



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Glofitamab (D-963)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Dezember 2023  
von 11:15 Uhr bis 11:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Ellinghausen

Herr Dr. Dolezal

Herr Dr. Masoudi

Herr Dr. Buhck

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Gossens

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

Frau Dr. Docter

Frau Pisarenko

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

Frau Dr. Prasad

Herr Dr. Paolillo

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

Frau Dr. Yusufi

Frau Pedretti

Angemeldeter Teilnehmender des **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:15 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben leichte technische Probleme und eine Verzögerung von 15 Minuten, die aber nicht auf die technischen Probleme, sondern auf die Dauer der vorangegangenen Anhörung zurückzuführen ist. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, jetzt zum Wirkstoff Glofitamab, § 35 a-Verfahren, Markteinführung Orphan.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung der FB Med vom 1. November 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und die German Lymphoma Alliance in einer gemeinsamen Stellungnahme, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmen AbbVie Deutschland, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences und Novartis Pharma.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Ellinghausen, Herr Dr. Dolezal, Herr Dr. Masoudi und Herr Dr. Buhck, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für AbbVie Frau Dr. Steinbach-Büchert – Fragezeichen – und Herr Gossens, für Novartis Frau Dr. Docter und Frau Pisarenko, für Gilead Sciences Frau Dr. Prasad und Herr Dr. Paolillo, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Yusufi und Frau Pedretti und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, und dann würden wir in die Frage- und Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Dolezal, bitte. Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Dolezal (Roche Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Gelegenheit, heute die für uns zentralen Punkte darlegen zu dürfen. Aber bevor ich damit beginne, würde ich gern meinen Teammitgliedern die Möglichkeit geben, sich persönlich bei Ihnen vorzustellen, und übergebe hierzu zunächst an meine Kollegin.

**Frau Dr. Ellinghausen (Roche Pharma):** Hallo, mein Name ist Lena Ellinghausen, ich bin HTA-Manager und verantwortlich für die Leitung des Nutzendossiers zu Glofitamab.

**Herr Dr. Buhck (Roche Pharma):** Guten Morgen, Hartmut Buhck, ich bin Arzt und freue mich auf die Diskussion der medizinischen Gesichtspunkte dieses Verfahrens mit Ihnen.

**Herr Dr. Masoudi (Roche Pharma):** Guten Tag, mein Name ist Ehsan Masoudi. Ich bin für die methodischen Aspekte des Dossiers verantwortlich.

**Herr Dr. Dolezal (Roche Pharma):** Danke schön. Kurz zu mir: Mein Name ist Elmar Dolezal, und ich bin Teamleiter im HTA-Bereich bei Roche. – In der heutigen Anhörung sprechen wir über Glofitamab. Glofitamab ist seit Anfang Juli zugelassen und angezeigt für die Drittlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL. Das DLBCL ist durch einen rasch fortschreitenden, aggressiven Verlauf gekennzeichnet. Ab der dritten Therapielinie ist die Prognose schlecht und die Lebenszeit stark limitiert. Wichtig ist es für diese Patienten, mit einer sofort verfügbaren Therapie möglichst schnell eine vollständige Remission zu erzielen.

Genau hier setzt Glofitamab an und die Ergebnisse sind eindrucklich. So wurde bei fast 40 Prozent der Patienten unter einer zeitlich begrenzten Monotherapie mit Glofitamab ein kompletter Rückgang der Erkrankung innerhalb von weniger als sechs Wochen beobachtet. Im Mittel haben die Patienten in der Zulassungsstudie bereits drei Vortherapien erhalten und waren zum Großteil auf die vorangegangene Therapie refraktär. Hier ist besonders hervorzuheben, dass Glofitamab selbst nach dem Versagen einer CAR-T-Zell-Therapie hochwirksam war. Das Verträglichkeitsprofil erwies sich insgesamt als gut kontrollierbar.

Bei Glofitamab handelt es sich um den ersten bispezifischen Antikörper, der beim DLBCL zugelassen wurde. Die Zulassung beruht auf der im Dossier vorgestellten Phase-II-Studie. Entsprechend reden wir hier über erste Daten, auf deren Basis sich keine direkt vergleichenden Aussagen ableiten lassen. Gleichzeitig sprechen wir aber von einer Therapie, die sofort zur Verfügung steht und in einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv, das größtenteils refraktär auf die Vortherapie ist, zur Komplettremission führt, und zwar innerhalb kürzester Zeit.

Zusammenfassend stellt Glofitamab damit eine grundlegende Erweiterung des Therapiespektrums für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ab der dritten Therapielinie dar. Unter einer zeitlich begrenzten Monotherapie mit Glofitamab wird bei vielen Patienten ein schnelles und vollständiges Ansprechen erreicht. Hierdurch wird die Grundlage gelegt, diesem stark vorbehandelten Patientenkollektiv zu einer möglichst langen therapiefreien Zeit zu verhelfen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Dolezal, für diese Einführung. Meine Fragen gehen an Herrn Professor Wörmann. Herr Wörmann, können Sie uns ein wenig mitnehmen und den therapeutischen Stellenwert von Glofitamab im Vergleich zu anderen Therapieoptionen im vorliegenden, sehr fortgeschrittenen Anwendungsgebiet beschreiben? Das wäre wichtig für die allgemeine Einordnung.

Der zweite Punkt, der mich sehr stutzig gemacht hat, ist: Sie weisen in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass Sie den primären Endpunkt Komplettremission für eine explorative Phase-II-Studie als angemessen ansehen würden, aber nicht für eine Studie, die einen Standard in der Therapie des rezidivierten oder refraktären DLBCL setzen soll. Vielleicht können Sie uns diesen Kritikpunkt oder diesen Einwand näherbringen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Fragen. Zuerst muss ich mich für unsere relativ schmale Besetzung entschuldigen. Sie kennen uns bei den DLBCL normalerweise in Armeestärke. Parallel findet im Moment der Kongress der amerikanischen Hämatologen statt, und in San Diego ist es jetzt 02:24 Uhr morgens. Das war beim ASCO mit 5 und 6 Uhr morgens zumutbar, bei 2 Uhr morgens ist das fast nicht möglich. Deshalb vertrete ich die gesamte Mannschaft und bin nicht beim Sonnenschein in San Diego. Die Bilder von gestern Abend waren nur neiderweckend.

Aber jetzt zum Thema: Im Moment hat sich etwas geändert. In der sich gerade in der Diskussion befindlichen Leitlinie werden wir für die Erstrezidive des DLBCL fast durchgehend die CAR-T-Zellen-Therapie empfehlen. Dabei gibt es wenige Ausnahmen. Wir haben ursprünglich mit Ihnen den Vergleich autologer Stammzelltransplantation gegen CAR-T-Zellen diskutiert. Es stellt sich heraus, dass die CAR-T-Zell-Therapie deutlich besser verträglich ist als die autologe Stammzelltransplantation mit der Toxizität. Das heißt, das Spektrum der Patienten, die mit CAR-T-Zellen behandelbar sind, ist größer als das, das wir vorher mit autologer Stammzelltransplantation hatten. Damit werden CAR-T-Zellen in den verschiedenen zugelassenen Versionen als Erstlinientherapie im Rezidiv empfohlen, also erste Wahl im ersten Rezidiv.

Das heißt, zum jetzigen Zeitpunkt würden wir die jetzt neu zugelassenen Präparate wie Glofitamab in der Therapie post-CAR-T-Zellen bei den Patienten sehen, die entweder für die

CAR-T-Zell-Therapie nicht geeignet sind, aber größer ist die Zahl der Patienten, die CAR-T-Zellen bekommen haben. Das ist für uns im Moment die Indikation.

Es gibt noch andere Optionen. Es gibt ein zweites bispezifisches Antikörperprodukt, das inzwischen zugelassen ist. Es gibt das Loncastuximab, das wir mit Ihnen auch schon diskutiert haben, und es gäbe bei Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand oder hoher Komorbidität, bei sehr alten Patienten auch die Möglichkeit, zum Beispiel Polatumumab weiter einzusetzen. Das ist aber nicht die Größe des Kollektivs, sondern so, wie ich es gerade beschrieben habe, also im Moment Zweitlinientherapie.

Ganz wichtig ist für uns eine Arbeit, die gestern Morgen in San Diego vorgestellt wurde. In dem Kollektiv von Patienten in dieser Studie ist untersucht worden, wie sich Patienten nach CAR-T-Zell-Therapie in der Glofitamab-Therapie verhalten. Es stellt sich heraus, dass die Remissionsrate zu dem identisch ist, was in der Gesamtgruppe gefunden wird, und auch die Gesamtüberlebensraten. Das heißt, unsere Zusammenfassung von eben, die ich gerade sagte, dass das eine geeignete Zweitlinientherapie ist, also im Rezidiv dann die Therapie der Wahl nach CAR-T-Zellen, das ist offensichtlich wichtig, egal, wie man eingestiegen ist, auch nach CAR-T-Zellen. Das unterstreicht gerade, was ich gesagt habe.

Dann hatte ich Sie mit der Rate kompletter Remissionen stutzig gemacht, weil wir gesagt haben, das wäre eine geeignete Therapie. Nun, da haben wir unsere Meinung nicht geändert. Wir waren schon früher der Meinung, dass es grundsätzlich gut ist, sich Bilder anzuschauen, aber wir behandeln weiterhin keine Bilder, auch keine PET-Bilder, sondern Patienten. Das heißt, wichtig ist bei diesen Patienten, die dann das zweite Rezidiv eines DLBCL haben, eine möglichst lange Lebenserwartung zu haben. Ja, es ist es auch wichtig, symptomfrei zu sein. Natürlich ist es das Ziel, eine langfristige Lebensperspektive zu haben. Da ist es relevant, dass die große Mehrzahl der Patienten, die in komplette Remission gekommen sind, auch Langzeitüberlebende sind. Das bestätigt sich jetzt, das sind zweieinhalb bis drei Jahre.

Das heißt, ich muss das etwas relativieren, aber die Daten von gestern Morgen kannte ich vorher noch nicht. Die Nachfolgebeobachtung aus dieser Studie zeigt, dass Patienten, die eine komplette Remission haben, offensichtlich eine hohe Chance haben, langzeitrezidivfrei zu bleiben, sodass wir langsam anfangen, zu diskutieren, ob hier vielleicht sogar eine Kuration möglich ist.

Trotzdem, als Endpunkt einer Zulassungsstudie, würden wir weiterhin nicht die Remissionsrate haben, auch nicht Overall Remissionrate oder komplette Remissionsrate, sondern wir möchten die Langzeitdaten sehen. Hier ist es uns noch wichtiger, eine Landmark-Analyse zu machen, wie viele Patienten nach einem bestimmten Zeitpunkt, zum Beispiel nach zwei oder drei Jahren, noch leben. Da sind die Daten für das zweite Rezidiv relativ hoch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Wer möchte Fragen stellen? – Ich sehe großes Gedränge. Frau Wernecke, GKV-SV, bitte.

**Frau Wernecke:** Bei meiner ersten Frage geht es um die Vorbehandlung von Glofitamab mit Obinutuzumab. Wir haben hier die besondere Situation, dass für die Vorbehandlung mit Obinutuzumab zur Reduktion des Zytokin-Freisetzungssyndroms ein Zulassungsantrag gestellt wurde. Da er zurückgezogen wurde und aktuell keine Erstattung möglich ist, auch im Einzelfall nicht, ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nicht erstattungsfähig. Da die Fachinformation aber die Vorbehandlung empfiehlt und alle Patienten in der vorgelegten Studie zu Glofitamab diese Vorbehandlung mit Obinutuzumab erhalten haben, würden mich die Gründe interessieren, warum der Zulassungsantrag zurückgenommen wurde, damit wir es hier vernünftig einordnen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? Herr Dolezal, bitte.

**Herr Dr. Dolezal (Roche Pharma):** Ich glaube, es ist wichtig, darauf hinzuweisen, was diese Vorbehandlung bedeutet. Letztlich ist es einer der Bestandteile einer Mitigationsstrategie zur Vermeidung des Auftretens von Zytokinstürmen. Das Studiendesign wurde so mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Tatsächlich gab es im Sinne der größtmöglichen Patientensicherheit keinen Patienten, der nicht vor der initialen Glofitamabgabe Obinutuzumab erhalten hat. Das ist ganz wichtig, festzustellen.

Zu dem von Ihnen angesprochenen Punkt zum Zulassungsantrag: Tatsächlich waren wir im engen Austausch mit den Zulassungsbehörden. Letztlich handelt es sich aber bei der Gabe von Obinutuzumab nicht um eine aktive Behandlung des DLBCL. Es ist auch keine Kombinationstherapie, sondern eine Vorbehandlung zur Risikominimierung. Das ist ein Vorgehen, das in der Onkologie letztlich gängige Praxis ist. Dementsprechend wurde die Vorbehandlung mit Obinutuzumab in Abschnitt 4.2 der Glofitamab-Fachinformation abgebildet. Nach unserer Interpretation ist der Einsatz von Obinutuzumab über die Fachinformation entsprechend angezeigt.

Allerdings sind im Rahmen der Anwendung im Praxisalltag, das haben Sie benannt, Fragen aufgekommen. Was ich Ihnen in diesem Rahmen sagen kann, ist, dass wir hierzu im Austausch mit sämtlichen Interessengruppen sind, um die Situation zu klären. Letztlich geht es darum, dass wir das, was wir in der Studie beobachten konnten, nämlich die hohe Patientensicherheit, im Therapiealltag sicherstellen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dolezal. – Frau Wernecke, sind Sie mit der ausweichenden Antwort zufrieden?

**Frau Wernecke:** Ich nehme das erst einmal so hin. Ich würde gerne noch die Einschätzung der Kliniker dazu einholen. Wie schätzen Sie den Stellenwert von Obinutuzumab ein? Wird das regelhaft in der Versorgung gemacht, oder werden andere prophylaktische Maßnahmen vorgezogen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Die Kliniker in Gestalt von Herrn Wörmann. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Kliniker in Gestalt von Herrn Wörmann haben sich im August mit mehreren Videokonferenzen in das Thema eingearbeitet und waren höflich ausgedrückt höchstgradig genervt. Der Grund, warum die Kliniker genervt waren, war, dass wir ein Medikament in der Zulassung haben, das in der Studie obligat eingesetzt wurde und für das es keine Zulassung gibt. Natürlich erwarten wir von einem pharmazeutischen Unternehmer, dass alles getan wird, dass die Präparate zur Verfügung stehen. Ganz konkret sind wir in der schwierigen Situation gelandet, dass es eingesetzt werden soll, auch weil es in der Fachinformation steht, aber zum Beispiel die Kosten nicht getragen werden, weil die Kostenträger sagen, es ist nicht zugelassen, es muss nicht gemacht werden. Wir hatten eine große Konferenz, an der auch das PEI und ein Vertreter der EMA teilnahmen. Man ist sich nicht einig. Die Kostenträger sagen, es gehört nicht dazu, es ist nicht zugelassen, der Zulassungsantrag ist sogar zurückgezogen. Aber klinisch kommen wir nicht darum herum, es einzusetzen, weil das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom bei diesem Präparat hoch ist.

Es gibt einige andere Strategien, um das Zytokin-Freisetzungssyndrom zu senken, zum Beispiel durch einen anderen Antikörper wie Rituximab oder durch die hochdosierte Gabe von Dexamethason. Das Risiko trägt dann aber der Kliniker, wenn etwas passiert. Im Zweifelsfall, wenn wirklich etwas Schwerwiegendes passieren würde, glauben wir, dass wir als Kliniker in einer schwierigen Situation wären, wenn wir nicht das vorgesehene Obinutuzumab einsetzen. Das ist für uns eine ausgesprochen schwierige, intensiv diskutierte Diskussion. Wir hoffen, dass die Diskussion nicht abgeschlossen ist und dass in Zukunft solche für uns ausgesprochen komplexen Situationen vermieden werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön Herr Wörmann, klare Aussage. Frau Wernicke, ist die Antwort zufriedenstellend?

**Frau Wernecke:** Ja, danke erst einmal für die Einschätzung. Beim pU konnte ich nicht heraushören, warum der Zulassungsantrag zurückgenommen wurde. Aber ich vermute, dass ich nicht noch eine genauere Aussage bekommen werde. Noch einmal die Rückfrage: Gibt es dazu genauere Informationen oder bleibt es dabei?

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

**Herr Dr. Dolezal (Roche Pharma):** Einer der Punkte, die hier genannt wurden, war unter anderem, dass es gegenüber der Vorbehandlung mit Obinutuzumab keinen Komparator gab. Wir haben aber in den präklinischen Studien bezüglich der Zytokinstürme so intensive Signale gesehen, dass es aus ethischen Gründen für uns in dem Kontext keinen Sinn gemacht hat, eine vergleichende Studie hierzu aufzusetzen. – Das vielleicht als Beitrag dazu, was der Grund dafür war, dass wir hier nicht das liefern konnten, was initial gefragt war.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn ich es als Nicht-Lymphologe richtig verstanden habe, ist die Besonderheit von Obinutuzumab, dass es an derselben Bindungsstelle wie der bispezifische Antikörper bindet. Das unterscheidet es etwas von den anderen Anti-CD20-Antikörpern. Das könnte auch die hohe Wirksamkeit erklären, aber das ist eine etwas andere Positionierung, als einfach Rituximab einzusetzen. Das ist für uns einer der Diskussionspunkte in der Empfehlung gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Jantschak, KBV. Frau Holtkamp, Sie haben zurückgezogen. Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Wenn nicht noch jemand zu diesem Komplex mit Obinutuzumab etwas fragen will, würde ich zu den Patient-reported Outcomes kommen. Die sind in der FB Med-Bewertung nicht dargestellt worden. Sie haben von Roche Pharma AG Klarstellungen nachgereicht. Könnten Sie dahin gehend ausführen, ob die Patient-reported Outcomes in einer validen Art und Weise berücksichtigt werden können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – FB Med oder Roche müssten sich vielleicht äußern. Herr Masoudi.

**Herr Dr. Masoudi (Roche Pharma):** Können Sie die Frage bitte etwas konkretisieren? Wir haben die PRO dargestellt. Soweit ich es in der Nutzenbewertung verstanden habe, gab es Aussagen bezüglich der Unterschiede in Bezug auf die Population. Das haben wir in der Stellungnahme geklärt. Es ging darum, dass wir zwei unterschiedliche Definitionen von PRO-Population im Studienbericht und im Dossier haben. Das haben wir auch geklärt. Es gab im Studienbericht einen Patienten mit follikulärem Lymphom, der fälschlicherweise in die Kohorte angeschlossen wurde. Diesen Patienten haben wir in unsere Analyse für das Dossier nicht einbezogen. Ich glaube, das erklärt die Unterschiede zwischen den Zahlen, wenn Sie das meinen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht kann uns Frau Dörries helfen. Frau Dörries, ich würde Sie dazwischen nehmen, bevor Herr Jantschak wieder das Wort bekommt. – Frau Dörries? – Man hört nichts. Nein, es geht nicht. Vielleicht hat sie das gleiche Problem, das ich hatte. – Dann gebe ich Herrn Jantschak noch einmal das Wort. Frau Dörries wählt sich noch einmal ein. Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Letzten Endes ging es darum, eine Diskussion dazu in Gang zu bringen, weil die Daten der Patient-reported Outcomes, die im Dossier abgebildet wurden, nicht abgebildet wurden und der pharmazeutische Unternehmer auf die Kritik reagiert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da hätten wir jetzt hören können, ob das aus Sicht der FB Med als Mangel behoben ist. Wir müssen eine Sekunde warten, ob Frau Dörries kommt. Vielleicht hat zwischendurch noch jemand eine andere Frage? – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Rückfrage zum Stellenwert im Vergleich zur CAR-T-Zell-Therapie. Herr Wörmann, Sie haben vor allem auf die Patienten abgehoben, die im ersten Rezidiv die CAR-T-Zellen bekommen. Es gibt aber auch eine Gruppe von Patienten, die im ersten Rezidiv CAR-T nicht bekommen, die ein spätes Rezidiv haben. Das heißt, die würden dann in der Therapielinie sowohl für Glofitamab als auch CAR-T in Frage kommen. Wie wägt man da die Entscheidung ab?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Gruppe dieser Patienten in Glofitamab scheint klein zu sein. Wenn Sie sich das Dossier und die Publikation anschauen, ist die Anzahl der Vortherapien relativ bunt, bunter, als wir das im Moment sehen, wo wir eine Homogenisierung dahin gehend sehen, dass im ersten Rezidiv die CAR-T-Zell-Therapie funktioniert und wir aufgrund der wachsenden Erfahrung der Zentren auch mit den Nebenwirkungen besser zurechtkommen.

Ich gebe Ihnen völlig recht, dass jetzt nach anderen Vortherapien, zum Beispiel, wenn ein Toxin wie Polatumumab vedotin oder eine reine Chemotherapie bei einem Spätrezidiv eingesetzt wurden, optional Glofitamab ohne eine vorherige CAR-T-Zell-Therapie möglich wäre. Zum jetzigen Zeitpunkt wären das nicht unsere erste Wahl und auch nicht unsere erste Empfehlung bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, weil wir hier mit den anderen, stärker dokumentierten Ebenen wie zum Beispiel der CAR-T-Zell-Therapie im Spätrezidiv keine Vergleichsmöglichkeiten haben. Es ist offen. Ich glaube, diese Gruppe der Patienten mit den Spätrezidiven ist relativ selten, weil die meisten der DLBCL relativ früh rezidivieren. Aber eine Positionierung in einem so späten Setting würde für mich eine Randomisierung gegenüber den anderen Optionen erfordern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Frau Holtkamp, war das zufriedenstellend?

**Frau Dr. Holtkamp:** Wie groß schätzen Sie diese Gruppe? Wie wird rein praktisch damit umgegangen? Man steht vor der Frage, mache ich jetzt CAR-T oder den bispezifischen Antikörper?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde schätzen, dass die Gruppe vielleicht 10 bis 20 Prozent sind. Das ist völlig aus dem Nichts, ich habe keine Registerdaten dazu. Ich habe den Eindruck, dass zum jetzigen Zeitpunkt die CAR-T-Zell-Therapie vorgezogen wird, weil wir damit wissen, relativ hohe Langzeitüberlebensraten, stabilere Daten, insgesamt stabilere Daten aus randomisierten Studien. Deshalb ist mein Eindruck, dass das in den Zentren derzeit präferiert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Frau Holtkamp, okay?

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dörries ist wieder da. Frau Dörries, die Frage, die im Prinzip mittelbar an Sie ging, war: Ist das, was der pU nachgeliefert hat, geeignet, die adressierten Mängel in der Nutzenbewertung der FB Med möglicherweise in dem angesprochenen Punkt zu beseitigen?

**Frau Dörries:** Ich kann ausführen. Hört man mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, sehr gut.

**Frau Dörries:** Sehr schön, manchmal hilft es, sich neu einzuwählen. – Ich kann dazu gerne ausführen. Wir haben uns die Daten noch einmal unter der Berücksichtigung der Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmers angeschaut und kommen weiterhin

zu dem Entschluss, dass diese Daten für die Nutzenbewertung nicht heranzuziehen sind. Die Gründe hierfür sind, wie schon in der Nutzenbewertung adressiert, zum einen die verwendete Bezugspopulation, zum anderen die Auswertung unter Bezugnahme der Rücklaufquote. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme angegeben, dass die Rücklaufquoten bezogen auf die Effektivitätspopulation berechnet wurden und setzt dafür im Modul 4 ein N von 147 an.

Die ITT-Population, auf deren Basis wir gerne die Berechnung gesehen hätten, umfasst aber – da gibt es auch wiederum Unterschiede in den Studienberichten – einmal 149 und einmal 150 Patienten. Wir wissen, dass ein FL-Patient nicht berücksichtigt wurde, von daher gehen wir von 149 aus. Betrachtet man aber die Analysen, zeigt sich wiederum eine ganz andere Population; denn eigentlich sind die zusammengefassten Kohorten laut Studienbericht, also die D3-Kohorte und die D5-Kohorte für den FACT-LymS 127 und für den EORTC 128 Personen. Die Analysepopulationen, die dafür im Modul 4 herangezogen werden, sind noch einmal ganz andere, einmal 124 für den FACT-LymS und einmal 127 für den EORTC.

Unter Berücksichtigung, dass die Rücklaufquoten zu Zyklus 3, bezogen sowohl auf die ITT, das haben wir selbst ausgerechnet, als auch auf die Effektivitätspopulation, schon unter 70 Prozent liegen und dass die Responderanalyse über den gesamten Beobachtungszeitraum, wie es in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers angegeben wurde, nicht gänzlich nachvollziehbar ist, unterliegt das starken Einschränkungen und Limitationen in der Berechnung, weshalb wir weiterhin dafür plädieren, die Auswertungen der PRO-Instrumente nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dörries. – Herr Jantschak, Sie haben die Diskussion angestoßen. Nachfrage, Anmerkung?

**Herr Dr. Jantschak:** Ich hätte dazu jetzt eher eine Replik vom pharmazeutischen Unternehmer erwartet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich wollte Sie nur fragen. Ich sehe keine Wortmeldung vom pU. Jetzt kommt Herr Dr. Buhck. Bitte.

**Herr Dr. Buhck (Roche Pharma):** Ich würde gerne versuchen, das einzuordnen. Die Patient-reported Outcomes sind in dieser Studie ein wichtiger Indikator für das Outcome. Allerdings muss man bedenken, dass es den Patienten, die nach einer CAR-T-Zell-Therapie refraktär sind, das ist ein substanzialer Teil der Studienpopulation, nicht besonders gut geht, und die Lebensqualität dieser Patienten ist durch die Erkrankung massiv beeinträchtigt. Wenn man Patienten in dieser, ich würde sagen, desperaten Situation eine Behandlung anbieten kann, die sehr schnell bei einem großen Teil der Patienten zu einer kompletten Remission führt – – Die Prägung der Lebensqualität dieser Patienten ist maßgeblich durch den Krankheitsverlauf beeinflusst und nicht so sehr durch eventuelle Nebenwirkungen der Therapie.

Das macht die PRO nicht unwichtig, aber es führt zu einer anderen Abwägung der Werte, würde ich sagen. Es ist eine zeitlich begrenzte Therapie, die meistens sehr schnell zum Ansprechen führt, wenn die Patienten ansprechen. Insofern sind wir uns über die methodischen Limitationen dieser Studie im Klaren, aber ich denke, dass der therapeutische Wert klar im Vordergrund steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Dr. Buhck. – Möchten Sie das kommentieren, Frau Dörries oder Herr Jantschak? – Wir nehmen es zur Kenntnis. Frau Dörries, bitte.

**Frau Dörries:** Das verstehe ich total, und wir sind uns dessen bewusst, dass den Lebensqualitätsinstrumenten und der Messung der Lebensqualität, gerade in diesem Anwendungsgebiet, eine besondere Rolle zukommt. Nichtsdestotrotz wollen wir die Daten möglichst valide auswerten und interpretieren können. Wenn uns diverse Fragezeichen aufgekommen sind und Sie diesbezüglich in der Stellungnahme nicht ausführlich Stellung

beziehen, bleiben die Fragezeichen unbeantwortet. Dann ist es schwierig, letztendlich eine Bewertung durchführen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Buhck, zur Replik.

**Herr Dr. Buhck (Roche Pharma):** Nur ganz kurz: Sie haben in den Ergebnissen der Studie gesehen, dass nicht alle Patienten angesprochen haben. Patienten, die nach einer CAR-T-Zellbehandlung refraktär sind und auch auf Glofitamab nicht mehr ansprechen, sind Patienten, die eine außerordentlich begrenzte Perspektive haben. Ich als Arzt würde einem solchen Patienten keinen Lebensqualitätsfragebogen aufdrängen wollen. Das ist aber meine ganz persönliche Einschätzung. Insofern ja, die Rücklaufquoten sind in der Theorie verbesserungsfähig, aber in der Praxis kann man die Patienten nicht zwingen und sollte sie auch nicht zwingen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Buhck. – Ich habe jetzt Herrn Jantschak und Frau Wernecke.

**Herr Dr. Jantschak:** Das Glofitamab ist mit einer bedingten Zulassung auf den Markt gekommen. Die EMA möchte die RCT-Daten zu dem Wirkstoff noch berücksichtigen. Könnten Sie dazu ausführen, wann erste Daten aus der laufenden RCT erwartet werden und wann damit eine Zulassung für die frühere Linie – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Ellinghausen, bitte.

**Frau Dr. Ellinghausen (Roche Pharma):** Ja, es ist eine laufende Phase-III-Studie, die Glofitamab in Kombination mit GemOx untersucht. Wir werden in naher Zukunft die ersten Daten dazu sehen und diese mit der Zulassungsabteilung teilen und die Zulassung dann anstreben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Konkret? Ein Datum oder einen Zeithorizont kann man nicht nennen, weil Sie sagen, in naher Zukunft? Frau Ellinghausen.

**Frau Dr. Ellinghausen (Roche Pharma):** Das ist eine eventgetriebene Datenauslesung, deshalb kann ich dazu leider keine weiteren Informationen geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.– Herr Jantschak, okay?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Wernecke.

**Frau Wernecke:** Ich habe noch eine Frage an Herrn Wörmann zur Einschätzung. In der vorgelegten Studie ist es so, dass 60 Prozent der Patienten weniger als acht Zyklen Glofitamab bekommen haben, zwölf sind laut Fachinformation vorgesehen, und ungefähr 70 Prozent der Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen. Wir haben gehört, es ist ein sehr vulnerables Kollektiv. Mich interessiert, ob das dem Versorgungskontext entspricht und welche Gründe es in der Praxis gibt, dass die Therapie abgebrochen wurde.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der kritische Punkt ist die Remissionsrate. Diese Patienten sprechen schnell an. Wir wissen nach einem bis zwei Zyklen, ob die Ansprecher sind. Wenn es grundsätzlich Alternativen gibt, würden wir die nehmen. Sie sehen, wenn wir die Overall Remission Rate anschauen, dass es etwa 50 Prozent sind, die CR-Rate ist etwas niedriger. Das heißt, die Zahlen scheinen realistisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Nachfrage, Frau Wernecke?

**Frau Wernecke:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich Herrn Dr. Dolezal die Möglichkeit, zusammenzufassen.

**Herr Dr. Dolezal (Roche Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die intensive und lebendige Diskussion in den letzten 30 Minuten zur Bedeutung von Glofitamab als neuer Therapieoption beim DLBCL. Hierzu haben wir diverse Aspekte beleuchtet. Wir haben eingangs dargelegt, dass es sich auf der Basis der Zulassungsdaten bei Glofitamab um eine hochwirksame und gleichzeitig gut verträgliche Therapie für mehrfach vorbehandelte DLBCL-Patienten handelt. Hinsichtlich des Stellenwertes von Glofitamab haben wir seitens der Fachgesellschaften gehört, dass die Therapie für die Secondline-Therapie nach Rezidiv als geeignet angesehen wird und dass es Hinweise dafür gibt, dass Patienten mit kompletter Remission ein Langzeitüberleben zeigen. In diesem Zusammenhang wurde auch erwähnt, dass das Ansprechen bereits nach circa einem bis zwei Zyklen erfolgt.

Wir haben ebenso dargelegt, dass aufgrund der hohen Wirksamkeit von Glofitamab eine Vorbehandlung mit Obinutuzumab zur Vermeidung des Zytokin-Freisetzungssyndroms notwendig ist und damit wesentlich zur beobachteten Patientensicherheit unter einer Glofitamab-Therapie beiträgt. Ebenso haben wir aufgezeigt, dass das Studienprogramm zu Glofitamab weitergehen wird und direkt vergleichende Studiendaten zeitnah zu erwarten sind.

Gerade angesichts des hohen Anteils mehrfach vorbehandelter und refraktärer Patienten in der Zulassungsstudie ist vor allem hervorzuheben, dass wir einen hohen Anteil an Komplettremissionen sehen, auch und gerade nach Versagen einer CAR-T-Zell-Therapie. Wir sind daher davon überzeugt, dass für vorbehandelte Patienten mit DLBCL Glofitamab einen wichtigen Therapiefortschritt darstellt und hierdurch die Grundlage gelegt werden kann, diesen Patienten zu möglichst langen und therapiefreien Intervallen zu verhelfen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Dolezal, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank, Herr Wörmann, dafür, dass Sie uns die gestellten Fragen beantwortet haben. Danke an die Vertreterinnen und Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden selbstverständlich zu wägen haben, was heute diskutiert worden ist. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen einen schönen Resttag und falls wir uns nicht mehr sehen, frohe Weihnachten und einen guten Rutsch ins neue Jahr. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:54 Uhr