



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Loncastuximab tesirin (D-936)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. September 2023  
von 10:00 Uhr bis 10:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**:

Frau Dr. Thomsen  
Herr Dr. Mechelke  
Herr Dr. Flach  
Herr Hohmann

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

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Chapuy

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

Herr Prof. Dr. Lenz

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

Herr Gossens  
Frau Schieber

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

Frau Dr. Gartner-Freyer  
Frau Dr. Docter

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

Frau Dr. Stuwe  
Frau Diez

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

Frau Pedretti  
Frau Dr. Yusufi

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

Frau Köhler  
Frau Dr. Prasad

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Loncastuximab tesirin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL oder HGBL ab der dritten Linie. Wir haben es mit einem § 35 a-Verfahren, Markteinführung, Zulassung unter besonderen Bedingungen zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August 2023. Wir haben hier die Besonderheit, dass es im Verfahren aufgrund des BSG-Urteils zu den Solisten eine Änderung der zVT gegeben hat. Im Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen eingereicht zum einen der pharmazeutische Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die GLA in einer gemeinsamen Stellungnahme. Als weitere pharmazeutische Unternehmen haben Stellungnahmen abgegeben: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Novartis und Roche. Von den Verbänden hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum müssten anwesend sein Frau Dr. Thomsen, Herr Dr. Mechelke, Herr Dr. Flach und Herr Hohmann, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Chapuy, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Lenz, für AbbVie Deutschland Herr Gossens und Frau Schieber, für Novartis Pharma Frau Dr. Gartner-Freyer und Frau Dr. Docter, für Roche Pharma Frau Dr. Stuwe und Frau Diez – Fragezeichen –, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Dr. Yusufi, für Gilead Sciences Frau Köhler und Frau Dr. Prasad und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Herr Hohmann.

**Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrum):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die kurzen Worte zur Einleitung zur heutigen Anhörung zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin. Wir nehmen gerne die Möglichkeit wahr, zu Beginn kurz auf die für uns wichtigen Punkte der Nutzenbewertung einzugehen. Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würden wir mit einer kurzen Vorstellung des SOBI-Teams für die heutige Anhörung beginnen. Dafür würde ich direkt an meine Kollegen übergeben.

**Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum):** Hallo, ich bin Dr. Matthias Mechelke. Ich habe die Dossiererstellung von Market Access Perspektive aus begleitet.

**Frau Dr. Thomsen (Swedish Orphan Biovitrum):** Mein Name ist Irene Thomsen. Ich habe gemeinsam mit Herrn Mechelke das AMNOG-Dossier erstellt.

**Herr Dr. Flach (Swedish Orphan Biovitrum):** Mein Name ist Henrik Flach. Ich habe das Dossier von medizinischer Seite betreut.

**Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrum):** Mein Name ist David Hohmann. Ich verantworte bei SOBI den Bereich Market Access für die Dachregion.

Einleitend einige Worte zu SOBI: Swedish Orphan Biovitrum, kurz SOBI, ist ein schwedisches mittelständisches Biotech-Unternehmen mit Sitz in Stockholm. SOBI entwickelt und vertreibt vorwiegend Medikamente für seltene oder sehr seltene Erkrankungen. In der heutigen Anhörung geht es um den Wirkstoff Loncastuximab tesirin, einen konjugierten Antikörper, der in der DLBCL nach zwei vorangegangenen systemischen Therapien eingesetzt werden kann. DLBCL ist eine sehr aggressive neoplastische Erkrankung lymphatischer B-Zellen, die schnell fortschreitet und unbehandelt rasch zum Tod führt. Im frühen Krankheitsstadium können

durch die heutigen Therapien in der Erstlinie circa 60 bis 70 Prozent der Patienten geheilt werden. Bei ausbleibendem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie steigt das Mortalitätsrisiko allerdings erheblich. Das heißt, für die Patienten bedeutet eine refraktäre bzw. rezidierte Erkrankung eine erhebliche Verschlechterung ihrer Krankheitsprognose.

Bei Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie oder mit einem frühen Rezidiv nach Stammzelltherapie beträgt die mediane Überlebensdauer nur noch sechs Monate, bei einer Zweijahres-Überlebensrate von weniger als 20 Prozent. Nach Versagen von zwei oder mehr systemischen Therapien oder Unverträglichkeiten gegen diese bedarf es deshalb neuartiger wirksamer Behandlungsoptionen für diese Patienten.

Loncastuximab tesirin ist das einzige CD19-gerichtete Antikörper-Wirkstoffkonjugat, das kürzlich als Monotherapie in dieser Indikation zugelassen wurde. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie LOTIS 2, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei 145 Erwachsenen untersuchte. Die Patientenpopulation der LOTIS 2 war schwer erkrankt sowie massiv vorthera­piert. Diese Patienten benötigten aufgrund einer zuvor ausgebliebenen Remission dringend eine neue Therapieoption. Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht in Betracht kam, als auch solche, die bereits eine Stammzelltransplantation oder CAR-T-Therapie erhalten hatten, sowie Patienten, die künftig noch eine solche Therapie erhalten sollten.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste einen beträchtlichen Anteil an Patienten, die sich durch Hochrisikomerkmale auszeichneten, zum Beispiel, weil sie genetische Merkmale wie die HGBL-Entität aufwiesen, refraktär auf die Erstlinientherapie waren oder ein fortgeschrittenes Alter mit zahlreichen Komorbiditäten aufwiesen. Trotz dieser erschwerenden gesundheitlichen Umstände sprach rund die Hälfte aller Patienten auf die Monotherapie mit Loncastuximab tesirin an. Das sehr wichtige Behandlungsziel, die komplette Remission, erreichte jeder zweite dieser Therapieansprecher. Dabei zeigte sich das Ansprechen auf die Therapie im Schnitt bereits nach 1,3 Monaten und bei einer kompletten Remission nach 1,5 Monaten, was vor allem für die Behandlung der aggressiven, schnell fortschreitenden DLBCL von großer Bedeutung in der Praxis ist. So können Patient und Arzt frühzeitig den Erfolg der Therapie bewerten und gegebenenfalls Anpassungen vornehmen.

Hervorzuheben ist die nachhaltige Aufrechterhaltung des Therapieansprechens nach Absetzen der Behandlung. In diesem Fall waren das im Median 13,4 Monate. Das mediane Gesamtüberleben für die Studienpopulation betrug 9,5 Monate, was in der Art später Therapielinie einen wichtigen Therapiefortschritt darstellt. Langzeitdaten für Patienten, die eine komplette Remission erreichten, also ein tiefes Ansprechen hatten, zeigten sogar eine Zweijahres-Überlebensrate von 68 Prozent. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung sowie des Einschlusses von Patienten mit unterschiedlichen Hochrisikomerkmale stellt das markante Gesamtüberleben eine therapierelevante Verbesserung dar und ist von hoher Relevanz für die klinische Versorgung.

Gleichzeitig traten bei den unerwünschten Ereignissen hauptsächlich hämatologische Laboranomalien auf. Diese waren aber vorwiegend milder Ausprägung, und definierte Handlungsempfehlungen gibt es hierfür auch. So ist das Nebenwirkungsprofil von Loncastuximab tesirin gerade durch den wirksamen Einsatz als Monotherapie vergleichsweise nebenwirkungsarm, beherrschbar und verträglich. Loncastuximab tesirin steht einhergehend mit der hohen Wirksamkeit, der einfachen Verabreichung und dem guten Sicherheitsprofil einer sehr breiten Patientenpopulation zur Verfügung. Diese umfasst, wie in der Studie in einem realitätsnahen Patientenkollektiv gezeigt, sowohl Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, als auch solche, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen.

Zusammenfassend stellt Loncastuximab tesirin für die Versorgung einen erheblichen Fortschritt dar. Die Daten zum Gesamtüberleben und Ansprechen unterstreichen den Stellenwert im Anwendungsgebiet gerade unter Berücksichtigung der breiten

Patientenpopulation einschließlich der Hochrisikomerkmale. Loncastuximab tesirin hat das Potenzial, die Therapielandschaft in der DLBCL nachhaltig zu prägen und zu verbessern. Es existiert ein umfassendes Studienprogramm, das den Wirkstoff in weiteren Behandlungssituationen der DLBCL, auch in Kombination mit anderen innovativen Wirkstoffen weiter untersucht und Patienten zugänglich macht. Damit bedanke ich mich für die Möglichkeit, zu Beginn kurz unsere wichtigsten Punkte zu nennen. Wir stehen nun gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Hohmann, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme im Hinblick auf die zVT, dass aus Ihrer Sicht eine Aufteilung der Patientengruppen in Abhängigkeit von der Eignung für eine Hochdosistherapie nicht angemessen erscheint. Weiter sehen Sie die Einbeziehung einzelner Therapieoptionen, insbesondere einer Induktionstherapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie sehr kritisch. Vielleicht können Sie uns ein Stück weit erläutern, wie sich aus Ihrer Sicht der Therapiestandard beim rezidierten oder refraktären DLBCL sowie HGBL ab der dritten Behandlungslinie in praxi darstellt und welche Kriterien für Sie in der Behandlung und bei der Behandlungsentscheidung maßgeblich sind. – Als erstes habe ich Herrn Professor Lenz, danach Herrn Wörmann, der die Hand gehoben hat. Herr Professor Lenz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Die Einteilung in hochdosisfähig und nicht hochdosisfähig ist etwas, was man in der dritten Linie nicht mehr macht. Das ist nicht gängige Praxis. Man muss sagen, die Hochdosistherapie und die Einteilung in Hochdosisfähigkeit waren etwas, was man über Jahre in der zweiten Linie gemacht hat. Das ist aber durch den Einsatz von CAR-T-Zellen nur noch auf ein kleines Segment von Patienten mit Spätrezidiv reduziert. Beim Frührezidiv spielen die CARs die Rolle. In der Drittlinie gibt es keine Differenzierung mehr in hochdosisfähig oder nicht, weil man entweder eine Hochdosistherapie schon gemacht hat oder die Patienten nicht infrage kommen, oder man macht sie nicht mehr, weil man klar sagen muss, wenn jemand in der dritten Linie ist, handelt es sich in aller Regel um chemorefraktäre Erkrankungen, bei denen man neue Ansätze braucht und das Therapiekonzept einer Chemotherapie zu einer zielgerichteten Therapie ändern muss, wie es Loncastuximab tesirin macht, oder auch andere wie Polatuzumab, oder man gibt CAR-T-Zellen, wenn man sie in der Zweitlinie noch nicht gemacht hat. Das heißt, der Wert der Chemotherapie ist im Gegensatz zu noch vor ein paar Jahren sehr limitiert und die Einteilung in hochdosisfähig und nicht hochdosisfähig spielt in der gängigen Praxis, muss man sagen, keinerlei Rolle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Wörmann und anschließend Herr Professor Chapuy. Sie haben genickt, aber dass wir das noch protokollieren. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Meine Stellungnahme ist im Wesentlichen für das Protokoll, weil ich glaube, dass die meisten meiner Ausführungen auch von Ihnen aus dem Ausschuss kommen könnten. Es geht um die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Problem mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, dass Sie sich auf zugelassene Substanzen reduzieren mussten. Das hat dazu geführt, dass in zwei Punkten das MINE-Protokoll aufgeführt wurde. Das wird nicht in dieser Art durchgeführt. Es gibt eine Publikation über zehn Jahre mit dem MINE-Protokoll, aber auch dort ist es in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie gegeben worden. Das heißt, der Standard in der Versorgung ist der Einsatz einer platinhaltigen Chemotherapie auch als Induktionstherapie, und MINE ist out.

Kleines Aperçu nebenher: Wenn man einmal eine der großen Datenbanken für Publikationen zu MINE durchschauen würde, dann kann man in der Tat MINE finden. Das ist aber ein Kollege aus der Pathologie in Tokio, der Mine heißt und deshalb dort aufgeführt wird. Das ist kein Ersatz für eine Therapie. Entschuldigung, das ist jetzt eine kleine Boshaftigkeit, erklärt aber auch, warum das im IQWiG-Bericht nicht einmal thematisiert wurde. Das hat uns etwas überrascht. Also ganz konkret und auch fürs Protokoll: Genau wie in der letzten Anhörung

diskutiert, wie wir es bei auch anderen Tumoren haben, zum Beispiel beim Endometrium- oder Zervixkarzinom: Der Standard der Versorgung hier sind platinhaltige Chemotherapien, und die müssen wahrgenommen werden. Sonst sind Sie weitestgehend an der Versorgung vorbei.

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

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Ich glaube, Georg Lenz und Herr Wörmann haben es zusammengefasst. Ich stimme dem, was Georg Lenz gesagt hat, maximal zu. Die Hochdosisfähigkeit als Begriff – das war Ihre Frage – gibt es in der Drittlinie eigentlich nicht mehr. Es spielt nur für ein ausgewähltes Kollektiv eine Rolle, und das sind im Prinzip in der Zweitlinie die Spätrezidive. Ich glaube, das Wichtige, das man für die Patientinnen und Patienten mitnehmen muss, ist, dass der Wechsel des Therapieregimes wichtig ist, dass man von der Chemotherapie nicht noch mehr Chemotherapie gibt. Das ist der große Wandel, der sich durchspielt, dass man auf andere Therapiemodalitäten wechselt und das sind ADCs, also Antikörper-Wirkstoffkonjugate wie Loncastuximab oder andere immunologisch basierte Therapien.

Jetzt kann man noch ins Kleinklein gehen. Einige der Vergleichstherapien wie EPOCH ohne R ist eigentlich eine Erstlinientherapie. Ich will jetzt nicht böswillig sein, aber es ist ein Kunstfehler, das jemandem in der Drittlinie zu geben und keine vergleichsbildende Therapiefähigkeit. Also, das geht nicht. Es gibt es eine Reihe an Regimen, die da nicht hingehören. Herr Wörmann hat das eine genannt. Das EPOCH ist ein Erstlinientherapie-Regime, was man bei manchen Subgruppen aggressiver Lymphome verwendet, immer in Kombination mit einem Rituximab, aber nicht als alleinige Chemotherapie in der Drittlinie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Chapuy. – Fragen? Bänke? PatV? IQWiG? Wer möchte? – Frau Ludwig, GKV-SV.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich hätte zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben den Stellenwert von Loncastuximab auch als Monotherapie sehr betont. Wir haben uns gefragt, ob von Ihrer Seite noch irgendwelche vergleichenden Studien geplant sind. Wir haben hier nur eine einarmige Studie vorliegen. Ich konnte eine ganze Reihe Studien von Loncastuximab finden, die in verschiedensten Kombinationen laufen, aber als Monotherapie vergleichend konnte ich nichts finden. Da ist die Frage: Kommt da noch etwas, oder sehen Sie den Stellenwert von Loncastuximab eher in einer Kombination?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Flach, bitte.

**Herr Dr. Flach (Swedish Orphan Biovitrum):** In der Tat ist es so, dass das weitere Studienprogramm tatsächlich Kombinationsstudien sind. In der Monotherapie wird es nichts Vergleichendes geben. Die LOTIS 5 ist im Prinzip eine Kombination mit Rituximab und verglichen gegen GemOx. Ansonsten wird es wie zum Beispiel die LOTIS 7-Studie auch Studien geben, die diesen ADC mit anderen ADCs oder anderen bispezifischen Antikörper kombinieren werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine weitere Frage?

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. Die Frage ist beantwortet. Ich hätte noch zwei Fragen an die klinischen Stellungnehmer. Dann mache ich direkt weiter. Einmal würde mich der Stellenwert von Ihrer Seite von Loncastuximab im Vergleich zu den CAR-T-Zellen interessieren, die in der Linie und im Vergleich zu den neueren Therapien Tafasitamab oder Polatuzumab zugelassen sind. Im EPAR wird schon etwas zum Stellenwert als Bridging-Therapie vor CAR-T-Zellen oder gegebenenfalls vor einer Stammzelltransplantation geschrieben. Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte? – Herr Professor Lenz, danach Herr Professor Chapuy.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Das sind Vergleichstherapien, die aus meiner Sicht in der dritten Therapielinie höchst relevant sind. Wenn man mit den CARs beginnt, ist das eine Standardbehandlung für alle Patientinnen und Patienten, die man als CAR-fähig erachtet und die CARs nicht in der zweiten Linie im Falle eines Frührezidivs, für die sie auch zugelassen sind, erhalten haben. Da würde ich klar sagen, wahrscheinlich würden die meisten Kliniker die CAR-T-Zell-Therapie einer Therapie mit Loncastuximab vorziehen, weil sie den klaren kurativen Charakter schon durch ein jahrelanges Follow-up gezeigt haben. Wenn man dringend zu einer CAR-T-Zell-Therapie ein Bridging bräuchte, ist das eine Möglichkeit, vielleicht nicht die präferierte, weil man zweimal CD19 adressiert, also das gleiche Target hat. Aber das ist prinzipiell eine Möglichkeit.

Gute Kompetitoren sind aus meiner Sicht Polatuzumab, Bendamustin, Rituximab, was ab der zweiten und dritten Therapielinie zugelassen ist. Man muss schauen, wie der Einsatz von Polatuzumab in der Erstlinie den Einsatz in der dritten Linie beeinflusst, weil man mit Pola-R-CHP jetzt die Möglichkeit hat, es in der Erstlinie einzusetzen. Wenn man jemanden hat, der auf Pola in der Erstlinie nicht anspricht, wird man es auch nicht in der dritten Linie einsetzen. Der letzte, auch gute Vergleich ist Tafa/Len. Beim Tafa/Len gibt es allerdings sehr viele Daten aus der Real-World-Evidenz. Es gibt auch nur eine kleine Zulassungsstudie, die L-MIND-Studie. Da ist es aus meiner Sicht so, dass man Tafa/Len frühzeitig einsetzen muss, also frühes Rezidiv, erste Rezidivlinie bei Patientinnen und Patienten, die in einer langsamen Biologie eher ein Spätrezidiv haben. Da würden wir anhand der Daten wahrscheinlich das Loncastuximab vorziehen in der dritten Therapielinie vor dem Tafa/Len, weil man weiß, dass das, wie gesagt, in den späteren Therapielinien nicht sehr gut funktioniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Chapuy, bitte.

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Herr Professor Lenz hat das schon sehr umfänglich beschrieben, deshalb fällt mir jetzt nichts Neues ein. Ich glaube, der entscheidende Punkt ist, dass es komplexer wird – das haben Sie, glaube ich, schon mitbekommen – und dass man sich immer die Therapielinien anschauen muss. Die für den Kliniker wichtige Fragestellung ist: Hier handelt sich um ein kuratives Therapiekonzept, wie zum Beispiel die CAR-T-Zellen. Die würde man immer einem nichtkurativen Therapiekonzept vorziehen. Das hat Herr Lenz gerade ausgeführt. Die anderen Aspekte sind genauso, wie er es gesagt hat. Ich würde nicht noch einmal alle wiederholen, sondern für das Protokoll sagen, dass das aus zwei unterschiedlichen Kliniken und Denkweisen vielleicht einfach bestätigend so hier dargestellt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ludwig?

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, und dann Frau Göppel, GKV-SV. Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! Aus den Ausführungen schließe ich, dass Sie Loncastuximab nicht als kurativ einschätzen. Ist das richtig? Das ist eine Frage an die Kliniker.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Als nicht was einsetzen? Ich habe es nicht verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Als nicht kurativ.

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Das kurative Potenzial ist, glaube ich, so, wie es Herr Lenz ausgeführt hat. Man braucht dafür im DLBCL einen gewissen längerfristigen Beobachtungshorizont, und den hat man für manche Therapien wie die CAR-T-Zellentherapien schon. Mit mehreren Jahren kann man sagen, okay, da gibt es Patienten, die ein Plateau erreichen, und das kann man sicher sagen. Beim Loncastuximab gibt es tatsächlich einige Patienten, wo das noch so ist. Aber wir haben jetzt, glaube ich, noch keine berauschenden Nachbeobachtungszeiten. Deshalb tut man sich da sehr schwer, zu sagen, man hat einen kurativen Aspekt wie bei den CAR-T-Zellen, wo man lange

Nachbeobachtungszeiten hat, um zu sagen, das ist eine vergleichbare Therapie. Man würde immer das nehmen, wo man solidere Daten hat, und die hat man bei Loncastuximab im Hinblick auf Kuration noch nicht.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Wenn ich ergänzen darf: Es ist zu 100 Prozent richtig, was Herr Chapuy sagt. Man würde vom Verlauf der progressionsfreien Kurve annehmen, dass der Anteil an Patienten, die man tatsächlich allein durch Loncastuximab kurativ behandelt, wahrscheinlich eher geringer ist als bei den CAR-T-Zellen. Aber wie Herr Chapuy gesagt hat, man kann das noch nicht evaluieren. Aber man muss sagen, Loncastuximab bietet gerade für jüngere Patienten eine Möglichkeit, nach CAR-Versagen zum Beispiel in eine allogene Transplantation zu kommen. Durch eine solche Behandlung ergibt sich wieder ein kurativer Ansatz. Auch das muss man aus meiner Sicht bei der Evaluation beachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp, eine Nachfrage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Danke. Die Frage ist beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Göppel.

**Frau Göppel:** In der DGHO-Stellungnahme wurde die Notwendigkeit aufgezeigt, dass man randomisierte Studien prospektiv im Anwendungsgebiet führen müsste. Da stellt sich uns die Frage: Ist den Klinikern ein Register bekannt, in dem man die registerbasierten RCT durchführen könnte?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich beginne mit dem ersten Teil der Frage. Ganz grundsätzlich halten wir es für sinnvoll oder für unabdingbar, randomisierte Studien zu machen. Sie haben das sehr beeindruckend bei der Einführung der CAR-T-Zellen gesehen; getestet gegen autologe Stammzelltransplantation. Der wirkliche Wert der CAR-T-Zellen ist erst in diesen großen randomisierten Studien herausgekommen – etwas unterschiedlichere Ergebnisse, als wir vielleicht für die verschiedenen Produkte erwarteten. Deshalb haben wir noch einmal so deutlich geschrieben, wegen der Vielzahl der möglichen Optionen, der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, aber auch der Heterogenität des Patientenkollektivs, glauben wir, dass der wirkliche Stellenwert erst in randomisierten Studien festgelegt werden kann. Mir persönlich ist kein spezifisches Register bekannt, aber die Kollegen können gleich dazu antworten. Ich glaube, dass das kein kompletter Ersatz für randomisierte Studien wäre. Es ist deutlich gezeigt worden, dass es geht, diese randomisierten Studien durchzuführen, auch wenn es eine seltenere Erkrankung ist in dieser Situation, und der Standard sollte aufrechterhalten werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Lenz.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Noch einmal zur Frage zum Register – zwei Antworten dazu: Im Bereich der GLA wird momentan ein großes Lymphomregister begonnen. Da wird mit den aggressiven Lymphomen begonnen. In diesem Jahr sollen dort noch mehrere Hundert Patientinnen und Patienten eingetragen werden. Darin werden auch Patienten enthalten sein, die mit Loncastuximab behandelt sind.

Die zweite, noch spezifischere Antwort: Innerhalb der GLA ist geplant, dass wir eine Real-World-Analyse für Patientinnen und Patienten durchführen, die Loncastuximab erhalten haben. Bis diese Analyse beginnt, glaube ich, brauchen wir noch ein paar Monate. Aber ich würde sagen, innerhalb des nächsten Jahres haben wir die Auswertung. Insofern kann man dann, glaube ich, eine Einschätzung der Real-World-Wirksamkeit und Verträglichkeit machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Göppel, Nachfrage oder Frage beantwortet?

**Frau Göppel:** Die Frage ist beantwortet. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, bitte. – Herr Broicher von der KBV, dann noch einmal Frau Holtkamp von der PatV. – Herr Broicher.

**Herr Broicher:** Guten Morgen! Ich hätte noch eine Frage zur zVT, und zwar gibt es hier weitere Behandlungsoptionen, die Sie kritisch sehen? Ich glaube, wir haben hier noch das Mono Pixantron, und ich glaube, CEOP wurde bislang noch nicht adressiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann in bewährter Art und Weise.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange mit dem ersten an: Pixantron wird so gut wie nicht mehr empfohlen. Es hat auch keinen Hauch von kurativer Intention. Es ist durchaus möglich, einzelne Patienten mit symptomatischem spätem Rezidiv oder wiederholtem Rezidiv damit zu behandeln, um Symptomlinderung zu machen. Aber es wird so gut wie nicht mehr eingesetzt. Deshalb taucht das nur noch als Nebengedanke in den Empfehlungen auf. – Das wäre es zum Pixantron. Die Patienten, die Sie, glaube ich, gerade genannt hatten, wenn ich es richtig verstehe – Da ist auch Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Etoposid drin. Dann wären es dieselben Substanzen, die in anderen Kombinationen wie CHOEP oder R-CHOEP schon drin wären, nur in anderer Reihenfolge und mit COPE besser aussprechbar. Das ist mein Verständnis. Ich hoffe, dass ich damit Recht habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Chapuy.

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Ich habe zum Beispiel Pixantron noch nie gegeben, und in der Klinik, in der ich war – und ich war in mehreren Kliniken – wurde das noch nie gegeben. Das entspricht im Wesentlichen dem, was Herr Wörmann gesagt hat, und dem klinisch nicht apparenten Zusatznutzen und den anderen Chemotherapien. Ich hatte eher das Gefühl, da wurde einmal alles aufgelistet, was es so gab. Natürlich macht es einen Unterschied, ob eine Chemotherapie in der Erst-, Zweit- oder Drittlinie gegeben wird. Die Therapien, die eigentlich für die Erstlinien design sind, werden nur in der Erstlinie gegeben, egal, wie sie heißen. Es erscheint dann nicht sinnvoll, das in der Drittlinie zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Broicher, ist Ihre Frage beantwortet?

**Herr Broicher:** Ja, aber ich hätte noch eine.

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

**Herr Broicher:** Für welche Patienten kommt Best Supportive Care oder die Bestrahlung infrage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Chapuy.

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Best Supportive Care: Sie müssen schauen, es ist ein heterogenes Kollektiv von Patienten, die Sie in der Drittlinie haben. Das können ganz junge Patienten sein, die 27 Jahre alt sind, mitten im Leben stehen und bei denen man sich vielleicht doch eher für eine Dritt-, Viert-, Fünftlinie entscheidet und die nicht Best Supportive Care machen wollen. Oder es ist jemand, der 86 Jahre alt, eher alleine ist und keine Familie hat. Man muss immer im individuellen Fall anhand der sozialen und der Möglichkeiten der Restsubstanz entscheiden, was so ein Körper noch hergibt. Es wird nicht einfacher, je später man jemanden in der Linie therapiert. Das ist sicherlich eine Therapieoption, die man immer evaluiert. Ist das sinnvoll? Wir wollen keine Patienten tottherapieren, sondern die Frage ist, ob das Ziel darstellbar ist.

Die Strahlentherapie ist für mich ausschließlich eine Therapieoption, wenn man zum Beispiel Bridging zur CAR-T-Zelltherapie macht und man eine solide, singuläre Raumforderung oder eine einzelne, in ein Strahlenfeld passbare Läsion hat. Oder es gibt in der Drittlinie im Rahmen von Best Supportive Care eine Stelle, die schmerzt, oder es gibt ein drohendes Einwachsen von Lymphomen in das Rückenmark und es droht ein Querschnitt. Dann kann man als Akutintervention eine Strahlentherapie machen. Aber als eine kurative oder auch palliative Intention für eine systemische Therapie ist es limitiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Chapuy. – Herr Professor Lenz, dann Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Dem ist eigentlich nicht mehr viel hinzuzufügen, das ist alles völlig richtig. Vielleicht zur Strahlentherapie: Wir in Deutschland haben eine Tradition in Strahlentherapie beim aggressiven Lymphom. In vielen anderen Ländern wird nicht bestrahlt, muss man sagen. Eine Indikation – das passt noch zu Ihrer Frage – ist in gewisser Weise Best Supportive Care. Wenn man in einer hochpalliativen Situation eine schmerzhafter Stelle hat, die man durch Schmerzmittel nicht in den Griff bekommt, kann man über eine Bestrahlung nachdenken. Aber sonst ist das Indikationsgebiet wirklich sehr gering.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zum Grundsätzlichen, auch in Ergänzung einer Diskussion, die wir bei der letzten Anhörung mit Herrn Ermisch hatten: Ich glaube, Ihre Frage geht um ausschließlich Supportive Care. Alle diese Patienten bekommen Best Supportive Care. Alle Patienten bekommen vernünftige Schmerztherapie. Alle Patienten bekommen Ernährungsunterstützung, wenn das notwendig ist. Alle Patienten bekommen symptomlindernde Therapien. Deshalb würde ich die Frage bitte noch präzisieren. Best Supportive Care bekommen nicht viele Patienten. Das sind die sehr alten Patienten, wo wir keinen Anspruch haben. Aber Best Supportive Care bekommen alle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet?

**Herr Broicher:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Holtkamp, PatV.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich möchte noch einmal auf das Nebenwirkungsspektrum zurückkommen. Das ist nicht ohne, eine relativ hohe Rate an Therapieabbrüchen. Wie erklären Sie sich das, und wie realistisch sind die angedachten Kombinationstherapien?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Lenz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Wir haben mittlerweile vier Patienten mit Loncastuximab in meiner Klinik behandelt. Dort war das Thema Verträglichkeit eigentlich gar kein Thema, muss man sagen. Die Patienten haben das alle gut vertragen. Hinsichtlich der Studien: Natürlich handelt es sich um ein stark vorbehandeltes Kollektiv. Da kommt es üblicherweise zu Therapieabbrüchen. Aber Toxizität ist aus meiner Sicht in dem Rahmen mit den vorbehandelten Patienten, mit dem Nebenwirkungsprofil, das wir sehen, händelbar und akzeptabel. Zu den Kombinationstherapien sehe ich das so, dass man in Studien testen muss, inwieweit Loncastuximab gut kombinierbar ist. Mir erscheint das aber vom Toxizitätsprofil her sehr gut möglich. Das würde ich zumindest von dem, was ich sehe, erwarten. Aber natürlich muss man das in prospektiven klinischen Studien untersuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Chapuy hat die Hand gehoben. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Das ist genau richtig. Aber ich meine, der entscheidende Punkt ist immer, womit ich die Toxizität vergleiche. Klar, keine Therapie hat weniger Toxizität. Aber wenn ich das mit einer Chemotherapie gebe, ist die Idee dieser Antikörperwirkstoffkonjugate immer gewesen, dass die Chemotherapie nicht einfach im gesamten Körper die Kollateralschäden macht, sondern zielgerichtet in die entsprechende Zelle geht. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt des Nebenwirkungsprofils. Wir haben bisher auch nur eine Handvoll Patienten behandelt, und bisher war das kein großes Problem. Man schaut sich die Patienten an, denen man das anbietet, und das ist in der Studie auch so. Aber der entscheidende Punkt ist, glaube ich, dass ich das Nebenwirkungsprofil für nicht besonders

auffällig halte – verglichen mit anderen Chemotherapien oder Substanzen, die man in der dritten Linie geben würde.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben diese Zahl in unsere Stellungnahme aufgenommen, dass in der aktuellen und abschließenden Publikation die Therapieabbruchrate bei 24,8 Prozent lag. Das wäre jeder vierte Patient. Ich glaube, da trifft genau das zu, was die beiden Kollegen eben sagten. Es sind viele Patienten, die sehr fortgeschritten sind, und in dieser Abbruchrate ist das Patient Withdrawal. Es stehen alle drin, die nicht die vorgesehene Anzahl von Zyklen bekommen haben. Wenn man ins Detail geht, fällt auf, dass ein Teil der schweren Nebenwirkungen Grad 3 unter anderem Gamma-GT-Erhöhungen oder Hypophosphatämie sind. Das sind keine kritischen Nebenwirkungen, sondern wesentlich Laborphänomene, die beachtet werden müssen, aber an sich keine hohe klinische Toxizität bedeuten. Deshalb würden wir das hier differenzieren.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank, sie ist beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Berenstein, bitte.

**Frau Berenstein:** Könnten Sie abschließend vielleicht kurz noch etwas zur Verhältnismäßigkeit der Transplantation zu den CAR-T-Zellen in dieser Therapielinie sagen, damit wir alle Optionen einmal besprochen haben? Die Frage geht an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Chapuy.

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Ich bin mir nicht sicher, ob wir es vielleicht schon beantwortet haben. Ich sage es einfach noch einmal: Zur Verhältnismäßigkeit in der dritten Linie, wie Herr Lenz es vorhin ausgeführt hat: Man würde in erster Linie, wenn man einen Patienten in der Drittlinie hat, der vorher noch keine CAR-T-Zellen gesehen hat, zunächst CAR-T-Zellen geben, weil wir denken, dass aufgrund der Langzeitbeobachtungsdaten die CAR-T-Zellen das höchste kurative Potenzial haben. Jeder Patient, der die Einschlusskriterien erfüllt, sollte in Deutschland mit einem rezidierten Lymphom einer CAR-T-Zell-Therapie zugeführt werden.

Wenn man das einmal herausnimmt, stellt sich die Frage einer autologen Hochdosistherapie, die Sie, glaube ich, gefragt haben, in der dritten Linie nicht, weil es durch die Veränderung des Therapiealgorithmus mittlerweile so ist, dass ausschließlich Patienten, die ein Spätrezidiv in der Zweitlinie haben, eine Hochdosistherapie bekommen, vorher eine nicht kreuzresistente platinhaltige Chemotherapie und dann Hochdosistherapie. Das würde man aber in der Drittlinie nicht machen. Herr Lenz hat ausgeführt, dass Patienten, die so weit gekommen sind, in der Regel schon mindestens eine bis zwei Chemotherapien hatten. Sie sind dann chemotherapierefraktär. Man würde das Wirkprinzip hin zu einer immunologisch basierten oder Wirkstoffantikörperkonjugat-Lösung wechseln wollen. Ich bin mir nicht sicher, ob ich das deutlich genug gesagt habe. Die Hochdosistherapie in der Drittlinie spielt eigentlich keine Rolle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Okay? Weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen oder auf die wichtigsten Punkte hinzuweisen. Herr Hohmann, machen Sie das wieder?

**Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrum):** Genau, das würde ich machen. – Vielen Dank für die Fragen, die Diskussion und die Beteiligung der Kliniker, die, glaube ich, an dieser Stelle sehr wichtig ist. Ich glaube, die Diskussion hat uns klar gezeigt, dass trotz der stetig zunehmenden Anzahl an verfügbaren Therapieoptionen für diese vulnerable Patientenpopulation mit schlechter Prognose nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen innovativen Therapieoptionen besteht. Loncastuximab tesirin stellt eine neue und

innovative Therapie dar, die genau diesen ungedeckten therapeutischen Bedarf in der DLBCL decken kann. Die Monotherapie mit Loncastuximab zeichnet sich durch eine hohe Ansprechrate aus, insbesondere bei Patienten mit Hochrisikomerkmale, durch die kurze Zeit bis zum Ansprechen sowie ein tiefes und nachhaltiges Ansprechen, das bis zu einem medianen Gesamtüberleben von 9,5 Monaten führt. Hierdurch hat Loncastuximab das Potenzial, die Therapielandschaft in der DLBCL nachhaltig zu prägen, insbesondere in der hinteren Therapielinie aktuell, sowohl bei Patienten, die für eine kurative Therapie geeignet sind, als auch bei solchen Patienten, die dafür nicht infrage kommen, und damit bedanken wir uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Hohmann, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker, an Herrn Lenz, Herrn Chapuy, Herrn Wörmann, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen in sieben Minuten mit Luspatercept weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:38 Uhr