem Sinne keine Rolle mehr. Genauso R² – Rituximab und Lenalidomid –: Das spielt eine große Rolle, aber vorwiegend im ersten und zweiten Rezidiv und nicht mehr so in den späten Rezidiven.

Das heißt, wir sprechen hier über eine Situation, in der die Therapieoption vor Einführung der bispezifischen CAR-T-Zellen extrem schwierig war. Wenn man das betrachtet, trifft all das, was wir bislang diskutiert haben, noch pointierter zu, weil wir, wenn wir diese neuen Therapien wegnehmen würden, im Prinzip nichts Vernünftiges mehr hätten. Es gibt immer Einzelfälle, vollkommen klar. Es wird den gebrechlichen Patienten geben, der noch irgendwo Chlorambucil bekommt. Aber wenn wir jetzt wirklich von der Versorgungslandschaft ausgehen, in robuster Form, dann ist die Situation so, dass wir in dieser vierten Linie, wenn wir diese neuen Substanzen wegnehmen, tatsächlich fast nichts mehr haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Buske. – Herr Dreyling, Sie hatten sich auch gemeldet?

Herr Prof. Dreyling (GLA): Dem ist im Wesentlichen nichts beizufügen. Herr Buske hat vollkommen recht: In der vierten, fünften Linie – deswegen danke, dass Sie noch mal nachgefragt haben, Frau Holtkamp – sind die Standardtherapien alle schon appliziert. Wir wissen: Chemotherapie können wir nicht immer und immer wieder wiederholen, weil damit die Toxizität steigt und die Wirksamkeit verringert wird, sodass wir den Patienten mehr schaden als nutzen. Da gibt es, wie gesagt, dann noch ganz wenig andere Sachen, Stichwort: allogene Transplantation. Das sind beim follikulären Lymphom sicherlich nur ganz, ganz wenige Patienten.

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

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Ja, vielen Dank. – Eine Nachfrage: Es wurde ja gerade vom Hersteller gesagt, dass es nur 15 Patienten sind, die in 16 Monaten so behandelt wurden. Wie erklären Sie sich das? Ist das rein medizinisch begründet, oder liegt das auch an der Zugänglichkeit?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu antworten? Der pU vielleicht?

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Ich glaube, dass die Ärzte hier eine sehr, sehr gute Selektion vornehmen vor dem Hintergrund des medizinischen Bedarfes und auch der verschiedenen

neueren Therapieoptionen. Es liegt definitiv nicht an der Verfügbarkeit von Axi-Cel in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Holtkamp, okay?

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Ja, mich hatte jetzt auch insbesondere die Einschätzung der Kliniker interessiert. – Können Sie das bestätigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt müssen wir Gas geben. – Herr Dreyling, Sie haben genickt.

Herr Prof. Dreyling (GLA): Ja, also ich hatte ja schon initial gesagt: Es sind relativ wenig Patienten, die wirklich in der vierten Linie ankommen. Und bei den Patienten, die sozusagen jeweils zehn Jahre Remissionsdauer haben, würden wir dann eben so etwas wie Rituximab-Monotherapie ergänzen.

Deswegen habe ich ja auch darauf hingewiesen: Bei den Patienten, die aus unserer Sicht für eine CAR-T-Zell-Therapie qualifizieren, handelt es sich wirklich um eine umschriebene Minderheit der Patienten. Diese sind aber nichtsdestotrotz therapierefraktär. Sie haben ihre Standardtherapien erhalten und haben darauf nicht vernünftig angesprochen. Da bin ich ganz überrascht über diese niedrige Zahl.

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

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Ja, mich überrascht das jetzt nicht ganz so sehr. Letztlich sind ja die Patienten, bei denen wir jetzt über Axi-Cel nachdenken – wir sind ja in der vierten Linie –, diejenigen, die natürlich auch eine gewisse Dynamik an den Tag gelegt haben, die wir früher allogent transplantiert haben. Von denen gab es schon damals nicht so viele.

Insofern: In der vierten Linie ist es schon nachvollziehbar, dass letztlich bei nicht allzu vielen Patienten die Indikation gesehen wird oder nicht allzu viele Patienten den Bedarf haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen? – Frau Nink.

Frau Nink (IQWiG): Ja, vielen Dank. – Ich habe noch mal eine kurze Frage zu den vorgelegten Daten aus der SCHOLAR-5-Kohorte; der pU hat ja auch im Eingangsstatement darauf referenziert. Jenseits dieser ganzen Fragestellung zur eigentlich zweckmäßigen Vergleichstherapie eine kurze Frage an den pU, weil auch deutlich wurde, was bei diesen Daten aus elektronischen Patientenakten ein Problem ist. Wir hatten ja beschrieben, dass uns der Prozess der Confounder-Identifizierung anhand der vorgelegten Unterlagen nicht so richtig deutlich geworden ist. Jetzt haben Sie ja auch ein paar Informationen in der Stellungnahme geliefert. Wir hatten beispielsweise gefragt, warum die Variablen des folliculären prognostischen Indexes FLIPI nicht als Confounder betrachtet wurden, wie auch die Knochenmarksbeteiligung. Wenn ich die Stellungnahme richtig verstanden habe, ist das so, weil die Angaben bei den Patientinnen und Patienten zu ungefähr 70 Prozent einfach gefehlt haben. Deswegen noch mal meine Frage an den pU: Wie kommen Sie trotzdem zu dem Schluss, dass alle wichtigen Confounder in der Analyse berücksichtigt worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – pU?

Frau Richter (Gilead): Ja, ich verstehe den Punkt. Der FLIPI und die Knochenmarksbeteiligung hatten in der SCHOLAR-5 tatsächlich fehlende Werte in sehr hohem Ausmaß, sodass man hier eine Validität nicht mehr gesehen hätte, wenn man mit irgendwelchen Ersetzungsmethoden wie der multiplen Imputation gearbeitet hätte.

Nichtsdestotrotz wurde natürlich ein sehr großer Anteil an Confoundern berücksichtigt, und ein indirekter Vergleich hat natürlich Limitationen. Nichtsdestotrotz sind natürlich auch hier die Effekte in sämtlichen Analysesets, die wir angeschaut haben, sehr groß. Auch das 95-Prozent-Konfidenzintervall der jeweiligen Effektschätzer liegt deutlich unterhalb der Schwellenwerte, die Sie vom IQWiG in der entsprechenden Matrix angegeben haben.

Ob alle Confounder berücksichtigt sind, ist natürlich immer eine kritische Frage, vor allem vor dem Hintergrund, dass auch hier leider nicht dokumentiert wurde, nach welchen Methoden diese identifiziert wurden. Nichtsdestotrotz hat natürlich auch hier eine Einordnung durch klinische Experten stattgefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Richter. – Frau Nink, Kommentar dazu, oder nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Nink (IQWiG): Ja, das nehme ich jetzt zur Kenntnis. Ich hatte ja schon gesagt, dass uns nicht ganz klar ist, wie das hier gelaufen ist. Aber jetzt ist klar, dass an diesen Stellen einfach Daten gefehlt haben und dann aber nicht weiter diskutiert oder überlegt worden ist, wie man damit umgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich mal: Keine Fragen mehr. – Dann würde ich dem pU noch mal das Wort geben, um zusammenzufassen. Herr Finzsch, machen Sie das wieder?

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Ja, mache ich. Vielen Dank noch mal dafür. – Ich glaube, wir haben heute sehr gute und tiefe Einblicke in die Therapielandschaft des folliculären Lymphoms erhalten; vielen Dank dafür. Wir haben aufgezeigt bekommen, wie hoch der medizinische Bedarf in den hinteren Therapielinien ist und welche neue Qualität Immuntherapien wie die CAR-T-Zell-Therapie für die Patientinnen und Patienten mit folliculären Lymphomen in den hinteren Therapielinien bringen.

Nach unserer Einschätzung besteht weiterhin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel in dieser Indikation. Dahin gehend möchte ich schließen und mich bei allen Beteiligten noch mal herzlich bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank auch an alle, die die vergangenen drei Stunden mit uns gemeinsam über diesen Wirkstoff in verschiedenen Anwendungsgebieten gesprochen haben.

Damit ist auch diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Genießen Sie den Tag.

Schluss der Anhörung: 12:59 Uhr