

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-953)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 6. November 2023  
von 11:31 bis 12:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Schmidt  
Frau Richter  
Herr Dr. Finzsch  
Herr Dr. Welte

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

Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Herr Prof. Dr. Dreger

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

Herr Prof. Dr. Chapuy  
Herr Prof. Dr. Lenz

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Prof. Dr. Krause

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

Frau Dr. Docter  
Frau Pisarenko

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert  
Herr Gossens

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

Frau Dr. Möhlenbrink  
Frau Pedretti

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

Frau Helf  
Herr Poker

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

Herr Dr. Buhck  
Herr Dr. Dolezal

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

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 11:31 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich hoffe, Sie haben jetzt alle das richtige Meeting gefunden. Einige hatten sich in das Meeting, das für 11:30 Uhr geplant war, eingewählt, was ja auch folgerichtig ist. Wir sind zu spät.

Ich versuche es jetzt noch einmal: Wir beginnen jetzt das zweite Axicabtagen-Ciloleucel-Anhörungsverfahren, DLBCL und PMBCL, dritte Therapielinie. Es geht um die Neubewertung, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro überstieg. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September dieses Jahres.

Stellungnahmen sind eingegangen vom pU, Gilead Sciences, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und der GLA in einer gemeinsamen Stellungnahme, außerdem von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von Roche Pharma, von Novartis Pharma, von Galapagos, von AbbVie, von Bristol-Myers Squibb und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Für den pharmazeutischen Unternehmer sind heute Herr Dr. Welte, Frau Richter, Frau Dr. Schmidt und Herr Dr. Finzsch zugeschaltet. Herr Professor Dreyling ist zugeschaltet. Herr Professor Dreger ist da; außerdem ist Herr Professor Dr. Lenz dabei. Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Krause sind für die AkdÄ zugeschaltet. Dann sind Frau Dr. Docter und Frau Pisarenko von Novartis dabei. Frau Dr. Steinbach-Büchert und Herr Gossens von AbbVie sind zugeschaltet. Frau Dr. Möhlenbrink und Frau Pedretti von Bristol-Myers Squibb sind dabei. Frau Helf und Herr Poker von Galapagos sind zugeschaltet. Herr Dr. Buhck und Herr Dr. Dolezal von Roche Pharma sind auch zugeschaltet. Herr Bussiliat ist auch dabei.

Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann haben Sie, Herr Welte, das Wort, bitte.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences GmbH):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, dass wir uns auch zur Nutzenbewertung von Axi-Cel in der 3L+ des DLBCL und PMBCL - das heißt in der Indikation für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapien – äußern können.

Innerhalb unseres Teams gab es zwei Veränderungen. Neu dabei ist Frau Dr. Katharina Schmidt aus dem Bereich Medizin und Herr Dr. Markus Finzsch, der das Dossier mitbetreut. Wieder begrüßen dürfen wir unsere Biostatistikerin Frau Svantje Richter.

Axi-Cel wurde im August 2018 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur in diesem Anwendungsgebiet als Orphan Drug zugelassen und bereits zweimal vom G-BA mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet. Wir sind sehr dankbar, dass alle Institutionen in Deutschland eng kooperiert haben, damit die Sprunginnovation Axi-Cel für die Patientinnen und Patienten in schnellstmöglicher Weise und unter Berücksichtigung der notwendigen Sicherheitsmaßnahmen zur Verfügung gestellt werden konnte. Dies ermöglichte die Behandlung von über 1.000 Patienten mit Axi-Cel an den qualifizierten CAR-T-Zentren in Deutschland. Dafür noch einmal Tausend Dank an alle.

Eine schnelle und zuverlässige Herstellung ist essenziell, um die Prognose der Patienten zu verbessern. Hinsichtlich der Herstellungsslots ist das Ziel, diese in weniger als einer Woche ab Registrierung zur Verfügung zu stellen, in dringenden Fällen sogar schneller. Die Dauer der patientenindividuellen Axi-Cel-Herstellung in unserer niederländischen Produktionsanlage be-

trägt im Median 19 Tage, gemessen vom Zeitpunkt der Apherese bis zur internen Qualitätsprüfung und Freigabe für die Auslieferung. Unser Herstellungserfolg im ersten Halbjahr 2023 liegt bei über 98 Prozent.

Gemäß der aktuellen DLBCL-S3-Leitlinie soll bei Patienten mit primär kurativer Therapieintention nach einem zweiten Rezidiv oder Progress eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinie erfolgt ist. Da Axi-Cel in kurativer Intention verabreicht wird, sieht Gilead nur Therapien, die ebenfalls in kurativer Intention gegeben werden, als zVT im vorliegenden AWG.

Lassen Sie mich nun kurz auf die Gründe eingehen, warum wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel sehen.

Erstens. Ein bisher einzigartiger therapeutischer Fortschritt in dieser Indikation und das kurative Potenzial mit Axi-Cel. In der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-1 lag die OS-Rate nach 60 Monaten bei 42,6 Prozent. Damit war knapp die Hälfte der Patienten auch fünf Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben. Aktuelle Sechsjahresdaten der ZUMA-1-Studie sind seit letzter Woche Donnerstag verfügbar und werden auf dem ASH im Dezember dieses Jahres präsentiert. Die dort gezeigte OS-Rate nach 72 Monaten von immer noch knapp 40 Prozent bestätigt das kurative Potenzial von Axi-Cel eindrucklich. Axi-Cel ist die einzige CAR-T-Zelltherapie, für die Daten für einen derart langen Zeitraum existieren.

Zweitens. Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag. Die in der ZUMA-1-Studie erzielten Ergebnisse lassen sich im deutschen Versorgungskontext reproduzieren. So wiesen in der Registerstudie der German Lymphoma Alliance und dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation 74 Prozent der Patienten ein objektives Therapieansprechen mit Axi-Cel auf und 42 Prozent der Patienten sogar ein vollständiges Therapieansprechen. Das OS nach 12 Monaten lag für Axi-Cel im deutschen Patientenkollektiv bei circa 55 Prozent. Neueste Ergebnisse werden wiederum auf dem ASH im Dezember erwartet.

Drittens. Vergleichende Auswertungen von hochqualitativen Registerdaten. Die Analyse des französischen DESCAR-T-Registers durch Bachy et al. stellt unserer Meinung nach die bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Axi-Cel dar.

Lassen Sie mich kurz die Gründe dafür benennen.

Erstens. Das DESCAR-T-Register kann als französische Version der anwendungsbegleitenden Datenerhebung angesehen werden. Das Register ist verpflichtend, unabhängig und hat eine hohe Qualitätskontrolle.

Zweitens. In der Studie von Bachy et al. wurden die beiden CAR-T-Produkte Axi-Cel und das als zVT benannte Tisagenlecleucel, kurz Tisa-Cel, verglichen.

Drittens. Die Studie von Bachy et al. wurde nach höchsten wissenschaftlichen Standards durchgeführt und hochrangig im „Nature Medicine“ publiziert und ist aufgrund der verfügbaren Details im Artikel wie im Supplement auch äußerst transparent. Besonders sticht das exzellente Matching in dieser Arbeit hervor, dieses ist zentral für die Aussagesicherheit bei nicht-randomisierten Studien. Es wurden zwei international anerkannte Methoden angewandt. Sowohl mit dem Propensity-Score-Matching als auch mit dem Inverse-Probability-of-Treatment-Weighting konnten jeweils statistisch belastbare Ergebnisse gezeigt werden: eine deutlich höhere Wirksamkeit von Axi-Cel versus Tisa-Cel bei gleichzeitig mehr Nebenwirkungen. Das mit dem Propensity-Score-Matching gezeigte Hazard Ratio für das OS lag bei 0,63 mit einem 95-prozentigen Konfidenzintervall von 0,45 bis 0,88. Das mit dem Inverse-Probability-of-Treatment-Weighting berechnete Overall-Survival-Hazard-Ratio betrug 0,71 mit einem 95-prozentigen Konfidenzintervall von 0,54 bis 0,93; jeweils berechnet auf der Basis von Einjahresdaten. Extensive Sensitivitätsanalysen unterstützen diese Ergebnisse.

Das IQWiG sieht die Auswertung von Bachy et al. als nicht bewertungsrelevant an. Die Gründe hierfür sind:

Erstens. Da wir weder Zugriff auf die Primärdaten des DESCAR-T-Registers haben noch an der Bachy-Arbeit beteiligt waren, konnten wir leider weder den geforderten Studienplan noch den SAP, noch die vollumfängliche Darstellung der UE vorlegen. Auch ist keine systematische Identifikation der Confounder in der Bachy-Arbeit dargestellt.

Zweitens. In der Studie von Bachy et al. wurde ab Infusion und nicht ab Therapieentscheidung analysiert, und somit liegt eine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Allerdings wurde in einer Sensitivitätsanalyse der Effekt, statt des Infusionszeitpunkts den Zeitpunkt der CAR-T-Bestellung zu verwenden, untersucht. Diese Analyse führte zu qualitativ identischen Ergebnissen. Das OS war statistisch länger für Patienten, die mit Axi-Cel statt mit Tisa-Cel behandelt worden waren.

Aus unserer Perspektive ist die zentrale Frage dieser Nutzenbewertung, ob der G-BA hochqualitative Auswertungen von belastbaren Registerdaten akzeptiert, die der pU nicht selbst durchgeführt hat, das heißt, bei dem der pU keinen direkten Zugriff auf die Primärdaten, Studienberichte und Analysepläne hat; denn dies ist die einzige wirkliche Limitation der im Dossier eingereichten Auswertung der DESCAR-T-Studie von Bachy et al.

In der Gesamtschau gibt es einen außergewöhnlich großen und belastbaren Register-basierten Evidenzkörper. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit, dass Axi-Cel das Gesamtüberleben signifikant gegenüber Tisa-Cel verlängert, sehr hoch. Entsprechend wird dies auch im Behandlungsalltag umgesetzt bzw. sind die Produkte in den Leitlinien auch so positioniert.

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten.

Nun bedanke ich mich ganz herzlich für Ihre Zeit und Ihr Zuhören und hoffe auf eine angeregte Diskussion. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Welte, für diese Einführung. – Ich fange mit der Studie von Bachy et al. an und frage DGHO, DAG-HSZT und die GLA: Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch gesagt, dass vergleichende Registerstudien wie eben die Arbeit von Bachy et al. Berücksichtigung finden sollten. Sie bewerten das französische DESCAR-T-Register auch als, ich sage mal, valide. Welche relevanten Schlussfolgerungen ergeben sich aus Ihrer Sicht aus dieser Studie von Bachy et al., vor allen Dingen vor dem Hintergrund der vom IQWiG geäußerten Kritikpunkte, wie zum Beispiel fehlender systematischer Identifikation von potenziell relevanten Confoundern und der Verletzung des ITT-Prinzips? Ist das relevant? Oder: Kann man sagen: „Es ist trotzdem bewertungsrelevant“? – Ich sehe, als Erster hat sich Herr Professor Dreger gemeldet, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dreger (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Wenn wir davon ausgehen, dass wir in der dritten Linie oder in späterer Linie nur mit den CAR-T-Zellen ein potenziell kuratives Therapieprinzip vor uns haben – die autologe Stammzelltransplantation kommt da eigentlich aus verschiedenen Gründen nicht mehr infrage –, dann wäre tatsächlich die zweckmäßige Vergleichstherapie das Tisa-Cel oder eben das Liso-Cel.

In der Bachy-Arbeit wurde das Tisa-Cel mit sehr viel Aufwand verglichen, wie das in einer Registerstudie überhaupt nur möglich ist, und man kam zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit von Axi-Cel besser ist. Das deckt sich mit unseren eigenen publizierten Daten; das deckt sich auch mit den britischen Daten. Es gab übrigens Anfang des Jahres eine Arbeit von Roddie et al. in „Blood Advances“, wo sehr schön gezeigt wird, dass Tisa-Cel insbesondere bei den Patienten, die – da haben wir jetzt wieder das Bridging – keine gute Krankheitskontrolle vor der CAR-T-Zelltherapie haben, wesentlich schlechter läuft als Axi-Cel. Das sage ich vielleicht noch mal als Rückgriff auf das, was wir eben besprochen haben. Das deckt sich auch mit den eigenen Erfahrungen, die wir im klinischen Alltag mit diesen beiden Produkten gemacht haben. Das Resultat ist – das darf ich, glaube ich, behaupten –, dass Tisa-Cel in der dritten Linie ei-

gentlich gar keine Rolle mehr spielt, sondern das Feld jetzt allein von Axi-Cel und Liso-Cel abgedeckt wird, weil die Effizienzdaten einfach besser sind. Natürlich können retrospektive Studien, Registerdaten, nicht den Qualitätsanspruch einer prospektiven randomisierten Studie erfüllen; aber sie können auf jeden Fall trotz systemimmanenter Schwächen Anhaltspunkte liefern, die dann natürlich auch praktische Bedeutung haben. Wenn wir das alles negieren, wenn wir schon aus grundsätzlichen Erwägungen heraus solche Studien, auch so gute, wie es die französische eigentlich ist, nicht akzeptieren können, dann brauchen wir auch keine Register mehr zu führen.

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich glaube, Herr Dreger hat es eigentlich schön zusammengefasst. Um es vielleicht noch einmal zu verstärken: Ich glaube, die Evidenz, dass Axi-Cel wirksamer als Tisa-Cel ist, ist über verschiedenste Datensets fassbar. Deshalb, glaube ich, werden auch diese Real-World-Daten, die natürlich Schwächen haben, dadurch validiert. Man muss auch sagen – das ist zwar ein indirekter Vergleich –: In der zweiten Linie ist ja auch die Tisa-Cel-Studie, die BELINDA-Studie, im Vergleich zur ZUMA-7, die positiv ist, negativ gewesen. Deshalb ist es tatsächlich so, dass Tisa-Cel in der Behandlung keine Rolle mehr spielt. Bei uns – um wieder aus persönlicher Sicht darüber zu reden, aber das machen ja viele andere Kolleginnen und Kollegen genauso – wird das Tisa-Cel in der dritten Linie nicht mehr und damit gar nicht mehr eingesetzt, weil wir einfach der Meinung sind, dass es weniger wirksam ist als das Axi-Cel, um das es heute geht. Liso-Cel hat sicherlich die gleiche Wirksamkeit wie das Axi-Cel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Frau Müller von der KBV hat eine Frage.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Vielen Dank, Professor Hecken. – Die AkdÄ hat sich jetzt noch nicht dazu geäußert, macht das aber vielleicht noch.

Ich habe das jetzt so mitgenommen: Wir haben in dieser Bachy-Studie einen OS-Vorteil – der wurde eben auch zitiert –, ein Hazard Ratio von 0,61 – oberes KI: 0,79 – für Axi-Cel versus Tisa-Cel.

Wir haben diese ganzen Probleme mit den Confounder-Adjustierungen. Das wurde übrigens für beide Methodiken – das gilt sowohl für die Propensity-Score-Adjustierung als auch für die IPTW-Analyse – nicht begründet. Und wir haben nur zu spezifischen UE Daten, also nicht zu den Gesamtraten. Es ist, denke ich, etwas schwierig, auf dieser Grundlage eine Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen.

Jetzt ist meine Frage: Das reicht Ihnen aber zusammen mit anderen, eigenen Daten und Daten aus Großbritannien, die wir jetzt hier nicht vorliegen haben, auf die Sie aber abgehoben haben, um zu sagen, dass Tisagen anders als Lisocabtagen und Axicabtagen in der Third Line des Diffuse Large B-Cell Lymphoma keine Rolle mehr spielen würde? Denn der Effekt ist ja nicht riesig, um es vielleicht noch einmal etwas pointierter zu sagen. Vielleicht kann die AkdÄ dazu auch noch einmal etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Wir gehen aber jetzt der Reihe nach vor. Jetzt gebe ich Herrn Lenz das Wort, danach sind Herr Dreger und Herr Krause dran, und dann ist Frau Nink an der Reihe. – Bitte schön, Herr Lenz.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Es ist, wie ich es gerade schon gesagt habe: Es gibt eben unterschiedliche Datensets, unterschiedliche Studien. Wenn man sich die JULIET-Studie anschaut, sieht man: Die Ansprechraten sind eben doch niedriger als unter Axi-Cel. Das alles sind zum Teil kleine Datensets und schwierige, indirekte Vergleiche; das ist mir völlig klar. Trotzdem hat es genau zu dem, was Sie in Ihrer Frage ansprechen, geführt: Tisa-Cel spielt in der klinischen Routine keine Rolle mehr, wenn man sich das Gesamtspektrum der CAR-T-Zentren in Deutschland anschaut.

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Ich kann das nur wiederholen bzw. verstärken: Letztlich sind das alles keine glasklar, gut herausgearbeiteten Daten, wie wir sie in einer randomisierten Studie erreichen könnten. Aber sie sind alle kongruent, also alle retrospektiven Daten, die wir haben, deuten darauf hin, dass die Effektivität von Axi-Cel letztlich einfach größer ist als die von Tisa-Cel. Oder umgekehrt bzw. besser gesagt: Tisa-Cel ist sicher besser verträglich, hat vor allem weniger neurologische Nebenwirkungen, aber das gleicht diesen Nachteil der schlechteren Krankheitskontrolle nicht aus, sodass eben tatsächlich auch das Überleben, selbst bei den älteren Patienten, mit dem wirksameren, wenngleich auch nebenwirkungsträchtigeren Produkt besser zu sein scheint.

Ich persönlich habe schon lange keinem Patienten mit dieser Indikation mehr Tisa-Cel verordnet, einfach auch aus den persönlichen ungünstigen Erfahrungen, die wir damit haben. Ich weiß, das ist kein hartes Argument. Aber in der Summe, wie gesagt, ist das alles kongruent, und man wäre eigentlich schlecht beraten – das ist auch den Patienten gegenüber schlecht zu verantworten –, wenn es all diese Daten gibt, zu sagen: Ach nein! Du bekommst jetzt doch das andere.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt hat Herr Professor Krause, AkdÄ, das Wort. Dann folgen Herr Professor Dreyling und Frau Nink. Danach frage ich Frau Müller, ob ihre Frage beantwortet ist.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Auch wir haben das Thema diskutiert, und wir können alle diese Argumente nachvollziehen, die darauf hindeuten, dass Axi-Cel vermutlich das potentere Produkt ist, gleichzeitig mehr Nebenwirkungen hat; aber von der Endbewertung sehen wir es doch deutlich kritischer. Es gibt einfach Lücken in dieser Datenbasis, und es besteht auch ein gewisser Widerspruch in dem Anspruch. Der pharmazeutische Unternehmer hatte einleitend gesagt, es sei eine Sprunginnovation. Jetzt geht es aber um den Vergleich mit einem Konkurrenzprodukt, was in ähnlicher Weise innovativ ist. Man hat so das Gefühl, es ist weniger potent, aber wirklich herauszuarbeiten, dass man da einen eindeutigen Vorteil konstatieren kann, damit tun wir uns schwer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Krause. – Herr Professor Dreyling erhält jetzt das Wort. Herr Ludwig hat sich noch gemeldet, dann Frau Nink, dann Frau Müller. – Herr Professor Dreyling, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Aus der klinischen Praxis heraus möchte ich ganz kurz sagen: Es ist ganz einfach: Das Bessere ist der Feind des Guten. Die Einführung der CAR-T-Zellen generell war eine Sprunginnovation. Wirklich alle Sets – mit den schon diskutierten Schwächen; denn retrospektive Daten haben natürlich potenziell Bias – zeigen genau in die gleiche Richtung, und das entspricht auch dem persönlichen Empfinden in der eigenen Serie. Es ist relativ klar, dass das Axi-Cel wirksamer ist. Es ist auch relativ klar, dass die Neurotoxizität höher ist. Mit Liso-Cel wird diese Lücke jetzt geschlossen, sage ich mal. Aufgrund dessen ist es einfach so, dass Tisa-Cel eigentlich so gut wie gar nicht bei uns eingesetzt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Ludwig, AkdÄ.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Prinzipiell kann ich mich dem, was die Kollegen aus der Hämatologie und Onkologie gesagt haben, anschließen. Die AkdÄ hat deswegen auch am Ende die Anerkennung eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen. Wir müssen aber ganz klar sagen, dass wir natürlich erhebliche Probleme in der Evidenzbasis dieser Bewertung haben, weil wir einfach aufgrund der heute verfügbaren Therapiestrategien, neben Polychemotherapie, Hochdosischemotherapie, einigen monoklonalen Antikörpern, die bei hochmalignen Lymphomen wirksam sind, Schwierigkeiten haben, ausreichend vergleichende klinische Studien durchzuführen.

Zu dieser Frage „Axi-Cel versus Tisa-Cel“ kann ich mich nicht äußern, weil ich davon zu wenig verstehe. Aber insgesamt ist die Evidenzbasis für diese neuartigen Therapien derzeit problematisch und die Evaluation des Zusatznutzes dementsprechend auch. Auf der anderen Seite bin ich fest davon überzeugt, dass die CAR-T-Zellen eine wesentliche – ob das nun eine Sprunginnovation oder einfach eine wesentliche Verbesserung ist, sei mal dahingestellt – Verbesserung der Therapiealternativen bei Patienten ist, die mit den herkömmlichen Therapien bei hochmaligen Lymphomen nicht ausreichend behandelt wurden und rezidierten; dem stimmt die AkdÄ vollkommen zu.

Aber, wie gesagt, ich glaube, dass die vorgelegten Daten derzeit letztlich nicht klar erlauben, zu beurteilen, wie groß der tatsächliche Zusatznutzen ist, weil die Durchführung klinischer Studien in dieser Situation mit ausreichenden Patientenzahlen und entsprechend relevanten Endpunkten einfach extrem schwierig ist. Deswegen ist das Votum aus Sicht der AkdÄ eindeutig: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Jetzt bekommt Frau Nink das Wort. Danach ist Frau Müller an der Reihe, dann folgt Frau Ludwig vom GKV-SV. – Frau Nink, IQWiG, bitte.

**Frau Nink (IQWiG):** Vielen Dank. - Ich möchte weniger eine Frage stellen, als vielmehr noch einmal kurz sortieren; denn es wurden jetzt auch einige Aspekte aus der Bachy-Studie angesprochen.

Natürlich sehen wir grundsätzlich auch die Möglichkeit, nicht-randomisierte Studien heranzuziehen. Für den Kontext der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist das ja auch an verschiedenen Stellen bereits beschrieben worden. Natürlich spielen krankheitsspezifische Register hier eine ganz bedeutende Rolle. Aber wir müssen gleichzeitig sehen, dass es auch methodische Limitationen gibt bzw. dass gegebenenfalls bestimmte Daten in den Registern zum Beispiel nicht erfasst werden.

Das, was uns jetzt hier ganz zentral gefehlt hat, ist die Auseinandersetzung mit potenziellen Confoundern, und natürlich fehlt auch die Erhebung einiger Endpunkte wie beispielsweise eine umfassende Erhebung der Nebenwirkungen.

Ich würde aber gerne auch kurz noch etwas zum OS-Effekt sagen, der jetzt eben beschrieben wurde. Der OS-Effekt, der beschrieben wurde, war der OS-Effekt mit einer Operationalisierung ab Infusion. In der Studie Bachy ist der Effektschätzer für die andere Operationalisierung, nämlich ab Therapieentscheidung bzw. hier ab Bestellung der CAR-T-Zellen leider nicht berichtet. Das, was hier aber berichtet ist, ist der p-Wert. Der p-Wert liegt bei 0,038. Das heißt, in dieser Situation ist davon auszugehen, dass die Hazard Ratio ganz, ganz knapp statistisch signifikant wird.

Wir müssen uns schon auch Folgendes überlegen: Wir sind hier nach wie vor in einer Situation, in der wir eine nicht-randomisierte Studie haben. Also selbst bei einer optimalen Kontrolle für Confounder und anderem, was man alles machen kann, würden wir hier natürlich noch eine Restunsicherheit sehen. Das heißt, wir würden hier keinen dramatischen Effekt erwarten, aber wir würden schon eine verschobene Hypothesengrenze sehen, die wir im Bereich von 0,2 bis 0,5 für die Hazard Ratio einsortieren würden.

Von daher muss man sagen: Der Effekt, der hier ab Infusion für das OS berichtet wird, auch wenn wir den genauen Effektschätzer nicht kennen, wird auf jeden Fall nicht groß genug sein, um nicht allein durch Störgrößen erklärt werden zu können. Das noch einmal zur Einsortierung des OS-Effekts aus der Studie Bachy.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Möchte das jemand kommentieren? – Ja, Frau Richter.

**Frau Richter (Gilead Sciences GmbH):** Vielen Dank. – Frau Nink, natürlich ist es klar, dass ein indirekter Vergleich immer mit gewissen Limitationen einhergeht. Das haben Bachy et al. in

der Studie auch entsprechend beschrieben. Zu Ihrem Punkt „Unmeasured Confounding“. Da haben Bachy et al. die eigene Limitation natürlich benannt; aber sie haben auch kontrolliert und den Effekt mit dem sogenannten E-Value geschätzt, dass man eben Unmeasured Confounding in einem sehr großen Ausmaß sehen müsste, um dieses als Unmeasured Confounding zu erklären.

Sie haben auch gesagt, dass die Identifikation der Confounder nicht vorliegt. Das ist für uns ja leider auch der Fall; wir wissen das nicht. Nichtsdestotrotz sieht man natürlich auch, wenn man sich diese Publikation anschaut, wie sehr genau da hingeschaut wurde, welche Confounder berücksichtigt werden, sodass wir eben diesen Effekt schon in einem beträchtlichen Ausmaß gesehen haben, zumindest für das Propensity-Score-Matching.

Sie haben erwähnt, dass ab Bestellung dieser Effekt ein bisschen kleiner wird. Ja, das haben wir auch gesehen; aber er ist immerhin noch statistisch signifikant, und das ist durchaus bemerkenswert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Richter. – Jetzt haben erst Frau Müller und dann Frau Ludwig, GKV-SV, das Wort. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich hatte mich nicht noch einmal gemeldet. Ich denke, das ist jetzt erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Erledigt?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich wollte nur noch einmal sagen, die AkdÄ sieht ja einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, aber, wenn ich das richtig verstanden habe, im Wesentlichen eben nicht im Vergleich zu Tisagen, sondern im Vergleich zu den konventionellen Chemotherapien. Vielleicht stellt die AkdÄ das noch einmal klar, weil das für mich nicht so ganz herauskam.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich hatte Herrn Ludwig so verstanden, dass ihm für den Vergleich der beiden CAR-Ts untereinander das hinreichende fachliche Beurteilungsvermögen fehle, wobei ich das mit einem Vorbehalt sage. Ich habe das auf die konventionellen Chemotherapien bezogen. – Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Das ist korrekt. Dem habe ich nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Danke. – Dann hat jetzt Frau Ludwig, GKV-SV, das Wort.

**Frau Dr. Ludwig (GKV-SV):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine etwas andere, eine eher übergeordnete Frage. Wir haben hier im Anwendungsgebiet sowohl Patienten mit DLBCL als auch Patienten mit PMBCL. Ich würde jetzt die klinischen Stellungnehmer gerne konkret nach den PMBCL-Patienten fragen. Diese sind ja doch etwas anders, was etwa die Prognose oder auch das Alter etc. betrifft. Meine Frage ist: Welche Therapieoptionen gibt es für die Patienten, also mit mindestens zwei Vortherapien, mit dem PMBCL? Wie werden diese behandelt? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. – Herr Professor Dreger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Diese werden, wenn es jetzt nur um die zugelassenen Medikamente oder Therapiestrategien geht, genauso behandelt wie Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen. Das wären also Therapien wie Polatuzumab-basierte Strategien oder mit Tafasitamab und Lenalidomid. Es wirken auch noch andere Dinge, die bei den diffus großzelligen B-Zell-Lymphom nicht so schön helfen, wie CD30-Antikörper-Checkpoint-Inhibitoren, aber das wäre off label.

Das, was man vielleicht ergänzend sagen darf, ist, dass die CAR-T-Zellen besser laufen, wobei wir in der dritten Linie bisher ja nur eine Zulassung für Axi-Cel und nicht für Tisa-Cel hatten. Insofern gibt es auf dem Schenkel keine direkten, auch keine indirekten, sondern überhaupt keine Vergleiche. Es gibt aber Vergleiche in mit Axi-Cel behandelten Populationen zwischen

primär mediastinalen B-Zell-Lymphom versus diffus großzelligen B-Zell-Lymphom. Da sieht es so aus, als würden die jungen Patienten – es sind ja meist junge Patienten mit einem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom – doch noch besser laufen, als die mit dem diffus großzelligen, sodass wir hier bei dieser speziellen Entität einen enormen therapeutischen Benefit sehen, die allerdings in der dritten Linie kaum noch ankommen wird, weil alle diese Patienten, die ja meist früh rezidivieren oder primär refraktär sind – spätere Rezidive gibt es da so gut wie gar nicht –, jetzt möglichst schon in der zweiten Linie mit Liso-Cel behandelt werden; das wäre dann hier das zugelassene Medikament.

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich glaube schon, dass man PMBCLs und DLBCLs signifikant unterscheiden muss. Die Heilungsrate durch die Erstlinie ist deutlich höher, sie liegt bei um die 90 Prozent. Aber wenn Patientinnen und Patienten – es sind in der Regel Frauen, jüngere Frauen, medianes Erkrankungsalter ist 35 – rezidivieren, ist die Prognose, wenn wir jetzt mal die CAR-T-Zellen weglassen, desaströs. Diese Patientinnen versterben in der Regel an ihrer Erkrankung.

Die Dinge, die jetzt genannt wurden, wie Pola und Tafa, sind natürlich in keiner Studie geprüft, weil diese Patienten in der Regel dort ausgeschlossen sind oder weil so wenige Patienten in den Studien waren, dass man keine Dinge ableiten kann. Insofern sind die CARs, von denen wir durch die Real-World-Evidence – auch wenn es kleine Patientenzahlen sind – insgesamt wissen, dass die kurativ und höchst effizient sind, ein ganz wichtiges Element in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem PMBCL.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Ludwig (GKV-SV):** Ja, die Frage ist beantwortet. Ich hätte direkt noch eine Anschlussfrage, die sich jetzt auf das gesamte Anwendungsgebiet, also DLBCL und PMBCL, bezieht; sie geht auch an die klinischen Stellungnehmer. Und zwar: Würden Sie sagen, dass es unter Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, auch noch Patienten gibt, die dann tatsächlich Polatumumab, Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab bekommen? Oder sind, also wenn verfügbar natürlich, CAR-T-Zelltherapien dann für alle geeigneten Patienten eigentlich der Standard?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. – Herr Professor Lenz, Sie hatten Sie als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Für die meisten Patienten sind dann natürlich die CARs der Standard. Aus meiner Sicht wären die wenigen Patientinnen und Patienten, die älter sind oder starke Komorbiditäten haben, nicht qualifiziert für CARs. Das sind aber nicht ganz so schrecklich viele. Das zu quantifizieren, fällt mir immer schwer, 10, 15 Prozent vielleicht, aber das finde ich schwierig, weil man natürlich in seiner Praxis immer nur gewisse Selektionen sieht. Man sieht die Patienten, die man nicht bekommt, nicht. Es gibt wenige Patienten, die eine CAR-T-Zellbehandlung ablehnen. Wie gesagt: Die wenigen Patienten, die es ablehnen oder nicht infrage kommen, wären für mich dann Kandidaten für Pola, BR oder TafaLen – außer man setzt diese Substanzen mal zum Bridging ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt hat Herr Professor Dreyling das Wort, und danach ist Herr Professor Dreger an der Reihe.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Ich wollte nur zusammenführen, was bisher gesagt worden ist. Ja, molekular sind das zweierlei Erkrankungen, die sich auch prognostisch unterscheiden.

Aber klinisch hat Herr Dreger durchaus Recht damit, dass viele der Therapieprinzipien, die wir anwenden, gleich sind. Das wird im amerikanischen Literaturgut ein bisschen anders gesehen. Wir haben auch seit Jahrzehnten bei den mediastinalen B-Zell-Lymphomen teilweise andere Chemotherapieregime etabliert. Aber da ist trotzdem CHOP-14 eigentlich für viele Patienten

genau der Standard. Es gibt da, wie gesagt, kleinere Unterschiede, aber die Grundinstrumente sind die gleichen.

Im klinischen Verlauf ist es genauso, wie Herr Lenz sagt. Häufig ist es im Rezidiv so, dass erstens die älteren Patienten ganz herausfallen, auch komorbide Patienten fallen heraus. Zweitens. Im Rezidiv ist diese Erkrankung manchmal noch einmal deutlich rascher voranschreitend als das klassische DLBCL; aber das sind wirklich nur Nuancen im Unterschied.

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Wenn die Frage von Frau Ludwig darauf abzielt, ob die Versorgungskapazitäten in Deutschland ausreichend sind, um tatsächlich alle bedürftigen Patienten zu versorgen, dann kann man das, glaube ich, mittlerweile mit Ja beantworten. Wir haben 43 qualifizierte Zentren in Deutschland. Nicht jedes Zentrum ist für jedes Produkt qualifiziert, aber was die aggressiven B-Zell-Lymphome angeht, sind es, glaube ich, jetzt tatsächlich 43 Standorte. Auch aufseiten der Hersteller nehme ich jetzt keine Engpässe wahr, die dazu beitragen, dass Patienten, die eigentlich eine Indikation haben, keine CAR-T-Zellen bekommen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dreger. – Frau Ludwig, haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Ludwig (GKV-SV):** Nein, das ist dazu jetzt alles. Vielen Dank. – Ich hätte nur noch eine Frage zum Nebenwirkungsprofil, wenn ich die auch direkt stellen darf.

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

**Frau Dr. Ludwig (GKV-SV):** Sie hatten eben schon einmal kurz das Nebenwirkungsprofil von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel ein bisschen bewertet. Mich würde jetzt interessieren, wie lange Nebenwirkungen auftreten können. Ich habe gelesen, Infektionen, zum Beispiel infolge von Neutropenien nach CAR-T-Zellgabe, können durchaus über einen längeren Zeitraum auftreten. Auch die Neurotoxizität ist ein Problem. Wie lange nach Infusion kann das auftreten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Dreger, Sie haben die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Die immer in der Öffentlichkeitswahrnehmung sehr im Vordergrund stehenden Nebenwirkungen sind ja das CRS, das Zytokin-Freisetzungssyndrom, und die Neurotoxizität. Praktisch ist es aber tatsächlich doch mehr das von Ihnen eben schon angesprochene Infektionsrisiko, was einerseits dadurch begünstigt wird, dass es teilweise, so etwa bei einem Viertel der Patienten, zu recht langen Zytopenien kommt. Das heißt, die Patienten haben keine funktionierenden neutrophilen Granulozyten bzw. nicht ausreichend bzw. brauchen da immer sehr viel Hilfe. Wir haben auch Defizienzen aufseiten des B-Zell- und des T-Zellsystems. Aus all dem heraus erwächst ein ziemlich protrahiertes Infektionsrisiko, was sich durchaus über das ganze erste Jahr verteilen kann.

Deswegen haben wir die Qualitätssicherungsrichtlinie und die Anbindung an die Zentren und die Prophylaxen, die in den Leitlinien festgelegt sind. Damit kann man das eindämmen oder kontrollieren. Aber es bleibt unter dem Strich schon ein erhöhtes Infektionsrisiko als eigentliche Hauptproblematik der CAR-T-Zelltherapie. Je mehr andere Therapien diese Patienten bekommen haben – auch die Grunderkrankung selber trägt ja zur Immundefizienz bei –, desto mehr überlagert sich da vieles. Aber das ist sicher das, worauf man als Behandler am meisten Augenmerk haben muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Ludwig, ich hatte eben bei Ihnen mal eine gehobene Hand gesehen, die aber jetzt verschwunden ist. Hatten Sie sich gemeldet?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich habe mich noch einmal gemeldet. – Ich stimme im Prinzip mit den Kollegen aus Hämatologie und Onkologie vollkommen überein. Aber ich will doch noch einmal ganz klar betonen, dass wir weiterhin ein großes Defizit an aussagekräftigen Studien hinsichtlich der neuen Therapieoptionen einschließlich der monoklonalen Antikörper und natürlich auch ein erhebliches Kenntnisdefizit hinsichtlich der Nebenwirkungen haben. Wir wissen alle, dass diese Antikörper irgendwo auch immunologisch wirksam sind und auch ein erhöhtes Infektionsrisiko bedeuten.

Das heißt, wir bewegen uns derzeit auf sehr dünnem Eis. Wir brauchen unbedingt weitere vernünftige, randomisierte kontrollierte Studien, die diese neuen Therapieoptionen monoklonaler Antikörper, CAR-T-Zelltherapien adäquat untersuchen, und erst dann werden wir, glaube ich, eine endgültige Entscheidung treffen können. Die monoklonalen Antikörper sind interessant; aber sie sind bisher – das klang bei Herrn Lenz etwas an – absolut unzureichend untersucht hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Risiken im Vergleich zu CAR-T-Zellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt frage ich noch einmal Frau Ludwig, GKV-SV. Ist Ihre Frage bezüglich der Nebenwirkungen beantwortet?

**Frau Dr. Ludwig (GKV-SV):** Die Frage ist beantwortet. Ich habe für mich von Herrn Dreger mitgenommen, dass vor allem das Infektionsrisiko über einen längeren Zeitraum eine Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, so habe ich es auch verstanden. – Herr Krause von der AkdÄ hat sich noch gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Krause.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Es geht noch einmal um das, was Herr Ludwig angesprochen hat, und was vorhin auch schon einmal angesprochen wurde: Stichwort „Alternativen neuerer Art“. Es ist, denke ich, ganz klar so, dass man den CAR-T-Zellen den Vorrang gibt für Patienten, die es vertragen, also wo man denkt, dass diese fit genug dafür sind. Aber trotzdem möchte ich noch einmal das, was Herr Ludwig auch gesagt hat, unterstützen. Die wirklich quantifizierenden Daten, die den Unterschied klarmachen und zeigen, wie viel besser das eventuell ist oder ob wir uns vielleicht etwas vormachen, fehlen tatsächlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krause. – Herr Professor Lenz hat das Wort, und dann ist Frau Holtkamp an der Reihe.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich denke, wir sprechen ja heute zum Teil über die bispezifischen Antikörper. Das sind in der Regel Phase-1-, Phase-2-Studien, die publiziert sind, die auch zur Zulassung in der dritten Linie zumindest für DLBCL und High-Grade B-Cell-Lymphoma geführt haben. Ich glaube, im Augenblick kann man noch nicht genau abschätzen, wie deren kuratives Potenzial ist. Dies hat ein deutlich kürzeres Follow-up. Die Patientenzahlen sind geringer bzw. vielleicht in Studien manchmal auch höher. Wir haben bislang aber keine Real-World-Daten; das geht auch gar nicht bei den kurzen Zulassungszeiten. Das wird die Zeit schon zeigen. Aber im Augenblick ist es so: Wir haben für die CAR-T-Zellen gerade in der dritten Linie schon langfristige Evidenz durch die Studien. Sie waren einarmig, das verstehe ich. Aber wir haben natürlich auch relativ starke Real-World-Evidenz, die darauf hindeutet, dass wir dort eben ein relativ hohes kuratives Potenzial haben. Ich bin nicht sicher, ob wir das mit der Monotherapie mit bispezifischen Antikörpern erreichen, aber das müssen in der Tat, wie es Herr Ludwig ja richtig sagt, die nächsten Studiengenerationen zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung):** Herr Professor Dreger, Sie sagten am Anfang, dass nur die CAR-T-Zellen kurativ sind. Da möchte ich noch einmal nachhaken. Was ist denn mit der Stammzelltransplantation? Ich spreche jetzt vor allem von der allogenen Transplantation. Das war eigentlich lange das, was man hier auch in Erwägung gezogen hätte. Ist die jetzt ganz raus, oder verschiebt sich da etwas im Algorithmus?

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Ja, Frau Holtkamp, da verschiebt sich etwas. Sie wissen ja, dass die Toxizität der allogenen Stammzelltransplantation, selbst wenn wir postulieren – aber das wissen wir natürlich nicht; man hat eher das Gefühl –, dass sie auch an die Effektivität der CAR-T-Zellen nicht ganz heranreicht, auf jeden Fall höher ist. Wir haben immer auch unter günstigsten Voraussetzungen – die haben wir bei Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen eben gerade nicht – doch eine erheblich höhere Non-Relapse Mortality. Jetzt haben wir in Deutschland gerade die ASTRAL-Studie fertiggestellt; sie wird beim ASH präsentiert werden; das Abstract ist schon online. In dieser Studie, die unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt worden ist, ist die Non-Relapse Mortality nach zwölf Monaten, glaube ich, 35 Prozent. Das ist schon erheblich, und die Non-Relapse-Ereignisse sind halt immer sofort overall survival wirksam. Wir haben eben noch die Komorbidität, die chronische GvHD, die wir ja auch nie auf null reduzieren können. Die chronische GvHD ist ja eigentlich überhaupt das Therapie-Element, sodass insbesondere die Patienten, die so etwas haben, ein geringes Rezidivrisiko haben. Das ist sozusagen immer so ein bisschen ein Ritt auf der Rasierklinge.

Die allogene Stammzelltransplantation hat ihren Nutzen, aber sicher nicht vor den CAR-T-Zellen in dieser Klientel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Holtkamp, klar oder Nachfrage?

**Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung):** Ja, danke. – Und wird autologe Transplantation im Rezidiv dann überhaupt noch gemacht?

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Ja, vielleicht bei Patienten, die ein spätes Rezidiv haben. Diese waren nicht Teil der Zulassungsstudien, und die haben in der Regel eigentlich auch einen besseren Verlauf, sodass man diesen Ansatz verfolgen kann. Aber in der dritten Linie oder in der späteren Linie sind die Patienten entweder schon transplantiert oder waren grundsätzlich nie dafür geeignet. In dem Setting sehe ich da überhaupt keinen Platz für die autologe Transplantation mehr.

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

**Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung):** Ich habe noch eine Frage zu den Ansätzen beim PMBCL; das hat Frau Ludwig ja schon angesprochen. Ich habe da noch einmal eine Nachfrage an Herrn Dreyling. Sie hatten ja von R-CHOP-14 gesprochen. Das ist aber first Line. Die Kernfrage hier ist ja: Gibt es hier Unterschiede in der dritten Therapielinie, –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dreyling?

**Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung):** – gerade was jetzt die Komparatoren angeht? Hat das dann einen relevanten Stellenwert?

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Es ist letztendlich schon angedeutet worden: Es gibt nicht zugelassene Therapieoptionen, zum Beispiel PD-1-Inhibitoren. Aber im zugelassenen Bereich gibt es eigentlich keine wesentlichen Unterschiede. Das heißt, wir behandeln zumindest nach den gleichen Prinzipien.

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich kann da vielleicht als Erstautor der Onkopedia-Leitlinie kommentieren. Wie gesagt: Wenn Sie in der dritten PMBCL-Linie sind und keine CARs hätten, dann ist die Prognose desaströs. Dann würden sich schon – das würde ich jetzt schon sagen – die Behandlungsalgorithmen unterscheiden; denn dann haben Sie die Möglichkeit – und das zahlen die Kassen auch – einen kombinierten Ansatz von Brentuximab Vedotin plus Checkpoint-Inhibitor zu wählen. Damit haben sie eine Ansprechrate von 75 Prozent in einer kleinen italienischen Studie erreicht. Das ist das, was man eigentlich in dieser Situation macht; denn die

Patientinnen und Patienten sind chemorefraktär. Das ist also schon anders als im DLBCL. Deshalb sind die CARs so enorm wichtig; denn das ist wirklich ein kurativer Ansatz neben der allogenen Transplantation. Aber dazu hat Herr Dreger ja völlig richtig zusammengefasst.

Insofern sind die CARs in der dritten Linie oder – wie es auch Herr Dreger richtig gesagt hat – in der zweiten Linie eingesetzt natürlich enorm wichtig.

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

**Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung):** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Gibt es nicht. – Dann sind Sie, Herr Welte, mit der Zusammenfassung an der Reihe.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences GmbH):** Erst einmal ganz herzlichen Dank für die aus unserer Sicht wiederum ganz ausgezeichnete Diskussion. Wir wollen uns vor allem bei allen Fachexperten dafür bedanken, dass Sie sich die Zeit genommen haben. Wir bedanken uns aber auch bei den „Bänken“ des G-BA und beim IQWiG. Es war eine sehr schöne sachliche Diskussion. Es ist nicht einfach, weil eben keine RCT vorliegt. Eine RCT können wir im Augenblick auch nicht mehr durchführen, weil wir den Vergleichsarm nicht mehr rekrutiert bekommen, außer es wäre eine andere CAR-T-Zelltherapie. Dabei muss man immer schauen, wie die Verfügbarkeit der Konkurrenz ist; das sage ich ganz offen.

Wir müssen mit den Registerdaten Vorlieb nehmen. Diese sind hier aber außergewöhnlich gut; das muss man wirklich sagen. Es gibt viele Registerdaten, und wir haben das DESCAR-T-Register, was man wirklich als eine Art französische anwendungsbegleitende Datenerhebung sehen kann. Es entspricht all den Vorgaben, die wir auch in Deutschland haben. Das ist am Ende sehr gut, weil wir ja auch eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für unser anderes Produkt in der Zelltherapie durchführen dürfen. Dementsprechend ist aus unserer Sicht die Situation so, dass wir einen richtig guten Datenkörper haben, der Register-basiert ist. Alles zeigt in die gleiche Richtung. Deshalb ist aus unserer Sicht die Frage, ob es wahrscheinlicher ist, dass wir gleich gut oder schlechter oder besser sind, eindeutig zu beantworten: Wir sind eindeutig besser als Tisa-Cel. Dementsprechend würden wir uns sehr freuen, wenn das Gremium zu dem gleichen Schluss kommen und uns einen Zusatznutzen aussprechen würde.

Noch einmal: Ganz herzlichen Dank. Zum guten Schluss möchte ich mich für heute von Ihnen verabschieden. Auf Wiedersehen aus München und bis zum nächsten Mal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Zusammenfassung, Herr Dr. Welte. – Herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen haben. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:21 Uhr