

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Epcoritamab (D-1106)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 27. Januar 2025

von 12:00 Uhr bis 12:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Frau Dr. Sternberg

Herr Dr. Hettinger

Herr Pütz

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Regeneron GmbH (Regeneron)**:

Frau Briswalter

Frau Dr. Rüb

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

Frau Pedretti

Frau Hliscs

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

Herr Prof. Dr. Scholz

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Bussilliat

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag und damit wieder Anhörungstag. Wir beschäftigen uns jetzt mit einem neuen Anwendungsgebiet von Epcoritamab. Hier geht es jetzt konkret um das rezidierte oder refraktäre folliculäre Lymphom.

Als Basis der heutigen Anhörung haben wir neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Dezember des vergangenen Jahres, und wir haben Stellungnahmen von AbbVie Deutschland als pharmazeutischem Unternehmer, von Bristol-Myers Squibb und von Regeneron, außerdem eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der German Lymphoma Alliance sowie eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst erneut die Anwesenheit überprüfen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. – Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. Steinbach-Büchert, Frau Dr. Sternberg, Herr Dr. Hettinger und Herr Pütz zugeschaltet. Für die DGHO sind Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Scholz zugeschaltet, für Regeneron sind es Frau Briswalter und Frau Dr. Rüb und von Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Hliscs. Herr Bussiliat ist zum dritten Mal für heute zugeschaltet.

Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. – Frau Steinbach-Büchert, bitte.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, heute auf die wichtigen Aspekte zu Epcoritamab beim folliculären Lymphom einzugehen.

Mein Name ist Alma Steinbach-Büchert. Ich leite den HTA-Bereich für die Onkologie bei AbbVie in Deutschland. Mit mir zusammen sind meine Kollegin und Kollegen da, die sich gerne vorstellen würden, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar; gerne.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Mein Name ist Kati Sternberg. Ich bin Statistikerin bei AbbVie, leite die Gruppe „Statistik in der Nutzenbewertung“ und bin heute zuständig für alle statistisch-methodischen Fragen.

Herr Dr. Hettinger (AbbVie): Mein Name ist Jan Hettinger. Ich vertrete heute den Medizinischen Bereich der Firma AbbVie und bin dementsprechend zuständig für alle medizinischen Fragen, die Sie an uns haben.

Herr Pütz (AbbVie): Mein Name ist Fabian Pütz. Ich bin HTA-Manager in der Onkologie und verantwortlich für das Nutzendossier für Epcoritamab im folliculären Lymphom.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Vielen Dank für die Vorstellung.

Heute geht es um Epcoritamab beim rezidierten oder refraktären folliculären Lymphom, und zwar für erwachsene Patienten, die zuvor schon mit mindestens zwei systemischen Therapien behandelt wurden. Was sind das für Patienten, und was bedeutet Epcoritamab für diese Patienten? Das folliculäre Lymphom gehört zu den sehr langsam wachsenden B-Zell-Lymphomen; jedoch schreitet die Krankheitsprogression kontinuierlich fort. Die EMA sieht das folliculäre Lymphom als eine seltene Erkrankung mit einem hohen medizinischen Bedarf an.

Das folliculäre Lymphom ist weitgehend unheilbar, und besonders in den fortgeschrittenen Therapielinien stehen die Patienten und deren Behandler vor einer extrem großen Herausforderung, weil nämlich das Ansprechen von Therapielinie zu Therapielinie schrumpft und auch die Therapiedauer, also der Zeitraum, innerhalb dessen die Patienten ein Ansprechen zeigen, von Therapielinie zu Therapielinie immer kleiner wird. Das heißt, die Aussicht auf einen Therapieerfolg sinkt sukzessive von Therapielinie zu Therapielinie. So sehen wir bei den bisher verfügbaren Therapien wie der konventionellen Chemoimmuntherapie, dass nur gerade einmal jeder vierte Patient überhaupt von einer kompletten Remission profitieren kann.

Dazu ist noch hervorzuheben, dass es auch die sogenannten Hochrisikopatienten gibt, die von den derzeitigen Behandlungsoptionen nur unzureichend profitieren. Hochrisikopatienten sind solche Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach der Erstlinientherapie einen Rückfall erleiden oder bereits refraktär auf die Therapie sind, das heißt, noch unter der Therapie oder innerhalb kürzester Zeit nach der Therapie einen Progress erleiden.

Genau in dieser herausfordernden Therapiesituation bietet nun Epcoritamab als erster subkutan applizierbarer bispezifischer Antikörper eine neue und hochwirksame Behandlungsoption. Das Wichtigste bei der Therapie mit Epcoritamab ist, dass extrem viele Patienten auf die Therapie ansprechen; wir sehen das bei 86 Prozent der Patienten. Bei rund zwei Drittel der Patienten geht der Tumor sogar komplett zurück. Das heißt, bei 64 Prozent der Patienten verzeichnen wir ein Komplettansprechen.

Ein gänzlich anderes Bild sehen wir bei den konventionellen Chemoimmuntherapien. Dort weist nur ungefähr jeder vierte Patient überhaupt ein komplettes Ansprechen auf. Der Fortschritt, den wir unter Epcoritamab sehen, ist also mehr als eine Verdopplung der Zahl derjenigen Patienten, die komplett ansprechen, sodass wir diesen Patienten wieder eine neue Perspektive geben können.

Zudem zeichnet sich die Therapie mit Epcoritamab für die Patienten dadurch aus, dass dieser Wirkstoff ein gut handhabbares und bekanntes Nebenwirkungsprofil hat. Die für Immuntherapien typischen Nebenwirkungen wie das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom und auch die Tumorlysesyndrome konnten unter Epcoritamab gänzlich vermieden werden, und ebenso traten auch keine höhergradigen Zytokinfreisetzungssyndrome unter der Epcoritamab-Therapie auf.

Der Gesundheitszustand der Patienten unter der Therapie mit Epcoritamab verbesserte sich stetig, und die Lebensqualität konnte über die Therapie erhalten werden. Auch das ist sehr wichtig für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Insgesamt würden wir es begrüßen, wenn wir uns heute mit Ihnen zu den folgenden zwei Punkten austauschen könnten:

Der eine Punkt ist die Betrachtung des Korbs der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Wir sehen wie auch der G-BA, dass die patientenindividuelle Therapie die aktuelle Behandlungspraxis widerspiegelt. Zusätzlich zu der Auswahl des G-BA sehen wir aber noch die zwei Therapien Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab sowie dann ab der Viertlinie auch Axicabtagen Ciloleucel als relevante Therapieoptionen im zVT-Korb an. Beide Therapien sind in der Versorgung angekommen und müssen daher berücksichtigt werden.

Der andere Punkt ist, dass wir für Epcoritamab im Sinne der AMNOG-Methodik eine Ableitung des Zusatznutzens nicht ermöglichen können. Aber wir sehen sehr wohl, dass die Patienten in diesem folliculären Lymphom von Epcoritamab profitieren. Epcoritamab bietet insbesondere bei Hochrisikopatienten mit der Chance auf ein komplettes Ansprechen und eine anhaltende Krankheitskontrolle eine maßgeblich verbesserte Perspektive für diese Patienten. Zusätzlich ist Epcoritamab sofort verfügbar und verabreichbar; es wird subkutan appliziert und ist deshalb sehr patientenfreundlich.

Wir freuen uns nun auf den guten Austausch und danken Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Steinbach-Büchert, für diese Einführung. – Erste Frage an die Kliniker, eigentlich die Standardfrage: Welchen Stellenwert sehen Sie für Epcoritamab im klinischen Versorgungsalltag derzeit und hierbei vor allen Dingen im Vergleich zu den CAR-T-Zell-Therapien sowie zu weiteren verfügbaren Therapieoptionen? Dazu hat Frau Steinbach-Büchert bereits ausgeführt. Könnten Sie uns hierzu eine allgemeine Einschätzung geben? – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vorsichtig anfangen: Grundsätzlich ist das folliculäre Lymphom, wie soeben dargestellt, eine Herausforderung. Das vielleicht Wichtigste in der Versorgung ist, dass die Prävalenz so deutlich steigt. Das liegt eben daran, dass wir immer mehr Patienten haben, die lange leben, auch mit guter Lebensqualität.

Wir haben noch einmal betont, und das ist schon auch wichtig: Weiterhin werden auch Patienten mit folliculärem Lymphom erst dann behandelt, wenn sie Probleme haben, also erst, wenn sie symptomatisch sind. Wir behandeln nicht die Leute, die keine Symptome haben. Das ist durchaus ein fluktuierender Verlauf, wenn das so ist. Da hat sich in den letzten Jahren erfreulicherweise sehr viel getan. Wir haben dies mit Ihnen erst im letzten Frühsommer bei Zanubrutinib in der Kombination diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist ein oraler, hochwirksamer BTK-Inhibitor. Wir haben in unserer Stellungnahme geschrieben: Das halten wir inzwischen auch in der Versorgung für eine Vergleichstherapie, weil es eine therapeutische Alternative ist.

Zu den aufwendigeren Therapien: Ja, das Mosunetuzumab ist eine Alternative. Es ist hier auch vor einigen Jahren diskutiert worden, damals auch ohne Vergleichstherapie. Von den zugelassenen Präparaten ist auch Tisagenlecleucel zu nennen. Jetzt darf Herr Scholz mich gleich korrigieren; seine Sicht rührt vom Krankenhaus her. Zum jetzigen Zeitpunkt ziehen wir Nicht-CAR-T-Zell-Therapien häufig in dieser Indikation nach zwei Vortherapien vor. Der Hauptunterschied ist der Aufwand. Der Aufwand ist bei einer Non-CAR-T-Zell-Therapie deutlich geringer, und das bedeutet zum Beispiel das oral zu gebende Zanubrutinib, was höchst elegant ist, und dazu eine bispezifische Antikörpertherapie, jedenfalls als Option.

Zudem ist es uns insbesondere bei den Patienten mit der unterdurchschnittlichen Prognose wichtig. Man hat sich jetzt verständigt, dass die sogenannte POD24 dafür gilt; das heißt, Progression der Erkrankung innerhalb von zwei Jahren, also 24 Monaten. Das ist die Gruppe, die wir eher aggressiver zu behandeln empfehlen. Wenn das so ist, dann gehört dieser Antikörper mit dazu. In der Studie waren, wenn ich es richtig gesehen habe, in dieser Gruppe zwischen 40 und 45 Prozent der Patienten, sodass man schon sagen kann, dass es offensichtlich auch in dieser Gruppe eine hohe Wirksamkeit gibt.

Das wäre im Moment meine Einordnung, und dann darf Herr Scholz, der an der Charité ausgebildet ist und jetzt hochselbstständig arbeitet, mir gerne widersprechen.

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

Herr Prof. Dr. Scholz (DGHO): Ich würde das nur ergänzen. Was die zweckmäßigen Vergleichstherapien angeht, sehe ich das auch so. Zanubrutinib und Obinutuzumab setzen wir durchaus ein und ab der vierten Linie dann auch noch Axi-Cel, also CAR-T-Zellen.

Ich möchte noch einmal sagen, dass das folliculäre Lymphom im Rezidiv extrem heterogen ist und darunter auch Fälle sind, die sich durchaus wie ein aggressives Lymphom verhalten, obwohl man bei einer erneuten Gewebeentnahme wieder das folliculäre Lymphom festgestellt hat. Deswegen neigen wir dazu, im Rezidiv eben nicht noch einmal Chemotherapie machen zu wollen, insbesondere nicht noch einmal Bendamustin, weil uns dieses Präparat die T-Zellen schwächt, die wir vielleicht für das nächste Rezidiv brauchen. Vielmehr sind wir froh, dass wir jetzt so viele verschiedene Möglichkeiten haben.

Ich muss sagen, ich bin insbesondere auch froh, wenn ich Medikamente habe, die bei aggressiven Lymphomen einen Stellenwert haben. Es ist ein Vorteil von Epcoritamab, dass dafür eben auch Daten zur Wirkung bei aggressiven Lymphomen vorliegen, weil wir beim folliculären Lymphom oft nicht wissen, ob es nicht doch Bereiche im Körper gibt, wo ein aggressives Lymphom besteht. Deswegen spielt es durchaus eine Rolle. Die Gabe von CAR-T-Zellen ist meines Erachtens eine Sache der Einschätzung. Das ist beim aggressiven Lymphom klarer, oder anders gesagt: Bei indolenten Lymphomen, also folliculären Lymphomen, sehe ich den Stellenwert von CAR-T-Zellen im Vergleich zu bispezifischen Antikörpern durchaus als gleichwertig. Aber auch da wird es Unikliniken geben, die sagen: Wenn wir jetzt das Gefühl haben, es ist doch ein aggressives Lymphom, dann geben wir lieber CAR-T-Zellen. – Aber ich denke, mit Epcoritamab hat man etwas in der Hand, wozu es durchaus auch Daten hinsichtlich aggressiver Lymphome gibt.

Vielleicht als Fazit: Das folliculäre Lymphom ist sehr heterogen. Wir sind froh, dass wir viele Optionen haben, und haben immer im Hinterkopf, dass es auch transformiert sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scholz. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank an die beiden Herren von der DGHO für ihre ausführlichen Darlegungen. – Ich habe zwei Fragen, die erste an den pharmazeutischen Unternehmer zu etwas, was Sie eben ausgeführt haben, und die zweite an die DGHO zur zVT.

Sie haben eben ausgeführt – das geht jetzt an AbbVie –, dass dieser Wirkstoff eine besondere Option sei, besonders relevant für Patienten mit Frührezidiv und ungünstiger Prognose. Darauf hat soeben auch die DGHO ziemlich stark abgestellt. Jetzt ist meine Frage: Gibt es da eine Auswertung, die diese Hochrisikogruppe – in der Studie von etwas weniger als der Hälfte – separat angesehen hat? Ich weiß, dass es keine vergleichenden Daten sind. Lediglich interessehalber: Gibt es da noch etwas?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Wir haben tatsächlich Daten in der Erweiterungskohorte. Wir haben uns die Subgruppen angeschaut, spezifisch beispielsweise die schon erwähnten POD24-Patienten, und sehen da tatsächlich numerisch kaum Unterschiede. Wir bleiben also bei den hohen Ansprechraten in beiden Subgruppen für diesen prognostischen Faktor, der in einer ähnlichen Größenordnung liegt wie in der Gesamtpopulation, also um die 80 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Haben Sie das veröffentlicht, oder ist das noch nicht geschehen? Ich frage bloß interessehalber, weil die Fachgesellschaft sich ja sehr darauf bezogen hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Das ist im EPAR enthalten, sehr ausführlich.

Frau Dr. Müller: Ach, im EPAR, okay; nicht im Dossier. – Gut, vielen Dank.

Dann habe ich eigentlich nur noch eine kurze Frage an die Fachgesellschaften. Sie haben jetzt schon zu dem Stellenwert der alternativen Optionen im Anwendungsgebiet ausgeführt, also der zVT. Worauf Sie noch nicht eingegangen sind, was Sie aber in der Stellungnahme auch thematisiert hatten, ist die Rituximab-Monotherapie, die bei uns Teil der Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie ist. Könnten Sie dazu noch ein Wort sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt weiß ich die Reihenfolge der Wortmeldungen nicht. – Ich glaube, Herr Wörmann, Sie waren der Erste, und dann kommt Herr Scholz.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zur ersten Frage von Frau Müller: Die Daten waren im Abstract. Das ist in „Hemasphere“ 2023 zu POD24 publiziert worden. Da kam, glaube ich, absolut eine Remissionsrate mit einem Unterschied von 10 Prozent heraus, aber im Bereich von

ungefähr 85 gegen 95 Prozent. Das bestätigt das, was gerade eben gesagt wurde. Das sind die Daten, die uns als öffentliche Daten zugänglich sind. Ich glaube, Sureda war die Erstautorin.

Zweite Frage jetzt hier: Zur Rituximab-Monotherapie kann ich Herrn Scholz vielleicht noch ergänzen. Rituximab ist in der Erstlinientherapie Standard, und Tendenz speziell bei Patienten, die relativ früh rezidivieren, ist nicht die Wiederholung desselben noch einmal. Rituximab-Monotherapie ist für uns eher die Therapie bei komorbiden älteren Patienten, wo man nur Symptomlinderung machen möchte, aber keinen sehr viel höheren Therapieanspruch hat. Deswegen hatten wir uns ja in der zVT nicht für Rituximab-Monotherapie ausgesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scholz.

Herr Prof. Dr. Scholz (DGHO): Vielleicht kann man noch Folgendes ergänzen: Rituximab-Monotherapie war ja auch der Vergleichsarm in der AUGMENT-Studie, die zur Zulassung von Lenalidomid + Rituximab geführt hat, und da gab es einen ganz großen Unterschied, was das PFS und auch die CR-Rate angeht. Ich würde Rituximab-Monotherapie wirklich nur bei älteren Patienten einsetzen, denen ich keine weitere Therapie zutraue. Wir machen ja, wie Herr Wörmann das gesagt hat, auch nur dann eine Therapie, wenn ein Tumor Burden vorliegt, also auch im Rezidiv. Dann braucht man schon auch eine Remission. Anders als bei anderen Erkrankungen therapieren wir nicht bei Diagnose, sondern halt nur bei Tumor Burden, und da braucht man dann eine Remission. Sie wird man mit Rituximab alleine in der Regel nicht erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen, bitte. – Niemand. Dann sind wir durch. Danke schön.

Jetzt gebe ich dem pU noch einmal die Möglichkeit, aus seiner Sicht zusammenzufassen, wenn das gewünscht ist, Frau Steinbach-Büchert, und danach können wir diese Anhörung beenden.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Vielen Dank für den Austausch, sehr geehrter Herr Professor Hecken und sehr geehrte Damen und Herren.

Zum Schluss noch einmal die wichtigen Punkte, die ich wie folgt zusammenfassen möchte: Für eine Abbildung der heutigen Versorgungsrealität in der zweckmäßigen Vergleichstherapie sehen wir die Hinzunahme von Axicabtagen Ciloleucel ab der Viertlinie und von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in den zVT-Korb als sehr wichtig an.

Neben den aktuell vorliegenden Behandlungsoptionen benötigen die Patienten für ihre Behandlung des follikulären Lymphoms in den fortgeschrittenen Therapielinien weiterhin neue Therapien mit der Chance auf hohes Ansprechen und eine Kontrolle des Tumorwachstums. Eben eine solche Therapie ist Epcoritamab, die den medizinischen Bedarf adressiert, und dies mit sehr guter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit. – Vielen Dank für den Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das, was jetzt hier erörtert worden ist, natürlich diskutieren. Danke an Sie und Ihr Team, Danke an Herrn Wörmann, Danke an Herrn Scholz.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:22 Uhr