

# Mündliche Anhörung



gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

## **hier: Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. Juni 2021  
von 12:00 Uhr bis 13:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Kandlbinder  
Frau Dambacher  
Frau Thiele  
Herr Finzsch

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.**:

Frau Reimeir  
Herr Dr. Wilken

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

Herr Herold  
Herr Dr. Klee

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

Frau Dr. Templin  
Frau Luginbuehl

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Hofmann-Xu  
Frau Schmidt

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Dreger

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

Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im §35 a-Verfahren. Wir beschäftigen uns im jetzigen Verfahren mit Tecartus, das angewendet wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen. Wir haben es mit einem Orphan zu tun; demzufolge ist die Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. Mai 2021. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Gilead Sciences GmbH, dann die DGHO, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatologische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, die DAG-HSZT, und die GLA, dann AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novartis Pharma, Celgene GmbH, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Gilead sind Herr Kandlbinder, Frau Dr. Dambacher, Frau Thiele und Herr Finzsch da, Herr Professor Wörmann für die DGHO, Herr Professor Dreger für die DAG-HSZT und Herr Professor Dreyling für die GLA, Herr Dr. Rasch für den vfa, Herr Dr. Wilken und Frau Reimeir für den BPI, Herr Herold und Herr Dr. Klee für AbbVie, Frau Dr. Templin und Frau Professor Luginbuehl für Novartis, Frau Hofmann-Xu und Frau Schmidt für Celgene. – Ist außer den Vertretern der Bänke noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf den Wirkstoff, die CAR-T-Zelle und auf die Dossierbewertung einzugehen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen. Danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das? Herr Kandlbinder, Sie? – Ja, bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Dann fange ich gleich an. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mit unserem neuen Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen hat Gilead nunmehr sein zweites Produkt aus dem Bereich der Zelltherapie mit dem Markennamen Tecartus am 15. Februar 2021 in den deutschen Markt eingeführt. Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, kurz MCL genannt, nach Behandlung mit Chemotherapie, einem Anti-CD20-Antikörper und einem BTK-Inhibitor. Mit Tecartus steht diesen Patienten nunmehr eine neue potenziell kurative Therapieoption als Einmalgabe zur Verfügung.

Bevor wir über das Produkt sprechen, möchte ich gerne ein paar Worte zum Mantelzelllymphom und der Situation allgemein sagen, und zwar genau drei Punkte. Erstens. Das MCL ist eine aggressive B-Zell-Neoplasie des lymphatischen Systems, die ihren Ursprung in der Mantelzone von Lymphfollikeln hat. Zweitens. Das MCL folgt häufig einem aggressiven Verlauf und ist im Gegensatz zur anderen aggressiven Lymphomen und konventionellen Therapien nicht kurativ behandelbar. Trotz deutlicher Fortschritte in der Behandlung in den letzten Jahren verläuft die Erkrankung in den meisten Fällen immer noch tödlich. Drittens. Generell verschlechtert sich die Prognose sogar noch für Patienten mit jeder zusätzlichen Therapielinie. Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, bei denen eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor versagt hat, ist die Prognose besonders schlecht und das sogar unabhängig von der Folgetherapie. Hier ist Tecartus als Folgetherapie noch nicht betrachtet.

Glücklicherweise reden wir von relativ wenigen Patienten, die von dieser speziellen Erkrankung betroffen sind. Gemäß der entsprechenden EU-Definition handelt es sich beim MCL um eine seltene Erkrankung mit weniger als fünf Erkrankungen pro 10.000 Personen. Umfassende und aktuelle Informationen

zur Prävalenz und Inzidenz speziell für Deutschland gibt es jedoch nicht. Entsprechend eines RKI-Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland aus dem Jahre 2016 lässt sich eine auf die deutsche Gesamtbevölkerung gemittelte Inzidenzrate von 1,09 je 100.000 Personen ableiten. Somit sprechen wir in etwa von 105 bis 149 GKV-Patienten. Tecartus wurde von der EMA als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden ausgewiesen, also als Orphan Drug, wie eingangs gesagt wurde. Dies wurde auch im Zulassungsprozess bestätigt.

Jetzt möchte ich noch einige Zahlen zum derzeitigen Stand der Therapie mit Tecartus mitteilen. Erst einmal ist es uns wichtig, zu sagen, dass Tecartus nur an qualifizierten Zentren abgegeben werden kann, die bereits für das Zelltherapieprodukt Yescarta qualifiziert sind. Das heißt, wir reden hier von 18 von insgesamt 23 Yescarta-Centern, die derzeit für Tecartus qualifiziert sind. Das ist insofern wichtig, weil dadurch in den Zentren bereits eine große Erfahrung vorliegt. Seit Zulassung am 15. Februar wurden bislang neun Patienten apharesiert und sieben Produkte ausgeliefert. In Bezug auf die Herstellungsqualität möchten wir gerne sagen, dass im Rahmen der ZUMA-2-Studie insgesamt für 96 Prozent der Patienten die Herstellung erfolgreich war. Die Zeit zwischen Herstellung und Auslieferung liegt bei Tecartus im Schnitt bei 20 Tagen.

Nun zur Bewertung des Zusatznutzens von Tecartus: Wie bereits eingangs dargestellt, sprechen wir bei der MCL über eine seltene Erkrankung – deshalb auch der Orphan-Drug-Status –, und es sind glücklicherweise wenige Patienten betroffen. Es gibt keine empfohlenen Standardtherapien. Die Erstellung von Evidenz ist deshalb gerade hier besonders herausfordernd und damit auch die Erfüllung der Vorgaben für die Nutzenbewertung. Selbstverständlich wurde die Durchführung der randomisierten Studie mit den Zulassungsbehörden diskutiert, dann aber aufgrund mehrerer Problemstellungen wieder verworfen, und zwar sah man die klassische RCT als nicht umsetzbar an, weshalb dann ein Studiendesign wie in der ZUMA-2-Studie final abgestimmt wurde.

Bei der ZUMA-2 handelt es sich um eine einarmige Studie, jedoch sprechen die Ergebnisse bereits für sich, wenn man sich den primären Datenschnitt und die Follow-up-Analyse anschaut. Was sehen wir da? Erstens eine noch nie dagewesene dramatische Verbesserung der Lebensprognose für die stark vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet nach Versagen einer Ibrutinib-Therapie. Die Ergebnisse sind besonders eindrücklich, da 81 Prozent der Studienpopulation bereits mindestens drei vorhergehende Therapielinien erhalten hatten. Zweitens. Das mediane Overall Survival wurde bisher noch nicht erreicht. Das heißt ein Großteil der Patienten war zum Zeitpunkt der Follow-up-Analyse noch am Leben. Drittens. In den Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich ein stabiles Plateau, das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet. Somit handelt es sich bei Tecartus also vermutlich um eine potenziell kurative Behandlung.

Vor dem Hintergrund der AMNOG-Vorgaben wollten wir dem G-BA in unserem Nutzendossier eigentlich den ausführlichen indirekten Vergleich aus der Studie SCHOLAR-2 darstellen. Die Umsetzung und auch die Veröffentlichung von SCHOLAR-2 hatten sich aber leider aufgrund der Corona-Pandemie derart verzögert, dass wir uns zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung anderweitig entscheiden mussten und stattdessen die Vergleichbarkeit zwischen Tecartus und dem Standard of Care, wenn man das so sagen kann, anhand eines MAIC darstellten. Der MAIC war damals zur Einreichung die best verfügbare Evidenz. Wie aber zu erwarten war, hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung genau das kritisiert, und der MAIC wurde schließlich für die Nutzenbewertung nicht weiter herangezogen. Glücklicherweise lag uns zum Stellungnahmeverfahren die SCHOLAR-2-Studie mit patientenindividuellen Daten aus einer Kontrollgruppe vor. Wir haben diese aufbereitet und jetzt im Stellungnahmeverfahren eingereicht. Aus Sicht von Gilead kann dadurch nun auch die Vergleichbarkeit mit der ZUMA-2-Studie gezeigt werden. SCHOLAR-2 stellt aus der Sicht von Gilead einen indirekten Vergleich mit hoher Aussagekraft dar.

Zudem konnte Gilead im Rahmen der Stellungnahme auch Ergebnisse einer weiteren Follow-up-Analyse, die vom 31. Dezember 2020 stammt, zu verschiedenen relevanten Endpunkten einreichen. Die mediane Beobachtungsdauer der Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt bereits 27,4 Monate im Inferentialanalyseset bzw. 26 Monate im Fullanalyseset.

Knapp zusammengefasst die Ergebnisse: 62 Prozent der Patienten erreichten im Fullset eine Complete Response. 70 Prozent davon erreichten ein Plateau, das einer dauerhaft anhaltenden krankheitsfreien Zeit mit einem Großteil der Patienten entspricht und somit auf eine potenzielle Heilung hindeutet. In Bezug auf das Overall Survival können wir sagen, dass das mediane OS weiterhin nicht erreicht wurde. Im Fullset waren weiterhin 57 Prozent der Patienten am Leben. Laut Kaplan-Meier-Schätzer beträgt die Wahrscheinlichkeit, nach 48 Monaten noch am Leben zu sein, weit über 50 Prozent. In Bezug auf die Lebensqualität kann man sagen, dass wir diese aufgrund der hohen Rücklaufquote – die war größer als 70 Prozent zum EQ-5D – in die Bewertung mit aufgenommen haben. Demnach sank die Lebensqualität nach der Infusion zwar zuerst ab, was aufgrund der Nebenwirkungen nachvollziehbar ist. Nach sechs Monaten überstieg sie jedoch die Einstiegswerte, was dann für eine eindeutige Verbesserung der Lebensqualität spricht.

Zu den Nebenwirkungen ist zu sagen, dass nach Infusionsgabe bei 71 Prozent der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten. Dabei sind die bedeutendsten und häufigsten Nebenwirkungen das Zytokin-Freisetzungssyndrom, des Weiteren Infektionen und Enzephalopathie. Diese Nebenwirkungen sind jedoch in den Zentren hinlänglich bekannt und können sehr gut gemanagt werden.

Zusammenfassend möchten wir gerne Folgendes sagen: Das MCL ist eine aggressive und meist tödlich verlaufende Erkrankung. Mit Tecartus steht nun eine potenziell kurative neue Therapie als Einmalgabe mit sehr guter Wirksamkeit zur Verfügung, bezogen auf das Überleben und das Ansprechen der Patienten, die auch den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand verbessert. Vor diesem Hintergrund und vor dem Hintergrund des Stellungnahmeverfahrens der eingereichten Daten, die wir jetzt nachgereicht haben, ließe sich in der Gesamtschau der Ergebnisse und vor allem insbesondere vor dem Hintergrund des Endpunktes OS ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tecartus in der Zulassungspopulation ableiten. Damit komme ich zum Ende unserer Einleitung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Kandlbinder, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Wörmann, Herrn Dreger und Herrn Dreyling. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass für eine genaue Bestimmung von KTE-X19 im Therapiealgorithmus im Augenblick noch vergleichende Daten fehlen und wünschenswert wären. Gleichwohl geben Sie insgesamt ein sehr positives Fazit ab. Meine Frage wäre: Könnten Sie eine Einschätzung zum therapeutischen Stellenwert mit all den Unwägbarkeiten, die wir im Augenblick noch haben, und zum Platz im Therapiealgorithmus, Stand heute, abgeben?

Ein zweiter Punkt, der auch, glaube ich, von großer Relevanz ist: Wir haben alle gelesen, dass im EPAR kritisiert worden ist, dass die Population in der ZUMA-2-Studie nicht hinreichend ältere bzw. weibliche Patientinnen sowie Patienten mit schweren Erkrankungen repräsentiert. Könnten Sie vielleicht auch eine Einschätzung abgeben, ob das a) so ist, und b), was das möglicherweise mit den gezeigten Ergebnissen machen könnte? – Herr Wörmann hat sich als Erster gemeldet. – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde kurz mit der Einordnung beginnen. Zum einen: Das ist das dritte CAR-T-Zell-Produkt; die ersten beiden haben wir mit sehr großem Aufwand begleitet. Das waren Kymriah und Yescarta. Inzwischen – das ist gerade angesprochen worden – gibt es durch die

qualitätssichernden Maßnahmen, die wir gemeinsam intensiv diskutiert haben, einen guten Standard der Versorgung. Wenn meine Zahlen richtig sind, haben wir, glaube ich, insgesamt 28 Zentren in Deutschland, die CAR-T-Zellen regelhaft durchführen, die mit den verschiedenen Firmen unterschiedliche Verträge haben. Deshalb kam die Zahl von Herrn Kandlbinder eben zustande. Nicht alle Zentren haben Verträge mit beiden Firmen.

Das Zielmolekül CD19, das wir hier angehen, ist dasselbe wie in den beiden anderen Strukturen, die wir diskutiert haben, Kymriah und Yescarta. Deshalb wundert es auch nicht, dass die Nebenwirkungen sehr überlappend sind. Aber es ist trotzdem ein ganz anderes Produkt. Was für uns die große Diskussion ist – deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme etwas vorsichtig ausgedrückt –: Wir sind bei der akuten lymphatischen Leukämie am Anfang mit Kymriah bei den unter 25-Jährigen ganz klar im kurativen Setting gewesen. Das heißt, das waren junge Erwachsene, bei denen wir davon ausgehen, dass wir sowieso durch die Therapie, die wir machen, eine Heilung erreichen können. Das war das, was uns am Anfang sehr beeindruckt hatte.

Das war die Diskussion, die wir mit den weiteren CAR-T-Zell-Produkten bei dem diffus großzelligen B-Zelllymphom fortgeführt haben, aber auch hier eine Erkrankung, bei der wir grundsätzlich davon ausgehen, dass wir im kurativen Bereich sind. Beim Mantelzelllymphom ist das Besondere, dass wir bisher mit den Therapien, die wir einsetzen, eigentlich davon ausgehen, dass wir im nicht kurativen Setting sind, Ausnahme, wenn wir eine allogene Stammzelltransplantation einsetzen. Deshalb sind auch die Nachfolgedaten so wichtig, dass wir fast jeden Tag darauf schauen, ob das Plateau, das durch Tecartus erreicht wird, wirklich ein Plateau ist oder ob es nur eine Verzögerung mit verzögerten Rückfällen ist. Das hat einen hohen Einfluss auf den Wert, auch auf das, was wir mit den Patienten bezüglich der Erwartung an die Therapie besprechen. Das hat sicher dann auch einen Wert im finanziellen Sinne. Aber das sind die kritischen Punkte, die wir diskutieren.

Die beiden Experten, die wir von uns aus haben, sind Herr Professor Dreyling und Herr Professor Dreger. Herr Dreyling ist der Experte für das Mantelzelllymphom, er hat die Leitlinien gemacht, auch auf der europäischen Ebene. Deshalb kann er, glaube ich, die Frage der Selektion und der Therapieerwartung gut beantworten. Professor Dreger ist der, der jetzt zunehmend den gesamten Bereich der qualitätssichernden Maßnahmen im Rahmen dieser Therapie koordiniert. Da geht es auch darum, wie wir bei den älteren Patienten mit dem doch nicht unerheblichen Nebenwirkungsspektrum vorgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dann würde ich an Herrn Dreyling und danach an Herrn Dreger weitergeben. – Herr Professor Dreyling, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Ich möchte mit den Einschränkungen von medizinischer Seite anfangen, die man potenziell für die Daten postulieren kann, möchte im Zweiten auf die von Ihnen aufgebrachten Fragen Therapiealgorithmus, wie es mit Genderausgeglichenheit ist und mit dem Alter der Patienten aussieht, eingehen.

Erster Punkt, das hat Herr Wörmann gesagt, das Mantelzelllymphom ist ein Wanderer zwischen den Welten. Es gibt niedrig- und hochmaligne Lymphome. Das macht es etwas schwer, die Daten einzuschätzen. Aber das kann man in der zweiten und dritten Therapielinie wieder fokussieren, und speziell nach BTK-Inhibition laufen die fast alle sehr aggressiv. Punkt. In den initialen Serien konnten wir bei einem Teil der Patienten gar keine Salvage-Therapie einleiten, so schnell ist die Krankheit mit einem medianen Überleben von fünf Monaten vorangeschritten. Die Daten sehen heute etwas besser aus, muss man ehrlicherweise sagen, weil wir besser gelernt haben, diese Situation zu managen, aber auch

nach den ganz aktuellen Daten, zum Beispiel mit R-BAC, das ist – ich sage jetzt mal – die Wunderkombination bei dieser Erkrankung, liegt das mediane progressionsfreie Überleben irgendwo zwischen sechs bis acht Monaten. Das heißt, wir können mit dem, was wir sonst haben, keine Langzeitremission erzielen. Obwohl diese Studie eine Phase-II-Studie ist, die keine Kontrollgruppe hat, erfüllt das für mich persönlich schon – wie sagen die Amerikaner? – the breakthrough-Indikation. Das heißt, egal, wie man die Daten interpretiert, sie sind deutlich besser als alles andere, was wir bisher hatten.

Ich glaube, diese Daten werden noch mal deutlich unterfüttert bezüglich der Einleitung der ZUMA-2-Daten, weil die Daten – an denen war ich auch beteiligt; das ist ein akademisches Register, das European MCL Network – gesammelt wurden. Das sind die Patienten, die BTK-Versager waren, und die haben genau das schlechte Outcome verzeichnet, was vorher erwartet und beschrieben worden ist. Einschränkend muss man sagen, das sind retrospektive Daten, das ist die richtige Welt. Das sind also nicht die positiv selektionierten Studienpatienten, ganz klipp und klar.

Jetzt aber zu den Punkten: Trotzdem ist der Unterschied so groß, dass da für mich auf jeden Fall etwas übrigbleibt; übrigens auch fürs Gesamtüberleben. Zum Punkt Therapiealgorithmus, wo sehen wir das? Wir haben aufgrund dieser Daten in der „Onkopedia“ den DGHO-Algorithmus aktualisiert. Für mich persönlich – so haben wir es auch mit den Experten aus der Schweiz und in Österreich jetzt festgehalten – – Wir sehen das als Standardoption nach BTK-Versagen, weil diese Patienten einfach sehr schlecht laufen. Für die große Masse der Patienten ist das der Einsatz – in Klammern –, akademisch für die Patienten, die erst angesprochen haben und dann progredient sind, die haben extrem schlechte Prognosen. Da gibt es im Moment aus meiner Sicht keine Alternative. Ich sehe das in der Größenordnung von der allogenen Transplantation, wenn man sich die Wirksamkeit ansieht – zur Langzeitwirksamkeit kann Herr Dreger noch etwas sagen –, aber mit einer geringeren Toxizität.

Zweiter Punkt, warum so wenig weibliche Patienten: Das ist relativ einfach zu beantworten. Das ist eine Erkrankung, die schwerpunktmäßig bei Männern diagnostiziert wird, in 75 Prozent der Fälle, bei ihnen allen serienpubliziert weltweit. Das ist der Grund. Zweite Frage. Alter, ja, das ist so. In der Studie sind, wie in fast in allen Studien, überwiegend jüngere oder mittelalte Patienten; man muss vorsichtig sein, die 60-Jährigen sind nicht mehr die jungen Wilden, aber mittelalte Patienten drin. Das ist ein gewisser Selektionspunkt, den es in allen Studien gibt.

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Das eine war das Alter, auf das Herr Dreyling eingegangen ist. Da sehen wir mit zunehmender Erfahrung mit den Substanzen beim diffus großzelligen B-Zelllymphom, dass das Alter nicht ganz bedeutungslos ist, die Verträglichkeit aber bei sachgerechter Auswahl der Patienten und vor allem sachgerechter Anwendung doch sehr gut ist, sodass bei den Patienten, nachdem sie die stationäre Phase unter entsprechender Betreuung überstanden haben, auch nichts Gravierenderes passiert als bei jüngeren Patienten.

Die Vergleichsgröße war dann in Bezug auf das kurative Potenzial, ob sich das hier realisieren lässt. Das wissen wir noch nicht, aber die Kurven sehen sehr gut aus, anders als alles andere, was wir gerade in dieser Situation beim Mantelzelllymphom sehen, gebe es als mit vergleichbarem Potenzial ausgestattete Therapie nur die allogene Stammzelltransplantation, die aber ihre toxischen Probleme mit sich bringt, gerade in der angesprochenen Altersgruppe sicher häufig nicht mehr sinnvoll anwendbar ist, vor allem aber auch sicher schlechtere Ergebnisse liefert als das, was wir jetzt in der ZUMA-2-Studie gesehen haben. Auf lange Sicht erreichen wir da nur PFS-Raten von 30 Prozent, immerhin nach zehn Jahren, aber nur bei solchen Patienten, und das waren gerade welche, die hier nicht drin waren, die

eben mit sensitiver Erkrankung in die allogene Transplantation gegangen sind. Patienten, die refraktär sind, kommen bestenfalls auf 10 Prozent nach zehn Jahren, haben auch eine erhöhte Transplant Related Mortality. Insofern wäre das jetzt kein echter Vergleich oder keine echte Alternative, wenn sich die Daten, die wir hier gesehen haben, so bestätigen würden. Insbesondere muss man sagen, die Daten, die wir zur allogenen Transplantation wissen, rühren überwiegend aus Kollektiven, die BTK-naiv waren, die quasi diesen Therapieschritt gar nicht hatten, der dann noch mal zur Selektion von schlechteren Populationen führt, die am Ende hier bei Tecartus angekommen sind. Insofern würde auch aus dieser Perspektive die Einschätzung lauten, dass wir einen erheblichen Zusatznutzen für dieses insgesamt kleine Kollektiv erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Dreger, für diese Ausführungen. – Bevor wir in die allgemeine Fragerunde gehen, noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, wobei sich eine faktisch erledigt hat. Sie haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren einen neuen Datenschnitt vom 31. Dezember 2020 zur ZUMA-2-Studie eingereicht. Ich würde gerne wissen, ob es sich hierbei um einen von der EMA geforderten prädefinierten und präspezifizierten Datenschnitt handelt; das ist immer von Relevanz für uns. Die zweite Frage hat Herr Kandlbinder in seiner Einleitung faktisch schon beantwortet. Da würde ich nur noch mal gerne sichergehen. Sie haben einen neuen indirekten Vergleich, basierend auf den bereits zur Dossiererstellung vorliegenden Datenschnitt zur ZUMA-2 und zur SCHOLAR-2 vorgelegt. Da ging es darum: Weshalb passiert das erst jetzt, und welches Fazit ziehen Sie daraus? Herr Kandlbinder hat das in seiner Einführung dargelegt, dass er gesagt hat, wir haben zur damaligen Zeit Limitationen gesehen, ist kritisiert worden und haben es jetzt aufbereitet, um die Vergleichbarkeit der Daten zur ZUMA-2 zu belegen. Aber wenn Sie mir zu diesen beiden Fragen noch mal zwei Takte sagen können. Also: War der Datenschnitt zur ZUMA-2 präspezifiziert und von der EMA gefordert? Und dann einfach noch mal die Bestätigung dessen, was Sie in Ihrer Einleitung gesagt haben. – Herr Kandlbinder, wer macht das? – Herr Finzsch, bitte.

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Ich beantworte den ersten Teil der Frage. Ja, die Datenschnitte, die wir jetzt reingegeben haben, waren präspezifiziert im Protokoll. Es gibt in der Zukunft auch noch weitere Datenschnitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Zweiter Teil, Herr Kandlbinder, war so, wie Sie es in der Einleitung gesagt haben. Sie haben die Kritik in der Dossierbewertung gesehen und dann die entsprechende Aufbereitung vorgenommen.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Genau, so ist es gewesen. Wie gesagt, was wir uns da vorgenommen hatten, ist in diesem Sinne ein Opfer der Pandemie geworden. Man konnte Zentren nicht besuchen, man konnte die Daten nicht abholen. Insofern hat sich leider die SCHOLAR-Studie verzögert, und wir mussten für die Einpreisung einen anderen Weg wählen und konnten das im Anhörungsverfahren jetzt glücklicherweise richtigstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist okay. Danke schön. – Dann bitte ich um Fragen seitens der Bänke. – Frau Meidtner und dann Herr Jantschak. – Frau Meidtner, Sie haben die erste Frage, danach Herr Jantschak und Frau Göppel.

**Frau Meidtner:** Ich würde gerne zu Beginn mehr als eine Frage stellen, wenn das okay ist. – Sie hatten uns erklärt, dass der Datenschnitt von der EMA gefordert war. Ich habe in den Unterlagen, die Sie bei uns eingereicht haben, keinen Studienbericht oder ein ähnliches Dokument finden können. Ich wollte



fragen, ob Sie für diesen Datenschnitt schon einen Studienbericht oder einen anderen Bericht über alle für den Datenschnitt durchgeführten Analysen vorliegen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Das war Frage eins. Wer macht das? – Herr Finzsch.

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Das ist zurzeit in der Erstellung und muss der EMA vorgelegt werden bzw. reichen wir das gerne nach, sobald es vorliegt.

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

**Frau Meidtner:** Falls es noch nicht ganz finalisiert ist, würde ich gern noch fragen, ob für diese Daten, die Sie nachgereicht haben, die Datenbereinigung und Qualitätskontrollen der Datensätze und Analysen bereits abgeschlossen sind und ob Sie SAS-Outputs der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten nachliefern könnten und eventuell auch zusätzliche Angaben zum Patientenfluss. Da haben Sie bisher zwar viele Ergebnisse eingereicht, aber der Patientenfluss ist für uns nicht nachvollziehbar. Weiterhin würde ich gern fragen, warum keine Ergebnisse zu jeglichen UE nach SOC und PT vorgelegt wurden und warum die UE von besonderem Interesse, Immunogenität und sekundäre Malignität nicht betrachtet wurden.

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

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Hinsichtlich des ersten Teils dieses Fragenkomplexes würden wir Ihnen die Daten nachliefern, sobald die für die EMA aufgearbeitet sind. Das sind dann wirklich ganz frische Daten, die wir jetzt erhalten haben, die auch noch nicht weiter veröffentlicht sind, sondern erst im Laufe des Sommers in einem Peer-Review veröffentlicht werden. – Zu dem zweiten Teil der Fragen würde ich an die Medical-Kollegin übergeben.

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Die Immunogenität und die Sekundärmalignome müssen natürlich reportet werden. Immunogenität wurde mittels ELISA bestimmt. Hier gab es keinerlei Fälle, die das bestätigt hätten. Sekundärmalignome müssen reportet werden, und hier haben wir aktuell keine Events, die wir erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dambacher. – Frau Meidtner.

**Frau Meidtner:** Dann habe ich noch eine Frage zu Daten, die Sie mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Sie haben Angaben zur Anzahl an Personen und zur Dauer der Post-Treatment-Phase und der Langzeitnachbeobachtungsphase nachgereicht. Uns interessiert hier besonders die Dauer der Post-Treatment-Phase, da nur in dieser Zeit die unerwünschten Ereignisse wirklich vollständig nachbeobachtet wurden. In der Stellungnahme wird allerdings angegeben, dass 74 Personen während dieser Phase lebten, was nicht plausibel ist, da nur 68 Personen überhaupt diese Infusion erhalten haben und damit in die Post-Treatment-Phase eingetreten sein können. Außerdem ist die Operationalisierung für uns nicht nachvollziehbar, weil sie mit dem Start des Studieneinschlusses beginnt und nicht mit der Infusion, was für eine Post-Treatment-Phase eigentlich Voraussetzung wäre, dass sie erst nach der Behandlung beginnt. Daher möchte ich gern die Anmerkung aus der Nutzenbewertung wiederholen und fragen, ob Sie Angaben dazu nachreichen können, wie viele Personen zum Zeitpunkt der Datenschnitte in der Post-Treatment-Phase und in der Langzeitnachbeobachtungsphase unter Beobachtung waren, wie viele Personen diese Studienphase abgeschlossen oder abgebrochen haben und wie lange diese Beobachtung zum Zeitpunkt der Datenschnitte jeweils andauerte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer macht das? – Herr Finzsch.

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Wir geben diese 75 Patienten an und teilen das nach der primären Analyse auf, nach dem ersten Follow-up und nach dem zweiten Follow-up für das Full-Analysis-Set von 74 Patienten und können auch schauen, dass wir das – ich schaue jetzt mal durch; beim Inferential Analysis Set ist das auch angegeben – mit der jeweils medianen Beobachtungsdauer und sowohl diese Anzahl der Patienten in der Post-Treatment-Phase und in der Langzeitnachbeobachtungsphase. Ich entnehme das jetzt dem, was wir in der Stellungnahme eingereicht haben. Gerne können wir uns mit dem Kollegen aus der Biostatistik weiter unterhalten, um die von Ihnen gewünschten Daten nachzuliefern und eine weitere Erklärung und Plausibilisierung der gemachten Angaben an Sie zu übermitteln.

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

**Frau Meidtnr:** Danke schön. – Wenn ich darf, würde ich gerne noch einen Fragekomplex zum indirekten Vergleich anschließen, den Sie auch nachgereicht hatten. Uns ist aufgefallen, dass Sie für diesen indirekten Vergleich die SCHOLAR-2-Studie herangezogen haben. Allerdings fehlen in den Unterlagen wichtige Informationen zur Studienbasis für diese SCHOLAR-2-Studie. Herr Dreyling hat gesagt, er war an irgendeinem Register beteiligt, aber aus den Unterlagen kann ich nicht entnehmen, welche Register an dieser Studie beteiligt waren. Wir wissen nicht, wie die Studienzentren ausgewählt, wie die Daten erhoben wurden, wie die Datengrundlage hinsichtlich Vollständigkeit und Vollzähligkeit aussieht, und wir können den Daten auch nicht entnehmen, mit welchen Therapien die Patienten überhaupt behandelt wurden, gegen die Sie den Vergleich mit der ZUMA-2-Studie anstellen. Daher wollte ich fragen, ob Ihnen weitere Informationen zu der Studie SCHOLAR-2 vorliegen, vielleicht im Rahmen eines Studienprotokolls, im statistischen Analyseplan oder ein Ergebnisbericht, meinestwegen auch ein Manuskript einer Publikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen, bevor ich dann vielleicht Herrn Dreyling zur Ergänzung noch das Wort gebe? Zuerst pU, Frau Thiele, bitte.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Ich kann gerne etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann machen Sie das, Frau Thiele.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Es gibt einen Bericht und auch einen SAP und ein Protokoll. Bei der SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive beobachtende multizentrische Studie, in der die individuellen Patientendaten aus Krankenakten von Patienten mit MCL gesammelt wurden, also aus 24 Zentren in ganz Europa. Daher gibt es, wie gesagt, Protokoll, SAP und auch einen Bericht, den man ebenfalls noch an den G-BA nachreichen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dreyling, können Sie vielleicht noch etwas zu den Registern und den Zentren sagen?

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Wir haben ein unabhängiges akademisches europäisches Register, das von Herrn Hess aus Mainz geleitet wird. Ich muss einschränkend sagen, ich kenne vor allem die Daten, die in dieses Register eingeflossen sind. Zur Vollständigkeit kann ich dazu sagen: Es wurde da eine höhere Granularität von den Daten gefordert. Wir haben ein relatives generelles Register, haben speziell nachgefragt, wo diese zusätzlichen Daten geliefert werden können; und diese Daten sind eingeflossen. Meines Wissens macht das zwei Drittel oder drei Viertel der Daten aus. Es sind zusätzlich noch Daten von Amerika dazugekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Jetzt hat sich Frau Smith, ebenfalls aus der FB Med, zum indirekten Vergleich gemeldet, danach würde ich Ihnen wieder das Wort geben, Frau Meidtner. Ich weiß nicht, ob Sie durch waren. Aber jetzt Frau Smith aus der FB Med.

**Frau Smith:** Vielen Dank. – Eine methodische Frage: Sie haben für den indirekten Vergleich die Inverse probability Rating-Methode verwendet und den durchschnittlichen Behandlungseffekt der Behandelten, also den ATT, berechnet. Hier wäre meine Frage: Inwiefern bzw. in welcher Behandlungsgruppe wurden diejenigen, die in der ZUMA-2-Studie keine CAR-T-Zellen erhalten haben, aber Teil der ITT-Population sind, bei der Berechnung des gewichteten Hazard Ratios berücksichtigt, bzw. könnten Sie auch den durchschnittlichen Behandlungseffekt für die Zielpopulation, also den ATE, berechnen, oder was spricht dagegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Smith. Wer macht das? – Frau Thiele.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Dazu müssten wir noch einmal genauer in die Unterlagen schauen, aber ich denke schon, dass man den ATT berechnen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Thiele. – Dann noch einmal Frau Meidtner.

**Frau Meidtner:** Frau Smith hatte noch eine weitere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so; Sie müssen sich dann nur absprechen und mir Bescheid geben. Frau Smith, dann nächste Frage.

**Frau Smith:** Eine Frage noch zu den fehlenden Werten: Sie hatten angegeben, dass Sie bei einem Anteil von < 25 Prozent mit dem jeweiligen Mittelwert ersetzt haben. Hier wäre die Frage, ob Sie auch bei kategorialen Variablen Ersetzungen fehlender Werte durchgeführt haben und wie das gemacht wurde und ob sich die Darstellung der Baselinecharakteristika auf die Daten bezieht, wo bereits inkludierte Daten enthalten sind.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Die Baselinecharakteristika sind mit beobachteten Werten gemacht worden. Wenn weniger als 25 Prozent fehlende Werte haben, dann wurden die imputiert. Wie es mit kategorialen Variablen ist, müsste ich nachschauen. Das können wir Ihnen gerne nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Smith, weitere Fragen?

**Frau Smith:** Nein, vielen Dank.

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

**Frau Meidtner:** Eine letzte kurze Frage von meiner Seite: Sie sind in Ihrem Eingangsstatement auf den EQ-5D eingegangen. Bei den nachgereichten Unterlagen aus der Stellungnahme habe ich mich gefragt, auf welchem Datenschnitt diese Angaben zur Rücklaufquote beruhen und wodurch die Abweichungen in der Anzahl ausgefüllter Fragebogen zwischen Dossier und Stellungnahme zu erklären sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Meidtner. Wer möchte? – Frau Thiele.

**Frau Thiele (Gilead Sciences):** Der EQ-5D VAS wurde nur bis Monat 6 erhoben. Daher ist es sinnvoll, das in der primären Analyse auszuwerten. Die Fragebögen müssten bis dahin – – Also, bis zum primären Datenschnitt wurde das ausgewertet. Die Diskrepanz müsste man sich noch einmal anschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Thiele. – Haben Sie dazu etwas zu sagen, Herr Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich weiß nicht, ob es taktisch besonders klug ist, aber ich finde es schon schwierig, mit EQ-5D in so einem kritischen Feld zu arbeiten. Wir haben viel über Lebensqualität, Erhebung diskutiert. Grundsätzlich ist es gut, wenn auch in einer einarmigen Studie Lebensqualität erhoben wird. Aber EQ-5D ist nicht profund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann gehen wir jetzt weiter mit Herrn Jantschak, Frau Göppel, Frau Müller.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an Herrn Kandlbinder. Sie beschreiben das Tecartus als CAR-T-Zelle der zweiten Generation. Uns ist unklar, worin der Unterschied zum Axicabtagen tatsächlich besteht. Es scheint dasselbe Target zu sein, das CD19, es scheint dieselbe signalgebende Domäne zu sein, und es scheint auch dieselbe kostimulatorische Domäne zu sein. Im Modul haben Sie zur Beschreibung von Aufbau und Wirkmechanismus dieselbe Abbildung aus dem Altdossier verwendet. Also, worin besteht der Unterschied zum Axicabtagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Finzsch hat sich dazu gemeldet.

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Die beiden Produkte unterscheiden sich im Herstellungsprozess. Wir haben für die Herstellung von Tecartus einen spezifischen Prozess gewählt. Da es sich bei Tecartus oder dem MCL um eine pansystemische Erkrankung handelt und es im Blut Blasten und freie Tumorzellen gibt, müssen die in der Herstellung herausgefiltert werden. Diese Herstellung passiert mit speziellen Beats, und in den Gesprächen mit der EMA und der amerikanischen FDA wurden wir darüber informiert, dass es sich, wenn es sich um unterschiedliche Herstellungsprozesse handelt, anschließend um unterschiedliche Produkte handelt. Also, es ist eine regulatorische Entscheidung.

**Herr Dr. Jantschak:** Aber das heißt, vom Aufbau her ist es Axicabtagen, es ist nur ein Aufreinigungsschritt, wie ich das jetzt verstehe.

**Herr Finzsch (Gilead Sciences):** Die Produkte haben eine gewisse molekularbiologische Ähnlichkeit, sind aber nicht austauschbar, nein.

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

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Zu den Produkten kann ich nichts sagen, aber wie dargestellt, ist diese Aufreinigung ganz wichtig, weil das Mantelzelllymphom eigentlich Mantelzelleukämie heißen müsste. Da sind immer maligne Zellen im peripheren Blut und deshalb dieser zusätzliche Aufreinigungsschritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Dreger, vielleicht Ergänzung, oder Herr Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Da ist eigentlich nicht viel zu ergänzen. Herr Dreyling hat es auf den Punkt gebracht. Das Problem ist, dass die malignen B-Zellen, die da öfter mal sind, teilweise in großer Zahl sind, den Herstellungsprozess beeinträchtigen können. Deshalb ist es für die Anwendung beim Mantelzelllymphoms oder anderen leukämischen Erkrankungen, wie auch der CLL zum Beispiel, grundsätzlich bei CAR-T-Zellen nötig, dass man vorher aufreinigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben genickt, also nichts hinzuzufügen. – Dann noch mal zurück zu Herrn Jantschak. Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, die Frage wurde beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann bin ich bei Frau Göppel vom GKV-Spitzenverband, danach kommt Frau Müller von der KBV.

**Frau Göppel:** Ich habe eine Frage zu der Zeit zwischen der Leukapherese und der Verabreichung der CAR-T-Zellen. Da ist im Median eine Zeit von 27 Tagen angegeben, aber ein Höchstwert von 134 in der Studie. Da würde mich interessieren, wie es zu den 134 Tagen kommt und ob man sagen kann, wie viel Zeit in der Versorgung bis zur Infusion der CAR-T-Zellen vergeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Dambacher.

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Diese weite Zeitspanne zwischen Leukapherese und Dosierung kommt teilweise daher, dass Patienten – – Wir haben ganz klare Vorgaben, wann die Verabreichung erfolgen kann, und zum Beispiel dürfen die Patienten vorher keine Anzeichen von Fieber oder Sonstiges aufweisen und entsprechend kann es dazu kommen, dass die Dosierung erst später im Rahmen der Studie erfolgen konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ist das für Sie befriedigend, Frau Göppel?

**Frau Göppel:** Das heißt, diese 134 Tage haben nichts mit der Produktion oder der Herstellung der Car-T-Zellen zu tun, weil das ein sehr langer Zeitraum ist. Ist das nur allein auf die gesundheitliche Verfassung des Patienten zurückzuführen? Für mich ist das unklar.

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Grundsätzlich konnten wir in der Studie bei drei Patienten die CAR-T-Zellen nicht herstellen, aber dieser Zeitraum bezieht sich tatsächlich darauf, dass zwischen Gabe und vor allem in Vorbereitung der Chemotherapie der Patient in einem guten Zustand sein musste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, der Grund lag in der Person des Patienten für diese relativ große Spanne.

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Göppel, Frage beantwortet?

**Frau Göppel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage in eine andere Richtung, zur BTK-Vortherapie. Herr Professor Dreyling hat vorhin kurz ausgeführt, wenn ich das richtig verstanden habe, dass die im vorgelegten historischen Vergleich vertretenen Patienten, die BTK-naiv sind, eine eher bessere Prognose als die hier zugelassenen mit BTK-Vortherapie hatten, also eine Verzerrung in die andere Richtung, als sich das bei allen anderen prognostischen Faktoren zeigt, dass in der ZUMA-Studie eher die mit der günstigen Prognose waren. Jetzt habe ich eine Nachfrage zur BTK-Vortherapie, die insgesamt an die Fachgesellschaften geht. Welche Rolle spielt Acalabrutinib im Vergleich zu Ibrutinib als Therapieoption vor Vorrezidiv? In der Studie wurde beides vorher gegeben. Ich habe bei Ihnen nur Ibrutinib als die relevante Option gefunden. Wenn Sie dazu noch was sagen könnten.

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

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Ich kann kurz etwas zum Vergleich dieser Substanzen sagen. Es besteht Einigkeit, dass die bezüglich der Wirksamkeit alle vergleichbar sind, die der nächsten Generation vielleicht nicht, aber das gilt für Acalabrutinib, Zanubrutinib und Ibrutinib. Wo sich wahrscheinlich Unterschiede zeigen, ist in der Verträglichkeit. Das heißt, diese Substanzen Acalabrutinib und Zanubrutinib zeigen seltener, aber nicht nie die Nebenwirkungen von Ibrutinib, aus dem Bauch heraus ungefähr 50 Prozent seltener.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Dreger, Herr Wörmann Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es gibt jetzt vom ASCO die erste vergleichende Studie von Acalabrutinib gegen Ibrutinib, allerdings nicht beim Mantelzelllymphom, sondern bei der chronischen lymphatischen Leukämie im Rezidiv. Da sieht man, dass sowohl die Zahlen für den Progress, das progressionsfreie Überleben als auch das Overall Survival exakt identisch sind. Beim PFS kommt ein Hazard Ratio von 1,0 heraus, also gleicher kann man nicht sein. Das, was Herr Dreyling gerade sagte, ist: Die Unterschiede sind deutlich, was die Nebenwirkungen angeht, allerdings von den Nebenwirkungen her wieder abhängig. Zum Beispiel ist das Vorhofflimmern bei Acalabrutinib deutlich seltener, während Diarrhö und Arthralgie auch bei Acalabrutinib öfter auftauchen. Ich glaube, das ist genau das, was Herr Dreyling sagte. Ich glaube, wir können das für die Wirksamkeit so übertragen. Wir entscheiden im Moment eher danach, wen wir mit etwas nicht behandeln dürfen, weil wir gerade eine Schwachstelle treffen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen? Herr Professor Dreger.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Nein, keine Ergänzungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Müller, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Frau Göppel und Frau Pitura. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften bzw. die klinischen Experten. Sie hatten betont, dass hier angesichts der Nebenwirkungen ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement erforderlich ist und auch auf die qualitätssichernden Maßnahmen hingewiesen. Mir

ist aus Ihrer Stellungnahme noch nicht ganz klar geworden, ob Sie für dieses Produkt und diese Indikation besondere Implikationen sehen, also, Mantelzellymphom im Vergleich zu den bereits zugelassenen oder in der Praxis angewendeten Produkten und den anderen Indikationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Jetzt habe ich Herrn Professor Dreger, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Frau Holtkamp, ich denke, das Produkt ist, was die Nebenwirkungspotenziale und auch den Nachbetreuungsbedarf, Qualitätssicherungsmaßnahmenbedarf angeht, ziemlich exakt vergleichbar mit Yescarta, das im Vergleich zu Kymriah ein aggressiveres Nebenwirkungsprofil hat, aber mit den beschlossenen Maßnahmen, angefangen von der Zentrumsselektion, über das Tumorboard und die Expertise, die einfließen muss, und die Disziplin, die vorhanden sein muss, um diese Therapien durchzuführen, einschließlich später der Nachbetreuung ist man da sehr gut aufgestellt. Da sehe ich jetzt keinen Bedarf für weitere Maßnahmen über das hinaus, was für Yescarta schon besteht.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Göppel, GKV-SV, danach Frau Pitura, KBV.

**Frau Göppel:** Vielen Dank. – In der Studie gab es wiederholte Applikationen oder Infusionen der CAR-T-Zellen, in der Fachinformation ist das aber nicht vorgesehen. Da würde mich interessieren, welche Patienten mehrmals infundiert wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann das beantworten? – Frau Dambacher, bitte schön.

**Frau Dambacher (Gilead Sciences):** Ja, das ist korrekt. In der Studie wurden zwei Patienten erneut mit der CAR-T-Zelltherapie behandelt. Hier gab es spezifische Voraussetzungen, damit das möglich war. Zum einen mussten die Patienten bei der Erstgabe mindestens drei Monate angesprochen haben, also ein PR oder CR mit der Erstgabe haben. Der zweite Punkt war, dass sie mit der Erstgabe keine schwerwiegenden Nebenwirkungen entwickelt haben, und der dritte Punkt, der hier unter anderem noch essenzieller war, ist, dass die CD19-positive Erkrankung immer noch vorhanden sein musste. Wie Sie gesagt haben, ist das in der Fachinformation nicht vorgesehen. Wir haben mit den zwei Patienten sehr wenige Daten. Die sind auch nicht in dem Gesamtanalyseset abgebildet, sondern werden separat analysiert. Der eine Patient hatte ein Ansprechen mit der Zweitgabe über 4,5 Monate, hatte eine CR erreicht und der andere Patient eine PR; aber die werden noch nachverfolgt. Ich denke, da muss es noch mehr Daten geben. Da sind wir noch sehr am Anfang.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dambacher. – Frau Göppel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Göppel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Pitura:** Ich hätte noch eine Frage an die klinischen Sachverständigen. Welche Bedeutung hat das Ansprechen in diesem Anwendungsgebiet? In Ihrer Stellungnahme schreiben Sie, dass für Patienten, die auf eine Rezidivtherapie ansprechen, die allogene Stammzelltransplantation eine potenziell kurative Therapie ist. Vorhin haben wir gehört, dass wir hier eigentlich in einem nicht kurativen Bereich sind. Können Sie noch mal erläutern, welche Bedeutung das CR in diesem Patientenkollektiv hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Professor Dreger.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Das Ansprechen ist sicher für die allogene Stammzelltransplantation ganz entscheidend; ohne Ansprechen kein Langzeiterfolg. Das Problem bei den BTK-refraktären Patienten ist, dass das Ansprechen nur noch selten gelingt und wenn, dann nur mit Maßnahmen, die entweder experimentellen Charakter haben oder in der Regel nur zu sehr zu passagerem oder unvollständigem Ansprechen führen, sodass die Voraussetzungen für eine nachfolgende allogene Transplantation meist doch nicht optimiert werden können, davon abgesehen, dass dieses Verfahren jenseits der 65 Jahre sehr problematisch wird und nach den Ergebnissen, wie wir sie kennen – auch da gibt es keine vergleichenden Studien – von der allogenen Transplantation doch eher schlechter als das aussehen, was wir mit der ZUMA-2-Studie präsentiert bekommen haben. Es ist derzeit ein Vorhaben eines retrospektiven Post-hoc-Vergleichs der ZUMA-2-Daten mit entsprechend gematchten Patienten aus dem EBMT-Register in Vorbereitung, sodass uns zu diesem Punkt in näherer Zukunft hoffentlich weitere Informationen vorliegen werden. Auf der anderen Seite, so wie ich die Daten – ich war selber an der Studie nicht beteiligt, habe aber einige eigene Patienten mit diesem Produkt schon behandelt – verstehe und auch selbst erlebt habe, spielt das Ansprechen für das Outcome nach Tecartus keine signifikante Rolle. Dass es ganz unerheblich ist, ist nicht zu erwarten. Aber dass ein Bridging wie bei der allogenen Transplantation zwingend erforderlich ist – Bridging heißt also Überbrücken in eine Remission vor Anwendung der Therapie –, das scheint nicht der Fall zu sein.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht sollte ich das klarer machen. Ich glaube, nach unserem Empfinden im klinischen Bereich sind das nicht dieselben Patienten, die wir für eine allogene Transplantation und für Tecartus vorsehen würden. Martin Dreyling darf das korrigieren. Ich glaube, die Zahl der Patienten, die wir allogene transplantierten, ist klein. Das sind junge Patienten, die unter der ersten Therapie einen schlechten Verlauf haben, die sehr frühzeitig für eine allogene Transplantation mit Spendersuche vorbereitet werden. Das hier sind die älteren Patienten, die dafür nicht mehr infrage kommen. Deshalb ist es hier anders als bei der diffus großzelligen Lymphom-Diskussion, nicht ein Entweder/Oder, sondern das ist für mich eher eine nachgeschaltete Entscheidung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Pitura, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch mal Frau Göppel.



**Frau Göppel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. In der Studie waren Patienten mit einem ECOG-Status  $\geq 2$  ausgeschlossen. Mich würde interessieren, wie die Kliniker das mit Blick auf die Versorgung beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, dann fangen wir mit Herrn Dreyling an.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Dazu sage ich gerne etwas. – Ich hatte am Anfang erwähnt, grundsätzlich ist es in diesen Studien immer so, dass das ausgewählte Patienten sind, bei allen Studien; das ist einfach so. Wie häufig ist ein deutlich reduzierter ECOG bei den Lymphomen? Das ist relativ selten, das heißt, das Gros unserer Patienten, auch beim Mantelzelllymphom, ist eigentlich ECOG 0 oder 1.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt also, unbeschadet des möglicherweise nicht repräsentativen Einschlusses älterer Patienten sagen Sie, mit einem ECOG bis 2 ist man eigentlich in der klassischen Range?

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Absolut, und hier zumindest die lymphombedingte ECOG-Situation. Ich sollte vielleicht noch etwas zu diesen Vergleichen mit SCHOLAR-2 sagen. Da ist versucht worden, zu adaptieren, auch bezüglich des Alters, und zumindest ist das mediane Alter nahezu identisch in beiden Serien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Danke schön. – Ergänzend dazu, Herr Wörmann oder Herr Dreger? – Herr Wörmann schüttelt den Kopf, Herr Dreger auch, also okay. – Frage damit beantwortet, Frau Göppel?

**Frau Göppel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann frage ich: Gibt es weitere Fragen? FB Med noch irgendetwas? Nein, Kopfschütteln, Bänke auch Kopfschütteln. Frau Holtkamp, haben Sie noch was? Nicht?

**Frau Dr. Holtkamp:** Nein, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann sind wir durch. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, jetzt die wesentlichen Punkte der letzten Stunde aus seiner Sicht noch mal in den Fokus zu rücken; dann könnten wir die Anhörung beenden. Wer macht das? Machen Sie das wieder, Herr Kandlbinder? – Okay, bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Ja, das würde ich wieder machen. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Erst einmal vielen Dank an alle Diskutanten für die interessante Diskussion heute Mittag. Was mir aufgefallen ist: Ich hatte eingangs gesagt, dass man rein rechnerisch, wenn man die Vorgaben des Dossiers und des AMNOG-Prozesses anwendet, auf einen Zusatznutzen käme, den im beträchtlichen Bereich ableiten könnte. Für mich war diese Anhörung jetzt insofern sehr eindrücklich, da, glaube ich, auch ein solches Ergebnis ebenfalls aus dem Praxisumfeld, sage ich einmal, gesehen wurde. Ich habe Begriffe wie „breakthrough“, „erheblich“, „nie dagewesene Verbesserungen“, „kuratives Potenzial“ usw. gehört und das alles trotz der einarmigen Studie, die leider Gottes in dem Umfeld von Orphan Drug, wenige Patienten, tödlicher Ausgang der Erkrankung und keine Therapiestandards ein Grundproblem darstellt, hier die perfekten Daten zu liefern. Aber das, was wir gesehen haben, was scheinbar auch in der Praxis gesehen wird, scheint für sich zu sprechen. Insofern, glaube ich, würden wir als

Hersteller bei der Aussage bleiben: Man könnte einen solchen Zusatznutzen im beträchtlichen Bereich ableiten. Jetzt überlassen wir dem G-BA die weitere Überlegung hierzu. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder, herzlichen Dank an Sie und Ihr Team und vor allen Dingen auch herzlichen Dank an die drei klinischen Experten dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Wir haben jetzt eine Reihe von Dingen adressiert, die uns der pharmazeutische Unternehmer noch zur Verfügung stellen wollte, sollte, könnte. Ich möchte nur darauf aufmerksam machen: Wir sind in einem relativ engen Zeitkorsett. Wir haben an einer Stelle gehört, da wird noch eine Publikation vorbereitet, und das wird irgendwann im Sommer. Also, wir bräuchten die Daten, die noch bewertungsrelevant sein sollen, die nachgereicht werden sollen, bis zum Ende der Woche, glaube ich, oder spätestens Anfang nächster Woche; denn wenn die gesetzliche Frist abgelaufen und der Beschluss im BAnz abgedruckt ist, dann ist das Nachreichen von Unterlagen zu spät, nur damit wir einen gemeinsamen Zeithorizont haben, primär die Datenaufbereitung planen und uns dann der Sommerfrische zuwenden. Okay? Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Ja, Herr Professor Hecken, selbstverständlich. Wir sind in einem engen Austausch mit der Fachabteilung und werden in hoffentlich kürzester Zeit liefern, was geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist in Ihrem Interesse. Ich meine, wenn Sie nichts liefern, ist für uns die Arbeit einfach, die Bewertung vielleicht unbefriedigend. Da wir versuchen, gemeinsam zumindest befriedigende Arbeitsergebnisse hervorzubringen, wäre es ganz hübsch, wenn noch was käme. Aber wenn nichts kommt, machen wir es ohne. – Okay. Danke schön. Dann können wir diese Anhörung beenden. Noch einmal herzlichen Dank an alle, die uns ihre Zeit geopfert haben. Wir werden das einbeziehen. Damit ist die Anhörung geschlossen. – Wir machen im Unterausschuss Arzneimittel nach Plan weiter, wie es in der Tagesordnung entsprechend ausgedrückt ist. Herzlichen Dank. Ich schliesse die Anhörung an dieser Stelle. Schönen Resttag noch. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 13:06 Uhr