



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Ciltacabtagen autoleucel (D-1074)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. April 2025  
von 11:31 Uhr bis 12:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson:**

Herr Dr. Sindern  
Frau Keuchel  
Frau Dr. Hilgard  
Frau Jakobs

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

Herr Prof. Dr. Scheid  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Einsele  
Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmende der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt  
Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr PD Dr. Fetscher  
Herr Prof. Dr. Wiedemann

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

Herr Pütz  
Herr Brose

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

Frau Pedretti  
Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Wellmann-Pichler  
Frau Zader

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

Frau Blaurock  
Herr Dr. Kaulfuss

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

Frau Dr. Reimeir

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

Frau Dr. Behra  
Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Stolpe

Frau Dr. Floßmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:31 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag - Anhörungstag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Ciltacabtagen autoleucel, Cilta-cel, im Anwendungsgebiet multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie. Das ist ein neues Anwendungsgebiet dieses Wirkstoffs, der über der 30-Millionen-Euro-Grenze liegt.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar 2025, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Johnson & Johnson, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der German-speaking Myeloma Multicenter Group, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Pfizer Pharma, Roche Pharma sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer (pU) Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Keuchel, Frau Dr. Hilgard und Frau Jakobs, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Scheid und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Goldschmidt und Herr Professor Dr. Knop, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Einsele

(Herr Prof. Dr. Einsele, DSMM: Ich bin hier. Allerdings ist es etwas vertauscht. Herr Professor Goldschmidt ist für die GMMG, und ich vertrete die DSMM. Aber wir sind beide vor Ort und freuen uns, dabei sein zu dürfen.)

– Danke schön. – und Frau Professor Dr. Weisel, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr PD Dr. Fetscher – ich sehe ihn nicht, daher Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Wiedemann, für AbbVie Herr Pütz und Herr Brose, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald, für GlaxoSmithKline Frau Wellmann-Pichler und Frau Zader, für Pfizer Pharma Frau Blaurock und Herr Dr. Kaulfuss, für Gilead Sciences Frau Dr. Reimeir, für Roche Pharma Frau Dr. Behra und Frau Dr. Riplinger, für Amgen Herr Dr. Stolpe – Fragezeichen – und Frau Dr. Floßmann sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Herr Dr. Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Das mache ich sehr gerne. – Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich die aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkte darstelle, möchte ich Ihnen die Kolleginnen vorstellen, die heute hier sind: Verantwortlich für das Dossier sind Frau Janine Jakobs und Frau Darja Keuchel aus der Abteilung Marktzugang. Für die medizinischen Fragen zu Cilta-cel ist Frau Dr. Gudrun Hilgert heute hier. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung.

Im Anwendungsgebiet geht es um die Rezidivtherapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom. Hier haben Dreifachkombinationen aus Antikörpern, Proteasom-Inhibitoren bzw. Immunmodulatoren und Dexamethason in den letzten Jahren zu einer deutlichen Lebensverlängerung geführt und sind in der Rezidivtherapie mittlerweile der Standard. In zahlreichen RCTs konnte deren Überlegenheit gegen Zweifachkombinationen belegt werden. Mit der CAR-T-Zelltherapie Cilta-cel wird nun erstmals ein Überlebensvorteil gegen Dreifachkombinationen erreicht. In der Studie CARTITUDE-4 zeigt Cilta-cel mit einem

Hazard Ratio von 0,55 und oberem Konfidenzintervall von 0,79 einen deutlichen Überlebensvorteil.

Dabei besteht das genaue Anwendungsgebiet aus Rezidivpatienten, die Lenalidomid refraktär und PI-vorbehandelt sind. Mit der CARTITUDE-4 wird bei diesen Patienten erstmals überhaupt ein signifikanter Überlebensvorteil erzielt; denn bei Lenalidomid-refraktären Patienten haben Dreifachkombinationen das bislang nicht gezeigt.

Den deutlichen Überlebensvorteil sieht auch das IQWiG in der Nutzenbewertung. Insgesamt kommt das IQWiG jedoch zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Aus Sicht des IQWiG bestehen erstens Unsicherheiten in der Umsetzung der zVT, zweitens in den Analysen zur Verträglichkeit, und drittens erkennt es den Vergleich der PRO-Endpunkte nicht an. Auf die drei Punkte möchte ich im Folgenden eingehen:

Zum ersten Punkt, der Umsetzung der zVT: In der Studie wurde die Wahl durch die Prüfarzte getroffen. Damit wurde sichergestellt, dass DPd oder PVd für die eingeschlossenen Patienten eine bevorzugte Therapie darstellen. In der „Onkopedia“-Leitlinie werden beide Komparatoren bei Patienten, die PI-vorbehandelt und Lenalidomid-refraktär sind, explizit empfohlen. Die beiden Komparatoren zeichnen sich im Vergleich zu anderen Kombinationen der zVT dadurch aus, dass in den Zulassungsstudien von DPd und PVd der überwiegende Anteil der Patienten Lenalidomid-refraktär war. Daher kann man sagen, dass in der Versorgungsrealität die patientenindividuelle Wahl zwischen DPd und PVd für nahezu alle Patienten im Anwendungsgebiet von Cilta-cel eine leitlinienkonforme und geeignete Wahl ist. Aus unserer Sicht ist die patientenindividuelle zVT durch die Möglichkeit der Wahl zwischen DPd und PVd somit umgesetzt.

Zum zweiten Punkt: Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme umfangreiche Sensitivitätsanalysen zur Verträglichkeit eingereicht, um auf die Anmerkung des IQWiG zu den Verträglichkeitsendpunkten einzugehen. Die Sensitivitätsanalysen unterscheiden sich von den Analysen im Dossier zum einen hinsichtlich der Dauer der Endpunkterhebung, zum anderen durch die Hinzunahme von 20 Cilta-cel-Patienten, die im Dossier protokollgemäß als Folgetherapiepatienten ausgewertet wurden. Durch die protokollgemäße Auswertung auf der einen Seite sowie die Sensitivitätsanalysen schaut man aus verschiedenen Perspektiven auf die Sicherheitsendpunkte.

Aber beide Sichtweisen kommen am Ende zum selben Ergebnis. In den Gesamtraten zeigt sich kein Unterschied in der Verträglichkeit. Auch auf der Ebene der SOC und PT sind die Analysen konsistent. Damit besteht aus unserer Sicht keine Unsicherheit, die den beträchtlichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben infrage stellt, weder durch die Umsetzung der patientenindividuellen zVT, noch durch die Analysen zur Verträglichkeit.

Wir sehen, womit ich zum dritten Punkt komme, auch einen deutlichen Vorteil in den PRO. Der zeigt sich in nahezu allen Funktions- sowie den meisten Symptomskalen. Der Vergleich zwischen einer Dauertherapie auf der einen Seite und einer CAR-T-Einmalgabe auf der anderen Seite ist aufgrund der Unterschiedlichkeit der Behandlungskonzepte erschwert, aber aus unserer Sicht möglich und sinnvoll. Dadurch, dass in beiden Armen dieselbe Anzahl an Erhebungen stattgefunden hat, ist prinzipiell eine Vergleichbarkeit gegeben.

Die Erhebungszeitpunkte wurden in beiden Armen so gewählt, dass sie am Anfang eines Therapieabschnitts bzw. einem in Studien zu CAR-T-Zelltherapien oder Stammzelltransplantationen üblichen Zeitpunkt erhoben wurden. Aufgrund der verschiedenen Therapieabschnitte, die mit einer Dauertherapie bzw. CAR-T-Zelltherapie verbunden sind, kommt es in der Studie am Anfang zu Phasen mit unterschiedlicher Erhebungsdichte, womit aus Sicht des IQWiG der Kontrollarm schlechter gestellt sein könnte.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme Sensitivitätsanalysen nachgereicht, in denen wir die unterschiedlichen Erhebungsdichten angeglichen haben. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse aus dem Dossier. Der beträchtliche Vorteil in

den patientenberichteten Endpunkten, sowohl in der Morbidität als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ist daher aus unserer Sicht ein tatsächlicher Vorteil von Cilta-cel.

Die Therapie mit Cilta-cel führt in allen drei Nutzenkategorien zu einem beträchtlichen Zusatznutzen, der nicht durch Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zVT bzw. der Verträglichkeitsanalysen infrage gestellt wird. Der signifikante Überlebensvorteil mit einer Hazard Ratio von 0,55 wurde gegen hochpotente und in der Leitlinie empfohlene Dreifachkombinationen gezeigt. Verbunden mit der Lebenszeitverlängerung wird eine signifikante Verzögerung der erstmaligen bestätigten Verschlechterung in den meisten Symptomskalen der patientenberichteten Morbidität und nahezu allen Funktionsskalen der Lebensqualität erreicht. Daher besteht insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die Therapie mit Cilta-cel. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich habe zu Beginn zwei Fragen an die klinischen Experten: Wir haben gesehen, dass in der Studie CARTITUDE-4 während relevanter Abschnitte des Therapiekonzepts der CAR-T-Zelltherapie keine patientenberichteten Endpunkte erhoben worden sind. Wie schätzen Sie die Interpretierbarkeit der diesbezüglichen Ergebnisse der Studie ein, wenn zum Beispiel Auswirkungen einer Brückentherapie und einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion somit nicht erfasst worden sind? Kann man damit doch eine Bewertung vornehmen oder nicht?

Ein weiterer Punkt: In der Studie CARTITUDE-4 wurden zwei mögliche Kombinationstherapien als Komparator eingesetzt, zum einen Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason und zum anderen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Inwiefern spiegeln diese beiden eingesetzten Komparatoren den deutschen Versorgungskontext wider? Die Therapielandschaft ist extrem heterogen. Dann hätten wir eine Einordnung zu den Komparatoren. Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, Sie haben sich als erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange nur an. Der erste Punkt ist, Herr Hecken, ich bin nicht sicher, ob Sie die Fragen inzwischen nicht alle selbst beantworten könnten, nicht Sie alleine, sondern alle anderen, weil wir doch davon ausgehen, dass Sie inzwischen im G-BA ausgesprochen Myelom-versiert sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben es aber gerne im Protokoll. Das ist der Punkt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich beginne mit der Übersicht. Der kritische Punkt ist: Eigentlich ist das heute die Situation ... (akustisch unverständlich) aller Neubewertungen eines Präparates gerne hätten, nämlich, dass wir nicht nur aufgrund einer formalen Schwelle – hier 30 Millionen Euro – diskutieren müssen, sondern wir haben eine richtige, vernünftig durchgeführte, randomisierte Studie, die wir in dieser Situation brauchen. Alles, was wir in den letzten zwei, drei Jahren über bispezifische Antikörper, CAR-T-Zellen, andere Präparate, selektive Präparate diskutiert haben, ist häufig bei Weitem nicht auf einer Evidenzgrundlage wie hier gemacht worden. Das heißt, zum einen macht es Freude, sich das anzusehen, und die Ergebnisse sprechen für sich.

Der andere Punkt ist: Was wir hier nicht diskutiert haben, ist, was wir mit Ihnen diskutiert hatten: Wir sehen hier durchaus zum einen die Notwendigkeit einer Bewertung, aber auch dessen, was wir nicht tun. Konkret haben wir mit Ihnen im letzten Jahr diskutiert, ob zum Beispiel die allogene Stammzelltransplantation wirklich draußen ist. Ich denke, es spricht viel dafür.

Dann bin ich bei Ihrer ersten Frage: Etwas vergleichbar mit der allogenen Stammzelltransplantation geht es um die Lebensqualität. In der Therapiephase selbst ist die Lebensqualität für die Patienten schlechter. Sie sind hospitalisiert, haben die intensiven Folgen der Therapie. Das, was relevant ist, ist bei dieser Therapie nicht so sehr die frühzeitige

Lebensqualität, sondern das, was nach Jahren zu bewerten ist. Wir haben gewöhnlich etwas unerwartete Phänomene beim Myelom, dass es so aussieht, als lebe eine relevante Gruppe von Patienten langfristig ohne Rezidiv. Hier geht es um die Frage der Langzeittoxizität. Wir haben das auch erhoben. Es kommen gleich sicher viele Fragen von meinen Kollegen.

Bezüglich der Indikation, die wir am Anfang gestellt haben: Lenalidomid-Refraktärität ist das erste Kriterium, weil viele Lenalidomid-dauerbehandelt werden. Das ist kritisch. Bei denen, die wir mit Lenalidomid-Refraktärität sehen, hängt die nächste Therapie wesentlich davon ab, welche zusätzlichen Präparate in der Erstlinientherapie eingesetzt worden sind. Das können Proteasom-Inhibitoren oder Anti-CD38-Antikörper sein. Insofern ist es für uns sinnvoll, dass diese beiden Möglichkeiten in der Studie gegeben wurden, abhängig davon, was die Patienten zuerst bekommen haben.

Das war nur mein Einstieg. Jetzt sehe ich schon, dass alle Kolleginnen und Kollegen mit den Hufen scharren, um genau zu sagen, was präzise noch ergänzt werden muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich habe Frau Professor Weisel als Nächste auf dem Zettel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Noch kurz zur Ergänzung zu Herrn Wörmann: Wir haben jetzt zum ersten Mal die Diskussion einer komplett anderen Therapiestrategie in einer randomisierten Studie. Wir gehen in einem der ersten Male in die Situation, dass wir eine kontinuierliche Therapie bis zum Progress oder Unverträglichkeit mit einer Therapie vergleichen, die durch die Applikation des lebenden Medikamentes abgeschlossen ist. Es ist eine Herausforderung, PROs zu erheben oder die Zeitpunkte festzulegen, wann ich das patient-reported outcome erhebe, weil es völlig unterschiedliche Therapieansätze sind. Ich glaube, man kann sich mit diesen Zeitpunkten wahrscheinlich nachhaltig auseinandersetzen.

Für die Myelompatienten ist ganz entscheidend, dass das Beenden der kontinuierlichen Therapie von einem ganz erheblichen Gewinn der Lebensqualität begleitet ist. Die vorübergehende Einschränkung durch den zweiwöchigen stationären Aufenthalt ist limitiert. Das muss man klar sagen, das ist weniger toxisch als eine Hochdosis-Melphalan-Therapie. In den USA wird es teilweise im ambulanten Setting durchgeführt. Das lässt sich durch die Begleitmaßnahmen zur Bekämpfung des Cytokine-release-Syndroms und anderer Nebenerscheinungen extrem limitieren, dass die Patientinnen und Patienten während des stationären Aufenthalts wirklich in einem guten Zustand sind. Manche Patienten berichten heutzutage kaum von Nebenwirkungen, was sehr erfreulich ist. Aber für die Patienten ist diese therapiefreie Zeit entscheidend, die wir als ärztliche Kollegen, glaube ich, tatsächlich sogar in der Bedeutung unterschätzt haben.

Kurz zur Vergleichstherapie, DaraPomDex und PomBorteDex: Das sind die zugelassenen Optionen, die in Deutschland eingesetzt werden und in den Leitlinien empfohlen sind. Es gab immer wieder gewisse, sagen wir einmal, aufgebrauchte Diskussionen, ob man die Hinzunahme von Carfilzomib-basierten Regimen, die in der Rezidivtherapie hocheffektiv sind, hätte staffeln müssen, ja oder nein. Man muss dazu bedenken, dass zum Beispiel die IKEMA-Studie, die Carfilzomib mit Isatuximab/Dex untersucht hat, nur 31 Prozent Lenalidomid-refraktäre Patientinnen und Patienten eingeschlossen hat. Das heißt, da waren eher weniger Lenalidomid-refraktäre Patientinnen und Patienten in diesen Studien. Insofern denke ich, kann man über Standardarme sicherlich immer fruchtbar sprechen, aber ich denke, da hat man Standardarme gewählt, die in Deutschland unseren Alltag widerspiegeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Ich habe jetzt Frau Jakobs vom pU und Herrn Professor Einsele, danach Frau Wenzel-Seifert und Frau Pitura. Zunächst Frau Jakobs, bitte.

**Frau Jakobs (Johnson & Johnson):** Ich wollte kurz auf die Frage zu den patientenberichteten Endpunkten Bezug nehmen. Es ist so, dass wir in beiden Studienarmen zu Beginn aller klinisch relevanten Therapieabschnitte immer die patientenberichteten Endpunkte erheben und über

den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg auch die gleiche Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen haben. Insbesondere im Cilta-cel-Arm erheben wir auch an allen relevanten Therapieabschnitten. Das heißt, wir haben Erhebungen jeweils unmittelbar vor Apherese, vor Bridging und vor Konditionierung mit kurz darauf folgender Cilta-cel-Infusion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Jakobs. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Einsele und Herrn Professor Scheid, der sich zwischenzeitlich durch Handheben gemeldet hat, dann Frau Wenzel-Seifert, Frau Pitura, Frau Witt und Herr Kranz. Bitte schön, Herr Professor Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Ich möchte gerne unterstreichen, was Frau Professor Weisel gerade vorgetragen hat. Wir haben mit dem Produkt Cilta-cel eine Therapie in der Hand, die im Vergleich zu den zugelassenen Kombinationstherapien – – Damals waren PVd und Dara-Pd, die zugelassenen Vergleichstherapien. Es gibt inzwischen noch Dara-Kd, Isa-Kd. Ich würde aber davon ausgehen, dass auch diese Therapien niemals die hohe Wirksamkeit von Cilta-cel in der genannten Indikation übertreffen. Wir haben bei den Patienten, die wir mit Cilta-cel behandelt haben, ein Ansprechen von über 99 Prozent, eine komplette Remissionsrate von deutlich über 80 Prozent gesehen. Von daher würde ich sagen, die Vergleichstherapie passt.

Die Überlegenheit ist in der Overall Response Rate, in der CR-Rate, in MRD-Negativität klar belegt. Auch das progressionsfreie Überleben ist verlängert. Was man vielleicht noch hinzufügen kann: Es gibt inzwischen Kongressmitteilungen, die zugänglich sind, die zeigen, dass auch das Overall Survival für das Cilta-cel verbessert ist. So gab es zum Beispiel letzten September auf dem International Myeloma-Kongress eine Präsentation, die zeigte, dass das Overall Survival im Cilta-cel-Arm 76 Prozent versus 64 Prozent, also ein signifikanter Vorteil jetzt auch im Overall Survival – die Publikation ist gerade eingereicht – sozusagen beschädigt werden kann.

Bei der Lebensqualität bin ich absolut bei Frau Professor Weisel. Ich glaube, der große Vorteil dieser CAR-T-Zelltherapie ist, dass diese Patienten bei einer, sagen wir einmal, relativ gut verträglichen stationären Therapiephase – hier haben wir in den letzten Jahren sicher deutlich hinzugelernt, wir sind wesentlich besser geworden im Management des sogenannten Cytokine-Release-Syndroms, wesentlich besser geworden in der Verhinderung oder Behandlung von neurologischen Nebenwirkungen und auch im Infektionsmanagement – sodass die Patienten eine sehr lange therapiefreie und auch erkrankungsfreie Zeit genießen. Wenn ich regelmäßig die Patienten nach einer CAR-T-Zelltherapie sehe, ist das der Punkt, der den Patienten ganz besonders entgegenkommt, dass sie eine gute Krankheitskontrolle ohne weitere Therapie haben. Von daher möchte ich das bereits von Frau Weisel Vorgetragene gerne unterstützen und bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Einsele. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Scheid, Herr Professor Knop hat sich auch gemeldet. Dann machen wir mit den Fragen weiter. Herr Scheid und Herr Knop.

**Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO):** Ich kann meinen Vorrednerinnen und Vorrednern vollkommen zustimmen. Ich möchte ergänzen, dass der Verdacht, dass möglicherweise die Nebenwirkungen der Brückentherapie und der Konditionierungstherapie unterschätzt werden, sicherlich nicht gegeben ist. Ich behandle gerade den fünften Patienten hier am Zentrum ambulant. Diese LD-Chemotherapie ist wirklich niedrigdosiert, und ich sehe nicht die Gefahr, dass hier möglicherweise nachteilige Effekte nicht erfasst worden sind. Das würde wirklich die Belastung, das Risiko dieser sehr milden Chemotherapie unmittelbar vor CAR-T-Zelltherapie massiv überschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Herr Professor Knop.

**Herr Prof. Dr. Knop (DSMM):** Ich möchte noch erwähnen, dass wir vor noch nicht allzu langer Zeit viele autologe Transplantationen im Rezidiv gemacht haben. Herr Professor Goldschmidt und seine Gruppe haben das in einer Vergleichsstudie publiziert. Da war es so, dass die Patientinnen und Patienten zum Teil drei Wochen liegen, vor allem wenn man die Rezidiv-Transplantation spät macht, die Rate, insbesondere Mukositis, Fieber usw., alle relativ hoch sind. Davon spricht niemand mehr. Das heißt, wir sind mitten in diesem Paradigmenwechsel. Ich denke, wenn man das Nutzen-Risiko-Verhältnis sieht, ist diese kurze stationäre Phase wirklich gut akzeptabel. Wie wir gerade gehört haben, werden da Dinge ausprobiert, dass man stationäre Aufenthalte zumindest noch weiter verkürzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe Fragen bezüglich des unfairen Vergleiches hinsichtlich von Lebensqualität und Morbi an den PROs aufgrund dieser Erhebungszeitpunkte vor, während der Brückentherapie, die nie stattgefunden haben im Interventionsarm, aber gleichzeitig natürlich im Vergleichsarm. Das sind zwei bzw. drei. Jetzt ist das hier eine besondere Situation. Die Brückentherapie ist bei allen Patienten, so habe ich es verstanden, durchgeführt worden. Das war ein Kritikpunkt, über den wir noch sprechen müssen. Sie ist identisch, wenn ich das richtig verstanden habe, mit der Therapie, die gleichzeitig im Vergleichsarm stattfindet. Würden man da eigentlich große Unterschiede erwarten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu von den Klinikern etwas sagen? – Herr Professor Einsele, bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Das ist ein völlig richtiger Punkt. Die Bridging-Therapie entsprach der Therapie im Kontrollarm. Was man aber wissen muss: Die CARTITUDE-4-Studie ist zum Zeitpunkt der Covid-Pandemie durchgeführt worden. Man war damals deshalb sehr zurückhaltend, Patienten, die anschließend mit CAR-T-Zellen behandelt worden sind, intensiver zu behandeln. Daher war die Dosisdichte in dem experimentellen Arm, das heißt bei den Patienten, die anschließend Cilta-cel bekommen haben, deutlich geringer als im Kontrollarm. Das war wahrscheinlich ein Teil der Erklärung, warum eine Reihe von Patienten im experimentellen Arm, bevor sie letztendlich ihre CAR-T-Zellen bekommen haben, progredient geworden sind. Man muss auch sagen, dass es durch die Covid-Pandemie zum Teil zu erheblichen Verzögerungen der Auslieferung der CAR-T-Zellen gekommen ist. Die mittlere vein-to-vein-Zeit betrug etwa 44 Tage, bei einzelnen Patienten über 100 Tage, sodass es relativ lange gebraucht hat, bis die CAR-T-Zellen zur Verfügung standen. Das ist sicher jetzt in der Real-World-Situation deutlich anders; von daher als Erklärung die etwas geringere Dosisdichte, die geringere Applikation der gleichen Medikation im experimentellen Arm im Vergleich zum Kontrollarm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Einsele. – Frau Jakobs vom pU hat sich dazu gemeldet. Bitte schön.

**Frau Jakobs (Johnson & Johnson):** Wie gesagt, wir haben in beiden Studienarmen die gleiche Anzahl an PRO-Erhebungen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg. Potenzielle Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Erhebungsdichte zum Studienbeginn, wie sie Frau Wenzel-Seifert vorhin angesprochen hat, haben wir im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse in der Stellungnahme adressiert. Hierin haben wir die Erhebungsdichte zwischen den beiden Studienarmen angepasst, indem wir bestimmte Erhebungen während der ersten paar Studienmonate von der Auswertung ausgeschlossen haben. Die Ergebnisse sind dabei konsistent zu den Auswertungen im Dossier, was bestätigt, dass für den Kontrollarm aufgrund der gewählten Erhebungszeitpunkte generell keine potenziellen Nachteile in der Studie bestehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung, Frau Jakobs. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage oder okay?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Nein, vielen Dank. Das war jetzt sehr umfassend. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Pitura von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Pitura:** Ich möchte auf die Eingangsfrage der Auswahl des Komparators zurückkommen. Das IQWiG hat hier diese Unsicherheit hinsichtlich der zVT gesehen. Es wurde deshalb in der Nutzenbewertung in zwei Gruppen differenziert: Patienten, die für die beiden Komparatoren geeignet waren, und Patienten, für die das keine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellte. Deshalb habe ich eine Frage sowohl an die Kliniker als auch an den pU: Inwiefern waren diese beiden Therapien die geeignete Wahl für die Patienten? Die Patienten müssen im Rahmen der vorangegangenen Therapie sowohl den Immunmodulator als auch den Proteasom-Inhibitor bekommen haben, und sie müssen eine Refraktärität gegenüber dem Immunmodulator Lenalidomid aufweisen.

Deshalb erscheint es erst einmal angemessen, diese beiden Triplett-Therapien mit dem anderen Imid, Pomalidomid und entsprechend der Leitlinienempfehlung einzusetzen. Dennoch hat das IQWiG gesagt, es bleibt unklar, inwiefern weitere in der S3-Leitlinie aufgeführte Faktoren, wie zum Beispiel Komorbiditäten, bei der Wahl der Therapieoption berücksichtigt wurden. Es wurde deshalb infrage gestellt, ob nicht auch andere Therapien besser gewesen wären.

Daher meine Frage an die Kliniker: Sie haben vorher gesagt, es kommt vor allem auf die Vortherapie an. Sehen Sie diese andere Gruppe? Sehen Sie, dass für bestimmte Patienten eine andere Therapie besser geeignet gewesen wäre?

Meine Frage an den pU: Gibt es weitere Informationen zu der eingeschlossenen Patientenpopulation, wie zum Beispiel Komorbiditäten, die für die eingesetzten Therapien mit diesen beiden Triplets sprechen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Für die Kliniker habe ich zunächst Frau Weisel und Herrn Scheid, für den pU Frau Jakobs. Frau Professor Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Das ist eine wichtige Frage. Aber die können wir klar mit Ja beantworten. Das war absolut angemessen; denn unsere Patientinnen und Patienten in Deutschland kommen in der – – Die transplantierbaren Patienten haben diese Exposition zum Proteasom-Inhibitor unmittelbar nach Erstdiagnose vor der Hochdosis-Melphalan-Therapie standardmäßig, die nach der Hochdosis-Therapie in die Lenalidomid-Erhaltungstherapie, die entsprechend der Zulassung und der Leitlinien bis zur Progression und Unverträglichkeit durchgeführt wird, exakt genau das, wie die Patientinnen und Patienten in CARTITUDE-4 gegangen sind. Bei den älteren Patientinnen und Patienten wird sehr viel eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und monoklonalem Anti-CD38-Antikörper oder Proteasom-Inhibitor Lenalidomid eingesetzt. Aber auch da wird das Lenalidomid bis zur Progression oder Unverträglichkeit fortgeführt. Das heißt, die Patientinnen und Patienten kommen exakt aus der Therapiesituation, die hier abgebildet ist. Das ist auch in Deutschland so.

Hinsichtlich der Komorbiditäten fällt mir persönlich nichts ein, bei dem man gesagt hätte, da hätte man noch eine Standardtherapie zufügen müssen, die auf eine bestimmte Komorbidität abzielt. Die wesentlichste Komorbidität aus der ersten Linie ist die Polyneuropathie. Da hatte man mit Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason ein Regime, das die Polyneuropathie quasi vermeidet. Man musste Bortezomib nicht wieder integrieren. Kardiale Komorbiditäten spielen in einer signifikanten Art und Weise in beiden keine Rolle. Bei einer Niereninsuffizienz können Sie DPd und Pvd voll dosiert geben. Insofern fällt mir jetzt nichts ein, wo man noch eine rezente Patientengruppe gehabt hätte, die man nicht hätte abbilden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Scheid, dann haben sich Herr Wörmann und Frau Jakobs gemeldet. Danach gebe ich an Frau Pitura zurück. Herr Scheid und Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO):** Man muss sich klarmachen, wir reden von einer ausgewählten Patientenkohorte, die vielleicht nur eine Vortherapie hatte, die sehr gute Organfunktionen haben musste, um eingeschlossen zu werden. Diesen Patienten mussten wir klarmachen, dass sie zu 50 Prozent Wahrscheinlichkeit eine Dauertherapie mit dem Komparator bekommen. Es war klar ausgeschlossen, dem Patienten hier zu 50 Prozent zuzumuten, eine nicht gut wirksame Therapie zu bekommen. Deshalb war es bei Einschluss ganz klar ein Kriterium zu sagen: Ist für diesen Patienten, wie er vor mir sitzt, DPd oder PVD eine adäquate Dauertherapie, wenn das Los ihn nicht in den CAR-T-Zell-Arm bringt? Deshalb ist das genau die Rolle des Prüfarztes und der Prüfarztin, diesen Blick zu haben. Wenn wir fitte Patienten haben, die Len-refraktär im Rezidiv zur Studie oder zur Therapie kommen, dann waren die beiden gewählten Regime für das Szenario einer Len-refraktären Situation genau getestet. Deshalb muss ich klar sagen, ich sehe nicht, wie das IQWiG hier von Subgruppen ausgeht. Es war für alle Patienten, die eingeschlossen waren, eine adäquate Therapie in beiden Armen vorgesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Scheid. – Herr Professor Wörmann und Frau Jakobs.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur als Ergänzung: Wir haben im letzten halben Jahr intensiv einen Konsensusprozess für den Algorithmus in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom moderiert. Da wurden diese Pomalidomid-Schemata zentral eingesetzt. Ja, wir könnten heute auch bispezifische Antikörper als Alternative einsetzen, aber das war zu der Zeit völlig undenkbar. Deshalb war der Konsens, dass Pomalidomid ein Referenzstandard für viele andere der neuen Therapien ist. Das bezieht auch dieses CAR-T-Zell-Produkt ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Jakobs.

**Frau Jakobs (Johnson & Johnson):** In der CARTITUDE-4 wurde der Studieneinschluss und somit die Eignung für die Wahl von DPd und PVD durch den Prüfarzt getroffen. In diese Entscheidung sind diverse Faktoren eingeflossen, sodass eine multifaktorielle und patientenindividuelle Therapiewahl sichergestellt ist. Es kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass für alle Studienteilnehmer der CARTITUDE-4 DPd und PVD eine geeignete patientenindividuelle Therapiewahl war. Auch die Leitlinie zeigt, wie bereits eingangs gesagt, dass DPd und PVD für nahezu alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignete Therapien sind.

Sie haben konkret zwei Punkte angesprochen: die Vortherapien und die Komorbiditäten. Hinsichtlich der Vortherapien ist zu sagen, dass wir im Dossier bereits eine umfangreiche Analyse zur Reexposition mit den in der Studie eingesetzten Wirkstoffen vorgelegt haben, die zeigt, dass diesbezüglich 95 Prozent der Patienten des Kontrollarms gemäß Leitlinie adäquat behandelt wurden. Angaben zu weiteren Vortherapien sind dem Studienbericht zu entnehmen. Hier sehen wir, dass analog zu den Vorgaben des Anwendungsgebiets alle Patienten Lenalidomid-refraktär und PI-vorbehandelt waren. Nahezu alle Patienten hatten eine Vortherapie mit Bortezomib und rund 35 Prozent mit Carfilzomib, wohingegen nur etwa vier Prozent eine Vortherapie mit Pomalidomid hatten. Circa ein Viertel war CD38 – –

(Tonausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man versteht nichts mehr.

**Frau Jakobs (Johnson & Johnson):** Verstehen Sie mich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt wieder.

**Frau Jakobs (Johnson & Johnson):** Der letzte Punkt zu den Vortherapien war, dass wir die Liste der in den Vortherapien eingesetzten Wirkstoffkombinationen im Nachgang der Anhörung noch einreichen können.

Hinsichtlich der Komorbiditäten ist noch zu sagen, dass die Eignung der Patienten für eine Therapie mit DPd oder PVd dahin gehend über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sichergestellt wird. Zudem findet sich im Studienbericht ebenfalls eine Übersicht über alle Komorbiditäten. Die medizinische Historie einschließlich der Komorbiditäten wird umfassend im ECRF dokumentiert. Insgesamt sind das alles die Faktoren, die auch in der Prüfarztentscheidung berücksichtigt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Jakobs. – Frau Pitura, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank. Ich nehme mit, dass diese beiden Triplets die geeignete Option für alle Patienten waren, dass hinsichtlich der Komorbiditäten die Polyneuropathie relevant ist. Aber es gab ein anderes Triplet zur Auswahl. Falls eine Polyneuropathie vorlag, konnte man das andere Triplet wählen. Insbesondere wegen der Len-Refraktärität ist ein Triplet mit Pomalidomid/Dexamethason geeignet. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Pitura. – Jetzt Frau Witt vom GKV-SV, dann Herr Kranz vom IQWiG. Frau Witt, bitte.

**Frau Dr. Witt:** Ich habe eine Frage zu Patienten, die nicht von der CAR-T-Zelltherapie profitieren. Wir haben in der Fachinformation einen Warnhinweis, der sagt, dass es einige Patientinnen und Patienten gibt, die möglicherweise nicht profitieren, da sie ein erhöhtes Risiko für einen frühen Tod haben. Für das Gesamtüberleben sehen wir sich kreuzende Kaplan-Meier-Kurven, wobei im Cilta-cel-Arm die ersten Monate eine höhere Sterblichkeit vorliegt. Daher meine Frage: Welche Patienten sind das? Konnte man hier schon Risikofaktoren identifizieren, dass man bereits im Vorfeld die schlechtere Prognose ableiten kann bzw. was ist die Ursache hierfür?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Keuchel, bitte.

**Frau Keuchel (Johnson & Johnson):** Die im Cilta-cel-Arm vermehrt aufgetretenen frühen Progressionen und Todesfälle in den ersten drei Monaten wurden sehr intensiv untersucht. Das kann man im Zulassungsverfahren, im EPAR und in weiteren Dokumenten finden. Festzuhalten ist hier: Diese frühen Todesfälle sind unter der Überbrückungstherapie vor der Infusion mit Cilta-cel aufgetreten. Es konnte keine Subgruppe identifiziert werden, die nicht von der Infusion profitiert. Das hält auch die EMA explizit fest. Da die Todesfälle während der Überbrückungstherapie aufgetreten sind, empfiehlt die EMA insbesondere bei Patienten mit schlechter Prognose ein sorgfältiges und angepasstes Bridging. Das Therapieziel für diese Patienten ist zuerst, die schnell fortschreitende Erkrankung so in den Griff zu bekommen, dass die Infusion mit Cilta-cel möglich wird.

Keinesfalls, das hält die EMA auch fest, sollten diese Patienten grundsätzlich a priori von der Behandlung mit Cilta-cel ausgeschlossen werden. In der aktuellen Versorgung wird insbesondere die individuelle Prognose bei der Überbrückungstherapie berücksichtigt. Hierfür wurde der von Ihnen angesprochene Hinweis in der Fachinformation ergänzt. Daher sind in der CAR-4 die vermehrt aufgetretenen frühen Progressionen auf der Basis dieses Lerneffekts in dieser Form nicht mehr zu erwarten. Die Studiendaten zeigen, dass bei Cilta-cel-behandelten Patienten gegenüber der Vergleichstherapie im Zeitverlauf nachhaltig eine Profitierung der Cilta-cel-Patienten zu sehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Scheid hat sich dazu auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO):** Ich möchte das ergänzen und bestätigen. Ich nenne es immer ein logistisches Risiko, in das die Patienten laufen, wenn sie für eine CAR-T-Zelltherapie geplant werden. Wir müssen erst einmal eine Zellsammlung planen, die Termine dafür

vereinbaren, eine Therapie vor der Zellsammlung vermeiden und danach in der Wartephase, die jetzt in der Routine etwa acht Wochen dauert, sicherstellen, dass eine Brückentherapie auch angewendet wird. Das ist durchaus ein Risiko, bei dem wir gut planen, die Patienten gut im Auge haben und sicherstellen müssen, dass wir zu einem optimalen Zeitpunkt Zellen sammeln, die Zellen gut verschickt werden und dann die Brückentherapie konsequent angewendet wird. Aber darin ist dieses Risiko von Verzögerungen und Therapieverspätung enthalten. Das war auch in den EMA-Diskussionen ein zentrales Thema. Ich unterstreiche in allen Fortbildungen, dass wir die Patienten sehr sorgfältig im Auge haben müssen und ihnen nicht in der Erwartung einer CAR-T-Zelltherapie längere Therapiepausen zukommen lassen. So, glaube ich, haben wir dieses Risiko heute in der Praxis sehr gut im Griff. Aber es ist auf jeden Fall ein wichtiger Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Scheid. – Ich frage in Richtung Frau Witt: Ist das okay oder Nachfrage?

**Frau Dr. Witt:** Nein, danke. Ich nehme mit, dass die Phase der Brückentherapie besonders relevant ist. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Kranz vom IQWiG, dann Frau Wenzel-Seifert und Frau Holtkamp von der PatV. Herr Kranz, bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Ich möchte gerne auf einige Punkte eingehen. Einiges ist schon gesagt worden. Zunächst zum Eingangsstatement des pU zu den neuen Auswertungen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Es ist gut, dass das vorgelegt wurde. Das adressiert maßgeblich die Kritik aus der Nutzenbewertung. Das werden wir uns im Rahmen eines potenziellen Addendums noch einmal anschauen.

Der zweite Punkt, auf den ich gerne eingehen möchte, sind die Erhebungszeitpunkte zu den PROs. Dazu haben wir schon einiges gehört. Das Problem der patientenberichteten Endpunkte liegt nicht auf der Ebene der Auswertung, sondern auf der Ebene der geplanten und durchgeführten Erhebungen. Zum einen wurde während relevanter Abschnitte der Therapie im Interventionsarm keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte durchgeführt, zum anderen besteht in diesem Zeitraum schlicht keine Balance in der Anzahl der durchgeführten Erhebungen zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ist so kein fairer Vergleich der beiden Therapiestrategien möglich. Das lässt sich im Nachhinein durch weitere Auswertungen nicht mehr heilen. Der pU beschreibt das auch selbst als Limitation in seiner kürzlich erschienenen Publikation zu diesen Ergebnissen.

Dieses Problem sehen wir leider nicht zum ersten Mal. Das ist hier erneut eine vertane Chance, relevante Daten zu patientenberichteten Endpunkten zu generieren. Es ist daher sehr bedauerlich. Wir verstehen grundsätzlich, dass bei unterschiedlichen Therapiestrategien die PRO-Erhebung herausfordernd ist, aber man muss sich überlegen, wie man das zukünftig besser machen kann, um einen fairen Vergleich zwischen den Behandlungsarmen zu ermöglichen. Ich bin mir ziemlich sicher, dass es Möglichkeiten gibt, dieses Problem zu adressieren.

Der dritte Punkt, die Eignung von DPd und PVd für alle Patienten in der Studie: Ich glaube, man muss zwei Dinge unterscheiden, und das möchte ich hier gerne darlegen. Das eine ist, was in der Studie gemacht wurde. Das andere ist, welche Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Zunächst hat der G-BA zahlreiche Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für das hier vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt, was auch von den Stellungnehmenden als weitgehend sachgerecht beschrieben wurde.

In der Studie hingegen bestand jedoch ausschließlich die Wahl zwischen zwei Therapieoptionen, obwohl auch hier ein relativ heterogenes Patientenkollektiv mit einer bis drei Vortherapien eingeschlossen wurde. Wir stellen nicht infrage, dass die zwei eingesetzten Therapieoptionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten infrage kommen.

Deshalb haben wir die Daten herangezogen. Aber man muss sagen, im Versorgungskontext existieren deutlich mehr Therapieoptionen. Aus unserer Sicht bleibt es offen, ob nicht auch andere Therapieoptionen für die Patienten eine geeignete Behandlung dargestellt hätten. – Das ist das eine.

Das andere ist: Die Studie CARTITUDE-4 erlaubt ausschließlich einen Vergleich mit zwei Behandlungsoptionen. Deshalb kann der Zusatznutzen nur gegenüber diesen beiden Behandlungsoptionen ausgesprochen werden. Ich verstehe, dass das unbefriedigend ist. Aber man muss sehen, im Versorgungskontext gibt es potenziell weitere Patientengruppen, für die diese beiden Therapien nicht mehr infrage kommen, zum Beispiel, weil sie diese Therapie in einer Vortherapie schon bekommen haben und erst darauf folgend die CAR-T-Zellen bekommen. Das ist hier der Unterschied. Daher machen wir diese Subgruppenbildung getrennt nach der Eignung für die in der Studie eingesetzten Therapien bzw. Nichteignung.

Ich habe eine Frage zum Thema Brückentherapien. Das ist kurz angemerkt worden. Die Fachinformation sagt, dass eine Brückentherapie nach Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes in Betracht zu ziehen ist, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren. Das ist der Fachinfotext. In der Studie erhielten hingegen alle Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie. Das haben wir entsprechend angemerkt. Da ist erst einmal eine Diskrepanz. Was wir uns fragen, ist: Wie groß ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Brückentherapie im Versorgungsalltag erhalten? In welchen Situationen kann auf eine solche Brückentherapie verzichtet werden? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kranz. – Wer möchte dazu etwas sagen? Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Im Versorgungsalltag bekommen alle Patienten eine Brückentherapie. Wir haben beim Myelom gelernt, dass die Senkung der Tumorlast für die Patientinnen und Patienten einerseits die Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie noch weiter minimieren und gleichzeitig das Outcome nochmals verbessern kann. Insofern macht man das eigentlich immer. Das ist Standard. Das machen wir immer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Herr Professor Knop, bitte.

**Herr Prof. Dr. Knop (DSMM):** Herr Kranz hat sicherlich, wenn man das methodisch detailliert betrachtet, recht, dass wir eine direkte Vergleichsmöglichkeit mit Pvd und Dara-Pd haben. Aber wenn man in die Historie zurückblickt, haben wir auch keinen Investigators' Choice. Wenn man zum Beispiel die Zulassungsstudie nimmt, die damals zum Approval für Dara-Pd geführt hat, das hat man auch mit Pd verglichen. Auch da war es nicht ein Strauß von damals verfügbaren, zweckmäßigen Vergleichstherapien. Trotzdem hat man gesagt, man hat eine Evidenz, um diese Triplett-Kombinationstherapie dem Pd gegenüberzustellen und offensichtlich mit einem inkrementellen Benefit zu sehen. Es ist durchaus die Frage: Erwartet man eventuell von der zellulären Immuntherapie sehr viel mehr und darf man das tun? Muss man die im ganzen Strauß an Vergleichstherapien gegenüber dokumentiert besser darstellen?

Bezüglich der Bridging-Therapie, Brückentherapie, möchte ich Frau Weisel absolut zustimmen. Das sind alles Patientinnen und Patienten, die sich im Progress befinden. Das heißt, die eine Behandlungsindikation haben. Die effektive Behandlungsmatrix ist das Produkt. Bis das kommt, muss man die Patientinnen und Patienten und die Erkrankung daran hindern, weiter schlechter zu werden und weiter Fahrt aufzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Herr Kranz, ist die Frage beantwortet?

**Herr Dr. Kranz:** Wunderbar, die Frage ist beantwortet. Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, wenn ich darf.

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

**Herr Dr. Kranz:** Mit Ihrer Stellungnahme haben Sie einen indirekten Vergleich vorgelegt. Sie haben dort für die Bewertung der Patientinnen und Patienten mit mehr als drei Vortherapien ergänzend einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der Studie CARTITUDE-1 und LocoMMotion vorgelegt. Wenn ich das richtig verstehe, handelt es sich hierbei um denselben Datensatz, den Sie bereits im Orphan-Verfahren 2023 verwendet haben, mit der Änderung, dass Sie in Ihrer Stellungnahme jetzt nur die Patientinnen und Patienten ab vier Vortherapien in den Auswertungen berücksichtigen. Können Sie das so bestätigen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Jakobs, bitte.

**Frau Jakobs (Johnson & Johnson):** Wir haben den indirekten Vergleich als ergänzende Analyse eingereicht, die konsistente Effekte zur Studie CARTITUDE-4 zeigt. Der indirekte Vergleich unterscheidet sich insofern vom ersten Cilta-cel-Verfahren, als dass wir die Studienpopulation auf Patienten mit mindestens vier Vortherapien sowie aufgrund der Gegebenheiten des vorliegenden Anwendungsgebiets auf Lenalidomid-refraktäre Patienten zugeschnitten haben. Zusätzlich wurde seitdem die zVT geändert, das wurde selbstverständlich auch im Zuschnitt berücksichtigt, und wir sind auch auf die Kritikpunkte aus dem letzten Verfahren eingegangen. Insgesamt sind die Ergebnisse, wie gesagt, konsistent zu den Ergebnissen der CARTITUDE-4 und bestätigen den deutlichen Überlebensvorteil unter Cilta-cel.

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

**Herr Dr. Kranz:** Genau. Zu diesem indirekten Vergleich interessiert mich die Informationsbeschaffung. Sie haben in Ihrer Informationsbeschaffung drei weitere relevante Studien identifiziert, zwei auf der Interventions- und eine auf der Vergleichsseite, die Sie aber nicht berücksichtigen, da Sie sagen, das war für die Emulierung der Zielstudie nicht präspezifiziert. Deshalb wird das nicht berücksichtigt. Das heißt, die von Ihnen vorgelegte Analyse beruht auf einem unvollständigen Studienpool, was in so einem Fall nicht sachgerecht ist. Können Sie noch einmal Ihr Vorgehen erläutern und insbesondere darlegen, auf welche Präspezifizierung Sie sich bei diesem Vergleich beziehen? Uns liegt ein Studienprotokoll oder SAP für diesen Vergleich nicht vor.

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

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Wir haben das als Sensitivitätsanalyse aufgrund des IQWiG-Berichts mit der Beschränkung des Zusatznutzens ergänzend eingereicht. Insofern ist das nicht anstelle der RCT gedacht; denn wir haben eine RCT. Aus unserer Sicht kann damit der Zusatznutzen für das ganze Anwendungsgebiet abgeleitet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Herr Kranz, das nehmen wir zur Kenntnis.

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe noch zwei Fragen, die auf Herrn Kranz' erste Frage und die darauf folgenden Antworten eingehen. Die erste Frage, das ist auch von der Kritik. Es sind zwei Optionen aus einer langen Einreihung von Möglichkeiten im Vergleichsarm ausgesucht. Ich habe mitgenommen, dass die ausgesucht wurden, weil Sie bei einigen in Ihren Zulassungsstudien Lenalidomid-refraktäre Patienten zu einem sehr hohen Anteil berücksichtigt haben und es hier eigentlich keine Komorbiditäten gibt.

Wir haben damals, als wir die zVT festgelegt haben, dieses nicht so berücksichtigt. Das ist jetzt ein neues Vorgehen der DGHO in ihrer Leitlinie. Wir haben uns an der S3-Leitlinie orientiert, wo das noch nicht so durchdekliniert worden ist. Wenn ich mir die Leitlinie der DGHO ansehe, dann kämen noch einige andere Optionen infrage, die wir auch in unserer Auflistung haben. Ich möchte nicht über Zweifach- und Monotherapien sprechen. Ich glaube, das ist uninteressant. Die Antikörper haben wir noch nicht mit drin. Das sind Isatuximab plus PomDex

und Elotuzumab plus PomDex, wobei das läuft bei Ihnen nicht unter Lenalidomid-refraktär, was ich, ehrlich gesagt, nicht verstehe. Es wären aber auch noch Optionen mit Daratumumab, Carfilzomib plus Dexamethason. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, warum es für die hier keine Notwendigkeit gegeben hat? – Das ist die Frage Nummer eins.

Zu der zweiten würde ich gerne noch etwas zusammensetzen. Es ist eine Kritik gewesen, dass die Brückentherapie laut Fachinfo nicht für alle indiziert ist. In dieser Studie ist das bei jedem Patienten so gelaufen. Dazu kommen noch einige andere Aspekte. Frau Witt hat vorhin diese Übersterblichkeit zunächst im Interventionsarm mit den sich überkreuzenden Kaplan-Meier-Kurven angesprochen. Herr Einsele hat vorhin gesagt, man macht eigentlich überall, das haben die anderen auch bestätigt, inzwischen eine Brückentherapie. Man würde sie jetzt sogar wegen dieser Übersterblichkeit höher dosieren. Vielleicht können Sie das doch noch einmal zusammenführen. Ich glaube, dann ist das Thema Brückentherapie ganz ausgeräumt, und am Ende bleibt noch die Auswahl der zVT.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Scheid hat sich gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO):** Kurz zur Brückentherapie: Das ist ein wichtiger Punkt. Die Fachinformation bildet ein Wissen ab, das vor drei oder vier Jahren aktuell war. Wir haben inzwischen sehr viel Routine, weil wir seit Anfang 2023 Cilta-cel routiniert anwenden und dazu viel gelernt haben. Deshalb hat sich das Bild seit der Zeit gewandelt, als die Fachinfo erstellt worden ist. Deshalb würde ich die Fachinfo nicht mehr als Grundlage meiner Therapieentscheidung gelten lassen, sondern letztendlich unsere Erfahrung, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cilta-cel besser ist, wenn der Patient eine gut konturierte Myelom-Erkrankung hat. Deshalb fühle ich mein Handeln nicht im Widerspruch zur Fachinformation, sondern über die Fachinformation hinausgehend unter dem Bild der neuen Datenlage und der persönlichen Erfahrungen in den Zentren, die wir regelmäßig abgleichen. Das wäre zur Erklärung, warum wir sagen, wir wollen 100 Prozent Brückentherapie applizieren und sehen das als adäquate Reaktion auf die vorhandene Datenlage, vor allem zur Vermeidung der Übersterblichkeit und der logistischen Schwierigkeiten, die ich eben erläutert habe. Das ist in einem gewissen Gegensatz zur Fachinfo, die dieses Wissen noch nicht abbildet. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Zu der wichtigen Frage der ausgewählten Therapien: Isatuximab, Pomalidomid, Dexamethason ist erst nach zwei Vortherapien zugelassen. Somit wäre es für einen großen Anteil der Patientinnen und Patienten nicht möglich gewesen, das im Standardarm innerhalb der Zulassung zu bekommen, weil ab dem ersten Rezidiv eingeschlossen wurde. Außerdem würde man sagen, Isatuximab, PomDex ist im Vergleich zu DaraPomDex im Grunde von der Wirksamkeit her absolut vergleichbar.

Bei Elotuzumab, Pomalidomid, Dexamethason haben wir das gleiche Problem. Auch da ist die Zulassung nicht im ersten Rezidiv da und wird sicherlich in der Realität auch eher in den späteren Linien eingesetzt. Das wäre nicht aus der Standardversorgung ausgewiesen, das, was man jetzt in diesen frühen Rezidiven einsetzt.

Dann kommen wir wieder zu dem Punkt, der Carfilzomib-basierten Triplets. Die werden tatsächlich ab dem ersten Rezidiv eingesetzt. Nachteil hier wäre gewesen, wenn man die hineinnimmt, dass man die Einschlusskriterien hinsichtlich kardialer Komorbiditäten hätte wahrscheinlich enger ziehen müssen und dass die Patientinnen und Patienten in den Carfilzomib-basierten Triplett-Studien eher zu dem geringeren Prozentsatz Lenalidomid-refraktär waren. Dann hätten wir lange über die Subgruppe diskutieren können. Insofern bleibe ich dabei, die Standardtherapie ist im Standardarm wohl gewählt. Dass wir deutschen Zentren, die an CARTITUDE-4 teilgenommen haben, uns sofort zu der Studie committed haben, zeigt, glaube ich, dass wir uns sehr bewusst waren, wenn ein Patient in den

Standardarm randomisiert wird, ist er absolut angemessen in der deutschen Therapielandschaft behandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp und Frau Pitura, danach werde ich langsam zum Ende kommen. Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch zwei Fragen. Ich hoffe, das geht jetzt noch zeitlich.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Einmal anknüpfend an diese Diskussion zur zVT, ergänzend zu dem, was Herr Kranz gesagt und Frau Wenzel-Seifert gefragt hat: Der Punkt ist, in der zVT ist sehr viel mehr drin als diese beiden Kombinationen, die zur Auswahl standen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben – das richtet sich an die DGHO –, dass die zVT weitgehend dem derzeitigen Standard oder Stand in der Versorgung entspricht. Sie sind kurz auf die Stammzelltransplantation eingegangen, aber es ist in der zVT noch viel mehr– nicht nur diese gerade diskutierten Dreifachkombinationen, sondern auch Monotherapien, wie Daratumumab Mono, Cyclophosphamid Mono oder Melphalan Mono oder auch Zweifachkombinationen mit Bortezomib und Dexamethason oder Panobinostat. Dazu interessiert mich Ihre Einschätzung. Das ist für mich ein Widerspruch. Einerseits ist es der Stand der Versorgung, auf der anderen Seite ist die Frage: Ist das hier wirklich so? Das wäre die erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von der DGHO antworten? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das allgemein beantworten, Frau Holtkamp. Die Auflistung der zVT mit allem, was aufgrund der Fachinformation möglich ist, entspricht nicht automatisch dem, was wir tun. Das klingt jetzt aufsässig, aber so ist die Realität. Es kann einzelne Patienten geben, die Daratumumab Mono bekommen, aber das ist nicht der Standard, den wir empfehlen, mit dem Anspruch, den wir haben, im Rahmen dessen, was wir hier mit CAR-T-Zellen diskutieren. Das heißt, der Punkt ist von unserer Seite aus, dass wir uns schon auf die von mir zitierten Konsensusprozesse berufen. Das heißt, Patienten, die für diese Therapie geei... (akustisch unverständlich) im Therapieanspruch zumindest Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und optimal auch Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, würden durch die von Ihnen jetzt zitierten Präparate wie Daratumumab Mono oder Dexamethason Mono nicht erreicht werden. Deshalb die Einschränkung. Ich hoffe, dass ich die Frage ausreichend beantwortet habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Goldschmidt, Sie haben sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Ton, Herr Goldschmidt. Probieren Sie es noch einmal. – Nein, es kommt ganz komisches Gequieke hier an. Sie sind nicht zu verstehen. Es funktioniert nicht, Herr Goldschmidt. – Ich frage jetzt Frau Holtkamp: War die Frage damit beantwortet, was Herr Wörmann gesagt hat?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben noch weitere Fragen.

**Frau Dr. Holtkamp:** Lässt sich irgendwie ansatzweise oder versuchsweise ein Anteil bestimmen, wie viele Patienten diese beiden Kombinationen DPd und PVD bekommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Goldschmidt, wir hören Sie immer noch nur ganz verzerrt. Vielleicht können Sie etwas im Chat schreiben, wenn Sie dazu etwas sagen möchten. Das wäre eine Idee zu dem Anteil. Wir warten eine Sekunde. – Herr Wörmann, Sie haben sich zur Überbrückung gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die anderen dürfen widersprechen. Ich glaube, der kritische Punkt ist hier, Frau Holtkamp, wir können nicht die Zahlen von 2025 nehmen, weil wir heute schon CAR-T-Zellen einsetzen. Wir setzen schon die bispezifischen Antikörper ein. Wir differenzieren sehr genau, was die Patienten an Vortherapie gehabt haben, wie wir es im Algorithmus aufgeführt haben. Das heißt, die Frage müsste sein: Was war 2020 oder zu dem Zeitpunkt die Zahl der Patienten, die mit Pomalidomid behandelt wurden? Wir haben auch hier mit Ihnen im Gemeinsamen Bundesausschuss diskutiert, dass das zum damaligen Zeitpunkt bei den rezidiert refraktären Patienten eine deutliche Verbesserung der Therapie war. Genauer, glaube ich, können wir das heute nicht mehr machen, weil wir ein Stück weiter sind. Deshalb kommt die Diskrepanz zwischen dem, was damals in der Therapie als Vergleichsarm akzeptiert war, und dem, was wir heute als G-BA in den Vergleichstopf hineingeben müssen. Das ist beim Myelom nicht mehr dasselbe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Weisel schreibt im Chat, sie stimmt dem Bridging Statement voll zu. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank. – Meine zweite Frage geht in den Bereich Nebenwirkungen. Das wollte ich noch ansprechen. Herr Einsele, Sie sagten, dass es bei den CAR-T-Zellen einen deutlichen Lerneffekt gab. Gelernt hat man aber auch, dass wohl offenbar die Hypogammaglobulinämie ein doch größeres Problem in der Langzeit ist. Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren und auch zu den Sekundärmalignomen, insbesondere den T-Zell-Lymphomen, die eventuell auftreten können. Gibt es irgendwelche Besonderheiten im Zusammenhang mit dem hier vorliegenden Produkt zu erwähnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Einsele, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Vielen Dank für die Frage. Bezüglich der Bridging-Therapie sind wir wesentlich besser geworden. Die deutlich erfolgreichere Bridging-Therapie hat dazu geführt, dass die unmittelbaren Nebenwirkungen, also Cytokine-release syndrome, Neurotoxizität wesentlich seltener geworden sind. Ich kann nur sagen, als wir angefangen haben, CAR-T-Zellen zu geben, war fast jeder Patient auf der Intensivstation. Wir machen im Augenblick fast 100 CAR-T-Zelltherapien pro Jahr. Letztes Jahr hatten wir keinen einzigen Patienten mehr auf der Intensivstation. Das ist deutlich besser geworden. Wir haben wirklich gelernt, mit den CAR-T-Zellen umzugehen.

Ein ganz wichtiger Punkt ist sicher die Brückentherapie, die angesprochen worden ist. Wenn man Patienten in einer guten Remission in die CAR-T-Zelltherapie führt, sind die unmittelbaren Nebenwirkungen deutlich geringer geworden. Viele Patienten fühlen sich geradezu gelangweilt, wenn man sie auf Station hat. Nicht umsonst hat Herr Scheid angesprochen, dass man CAR-T-Zellen zum Teil schon ambulant einsetzen kann, was dafür spricht, wie gering die unmittelbaren Nebenwirkungen sind.

Sie haben die Langzeitnebenwirkungen angesprochen. Das eine ist: Durch die Depletion von normalen B- und vor allem Plasmazellen kommt es zu einem Mangel an Immunglobulin. Das bedeutet eine gewisse Infektanfälligkeit. Man muss die Patienten daher für eine gewisse Zeit – die internationalen Empfehlungen sind für etwa sechs Monate – monatlich mit Immunglobulin-Präparaten versorgen. Damit kann man die Infektionsrate deutlich geringer halten.

Sie haben auch die Fälle an sogenannten T-Zell-Lymphomen angesprochen. Die entstehen dadurch, dass das CAR-T-Zellprodukt in das Genom der T-Zellen integriert wird. Dadurch entsteht zum Teil ein gewisser Wachstumsvorteil für diese T-Zellen, die dann auch maligne

transformieren können. Aber wenn man sich die Gesamtsituation anschaut, sind insgesamt weltweit im Augenblick etwa 40.000 Patienten mit CAR-T-Zellen behandelt worden. Wir haben 22 Fälle von T-Zell-Lymphomen, die möglicherweise – das ist nicht ganz klar – durch die Integration der CAR-Nukleinsäure in das Genom der T-Zellen ausgelöst worden sind. Da ist es ein sehr geringes Risiko. Von daher würde ich sagen, das muss sicher beobachtet werden. Dieses Risiko wird grundsätzlich mit den Patienten besprochen. Das ist aber – ich glaube, 22 von 40.000, und nicht alle von denen sind tatsächlich durch die CAR-Integration ausgelöst – ein doch sehr übersichtliches Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Einsele. – Herr Professor Knop.

**Herr Prof. Dr. Knop (DSMM):** Dem würde ich zustimmen. Es gibt eine neue Publikation, in der man bei 180 Patientinnen und Patienten molekular nachgeschaut hat, ob das passiert ist und man die T-Zellen von der entsprechenden Vektorintegration freisprechen konnte. Die Rate dieser Arbeit wird auf 2,3 Prozent geschätzt. Wenn man Langzeitkomplikationen von viel konventionelleren Therapien anschaut, ist es, glaube ich, eine hervorragende Dokumentation der großen Sicherheit für die behandelten Patientinnen und Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich weise darauf hin: Wir haben jetzt im Chat die Einschätzung von Herrn Goldschmidt, der vom Ton her nicht zu verstehen war. Er schreibt: Es ist eine Reihe von Vergleichstherapien, die fast nicht mehr genutzt werden. Das hatten wir gesagt unter Berücksichtigung der besprochenen Patientenkohorte, Zustimmung zur Bridging-Therapie, also zu dem, was von Herrn Wörmann und Frau Weisel zu dem gesagt worden ist, was heute der Versorgungsstandard ist. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, eine Nachfrage. Das war allgemein bezogen auf die CAR-T-Zellen, dass es anscheinend ein nicht sehr großes Problem mit den T-Zell-Lymphomen ist. Gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen Produkten, konkret hier auch zu Cilta-cel? Oder kann man das so nicht bestimmen?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich beantworte das aus einer anderen Gruppe. Wir machen gerade eine eigene Leitlinie zu Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen, weil das Management so kritisch ist, gerade wenn es immer mehr in die Versorgung hineingeht, dass es absolute Regeln dafür geben muss. Dafür sind die Münchner, vor allem die Arbeitsgruppe von Frau Subklewe verantwortlich. Wir haben intensiv diskutiert, was gerade auch von Herrn Knop und den anderen beschrieben wurde, nämlich welche molekularen Daten es gibt. Die Antwort auf Ihre Frage wäre: Es könnte sein. Wir haben zu wenig Zahlen von sekundären Lymphomen, um sagen zu können, ob es einen Unterschied zwischen verschiedenen Produkten gibt. Deshalb, glaube ich, sagen wir im Moment, es muss eine lebenslange Überwachung geben. Aber wir wissen das nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Hilgert vom pU, danach Herr Einsele. Wir müssen langsam etwas Gas geben. Ich will nicht drängen. Frau Hilgert.

**Frau Dr. Hilgard (Johnson & Johnson):** Ich wollte noch einmal auf Sie Bezug nehmen. Sie haben explizit für Cilta-cel nachgefragt. In der CARTITUDE-4-Studie wurde bei zwei Patienten ein CAR-positives T-Zell-Lymphom diagnostiziert. Beide Patienten hatten in der Vortherapie sowohl Lenalidomid als auch Melphalan und Cyclophosphamid, die ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von sekundärprimären Malignomen assoziiert sind. Grundsätzlich werden alle Patienten, und darauf hat Herr Professor Wörmann hingewiesen, mit dem Verdacht auf ein T-Zell-Lymphom ausführlich untersucht und zusätzlich alle Patienten nach einer CAR-T-Zelltherapie 15 Jahre nachbeobachtet. Ich glaube, das muss man hier auch tun, um diesem Risiko und der Untersuchung weiter gerecht zu werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Noch einmal zu der Frage, welche CAR-T-Zell-Produkte mit T-Zell-Lymphom assoziiert sind: Das sind praktisch alle, es ist für alle entsprechend beschrieben worden. Aber noch einmal: Es sind 22 Fälle bei etwa 40.000 behandelten Patienten. Ich denke, das ist wirklich übersichtlich.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Pitura, Stellenwert Stammzelltransplantation, und Frau Wenzel-Seifert mit der letzten Frage. Danach nehme ich keine Fragen mehr an.

**Frau Pitura:** Sie haben das zu Beginn angesprochen. Ich wollte nachfragen, wie Sie den Stellenwert der Stammzelltransplantation bei diesen Patienten sehen – mindestens eine Vortherapie erhalten, Immunmodulator, PI-vorbehandelt und Len-refraktär. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte antworten? – Herr Wörmann und Frau Weisel.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben bei der allogenen Stammzelltransplantation im letzten Jahr entschieden, dass wir das, nachdem Sie die Erprobungsrichtlinie gestoppt haben, nicht mehr in diese Phase der Therapie hineinbringen. Das schließt nicht aus, dass einzelne Patienten damit behandelt werden, aber das sind Einzelfallentscheidungen. Das war die Entscheidung für die allogene Stammzelltransplantation. Das haben wir in relativ enger Kommunikation mit Ihnen umgesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, wobei ich darauf hinweise, das war der Unterschuss Methodenbewertung, der die Studie – –

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** G-BA ist G-BA für uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich nehme nur den Unterschuss Arzneimittel in Schutz. Ich habe den Brief geschrieben, weil ich auch in der Methodenbewertung bin. – Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Kurz zur autologen Stammzelltransplantation: Ich weiß nicht, ob Sie die auch meinten. – Ja, genau, das schreiben Sie gerade im Chat. – Wir haben dazu in der derzeitigen Zeit der Triplett-Therapien beim Myelom keine Evidenz über den Vorteil einer erneuten autologen Blutsstammzelltransplantation im Rezidiv. Deshalb könnte es hier nur eine Einzelfallentscheidung sein. Auch die internationalen Leitlinien haben hier keine klare Empfehlung mehr vorgesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Frage beantwortet, Frau Pitura?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank. Meine Frage bezog sich sowohl auf die allogene als auch auf die autologe SZT. Aber Sie haben dazu ausgeführt. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Zur Rückversicherung: ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man versteht Sie nicht, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Dann muss ich in die Richtung sprechen. – Noch einmal zur Rückversicherung zu dem Therapieschema: Wir haben darüber gesprochen, dass Monotherapien und Zweifachtherapien in der Studie nicht mehr berücksichtigt wurden, ... (akustisch unverständlich) sind aber in unserer zVT. Die sind natürlich deshalb darin, weil die CAR-T-Zellen laut Zulassung erst ab dem ersten Rezidiv eingesetzt werden dürfen, aber letztendlich auch später. Wenn man sich hier den Algorithmus in der Leitlinie anschaut, sieht es aber so aus, als würden Sie es eher bei früheren Rezidiven sehen, also beim ersten Rezidiv, aber dann später nicht mehr. Vielleicht können Sie das noch einmal kommentieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Professor Knop.

**Herr Prof. Dr. Knop (DSMM):** Das ist eine sehr gute und berechtigte Frage. Jede Studie produziert die Daten der Patientinnen und Patienten, die man hineingesteckt hat. Es war von vornherein klar, dass das ECOG-0- und -1-Probandinnen und -Probanden sein würden. Da manifestiert sich, dass das medizinisch fitte Menschen sind, denen man glaubte. Der Wissenszuwachs und das bessere Handling sind mehrfach zur Sprache gekommen, dass das Menschen waren, bei denen man damals dachte, man könne sie dem Risiko mit Zytokin-Release usw. sehr gut aussetzen. Dementsprechend sind das sicherlich Ergebnisse, die so entstanden sind, weil man geglaubt hat, dass das Menschen sind, bei denen man diesen Hebel gut brauchen und gut einsetzen kann. Entsprechend sind die Einfachtherapien usw. häufig Menschen vorbehalten, die biologisch komorbide sind, die älter sind und bei denen man sagt, es ist einfach das Risiko, dass bei so einer intensiven Therapie prozedural etwas passiert, ausgeschlossen worden. Das manifestiert sich auch bei den schon zitierten autologen und allogenen Stammzelltransplantationen, bei denen man in verschiedenen Settings, Alterslimits etc. pp. diskutiert hat.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Speziell die Daten zu CARTITUDE-4 motivieren eigentlich zum frühen Einsatz. Wenn sich das so bestätigt, wie es im Moment ist, und es sieht inzwischen mit den Daten stabil aus, dann haben wir eine Gruppe von Patienten, die zu dem Zeitpunkt, zu dem sie so qualifiziert für diese Studie, für diese Therapie war, eine Gruppe, die langfristig nicht zu rezidivieren scheint und keine weitere Therapie braucht. Dann macht es wenig Sinn, diese Patienten mit anderen Therapien weiter einzuschränken, auch im Allgemeinbefinden und zu warten, bis sie mit solchen aggressiven Therapien, auch durch fortgeschrittene Krankheit nicht mehr behandelbar sind, sondern gerade die jetzigen Daten motivieren uns eher dazu, den Algorithmus, den wir entworfen hatten, zu unterstreichen. Wenn, dann frühzeitig in gutem Allgemeinzustand und mit der Chance, sie wirklich langfristig therapiefrei zu halten. Klugerweise hat heute keiner das Wort „Heilung“ in den Mund genommen, wir wissen aber, dass ein Teil dieser Patienten auch über lange Zeit MRD-frei ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Ja, absolute Zustimmung. Aber wir müssen berücksichtigen, dass manche Patientinnen und Patienten durchaus zu uns in höhergradigen Rezidiven kommen, die diese Entwicklung nicht so früh mitnehmen durften, weil es sie noch gar nicht gab. Man möchte nie einem Patienten sagen, er darf das nicht bekommen, weil er schon früher am Myelom erkrankt ist oder einen anderen Weg hatte. Solche hocheffektiven Therapien müssen, wenn die Evidenz da ist, und die ist auch in späteren Rezidiven da, auch noch Patientinnen und Patienten in späteren Rezidiven zur Verfügung stehen. Auch möchte ich natürlich uneingeschränkt das von Herrn Wörmann Gesagte unterstützen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Einsele, bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Es ist so, dass aus verschiedenen Gründen der Einsatz von CAR-T-Zellen eher in die früheren Linien gehen sollte, um langfristige Krankheitskontrolle zu erreichen. Aber es gibt ein aktuelles Follow-up der CARTITUDE-1-Studie. Das sind Patienten, die im Durchschnitt sechs Linien Vortherapie erhalten haben. Die aktuellen Analysen zeigen, dass 35 Prozent der Patienten, die dieses CAR-T-Zellprodukt nach sechs Linien Vortherapie bekommen haben, nach fünf Jahren noch krankheitsfrei sind. Das heißt, auch diese Patienten können langfristig von einer Behandlung mit CAR-T-Zellen profitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich will für das Protokoll erklären: Herr Goldschmidt hat noch ergänzt: Zur autologen Stammzelltransplantation schreibt er Zustimmung, Auto-TPX nicht mehr im Rezidiv. Die ReLapse-Studie ist im Druck, ABSTRACT auf dem ASH 2023 als Vortrag präsentiert. Das bezog sich auf die Frage von Frau Pitura. – Jetzt

habe ich keine Fragen mehr und gebe Ihnen die Möglichkeit, ich vermute, Sie machen das wieder, Herr Sindern, die letzte anderthalb Stunden zusammenzufassen. – Wenn Sie das in neun Minuten schaffen könnten, dann können wir unter Auslassung der Mittagspause sofort mit der nächsten Anhörung fortfahren.

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Ich glaube, das bekomme ich hin. – Vielen Dank. Ich glaube, das Hauptthema heute war die Frage der zVT. Das hat zwei Aspekte: Aufgrund der Prüfarztentscheidung und der Prüfarztverantwortung, glaube ich, kann man sagen, dass sichergestellt ist, dass die Patienten in der Studie mit DPd und PVd nicht nur adäquat, sondern auch leitlinienkonform versorgt worden sind. Die Prüfarztentscheidung schließt auch die Berücksichtigung von Komorbiditäten und Vortherapien ein.

Der zweite Aspekt bei der zVT-Frage ist, inwieweit durch DPd und PVd die Versorgungsrealität und die Realität in den Leitlinien abgebildet werden. Wenn man sich die Leitlinie anschaut, wo man dort bei den Lenalidomid-refraktären und den PI-vorbehandelten Patienten vorbeikommt, dann sind DPd und PVd beides Regime der ersten Wahl. Daher kann man sagen, dass mit den beiden Komparatoren nahezu das gesamte Anwendungsgebiet abgedeckt werden kann.

Ein zweites wichtiges Thema heute waren die PROs und die Auswertung dazu. In beiden Studienarmen haben wir über den gesamten Beobachtungszeitraum die gleiche Anzahl an Erhebungen. Aus unserer Sicht besteht keine Benachteiligung im Kontrollarm. Die PRO-Erhebungszeitpunkte in der CARTITUDE-4 bilden alle relevanten Therapieabschnitte im Cilta-cel-Arm ab. Wir haben Erhebungen jeweils unmittelbar vor Apherese, Bridging und Konditionierung, und kurz darauf erfolgt die Cilta-cel-Infusion.

Die Unterschiede, die durch die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte bezogen auf den Studientag kommen, haben wir mit der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Ich sage einmal nicht geheilt, aber berücksichtigt. Wenn man die Sensitivitätsanalyse mit der Auswertung im Dossier vergleicht, kommt man zu denselben Ergebnissen. Deshalb sagen wir, dass die Auswertungen so, wie sie im Dossier vorgelegt worden sind, geeignet sind, um einen Zusatznutzen in den PRO ableiten zu können.

Der Zusatznutzen von Cilta-cel im Anwendungsgebiet ist aus unserer Sicht beträchtlich, und ich glaube, das ist auch in der Anhörung in allen drei Nutzenkategorien deutlich geworden. Die Studie zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,55. Erstmals wurde gegen Dreifachkombination und erstmals gegen Lenalidomid-refraktäre Patienten ein Überlebensvorteil gezeigt. In den PROs wird die erstmalige bestätigte Verschlechterung in den meisten Symptomskalen und nahezu allen Funktionsskalen signifikant verzögert. Daher besteht insgesamt aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Zusammenfassung. Wir werden das selbstverständlich reflektieren, was hier besprochen worden ist. Zu verabschieden brauche ich mich nur von wenigen, nämlich von Ihren drei Kollegen und Kolleginnen, Herr Sindern, Sie tauschen Ihre Truppe aus. Sie bleiben da. Von den Experten haben wir, glaube ich, alle in der nächsten Anhörung. Ich bedanke mich herzlich und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 12:56 Uhr