



Mündliche Anhörung

gemäß 5§ 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Oktober 2023
von 10:04 Uhr bis 11:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Böhm

Frau Pedretti

Frau Land

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

Herr Prof. Dr. Lenz

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Dreger

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

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Ellinghausen

Herr Martin

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Dr. Hettinger

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

Herr Poker

Frau Helf

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

Herr Dr. Finzsch

Frau Dr. Prasad

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

Herr Dr. Flach

Frau Dr. Thomsen

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

Frau Ungewiss

Frau Stiefel

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Entschuldigung, wir haben kleinere technische Probleme, aber es müsste jetzt funktionieren. Wir haben Montag, Anhörungstag, § 35 a. Wir sprechen jetzt über Lisocabtagen maraleucel, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, wir haben eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der German Lymphoma Alliance, von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Swedish Orphan Biovitrum GmbH, Roche Pharma AG, Ipsen Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Dr. Möhlenbrink, Frau Böhm, Frau Pedretti und Frau Land, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Lenz, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Herr Professor Dr. Dreger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Chapuy und Herr Professor Dr. Wörmann, für Roche Pharma Frau Dr. Ellinghausen – Fragezeichen – und Herr Martin, für AbbVie Deutschland Frau Dr. Steinbach-Büchert und Herr Dr. Hettinger, für Galapagos Biopharma Germany Herr Poker und Frau Helf, für Gilead Sciences Herr Dr. Finzsch – ich sehe Herrn Killig, Fragezeichen/Ausrufezeichen – und Frau Dr. Prasad, für Swedish Orphan Biovitrum Herr Dr. Flach und Frau Dr. Thomsen, für Ipsen Pharma Frau Ungewiss – sie ist nicht da – und Frau Stiefel 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 zunächst die Möglichkeit, einzuführen, danach gehen wir in die Frage- und-Antwort-Runde. Wer macht das für BMS? – Frau Land, bitte.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, auf die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel, kurz Liso-Cel, auch bekannt unter dem Handelsnamen Breyanzi, eingehen zu dürfen. Liso-Cel ist eine CAR-T-Zelltherapie, die seit April dieses Jahres zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom DLBCL, hochmalignem B-Zell-Lymphom HGBCL, primärmediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom PMBCL und folliculärem Lymphom Grad 3B, FL3B, die innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, zugelassen ist.

Zu Beginn möchte ich unser Team vorstellen: Frau Pedretti ist für alle Fragen rund um das Dossier verantwortlich. Frau Böhm wird Fragen zur Statistik und Methodik beantworten. Frau Dr. Möhlenbrink beantwortet Fragen zu medizinischen Aspekten. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb interimistisch den Bereich Market Access Hämatologie. Bevor ich weitermache, möchte ich erwähnen, dass auch wir technische Probleme haben. Frau Böhm und ich haben aus unerklärlichen Gründen keinen Chat in unserer Version, aber wir werden es irgendwie hinbekommen, dass wir uns trotzdem zu Wort melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schreien Sie einfach oder heben Sie die Hand. Irgendwie schaffen wir das schon.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich denke auch. – Einleitend möchte ich etwas zur Behandlungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sagen. Anschließend gehe ich auf

die im Dossier dargestellte Evidenz ein. Es handelt sich bei diesen Lymphom-Entitäten um schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen, die aggressiv verlaufen und ohne Behandlung in aller Regel schnell zum Tod führen. Prinzipiell ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aber eine Heilung möglich. Das Therapieziel ist dementsprechend klar die Kuration. Vor der Zulassung von CAR-T-Zelltherapien war die einzige verfügbare Therapieoption mit kurativem Potenzial die Stammzelltransplantation. Dieses Therapieregime führt allerdings lediglich bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu einer Heilung der Erkrankung. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, sowohl diejenigen, die mit kurativer Absicht behandelt wurden, als auch diejenigen, denen lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung standen, benötigt meist sehr bald eine Drittlinientherapie. Entsprechend hoch war der therapeutische Bedarf für diese Patientinnen und Patienten.

Die Einführung der CAR-T-Zelltherapie, eine Therapie mit kurativem Potenzial, bietet nun einer breiten Patientenpopulation, also auch denjenigen Patientinnen und Patienten, die zuvor keine oder nur eine geringe Chance auf Heilung ihrer Erkrankung hatten, eine substanzielle Heilungschance. So hat die DGHO im Rahmen der veröffentlichten Stellungnahme zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der zVT, dargelegt, dass CAR-T-Zelltherapien der klare Standard im gesamten vorliegenden Anwendungsgebiet sind. Alle anderen Therapien kommen erst infrage, wenn eine Therapie mit CAR-T-Zellen nicht möglich ist. Aus diesem Grund stellt Axicabtagen-Ciloleucel, kurz Axi-Cel, als einzige weitere CAR-T-Zelltherapie im Anwendungsgebiet die adäquate zVT für Liso-Cel dar. Daher haben wir im Dossier den Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axi-Cel anhand eines indirekten Vergleichs auf Basis der jeweiligen pivotalen, randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt.

Der Vergleich zeigt für Liso-Cel gegenüber Axi-Cel bei einer vergleichbaren Wirksamkeit eine deutlich bessere Verträglichkeit, in den für CAR-T-Zelltherapien charakteristischen unerwünschten Ereignissen Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologische Toxizität. Das Risiko für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms konnte mit Liso-Cel im Vergleich zu Axi-Cel um 91 Prozent, das Risiko für eine schwere neurologische Toxizität um 96 Prozent reduziert werden. Zusätzlich liefert die pivotale, randomisierte, kontrollierte Studie TRANSFORM einen Nachweis für die klare Überlegenheit von Liso-Cel gegenüber dem ehemaligen Therapiestandard, im Weiteren als Stammzelltransplantation bezeichnet.

Wie eingangs gesagt ist der Therapieanspruch im vorliegenden Anwendungsgebiet klar die Kuration. Der primäre Endpunkt der Studie, das ereignisfreie Überleben, bildet das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ab und ist daher eindeutig patientenrelevant. Dieser Endpunkt ist verzerrungsfrei messbar und erlaubte eine Quantifizierung des Zusatznutzens. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigten sich in allen Operationalisierungen statistisch signifikante, erhebliche Vorteile von Liso-Cel in der gesamten Patientenpopulation. Wir sprechen hier von einer konsistenten Reduktion des Risikos, dass der kurative Therapieansatz scheitert, von über 60 Prozent. Somit hat Liso-Cel einen deutlichen Vorteil gegenüber der Stammzelltransplantation in der Wirksamkeit.

Zusammenfassend möchte ich noch einmal betonen, dass CAR-T-Zellen den klaren aktuellen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet von Liso-Cel darstellen. Palliative Therapieoptionen stellen definitiv keine Alternative für die Patientinnen und Patienten dar, die mit Liso-Cel behandelt werden können. Auch die Stammzelltransplantation ist seit Zulassung der CAR-T-Zelltherapie keine adäquate Alternative mehr. Demnach ist die zVT für Liso-Cel die andere CAR-T-Zelltherapie im Anwendungsgebiet, nämlich Axi-Cel.

In dem vorgelegten indirekten Vergleich zeigte sich eine deutlich bessere Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Axi-Cel bei gleicher Wirksamkeit. Wir sehen hier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Liso-Cel. Zusätzlich zeigte sich in der gesamten Patientenpopulation der Studie TRANSFORM in allen durchgeführten Analysen ein erheblicher Vorteil von Liso-Cel gegenüber der Stammzelltransplantation für den Endpunkt Scheitern des

kurativen Therapieansatzes. Aus unserer Sicht liegt damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der Stammzelltransplantation vor. Liso-Cel ist damit eine hochwirksame, im Vergleich zu anderen CAR-T-Zellen gut verträgliche Therapie mit kurativem Potenzial, die von hoher Relevanz für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist. – Damit freue ich mich nun auf die Diskussion mit Ihnen. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Einführung. – Ich will sofort bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anknüpfen. Die Kliniker haben in ihren schriftlichen Stellungnahmen massiv darauf hingewiesen, dass die vom G-BA unter Berücksichtigung dieses Solistenurteils vom 22. Februar 2023 festgelegte zVT aus medizinischen und pharmakologischen Gründen ungeeignet sei und den Versorgungskontext nicht mehr widerspiegele. Das haben Sie auch adressiert. Deshalb meine Frage an die Fachgesellschaften: Können Sie bitte genauer darauf eingehen, welche Behandlungsoptionen im deutschen Versorgungskontext für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten den Therapiestandard darstellen? Wir haben bereits mehrfach, auch bei vergangenen Anhörungen, darüber diskutiert.

Zweiter Teil, der mich auch bezogen auf die Kliniker interessieren würde: Das IQWiG sieht infolge eines Subgruppeneffekts beim Endpunkt Gesamtüberleben eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Erwachsene mit Alter unter oder über 65 Jahre, wobei sich ausschließlich für Erwachsene mit einem Alter von unter 65 Jahren ein statistisch signifikanter Vorteil für Liso-Cel gezeigt hat. Sie weisen in ihrer Stellungnahme auf eine geringe Aussagekraft des vorliegenden Subgruppeneffekts hin. Deshalb die Frage: Welche Bedeutung haben die hier adressierten Unterschiede bislang in der klinischen Praxis im vorliegenden Anwendungsgebiet? Gibt es die oder gibt es die nicht? – Das wäre eine Frage an die Kliniker. Ich sehe, Herr Professor Dreger hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Die beiden Punkte, die Sie angesprochen haben, haben wir ausführlich in der schriftlichen Stellungnahme adressiert. In der Tat ist es so, dass das als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Regime keinem von uns bekannt war, ehrlich gesagt, bei längerer Recherche. Ich persönlich habe im IQWiG-Gutachten auch keine Referenz dazu gefunden. Wir haben in den Neunzigerjahren etwas ausgegraben, das offenbar im MD Anderson entwickelt und dann mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. Das ist nicht gerade der Standard, der bekannt ist. Der wiederum ist das, was in der Studie verwendet wurde, nämlich platinhaltige Chemoimmuntherapie in diesen verschiedenen Spielformen, die da verwendet wurden. Das ist das, was seit den Neunzigerjahren, spätestens seit der PARMA-Studie eingeführt ist, dann später durch Rituximab ergänzt wurde, als das verfügbar wurde und sich als nützlich erwiesen hatte. Das ist das, was wir verwenden und was auch in den anderen Studien zur autologen Stammzelltransplantation immer der Standard war. Insofern kann das eigentlich nur der Standard bei den Patienten sein, die für eine Transplantation in Frage kommen, was übrigens immer etwas schwierig zu definieren ist. Das war dieser Punkt.

Der andere Punkt mit der Altersstratifizierung – das haben wir auch geschrieben – ist, glaube ich, nicht statthaft, weil die Studie weder gepowert noch stratifiziert war, um in verschiedenen Altersgruppen Effekte zu differenzieren. Man sieht es auch daran, dass diese Altersgruppen hinsichtlich der vergleichenden Arme nicht balanciert sind. Wenn man nach dem Alter schaut, fällt auf, dass das Overall Survival im Standardarm ausgesprochen hoch ist, was darauf hindeuten könnte, dass die Folgetherapie, nämlich das Crossover, vielleicht auch eine große Rolle spielte. Dann sollte man eher das Scheitern des kurativen Therapieansatzes zur Messlatte nehmen, was der primäre Endpunkt war und was, wie eben richtig ausgeführt wurde – das haben wir immer gesagt – ein doch sehr relevanter Endpunkt ist, weil er letztlich die Prognose direkter anzeigt, als es das Overall Survival vermag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Lenz, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Vielleicht als Ergänzung: Im Rahmen der TRANSFORM-Studie war, wie es von Herrn Dreger dargestellt wurde, die autologe Transplantation die Vergleichstherapie. Man hat in den verschiedenen Endpunkten jeweils einen Vorteil für Liso-Cel gesehen. Wenn wir über die klinische Standardtherapie sprechen, ist die Vergleichstherapie nur eine CAR-T-Zelltherapie. Man bietet quasi allen Patienten, die früh rezidivieren oder nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen, eine CAR-T-Zelltherapie an, und die ist kurativ. Dadurch unterscheidet sie sich in aller Regel von einer alleinigen Chemotherapie oder auch neueren Dingen wie Polatuzumab, Bendamustin, Rituximab, weil man einen klar kurativen Ansatz hat. Das ist aus meiner Sicht ein fundamentaler Unterschied. Insofern ist die Vergleichstherapie hier ganz klar die CAR-T-Zelltherapie. Man hat im Rezidiv bei den meisten Patienten noch einen kurativen Ansatz. Das ist aus meiner Sicht die zentrale Unterscheidung zu dem, was als Vergleichstherapie im Dossier angegeben wurde. Insofern aus meiner Sicht klar noch einmal der Punkt: Stand heute ist die Vergleichstherapie die CAR-T-Zelltherapie. Das kann ich als Autor der S3-Leitlinie und als Erstautor der Onkopedia-Leitlinie sagen. Das wird sich in naher Zukunft in der Leitlinie widerspiegeln. Manchmal sind die Prozesse so schnell, dass man die Leitlinie nicht so schnell aktualisieren kann.

Zweite Frage zum Alter: Das ist aus meiner Sicht völlig arbiträr. Die 65 Jahre hat man früher einmal als Transplantations-Cut-Off genommen. Das ist aber bei den CAR-T-Zellen komplett anders. Es gibt viele Analysen einerseits aus Studiendaten in der ZUMA-7-Studie zum Beispiel oder auch aus Real-World-Daten, dass das Alter kein Kriterium ist, wie gut eine CAR-T-Zelltherapie funktioniert. Insofern würde ich auch diese Analyse infrage stellen. Natürlich werden irgendwann Patientenzahlen zu klein, als dass man signifikant einen Unterschied feststellen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt Herr Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert und Frau Müller. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich ergänze nur die Kommentare und stimme ihnen vollkommen zu. Der erste Punkt ist, deutlich darauf hinzuweisen, dass dies eine der Studien ist, die wir 2018 gefordert und mit Ihnen diskutiert haben, nämlich endlich randomisierte Studien mit standardisierten Eingangskriterien. Das ist eine herausragende Studie.

Der zweite Punkt ist: Der größte Punkt bei diesen Patienten für uns in der Klinik ist, glaube ich, zu sagen, wer überhaupt für eine kurative Therapie geeignet ist. Das ist auf keinen Fall mehr das Alter, sondern das ist ganz wesentlich Komorbidität. Das ist ein multifaktorielles Geschehen. Es ist, glaube ich, wichtig, hier hervorzuheben, dass wir jetzt nicht anfangen dürfen, von uns aus künstlich wieder eine Altersgrenze in die Entscheidung für solche Therapien einzubeziehen oder sie nicht zu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt die erste Frage von Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Wir sind hier zusammen. Bei uns funktioniert das heute nur auf einem einzigen Computer, aber wir haben immerhin den Chat und die Videoansicht. Nur zur Info, diese Version gibt es also auch. – Wir hätten gern gewusst: In Ihrer Leitlinie haben die Fachgesellschaften zwischen Frührezidiv und Spätrezidiv unterschieden. Hier haben wir es mit dem Frührezidiv zu tun. Wir unterscheiden nach hochdosisgeeignet und nicht geeignet. Sie haben gesagt, Sie sehen die CAR-T-Zellen vor allen Dingen als die eigentliche zVT. Gilt das nur für die hochdosisgeeigneten oder auch für die nicht hochdosisgeeigneten Patienten?

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Vielleicht kann ich antworten, weil wir die Leitlinie schreiben. Wir haben die Leitlinie Anfang 2022 geschrieben. Da wussten wir noch nicht, wie die Zulassung aussehen wird. Deshalb haben wir das „hochdosisfähig“ noch in der Leitlinie verankert. Mittlerweile spielt die Hochdosisfähigkeit im Frührezidiv keinerlei Rolle mehr. Das wird auch aus der Leitlinie herausfallen. Ich kann über die Onkopedia-Leitlinie sprechen, die in den

Diskussionen fortgeschritten, aber noch nicht schriftlich finalisiert ist. Aber das wird in den nächsten Wochen passieren. Im Frührezidiv, das heißt Patienten, die nicht ansprechen oder innerhalb von zwölf Monaten rezidivieren, spielt die Hochdosisfähigkeit überhaupt keine Rolle mehr, weil das Mittel der Wahl eine CAR-T-Zell-Behandlung ist, in dem Fall Axi-Cel oder Liso-Cel.

Wo es noch eine Rolle spielt, ist im Spätrezidiv, das heißt mehr als zwölf Monate. Dort differenzieren wir immer noch Patienten, die hochdosisfähig sind oder nicht. Aber im Frührezidiv, um das es heute geht, spielt es keine Rolle mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Gibt es Ergänzungen von den anderen? Herr Professor Chapuy, bitte.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich will dem zustimmen, was schon gesagt wurde, und ausdrücklich untermauern, was Herr Professor Lenz gerade gesagt hat. Die CAR-T-Zellen haben nicht nur den Überlebensvorteil gegenüber dem Standard of Care, dem autologen Wirkprinzip, vollständig gezeigt, sondern gerade die sehr gute Verträglichkeit gegenüber der autologen Transplantation eröffnet eine zentrale Erweiterung des Patientenkollektivs, dem man im Prinzip eine kurative Therapie zuführen könnte, die mit einer autologen Transplantation nicht heilbar gewesen wären, weil man das nicht hätte machen können. Ich glaube, das ist eine wichtige Komponente. Wie ich gerade gesagt habe, spielt das Alter keine Rolle, sondern nur noch die Frage, ob jemand CAR-T-Zell-fähig ist oder nicht. Ich würde das gerne noch einmal untermauern und alles, was gesagt wurde, unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Chapuy. – Frau Wenzel-Seifert, war Ihre Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, ich habe eine Nachfrage. Dann haben wir in diesem Anwendungsgebiet die Unterteilung zwischen für Hochdosis geeignet und nicht geeignet nicht mehr. Sehen Sie trotzdem alle Patienten im Frührezidiv als für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet? Wir da haben einiges an Nebenwirkungen. Wo gibt es da die Einschränkungen?

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

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Alle sind grundsätzlich nie für jede Therapie geeignet. Es gibt immer Ausschlusskriterien, die aber bei der Patientengruppe, mit der wir es hier zu tun haben, eher in der Komorbidität liegen als das reine Alter. Das haben wir und viele andere Arbeitsgruppen gezeigt. Herr Lenz hat es erwähnt. Das Alter scheint im Gegensatz zur Hochdosistherapie keine wirkliche genuine Rolle zu spielen, wohl aber Komorbiditäten, seien Sie nun hepatischer, renaler, kardialer Art. Bei Patienten, die so etwas mitbringen, muss man genau hinschauen, ob das insgesamt ein Ausschlusskriterium sein könnte. Insbesondere wenn mehrere Komorbiditäten zusammenfallen, mag das ein Ausschlusskriterium darstellen. Aber das Alter primär würde man so nicht als eigenes Kriterium anwenden.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Vielleicht noch als Ergänzung, weil es immer der Vergleich mit der autologen Transplantation ist: Was Herr Dreger gesagt hat, ist alles völlig richtig. Vielleicht noch als Ergänzung: Im Vergleich zur Hochdosis-Fähigkeit sind deutlich mehr Patientinnen und Patienten CAR-fähig. Es gibt Zentren, die eine CAR-T-Zelltherapie bei über 85-jährigen Patientinnen und Patienten durchführen. Das würde man nie mit einer autologen Transplantation machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage? Oder okay?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe keine Nachfrage. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem, was wir eben diskutiert haben, also die Effektmodifikation nach Alter und die CAR-T-Zell- bzw. Hochdosis-Fähigkeit der Patienten, Überschneidungen oder Unterschiede. Dann habe ich noch eine Frage an den pU. Aber zuerst kurz dazu: Wir haben die Unterteilung bei der zVT wegen der unterschiedlichen Komparatoren vorgenommen. Wir haben gesagt, wir machen eine Gruppe 1, die hochdosisfähig sind und entsprechend transplantiert werden können, und eine Gruppe 2 und 3, die je nach Histologie unterschieden werden, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen und weil es noch andere Optionen gibt. Nun sagen Sie sehr deutlich, dass das bisherige Kriterium Eignung für Hochdosis-Therapie nicht auf die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie übertragbar wäre. Sprich, es sind viel mehr Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie als für eine Hochdosistherapie geeignet.

Nichtsdestotrotz haben wir den direkten Vergleich gegenüber einer Induktionstherapie, gefolgt von Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. Sie sagen, da sind mehr geeignet, aber den Vergleich zu dem, was wir bisher bei den Patienten gemacht haben, die nicht hochdosisgeeignet waren, sehen wir hier nicht direkt. Können Sie dazu noch etwas sagen?

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

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Wir müssen davon ausgehen, dass das, was wir den hochdosisgeeigneten Patienten anbieten, als Referenz eigentlich das Stärkste ist, was wir bisher hatten. Die älteren oder nicht hochdosisgeeigneten Patienten hätten wir gerne damit behandelt, weil wir glauben, dass es das ist. Wir würden die Jüngeren damit nicht behandeln, wenn wir nicht glauben, dass es bisher das Beste war. Deshalb müssen wir davon ausgehen, dass das, was wir den Alten in der Vergangenheit angeboten haben, im Zweifel schlechter als das ist, was wir den Jüngeren oder den gesünder erscheinenden Patienten angeboten haben. Wenn wir in diesem Feld einen Vorteil der CAR-T-Zelltherapie gegenüber dem mutmaßlich stärkeren Standard sehen, denke ich, kann man da allein deshalb schon extrapolieren, dass der Unterschied bei denen, die nicht hochdosisgeeignet waren und die im Zweifel dann eine schwächere Therapie als die Hochdosistherapie angeboten bekommen, mindestens genauso sein sollte.

Um das zu explorieren, gibt es die PILOT-Studie, die in dem Gutachten aussortiert wurde, was wir, das haben wir auch geschrieben, für nicht ganz gerechtfertigt halten, weil die Ergebnisse, auch die Verträglichkeit sicher genauso wie in der TRANSFORM-Studie waren. Die Effizienzdaten oder Effektivitätsdaten waren vielleicht nicht ganz so gut, aber immer noch sehr gut. Es war immer noch ein kurativer Effekt, den wir ansonsten mit den anderen, seien das vielleicht auch neuere Verfahren, wie die Polatumab-basierte oder Tafasitamab-basierte Therapien – Da sehen wir, wenn man zumindest die Real-World-Daten betrachtet, im Gegensatz zu den CAR-T-Zellen, wo wir Real-World-Daten haben, die die Duration bestätigen, keinen kurativen Effekt. Insofern, glaube ich, wäre es auch vor dem Hintergrund nicht gerechtfertigt, den vermeintlich nicht Hochdosisfähigen die CAR-T-Zelltherapie vorzuhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. –Jetzt habe ich Herrn Chapuy, Herrn Wörmann und Herrn Lenz. Herr Professor Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich würde es kurz noch einmal ganz einfach formulieren: Wir haben es mehrfach etabliert. Ich glaube, von den Patienten, die früher hochdosisfähig waren, eine Hochdosistherapie bekommen haben, können wir mehr Patienten durch eine CAR-T-Zelltherapie heilen. Bei den Patienten, die früher aufgrund ihrer Komorbidität nicht hochdosisfähig waren – das ist ein erheblicher Anteil – kann man jetzt einen kompletten Wechsel ihres Therapieziels machen. Die wurden früher nicht kurativ intendiert behandelt, sondern sie haben eine palliative Chemotherapie zum Aufhalten des Progresses mit sehr kurzem Overall Survival gehabt. Denen kann man jetzt ein kuratives Therapieprinzip anbieten. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt, den man als Bewertungskriterium aufnehmen muss.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Müller, wir haben hier gleich zwei methodische Probleme, die übergreifend sind. Das eine ist, dass wir mit Ihnen grundsätzlich immer schon diskutiert haben, ob 65 Jahre eine gute Grenze sind, oder wir haben mit 70 diskutiert, weil wir mit solchen strikten Altersgrenzen in der Versorgung schwer umgehen können, und wir machen das so nicht. Insofern ist es artifiziell. Der zweite Punkt, der dazu kommt, ist, dass obendrein bei CAR-T-Zellen diese Grenze nicht mehr funktioniert, sodass wir selbst mit 65 Jahren nichts mehr anfangen können, wenn wir noch über Hochdosis diskutiert haben. Das nimmt beide Argumente von uns aus weg. Ich verstehe den Punkt, dass Sie es festgelegt haben. Wir müssen Ihnen trotzdem sagen, dass das nicht dem entspricht, was wir tun und auch nicht dem, wonach wir uns richten. Das heißt, Sie können eine Bewertung machen, aber Sie wären weitest von unserer Behandlungsrealität entfernt.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ich verstehe Ihre Frage gut. Ich glaube, es gibt mittlerweile aber so viel Evidenz, dass die CAR-T-Zelltherapie bei älteren Patientinnen und Patienten, die nicht transplantabel sind, genauso gut funktioniert wie bei jüngeren Patienten. Die PILOT-Studie haben wir erwähnt. Es gibt die ALYCANTE-Studie – ich weiß, das ist ein anderes Produkt, Axi-Cel –, die aber zeigt, dass nicht transplantable Patienten mit Axi-Cel behandelt ein sehr gutes Outcome in der zweiten Linie haben. Ich glaube, man kann das generell als CAR-T-Zell-Ansatz sehen.

Weiterhin gibt es sehr viel Real-World-Evidenz in der dritten Linie, aber auch dort gilt, dass es das Therapieprinzip ist, dass die CAR-T-Zellen bei älteren Menschen, die nicht transplantabel sind, genauso gut funktionieren wie bei jüngeren Patientinnen und Patienten. Insofern ist aus unserer Sicht die Extrapolation auf diese Kollektive stark datenuntermauert und nicht nur ein Gefühl, dass wir sagen, das wird schon auch bei älteren, nicht transplantablen Patienten funktionieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt habe ich Frau Böhm vom pharmazeutischen Unternehmer dazu. Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. Ich hoffe, man kann mich verstehen und dieser Teil der Technik funktioniert. – Ich wollte zum Alterseffekt ergänzen. Herr Dreger hat das methodisch schon sehr schön ausgeführt. Ich wollte ergänzen, dass das bei dem zentralen Endpunkt ereignisfreies Leben in der TRANSFORM-Studie unverzerrt messbar ist, weil es schon vor dem Behandlungswechsel zum Beispiel bewertet wird und wir hier keinen Subgruppeneffekt sehen. Wir sehen im Interaktionstest einen P-Wert, der unauffällig ist, und wir sehen Effekte, die in ihrer Größenordnung vergleichbar sind. Das gilt nicht nur für den primären-Endpunkt EFS. Das gilt auch für den Endpunkt EFS, der vom IQWiG vorgeschlagen wurde, in dem wir noch ein qualifizierendes Ereignis ergänzt haben. Auch dort gab es keine Effektmodifikation. Somit können wir hier die nötige Aussagesicherheit hinzufügen, dass dieser Effekt, den wir am OS sehen, möglicherweise artifiziell ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Jetzt zweiter Teil oder Nachfrage, Frau Müller. Danach hat sich Frau Wenzel-Seifert gemeldet. Frau Müller, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das ist deutlich geworden. Sie extrapolieren die Ergebnisse aus dem Anwendungsgebiet A gegen Hochdosistherapie und Transplantation auf die Anwendungsgebiete 2 und 3, zum einen, weil der Komparator da schwächer ist und Sie davon ausgehen, dass die CAR-T-Zelltherapie nicht relevant schlechter anspricht. Zum anderen ist es von Ihnen auch evidenzgestützt. Sie haben auf die PILOT-Studie und die Drittlinienergebnisse verwiesen, in denen man das ebenfalls sehen könnte. Das habe ich jetzt klar mitgenommen.

Die Aussage zu der Effektmodifikation nach Alter, die sich beim OS zeigt – beim EFS ist auch in der Gesamtgruppe ein deutlicher positiver Effekt in einer kurativen Situation –, halten Sie für akzidentell. Man könnte im ersten Moment etwas irritiert sein, wenn man sich die Zahlen anschaut, weil wir bei den unter Fünfundsechzigjährigen mit einem Hazard Ratio von 0,32 einen sehr deutlichen Vorteil haben und bei den über Fünfundsechzigjährigen keine Effektumkehr, aber eine Effektrichtungsumkehr. Aber wenn man sich die Zahlen genauer anschaut, sieht man tatsächlich, was Sie angesprochen haben, dass deutlich mehr Patienten von unter 65 Jahren im Komparator-Arm sind, mehr als im Verum-Arm. Bei den über Fünfundsechzigjährigen ist es genau umgedreht, was natürlich ein Problem ist. Wie gesagt, es wurde nicht stratifiziert. Das habe ich jetzt mitgenommen.

Meine nächste Frage geht an den pU. Es geht um die EORTC-Bögen und um die Rücklaufquoten. Jetzt ist meine Frage: – Frau Wenzel-Seifert hat sich gemeldet. Möchte sie hierzu etwas sagen, oder ist es ein anderer Bereich? Sonst würde ich das hintenanstellen und die zweite Frage danach stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich glaube, ich bin immer noch etwas verblüfft und muss deshalb nachfragen. Ich versuche, es einmal auf den Punkt zu bringen. Wenn ich Sie alle verstanden habe – den pharmazeutischen Unternehmer und die klinischen Sachverständigen –, gibt es hier nur noch eine einzige Population von Patienten im Frührezidiv, und die alleinige zVT aus Ihrer Sicht ist Axicabtagene oder eine CAR-T-Zelle. Alle anderen Optionen, also Stammzelltransplantation sowieso, aber auch Polatuzumab, Tafasitamab, Lenalidomid, sind aus Ihrer Sicht überhaupt nicht mehr zu berücksichtigen. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ich würde es einmal so sagen: Für die CAR-fähigen Patienten ist es genauso, wie Sie sagen. Bei denen ist die einzige Vergleichstherapie eine CAR-T-Zelltherapie. Das würden wir zunächst einmal auch jedem Patienten anbieten. Natürlich muss man klinisch entscheiden, ob ein Patient CAR-fähig ist oder nicht. Für die kleine Gruppe an CAR-nichtfähigen Patienten und Patientinnen wäre aus meiner Sicht Pola-BR, TafaLen oder ausgewählt auch eine Chemoimmuntherapie eine Vergleichstherapie. Aber das wäre nur für die CAR-Ineligible, CAR-nichtfähigen Patientinnen und Patienten. Für jeden, der CAR-fähig ist, wäre aus meiner Sicht nur der adäquate Vergleich eine CAR-T-Zelltherapie mit einem anderen Produkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Das würde ich gern für das Protokoll genauso untermauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Chapuy. – Frau Pedretti vom pU hat sich dazu gemeldet.

Frau Pedretti (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte an der Stelle noch einmal bestätigen, was die Kliniker gesagt haben. Relevant ist, dass für Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind – nur das ist die Liso-Cel-Population als CAR-T-Zelltherapie – nur die anderen CAR-T-Zelltherapien, in dem Fall Axi-Cel, als adäquate Alternative betrachtet werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink vom IQWiG auch dazu, oder haben Sie zu einem anderen Themenkomplex eine Frage?

Frau Nink: Es geht auch um diese Subgruppenfrage, die uns in der Bewertung etwas umgetrieben hat. Wir haben mit der Stellungnahme erst die neuen Subgruppenanalysen zum EFS bekommen. Aber hier geht es primär um das Gesamtüberleben. Die Situation ist so: Es wurde beschrieben, dass es sehr kleine Gruppen sind. Natürlich sind es kleine Gruppen. Das bedeutet aber auch, dass der Interaktionstest keine hohe Power hat. Das wurde gerade beschrieben. Was uns ein wenig umtreibt, ist nicht, dass sich die Effektschätzungen in den

einzelnen Gruppen unterscheiden, sondern dass der für die Älteren auf die andere Seite gerutscht ist, ohne dass das ein statistisch signifikantes Ergebnis ist.

Ich wollte bei den Klinikern nachfragen, weil ich aus der schriftlichen Stellungnahme nicht genau wusste, wie ich das zu verstehen habe. Es wird beschrieben, dass es für die Nutzenfeststellung, für die Zweitlinienanwendung von Liso-Cel erschwert wird, weil der Nutzen in der Drittlinientherapie mit Liso-Cel relativ groß ist. Wir haben die Situation gehabt, dass das Liso-Cel relativ frühzeitig zur Verfügung stand, weil die CAR-T-Zellprodukte für alle Patienten sofort hergestellt wurden. Wir vergleichen eigentlich die Zweitlinie Lisocabtagen mit einem verzögerten Einsatz von Lisocabtagen für sehr viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Ich habe mich gefragt, was es für die Therapiesequenz bedeutet, wenn wir am Ende – letztlich geht es um das Gesamtüberleben – nicht richtig erkennen können, dass es einen Unterschied macht, ob man es in der Zweit- oder in der Drittlinie einsetzt.

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

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das wissen wir nicht. Dazu müssen wir wissen, was diese wenigen Patienten, die älter waren und in dem Standardarm ein Ereignis hatten, bekommen haben. Ob die tatsächlich alle CAR-T-Zellen bekommen haben, müssen wir eigentlich wissen. Aber wenn wir postulieren, dass sie es bekommen haben, vielleicht sogar in einem höheren Anteil als die jüngeren, dann haben wir zumindest Evidenz dafür, dass das in der Drittlinie einen erheblichen Zusatznutzen haben müsste. Aber das ist alles Spekulation. Ich denke, man kann auf diese Daten nicht so viel geben. Es ist eigentlich kaum zu glauben, ehrlich gesagt. Wir haben beim EFS Nachteile bei den Älteren im Standardarm, aber Vorteile im Overall Survival. Das bedeutet, dass die Folgetherapien im Gegensatz zu allem, was wir sonst wissen, super effizient gewesen sein müssen. Das lässt das irgendwie doch als große Ausnahme gegenüber allem anderen dastehen, was wir wissen.

Herr Lenz hat es angedeutet. Wir haben sogar aus den Real-World-Analysen in den späteren Linien mit den beiden anderen Produkten nicht nur bei uns in Deutschland, sondern auch in den Vereinigten Staaten zum Beispiel, Daten dafür, dass die Älteren mit den CAR-T-Zellen besser laufen als die Jüngeren. Insofern steht diese Subgruppenanalyse, die herausgepickt ist und auf sehr kleinen Fallzahlen und Ereignissen beruht, doch sehr singulär da. Daraus irgendwie abzuleiten, dass das bei den Leuten nicht funktioniert, glaube ich, ist nicht zu verantworten.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ich glaube, die Frage, ob etwas in der dritten Linie eingesetzt werden soll, weil es genauso gut wie in der zweiten Linie ist, stellt sich für einen Kliniker nicht. Für einen Patienten ist es relevant, geheilt zu werden. Aber für einen Patienten ist es genauso höchst relevant, ob er in der zweiten Linie geheilt wird oder in der dritten Linie. Jedes Rezidiv bedeutet eine signifikante Belastung des Patienten. Wenn jemand erst in der dritten Linie geheilt wird, bedeutet das, er wurde in der zweiten Linie nicht geheilt. Er hat eine weitere Behandlung bekommen, die nicht eine Heilung induziert hat. Das ist höchst patientenrelevant. Das müssen wir uns alle vorstellen: Wie oft wollen wir denn behandelt werden? Das sind alles – egal, über worüber wir reden – höchst invasive Verfahren. Da ist es höchst patientenrelevant, möglichst früh geheilt zu werden. Deshalb stellt sich für mich als Kliniker diese Frage nicht. Selbst wenn wir alle Patienten in der dritten Linie heilen würden, wäre trotzdem der Einsatz in der zweiten Linie völlig legitim und das bevorzugte Mittel der Wahl.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich würde ergänzend dazu gleich weitermachen. Ich stimme dem komplett zu, was Herr Lenz gesagt hat. Es geht aus den Axi-Cel-Daten – das sind vergleichbare CAR-T-Zellen-Produktdaten – hervor, dass es ganz sicher so ist. In der ZUMA-7-Studie war es so, dass die Patienten nach der Failure in dem Standard of Care einen Cross-Over zum CAR-T-Zell-Arm haben könnten. Die haben in der dritten Linie CAR-T-Zellen

bekommen. Das Overall Survival ist trotzdem besser, wenn man die CARs in der zweiten Linie gibt. Das sind klare Daten, dass man eine kurative Therapie in einem aggressiven Lymphom so früh wie möglich einsetzen könnte. Das sind harte Overall Survival-Daten für Axi-Cel, die im Sommer in Kongressen präsentiert und mittlerweile voll publiziert wurden. Ich glaube, wie Professor Lenz gerade gesagt hat, ein kuratives Therapieprinzip sollte man so schnell wie möglich einsetzen und nicht nach hinten verschieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Chapuy. Jetzt müssen wir wieder in die Reihe kommen. Frau Nink, Sie haben gefragt und Anmerkungen gemacht. Ich würde Sie als erstes fragen, ob das erledigt ist. Dann waren wir bei Frau Wenzel-Seifert, der Frau Müller den Vortritt gelassen hat. Frau Holtkamp hat sich auch noch zu dem Themenkomplex gemeldet. Dann wäre Frau Müller mit dem anderen Fragekomplex dran. Frau Nink, Zwischenfazit beantwortet?

Frau Nink: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage auch beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, die ist beantwortet.

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

Frau Dr. Holtkamp: Meine Frage bezieht sich noch einmal auf die zVT-Diskussion. Kommen diese beiden CAR-T-Zellprodukte wirklich beide in komplett gleicher Weise für alle Patienten infrage? Oder würden Sie nicht doch aus medizinischen Gründen unterscheiden, welche Patienten eher dieses oder jenes Produkt bekommen? Oder hat es rein organisatorische Gründe, welches Sie im konkreten Fall nehmen? Spielen zum Beispiel diese verschiedenen Histologien eine Rolle? Es gibt kleine, aber feine Unterschiede, wenn ich Ihre Stellungnahme richtig interpretiere.

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

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Frau Holtkamp, um Ihre letzte Frage zuerst zu beantworten: Die Histologien sind in dem Zulassungstext definiert. Das hieße, wenn wir es primär mit mediastinalem B-Zell-Lymphom oder dem sehr seltenen follikulären Lymphom, Grad 3B zu tun hätten, dann käme nur Liso-Cel in Frage. Ansonsten haben Sie die Frage der Verfügbarkeit angesprochen. Da darf ich ausplaudern, dass das in der Tat häufig den Ausschlag zugunsten von Axi-Cel gibt, weil die Beschaffbarkeit nach den aktuellen Gegebenheiten unkomplizierter und schneller verläuft. Das wären Hausaufgaben für die Firma BMS. Schließlich unterscheidet sich die Verträglichkeit insofern, als dass bekanntermaßen beim Axi-Cel die Neurotoxizität höher ist, sodass wir bei Patienten – und da spielt das Alter dann vielleicht doch wieder eine Rolle –, die vielleicht vulnerabler als andere erscheinen, versuchen, Liso-Cel die Präferenz zu geben. Ich weiß nicht, wie es meine Kollegen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lenz hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ich denke schon, wenn wir uns die Effektivität anschauen, dass die beiden Produkte ähnlich gut sind – es ist es immer schwierig, Studien zu vergleichen, und das sollte man auch nicht machen –, aber es gibt keine größeren Unterschiede. Was die Toxizität des Nebenwirkungsprofils betrifft, sind da schon Unterschiede. Die CRS-Rate liegt beim Liso-Cel unter 50 Prozent versus über 90 Prozent beim Axi-Cel. Herr Dreger hat die Neurotoxizität über 60 Prozent beim Axi-Cel und 12 Prozent beim Liso-Cel völlig richtig erwähnt. Das sind schon Unterschiede. Natürlich würde man dann Patienten identifizieren, die für Liso-Cel besser als für Axi-Cel geeignet sind, wenn man annehmen würde, dass die Produktion oder die Verfügbarkeit gleich wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Frau Land.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich würde auf die Frage nach der Herstellung antworten. Uns ist bewusst, dass die Herstellungszeit noch nicht zufriedenstellend und nicht mit Produkten vergleichbar ist, die 2018 die EU-Zulassung erhalten haben. Ich möchte aber gerne teilen, dass BMS mit Hochdruck daran arbeitet, die Herstellungszeit von Breyanzi durch verschiedene Maßnahmen sukzessive zu verkürzen. Der Bau einer europäischen Produktionsstätte in Leiden in den Niederlanden ist eine Maßnahme unter vielen. Für einen weiteren Punkt würde ich gerne, wenn das gerade passend ist, an meine Kollegin Frau Böhm übergeben, die noch eine Anmerkung zu einem Punkt von vorhin hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. Frau Nink zu Ihrer Frage nach der Subgruppe: Ich hatte mich gemeldet und wollte noch etwas richtigstellen. Es klang an, als ob EFS nicht statistisch signifikant sei. Es ist unser primärer Endpunkt der Studie, und wir sehen signifikante Effekte. Ich wollte sagen, dass nicht Overall Survival als Endpunkt in diesem Zusammenhang und insbesondere in dieser Studie als relevant zu sehen ist. Wie gesagt, dort hatten wir das Problem des Treatment switchings, was das IQWiG in seiner Bewertung nicht berücksichtigt hat. Wir sehen allerdings für den Endpunkt EFS in beiden Subgruppen, bei den jüngeren und bei den älteren Patienten, signifikante Effekte, die in ihrer Größenordnung fähig sind. Wir sehen über die gesamte Population und in diesen beiden Subgruppen Überlebensvorteile, die einer über 60-prozentigen Reduktion des Risikos für das Scheitern supportiven Potenzials gleichkommen. Ich denke, das sind sehr große Effekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich dazu nicht überraschend Frau Nink zur Reaktion gemeldet, dann zu dem Themenkomplex noch Frau Wernecke von der GKV und danach Frau Müller mit ihrer weitergehenden Frage. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe über die OS-Effekte gesprochen. Ich habe nicht über das EFS gesprochen. Ich würde hier in der Indikation das OS als relevanten Endpunkt erachten. Dass da der Wechsel in der Vergleichsgruppe auf Lisocabtagen erfolgt ist, entspricht dem, wie es in der Versorgung gemacht würde, nämlich dass in der Drittlinie eine CAR-T-Zelle gegeben würde. Von daher halten wir das OS in der Situation absolut für relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Wernecke, GKV.

Frau Wernecke: Guten Tag. Meine Frage geht in Richtung der Herstellungszeit. Von welchen Herstellungszeiten reden wir momentan? Wie lange braucht es als grobe Richtlinie, bis es beim Patienten ankommt, von der Leukapherese bis zum Patienten?

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

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Wir haben in den Breyanzi-Studien im Median innerhalb von 36 Tagen von Apherese bis zur Infusion das Produkt sicher herstellen können. Im kommerziellen Setting liegt unsere Herstellungszeit in der gleichen Größenordnung. Es ist so, dass diese Zeiten den Ärztinnen und Ärzten transparent gemacht werden, sodass dieser Faktor ausreichend Berücksichtigung in der Patientenauswahl finden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ja, zu dem Punkt direkt: Die Herstellungszeit ist damit etwas länger als beim Axi-Cel. Das ist aber nicht das Problem. Das Problem ist, überhaupt einen Herstellungsslot zu bekommen. Da wird man manchmal über Wochen vertröstet. Das ist wirklich der große Pferdefuß, den wir bisher in der Praxis erleben. Das führt zu einem gewissen Ungleichgewicht. Obwohl wir das Produkt eigentlich für bestimmte Indikationen bevorzugen würden, müssen wir manchmal umschwenken, weil einfach kein Angebot besteht.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, die ist beantwortet, wobei das empirisch indirekte Vergleiche sind. Ist denn auch ein direkter Vergleich geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, dass Frau Land die Hand oben hat.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich wollte noch etwas zu der Aussage von Herrn Dreger sagen. Uns ist bewusst, dass die Slot-Verfügbarkeit im Moment noch limitiert ist und die Nachfrage daher nicht zu jedem gewünschten Zeitpunkt gedeckt werden kann. Ich möchte aber noch einmal hervorheben, dass wir unser Bestes geben, die Herstellungskapazität und damit die Flexibilität sukzessive auszuweiten und hierzu regelmäßig mit den Zentren im Kontakt stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Frage des direkten Vergleichs, Planung, nichts in der Pipeline?

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht eine kurze Nachfrage, was mit dem direkten Vergleich gemeint ist.

Frau Dr. Holtkamp: Liso-Cel und Axi-Cel.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Dafür würde ich an meine Kollegin Frau Pedretti übergeben.

Frau Pedretti (Bristol-Myers Squibb): Eine solche Studie ist nicht geplant. BMS konzentriert sich auf die Entwicklung von Liso-Cel für weitere Lymphomentitäten, um auch diesen Patientinnen und Patienten mit weiteren schwerwiegenden Erkrankungen möglichst eine weitere hochwirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung zu stellen. Eine RCT der CAR-T-Zelltherapien mit Vergleich untereinander wäre tatsächlich nur schwer umsetzbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, nun wissen wir Bescheid.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

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

Frau Dr. Müller: Bevor ich den anderen Themenkomplex anspreche, will ich eine kleine Anmerkung zu dem machen, was eben diskutiert wurde. Sie haben alle klar gesagt, Axicabtagen und Lisocabtagen ist eigentlich der relevante Vergleich. Das wäre die zVT für alle CAR-T-Zell-Fähigen. Es ist klar, dass das, was Sie von den Fachgesellschaften gesagt haben, aus Ihrer Sicht völlig verständlich das Ergebnis dieser Studie und der Axicabtagen-Studie ist. Die Bewertung machen wir erst in einem Monat. Das Ergebnis führt dazu, dass Sie jetzt diesen Vergleich sehen. Wir bewerten den Therapiestandard vor dem Ergebnis. Für uns ist es kaum möglich, etwas heranzuziehen, wo unsere eigene Bewertung noch aussteht. Ich wollte es nur sagen, damit das klargestellt ist.

Ich habe noch eine kleine Frage. Eigentlich wollte ich das nicht fragen, weil es für uns schwierig ist, etwas zu berücksichtigen, was wir selber noch nicht bewertet haben. Aber es ist ein indirekter Vergleich als primärer Vergleich von BMS gegen Axicabtagen vorgelegt worden. Nun wurden die Verfügbarkeitsprobleme lange diskutiert. Dazu noch eine kurze Frage: Der Brückenkomparator wurde nicht bewertet, aber es gab doch wohl Unterschiede bezüglich der Brückenkomparatoren. Beim Brückenkomparator, über den der indirekte Vergleich immerhin nach Bucher lief – Induktion, Hochdosis, Chemotherapie und autologe Transplantation –, gab es, soweit mir das vom IQWiG berichtet wurde, Unterschiede bei den Bridging-Therapien, die in der Zeit zwischen Randomisierung und Lymphozytendepletion gegeben werden. Sie sagen alle, wie wichtig das wäre.

Im Moment haben wir Axicabtagen noch nicht bewertet, aber irgendwann werden wir es bewertet haben. Da ist vor dem Hintergrund, dass kein direkter Vergleich geplant ist, interessant, ob zu einem späteren Zeitpunkt der indirekte Vergleich eventuell verwertbar wäre. Deshalb frage ich doch noch einmal nach. Die Bridging-Therapien unterscheiden sich

wohl deutlich. Vielleicht können die Kliniker oder BMS dazu noch ein Wort sagen. – Dann stelle ich endgültig die kurze Frage zu Lebensqualität und Symptomen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger und Frau Böhm haben sich gemeldet. Herr Dreger, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Frau Müller, Sie haben völlig recht. Das gehört hier eigentlich nicht her, sondern das ist etwas, das wir im nächsten Verfahren adressieren wollen und auch werden. Im IQWiG-Gutachten werden aus dem Bridging oder dem nicht Vorhandensein des Bridgings in der ZUMA-7-Studie negative Schlussfolgerungen gezogen. Dazu muss man sagen: Letztlich wird in dieser Studie eine Therapiestrategie mit einer anderen Therapiestrategie verglichen. Die eine enthält kein Bridging, was eigentlich die Nagelprobe für die CAR-T-Zelltherapie etwas härter macht, als hätte man es dabei. Im Auto-Arm ist Bridging dabei. Dann wird argumentiert, das Bridging sei leitliniengerecht eine Soll-Empfehlung. Das ist wohl wahr, aber die beruht nur auf Expertenmeinung, nicht auf Evidenz. Zum Nutzen eines Bridgings gibt es keine belastbare Evidenz.

Die ZUMA-7-Studie im Vergleich zur BELINDA-Studie – das ist die von Novartis, die negativ ausfiel und in der extensives Bridging mehr oder weniger nahegelegt wurde – zeigt, dass es so, wie es in der BELINDA-Studie gemacht wurde, nicht funktioniert. Die Patienten, die in der TRANSFORM-Studie kein Bridging bekommen haben, sind nicht schlechter gelaufen als die, die ein Bridging bekommen haben. Insofern ist das ein Thema, über das man endlos diskutieren kann. Aber man kann daraus keine Schlussfolgerungen für oder gegen eines der beiden Produkte ableiten. Ich denke, diese Diskussion führt nicht weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Viel ist schon gesagt worden. Ich habe Ihre Frage, Frau Müller, dahin gehend verstanden, dass man sich mit der Ähnlichkeit dieser beiden Studien beschäftigen muss, wenn man den indirekten Vergleich nach Bucher, der einer der Vergleiche ist, der im Rahmen der Nutzbewertung akzeptiert ist, weil er die Randomisierung der Studienaufsicht erhält – Dennoch haben wir die Ähnlichkeitsannahme untersucht und hinsichtlich des Studiendesigns und der Brückenkomparatoren diskutiert, ein sehr wichtiger Teil.

Natürlich sind wir auch auf das Bridging-Therapie-Thema im Liso-Cel-Arm eingegangen. Wir haben in unserer Studie eine Bridging-Therapie erlaubt, die der Versorgung entspricht. Das heißt, wir sind versorgungskonform vorgegangen und haben den Patienten nicht etwas vorenthalten, was sie normalerweise bekommen würden. Dadurch ist es uns möglich gewesen, in der Studie Patienten einzuschließen, die die Zeit bis zur Herstellung überbrücken müssen, die möglicherweise schwerer erkrankt sind. Von daher haben wir uns das genau angeschaut und diskutiert, auch im Rahmen der Ergebnisse dieses indirekten Vergleiches.

Aus diesem Grund haben wir dem Ganzen Rechnung getragen. Wir empfinden diese beiden Studien ähnlich genug, dass wir diesen Vergleich ziehen können, haben allerdings dieser möglichen Unsicherheit Rechnung getragen, indem wir letztendlich gesagt haben, wir sehen einen Zusatznutzen, den wir aber im Ausmaß nicht quantifizieren können. Von daher sehen wir gegenüber Axi-Cel einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Frau Nink: Wir haben den indirekten Vergleich in unserer Bewertung nicht thematisiert, weil Axicabtagen hier nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie war. Um das Thema Bridging-Therapie in den beiden Studien vergleichen zu können: Wir haben in der TRANSFORM-Studie 63 Prozent, also knapp zwei Drittel der Patientinnen und Patienten mit einer Brückentherapie gehabt, die aus einem Rituximab- und platinbasierten Regime bestanden hat. Wie ich die bisherigen Diskussionen zu den CAR-T-Zellen verstanden habe, sind das im Prinzip Zahlen, wie man sie auch im Versorgungsalltag finden würde. In der ZUMA-7-Studie war das deutlich anders. Da hat nur ein kleiner Teil, 36 Prozent der Patientinnen und Patienten, eine

Brückentherapie bekommen, die ausschließlich aus Kortikosteroiden bestand. Das sind sehr deutliche Unterschiede zwischen den Studien. Man kann sich fragen, was das bedeutet. Eine Möglichkeit ist, es sind unterschiedliche Patientinnen und Patienten in die Studien eingeschlossen worden. Die andere Möglichkeit ist, dass die zwei ähnlich sind, aber unterschiedlich behandelt worden sind. Beides ist ein Problem für den adjustierten indirekten Vergleich. – Das zur Erläuterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. Ich sehe dazu keine Anmerkungen. Kommen wir zurück zu Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, dass Sie das noch mal ausgeführt haben, Frau Nink. Unabhängig davon, ob es sich auf die unterschiedliche Patientenklientel bezieht oder ob es Unterschiede per se sind, das macht das Problem aus Ihrer Sicht. Das ist für uns nur wichtig. Im Moment geht es nicht, aber man könnte darüber nachdenken, ob man sich das später anschaut, nachdem wir gehört haben, wie relevant gerade dieser Vergleich für die klinische Praxis wäre.

Jetzt habe ich noch eine Frage zu den Rücklaufquoten, weil ich das auch wichtig finde. Wir haben bei den Fragebögen zur Symptomatik und Lebensqualität eine hohe Rate an fehlenden Fragebögen, bereits zu Studienbeginn ungefähr die Hälfte, also deutlich über der von uns akzeptierten 30-Prozent-Schwelle für die Rücklaufquoten. Vom IQWiG wurde die Frage aufgemacht, ob es sich möglicherweise um einen zufälligen Ausfall handeln könnte, wenn dem so wäre, man also dadurch keine Verzerrung annehmen könnte, dass der Ausfall nach dem Ergebnis, nach dem Ansprechen auf das Arzneimittel getriggert ist, dass man es eventuell trotzdem heranziehen könnte. Es gab unterschiedliche Angaben, wenn ich das richtig verstanden habe.

Im Dossier wurde auf die COVID-Pandemie-bedingten Einschränkungen mit Zentrumserreichbarkeit abgestellt, die zahlreich thematisiert wurden. Es wurde in Zeiten der Pandemie auch bei der EMA ausführlich diskutiert, wie man damit umgehen soll. Das IQWiG nimmt an, dass möglicherweise kein zufälliger Ausfall vorliegen könnte, wegen der zum Beispiel schlechteren Erreichbarkeit der Zentren in so einer Situation speziell für Ältere, die vielleicht besonders häufig nicht kommen, wobei das aus meiner Auffassung eher beide Arme betreffen würde. In den Studienunterlagen fand sich aber der Hinweis darauf, dass ein erheblicher Anteil fehlt, weil während der Studie ein eCRF eingeführt wurde, wobei es deutliche technische und logistische Probleme gab. Für diesen Fall geht das IQWiG von einer zufälligen Auswahl aus, weil dann eher ganze Zentren ausfallen, wo das nicht funktioniert hat, wo man möglicherweise die Daten trotz der geringen Rücklaufquoten heranziehen könnte.

Ich habe zwei Fragen an den pU. Das eine ist wichtig. Wie sehen Sie das? Können Sie dazu ausführen, ob Ihrer Meinung nach diese Fragebögen zufällig oder nicht zufällig fehlen? Sie haben sie selber nicht herangezogen, weil sie nicht ausreichend bewertbar waren. Das Zweite ist, was das IQWiG wissen wollte: Welche Anteile fehlen aufgrund dieser COVID-bedingten Einschränkungen? Lässt sich das beziffern? Welche Anteile fehlen aufgrund der technischen und logistischen Probleme mit dem eCRF? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm, Sie stehen noch auf dem Zettel, aber zur vorherigen Frage. Ich weiß nicht, ob Sie hierzu auch etwas sagen können.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Ich würde gerne dazu, zu den Rücklaufquoten und zu der Frage etwas sagen, ob wir die Ergebnisse nicht dennoch heranziehen können, weil möglicherweise die Werte zufällig fehlen und dementsprechend die Ergebnisse bewertbar wären. Zunächst zur ersten Frage: Es ist schwierig, die beiden Gründe abzugrenzen. Die Pandemie auf der einen Seite und die Einführung eines elektronischen Systems waren auch der Pandemie geschuldet. Es war wichtig, für virtuelle Visiten eine Möglichkeit zu haben, Patienten diese Fragebögen ausfüllen zu lassen. Dementsprechend gab es die Notwendigkeit dazu.

Als Gründe für das Nichtausfüllen der Fragebögen haben wir sehr häufig WLAN-Zugangsprobleme gemeldet bekommen, sodass wir neben den pandemiebedingten Gründen gesagt bekommen haben, es hat nicht funktioniert. Man fragt sich natürlich: Kann das zufällig sein, oder ist es möglicherweise ein anderer Faktor, der damit korreliert? Ist man wie wir auf diesen elektronischen Weg angewiesen, wenn man nicht ins Zentrum geht? Sind es die alten Patienten, die weniger gut den Zugang haben? Es war eine Glaskugelleserei für uns. Sind es Gründe, die wirkliche Confounder sind und möglicherweise korreliert mit Faktoren, die das Outcome ausmachen?

Wir haben die Ergebnisse dennoch auf der Basis der Auswertungspopulation der Patienten analysiert, die Baseline-Wert und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten. Letztendlich unterstützt dieses Ergebnis unsere Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheitsendpunkte, sodass wir sagen können, die Ergebnisse sind derart, dass wir eine Stabilisierung sehen. Wir sehen keine Beeinträchtigung der Lebensqualität, der Symptomatik. Wir sehen zum Teil Verbesserungen aufseiten der Symptomatik und der Lebensqualität, sodass wir dieses Ergebnis als Basis dafür sehen, zu sagen, wir sehen keine Beeinträchtigungen. Deshalb sind unsere Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse stärker um den großen Effektor daraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Frau Müller, Rückfrage. Dann Frau Wernecke, GKV-SV.

Frau Dr. Müller: Herr Dreger hat sich, glaube ich, auch per Hand gemeldet. Oder ist das eine alte Meldung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war noch eine alte Meldung.

Frau Dr. Müller: Okay. – Ich habe dazu eine Rückfrage. Nach dem, was Sie ausgeführt haben, habe ich das so verstanden, dass das eCRF nicht irgendwann einmal eingeführt wurde, womit das, wenn ein bestimmtes Zentrum damit nicht klarkommt, bezüglich der Patientenauswahl eher zufällig wäre, sondern es alternativ wegen der pandemiebedingten Zugangsprobleme zu den Kliniken zur Visite möglich war. Das ist ganz wichtig. Wenn das alternativ wäre, dann wäre das eCRF möglicherweise mehr für Patienten, die besondere Risiken gehabt hätten, in Anspruch genommen worden. Dann wäre auch eine mögliche, nicht zufällige Verteilung möglich. Wenn es aber nur ein entweder/oder gab, dann ist es egal. Dann dürften die WLAN-Probleme nicht speziell bei älteren Patienten aufgetreten sein. Deshalb die Frage, ob Sie doch Anteile benennen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhm und Frau Nink. Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Meines Wissens ist es tatsächlich komplett ersetzt. Wir hatten keine Hybridmöglichkeit und haben im Zuge dessen Überlegungen für zukünftige Studien angestellt, inwieweit wir das wieder ändern. Wir hatten meines Wissens keine Hybridlösung.

Frau Dr. Müller: Das eCRF hat irgendwann die Visiten abgelöst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, so habe ich es verstanden. Das war korrekt so, Frau Böhm? So haben Sie es ausgedrückt.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Nink, bitte, und dann Frau Wernecke.

Frau Nink: Ich habe hierzu eine Nachfrage. Ich habe das so verstanden, auch aus den Studienunterlagen, dass im eCRF dokumentiert wurde, wenn Fragebögen gefehlt haben. Ich habe Sie auch so verstanden, dass Sie die Gründe ausgewertet haben. Ihre Einschätzung dazu war: Man kann nicht richtig auseinanderhalten, ob die Patientinnen und Patienten tatsächlich completely missing at random sind oder ob es doch ein nicht zufälliger Ausfall ist. Sie haben uns diese Analysen zu den Gründen nicht übermittelt. Es war unser Problem in der

Dossierbewertung, dass wir anhand der Gründe nicht einschätzen konnten, was hier die Ursache ist. Das wollte ich nur noch einmal klarstellen. Diese Informationen liegen Ihnen offensichtlich vor, Sie haben sie aber weder mit dem Dossier noch mit der Stellungnahme übermittelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm, möchten Sie das kommentieren?

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Ja, eine kurze Kommentierung: Ich denke, dass die Möglichkeit, hier auszuwerten, begrenzt ist, weil es sehr viele Freitextfelder gab. Der Grund war häufig als „ein anderer“ angegeben, in Ergänzung mit einem Freitextfeld. Diese Dinge sind schwer auszuwerten. Sie kennen die Anzahl der Patienten. Sie kennen die Anzahl der Visiten, die jeweils mit den Gründen für eine fehlende Information angegeben werden müssen. Die waren mannigfaltig da. Viele der Patienten oder Prüfärzte haben die Möglichkeit des Freitextfeldes genutzt, weshalb das tatsächlich schwer zusammenzufassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.– Frau Müller, noch einmal dazu.

Frau Dr. Müller: Warum ich darauf so herumhacke: Es ist für uns sehr wichtig. Diese COVID-bedingten, pandemiebedingten Einschränkungen, denke ich, werden jetzt bei den Studien auflaufen. Wenn wir über mehrere Jahre wegen Rücklaufquoten mit Lebensqualität und Morbidität Probleme haben, ist das für uns ein Problem. Deshalb hake ich so nach. Sie haben gesagt, viele hätten das mit „andere“ angegeben und dann Freitext gewählt. Andere als was? Andere als pandemiebedingt? Dann hätten wir die Unterscheidung, die Frau Nink haben wollte.

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

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Andere als administrativ oder pandemiebedingt. Selbst dann standen in Freitextfeldern zum Teil auch noch pandemiebedingte Antworten. Deshalb war die Analyse doch herausfordernd. Wir haben es in dem Zusammenhang, Frau Nink, deshalb nicht vollständig analysiert. Deshalb war es im Dossier nicht enthalten.

Frau Dr. Müller: Sie haben das praktisch nicht auswertbar auseinanderbekommen. Sie hatten Plausibilitätsprobleme und haben die nicht gelöst. Das ist für solche Fälle bedauerlich, kann ich sagen, vielleicht auch an die anderen hier anwesenden pU. Für uns ist es wichtig, dass wir so eine Möglichkeit haben, bei geringeren Rücklaufquoten damit zu arbeiten, auch wenn es ein gewisser Aufwand ist. Dann müsste man Rückfragen stellen, dass so etwas auswertbar gemacht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, haben wir nicht. Das war Ihr Fragenkomplex, Frau Müller? – Ich habe Frau Wernecke. Haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Das war es von mir. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender) Okay, danke schön. – Frau Wernecke, GKV-SV.

Frau Wernecke: Vielen Dank. Ich habe noch zwei kurze Fragen an die klinischen Sachverständigen zum Patientenkollektiv an sich. Zum einen – Frau Holtkamp hat das, glaube ich, vorhin schon kurz angerissen: Unterscheiden sich die Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL bezüglich des Therapieverlaufs? Ich weiß, folliculäres Lymphom ist sehr selten, aber kann man für die etwas sagen? Gibt es Unterschiede im Ansprechen bezüglich Liso-Cel? Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage wäre: In der Studie TRANSFORM haben wir gesehen, dass nach der Induktionstherapie, ich glaube, 47 Prozent der Patienten eine autologe Stammzelltransplantation bekommen haben. Entspricht das dem Versorgungskontext? Erreicht nur knapp die Hälfte der Patienten eine Remission nach Induktion und kann dann eine Stammzelltransplantation erhalten? Ist das repräsentativ? Das wäre die zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ich möchte auch hier die zweite Frage zuerst beantworten. Das, was wir im Zeitalter von Rituximab-haltiger, CHOP-basierter Primärtherapie mit Frührezidivpatienten sehen, ist, dass tatsächlich nur 30 bis 40 Prozent auf die platinhaltige Salvage-Therapie ansprechen, dass eine autologe Transplantation möglich und sinnvoll ist. – Die erste Frage ist mir gerade entfallen.

Frau Wernecke: Ob es bezüglich der verschiedenen Histologien Unterschiede im Ansprechen im Verlauf gibt.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Bei den Histologien gibt es nicht so hochauflösende Analysen. Es scheint aber so zu sein, dass zumindest in der dritten Linie, das wissen wir schon besser, vor allem die primär mediastinalen B-Zell-Lymphome besser ansprechen als die anderen großzelligen B-Zell-Lymphome, die sonst noch im Topf sind, also transformierte, indolente, diffus großzellige NOS und HGBCL. Da gibt es Daten aus Deutschland, vor allem aber aus Italien, die noch nicht publiziert sind. Die zeigen, dass sowohl die Krankheitskontrolle, also die Höhe des Plateaus beim EFS, aber auch das Overall Survival bei dieser Entität deutlich, muss man sagen, besser zu sein scheinen als bei den anderen. Aber so richtig wasserdicht ist die Evidenz für diese Fragestellung noch nicht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten Anfang des Jahres eine Anfrage von Ihnen dazu, wo eine Expertise angefragt wurde. Da hatten wir ausgeführt, dass die PMBCL eine relativ kleine Gruppe mit primär einer hohen Heilungsrate sind. Die unterscheiden sich deutlich von den DLBCL. Insofern reden wir jetzt über relativ kleine Zahlen. Ich glaube, das erklärt auch die Vorsicht von Herrn Dreger, sich mit diesen kleinen Zahlen zu sehr festzulegen. Es sind doch unterschiedliche Verläufe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ergänzungen von Ihnen, Herr Lenz oder von Herrn Chapuy? – Herr Lenz schüttelt mit dem Kopf. Herrn Chapuy kann ich nicht sehen. Da kommt aber auch nichts. – Frau Wernecke, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Wernecke: Nein, so weit erst einmal. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink, IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich hätte noch eine kurze Frage vermutlich an Frau Böhm. Sie haben mit der Stellungnahme die Subgruppenanalysen zum EFS bzw. zu den Raten zum Scheitern des kurativen Ansatzes vorgelegt. Uns fehlen Informationen, wie Sie bei der Berechnung des Interaktions-p-Wertes auf Basis der relativen Risiken, wie Sie da für die Raten anfallen, vorgegangen sind. Können Sie dazu kurz etwas sagen oder gegebenenfalls die Info nachreichen, wenn Sie es nicht aus dem Stand wissen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Zunächst zur Berechnung: Wir haben die EFS-Ereignisse verwendet, sind bei der Effektschätzung über Cochrane Mental Health gegangen. Inwieweit wir tatsächlich den Q-Test zur Berechnung des Interaktionstests verwendet haben, was eine Möglichkeit wäre, kann ich Ihnen im Moment nicht sagen. Das müsste ich nachliefern.

Frau Nink: Wunderbar. Das wäre hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt habe ich noch die Deutsche Krankenhausgesellschaft, Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Guten Tag! Wir haben noch eine Frage an die Kliniker zur Toxizität. Uns interessiert sehr, wie die Kliniker die Toxizität der CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zur Hochdosis-Chemotherapie und anschließender Stammzelltransplantation einschätzen,

insbesondere bezüglich Dauer und Ausmaß der Lympho- und Neutropenien und der daraus folgenden Infektneigung. An den Daten sieht man, dass es einen Unterschied bei den febrilen Neutropenien gibt. Bei den hämatologischen stammzelltransplantierten Patienten ist bekannt, dass es diverse Risiken gibt, was die Zytomegalie, Virusreaktivierungen und andere Infektionen angeht. Wie sieht es da bei den CAR-T-Zellen aus? Ist das ähnlich, oder gibt es Unterschiede?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe Herrn Professor Dreger. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das lässt sich vielleicht folgendermaßen beantworten: Bei der autologen Transplantation haben wir eine relativ heftige Hochdosistherapie. Das heißt, die Frühphase fühlt sich für den Patienten nicht gut an. Er ist da deutlicher gefährdet als unter der CAR-T-Zelltherapie, die sich vom Ablauf her ähnlich darstellt. Das heißt, wir machen eine sogenannte Konditionierungs- oder Lymphodepletionstherapie. Die ist aber viel weniger toxisch, was Schleimhauttoxizitäten, also auch nicht hämatologische Toxizitäten insgesamt angeht, sodass die Infektgefährdung, die Mucositis, die Lebensqualität in den ersten zwei Wochen bei der autologen Transplantation deutlich schlechter einzuschätzen ist als bei der CAR-T-Zelltherapie.

Die wiederum bringt es bei einem Teil der Patienten mit sich, dass es Probleme gibt, zumindest in den späteren Linien. Wie das in der Zweitlinientherapie ist, ist noch nicht ganz so klar. Was protrahierte Zytopenien, speziell Neutropenien angeht, die sich allerdings in der Regel durch Gabe von G-CSF so gestalten lassen, dass daraus keine größeren Probleme resultieren und letztlich eine ausreichend Neutrophilenzahl gewährleistet werden kann –

Ein größeres Problem sind wahrscheinlich die T-Zell- und B-Zell-Defizienzen. B-Zell liegt in der Natur der Sache. Das ist das Target, um das es hier geht. Die erholen sich zwar nach Wochen und Monaten eher, aber wir müssen mit einer Hypogammaglobulinämie rechnen, also Antikörper, sprich: erhöhte Infektgefahr, teils von bakteriellen, teils von viralen Erkrankungen. Das T-Zell-System kann auch manchmal länger brauchen, insbesondere wiederum bei stärker vorbehandelten, also bei Dritt- oder späteren Linien behandelten Patienten, bis es sich erholt hat, weshalb auch opportunistische Infektionen viraler Art durchaus vorkommen können. Insgesamt lässt sich das nicht so gut vergleichen, aber es gibt sicher ein Infektrisiko, was zumindest zum entsprechenden Monitoring anders gehen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Lenz dazu, dann Frau Böhm von BMS. Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ja, als Ergänzung: Es ist richtig, dass wir B- und T-Zell-Depletion und zum Teil auch Neutropenien haben. Ich glaube, insgesamt ist das aber managebar, händelbar, gerade die B-Depletion. Man muss sagen, wenn wir Rituximab geben, einen Anti-CD20-Antikörper, können wir damit umgehen. Dann haben die Leute für Monate eine B-Zell-Depletion. Das ist nichts, was komplett neu ist, mit dem wir nicht umgehen können. Insofern, glaube ich, sind die Toxizitäten da. Man muss das überwachen, aber das ist insgesamt aus meiner Sicht gut händelbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt die Frage: Frau Böhm, war die Wortmeldung alt oder neu?

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Das war die Antwort auf die Frage von Frau Nink, die noch nicht beantwortet war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Frau Nink, das war die Frage zum p-Wert, Interaktionstest. Den haben wir für das relative Risiko auf der Basis des Q-Tests berechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Nink: Ja, das nehme ich gerne zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Zaulig, haben Sie eine Nachfrage oder ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Zaulig: Danke, das war sehr hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich Ihnen – Frau Land, ich nehme an, Sie machen das – die Möglichkeit, die letzten fast anderthalb Stunden zusammenzufassen.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich würde kurz an meine Kollegin Frau Dr. Möhlenbrink übergeben, die sich noch gemeldet hatte. Das ist wahrscheinlich untergegangen. Wäre das in Ordnung, bevor ich das Abschlussstatement halte?

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

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen herzlichen Dank. – Ich wollte noch zum Thema Neutropenie sagen, dass die Nachteile von Liso-Cel in spezifischen UE wie den schweren Lymphopenien oder schweren Neutropenien nicht zu Nachteilen in den schweren Infektionen führten und damit die insgesamt gute Verträglichkeit von Liso-Cel nicht infrage stellen. Bei gleicher Verträglichkeit weist Liso-Cel einen klaren Vorteil in der Wirksamkeit gegenüber der Stammzelltransplantation auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis, ohne uns die Aussage zu Eigen zu machen. Das ist der Unterschied. – Jetzt die Zusammenfassung. Frau Land, bitte.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich fasse gerne zusammen, danke schön. Wir bedanken uns für die gute und intensive Diskussion und die Besprechung relevanter Themen. Wir haben über den Endpunkt EFS gesprochen und dass dies ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Hierfür zeigte sich in der Studie TRANSFORM bei vergleichbarer Verträglichkeit ein deutlicher Vorteil gegenüber der autologen Stammzelltransplantation. Das Risiko für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes kann durch Liso-Cel um über 60 Prozent, das heißt erheblich, reduziert werden. Wir haben über die Altersstrata gesprochen. Wir sehen hier vermutlich einen Zufallsbefund, da es ein nicht konsistenter Effekt ohne medizinische Rationale ist. Beim Endpunkt EFS liegt kein Subgruppeneffekt vor. Der hier gezeigte erhebliche Vorteil gilt somit für die gesamte Population.

Wir haben auch über den indirekten Vergleich von Liso-Cel gegenüber Axi-Cel gesprochen. Hier zeigten sich bei vergleichbarer Wirksamkeit deutliche Vorteile für Liso-Cel in den Verträglichkeiten, in dem für CAR-T-Zelltherapien charakteristischen UE Zytokin-Freisetzungssyndrom – hier konnte das Risiko um 91 Prozent – und neurologische Toxizität – hier konnte das Risiko um 96 Prozent gesenkt werden. An dieser Stelle möchte ich noch einmal hervorheben, dass die Definition der tatsächlich adäquaten zVT von wirklich besonderer Bedeutung für die AMNOG-Nutzenbewertung dieser innovativen CAR-T-Zelltherapie ist. Wie es die heute anwesenden Kliniker bereits getan haben, möchten auch wir nochmals klarstellen, dass CAR-T-Zelltherapien in diesem Indikationsgebiet den klaren Therapiestandard darstellen. Für uns ist es hinreichend, Axi-Cel auch vor der Nutzenbewertung durch den G-BA als zVT zu definieren.

Wir müssen derzeit leider die Erfahrung machen, dass eine solche Entscheidung zur zVT sehr weitreichende Konsequenzen haben kann. So wurde bereits in dem initialen AMNOG-Verfahren von Liso-Cel in der dritten Therapielinie ein zVT-Korb definiert, der keineswegs als medizinisch zweckmäßige Alternative für Liso-Cel gewertet werden kann, sondern auch zahlreiche palliative und im Anwendungsgebiet nicht mehr relevante Therapieoptionen umfasst.

Es wird sich nun in den Erstattungsbeitragsverhandlungen auf diese zVT-Auswahl bezogen, was zu Preisangeboten führt, zu denen es schier unmöglich ist, ein innovatives Arzneimittel herzustellen. Verstehen Sie mich nicht falsch, wir setzen alles daran, den Patientinnen und

Patienten diese Therapie weiterhin verfügbar machen zu können. Sollen innovative Arzneimittel wie CAR-T-Zelltherapie im deutschen Markt für die Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen, muss sich nach unserer Meinung im Sinne der Patientinnen und Patienten hier etwas ändern. Ich möchte die hier anwesenden Entscheider darum bitten, diese Gesichtspunkte im weiteren Verlauf des Verfahrens noch einmal zu überdenken und zu berücksichtigen. Mir war es wichtig, dies noch einmal hervorzuheben.

Lassen Sie mich abschließen: Für Liso-Cel kann ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die gesamte Population gegenüber der adäquaten zVT Axi-Cel basierend auf deutlichen Vorteilen in der Verträglichkeit abgeleitet werden. Des Weiteren sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Population gegenüber der autologen Stammzelltransplantation, basierend auf erheblichen Vorteilen im patientenrelevanten Endpunkt EFS. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Zusammenfassung. Danke, dass Sie und Ihre Kolleginnen hier für Fragen und Antworten zur Verfügung gestanden haben. Danke an Herrn Lenz, Herrn Dreger, Herrn Chapuy und Herrn Wörmann dafür, dass Sie uns als klinische Experten Fragen beantwortet haben. Damit können wir diese Anhörung schließen. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Ich schließe diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Tag und bis zum nächsten Mal. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:31 Uhr