



Mündliche Anhörung

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

hier: Brexucabtagen-Autoleucel (D-875)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Februar 2023
von 13:30 Uhr bis 14:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Finzsch
Frau Dr. Flach
Herr Holzer
Frau Reimeir

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Topp

Angemeldete Teilnehmende der **German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL):**

Frau Dr. Gökbuget

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Schill
Frau Dr. Schrom

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

Frau Pedretti
Herr Dr. Bluhmki

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

Frau Dr. Kosmides
Frau Dr. Templin

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V (BPI):**

Frau Dr. von Hoff
Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind jetzt bei der Anhörung Brexucabtagen-Autoleucel zur Behandlung der rezidierten oder refraktären B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie. Wir haben es mit einem Orphan zu tun und demzufolge einer Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, die vom 2. Januar dieses Jahres datiert. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in einer gemeinsamen Stellungnahme, als weitere pharmazeutische Unternehmen Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Novartis, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences müssten Herr Dr. Finzsch, Frau Dr. Flach, Herr Holzer und Frau Reimeir anwesend sein, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Topp – Fragezeichen, er hängt wahrscheinlich noch im Netz –, für German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) Frau Dr. Gökbüget, für Amgen Herr Dr. Schill und Frau Dr. Schrom, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Herr Dr. Bluhmki, für Novartis Frau Dr. Kosmides – Fragezeichen – und Frau Dr. Templin, für den BPI Frau Dr. von Hoff und Herr Dr. Wilken und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen?

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Guten Tag! Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann tun Sie es bitte, Herr Dr. Finzsch.

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute mit Ihnen über Brexucabtagen-Autoleucel – ich werde hierfür die Abkürzung Brexu-Cel verwenden, der Handelsname lautet Tecartus – zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie zu sprechen. Für die Indikation werde ich die Abkürzung ALL verwenden.

Zuerst möchte ich kurz meine Kolleginnen und meinen Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten. Das sind Frau Reimeir aus dem Bereich Market Access, die für die Erstellung des Nutzendossiers zu Brexu-Cel verantwortlich ist, Frau Flach aus der Abteilung Medical Affairs betreut Brexu-Cel im Anwendungsgebiet ALL, und Herr Holzer ist als Biostatistiker tätig. Mein Name ist Markus Finzsch, und ich bin innerhalb der Market Access-Abteilung von Gilead für die Zelltherapie und Onkologie verantwortlich.

Zunächst eine kurze Einleitung zum Indikationsgebiet. Die rezidierte oder refraktäre ALL ist eine seltene und sehr aggressive Erkrankung des blutbildenden Systems bei Patienten aller Altersstufen. Unbehandelt führt die rezidierte oder refraktäre ALL binnen Wochen oder weniger Monate zum Tod der kranken Person. Da es aktuell keine Standardtherapie gibt, sind die Patientinnen und Patienten in einer sehr dramatischen Therapiesituation. Immuntherapien, die jüngst in der vorliegenden Indikation zugelassen wurden, bieten keine Heilung und können das Leben nur um weniger als ein Jahr verlängern. Dies lässt einen dringenden und weiteren Verbesserungsbedarf durch neue Therapien erkennen.

Laut der Onkopedia-Leitlinie sind das Erreichen einer kompletten Remission und die anschließende Stammzelltransplantation, sofern eine individuelle Eignung hierfür vorliegt, das Hauptziel bei der Therapie von Rezidivpatientinnen und -patienten mit ALL. Bisher stand eine

CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung der ALL nur für Patienten bis zu einem Alter von 25 Jahren zur Verfügung. Mit der Zulassung von Brexu-Cel am 2. September 2022 steht den erkrankten Personen über 25 Jahre nun erstmals eine CAR-T-Zell-Therapie zur Verfügung, die als wesentliche Therapieverbesserung angesehen werden kann.

Nun möchte ich zur Datenbasis für die Zulassung und Nutzenbewertung kommen: Brexu-Cel zur Behandlung der ALL wurde in der einarmigen Phase-I/II-Studie mit dem Studientitel „ZUMA-3“ untersucht. Gemäß zentraler Beurteilung erreichten von den in der Phase II eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 53 Prozent eine vollständige Gesamtremission. Von den in beiden Phasen eingeschlossenen Patienten erreichten sogar 58 Prozent eine vollständige Gesamtremission gemäß Prüfarztbeurteilung. Basierend auf dem in der Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitt für die Phase I/II vom 23. Juli 2021 betrug bei diesem Patientenkollektiv das mediane Gesamtüberleben 23,1 Monate. Patientinnen und Patienten, die eine vollständige Gesamtremission erreicht hatten, wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 47,7 Monaten auf.

Obwohl es sich bei der ZUMA-3 um eine einarmige Studie handelt, sprechen diese Ergebnisse für sich genommen bereits für eine deutlich bessere Chance auf ein längeres Überleben. Bezüglich der Sicherheit ähneln die in der ZUMA-3 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse denen, die bereits bei anderen Studien zur CAR-T-Zell-Therapie identifiziert wurden. Dazu gehören das Zytokinfreisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse und Zytopenien. Die von mir genannten unerwünschten Ereignisse waren zumeist reversibel und beherrschbar.

Um eine Einordnung der Ergebnisse der ZUMA-3-Studie zu den bisherigen Therapieoptionen im Indikationsgebiet zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der ZUMA-3-Studie mit Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 verglichen. Trotz der bekannten Limitationen des indirekten Vergleichs möchte ich darauf hinweisen, dass sich hierbei eine Reduktion des Sterberisikos um 52 Prozent ergeben hat. Auch mit Blick auf das potenziell hohe Verzerrungspotenzial sind wir der Überzeugung, dass insgesamt die klinisch relevanten Vorteile von Brexu-Cel überwiegen. Daher leiten wir bezüglich der Rate an vollständiger Gesamtremission, des Gesamtüberlebens sowie des rezidivfreien Überlebens einen beträchtlichen Zusatznutzen für Brexu-Cel ab.

Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, dies kurz vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Finzsch, für diese Einleitung. Sie haben die Limitationen angesprochen, die wir bei indirekten Vergleichen immer sehen. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker. Sie haben das gesehen, und teilweise sind Sie in Ihren Stellungnahmen darauf eingegangen. In dem vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleich wurden folgende potentielle Effektmodifikatoren als Kovariaten berücksichtigt: Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Philadelphia-Chromosom-Status, prozentualer Anteil Knochenmarkblasten zu Baseline, Anzahl vorheriger Therapien, Präsenz extramedullärer Erkrankung zu Baseline oder vorherige allogene Stammzelltransplantation und primär refraktärer Status. Gibt es aus Ihrer Sicht im vorliegenden Anwendungsgebiet der rezidivierten oder refraktären B-Zell-Vorläufer ALL weitere relevante Effektmodifikatoren, die man noch betrachten könnte, betrachten müsste? Die Fragestellungen Überleben etc. pp. werden wir sicher separat im weiteren Verlauf zu diskutieren haben.

Dann würde mich interessieren, obwohl wir das schon vier- bis fünfmal diskutiert haben und das auch in Ihren Stellungnahmen zum Ausdruck kommt, aber ich hätte es gern im Protokoll, wie Sie das kurative Potenzial einer CAR-T-Zell-Therapie im Verhältnis zur allogenen Stammzelltransplantation im vorliegenden Anwendungsgebiet bewerten, damit wir das trotz aller methodischen Fragestellungen, mit denen wir uns in der nächsten halben Stunde mit Sicherheit beschäftigen werden, im Blick haben. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Keiner? – Herr Wörmann, Sie erbarmen sich?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, Frau Gökbuget möchte etwas dazu sagen. Entschuldigung, ich bin da ganz undemokratisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget, Sie müssen etwas sagen.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Zur ersten Frage, was die Confounder angeht: Das finde ich sehr breit definiert, und mir fällt, ehrlich gesagt, nichts ein, was man hätte noch weiter erheben können. Man kann immer wieder in die Tiefe gehen und sagen irgendwelche weiteren molekularen Charakteristika, aber die sind teilweise noch nicht einmal in der Standardtherapie geprüft, sodass ich sagen würde, das ist vollkommen ausreichend.

Ein Faktor, den man nicht fassen kann, wäre eine Art Selektion, die nicht überprüfbar ist, die ärztliche Entscheidung. Ist jemand dafür geeignet oder nicht? Bringe ich jemanden so weit, dass er CAR-T-Zellen erhalten kann usw.? Das sind Faktoren, die man nicht messbar machen kann, glaube ich. Aber alles, was messbar ist, ist meiner Meinung nach genannt worden, sogar weitergehend als das, was man vielleicht in der Praxis nicht heranziehen würde.

Zur zweiten Frage, der Transplantation: Das ist nicht wirklich der Vergleich. Der Vergleich ist nicht CAR-T-Zellen versus Transplantation, sondern die große Frage, die sich uns in der Praxis stellt, ist: Reichen CAR-T-Zellen, oder braucht man danach noch eine Transplantation? Diese Frage ist meiner Meinung nach in der Community offen. Es gibt verschiedene Diskussionen darüber, welche Faktoren bei der Entscheidungsfindung helfen könnten, aber das ist anhand dieser doch beschränkten Kohorte, wo relativ wenige Patienten transplantiert wurden, schwierig, weil als weiterer Faktor ins Spiel kommt, dass bei Patienten, die vortransplantiert sind – das ist ein gewichtiges Kriterium, wenn man an CAR-T-Zellen denkt, Rezidiv nach Transplan –, die Entscheidung, eine zweite Transplantation zu machen, eine ganz andere ist, viel schwerwiegender, als wenn der Patient noch nicht transplantiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer hat Fragen? Frau Holtkamp, dann Frau Blauwitz.

Frau Dr. Holtkamp: Vielleicht an Ihre Frage anknüpfend: Wie schätzen Sie das kurative Potenzial ein? Kann man die Patienten damit heilen? Es gibt inzwischen verschiedene CAR-T-Präparate. Bei einigen Indikationen scheint es kurativ zu sein, bei anderen eher nicht oder noch nicht. Wie schätzen Sie das in diesem Anwendungsgebiet mit Brexu-Cel ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget, Sie müssen.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Entschuldigung, diesen Aspekt Ihrer Frage hatte ich nicht bedacht. Das ist ein kurativer Aspekt. Zunächst muss man sagen, dass man für diese ZUMA-Studie sicherlich eine längere Nachbeobachtungszeit bräuchte, um das wirklich beantworten zu können. Ansonsten denke ich, dass die CAR-T-Zell-Therapien mit oder ohne nachfolgende Transplantation ein kuratives Potenzial haben. Das zeigen inzwischen die Real-World-Daten von anderen Produkten, die in großem Maßstab eingesetzt werden, zwar bei jüngeren Patienten, aber vieles würde ich für übertragbar halten, sodass ich von einem kurativen Potenzial ausgehe. Wenn man bedenkt, dass in der Studie sehr negativ selektionierte Patienten eingeschlossen wurden, sind die Daten noch höher einzuschätzen. Man könnte theoretisch annehmen, wenn man es früher im Ablauf der Therapie einsetzt, dass die Chancen noch besser werden. So war das jedenfalls bei den anderen Substanzen, die wir geprüft haben.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch als Ergänzung: Frau Holtkamp, wenn Sie die Überlebenskurve anschauen, liegt sie nach fünf Jahren ungefähr zwischen 40 und 45 Prozent. So ist die Rate der Langzeitüberleber. 14 Patienten sind allogent transplantiert worden. Das heißt, wir haben hier offensichtlich einen Effekt von zwei. Es kann nicht allein die allogene Transplantation sein, dann wäre das Plateau deutlich niedriger. Das ist genau das, was Frau

Gökbuget eben verständlich erklärt hat. Wir haben hier offensichtlich zwei Effekte. Wir wissen nicht, ob wir beides brauchen.

Vielleicht noch einmal zur Erklärung, warum wir uns trotz aller Zurückhaltung über Tecartus so freuen: Wir hatten die unglückliche Situation, dass wir nur bis 25-Jährige mit CAR-T-Zellen behandeln konnten. Das war wirklich schrecklich; denn bei 26- und 27-Jährigen ging das nicht. Dass wir das jetzt in der Zulassung haben, ist ein Riesengewinn. Aber welches der beiden Elemente wir wirklich für jeden Patienten brauchen, wissen wir nicht gut genug.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Blauwitz und Frau Zaulig, beide Deutsche Krankenhausgesellschaft. Bitte schön, Frau Blauwitz.

Frau Blauwitz: Vielen Dank. – Meine erste Frage zielt auf die vollständige Gesamtremission ab. Die wurde in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Dazu würde ich gern – die Frage richtet sich an die Klinikerinnen – wissen, wie aus Ihrer Sicht der Stellenwert in dem Anwendungsgebiet ist. Sind aus Ihrer Sicht die CRi und die CR hier gleichzusetzen? – Erst einmal diese zwei Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich kann wieder anfangen, und Herr Wörmann könnte ergänzen. Die Frage haben wir schon öfter diskutiert. Auch wenn das immer wieder infrage gestellt wird, denke ich, dass die CR ein sehr wichtiger Endpunkt ist, weil er bedeutet, dass der Patient erst einmal leukämiefrei ist, regeneriert ist, weniger Infektionsrisiken hat, das Krankenhaus verlassen kann usw. Das ist meiner Meinung nach ein klinisch relevanter Endpunkt.

CRi ist generell gleichzusetzen, wobei es besser ist, wenn man die minimale Resterkrankung zusätzlich hinzunimmt. Wenn ein Patient CRi hat, bedeutet das, dass die Regeneration in der Regel nicht vollständig ist. Wenn er aber gleichzeitig keine minimale Resterkrankung hat, spricht das dafür, dass er ein vollständiges Ansprechen hat. Aber wir haben bei einigen Patienten nach CAR-T-Zelltherapie doch längere Zytopenien, das ist einer der Effekte, die man da beobachtet. Aber für das Ansprechen würde ich CR und CRi zusammenführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Die CRi wie CR zu werten, würden wir, glaube ich, insgesamt so sehen, auch in den Leitlinien. Wichtig ist die Besonderheit bei der ALL, dass wir mit Blinatumomab das erste Medikament hatten, das MRD-gesteuert eingesetzt wird. Es ist die Zulassung, dass, wenn Patienten Resterkrankung haben, Blinatumomab die Überlebenszeit verlängert. Insofern ist MRD der nächste Parameter, den wir bestimmen, eigentlich inzwischen auch routinemäßig. Für diesen Zweck hier ist CR und CRi korrekt, aber in der Klinik setzen wir MRD obendrauf.

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

Frau Blauwitz: Vielen Dank. Das beantwortet meine Fragen. Ich habe noch eine ergänzende Frage zur Indikationsstellung, zur Stammzelltransplantation, die ich hier anknüpfen kann: Meine Frage ist, ob das Erreichen der Gesamtremission die Grundvoraussetzung ist, oder gibt es auch Ausnahmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Die Chancen der Transplantation sind umso besser, je niedriger das Erkrankungsniveau ist. Die komplette Remission ist eine wichtige Voraussetzung. MRD-Negativität wäre noch besser. Es gibt immer verzweifelte Situationen, in denen man eine Transplantation ohne eine CR macht. Aber das ist die große Ausnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wieder eine kurze Ergänzung: Sehr kritisch dabei ist ein ganz anderer Teil, nämlich wie hoch das Risiko für eine Abstoßung ist. Wie gut ist der passende Spender, oder wie gut passt der? Im „Deutschen Ärzteblatt“ wird der Konsensus in den nächsten Wochen publiziert, in welchem Risiko wir die jeweilige Konstellation sehen, zehn von zehn, übereinstimmende Familienspender, Nichtfamilienspender. Der eine Punkt ist also der, den Frau Gökbuget sagte, und der zweite Punkt ist, wie hoch das Risiko ist, dass der Patient an Komplikationen schwersterkrankt oder vielleicht sogar stirbt. Insofern müssen beide Aspekte hinein. Aber die ALL-Frage hat Frau Gökbuget beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Blauwitz, sind Ihre Fragen beantwortet?

Frau Blauwitz: Ja, vielen Dank. Ich gebe an die Kollegin weiter.

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

Frau Zaulig: Guten Tag! Ich habe eine Frage an die Kliniker und eine Frage an den pU. Meine erste Frage an die Kliniker ist: Welchen Stellenwert hat MRD-Negativität bei diesen Patienten? Können Sie das noch einmal darlegen?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Wie eben erwähnt, weiß man inzwischen, dass Patienten, die nicht MRD-negativ werden, nach wie auch immer gearteter Rezidivtherapie eine schlechtere Prognose haben. Das wird für die CAR-T-Zellen genauso zutreffen. Das ist ein wichtiger Parameter. Hämatologische CR heißt, es sind keine Blasten über 5 Prozent mehr mikroskopisch nachweisbar, und bereits bei 3 Prozent oder so fängt die MRD an. Das geht bis 0,01 Prozent. Je mehr Blasten Sie beseitigen, desto besser. Das Blastenniveau versus Prognose nach einer solchen Therapie ist ganz klar korreliert. Deshalb ist die CR der erste Schritt, noch besser ist eine MRD-Negativität, was aber auch nicht mit Heilung gleichzusetzen ist. Aber es sind zwei Schritte in Richtung Eradikation des leukämischen Klons. Die die Heilungschancen sind deutlich besser, je niedriger Sie kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbuget. – Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Vielen Dank. – Die Zweite Frage geht an die Kliniker, vielleicht kann der pU dazu auch ausführen. Der pU geht davon aus, dass eine vorherige Therapie mit Blinatumomab ein wichtiger prädikativer Faktor für die Behandlung einer nachfolgenden CAR-T-Zelltherapie sein könnte. Er bildet danach auch die synthetischen Kohorten SCR 1, SCR 2 und bezieht noch den Wirkstoff Inotuzumab ein. Bei Blinatumomab ist die Auffassung des pU aufgrund des Targets CD19 für uns nachvollziehbar, gegen das auch die CAR-T-Zellen gerichtet sind. Bei Inotuzumab ist das Target CD22. Würde es sich bei Brexucabtagene um ein Tandem-CAR-T handeln, die sowohl gegen CD19 als auch CD22 gerichtet sind, wäre die Gleichsetzung nachvollziehbar. Brexucabtagene ist kein bispezifisches CAR-T. Hier ist die Frage, ob die Kliniker das auch so sehen wie der pU, und inwiefern die beiden Wirkstoffe gleichzusetzen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Zaulig. Wer möchte antworten?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich schlage vor, dass erst einmal der pharmazeutische Unternehmer sagt, warum das so gemacht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU? – Da hält sich das Gedränge in übersichtlichen Grenzen.

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Wir haben mit Blick auf die SCHOLAR-3-Studie versucht, das bisherige Therapieschehen so abzubilden, dass wir daraus Ableitungen vornehmen können. Ich glaube, die Molekularbiologie der jeweiligen Targets war vielleicht der zweite Schritt. Wir wollten mit der SCHOLAR-3-Studie den Vergleich zur bisherigen Therapielandschaft und die Vorteile, die Brexu-Cel hat, aufzeigen. Es ist vielleicht eher die methodische

Herangehensweise und nicht die molekularbiologische Erklärung, die ich Ihnen jetzt liefern kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbüget, Sie haben sich bewegt.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich würde diese Diskussion gern etwas kommentieren, weil die in den klinischen Meetings auch immer wieder aufkommt, wie man vorbehandeln soll und ob es prognostisch ungünstig ist, wenn man erst Blinatumomab oder Inotuzumab gibt. Das ist sehr schwierig zu bewerten, weil das mit der Zahl der Therapielinien interferiert. Je mehr Therapielinien Sie vorher gegeben haben, desto schlechter ist es generell, egal, was man gegeben hat. Wenn Patienten vor CAR-T-Zellen schon Blinatumomab und Inotuzumab hatten, spricht das dafür, dass sie eine Art fortgeschritteneres Stadium und auf verschiedene Substanzen ein Therapieversagen entwickelt haben. Das ist von vornherein eine ungünstige Selektion, unabhängig davon, welche Substanzen das waren.

Die größeren Studien, die im JCO publiziert wurden, haben gezeigt, dass vor allem die Patienten nach CAR-T-Zellen schlechter laufen, die auf Blinatumomab nicht angesprochen und die noch eine hohe Tumorlast hatten. Man muss das, glaube ich, sehr differenziert betrachten. Es ist auch so, dass ein paar Patienten nach Blinatumomab einen Targetverlust haben und dann nicht mehr gut auf CAR-T-Zellen ansprechen. Aber es wurden sowieso nur CD19-positive Patienten behandelt. Ob eine Reduzierung des Targets aufgetreten ist, ist meiner Meinung nach noch nicht ausreichend untersucht. Bei Inotuzumab sind die Überlegungen, das könnte auch aufgrund der massiven Vorbehandlung des fortgeschrittenen Stadiums ungünstig sein. Das hat aber nichts mit dem Blockmechanismus der CAR-T-Zellen zu tun.

Ein zweiter Punkt, der immer einmal wieder diskutiert wird, ist, ob Substanzen, die eine komplette B-Zell-Aplasie verursachen, dazu führen, dass die CAR-T-Zellen nicht richtig stimuliert werden, wenn sie gegeben werden. Es gibt sehr widersprüchliche Daten zu Inotuzumab. Mir ist nichts bekannt, dass klar nachgewiesen wurde, dass das relevant ist. Dem gegenüber muss man die Daten stellen, dass die CAR-T-Zellen bei niedriger Tumorlast immer besser wirken. Wie viele B-Zellen man dafür braucht, ist meiner Meinung nach vollkommen unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbüget. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das ähnlich zusammenfassen. Die akute lymphatische Leukämie bei diesen erwachsenen Patienten ist auch eine heterogene Erkrankung mit ganz unterschiedlichen genetischen Voraussetzungen. Philadelphia-Chromosom haben Sie inzwischen von uns gelernt. Aber es gibt eine Vielzahl anderer genetischer Aberrationskonzeptionen, die die Prognose beeinflussen. Ich glaube, was Frau Gökbüget vorsichtig sagte und ich auch so formulieren würde: Wir sind nicht so weit, dass wir jetzt schon Gruppen aufgrund von Vortherapien definieren können, wo wir sagen würden, das dürfen wir oder das dürfen wir nicht. Wir haben, genau wie Sie es gemacht haben, natürlich rational gesagt, warum CD19-Expression relevant ist, aber es scheint viel mehr Faktoren zu geben, die dafür relevant sind. Ich glaube, wir würden uns nicht so weit aus dem Fenster hängen, jetzt schon ganz klare Kriterien festzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Das macht das viel klarer. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Weitere Fragen bitte.

Frau Zaulig: Ich habe noch eine Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Zaulig: Er hat die Aufteilung in die synthetischen Arme vorgenommen und dazu eine Tabelle in seiner Stellungnahme. Laut der Stellungnahme gehen Sie davon aus, dass SCR 1 Blinatumomab-naiv und Inotuzumab-naiv sind. SCR 2 sollen Blinatumomab- und Inotuzumab-

erfahren sein. Für uns ist es nicht nachvollziehbar, wie Sie die Einteilung vorgenommen haben. Die SCR 1-Population erhält im weiteren Behandlungsverlauf Blinatumomab und Inotuzumab. Können Sie diese Aufteilung noch einmal erläutern?

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

Herr Holzer (Gilead Science): Ich kann die Frage gern übernehmen. Das Ganze hat man gemacht, um die Stichprobengröße zu erhöhen. Patienten, die ursprünglich Blinatumomab- und Inotuzumab-naiv waren, allerdings dann in der historischen Studie mit Blinatumomab therapiert wurden und anschließend einen Therapiewechsel hatten, wurden teilweise in den – wie Sie richtig sagen – synthetischen Kontrollarm 1 und teilweise in den synthetischen Kontrollarm 2 entsprechend ihrer tatsächlichen Vorbehandlung zu dem Zeitpunkt einerseits des Wechsels oder des Studieneinschlusses aufgeteilt. 20 Prozent hat man als Studieneinschluss naiv gewertet, was sie zum Studieneinschluss waren, und für 80 Prozent – das wurde zufällig ausgewählt – wurde der Wechsel als der neue Studienbeginn gewertet, und dementsprechend wurden sie als Blinatumomab-erfahren, was sie zum Zeitpunkt des Studienwechsels waren, in die Gruppe der Blinatumomab- und Inotuzumab-Erfahrenen gesetzt. Das Ganze hat man gemacht, um die Stichprobengröße zu erhöhen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Holzer. – Ergänzend dazu Frau Gökbuget.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ich wollte noch einmal das Thema der Vorbehandlungen aufgreifen. Man muss bedenken, wenn man das analysiert, dass sehr viele Patienten, gerade in den USA, bereits Blinatumomab und Inotuzumab in der Firstline erhalten, also als Teil der Standarderstlinientherapie, und inzwischen auch in Deutschland Blinatumomab in der MRD-Situation erhalten. Es wird relativ viele Patienten geben, die aktuell vorbehandelt sind. Im Hinblick auf die Relevanz des Ansprechens auf CAR-T-Zellen muss man immer den Abstand berücksichtigen. Wenn jemand zum Beispiel Blinatumomab erhalten hat, danach eine Stammzelltransplantation und dann rezidiert, kann diese vorhergehende Blinatumomab-Therapie keinen Effekt mehr haben. Das ist ein sehr kompliziertes Setting, was ich mir schwierig vorstelle, durch solche Analysen tatsächlich abzubilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gökbuget. – Frau Zaulig, beantwortet das Ihre Frage ansatzweise, vollständig, rudimentär?

Frau Zaulig: Ja, vielen Dank. Dass sie über den Wechsel noch einmal neu bewertet werden, war nicht ganz klar. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp und Herrn Bilek. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage zur Altersgrenze. Sie haben gerade Ihrer Freude Ausdruck gegeben, dass es jetzt ab 26 Jahre zugelassen ist, womit eine wichtige Lücke gefüllt werde. Mich interessiert, wählen Sie auch eine obere Altersgrenze? Die Zulassung ist offen, und es sind sicherlich viele Betroffene im jüngeren Alter, aber es gibt auch noch einen Gipfel im höheren Alter. Sehen Sie diese Patienten auch als Kandidaten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal ja. Ich glaube, der Punkt ist, dass wir mit diesem CAR-T-Zell-Produkt und den anderen eine deutliche Lernkurve haben. Sie haben mitbekommen: DLBCL. Wir können inzwischen differenzieren. Wir denken, dass es CAR-T-Zellprodukte mit mehr Nebenwirkungen gibt, vor allem CRS, das Cytokine Release Syndrom, aber auch neurologische Nebenwirkungen. Da fällt Tecartus nicht negativ auf. Die Nebenwirkungen scheinen eher geringer zu sein, als wir das von anderen Produkten kennen. Insofern würden wir auf keinen Fall eine Altersgrenze vorgeben wollen. Es geht wirklich um

den allgemeinen Zustand des Patienten und um andere Therapieoptionen. Ich würde mich strikt gegen eine Altersgrenze wehren und denken, dass erfahrene Zentren, die das durchführen dürfen, den Allgemeinzustand bewerten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gökbuget, Sie sehen es ähnlich?

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Absolut. Das lässt sich allgemein nicht festlegen. Ich glaube, ein entscheidender Faktor wird sein, dass wir unabhängig vom Alter Patienten mit möglichst niedrigerer Tumorlast frühzeitig identifizieren, die von CAR-T-Zellen profitieren können, weil dann die Nebenwirkungen geringer sind.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja. Ich habe eine Anschlussfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Man könnte dann auch Patienten behandeln, die gerade nicht für die allogene Transplantation infrage kommen. Ist das richtig? Es gibt dann eine Gruppe von Patienten, die zwar nicht für das infrage kommen, aber bei denen man schon CAR-T-Zellen in Erwägung ziehen würde. Das finde ich wichtig, weil das als wichtige Therapiealternative im Raum steht.

Frau Dr. Gökbuget (GMALL): Ja, wohl wissend, dass wir nicht wissen, bei welchen Patienten wir auf die Transplantation verzichten können. Aber ja. Man darf auch nicht die Nebenwirkungen der Stammzelltransplantation unterschätzen, die ab einem gewissen Alter doch mit sehr hoher Toxizität assoziiert ist oder wenn man die Dosis reduziert gibt, mit nicht so guter Wirksamkeit. Aber dass wir da klare Kriterien hätten, davon sind wir, glaube ich, weit entfernt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, okay?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Wörmann noch kurz, danach Herr Bilek und Herr Jantschak.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch noch für das Protokoll: Es gibt in Deutschland eine Gruppe von gut 20 Prozent der Patienten, für die es keinen Spender gibt. Natürlich ist diese Gruppe auch zu berücksichtigen. Insofern: Dann wäre bei Frau Holtkamp die Antwort deutlich ja, wenn die Alternative nicht vorhanden ist.

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

Herr Bilek: Schönen guten Tag zusammen! Ich habe mehrere Fragen zum indirekten Vergleich. Sie haben kurz etwas zur Therapiezuweisung erklärt, und ich würde gern etwas mehr über die Rationale in der generellen Herangehensweise wissen. Sie hatten ein exaktes Matching geplant und warum es nicht möglich war, die Ausgangspopulation noch einmal mit ihren Baselinecharakteristika separat darzustellen und darauf aufbauend, warum ein naiver indirekter Vergleich nicht möglich war. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe wieder Herrn Holzer. Bitte schön.

Herr Holzer (Gilead Science): Die ganz genauen Abläufe kann ich nicht wiedergeben. Wir haben uns beim Verfassen des Nutzendossiers soweit es geht sehr stark an das prädefinierte SAP und den Studienbericht gehalten. Zur Frage, die Sie zu der Matchingstrategie gestellt haben: Da wurde von vornherein festgelegt, welche Strategien verwendet werden, wenn ein exaktes Matching nicht gefunden werden konnte, dass dann die entsprechenden Patienten weggefallen sind. Zu der Frage, warum wir die Baselinewerte nicht nachreichen konnten: Wir haben in der Stellungnahme die Patienten nachgereicht, die nicht im Matching aufgenommen

wurden. Daraus kann man sich ableiten, wie gut das Matching funktioniert hat, sage ich einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bilek, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Bilek: Vielleicht noch: Sie haben gerade gesagt, dass das quasi nicht von Ihnen ist, sondern von einem Dienstleister oder Ähnlichem. Sie wissen nicht, warum ein indirekter Vergleich nicht möglich war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Holzer.

Herr Holzer (Gilead Science): Dieser indirekte Vergleich, wie er durchgeführt wurde, war basiert auf fundierter Methodik zu Propensity Score Matching. Dementsprechend wurde er so durchgeführt, und so haben wir ihn dargestellt. Welche anderen Optionen noch bedacht waren, darüber habe ich keine Information.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bilek, das hilft uns jetzt nur bedingt weiter.

Herr Bilek: Ja. Danke schön trotzdem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen das zur Kenntnis. Haben Sie weitere Fragen, Herr Bilek?

Herr Bilek: Nein, keine weiteren Fragen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer auch zu diesem Themenkomplex. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde von der EMA ein indirekter Vergleich auf der Basis eines Propensity Score Matchings diskutiert. Da ist meine Frage: Sind das dieselben Daten und Analysen, die uns im Dossier präsentiert wurden? Welche Relevanz hatte dieses Propensity Score Matching im Zulassungsprozess.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Holzer, bitte.

Herr Holzer (Gilead Science): Die Studie SCHOLAR-3, wie wir sie präsentiert haben, wurde als supportive Studie betrachtet und bei der EMA eingereicht, und zwar die Datenschnitt- und Analysesets, die wir auch im Dossier gezeigt haben. Das sind das Safety-Analyseset zum Datenschnitt vom 9. September 2020, die Daten zum Full-Analyseset zum Datenschnitt 23. Juli 2021 und die Daten vom Safety-Analyseset zum Datenschnitt 23. Juli 2021, wie wir es auch im Dossier hatten.

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

Herr Dr. Jantschak: Aber ein Vorteil im Gesamtüberleben auf der Basis dieser Propensity Score Analyse wurde von der EMA nicht antizipiert, wie ich das verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es auch verstanden. Ich habe jetzt nur die Safety-Analyse und so etwas gehört. Die Frage ist: Hat die EMA den exakt gleichen Evidenzkörper einschließlich der Outcomes bezogen auf das Gesamtüberleben gehabt oder nur die drei von Ihnen erwähnten – ich sage einmal – eher im Bereich der Safety angesiedelten Dinge? Das ist eine spannende Frage, was auch die Bindungswirkung der Zulassung angeht.

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Wir nehmen die Frage noch einmal mit, klären das en Detail genau ab und werden Ihnen die Information in den nächsten Tagen zukommen lassen. Dann können wir intern nachforschen, was wir der EMA zugrunde gelegt haben und was im Dossier stand.

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

Herr Dr. Jantschak: Danke.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage zum Nebenwirkungsspektrum. Brexu-Cel ist auch schon beim Mantelzelllymphom zugelassen. Sehen Sie in dieser Indikation irgendwelche grundsätzlichen Unterschiede, was die Nebenwirkungen und das Handling angeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist eigentlich eine Frage an Herrn Topp, weil er beide Gruppen von Patienten intensiv behandelt hat. Es tut mir leid, dass er jetzt nicht dabei ist. In der Vordiskussion haben wir keine deutlichen Unterschiede gesehen. Man könnte theoretisch darüber nachdenken, dass die ALL potenziell einen meningealen Befall hat. Das heißt, die ALL kann sich anders als das Mantelzelllymphom auch in anderen Regionen, speziell im Bereich der Hirnhäute manifestieren. Das könnte einen Unterschied machen. Wenn man sich die reinen Zahlen anschaut, sind sie nicht höher. Das, was ich vorhin sagte, dass das Nebenwirkungsspektrum auf keinen Fall höher als das ist, was wir von anderen CAR-T-Zellprodukten gesehen haben, trifft so zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (GMALL): Ich möchte zu bedenken geben, dass wir in Deutschland bisher sehr wenige Patienten behandelt haben, weil die Substanz für die ALL nicht zur Verfügung stand. Insofern würde ich denken, dass man sich auf die publizierten und die vom pharmazeutischen Unternehmer vorliegenden Daten beziehen muss. Das Hauptproblem bei der ALL würde ich vom klinischen Aspekt her darin sehen, dass Patienten im massiven Progress oder mit sehr hoher Tumorlast behandelt werden. Das müsste man im Detail anschauen. Das könnte ein Unterschied gegenüber Lymphomen sein. Aber grob kulturisch sehe ich da auch keinen Unterschied.

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

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine kurze Verständnisfrage zum indirekten Vergleich an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich weiß nicht, ob es viel bringt, aber ich versuche es einmal. Wir haben eben die Bildung der SCA-Population diskutiert, wobei bei mir einige Fragezeichen offengeblieben sind. Ich wollte Sie noch etwas zur Überlappung fragen. Wenn Sie dazu nichts sagen können, sagen Sie es gleich. Die Überlappung ist sozusagen vor dem Matching zwischen der interessierenden, also der CAR-T-Zellgruppe, die vor dem Matching noch 25 betrug, danach nur noch 20, und der historischen Kontrollgruppe, in der die Subpopulation 138 betrug, sehr gering. Die ist nur ganz randständig. Das kann man sich anschauen. Nach dem Matching sind in der Brexucabtagen-Gruppe 5 von 20 weggefallen, was eine ganze Menge ist, 20 Prozent, und in der anderen Gruppe sind auch nur noch 20 übrig. Da ist sie dann relativ hoch.

Wir versuchen, einen Vergleich dagegen zu machen, was der Standard im Anwendungsgebiet ist. Diesen Vergleich versucht man, durch den indirekten Vergleich in irgendeiner Art und Weise zu ermöglichen. Sie sehen Sie bei dieser extrem geringen Überlappung vor dem Matching und dem draus resultierenden Verlust vieler nicht gematchter Patienten eine halbwegs vernünftige Möglichkeit, aus dieser künstlichen Population eine Aussage abzuleiten, die man für den Vergleich jetzt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann, möchte, fühlt sich berufen? – Herr Holzer, bitte.

Herr Holzer (Gilead Science): Danke für die Frage. Wie Herr Finzsch eingangs erwähnt hat, sehen wir Limitationen. Nichtsdestotrotz halten wir den indirekten Vergleich für notwendig

und für die bestmögliche Evidenz, um die Ergebnisse dennoch einordnen zu können. Wie gesagt, wir sehen Limitationen. Die haben wir, dennoch muss eine Bewertung möglich sein. Dazu dient der indirekte Vergleich. Dafür ist das Propensity Score Matching gewählt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, das reicht. Okay. Danke schön. Ich sehe keine weiteren Fragen. Ich nehme an, Herr Finzsch, Sie fassen zusammen. Wenn Sie das möchten, haben Sie das Wort.

Herr Dr. Finzsch (Gilead Science): Vielen Dank für die gute Diskussion und die zahlreichen Fragen, auch wenn wir schlussendlich nicht alle Punkte klären konnten. Die reichen wir gern nach. Ich denke, dass wir einen sehr guten Überblick über die Besonderheiten in der Therapie der ALL erhalten haben und welchen Stellenwert Brexucabtagen hat und welcher ihm zukommt. Begrifflichkeiten wie „ein Gewinn“ wurden genannt oder dass Brexucabtagen eine Lücke schließt. Vielen Dank für die gute Diskussion, auch wenn noch Punkte offen sind, die wir gern nachreichen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herzlichen Dank vor allem an die beiden klinischen Experten und an diejenigen, die Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Wir werden das zu berücksichtigen haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:18 Uhr