



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-890)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. November 2023  
von 10:00 Uhr bis 11:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Prasad

Frau Richter

Herr Dr. Neumann

Herr Dr. Welte

Angemeldeter Teilnehmender der **German Lymphoma Alliance (GLA)**:

Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Herr Prof. Dr. Dreger

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

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Lenz

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Gossens

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

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Pedretti

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

Frau Helf

Herr Poker

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

Herr Dr. Buhck

Herr Dr. Eggebrecht

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

Herr Bussiliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen dreimal mit Axicabtagen-Ciloleucel. Die erste Anhörung ist ein neues Anwendungsgebiet, Zweitlinie, Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und hochmalignem B-Zell-Lymphom, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September dieses Jahres und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, zu dem Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die GLA, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, das Paul-Ehrlich-Institut und als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH und Roche Pharma GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences müssten anwesend sein Frau Dr. Prasad, Frau Richter, Herr Dr. Neumann und Herr Dr. Welte, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Dreyling – er fehlt –, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Herr Professor Dr. Dreger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Chapuy – er fehlt, er hat auch keine Offenlegungserklärung abgegeben – und Herr Professor Dr. Lenz, für AbbVie Frau Dr. Steinbach-Büchert und Herr Gossens, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Möhlenbrink und Frau Pedretti, für Galapagos Biopharma Germany Frau Helf und Herr Poker, für Roche Pharma Herr Dr. Buhck und Herr Dr. Eggebrecht und für den vfa Herr Bussiliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? Machen Sie das, Herr Welte?

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Ja, ich mache das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal einen schönen guten Morgen aus dem Süden der Republik. Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung Stellung zu den Nutzenbewertungen von Axicabtagen-Ciloleucel, im Folgenden als AxiCel abgekürzt, nehmen zu dürfen. Um den drei Indikationen gerecht zu werden, werden wir Ihnen mit unterschiedlichen Teams Rede und Antwort stehen. Für die Secondline DLBCL und HGBL, das heißt für das Anwendungsgebiet diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom nach einer Vortherapie, Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten oder refraktär, haben wir folgendes Team: PD Dr. Frank Neumann, Leiter der globalen klinischen Forschung, dessen Team für die ZUMA-7-Studie maßgeblich verantwortlich zeichnet. Er ist gestern extra aus San Francisco nach Deutschland gekommen, damit er an dieser Anhörung teilnehmen kann. Zweitens. Dr. Vidya Prasad, die für die Dossiererstellung zuständig war, und Swantje Richter aus der Biostatistik. Mein Name ist Robert Welte, und ich leite den Bereich Market Access bei Gilead Sciences Deutschland.

Nun zur untersuchten Technologie: AxiCel ist eine Sprunginnovation, die zu einem Paradigmenwechsel in dieser Indikation führt. Die erfolgreiche Durchführung einer randomisierten klinischen Studie ist bei Sprunginnovationen, vor allem im Bereich der Orphans, sehr schwierig; denn ein Großteil der Patienten im Vergleichsarm wird nach dem Scheitern der Vergleichstherapie ebenfalls die Sprunginnovation erhalten. Dies führt zu massiven Verzerrungen vieler Endpunkte, vor allem des Gesamtüberlebens, im Folgenden als OS abgekürzt. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten ZUMA-7-Studie herausragend, in der AxiCel mit dem Therapiestandard verglichen wurde; das heißt, mit Induktionstherapie, Hochdosis-Chemotherapie mit folgender Stammzelltherapie.

Für AxiCel versus Therapiestandard liegt das ITT-basierte Hazard Ratio für OS bei 0,726 mit einem 95 Prozent-Konfidenzintervall von 0,540 bis 0,977 und dies, obwohl 57 Prozent der Patienten im Vergleichsarm bei Therapieversagen eine CAR-T-Zelltherapie als Folgetherapie bekamen. Der Overall-Survival-Effekt von AxiCel muss somit sehr ausgeprägt sein. Typischerweise sieht man in derartigen Situationen keinen OS Effekt bei Anwendung des ITT-Prinzips. Aufgrund der hohen Anzahl von Therapiewechslern ist es eindeutig, dass der wahre Wert der Hazard Ratio für OS noch deutlich besser als die genannten 0,726 ist und das obere Ende des 95 Prozent-Konfidenzintervalls deutlich niedriger liegt.

Da es bei der Studienplanung absehbar war, dass viele Patienten im Vergleichsarm nach dem Scheitern des Therapieansatzes ebenfalls eine CAR-T-Zelltherapie bekommen würden, wurde eine Korrekturmethode im Studienplan präspezifiziert. Unter Verwendung der Rank Preserving Structural Failure Time-Methode, abgekürzt RPSFT, wurde für den Behandlungswechsel korrigiert. Die RPSFT-Methode ist international anerkannt, und die korrigierten OS-Schätzer wurden von verschiedenen HTA-Organisationen berücksichtigt, so zum Beispiel in Europa von der DMC in Dänemark, der NOMA in Norwegen und NICE im Vereinigten Königreich. Diese Methode führt zu einem korrigierten OS HR von 0,608 mit einem 95 Prozent-Konfidenzintervall von 0,449 bis 0,824.

Aus unserer Sicht sollten diese korrigierten HR-Schätzer unbedingt in die deutsche Nutzbewertung einfließen. Aufgrund vermeintlicher Datenmängel wurde die Studie ZUMA-7 vom IQWiG im Rahmen der Nutzbewertung nicht berücksichtigt. Aus Sicht von Gilead konnten mit der schriftlichen Stellungnahme die IQWiG-Kritikpunkte ausgeräumt werden. So wurden aus unserer Sicht zum Beispiel alle fehlenden Daten nachgereicht. Herr Professor Hecken, wäre es in Ordnung, wenn Herr Dr. Frank Neumann nun zu den spezifischen Fragestellungen zu ZUMA-7 weiter ausführt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das soll er tun. Bitte.

**Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences):** Schönen guten Morgen! Vielen Dank, dass Sie mir die Gelegenheit geben, ins schöne Deutschland zu kommen. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Frank Neumann, ich bin Hämatologe und Onkologe und Leiter der klinischen Forschung bei Kite. Bitte erlauben Sie mir, zu folgenden Punkten gesondert Stellung zu nehmen: Erstens, die infrage gestellte Integrität unserer ZUMA-7-Studie und zweitens, die Bedeutung des EFS-Endpunktes.

Zu Punkt eins: Die ZUMA-7-Studie ist die erste Studie seit fast 30 Jahren, die in dieser Indikation einen Überlebensvorteil gegenüber dem Therapiestandard zeigt. Patienten, die mit AxiCel behandelt wurden, leben länger. Die Studie und ihre Ergebnisse wurden auf multiplen Fachkongressen wie auch in den Fachmedien hinsichtlich ihres immensen Wertes für Patienten detailliert diskutiert und hochgelobt. Auf ihr fußt die Zulassung von AxiCel für die Secondline. Durch die Aufnahme in die Leitlinien wurde ein Paradigmenwechsel in dieser Indikation maßgeblich vorangetrieben. Die ZUMA-7-Studie wurde nach den höchsten internationalen Standards und in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden EMA und FDA konzipiert und durchgeführt – inklusive Zustimmung zum Studienprotokoll. Sie unterlag einem sogenannten SPA-Agreement, und das erfordert, wie Sie wissen, eine genaue Absprache mit der FDA und die genaueste Einhaltung der Studienbedingungen.

Die im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses gestellten Fragen in Bezug auf die Studiendurchführung sind gegenüber der Zulassungsbehörde EMA ausführlich beantwortet worden. Die erteilte positive Meinung und die darauf erfolgte Zulassung von AxiCel durch die zuständigen Zulassungsbehörden bestätigen unseres Erachtens vollumfänglich die Integrität der Studie. Wir können die Studienintegrität selbstverständlich auch bestätigen. Keine Bedenken gegenüber der Studiendurchführung oder der Auswertung hatten des Weiteren andere Zulassungsbehörden wie zum Beispiel die amerikanische FDA und die japanische Zulassungsbehörde PMDA, andere Gesundheitsorganisationen wie zum Beispiel die Dänemarks, Frankreichs, Italiens, Kanadas, Norwegens und des Vereinigten Königreichs und drittens die Peer-Reviewer und Editoren des *New England Journal of Medicine*, in dem die Studie mehrfach publiziert wurde.

Deshalb waren wir in der Tat über die Schlussfolgerung des IQWiG sehr überrascht, dass Unsicherheiten bei der Studiendurchführung bestanden hätten. Wie eben dargestellt, ist das IQWiG die einzige uns bekannte Institution, die diese Schlussfolgerung gezogen hat – eine Einschätzung, die in deutlichem Gegensatz zu allen anderen Gesundheitsbehörden, Fachjournalen und ärztlichen Experten steht und potenziell unseres Achtens verheerende negative Folgerungen für Patienten nach sich ziehen könnte. Ich möchte nochmals betonen, dass wir über eine medizinische Sprunginnovation sprechen, die das Überleben unserer Patienten gegenüber dem Therapiestandard zum ersten Mal seit fast 30 Jahren signifikant verlängert.

Hinsichtlich des zweiten Punktes möchte ich folgende Bemerkung machen: Bei der Planung der ZUMA-7-Studie wurde EFS als primärer Endpunkt definiert. Die danach geplante Studie TRANSFORM, die vor kurzem hier besprochen wurde, nutzte ebenfalls EFS als primären Endpunkt. Die Operationalisierung des Endpunktes EFS unterscheidet sich etwas zwischen den Studien. In ZUMA-7 wurden alle neuen antineoplastischen Therapien berücksichtigt, in TRANSFORM, dagegen nur jene aufgrund von Wirksamkeitsbedenken. In ZUMA-7 wurde das Therapieansprechen zum Tag 150 berücksichtigt, in TRANSFORM dagegen Woche 9 nach der Randomisierung.

Zu Punkt 1: Basierend auf meiner eigenen Erfahrung und dem Austausch mit zahlreichen klinischen Kollegen gehen wir davon aus, dass jegliche neue antineoplastische Therapie eindeutig klinisch und vor allem patientenrelevant ist. Sie bedeutet das Scheitern der jetzigen Therapie und muss daher als Ereignis gewertet werden. Im Therapiestandardarm führt sie dazu, dass eine Hochdosis-Chemotherapie und anschließende Stammzelltransplantation nicht mehr möglich ist. Darüber hinaus haben wir eine zusätzliche Analyse durchgeführt, bei der nur antineoplastische Therapien aufgrund von Wirksamkeitsbedenken eingeschlossen wurden. Das entsprechende EFS ist noch eindeutiger zugunsten von AxiCel als das ursprüngliche EFS. Das Hazard Ratio liegt nun bei 0,404. Das entsprechende 95 Prozent-Konfidenzintervall geht von 0,311 bis 0,555.

Zu Punkt 2: Wir sind davon überzeugt, dass eine längere Beobachtung hier besser geeignet ist. Trotzdem haben wir im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens noch das Ansprechen zum Tag 50 hinzugefügt. Aus unserer Sicht sollte deshalb das EFS aus ZUMA-7 ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt bzw. analog zur IQWiG-Bewertung von TRANSFORM als Scheitern des kurativen Therapieansatzes betrachtet werden. Lassen Sie mich bitte nochmals betonen, dass in ZUMA-7 das EFS hochsignifikant zugunsten von AxiCel war, ebenso wie sich das PFS, die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens, erfasst durch ORR und CR, fast verdoppelt hat. Auch die Lebensqualität wird durch AxiCel im Vergleich zum Therapiestandard nicht beeinträchtigt.

In der Gesamtschau zeigt die ZUMA-7-Studie eindrucksvoll, dass AxiCel in der Zweitlinientherapie des DLBCL und HGBL die eindeutig bessere Behandlungsoption für Patienten darstellt. Wir sind davon überzeugt, dass die Studienintegrität absolut gewährleistet war. Aus unserer Sicht sprechen die Ergebnisse der ZUMA-7-Studie für sich. AxiCel hat für

Patienten mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen, die Patienten leben länger. – Hiermit möchte ich schließen und freue mich nun auf die Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Meine ersten beiden Fragen gehen an die Kliniker. Zum einen haben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auf den ungeklärten Stellenwert der Brückentherapie vor einer CAR-T-Zelltherapie hingewiesen. Können Sie uns hier vielleicht ein Stück weit mitnehmen und genauer erläutern, welche Bedeutung ein Verzicht bzw. der Einsatz eines chemotherapeutischen Bridgings vor einer CAR-T-Zelltherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet hat und wie sich dann ganz konkret die Therapieentscheidung im deutschen Versorgungskontext darstellt? Das ist, glaube ich, ganz elementar, und damit im Zusammenhang: Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme die auf der Basis des Solistenurteils BSG 22. Februar festgelegte zVT aus medizinischen und pharmakologischen Gründen kritisiert. Sie sagen, sie sei ungeeignet. Deshalb in dem Zusammenhang die Frage: Welche Behandlungsoptionen sehen Sie im deutschen Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard an? Welche Evidenz gibt es für die aus Ihrer Sicht den Therapiestandard darstellende Behandlungsoption? – Das wären die beiden Fragen, die wir an den Anfang stellen sollten. Herr Professor Dreger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Vielen Dank, Herr Hecken. Zur zweiten Frage, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, haben wir schon sehr ausführlich, auch mündlich, im Liso-Cel-Verfahren Stellung genommen. Es ist so, um das noch einmal kurz zusammenzufassen – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir brauchen das für das Protokoll, Herr Dreger.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Dann spreche ich gerne zum Protokoll, dass dieses hier zunächst definierte oder vorgegebene Protokoll MINE keinerlei praktische Verwendung findet. Es gibt auch nur sehr sparsame Evidenz dafür, dass das in diesem Zusammenhang überhaupt zweckmäßig sein könnte. Die rührt eigentlich aus den Neunzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts, als wir noch ganz andere Therapieverfahren hatten. Sie wird noch verwendet, um nachher ein platinhaltiges Konsolidierungsmoment zu erfahren. Sie hat also überhaupt keinerlei praktische Bewandnis, wohingegen die in der PARMA-Studie und vorher schon etablierten platinhaltigen Salvage-Chemotherapien und später Chemoimmuntherapien das sind, was in Deutschland und auch außerhalb seit Jahrzehnten als Standard in diesen Indikationen immer verwendet wurde. Deshalb wurde es in den drei Zulassungsstudien so definiert und eingesetzt. Es gibt eigentlich kein Vertun, dass nur die auf praktischer und Studienevidenz-basierter Begründung die zweckmäßige Vergleichstherapie sein kann.

Zweite Sache, Brückentherapie: Die Brückentherapie ist nach wie vor eine nicht ganz geklärte Intervention, die unter bestimmten Bedingungen sicher sehr sinnvoll ist. Immer dann, wenn der Patient sozusagen sehr schwer von dem Tumor in Beschlag genommen wird, sprich: Symptome da sind, rasch wachsendes Tumorwachstum da ist, was unter Umständen die Situation während der Zeit, die für das Vorbereiten der Leukapherese und für die Produktion des CAR-T-Zellkonstrukts verwendet wird – dass diese Zeit unter Umständen zu lang ist, um den Patienten untherapiert zu lassen. Nun ist der Verlauf nicht immer so. Je nachdem, wie schnell diese Zeit überwunden werden kann, kann es unter Umständen günstiger sein, auf diese Therapie zu verzichten, weil sie Nebenwirkungen haben kann, weil sie meistens nicht wirkt und daher eher Toxizität als Benefit bringt und die Voraussetzungen eher verschlechtert als verbessert. Es ist insgesamt eine ungeklärte Geschichte, die in verschiedenen Situationen dennoch gerne angewandt wird, um den Patienten zu stabilisieren.

Aber letztlich ist das, was in der S3-Leitlinie, die vom IQWiG zitiert wurde, festgehalten ist, nur eine Expertenmeinung aus der dritten Linie, während wir es hier in der zweiten Linie mit einem randomisierten Trial zu tun haben, der für sich eigentlich standarddefinierend ist. Wenn hier gezeigt wird, dass es ohne Brückentherapie zu den guten Überlebensdaten und Krankheitskontrolldaten kommt, zeigt das, dass die Effektivität der Intervention – das ist nur

die CAR-T-Zelltherapie – eher besser als schlechter ist. Dieses Argument kann eigentlich nicht dazu herangezogen werden, die Studie insgesamt zu diskreditieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Lenz, danach eine Nachfrage von Frau Müller und Herrn Kranz. Herr Professor Lenz.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Vielleicht noch als Nachtrag: Standardtherapie, um mit Frage 2 zu beginnen, ist klar für die jüngeren transplantablen Patienten die platinhaltige Chemotherapie und autologe Transplantation. Das ist weltweiter international akzeptierter Standard. Vor den randomisierten Studien und auch in den Systemen, in denen die CARs nicht verfügbar sind, ist das weiterhin der Standard. Insofern ist das ganz klar.

Zweite Frage, Bridging: Um vielleicht etwas detaillierter zu antworten: Ich glaube, es ist völlig unklar, ob wir in der zweiten Linie ein Bridging brauchen oder ob das Cortison ausreichend ist. Ich glaube, als Evidenz ist auch die BELINDA-Studie zu ziehen, eine Phase-III-Studie, die von Novartis mit einer anderen T-Zell-Konstruktion, dem Tisa-Cel, durchgeführt wurde. Dort wurde sehr viel gebriegt, und diese Studie ist negativ, was zumindest eine lange Anwendung der Bridging-Therapie infrage stellt. Insofern kennt heute wirklich niemand den genauen Stellenwert der Bridging-Therapie. Das Kurative, das wir durch die CAR-T-Zellen in der Zweitlinie sehen, kommt sicherlich nicht durch die Bridging-Therapie, das wissen wir, sondern das kommt durch die konsolidierende CAR-T-Zelltherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt Frau Müller, KBV, zur zVT, dann Herr Kranz vom IQWiG zur Bridging-Therapie. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Zur Bridging-Therapie haben wir schon sehr ausführlich ausgeführt. Ich habe mitgenommen, dass der Stellenwert von Bridging-Therapien trotz der S3-Leitlinien-Empfehlung unklar ist, dass Kortikoide möglicherweise reichen, dass die dort empfohlenen Chemoimmuntherapien nicht zwingend gegeben werden müssen und dass es sozusagen trotz der Empfehlung eine offene Frage wäre. Es wäre schön, wenn das für uns in der S3-Leitlinie angepasst werden würde. Wir müssen uns daran orientieren.

Ich habe noch eine andere Frage zu den Komparatoren, die in der ZUMA-7-Studie verwendet wurden, und zwar hatten wir hier neben R-DHAP, RICE und R-GDP noch die Kombination mit Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und entweder Cis- oder Oxaliplatin, das R-ESHAP-Schema. Wie sehen Sie da den Stellenwert in der Induktionstherapie und auch im Vergleich zu den eben genannten Kombinationen? Vielleicht kann der pU dazu auch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich zuerst Herrn Lenz, dann Herrn Dreger und danach den pU.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Das R-ESHAP wird in Deutschland praktisch nicht durchgeführt. Es ist in Deutschland sicher kein Standard, wird in anderen europäischen Ländern, Spanien, Portugal sehr häufig eingesetzt. Man weiß zum Teil durch randomisierte Studien, dass DHAP, ICE, GDP letztendlich in ihrer Wirksamkeit völlig identisch sind. Es gibt zwei randomisierte Phase-III-Studien, die das getestet haben, einerseits DHAP gegen ICE und eine Studie DHAP gegen GDP. Die waren alle von der Wirksamkeit gleichwertig. Das GDP ist wahrscheinlich die bestverträgliche platinhaltige Chemotherapie. Das R-ESHAP wird international eingesetzt, spielt aber in Deutschland keine Rolle.

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Viel habe ich nicht hinzuzufügen. Das sind von der Struktur her alles sehr ähnliche Therapien mit nur geringen Abweichungen in der Zusammensetzung. Die Basis, sowohl bei R-ESHAP als auch bei DHAP ist Platin- und Hochdosis-ARAC plus Rituximab. Insgesamt gibt es keine vergleichenden Studien, dass das einen Unterschied machen sollte. Herr Lenz hat es schon erwähnt, man hat in diversen, auch großen Studien andere Regime direkt gegeneinander verglichen, ohne irgendwelche Unterschiede zu sehen.

Deshalb halte ich das, was da vielleicht an Unsicherheiten hereinkommt, für unerheblich. Ich weiß nicht, wie viele Patienten überhaupt ESHAP in ZUMA-7 bekommen haben. Das müsste ich nachschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Hat der pU dazu Anmerkungen, weil Frau Müller Sie auch angesprochen hat?

**Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences):** Frau Müller, das ist eine exzellente Frage. Ich kann dem sachlich wenig hinzufügen, außer dass das letztlich der Tatsache Tribut zollt, dass es eine globale internationale Studie gewesen ist und wir selbstverständlich auf unsere Fahne geschrieben haben, die CAR-T-Zelltherapie und das Versprechen der potenziellen exzellenten Ansprechraten in die Welt zu bringen. Wir haben unsere Berater inklusive der anwesenden Behörden in dieses Schema inkludiert, um sozusagen Patienten in die Situationen zu adressieren, die außerhalb von Deutschland stattfinden.

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

**Frau Dr. Müller:** Ja, sie ist beantwortet. Aber Professor Dreger, ich habe es gerade nicht auf dem Schirm. Wie viele waren das, die dieses Schema in der Studie bekommen haben? Das hatte er gerade gefragt. Vielleicht können Sie das noch kurz ergänzen? Das wäre hilfreich.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Wir haben leider technische Probleme, wie Sie mitbekommen haben. Wir sitzen vor einem Rechner, was soll's. Wir wissen auf jeden Fall, dass es sich um sehr wenige Patienten handelt, und zwar nur 3 Prozent. Das sind fünf Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Jetzt Herr Kranz zur Brückentherapie. – Für das Protokoll: Herr Welte sagte 3 Prozent, 5 Patienten. – Herr Kranz, bitte.

**Herr Kranz (IQWiG):** Es ist gerade angeklungen, in der Studie ZUMA-7 waren ausschließlich Kortikosteroide als Brückentherapie für die Patientinnen und Patienten mit hoher Tumorlast erlaubt. In der mündlichen Anhörung zu Lisocabtagen, die dieses Jahr im Februar stattfand, hat Herr Dr. Glass von der DAG ausgeführt, dass die ZUMA-Studien in der zweiten und dritten Therapielinie seiner Meinung nach in einem etwas artifiziellen Umfeld durchgeführt wurden, und er hat die Validität der Studien mit einem Fragezeichen versehen. Weiter hat er ausgeführt, dass es ein großer Vorteil sei, dass Lisocabtagen in einem Setting untersucht wurde, das wir als Kliniker alle als unproblematisch empfunden haben, also unter Einsatz von Chemotherapien als Bridging-Therapie. In der Stellungnahme der DGHO gemeinsam mit der DAG usw. beschreiben Sie hingegen, dass der Verzicht auf Brückentherapien ein Qualitätsmerkmal der Studie ZUMA-7 sei. Das hat uns etwas erstaunt, weil das im krassen Gegensatz zu dem steht, was Sie in der mündlichen Anhörung ausgeführt haben. Daher wollte ich noch einmal nachfragen: Verzichten Sie im Versorgungsalltag ebenfalls regelhaft auf Brückentherapien oder setzen Sie ausschließlich Kortikosteroide ein?

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Das hängt immer von der klinischen Situation ab. Wir haben Patienten, die so stabil sind, dass kein unmittelbarer Handlungsbedarf besteht oder die mit wenig intensiven Bridging-Regimes auch gut hinkommen. Geringe Bridging-Intensität heißt geringe Toxizität. Es gibt Patienten – im Versorgungsalltag kann ich aus der zweiten Linie schon etwas überblicken –, bei denen unmittelbarer Handlungsbedarf besteht, und die bekommen eine Bridging-Therapie, die wir an die Notwendigkeiten anpassen, wobei wir versuchen, möglichst gering toxische Therapien einzusetzen. Aber was am Ende tatsächlich das sinnvollste Vorgehen ist, kann man aus diesen praktischen Erfahrungen nicht herausdestillieren. Was wir wissen, ist, dass dieser Ansatz in der ZUMA-7-Studie sehr erfolgreich war. Wir wissen, dass in der TRANSFORM-Studie ein Teil der Patienten Bridging bekommen hat. Das waren sicher nicht die besten Patienten. Am Ende gab es aber keinen Unterschied im Outcome in der TRANSFORM-Studie zwischen den Patienten, die ein Bridging bekommen und vielleicht nicht darauf angesprochen oder zumindest nicht ausreichend angesprochen haben, und den Patienten, die kein Bridging bekommen haben. Das ist



ungeklärt, und ich sage es noch einmal: Letztlich kann man daraus, dass das in der ZUMA-7-Studie nicht erlaubt war, sicher nicht schlussfolgern, dass die ganze Studie völlig am Behandlungsalltag vorbeigeht. Das kann man sicher nicht tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt haben ich Herrn Professor Lenz, dann den pU. Danach hat Frau Müller eine Nachfrage zur Brückentherapie. Anschließend werde ich beim IQWiG nachfragen, und dann geht es weiter zur GKV. Bitte schön, Herr Lenz.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich denke, es ist immer schwierig, die Meinung anderer Experten zu kommentieren. Es ist aber so, dass sich auch die Behandlung von Patientinnen und Patienten entwickelt. Früher waren wir immer der Meinung, klar, wir müssen das Lymphom irgendwie so klein wie möglich machen und setzen dafür alles ein, was wir haben. Aber in der Realität ist es so: Wenn Sie eine platinhaltige Chemotherapie wie DHAP, ICE oder GDP einsetzen, ist das Ansprechen unter 50 Prozent. Die Chance ist geringer, dass diese Patientinnen und Patienten nicht ansprechen, als dass sie ansprechen. Insofern sind die Fragen einerseits persönlich, dass man eine persönliche Einschätzung hat. Meine Herangehensweise, die ich hier in Münster durchführe, hat sich geändert, dass wir möglichst nicht mehr bridgen, wenn sich das irgendwie verhindern lässt. Insofern stellt die ZUMA-7 sehr wohl Stand November 2023 aus meiner Sicht eine klinische Realität dar.

Zweitens. Wenn man jetzt darüber redet und Studien vergleicht und sagt, die eine Studie ist vielleicht valider als die andere, würde ich sagen, dann kann man sich die EFS-Kurven anschauen, und die sehen in der ZUMA-7- wie in der TRANSFORM-Studie sehr ähnlich aus. Wenn man dann noch eine dritte Studie, die CORAL-Studie dazu nimmt, die einmal die Wertigkeit der autologen Transplantation untersucht hat, wenn man sich dort die Patienten – gleiches Kollektiv, frühes Rezidiv oder refraktär – anschaut, dann spiegeln diese Kurven auch die ZUMA-7-Kurven wider. Aus diesem Grund bin ich der Meinung, dass die ZUMA-7 sehr wohl die Realität darstellt. Wie gesagt, man kann sich die EFS-Kurven der Patientinnen und Patienten anschauen, die im Standardarm behandelt wurden, und das validiert dann aus meiner Sicht klar die Ergebnisse im CAR-T-Zell-Arm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt der pU noch einmal.

**Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences):** Vielen Dank für die gute Frage. Ich würde gerne noch drei Punkte hinzufügen. Die Tatsache, dass wir keine Bridging-Therapie erlaubt hatten, ist auch darin begründet, dass wir den kompletten und reinen Therapieeffekt der CAR-T-Zelltherapie beurteilen wollten. Zum anderen, wenn Sie sich die Profile unserer Patienten anschauen, fanden wir zumindest keinen Hinweis darauf, dass diese Patienten in irgendeiner Weise eine bessere Prognose hatten, sondern im Gegenteil, schlechte Prognosepatienten, multiple Vortherapien darstellen. Was wir drittens erwähnen wollen, ist, dass wir bei unserem Herstellungsprozess ungefähr 97 bis 98 Prozent Successrate haben, die sogenannte Vein-to-Vein-Time relativ kurz ist, ich glaube, im CSA mit 27 Tagen aufgeführt, sodass wir selbstverständlich den Ärzten das Urteil überlassen und uns darauf verlassen haben, ob die Patienten alleine durch eine Cortisontherapie bis hin zur CAR gebracht werden können. Aber wir sind nicht der Ansicht, dass hier den Patienten Schaden zugefügt wäre oder dass die Studie in ihrer Auswertbarkeit eingeschränkt worden sei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Neumann. Jetzt Rückfrage an Herrn Kranz: Bemerkung oder Zwischeneinwurf oder Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Kranz (IQWiG):** Nein, ich glaube, das ist so weit beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich Frau Wernecke auch zum Bridging und dann Frau Müller.

**Frau Wernecke:** Unsere Frage hat sich eigentlich erledigt. Sie ging in die ähnliche Richtung wie die von Herrn Kranz. Wir steckten im selben Dilemma. Das hat sich jetzt erübrigt. Danke.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich denke, viel ist jetzt geklärt worden. Ich habe mitgenommen, dass die Bridging-Therapie zur Frühzeit der CAR-T-Zellen sozusagen – sie fällt nur an, wenn man Wartezeit hat – nur bei den CAR-T-Zellen zur Symptomkontrolle benutzt wurde und dass Sie jetzt wissen, dass sie meistens nicht oder nicht gut wirkt. Selbst wenn sie wirken würde, also wenn sie einen Benefit zeigen würde, dass sie die Zeit überbrückt, wenn man, nehmen wir einmal an, unter dieser Annahme, Kortikoide reichen nicht und man bräuchte Chemoimmuntherapien, dann würde sich das zeigen. Sie hatten darauf hingewiesen, dass man hier positive Ergebnisse hat. Gerade hier würde sich das zeigen, weil im Prinzip die Wirksamkeit im Endeffekt bei OS und EFS dann doch im CAR-T-Zell-Arm unter der Annahme geringer wäre, dass das Bridging im Endeffekt für den Krankheitsverlauf insgesamt etwas bringt und nicht nur zur Symptomkontrolle. Habe ich das richtig verstanden – Ihren Bezug auf die Ergebnisse dieser Studie und dass Sie jetzt sozusagen sehr viel zurückhaltender wären, überhaupt Bridging-Therapien einzusetzen? Oder war das jetzt zu kompliziert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es war etwas kompliziert, aber dafür haben wir Professoren.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich würde sagen, wenn möglich verzichten wir auf die Bridging-Therapie. Sie fragen persönlich, wie wir das machen. Das ist meine persönliche Herangehensweise. Wenn möglich, verzichte ich auf die Bridging-Therapie. Was das kurative Potenzial hat, ist nicht die Chemotherapie oder was auch immer Sie als Bridging einsetzen, sondern die CAR-T-Zelltherapien, und ich versuche, möglichst zügig in die CAR-T-Zelltherapie zu gehen.

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Dass die Bridging-Therapie den Therapieerfolg nennenswert beeinflusst, kann man sicher verneinen. Dafür ist ganz wesentlich die CAR-T-Zelltherapie entscheidend. Von der Bridging-Therapie kann man per se sicher keinerlei kurative Effekte erwarten. Die hat da ihren Stellenwert, wo wir Probleme erwarten, den Patienten überhaupt einigermaßen gut beieinander zur CAR-T-Zelltherapie zu bekommen. Das sind die Situationen, in denen wir die Bridging-Therapie dem Patienten mit Augenmaß zukommen lassen. Augenmaß heißt, dass wir ihm nicht mehr an Toxizität zumuten als das, was wir uns an Effekten erhoffen, und das, was wir glauben, was er noch gut tolerieren kann. Der Einfluss auf das Endergebnis der ganzen Prozedur der Bridging-Therapie ist sicher eher gering.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Müller noch einmal.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe jetzt mitgenommen, dass der neue Standard doch ist, eher etwas zurückhaltender zu sein, und dass Sie keine Verzerrung bezüglich der Wirksamkeit erwarten würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. Fragen bitte. – Herr Kranz vom IQWiG noch einmal.

**Herr Kranz (IQWiG):** Im Eingangsstatement des pU sind einige Dinge aufgeworfen worden. Ich würde gerne ein, zwei Dinge dazu klarstellen. Zum einen möchte ich darauf hinweisen, dass wir hier eigentlich mit einem inhaltlich unvollständigen Dossier arbeiten mussten. Wir haben die Studie ZUMA-7 trotzdem für die Bewertung herangezogen, in die Bewertung eingeschlossen. Außerdem war es so, dass die vorgelegten Daten nicht entsprechend der Dossievorlage aufbereitet waren. Auch die FAQs des G-BA wurden nicht berücksichtigt. Außerdem haben wir neben der unzureichenden Aufbereitung der Daten schwerwiegende Probleme in der Studiendurchführung, der Endpunkt-Operationalisierung und der Datenqualität festgestellt, sodass wir letztlich keinen Zusatznutzen auf Basis der Studie ZUMA-

7 ableiten konnten. Wir haben alle diese Punkte ausführlich in der Dossierbewertung erläutert, und fast nichts davon wurde letztendlich in der Stellungnahme des pU adressiert.

Ich möchte auch auf den Punkt der Studienintegrität eingehen. Die EMA hat letztendlich diesen Punkt im EPAR aufgemacht. Diesen haben wir aufgegriffen, und im Nachhinein lässt sich so eine Problematik hinsichtlich der Studiendurchführung, der Studienintegrität schlicht nicht mehr ausräumen. Das führt deshalb zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Ich habe jetzt eine Frage an den pU zu dem maßgeblichen Endpunkt, dem EFS: Der kombinierte Endpunkt EFS soll hier das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden. Wir bezweifeln, dass das in der vorliegenden Operationalisierung aufgrund der Komponente Beginn einer neuen Lymphomtherapie tatsächlich der Fall ist.

In der Studie ZUMA-7 ergibt sich der Effekt zugunsten von Axicabtagen in der zentralen verblindeten Auswertung im EFS fast ausschließlich durch Unterschiede. In dieser Komponente sind dabei 11 Ereignisse im Interventionsarm gegenüber 63 Ereignissen im Vergleichsarm. Darauf basiert letztendlich der Unterschied im EFS. Die Kliniker sind in ihrer Stellungnahme davon ausgegangen, dass sich hinter dieser Komponente maßgeblich diejenigen Patientinnen und Patienten verbergen, die nach zwei bis drei Induktionszyklen – in der Studie war das ungefähr Tag 50 – nur eine stabile Erkrankung erreichen. Für diese ist der kurative Therapieansatz gescheitert, da die Stammzelltransplantation schlicht keine Aussicht auf Erfolg hat. Damit stimmen wir grundsätzlich überein.

Aus der Stellungnahme des pU ergibt sich aber nun, dass im Vergleichsarm nach zwei bis drei Induktionszyklen, also Tag 50, nur 26 Patientinnen und Patienten eine stabile Erkrankung aufwiesen. Das heißt, die stabile Erkrankung nach zwei bis drei Induktionszyklen erklärt bei Weitem nicht die 63 Ereignisse in der Komponente Beginn einer neuen Lymphomtherapie. Die Frage ist also: Wieso wurde bei 37 Patientinnen und Patienten ohne Progress oder stabile Erkrankung nach zwei bis drei Induktionszyklen eine neue Lymphomtherapie begonnen? Warum wurde da nicht weiter fortgeführt oder mit der Stammzelltransplantation vorangegangen? In Ihrer Stellungnahme machen Sie dazu nur teilweise Angaben. Also: Wieso wurde bei diesen 37 Patientinnen und Patienten eine neue Lymphomtherapie begonnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kranz. Wer möchte vom pU etwas dazu sagen?

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Ich würde vielleicht kurz beginnen. Ich glaube, wir haben hier hinsichtlich dessen, was wir eingereicht haben, einen Dissens. Der erste Punkt aus meiner Sicht ist: Sie haben gesagt, es war inhaltlich nicht vollständig. Was wir nicht eingereicht haben – und da bin ich völlig dabei –, ist: Wir haben nicht das Addendum zum CSR zweiter Datenschnitt eingereicht. Dafür haben wir uns entschuldigt, das haben wir auch eingeschickt. Der zweite Datenschnitt und das CSR-Addendum liegen jetzt vollständig und vollumfänglich vor. Man muss aber auch sagen, da ging es um vier Tabellen und drei Patienten. Der Rest war vollständig vorhanden. Wie gesagt, ich gehe mit Ihnen mit, die vier Tabellen haben gefehlt, die drei Patienten haben gefehlt, was der Unterschied ist. Trotzdem muss man sagen, das ist aus meiner Sicht nicht schön. Dafür haben wir uns entschuldigt. Das war ein Fehler, der intern passiert ist. Dafür übernehme ich gerne die Verantwortung. Aber nichtsdestotrotz, das lag alles vor, wir haben alles eingereicht. – Das zum ersten Punkt, inhaltliche Unvollständigkeit.

Zum zweiten Punkt hinsichtlich des EFS und des Beginns einer neuen Therapie würde gerne Herr Neumann etwas sagen. Ich denke, man kann es relativ schnell dahin gehend abrunden: Wir haben jetzt eine Berechnung gemacht und nachgelegt, in der wir zeigen, dass, wenn wir die Operationalisierung so wie in der TRANSFORM-Studie fahren, dass wir sagen, wir schauen uns nur in EFS-Ereignisse an, in denen eine neue, antineoplastische Therapie aufgrund von Wirksamkeitsfragen eingesetzt wurde. Was passiert dann? Dann wird das EFS noch besser, noch deutlicher für uns. Jetzt können wir gerne in die Details gehen, nur wie gesagt, die Aussage ist genau die, die wir auch davor getätigt haben: Das EFS ist stabil. Wenn wir es dahin

gehend kleiner machen, was wir an Ereignissen mitnehmen, dann wird es noch stabiler. – Jetzt würde ich gerne an Herrn Neumann übergeben.

**Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences):** Ich würde sehr gerne die Meinung unserer klinischen Experten hören, aber aus meiner Sicht ist die Entscheidung, eine neue Lymphomtherapie zu beginnen, grundsätzlich eine Entscheidung, die von den Studienärzten getroffen wird und von uns sicherlich nicht beeinflusst ist. Ich bin sicher, dass die von uns gewählten Studienärzte diese Entscheidung nicht leichtfertig treffen oder um einen schnelleren Zugang zu CAR-T zu bekommen, sondern dass, wenn sie den Weg einer Stammzelltransplantation einschlagen, grundsätzlich diese durchzuführen ist oder besser durchführbar ist, wenn die initiale Salvage-Chemotherapie ein Ansprechen zeigt. Das heißt, die dreimalige Durchführung einer Therapie, die letztlich klinisch nicht zu einer Verbesserung der Gesamtsituation führt oder weiter stable disease zeigt, sollte als Event klassifiziert und auch so gesehen werden, dass der Patient für die weitere Stammzelltransplantation kein geeigneter Kandidat mehr ist, weil eine Stammzelltransplantation im Grunde genommen nicht auf der Therapie der verabreichten Stammzellen basiert, sondern auf der Hochdosis der Chemotherapie. Wenn Sie im Vorfeld sehen, dass die Chemotherapie oder eine zytotoxische Therapie nicht wirkt, dann ist im Grunde genommen das Fortführen einer noch toxischeren Chemotherapie möglicherweise obsolet. Aber ich würde da sehr gerne auf die Meinung unserer klinischen Experten zurückgreifen, wenn ich darf.

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Es ist genau wie dargestellt. Bei der Hochdosis-Therapie und der autologen Stammzelltransplantation beruht die Wirkung auf der Hochdosis-Therapie, und die macht nur Sinn, wenn mindestens eine gute partielle Remission oder idealerweise eine komplette Remission nach der platinhaltigen Chemotherapie erzielt wird. Es gibt international Kollegen, die nur Patientinnen und Patienten in einer kompletten Remission transplantieren. Ich persönlich mache das nicht, das war in der Studie auch nicht so vorgesehen. Ich kann nicht beantworten, warum 37 Patientinnen und Patienten behandelt wurden, die, so verstehe ich es zumindest, eine PR oder besser erzielt hatten. Das kann ich nicht beantworten, ohne die Fälle gesehen zu haben. Aber prinzipiell braucht man eine gute Remission, um eine autologe Transplantation oder eine Hochdosis-Therapie durchzuführen. Nur dann hat man Chancen auf einen langfristigen kurativen Ansatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt Herr Professor Dreger dazu, danach Herr Kranz und Frau Blauwitz.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Vielleicht ergänzend: Aus klinischer Sicht gibt es keinen guten Grund, als den, dass die Therapie nicht effektiv ist, in dieser Phase dann das Protokoll zu beenden und vom Wege der Stammzelltransplantation abzuweichen. Die Verträglichkeit dieser Regime hat ihre Einschränkung, ist aber in der Regel nicht der Grund, warum man an dieser Stelle die Therapie beendet und auf ein anderes Regime umstellt. Das mag in Einzelfällen vorgekommen sein. Das kann ich als Außenstehender nicht beurteilen, aber alle Erfahrung lehrt, dass das Scheitern des primär gewählten Ansatzes in der Regel darauf beruht, dass die Tumorreduktionseffektivität zu gering ist. Und vielleicht noch, um das in die Perspektive zu stellen: Letztlich ist der Anteil der Patienten, die hier die autologe Transplantation erreicht haben, nicht wirklich geringer als in anderen älteren Studien, zum Beispiel der ORCHARRD-Studie. Da war das auch nur knapp unter 40 Prozent, meine ich. Da wurden zwei verschiedene Induktionsregime miteinander verglichen, die beide DHAP-basiert waren. Auch da war der Anteil, der am Ende die autologe Transplantation erreichte, nicht wirklich höher als das, was wir in ZUMA-7 gesehen haben. Insofern, auch wenn das jetzt in den Daten für mich etwas überraschend nicht so rüberkommt, was die stabile Erkrankung angeht, glaube ich, dass dennoch der mangelnde Effektivitätsnachweis der Induktionstherapie des ersten Regimes hier ausschlaggebend war

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Jetzt hat sich dazu noch Herr Professor Dreyling, den ich begrüße, gemeldet. Er ist seit sieben Minuten, glaube ich, zugeschaltet. Danach Herr Kranz dazu und Frau Blauwitz. Herr Dreyling, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Ich muss mich erst einmal entschuldigen, dass ich zu spät gekommen bin. – Ich kann mich den beiden Kollegen nur anschließen, warum bei einigen Patienten, die formal eine PR hatten, dann ein Therapiewechsel vorgenommen worden ist. Das ist sozusagen der entscheidende Punkt. Das kann man nur in den Fällen einsehen. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass die Bildgebung nicht alles ist. Das heißt, wenn sich formal zum Beispiel zum initialen Staging eine Verkleinerung zeigt, aber aufgrund von anderen klinisch erhobenen Befunden oder auch LDH gesehen worden ist, dass zunächst die Krankheit angesprochen hat, dann wieder progredient ist oder eine deutlich massiv erhöhte LDH persistiert, dann würden wir im klinischen Alltag von einem nicht ausreichenden Ansprechen ausgehen, selbst, wenn bildgebend formal diese 50 Prozent Reduktion gegeben ist. – Das nur als mögliche Erklärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Kranz vom IQWiG, er hatte die Frage gestellt, dann Frau Blauwitz.

**Herr Kranz (IQWiG):** Ich nehme mit, man kann jetzt spekulieren, warum das der Fall war, aber wir wissen es nicht. Vielleicht noch einmal andersherum: Wir haben uns auch angeschaut, wie viele Patientinnen und Patienten zu Tag 50 eine Complete- oder eine Partial-Response hatten, und das waren 87, aber nur 64 haben letztendlich eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten. Das ist für uns ein Zeichen, dass es hier zwischen dem Ansprechen und dem eigentlichen Fortschreiten mit der geplanten Stammzelltransplantation irgendwie eine Diskrepanz gibt.

Ich habe deshalb noch eine weitere Frage an die Kliniker. In Ihrer Stellungnahme zu Lisocabtagen, das vor knapp sechs Wochen, glaube ich, hier beraten wurde und die bereits auf der Homepage der DGHO veröffentlicht ist, wurde explizit angemerkt, dass der Beginn einer neuen Lymphomtherapie nicht mit hinreichender Sicherheit das Scheitern einer CAR-T-Therapie anzeigen könnte. In diesem Verfahren äußern Sie sich nun gegenteilig, und das können wir nicht so ganz nachvollziehen. Wie erklären Sie diese Diskrepanz, obwohl wir uns hier in derselben Indikation befinden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? –

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Ich habe die Frage nicht ganz verstanden, ehrlich gesagt, weil der Unterschied zwischen Hochdosis und Chemotherapie ist, dass es sich um den gleichen Therapieansatz handelt. Das heißt, Hochdosis-Chemotherapie wirkt nur, wenn Chemotherapie auch wirkt. Sie haben jetzt auf den Wechsel auf CAR-T-Zellen verwiesen. Das ist eine andere Therapieoption, aber vielleicht habe ich Sie nicht richtig verstanden.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich glaube, man kann das nicht alles über einen Kamm scheren. Man kann sich schon Situationen vorstellen, man appliziert die CAR-T-Zellen, man sieht ein gutes Ansprechen, und man hat einen Lymphknoten, der noch positiv ist. Den würden Sie zum Beispiel bestrahlen. Das wäre ein klarer EFS-Event. Trotzdem wäre das eine klar kurative Situation. Das heißt, es gibt Situationen, wo man in der Tat zwar ein Ansprechen hat, aber trotzdem nicht in die Hochdosis geht. Auch Toxizität spielt da eine Rolle. Wenn ich das Flowchart aus der ZUMA-7 sehe, war das, glaube ich, nicht häufig der Fall. Aber das ist auch ein Grund, warum ich im PR und selbst im CR manchmal keine Hochdosis durchführen kann. Wie gesagt, trotzdem gibt es Situationen, in denen man noch zum Beispiel eine additive Bestrahlung macht und nicht den kurativen Pfad verlässt. Das kann in manchen Fällen eine Einzelfallentscheidung sein. Dann verspricht sich das nicht unbedingt.

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Noch einmal zu beiden Punkten: Ich habe eben gesagt, dass es in Einzelfällen vorkommen kann, dass man aus Nichtverträglichkeitsgründen das Regime wechselt. Insofern ist das jetzt kein apodiktisches Statement. In aller Regel ist es aber der

Effektivitätsverlust, der uns dazu Anlass gibt. Der kann sich, wie Herr Dreyling andeutete, auch darin manifestieren, dass wir vielleicht erst in dem kurzen Fenster, aber es ist nun mal eine sehr aggressive und schnell wachsende Erkrankung, zwischen dem Staging und der geplanten autologen Transplantation feststellen müssen, dass der Patient dann doch wieder klinisch bildgebend oder serologisch progredient ist. In all diesen Fällen wird es keinen Sinn machen, ihn den Toxizitäten der autologen Stammzelltransplantation auszusetzen. Das muss sich alles nicht zwingend in dem teilweise recht grobkörnigen Raster der Visits widerspiegeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. Der pU hat sich noch dazu gemeldet.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Sie können sich vorstellen, nachdem wir die IQWiG-Bewertung bekommen haben, haben wir mit sehr vielen Prüfarzten gesprochen, um genau herauszufinden, warum eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde, wenn kein Progress vorlag, und alle haben das Gleiche gesagt. Sie haben das nicht als Witz gemacht. Sie haben nicht eine neue antineoplastische Therapie gestartet, einfach aus dem Jux heraus, sondern sie haben es abgewogen. Sie haben gesagt, sie haben sich den Patienten angeschaut. Entweder es war so, dass der Patient das nicht gut vertragen hat, dann kann ich auch nicht den weiteren Weg mit der Hochdosis-Chemotherapie gehen. Dann wechsle ich und dann bin ich dafür. Nein. Oder es hatte ein Wirksamkeitsthema. Sie können uns wirklich glauben, die Ärzte haben nichts gemacht, was irgendwie Ihrem Eid widerspricht.

Nichtsdestotrotz haben wir noch die Analyse gemacht, dass wir gesagt haben, okay, dann korrigieren wir das EFS für all die Fälle, wo aufgrund von anderen Gründen als Wirksamkeitseffekten eine neue antineoplastische Therapie gestartet wurde, und haben es so gemacht wie in der TRANSFORM. Und was haben wir? Das EFS ist noch stärker geworden. Es ist noch signifikanter. Deshalb finde ich das eine hochtheoretische Diskussion, die wir hier haben.

Ich würde gerne noch auf einen Punkt eingehen, den das IQWiG aufgeworfen hat, bevor wir das besprochen haben. Sie haben gesagt, im EPAR wären Fragezeichen aufgeworfen worden, und die kann man danach nicht mehr heilen. Das sehen wir distinkt anders. Warum sehen wir das distinkt anders? Wir haben mit der EMA sehr oft und sehr ausführlich gesprochen. Die EMA hatte damals Fragezeichen. Die Fragezeichen wurden ausgeräumt. Wir haben die Situation, dass die OS-Problematik bzw. die Fragezeichen nirgends mehr aufgeworfen werden, nicht von der EMA. Es ist so, dass die Studie für die Zulassung weiterhin wichtig ist, auch für weitere Zulassungsdaten, die eingeworfen werden. Das ist alles da. Von daher: Das mit der EMA ist geheilt.

Der zweite Punkt neben der EMA ist, das hat Herr Neumann schon gesagt: Herr Neumann ist mit seinem Team verantwortlich für diese Studienplanung. Sein Team hat das gemacht. Wir haben dafür auch ein Statement eingeschickt. Das liegt Ihnen von der Person vor, die dafür verantwortlich ist. Sie hat gesagt, es war alles korrekt. Es ist unfassbar schwierig, zu zeigen, dass etwas nicht passiert ist. Daran haben sich schon viele versucht. Aber wie gesagt, es ist echt schwierig.

Der dritte Punkt ist: Wir hatten dazu zwei Inspektionen von anderen Zulassungsbehörden, nicht spezifisch wegen dieser Fragezeichen, die gab es da nicht, aber sie haben eine Inspektion durchgeführt. Was kam bei der Inspektion heraus? Alles in Ordnung. Das haben wir auch eingereicht. Im Augenblick wird die ZUMA-7 weltweit für HTA-Assessments eingesetzt. Bei allen HTA-Assessments, die bisher abgelaufen sind, hat keine einzige Institution außer Ihrer diese Frage aufgeworfen. Wissen Sie, die anderen sind auch nicht so, dass sie nichts von Evidence Based Medicine verstehen würden.

Der letzte Punkt ist: Wir haben die ZUMA-7 nicht in irgendeinem Wald- und Wiesen-Journal veröffentlicht, sondern im *New England Journal of Medicine*, und da hat man sehr viele Reviewer Notes bekommen. Aber keine einzige ging auf diese Fragezeichen des EPAR ein.

Deshalb waren wir so überrascht. Aus unserer Sicht war diese Sache eingetütet. Das ist durch. Das einzige, was man nicht heilen kann, ist der EPAR selber, weil der EPAR, wenn er einmal geschrieben ist, so bleibt. Aber was danach passiert, das ist geheilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Welte. Sie brauchen nicht so emotional zu werden. Dass Sie in Feld-, Wald- und Wiesen-Journals oder irgendwelchen anderen veröffentlichen, hat niemand gesagt und das unterstellt niemand. Sie sind jetzt nun einmal beim G-BA und haben sich mit der Methodik des IQWiG anzufreunden. Das kennen Sie. Insofern ist der Hinweis sicher hilfreich, dass andere anders verfahren. Aber Sie sollten die Kriterien und das Methodenpapier akzeptieren, das unseren Bewertungen zugrunde liegt. – Herr Dreger, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Ja, ich wollte noch etwas aufgreifen. Herr Welte hat den Punkt der allgemeinen Therapieunfähigkeit gemacht. Die kann natürlich entstehen. Das hatte ich eben nicht richtig präzisiert. Es gibt wenige Patienten, die eine spezifische Substanz aus einem dieser Salvage-Regimes nicht vertragen und deshalb auf ein anderes umgestellt werden. Es gibt aber doch etliche Patienten, die insgesamt die Intensität dieser Salvage-Regimes, die sich alle nicht viel unterscheiden und die deutlich intensiver sein können als die einer CAR-T-Zelltherapie und insbesondere einer autologen Stammzelltransplantation, dann doch nicht so gut tolerieren oder sich darunter so weit vom Allgemeinzustand verschlechtern, dass die autologe Stammzelltransplantation nicht mehr möglich ist. Damit ist dieser Weg auch gescheitert. Diese Patientengruppe gibt es auch, und die mag einen Teil der Fälle erklären, die keine formale stabile Erkrankung oder Progression bzw. auf dem Papier sogar eine partielle Remission hatten und trotzdem nicht transplantiert werden. Ich habe es gerade nachgeschaut, in der ORCHARRD-Studie waren es übrigens auch 33 bzw. 37 Prozent der Patienten, die die Autologe erreicht haben. Das passt also sehr gut zum Vergleichsarm in der ZUMA-7.

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

**Frau Blauwitz:** Die meisten Fragen, die wir heute hatten, wurden schon beantwortet. Jetzt sind wir ein wenig in den Themen gesprungen, nämlich von der Studienintegrität bzw. von der neuen Lymphomtherapie und den Gründen zur Studienintegrität und wieder zurück. Deshalb würde ich Frau Müller zum Beginn neuer Lymphomtherapien vorlassen und danach meine Frage zur Studienintegrität stellen.

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

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Das geht ganz schnell. Ich hätte dann auch eine Frage zur Studienintegrität, aber die würde ich hinten anstellen. Dazu würde ich Sie vorlassen, Frau Blauwitz. – Ich habe das jetzt so mitgenommen: Der pU hat eine Sensitivitätsanalyse aus der TRANSFORM-Studie zu den neuen Lymphomtherapien nur aufgrund von Wirksamkeitsbedenken nachgereicht. Zur Safety usw. wurde jetzt viel hin und her diskutiert. Das wäre, nehme ich nach Ihren Ausführungen an, nach Ansicht der Stellungnehmer dann eine geeignete Sensitivitätsanalyse, wenn man die ausrechnet. Wäre das aus Ihrer Sicht in Ordnung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Was sagen die Kliniker dazu? – Herr Professor Lenz.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich denke, primär interessiert mich, wie es initial definiert war. Das war positiv. Jetzt gab es Nachfragen, und das wurde nachgereicht. Insofern finde ich die Analyse sinnvoll und interessant und denke, dass ich mir beide Auswertungen anschau, und beide kommen zum gleichen Ergebnis. Das sind sinnvolle Analysen, die ein gleiches Ergebnis zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Der pU noch einmal.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Ja, wir wollten nur klarstellen, ich war vorhin nicht ganz korrekt. Die neuen Ergebnisse hat Herr Neumann in seiner Rede genannt. Wir können Ihnen die gerne noch zuschicken. Aber wie gesagt, die Werte hat er genannt. Wir haben sie nicht nachgereicht, sondern einfach die Werte genannt. Wir schicken Ihnen die Daten gerne noch schriftlich zu, machen das sofort im Nachgang. Ich wollte nur sicher sein, dass es hier kein Missverständnis gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. Ich bin jetzt ein wenig durcheinander. Frau Holtkamp, was haben Sie? Wir hatten jetzt sowohl Frau Blauwitz als auch Frau Müller noch zur Studienintegrität. Herr Kranz hätte auch noch etwas dazu. Dann mache ich es der Reihe nach. Herr Kranz, Sie haben die Thematik begonnen. Dann wären Frau Holtkamp, Frau Blauwitz, Frau Müller dran, und dann müssen wir schauen, dass wir zur nächsten Anhörung kommen.

**Herr Kranz (IQWiG):** Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, dass in der TRANSFORM-Studie, die schon sehr häufig genannt wurde, das qualifizierende Ereignis neue Lymphomtherapie so gut wie gar nicht aufgetreten ist. Deshalb ist es meiner Meinung nach nicht sinnvoll, auf diese Studie zu verweisen. Dort war die Operationalisierung ganz anders. Dort ist die Therapieentscheidung verblindet durch ein zentrales Komitee gemacht worden und nicht durch die Prüfarzte. Ich glaube nicht, dass man mit einer solchen Sensitivitätsanalyse, die hier vorliegenden Problemen heilen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann machen wir jetzt weiter. Frau Holtkamp, Frau Blauwitz, Frau Müller.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! In den Stellungnahmen ist mehrfach von kurativem Potenzial die Rede gewesen, und auch heute fiel das Wort schon. Deshalb interessiert mich etwas genauer die Einschätzung der Kliniker, und zwar insbesondere in Abgrenzung zur dritten Therapielinie, wo wir schon längere Nachbeobachtungszeiten und auch Real-World-Daten haben, auch in Abgrenzung der älteren und jüngeren bzw. der fitteren und unfitteren Patienten.

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich glaube, die Daten zeigen klar – das sind auch die Daten der TRANSFORM-Studie –, dass durch die CARs in der zweiten Linie in einem sehr schwer zu behandelnden Kollektiv, nämlich den Patienten, die gar nicht auf die Erstlinie ansprechen – die refraktären Patientinnen und Patienten und die Frührezidivierenden, das wissen wir, sind die, die die schlechteste Prognose haben – ein Teil der Patienten geheilt wird. Wie hoch genau in der zweiten Linie das kurative Potenzial ist, ich glaube, dazu brauchen wir ein etwas längeres Follow-up und mehr Erfahrung und Real-World-Daten. Die Abgrenzung zur zweiten, dritten Linie ist schwierig zu sagen, weil man unterschiedliche Patientinnen und Patienten vergleicht. In der dritten Linie können Patienten mit einem Spätrezidiv dabei sein. Trotzdem wissen wir, dass wir in der Drittlinie etwa 35 Prozent der Patienten und Patientinnen mit einer CAR-T-Zell-Behandlung heilen. Wir wissen aus der Drittlinie, dass das bei Älteren für CAR-fähige Patienten funktioniert. Wir wissen es mittlerweile auch für die zweite Linie. Es gibt eine Subset-Analyse aus der ZUMA-7-Studie, dass die älteren Patientinnen und Patienten ebenfalls einen Benefit durch die CAR-T-Zellen zeigen. Es gibt in dem Segment mittlerweile Studien für Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zellen, die älter sind, wo die Ergebnisse eigentlich der Jüngeren reproduziert werden können. Natürlich hat man einen gewissen Selektionsbias, weil man wahrscheinlich bei den Älteren die wirklich fitten aussucht. Aber trotzdem sind CARs auch bei den älteren Patientinnen und Patienten kurativ.

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Was Herr Lenz zuletzt gesagt hat, impliziert, dass wir die Transplantierbarkeit nicht am Alter festmachen können. Das können wir schon, aber wir



können nicht die CAR-T-Zell-Therapiefähigkeit am Alter festmachen, weil wir es bei der Transplantation teilweise machen müssen. Da spielen auch andere Faktoren hinein.

Obwohl das jetzt nicht gefragt wurde, möchte ich unterstreichen, dass Transplantationsfähigkeit und CAR-T-Zell-Fähigkeit zwei verschiedene Dinge sind und man das an der Stelle nicht so strikt trennen sollte. Wenn ich Frau Holtkamp richtig verstehe, zielt die Frage vielleicht auch darauf ab, ob man nicht bis zur dritten Therapielinie mit der potenziell kurativen Therapie warten könnte. Das kann man nur verneinen; einfach aus dem Grund, weil wir in jeder Therapielinie, die scheitert, immer Patienten dabei haben, und beim aggressiven B-Zell-Lymphom sind es nicht wenige, die die nächste Therapielinie nicht mehr erreichen. Das heißt, wenn wir noch ein potenziell kuratives Konzept anbieten können, dann sollten wir das möglichst früh machen und unter diesen Konzepten immer das, was die besten Aussichten hat. Das spiegelt sich auch darin wider, dass wir sowohl in TRANSFORM – da ist es nicht signifikant, aber bei ZUMA-7 ist es signifikant – ein besseres Überleben der Patienten haben, die im Interventionsarm waren. Die anderen hatten die Chance, eine CAR-T-Zelltherapie zu bekommen, entweder protokollimmanent oder im Standard of Care. Das hat nicht dazu geführt, dass dieser Nachteil in dem Standardarm dadurch aufgeholt werden konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Dreyling, dann der pU. Danach würde ich Frau Holtkamp fragen, ob die Frage beantwortet ist. Herr Dreyling, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA):** Ich kann den Kollegen voll und ganz zustimmen. Also kurze, prägnante Antwort: Ja, CAR-T-Zellen haben einen kurativen Ansatz. In der dritten Therapielinie haben wir über etliche Jahre wirklich Langzeit-Follow-ups. Nach allem, wie wir die Erkrankung kennen, wird ein Teil der Patienten geheilt. Man kann das auch noch pointierter sagen: In vielen Beobachtungsserien ist am Ende ein Schwanz von vielleicht 10 Prozent der Patienten, bei denen wir nicht verstehen, warum die noch leben. Hier ist es aber signifikant mehr. Punkt. Das heißt, kuratives Potenzial, ganz klar ja.

Ich wollte das noch einmal aufgreifen, was Herr Dreger gesagt hat. Für mich ist das Entscheidende in der ZUMA-7-Studie, dass die Patienten im Standardarm in der dritten Linie letztendlich der CAR-T-Zelltherapie zugeführt worden sind, und es ist durchaus das richtige Leben, dass nicht jeder diesen Punkt erreicht. Aus Sicht der Kostenträger ist es für mich sogar so, nicht nur die Patienten haben eine höhere Lebensqualität, weil sie einer Zweitlinientherapie unterworfen werden, die nach unserem jetzigen Wissen in der großen Mehrheit der Patienten nicht kurativ ist, sondern das Ganze wird auch für den Kostenträger dadurch billiger, dass man sich die Kosten dafür spart.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dreyling. – Jetzt der pU, danach Frau Holtkamp.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Ich wollte noch zwei Punkte erwähnen, und zwar erstens hinsichtlich der IQWiG-Kritik: Das EFS, das wir in der ZUMA-7 hatten, ist nicht irgendein Endpunkt, sondern das war der primäre Endpunkt, abgestimmt mit den Zulassungsbehörden. Zweitens: Was haben wir im EFS? Da haben wir den ersten und den zweiten Datenschnitt. Beim ersten Datenschnitt wurde alles vom Zentral- und vom Prüfarzt beurteilt. Natürlich wurde, weil der Patient vorgeht, sofort eine neue antineoplastische Therapie eingeleitet. Wenn der Prüfarzt der Meinung war, das brauche ich, hat man nicht einen Monat gewartet, bis wir vom Zentrallabor das Ereignis bekamen, weil das zutiefst unethisch gewesen wäre. Trotzdem haben wir zwischen den Ergebnissen des Prüfarztes und denen des Zentrallabors eine unglaublich hohe Konkordanz. Das finden Sie bei uns in der Stellungnahme. Die Konkordanz liegt bei 97 Prozent. Das ist wirklich hoch, würde ich einmal behaupten, 97 Prozent Übereinstimmung, dass man insgesamt das gleiche Ergebnis hat. Ja, es gibt eine Unterscheidung, aber die Unterscheidung wurde aufgrund des Patienten so getroffen, und das würden wir wieder so tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt Frau Blauwitz und Frau Müller mit der Bitte um prägnante, kurze Fragen.

**Frau Blauwitz:** Ich würde noch eine Frage zur Studienintegrität stellen. Ich weiß nicht, ob die prägnant und kurz ist. Ich versuche es einmal. Sie haben schon ausführlich dazu dargestellt, und uns würde interessieren: Es wird trotzdem im EPAR bei den Limitationen davon gesprochen, dass hier nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, dass es eine datengetriebene Änderung des Studienprotokolls gab. Die Firewall wird hier infrage gestellt. Jetzt noch einmal ganz konkret, vielleicht können Sie es kurz zusammenfassen: Uns interessiert, wie Sie das sichergestellt haben.

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

**Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences):** Vielen Dank für die Frage. Im Grunde genommen kann ich Ihnen einige Punkte nennen, von denen wir glauben, dass die Studienintegrität absolut sichergestellt war, im Endeffekt auch nach meinen Antworten. Selbstverständlich folgen wir der Einschätzung und den Kriterien des IQWiG, das ist klar. Ich werde auch nicht emotional werden, aber im Endeffekt würde es dabei bleiben, dass wir sagen, es war integer. Dann kann man immer sagen, es war nicht egal, wie viele Argumente wir vorbringen. Aber lassen Sie mich kurz zu den Fakten zurückkommen:

Erstens war es so, dass das Studienteam die gesamte Zeit zu den Aggregate Treatment Outcomes komplett verblindet war, auch zur Firewall. Das Protokollamendment 5 war im Grunde genommen gerechtfertigt, basierend auf einem Plateau, das wir in der totalen Anzahl der EFS-Events beobachtet haben. Dieses Plateau, bei dem wir weiterhin gegenüber den Einzelpatienten verblindet waren, haben wir mit dem kurativen Effekt der Therapie assoziiert. Basierend auf diesem potenziell kurativen Effekt – und meine klinischen Kollegen haben davon gesprochen, wir als Firma erlauben uns noch nicht, davon zu sprechen, dass es kurativ sei –, basierend auf diesem Plateau haben wir uns überlegt, dass wir aus ethischen Gründen, weil Patienten first, versuchen, eine Verspätung dieser potenziell lebensweckenden und lebensverlängernden Therapie zu vermeiden.

Wir mussten die primäre EFS-Analyse bei 250 Events durchführen, basierend auf der FDA-Maßgabe, und wir haben es bei 252 durchgeführt. Das war sicherlich nicht, weil wir irgendwelche Patientendaten gesehen haben. Der einzige Grund, weshalb wir nicht Aggregatdaten gesehen haben, sondern exakt so, wie weltweit jedwede pharmazeutische Firma das Datenclearing durchführt, sind wir ohne Kenntnis von Patienteninformationen oder Patientenaggregatinformationen vorgegangen und haben Daten gereinigt. Wir haben geschaut, welche Nebenwirkungen aufgetreten sind, wie lang die Zeit war, bis eine Nebenwirkung wieder verstrichen ist etc.

Aber zusammengefasst kann man nur sagen, und das ist in verschiedensten Dokumenten nachgereicht worden, dass das gesamte Studienteam bei der Auswertung dieser Studie in der Tat konstant den international akzeptierten Standards gefolgt ist und in keinsten Weise unsere Entscheidung jemals davon getrieben gewesen war, dass wir irgendwelche Patientendaten gesehen hätten und dann zu unserem Vorteil oder zu unseren Gunsten – jetzt werde ich doch emotional – eine Auswertung durchgeführt hätte.

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

**Frau Blauwitz:** Danke.

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

**Frau Dr. Müller:** Es tut mir leid, ich frage jetzt erst einmal etwas. Es tut mir leid, wenn es etwas länger geht. Ich glaube, es ist aber ganz essenziell für die Bewertung, weil das IQWiG hier über alle Endpunkte eine übergreifende Unsicherheit sieht, dass wir dazu noch etwas sagen. Was ich fragen wollte, geht speziell an Sie, Herr Professor Hecken, bevor ich weiter frage. Das PEI hat eine Stellungnahme abgegeben. Es ist relativ unüblich, dass die Arzneimittelbehörden direkt Stellung nehmen. Kann ich mich darauf beziehen?

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

**Frau Dr. Müller:** Gut, dann werde ich nur ganz allgemein fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn der pU lacht, sollte er wenigstens das Mikrofon ausstellen.

**Frau Dr. Müller:** Das habe ich nicht mitbekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich aber. Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Sie haben vom pharmazeutischen Unternehmer gesagt, dass das Studienteam die ganze Zeit verblindet war. Frau Blauwitz hat gesagt, es wurde im EPAR tatsächlich diskutiert. Es wurde kritisch diskutiert. Nun ist meine Frage: Was meinen Sie genau mit Studienteam? Meinen Sie die, die für die Protokolländerung und für die Planung der Studie zuständig sind? Oder meinen Sie die Statistiker? Dann noch die Frage: Waren Daten über die Studienmedikation, also wer welche Medikation in der Zeit bekommen hat, zugänglich oder nicht? Wenn ja, wer hat sie gesehen? Gab es eine Trennung zwischen denen, die mit der Studie an sich betreut waren, also mit den Protokolländerungen usw., und denen, also den Statistikern, Biometrikern, Methodikern, die potenziell Zugang zu den Daten hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Ich nehme an, Herr Neumann macht das.

**Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences):** Frau Müller, vielen Dank für diese Frage. Das bezieht sich auf das gesamte Studienteam generell. Sowohl die Statistiker als auch die Studienärzte als auch jeder andere, der Kontakt zu den Datenbasen hat und am Data Cleaning beteiligt ist, hat keinen Zugang zu Aggregat data und der Firewall. Zum zweiten Teil Ihrer Frage: Wenn Sie uns kurz zehn Sekunden Zeit geben, ich habe eine klare Antwort, würde die aber gerne von meinem Team bestätigen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte. – Okay, zehn Sekunden sind um.

**Frau Richter (Gilead Sciences):** Wir haben im Studienprotokoll nachgeschaut, wir haben auch das Trial integrity Document mit der Stellungnahme nachgereicht. Es ist so, dass eingeschränkter Zugang ... (akustisch unverständlich). Die hatten den Zugriff, aber ansonsten hatte keiner den Zugriff, sodass im Protokoll Änderungen nicht auf der Basis irgendwelcher Datenkenntnis erfolgen konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Richter. – Frau Müller ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Ich habe Sie akustisch leider schlecht verstanden, aber ich habe es so verstanden, dass die, die mit dem Protokoll und den Protokolländerungen betraut waren, tatsächlich zu keinem Zeitpunkt Zugriff hatten. Ist das richtig? Habe ich das richtig verstanden?

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Okay. Haben Sie eine weitere Frage, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sonst jemand? – Niemand mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Machen Sie das, Herr Welte?

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Ja, und ich versuche, es ohne Emotionen zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist immer gut.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die ausführliche und intensive Diskussion. Besonders bedanken wir uns bei den Fachexperten, den klinischen Experten. Es war wirklich toll, dass Sie alle da waren und die klinische Seite und die Relevanz des Produktes dargestellt haben. Tausend Dank dafür.

Die ZUMA-7-Studie, um die es ging und die, glaube ich, bis in ihre Einzelheiten auseinandergenommen wurde, ist weltweit anerkannt. Sie ermöglicht die Secondline-Zulassung von AxiCel und die Aufnahme von AxiCel in die deutschen und internationalen Leitlinien als neuer Standard in der Secondline DLBCL. Vor allem stellt sie das belastbare Fundament der zahlreichen weltweit bisher schon durchgeführten HTAs dar. Wir hoffen sehr, dass dies auch in Deutschland der Fall sein wird. Natürlich sind wir uns bewusst, dass der G-BA und das IQWiG eine spezifische deutsche Methodik besitzen. Diese ehren wir, schätzen wir und unterwerfen uns ihr. Nichtsdestotrotz würden wir uns sehr freuen, wenn die ZUMA-7-Studie auch in Deutschland anerkannt würde. Ganz herzlichen Dank und bis gleich. – Wir hätten noch einen kleinen Nachtrag von Herrn Dr. Neumann, wenn das möglich wäre.

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

**Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences):** Frau Müller, ich würde gerne noch eine Sache nachlegen, weil mir das in der Beantwortung Ihrer Frage wichtig erschien. Ich weiß nicht, ob das klar rübergekommen ist. Also noch einmal: Das gesamte Studienteam, das aus Statistikern, Sicherheitsleuten, Clinical Scientists besteht, hat keinen Zugang zu aggregaten Daten, die haben keinen Zugang zu Treatment-Arm und Aggregat Allocation. Aber für das Data Cleaning, ob ein CRS vorlag oder ein ICAN, sozusagen therapiespezifische Patienten-Level-Daten, waren die Treatment-Arms bekannt, wie es übrigens in dem Trial Integrity Document definiert, bekannt und akzeptiert war. Also das gesamte Aggregatpaket, wer ist besser, wer ist schlechter, war dem Studienteam zu keinem Zeitpunkt bekannt. Ich hoffe, dass hat die Frage geklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Dann bedanke ich mich und schließe an dieser Stelle diese Anhörung. Wir machen in einer Minute mit der Neubewertung weiter. Bitte aus- und sofort wieder einloggen. Bis gleich, danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:23 Uhr