

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (D-779)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Mai 2022

von 11:59 Uhr bis 12:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Glogger

Frau Hliscs

Frau Böhm

Frau Rieder

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid

Angemeldete Teilnehmende für die **German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stemline Therapeutics Switzerland GmbH:**

Frau Dr. Kausche

Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Ullraum

Frau Dr. Pfitzer

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

Herr Dr. Klee

Herr Strangl

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

Frau Dr. Riplinger

Herr Scherrer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Orel

Frau Kerßenboom

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ClaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Iwamoto

Frau Weinmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides AB:**

Herr Dr. Singer

Frau Sager

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Herr Bartsch

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

Frau Dr. Templin

Frau Dr. Docter

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag, § 35a, Markteinführung Idecabtagen Vicleucel zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten mit mindestens drei vorausgegangenen Therapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Wir haben hier eine Orphan-Zulassung, die zudem noch eine bedingte Zulassung ist. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des G-BA vom 1. April dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, MSD Sharp & Dohme, Oncoceptides, Roche Pharma, Stemline Therapeutics, Novartis Pharma, Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline, Amgen, AbbVie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Es sind sehr viele bei dieser Anhörung zugeschaltet. Für BMS müssten zugeschaltet sein Frau Glogger, Frau Hliscs, Frau Böhm und Frau Rieder, für die DGHO Herr Professor Scheid – er fehlt noch –, für die GMMG Frau Professor Weisel, für Stemline Frau Dr. Kausche – sie fehlt – und Frau Herrmann, für MSD Frau Ullraum und Frau Dr. Pfitzer, für AbbVie Herr Klee und Herr Strangl, für Roche Frau Riplinger und Herr Scherrer, für Janssen Herr Orel und Frau Kerßenboom, für Glaxo Frau Iwamoto und Frau Weinmann, für Oncoceptides Herr Singer und Frau Sager, für Amgen Frau Dr. Ertel und Herr Bartsch, für Novartis Frau Templin und Frau Docter und für den vfa Herr Rasch. – Jetzt schaue ich noch einmal: Herr Professor Scheid ist auch da? – Ja, ich sehe Sie. Dann sind wir eigentlich komplett. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich BMS die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für BMS? – Frau Glogger, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Glogger (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit für einleitende Worte. Zunächst stelle ich Ihnen wie gewohnt gern das Team vor, das heute mit mir einerseits zusammen im Raum sitzt und andererseits virtuell zugeschaltet ist und ihre Fragen beantwortet. Mit mir im Raum sitzt Frau Böhm, sie wird Fragen zur Statistik und Methodik beantworten. Frau Rieder, virtuell zugeschaltet, ist für Fragestellungen rund ums Dossier und zur Versorgung verantwortlich. Frau Dr. Hliscs steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung. Mein Name ist Mona Glogger, ich leite den Bereich Market Access Hämatologie bei Bristol-Myers Squibb.

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung von Ide-Cel handelt es sich um die erste zugelassene CAR-T-Zell-Therapie im Indikationsgebiet multiples Myelom. Als Einmaltherapie kann Ide-Cel erstmalig zu einer therapiefreien Zeit für ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv führen, das bisher nur mit konventionellen Dauertherapien behandelt wurde.

Um welches Patientenkollektiv geht es für Ide-Cel im Konkreten? Es handelt sich um stark vorbehandelte Patienten, die bereits mit allen Wirkstoffklassen der modernen Myelomtherapie behandelt wurden und erneut refraktär sind. In dieser Therapiesituation haben die Patienten eine äußerst ungünstige Prognose: eine mediane Lebenserwartung von circa 12 bis 15 Monaten im Rahmen der Behandlung von konventionellen Therapien. In dieser schwierigen Therapiesituation konnte Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen eine deutliche Reduktion des Sterberisikos von 55 bis 82 Prozent in den Hauptanalysen der im Dossier dargelegten indirekten Vergleiche aufzeigen. Dabei lag das mediane Gesamtüberleben in

den Ide-Cel-Kohorten zwischen 23 und 35 Monaten und damit um 9 bis 21 Monate über dem der Vergleichskohorten.

Dies ist im Kontext hoher Ansprechraten, guter Lebensqualität und einem bekannten sowie handhabbaren Sicherheitsprofil ohne neu auftretende hämatologische oder CAR-T-spezifische Nebenwirkungen zu betrachten. Damit führt Ide-Cel zu einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens für diese Patienten.

Gerne möchte ich auf die für uns wichtigsten Punkte in der Nutzenbewertung fokussieren, zum einen die Prognose der Patienten in den Ide-Cel-Studien KarMMA und CRB-401 gegenüber den Patienten aus den Real World-Studien mit erheblichen, bisher nicht erreichten Vorteilen im Gesamtüberleben von Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapien und zum Zweiten die Berücksichtigung der CRB-401-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens.

Der G-BA kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse in den Ide-Cel-Studien KarMMA und CRB-401 aufgrund einer sehr selektierten, jungen Patientenpopulation und damit die Validität des indirekten Vergleiches als unklar zu bewerten sei. Obgleich die Patienten der beiden Ide-Cel-Studien für die Patientenpopulation des refraktären und rezidierten multiplen Myeloms im Schnitt circa 11 bis 13 Jahre jünger als in den Real-World-Evidence-Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 waren, so handelt es sich bei beiden Ide-Cel-Studienpopulationen zugleich um stark vorbehandelte Patienten mit einem teils aggressiven Verlauf der Erkrankung. Unter anderem wiesen die Ide-Cel-Patienten eine hohe Tumorlast auf und zeigten zu einem hohen Anteil Knochenläsionen, extramedulläre Plasmozytome, eine Hochrisikogenetik sowie Refraktaritäten gegenüber konventionellen Therapien zu Baseline. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Ide-Cel-Patienten in den beiden Studien eine schlechte Prognose hatten.

Zusätzlich wurden mögliche Unterschiede wie beispielsweise Alter durch Adjustierung berücksichtigt, um Imbalancen zwischen den Kohorten auszugleichen. Das Ausmaß von Unterschieden in der Verteilung nicht berücksichtigter Confounder müsste in einem nicht realistischen Bereich liegen, um die gezeigten Behandlungsunterschiede wesentlich zu beeinflussen; denn die drei im Nutzendossier durchgeführten indirekten Vergleiche der beiden Ide-Cel-Studien gegenüber Real-World-Daten weisen über die verschiedenen etablierten und anerkannten Analysen hinweg konsistente Effekte auf: eine Reduktion des Sterberisikos um 55 bis 82 Prozent. Damit zeigen diese Analysen allesamt einen erheblichen und klinisch relevanten Überlebensvorteil für Ide-Cel auf. Insgesamt weisen Patienten in den Ide-Cel-Studien deutliche Merkmale einer aggressiven Erkrankung auf und unterliegen daher per se keiner besseren Prognose – trotz des jüngeren Alters. Somit kann nicht von einer selektierten Patientenpopulation hinsichtlich einer guten Prognose gesprochen werden.

Zum zweiten Punkt, der Berücksichtigung der CRB-401-Studie: Im Rahmen der Stellungnahme wurden zusätzliche Analysen zum Gesamtüberleben nachgereicht, die zusätzlich die Nachbeobachtungszeit aus der Langzeit-Follow-up-Studie der CRB-401 berücksichtigen, die mit 17,7 Monaten deutlich länger ist als die ursprünglich im Dossier dargestellten 11,5 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer von diesen 17,7 Monaten ist vergleichbar zum Median der Nachbeobachtungsdauer der Studie KarMMA mit 19,9 Monaten. Es ist somit auch für die Studie CRB-401 von reifen und zuverlässigen Ergebnisdaten zum Gesamtüberleben auszugehen.

Abschließend lässt sich aus unserer Perspektive anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche durch die erhebliche, bisher nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos von 55 bis 82 Prozent, die hohen Ansprechraten, der guten Lebensqualität sowie einem bekannten und handhabbaren Sicherheitsprofil in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen für schwer vorbehandelte Patienten mit multiplem Myelom für Ide-Cel ableiten. Ide-Cel zeigt damit erstmalig für die Patienten, die bisher nur eine Lebenserwartung von 12 bis 15 Monaten hatten, eine

Verlängerung um 9 bis 21 Monate und ermöglicht ihnen gleichzeitig eine therapiefreie Zeit nach mehrfach schwerer Vorbehandlung.

Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, unsere Sichtweise darzulegen und auf den Stellenwert von Ide-Cel einzugehen. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Glogger, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Weisel und Herrn Scheid. Der pU hat im Rahmen der vorgelegten indirekten Vergleiche spezifische Confounder nicht berücksichtigt. Frau Glogger ist eben darauf eingegangen. Es gibt auch Unterschiede im Alter. Bei den Confoundern waren es solche, für die mehr als 30 Prozent fehlende Werte vorlagen, die am Ende nicht einbezogen wurden. Hierzu zählen unter anderem – und das ist aus meiner Sicht relevant – das Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms oder fokaler Läsionen oder Knochenläsionen, dann die Kreatinin-Clearance, der ISS-Status und der ECOG-Performance-Status. Deshalb würde mich sehr interessieren, wie Sie die Relevanz dieser Faktoren, die, wenn mehr als 30 Prozent fehlende Werte vorlagen, nicht berücksichtigt wurden, in der vorliegenden Therapielinie einschätzen, damit man die Relevanz dieser teilweise fehlenden Werte beurteilen kann. Wer kann dazu etwas sagen? Herr Scheid oder Frau Weisel? – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das sind aus der klinischen Sicht sehr wichtige Kriterien. Das vielleicht markanteste dieser Kriterien ist die extramedulläre Manifestation, die in der KarMMA-Studie bei 39 Prozent der Patienten vorlag, die im klinischen Alltag bei refraktären Patienten immer mit einer sehr ungünstigen Prognose der Patienten verbunden ist. Sie war in dieser Situation klinisch noch relevanter als die Hochrisikozytogenetik, die hier auch bei vielen Patienten dazu kam. Dass die Kreatinin-Clearance in den Studien mit 45 ml/min als Einschlusskriterium gewählt wurde, ist vor allem der Lymphodepletion mit diesem Fludarabin-Cyclophosphamid-Regime zu schulden. Wir sehen im Grunde, dass Gott sei Dank durch die neuen Therapien weniger Patienten im Myelom hochgradiger niereninsuffizient werden und dieses Kriterium nicht mehr ganz die Relevanz hat, als wir das noch vor einigen Jahren sicherlich hier besprochen haben. – Das wäre aus rein klinisch-praktischer Sicht die Graduierung dieser Faktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ja, vielleicht eine Ergänzung dazu: Die Frage muss sich stellen: Ist die Datenlage bei den CAR-T so zu deuten, dass dort ein besonders niedriger Anteil von Hochrisikopatienten zu sehen ist? Die Frage würde ich klar verneinen, im Gegenteil: Wir sehen eher eine Anreicherung, eine unerwartete Häufung von diesen besonders refraktären Patienten in diesen Studien, und deshalb erwarte ich dadurch keinen systematischen Fehler, dass man das bei der formalen Adjustierung nicht berücksichtigen kann, wenn bei der klinischen Betrachtung dieser Daten auffällig ist, dass besonders viele von diesen besonders herausfordernden Patienten eingeschlossen worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke, der FB Med? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe folgende Frage: Mich beschäftigt ein wenig, warum sich hier im Unterschied zu CAR-T-Zellen bei anderen Entitäten kein Plateau ausbildet oder auszubilden scheint. Liegt das an dem Produkt oder an der Art der Anwendung oder daran, dass man die Krankheit in diesen fortgeschrittenen Linien möglicherweise nicht mehr grundsätzlich beeinflussen kann oder auch vielleicht an einer Mischung von all dem? Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? Frau Weisel oder Herr Scheid oder der pU? – Frau Weisel, Sie möchten nicht, aber Sie sagen jetzt etwas, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Doch, ich möchte etwas dazu sagen, war nur nicht sicher, ob wir Sachverständigen gefordert waren. Aber gerne aus unserer Sicht: Das ist eine sehr komplexe Frage, über die viel diskutiert wurde. Ich glaube tatsächlich, Frau Holtkamp, dass es eine Mischung aus vielerlei Gründen ist. Ein ganz wichtiger Punkt ist sicherlich das, was wir vorhin angesprochen haben, dass die Patienten sehr ungünstige Prognosekonstellationen hatten, eine sehr weit fortgeschrittene Erkrankung, und nicht alle Patienten in der Studie die optimale Dosis schon bekommen haben. Man sieht, dass bei den Patienten, die die jetzt zugelassene Dosierung bekommen haben, das Outcome besser war. Grundsätzlich glaube ich, sehen Sie das Potenzial der CAR-T-Zell-Therapie tatsächlich im Einzelfall, auch wenn man das sonst nicht gern heranzieht.

Ich hatte das Glück, zwei Patienten in der KarMMa-Studie – es gab sechs deutsche Patienten – begleiten zu dürfen. Einer der beiden Patienten, der vor dreieinhalb Jahren in der Studie infundiert wurde, ist nach wie vor in kompletter Remission. Er hatte es in der elften Therapielinie bekommen. Das ist eine Situation, die man mit keiner anderen Therapie erreicht hat und die zwar hier im Einzelfall, aber grundsätzlich dieses Potenzial aufzeigt und auch zeigt, wenn wir zukünftig lernen, aus rein medizinischer Sicht die Behandlung in einen noch optimierteren Kontext zu bringen, was wir dann vielleicht bewirken können. Das ist für mich als Arzt eine ganz wesentliche Aussage aus dieser Studie. Aber Sie haben recht: Wir müssen in eine Situation kommen, die Behandlungen vielleicht zukünftig einzusetzen, wo wir dann auch dieses Plateau sehen.

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

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Das sehe ich genauso und vielleicht noch als Ergänzung: Wir müssen uns vorstellen, wie viele Runden an Therapie die Patienten bekommen haben und wie viele Gelegenheiten das Myelom hatte, resistente Subklone auszubilden. Wir kennen aus der Untersuchung von Herrn Rasch und Herrn Weinhold, dass man bei einem Patienten an mehreren Punkten punktiert und ganz unterschiedliche Ausstattungen der Myelomzellen findet. Also kann man sich vorstellen, dass der Patient nach sechs, sieben Therapierunden sehr viele verschiedene Subklone hat, die vielleicht auch verschiedenartig auf die CAR-T-Zell-Therapie ansprechen. Deshalb wäre sicherlich eines der Ziele, das wir verfolgen, diese CAR-T-Zell-Therapie frühzeitig einzusetzen. Beim Lymphom sehen wir, dass in der zweiten Linie schon sehr gute Ergebnisse eingefahren werden, wenn die Patienten also nur eine Runde Therapie vorweg hatten. Natürlich kann man sich mit Begeisterung vorstellen, dass so etwas auch möglich sein könnte – mit aller Vorsicht, die Studien dazu laufen noch –, dass beim Myelom vielleicht zu einem früheren Zeitpunkt eine bessere Abdeckung der Subklone mit CAR-T-Zellen möglich ist.

Das Zweite ist: Wir haben eben gehört, wir reden hier von Beobachtungszeiten von unter zwei Jahren im Median. Vielleicht sehen wir in drei, vier Jahren, dass sich nach zwei Jahren erst die Spreu vom Weizen trennt und wir dann erst die Patienten erkennen können, die längerfristig in Remission bleiben. Es ist, glaube ich, noch viel zu früh, das abschließend zu beurteilen, weil wir nicht wissen, wie sich die Kinetik der Rezidive verteilt und die Datenlage noch zu unreif ist.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, Sie haben sich gemeldet und dann kam „ziehe zurück“. Hat sich Ihre Wortmeldung erledigt?

Herr Dr. Eyding: Sie hat sich erledigt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Ludwig und Herrn Jantschak. – Frau Ludwig, GKV-SV, dann Herr Jantschak, KBV, und dann Frau Teupen.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die EMA hat eine Studie, die KarMMa3-Studie, eine Phase-III-Studie, beauftragt. Da hätte ich eine Frage zu dem Patientenkollektiv. Ich habe mich über diese Studie schon etwas schlau gemacht. Ist das auch wieder ein relativ junges Patientenkollektiv wie hier in der vorliegenden oder in den vorliegenden Studien und auch – aus unserer Sicht – schon ziemlich stark selektioniert, oder deckt die KarMMa3-Studie ein breiteres Patientenkollektiv ab? Werden die in der KarMMa3-Studie auch alle mit einer zulassungskonformen Dosierung, behandelt? Hier hatten wir einige Patienten, die ausgeschlossen wurden. Dann war noch die Frage zu der Beobachtungszeit in der KarMMa3-Studie, wie lange die Daten her waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Wer macht das für den pU? – Moment, ich muss einmal schauen. Frau Rieder.

Frau Rieder (BMS): Vielen Dank. – Bei der KarMMa3-Studie ist es so, dass das tatsächlich eine Zulassungsaufgabe der Europäischen Arzneimittel-Agentur ist, weil wir hier eine überschneidende Patientenkollektiv zur aktuell vorliegenden Zulassung haben, über die wir heute sprechen. Es ist ein etwas breiteres Patientenkollektiv in dem Sinne, dass hier Patienten bereits nach mindestens zwei Vortherapien bis zu mindestens vier Vortherapien eingeschlossen werden, dementsprechend auch die Überschneidung in der Patientenkollektiv. Zu den tatsächlichen Patientencharakteristika der Patienten in den Studien kann ich aktuell noch keine Auskunft geben. Die Studien laufen, und es liegen uns noch keine Daten vor. Wir erwarten die Daten im Januar 2024. So ist es im Moment mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur vereinbart, es dort einzureichen. Die vorgesehene Dosierung, um diesen Punkt noch zu adressieren, ist die gleiche wie sie schon in der Studie KarMMa war, von 150 bis 450×10^6 CAR-positive T-Zellen. So ist sie auch in dieser Studie umzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rieder. – Frau Ludwig, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, gut, die Daten liegen noch nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Weitere Fragen, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte nachher noch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Ludwig: Soll ich die jetzt stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, würde ich sagen, machen Sie, dann machen wir weiter mit Herrn Jantschak, Frau Teupen, Frau Boldt. Aber jetzt noch einmal Frau Ludwig an die Stellungnehmer.

Frau Dr. Ludwig: Genau. Es geht um das Nebenwirkungsprofil des Idecabtagens, ob Sie sagen können, dass das mit den bisher zugelassenen CAR-T-Zellen, also Tisagenlecleucel und Axicabtagens, vergleichbar ist, und wie Sie vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils, gegebenenfalls einer Neurotoxizität, den Ausschluss dieser Patienten, die hier teilweise ausgeschlossen wurden beurteilen. Ist das bei Idecabtagens ein Problem?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank, Frau Ludwig. – Wir haben tatsächlich ein anderes Nebenwirkungsprofil bei Idecabtagens Vicleucel gesehen. Wir mussten lernen, dass es offensichtlich am Zielantigen liegt, dass sich ein Nebenwirkungsprofil der CAR-T-Zell-Therapie ändert. Wir wissen sehr genau, dass die Patienten meistens exakt vier Stunden nach der CAR-T-Zell-Gabe das Zytokin release syndrome bekommen und dass sich das sehr über die ersten eins, zwei Tage meistens verdrängt. Wir haben im Gegensatz zur Lymphomtherapie positiv feststellen können, dass die Neurotoxizität dort in deutlich geringerem Umfang stattfindet, als das initial zu erwarten war, sowohl von der Ausprägung als auch vom Schweregrad, sodass man von klinischer Seite sagen würde, man könnte sogar großzügiger sein, dass Patienten zur

Verfügung zu stellen, als hier die Einschlusskriterien richtigerweise gewählt wurden, weil man das nicht wissen konnte, als man die Studie geplant hat. Also insgesamt aus klinischer Sicht eine bessere Verträglichkeit, als wir das von einer Lymphomtherapie kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Scheid, Sie sitzen entspannt da und schließen sich an, aber Sie haben die Hand gehoben. – Jetzt sind Sie noch stumm.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich wollte noch ergänzen, wie wichtig es ist, die CAR-T-Zell-Therapie in die Vortherapie einzubetten. Mit den Lymphomen haben wir sehr viel Erfahrung und durch die neue Zulassung bessere Möglichkeiten in die Hand bekommen, den Patienten vor der CAR-T-Zell-Behandlung in eine bessere Tumorkontrolle zu bringen. Diesen Vorteil können wir bei Myelompatienten viel regelhafter nutzen, weil wir viel mehr Therapieoptionen haben. Das heißt, wir haben, glaube ich, immer dazugelernt, die Patienten gut in einer niedrigen Tumorkontrolle zur CAR-T-Zell-Therapie zu bringen, und deshalb können wir bestätigen, dass wir eine sehr niedrige Nebenwirkungsrate haben, dass das cytokine release syndrome kein relevantes klinisches Problem darstellt und wir schon intensiv Vorbereitungen für eine Ambulantisierung dieser Behandlung für die Zukunft treffen.

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

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak, Frau Teupen und Frau Boldt. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Sie haben dargestellt, dass nach persönlicher Erfahrung Patienten, die in der sechsten, siebten, elften Linie waren, von dem Wirkstoff Idecabtagen profitiert haben. Nun ist es ab der vierten Linie zugelassen, und hier würde mich speziell interessieren, welche Therapieoptionen in dieser Situation infrage kommen, welche Sie anwenden würden und welchen Nutzen der Patient davon noch erwarten kann. Sie haben in der Stellungnahme dargestellt, dass eigentlich vergleichende Daten notwendig wären, um den Wirkstoff hinsichtlich des Nutzens quantifizieren zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Weisel und dann Herr Scheid.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Die Zulassung ist, wie Sie gesagt haben, ab der vierten Linie, dennoch müssen die Patienten vorher Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulator und Anti-CD38-Antikörper gehabt haben und progredient auf die letzte applizierte Linie sein. Das heißt wir schränken die Patienten im Vergleich zum Beispiel zu den Studien, die durchgeführt wurden, vom ersten bis vierten Rezidiv wieder deutlich ein, wo Patienten nicht diese Therapien verlangt hatten. Wir wissen aus der MAMMUT-Studie, der Beobachtungsstudie für Patienten, die auf CD38-Antikörper refraktär sind, triple exponiert, dass für diese Patienten tatsächlich dennoch das Überleben und auch das progressionsfreie Überleben sehr eingeschränkt ist. Wir sehen regelhaft, dass diese Patienten progressionsfreie Überlebenszeiten haben, die sich etwa, selbst relativ optimistisch gerechnet, um circa sechs Monate abspielen.

Wir haben hier im Grunde zwei wesentliche Medikamente zur Verfügung, das eine ist das Pomalidomid, also die dritte wirksame immunmodulatorische Substanz in der Myelomtherapie, und das andere ist das Carfilzomib, der Proteasom-Inhibitor der nächsten Generation, die im Grunde im klinischen Alltag meistens die Basis für die am meisten gewählten therapeutischen Alternativen darstellen, wobei wir zum Beispiel in der KarMMa-Studie gesehen haben, dass viele Patienten dieses extramedulläre Fortschreiten der Erkrankung hatten, wo wir dann oft noch alte chemotherapeutische Salvage-Regime einsetzen. Es gibt die kürzlich publizierte sogenannte Locomotion-Studie, die ein ähnliches Kollektiv in der Beobachtungsstudie

eingeschlossen und ein medianes PFS von 4,6 Monaten dokumentiert hat bei am meisten gewählten Carfilzomib-Kombinationen. Das ist die Realität, mit der wir umgehen.

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

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Die Zielrichtung, die ich bei der Patientenauswahl verfolge, ist es, Patienten zu finden, die mindestens drei Vortherapien, aber nach Möglichkeit noch eine gute Behandlungsoption haben, damit ich die Zeit bis zur Sammlung der Zellen überbrücken kann – das muss ich auch erst einmal organisieren –, und danach muss ich die Zeit bis zur Gabe der CAR-T-Zellen überbrücken. Wir reden dabei von durchaus drei Monatszeiträumen, und das ist die erwartbare Wirkdauer einer klassischen Kombinationstherapie nach drei, vier Vorbehandlungen. Das heißt, wir schöpfen die Möglichkeiten schon maximal aus, versuchen aber, die CAR-T-Zellen zu geben, bevor der Patient in den Rückfall hineingeht, den wir nach solchen Therapien mit entsprechender Vorbehandlung leider erwarten müssen. Wenn ich aber diesen Zeitraum verpasse, wenn ich die vierte, fünfte Therapie appliziere, den Patienten progredient werden lasse, dann fehlt mir genau diese Möglichkeit des Bridgings, und dann läuft der Patient in die Progression hinein und riskiert, schlechte Zellwerte, schlechte Nierenwerte zu haben und auch eine schlechtere Wirksamkeit und Verträglichkeit der CAR-T-Zellen. Deshalb ist es so entscheidend, diesen Hinweis immer wieder zu platzieren. Es geht um die Verzahnung dieser CAR-T-Zell-Therapie mit den Vortherapien. Das ist unsere tägliche Aufgabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Scheid. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Ja, ich habe noch eine Nachfrage. – Frau Weisel, Sie haben eben dargestellt, dass man in der Viertlinie ein PFS von ungefähr 5 bis 6 Monaten erwarten kann. Jetzt geht es bei den indirekten Vergleichen vielmehr ums Gesamtüberleben. Was ist die Lebenserwartung der Patienten in der Viertlinie? Das würde mich noch interessieren.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das kann ich Ihnen numerisch nicht sehr gut beziffern. Wir haben diese Daten, wo wir nach Refraktärität gehen, also triple exponiert, nicht refraktär, triple refraktär, vierfach refraktär, fünffach refraktär, und da geht das Überleben von einigen Jahren auf fünf Monate herunter. Da gehen wir mehr – und das sehen wir auch im klinischen Alltag – von der Exposition des Patienten aus zu den verschiedenen Medikamentgruppen mehr als von der Linie. Wir haben heute die Situation, dass Patienten zum Beispiel jetzt mit Vierfachtherapie erstbehandelt werden.

Wir hatten hier zum Beispiel die Anhörung mit dem Daratumumab-VTd-Regime als Induktionstherapie. Das heißt, wir haben einen sehr großen Wandel in der Immuntherapie. Deshalb sehen wir unsere Ausgangslage hinsichtlich der Prognose der Patienten vor allem darin: Was haben sie bekommen und gegen was sind sie refraktär als streng, die Linien, die die Patienten erhalten? Eine Studie wie die KarMMa-Studie ist für die Patienten eine einmalige Chance, und man versucht als Arzt, dem Patienten, der passt, der keine Option mehr hat, diese Studienteilnahme zu ermöglichen. Jetzt liegt es an uns, wie Herr Scheid gesagt hat, die Substanz im klinischen Alltag in eine optimale Situation zu bringen. Da wissen wir, je früher wir den Myelompatienten da hinführen können, desto erfolgreicher werden wir sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Noch eine Ergänzung dazu: Das ist in Daten immer schwer zu fassen, aber wir sehen Patienten, die mit der CAR-T-Zell-Therapie jetzt in der Routinebehandlung zum ersten Mal in ihrem Leben eine ganz tiefe Remission erreicht haben, die sie mit keiner anderen Therapie erreicht haben. Das sieht natürlich in der Datenlage nicht so aus, weil es nur die Zeit bis zum Progress zählt, und wir messen nicht unbedingt die Tiefe der Remission im Vergleich. Die ersten Erfahrungen, wenn dann Rezidive eintreten, zeigt, dass es oft langsame Rezidive mit niedriger Tumormasse sind. Da würde ich erwarten – das ist jetzt

Zukunftsmusik –, dass wir wieder eine bessere Behandelbarkeit dieser Patienten haben, wenn sie aus der tiefen Remission herauskommen und das in einer Zeit, in der sie therapiefrei sind und mir berichten, dass sie zum ersten Mal ohne Nebenwirkungen in einer Therapie sind. Also, das ist eine andere Ansprechqualität von der Tiefe des Ansprechens und auch der Nebenwirkungsfreiheit, als wir das von jeder anderen Therapie kennen. Das ist schon etwas, was ich in der Betrachtung dieser Therapie sehr wichtig finde, auch wenn ich zugeben muss, dass es schwer ist, das in so einer nüchternen Datenlage zu fassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheid. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Es hat sich dadurch eine neue Frage aufgetan. Ich habe jetzt mitgenommen, dass sich – das ist uns durch die zahlreichen Nutzenbewertungen vor Augen geführt worden – diese Therapie sehr stark im Wandel befindet. Sie haben jetzt von den Vierfachkombinationen gesprochen. Dabei ist noch die Frage, welchen Wert die Vergleichsstudien des pharmazeutischen Unternehmers haben, die noch Daten von 2012 beinhalten. Wie ist das einzuordnen?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Die haben insofern einen sehr großen Wert, als dass das Myelomkollektiv ganz heterogen ist und die Patienten, die wir jetzt in die Vierfachtherapie schicken – – Der, der heute kommt und erstdiagnostiziert ist, von dem hoffe ich, dass er viele Jahre rezidivfrei bleibt. Das waren unsere KarMMA-Patienten. Bei dem KarMMA-Patienten, den ich hatte, war 2009 ein Myelom diagnostiziert worden. Das sind schon hochrelevante Vergleiche. Die Dynamik, und das diskutieren wir hier auch immer, ist sehr schwer in diese Zahlen einzuordnen, weil die Innovationsgeschwindigkeit hoch ist. Aber wie es Herr Scheid dargestellt hat, ich glaube, besser kann man es nicht sagen, das ist einfach diese Breite, die wir haben. Also, diese Vergleichsdaten sind hochrelevant; das muss man schon sagen. Die Patienten, die wir im Moment im Rezidiv sehen, sind nicht die, die jetzt so behandelt sind, wie wir das seit einigen Jahren machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Frau Boldt, Herrn Fischer, und dann habe ich noch eine Wortmeldung von Frau Rieder, aber ich glaube, die hatte sich erledigt, das war eine alte. Also jetzt Frau Teupen, Patientenvertretung, Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft und Herr Fischer vom G-BA.

Frau Teupen: Vielen Dank. Die Frage hat sich erledigt, Herr Hecken. Es ging auch bei uns um das Nebenwirkungsprofil. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Boldt, Deutsche Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Boldt: Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Rückfrage vor dem Hintergrund, dass hier Vorteile für den Patienten erwähnt wurden, also erstmalig eine tiefe Remission erreicht, erstmals ohne Nebenwirkungen. Das wäre die Frage an die Kliniker, ob noch mal beschrieben werden kann, wie groß diese Erleichterung sein muss. Das scheinen doch alles sehr schwerkranke Patienten zu sein, Sie haben zum Teil die elfte Linie erwähnt. Also, wie schwer sind diese Patienten krank, wie lange sind sie schon krank, und welche Art der Erleichterung stellen Sie vielleicht fest, wenn man diese Therapieoption jetzt anbieten kann? Die zweite Frage ginge in die Richtung, welche Qualitätssicherung wir brauchen. Aber vielleicht erst einmal die erste Frage.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank. – Für die Patienten ist das eine unglaubliche Erleichterung, in diese therapiefreie Zeit zu dürfen. Es war, glaube ich, selbst uns als Therapeuten gar nicht so klar, wie wichtig das den Patienten ist. Die beiden Patienten, die ich in der Studie begleiten durfte – eine Patientin hatte einen Rückfall erlitten, ein Patient ist, wie gesagt, noch rezidivfrei – aber auch die Patientin, die den Rückfall hatte, sagte, das war die beste Zeit, die sie hatte, sogar besser als die nach der Hochdosistherapie, weil sie da lange gebraucht hat, um sich von den Nachwirkungen der Hochdosistherapie zu erholen. Für die Patienten ist diese immense Erleichterung nicht das Dexamethason in regelhaften Abständen nehmen zu müssen, nicht diese dauerhafte Anbindung an die Klinik und vor allen Dingen diese kleinen Nebenwirkungen, mit denen sie kämpfen, die aber lebensqualitätseinschränkend sind, die Fatigue, die zunehmende Neuropathie. Wir wissen, dass die Patienten durch die neuen Myelomtherapeutika lange bei relativ guter Lebensqualität sein dürfen. Wenn dann eine tiefe Remission kommt, die die Symptomatik des akuten Rezidivs kontrolliert, zum Beispiel Knochenschmerzen, die dann oft im Vordergrund stehen, und dann diese therapiefreie Zeit dazu kommt – die Patienten haben das als regelrechtes Geschenk empfunden. Ich kann das nur so weitergeben. Es war für uns als Myelomtherapeuten auch neu, das gemeinsam mit den Patienten so zu erleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Ergänzungen, Herr Scheid?

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ja, um das noch auf die Spitze zu treiben: Ich hatte unlängst einen Patienten bei mir, dem es in dieser Remission nach der CAR-T-Zell-Therapie wirklich perfekt ging, und seine Hauptsorge ist jetzt – Frau Holtkamp hat das Thema eben angestoßen –, ich sehe das Rezidiv auf mich zukommen. Die Statistik sagt mir voraus: Je länger ich in diesem sehr guten Zustand warte, umso wahrscheinlicher wird der nächste Rückfall, und der macht mir große Sorgen. Dem habe ich eine psychoonkologische Begleitung angeraten, um diese Pathologie sozusagen zu bearbeiten, weil das das ist, was ihn beeinträchtigt, die Sorge, dass dieser extrem gute Zustand – er sagte: Ich fühle mich wie vor meinem Myelom zum ersten Mal seit vielen Jahren –, wieder zu Ende geht. Das zeigt noch mal die besondere Qualität dieser Art der therapiefreien Remission im Myelombereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheid. – Sie haben das Wort „Qualität“ erwähnt, die besondere Qualität. Frau Boldt hatte noch nach möglichen QS-Maßnahmen gefragt. Wir hören jetzt zum Wirkstoff an, aber trotzdem, Sie wissen, dass wir auch darüber immer zu diskutieren haben. Was muss an welcher Stelle noch qualitätssichernd gemacht werden? Haben sie da irgendwelche Ideen?

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Sehr gerne. – Ich habe schon angesprochen, dass wir die – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ambulantisierung überlegen.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Den Bedarf an medizinischer Betreuung halten wir für deutlich geringer als im Lymphombereich. Auch dort haben wir viel dazugelernt, aber hier haben wir Patienten vor uns, die in einem deutlichen besseren Zustand in die Therapie gehen und die deutlich umschriebene kurze Zeitfenster haben. In der Regel tritt Fieber auf, und wir sind sehr aktiv, dieses cytokine-release syndrome ganz am Anfang durch eine frühzeitige Gabe von Tocilizumab als Interleukin-6-Antikörper zu stoppen.

Ich glaube, man sollte wirklich mit sehr viel Augenmaß überlegen, was notwendig sein muss. Ich denke an Diskussionen, die wir hatten, ob ein Lungenfacharzt Tag und Nacht rufbar sein muss, ob ein Neurologe rufbar sein muss. Da sehe ich bei den Myelompatienten deutlich weniger Bedarf als ohnehin beim Lymphom. Wie gesagt, wir würden uns eigentlich sehr auf die Entdeckung von Fieber, von neurologischen Nebenwirkungen, vielleicht über Apps oder ähnliche Monitoringinstrumente, fokussieren wollen, aber wir halten keinen großen Krankenhausapparat für notwendig, um das zu organisieren. Wir würden inzwischen auch die ganze Zelllogistik als sehr dem Routinebereich zuzuordnen sehen, weil wir das in den Zentren längst über die Stammzellen eingerichtet haben und jetzt mit vielen Produkten im Lymphombereich

schon Routine haben. Deshalb sehe ich hier keine nennenswerten Sondermaßnahmen, die nötig sind, um die Qualität dieser Therapie abzusichern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Weisel dazu noch einmal.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank. – Was sicherlich sehr relevant ist, auch wenn das jetzt weitgegriffen ist, ist der langfristige Infektionsschutz der Patienten. Sie bekommen eine Therapie, die die Plasmazellen aller Antikörper produzierenden Zellen kurzfristig eradiziert. Wir sind immer noch in der Pandemiesituation. Patienten müssen langfristig konsequent mit Immunglobulin versorgt werden; auch da gibt es Engpasssituationen. Es hat eine sehr hohe Relevanz, dass die Patienten, dass auch die Kollegen, die diese Patienten nachverfolgen, geschult werden, damit wir nicht Patienten in der Remission, an der Infektion verlieren, weil die Infrastruktur nicht funktioniert. Das ist mir noch ein wichtiges Anliegen aus der Praxis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Weisel. – Frau Boldt, Nachfrage?

Frau Dr. Boldt: Nein, vielen Dank. Ich nehme jetzt mit, dass die Patienten doch sehr erlebbar von den Therapien profitieren und das auch zum Ausdruck bringen. Wegen der qualitätsgesicherten Anforderungen nehme ich mit, dass eher über eine Ambulantisierung nachgedacht wird und geringere Anforderungen nötig wären. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Boldt. – Herr Fischer.

Herr Fischer: Wir haben noch zwei Fragen an den pU zum Gesamtüberleben bzw. zu den nachgereichten Daten aus dem Stellungnahmeverfahren. Sie haben die Zensierungsgründe, was Sie auch beschrieben haben, für beide Studien nachgereicht und auch Daten zur medianen Nachbeobachtung. Zunächst zur CRB-401: Dort wurde fast ein Viertel der Testpersonen aufgrund einer Krankheitsprogression in Verbindung mit einem Studienabbruch zensiert. Ist es richtig, dass keine Nachbeobachtung für den Überlebensstatus der Patientinnen und Patienten nach Progression bzw. dass nach Monat 6 erfolgte? Und dazu die Frage: Aus welchem Grund?

Wenn ich darf, stelle ich gleich noch eine Frage zur Studie KarMMa. Dort wurden vier Personen aufgrund eines Studienabbruchs vor Verabreichung von Ide-Cel zensiert. Aber insgesamt erhielten 12 Personen keine Infusion mit dem Prüfpräparat und wurden auch nicht weiter nachbeobachtet. Zwei davon sind verstorben, das konnte man aus dem Patientenfluss erkennen. Wie wurden die verbleibenden 6 Personen ausgewertet? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fischer. – Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? – Frau Rieder, bitte.

Frau Rieder (BMS): Ich würde mich gern zu Ihrem ersten Teil der Frage äußern, und zwar zur Nachbeobachtung der Patienten in der Studie CRB-401 nach Progression. Wir hatten das im Rahmen unserer Stellungnahme dargestellt und beschrieben. Tatsächlich war es so, dass mit Protokoll-Amendment 5 festgelegt wurde, dass die Patienten auch nach Progression für mindestens 6 Monate nachbeobachtet werden sollen. Wir konnten auch rekonstruieren, für wie viele Patienten aus der zulassungskonformen Dosierung das zutraf, und das war ungefähr die Hälfte, sogar sehr genau die Hälfte der Patienten, die in die Studie CRB-401 eingeschlossen wurden.

Zusätzlich ist es so, dass für alle unsere CAR-T-Zell-Studien eine Nachbeobachtungsstudie, Langzeitnachbeobachtungsstudie, angeschlossen wird. Das heißt, dass alle Patienten, die diese Studien durchlaufen und aus verschiedensten Gründen wieder verlassen, beenden, dazu angehalten werden, in diese Nachbeobachtungsstudien überzugehen. Tatsächlich haben wir gesehen, dass in der Studie CRB-401 zusätzlich noch 9 Patienten aus dieser Kohorte, die ohnehin sowieso nicht über die Progression hinaus nachverfolgt wurden, in die Nachbeobachtungsstudie eingegangen sind. Das heißt, dass wir für einen Anteil von etwa 70 Prozent der

Patienten der zulassungskonformen Dosierung von einer Nachbeobachtung über die Progression hinaus ausgehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rieder. – Das war jetzt zum ersten Teil der Frage. Ich frage einmal dazwischen: Herr Fischer, ist das damit hinreichend beantwortet?

Herr Fischer: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zum zweiten Teil der Frage Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Gerne. – Der zweite Teil der Frage, wenn ich das kurz zusammenfassen darf, zielte auf den Vitalstatus der Patienten in der Kohorte ab, wie ich das verstanden habe. Der ist tatsächlich derart, dass 6 Patienten, die nicht infundiert wurden, verstorben sind, 6 Patienten haben die Studie abgebrochen, das heißt, sie waren zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung am Leben, sind aber nicht mehr im Follow-up. Insgesamt sind in beiden Studien tatsächlich noch ungefähr 33 Prozent der Patienten, also ein Drittel der Patienten, in der Nachbeobachtung, also entweder in der Hauptstudie oder im Follow-up.

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

Herr Fischer: Ich habe verstanden: 6 Patienten zusätzlich zu diesen 2, die im Patientenfluss sind, sind verstorben und sind dann quasi als – – Oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Herr Fischer, gut, dass Sie nachfragen. Nein, nicht zusätzlich zu diesen 2 Patienten, sondern insgesamt 6 Patienten von diesen 12, die verstorben sind, und 6 Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes, bevor sie die Studie abgebrochen hatten, noch am Leben waren. Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fischer.

Herr Fischer: Noch mal kurz zu den Daten: Also, von den 12 Patienten sind 6 verstorben, die keine Infusion mit Ide-Cel hatten und die gehen auch als verstorbene Patienten in die Daten ein, ja? Die weiteren 6 wurden dann entsprechend zensiert. Davon gehe ich aus. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. Danke. – Dann habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Detailfrage an die Fachgesellschaft DGHO. Sie haben in Ihrer Stellungnahme betont, dass es kein Kollektiv gibt, das in besonderer Weise profitiert oder nicht profitiert. Ich hatte in einem ASH-Kongress gelesen, dass es möglicherweise eine kleine Untergruppe mit besonders ungünstigem Krankheitsprofil gemäß R-ISS gibt, die nicht zu profitieren scheint. Können Sie das erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, bitte und dann Herr Scheid.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das ist richtig, es gab diese Subgruppenanalyse, wo die Patienten mit ISS-3 die ungünstigste prognostische Gruppe darstellten. Wir halten das für eine relativ problematische Analyse. Solche Analysen sind sicherlich wichtig, aber von klinischer Seite muss man sagen, ist das ISS-Stadium im Rezidiv und in so einer refraktären Erkrankung deutlich schwieriger einzustufen als am Anfang, da ist es für uns ganz wertvoll. Aber es wird hier mit Beta-2-Mikroglobulin und Albumin gemessen. Der Patient ist in so einer klinisch komplexen Situation, dass das für uns oft eine schwierige Aussagekraft hat, insbesondere in dem Zusammenhang, dass viele Patienten eine zytogenetische Hochrisikokonstellation, eine extramedulläre Erkrankung hatten. Das, was Herr Scheid angesprochen hat, ist für uns relevanter, dass wir Patienten haben, bei denen wir die Erkrankung, bis wir die CAR-T-Zellen einsetzen, in einer kontrollierten Situation halten können. Das ist das klinisch Entscheidende. Wir fanden, dass die Analyse zu theoretisch ist, muss ich zugeben. Deshalb haben wir sie ganz bewusst nicht implementiert.

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

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte nur ergänzen, dass wir in der Messung von R-ISS bei Einschluss – das ist nicht am Anfang der Erkrankung, sondern bei späterem Einschluss – zwei Dinge mischen. Ich mische biologische Risikofaktoren der Erkrankung mit dem Krankheitszustand, weil in die Werte wie LDH oder Beta-2-Mikroglobulin ganz besonders die Tumorkaktivität eingeht. Damit hat man wahrscheinlich eine Mischung von Patienten herausgefiltert, die in der Regel schon eine Hochrisikogenetik ihrer Erkrankung mitbringen und bei Einschluss in die Studie zusätzlich eine hohe Tumormasse aufweisen. Das ist eine Doppelselektion, die man, glaube ich, wieder trennen und sagen sollte: Wir sollten versuchen, herauszuarbeiten, was die Tumormasse bei Einschluss und was die Genetik ist. Dann, glaube ich, kommt man zu einer differenzierteren Betrachtung. Ich halte die Tumormasse bei Einschluss für sehr relevant, und das ist für mich Leitstruktur bei der täglichen Patientenberatung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Scheid. – Jetzt habe ich Herrn Eyding vom Medizinischen Dienst Bund und danach Herrn Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Danke. Guten Tag zusammen! – Ich habe auch eine Frage zu der Vergleichbarkeit der Population. Da haben wir offensichtlich große Probleme. Sie haben beide gerade auf eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften angedeutet, dass wir in der Population der mit CAR-T-Zellen zu behandelnden Patienten immer noch eine relativ gute Prognose brauchen, egal, wie schwer sie vorbehandelt sind, um sie überhaupt in den Genuss der CAR-T-Zellen kommen zu lassen und sie nicht auf dem Weg dahin, der irgendwie Zeit kostet, wieder in das Rezidiv hineinlaufen zu lassen. Ist das nicht eigentlich ein Riesenproblem, was die Vergleichbarkeit der Populationen angeht? Ich meine, dieses Kriterium haben wir bei den ganzen Vergleichsgruppen nicht, weil die in den Vergleichspopulationen nicht mit CAR-T-Zellen-Ab-sicht selektiert worden sind, sodass sich quasi eine natürliche Erklärung dafür ergibt, weshalb wir in den Studien mit dem Prüfprodukt, junge, aber vorbehandelte Patienten haben, die aufgrund ihres Alters noch eine gute Prognose haben, aber schwer vorbehandelt sind, während wir in den anderen Studien eher nicht so stark vorbehandelte, aber ältere Patienten haben, sodass wir in dieser Analyse eine Adjustierung für Alter alleine oder für Vorbehandlung alleine nicht vornehmen können, weil wir da eine ganz starke Wechselwirkung haben. Also die Frage noch mal: Macht es die Vergleichbarkeit der Studie nicht per se sehr schwierig, weil wir eine ganz bestimmte Art von Patienten für diese Therapie auswählen, die wir in den Vergleichsstudien, wenn wir da nicht wirklich eine randomisierte Studie machen würden, so nie haben? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Frau Weisel, bitte, und dann Herr Scheid.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das sehe ich anders. Gerade die von mir vorhin angeführte Locomotion-Studie, die kürzlich publiziert wurde, hat explizit zum Beispiel die gleichen Einschlusskriterien wie eine CAR-T-Zell-Studie angelegt. Die Patienten, die in KarMMa gegangen sind, waren eine absolute Real-World-Patientenpopulation stark bis stärkst vorbehandelter Patienten. Sie können nicht mehr machen, als diese indirekten Vergleiche. Grundsätzlich hat jede Studie ihre Ein- und Ausschlusskriterien. Ich halte das dennoch für das Bestmögliche, was wir vorliegen haben. Wir haben keine Randomisation, das hätte man meiner Meinung nach bei KarMMa aus ethischen Gründen nicht vertreten können. Ich halte das auch für wissenschaftlich absolut valide. Gerade der junge Patient mit einer refraktären Myelomerkrankung hat leider keine gute Prognose. Deshalb haben wir immer noch diesen hochgradigen Bedarf, den Patienten eine Prognose zu geben.

Zu dem, was Sie und Herr Scheid angesprochen haben: In der Studie war die Überbrückungszeit bis zur CAR-T-Zell-Therapie nicht so lange, wie wir das in der klinischen Realität haben, weil wir das beantragen müssen und länger auf die CAR-T-Zellen warten, selbst wenn die

Apherese stattgefunden hat. Die logistische Herausforderung in der klinischen Realität ist deutlich höher, als es in der klinischen Studie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Professor Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Das Thema Bridging ist als sehr wichtig zu betrachten. Die Patienten wurden nicht ohne Therapie belassen, bis die CAR-T-Zellen geliefert worden sind. Dann würde ich Ihnen zugeben, dann müsste ein Großteil der Patienten verstorben oder progredient gewesen sein und dadurch praktisch die CAR-T-Zell-Patienten als positive Auswahl übrigbleiben. Aber es wurde sehr viel Mühe investiert, die Patienten in der Wartezeit zu kontrollieren, auch wenn es zum Beispiel nur Dexamethason ist, was durchaus hochwirksam ist. Deshalb, glaube ich, ist es nicht so, wie Sie es gerade überspitzt dargestellt haben, dass ich in der Wartezeit die Patienten aussortiere, die eine aggressive Erkrankung haben und dann mit dem Good-Risk-Kollektiv übrig bleibe. Ich glaube, den Einwand kann man nicht gelten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, okay?

Herr Dr. Eyding: Nein, das ist noch nicht okay. So habe ich es nicht gemeint. – Ich muss Patienten von vornherein für diese Therapie vorsehen, bei denen ich voraussetzen kann, dass das Bridging einigermaßen erfolgversprechend ist. Da liegt die Selektion im Vergleich zu der Vergleichspopulation, wo auf CAR-T-Zellen-Behandlung gar nicht abgestellt worden ist. Gerade die Bridging-Bedürftigkeit und auch die Bridging-Fähigkeit sind das, was sozusagen die Patientenselektion im Vergleich zu einer Population ausmachen kann, wo auf CAR-T-Zellen-Behandlung gar nicht abgestellt wird. Die Gleichheit der Einschlusskriterien ist keine Garantie dafür, dass ich die gleichen Patienten in der Studie habe. Ich kann in der einen Gruppe, gerade, wenn es keine Randomisierung beinhaltet, am Rande der Extreme der Einschlusskriterienbereiche liegen und in der anderen Studie an dem anderen Rand. Deshalb hilft mir das gar nichts. Wir haben hier genau den Befund, dass wir junge, stark vorbehandelte Patienten in der KarMMA-Studie haben und in den Vergleichsstudien eine ganz andere Klientel, die irgendwie anders aussieht und auch irgendwie miteinander verkoppelt ist. Das ist das Schwierige, was für mich als Methodiker am Ende die Schwierigkeit der Adjustierung ausmacht.

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

Frau Rieder (BMS): Vielen Dank. – Ich würde an der Stelle gern die Gelegenheit nutzen, unsere dargestellten indirekten Vergleiche noch mal in den Kontext zu setzen. Wir hatten die sehr schöne Situation, dass wir für drei verschiedene Studien patientenindividuelle Daten vorliegen haben. Das waren sowohl Real-World-Evidence-Studien als auch eine klinische Studie, wo wir Daten aus der Nachbeobachtung dieser Studie selektieren konnten. Wir haben aufgrund des Vorliegens der patientenindividuellen Daten auch die Möglichkeit gehabt, die ganz wesentlichen Einschlusskriterien der Studie KarMMA auch hier zu berücksichtigen und die Patienten so zu selektieren, dass sie nicht nur mindestens drei Vortherapien hatten, sondern auch die Wirkstoffklassen bereits erhalten hatten, die für die Anwendung von Ide-Cel relevant sind, zusätzlich auch refraktär auf die letzte Vortherapien waren; also zunächst hinsichtlich der bereits eingesetzten Wirkstoffklassen sehr vergleichbare Patientenpopulationen.

Zusätzlich hatten wir durch das Vorliegen der patientenindividuellen Daten die Möglichkeit, zu adjustieren, beispielsweise, für das Alter, ein Confounder, der sehr breit in allen Kohorten vorlag, aber auch für viele krankheitsspezifische und behandlungsspezifische Charakteristika der Patienten. Also, viele Confounder waren umfassend vorliegend und nach denen konnte entsprechend adjustiert werden, weshalb wir an der Stelle Verzerrungen möglichst ausschließen konnten. So ergeben sich sehr einheitliche Effekte über alle Analysen hinweg und im Rahmen der Hauptanalyse sehr deutliche Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit einer Reduktion des Sterberisikos von 55 bis 82 Prozent durch die Behandlung mit Ide-Cel.

Ich möchte noch auf die eingesetzten Therapieoptionen im Rahmen der Vergleichskohorten eingehen. Sie sagten, dass Patienten, die von der Brückentherapie in irgendeiner Form profitieren können, möglicherweise für die KarMMA-Studien bzw. CRB-Studien relevant waren. Es

ist aber so, dass in der Real-World-Evidenz und auch in der klinischen Studie durchaus moderne Myelomtherapien eingesetzt wurden, und zwar eine ganze Bandbreite – das haben wir sehr ausführlich im Dossier beschrieben – an verschiedensten Therapieoptionen. Das heißt, die Patienten blieben auch hier nicht ohne Behandlung, sondern haben eine aktive Myelomtherapie erhalten, weshalb wir nicht von einer entsprechenden Verzerrung ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat Frau Boldt noch eine Nachfrage, dann würde ich Herrn Eyding fragen, und danach habe ich noch Herrn Jantschak. Dann müssen wir auch langsam zum Ende kommen. – Frau Boldt, bitte.

Frau Dr. Boldt: Ich habe eine Rückfrage an Frau Professor Weisel zu dem Punkt Confounder. Sie hat vorhin gesagt, extramedulläre Tumoren wären ein wichtiger Aspekt. Verstehe ich das richtig, dass Sie die Studie trotzdem als auswertbar ansehen, auch wenn diese Informationen jetzt nicht vorliegen?

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ja, absolut. Das ist eher etwas, was ich nochmals für die KarMMA-Studie betonen wollte, dass man hier wirklich nicht selektiert hat. Das war eine Studie, die man sehr früh nach Europa ausgerollt hat, wir in Deutschland sind noch ganz zum Schluss aufgesprungen, sodass man hier ein anderes Prinzip hatte. Manchmal hat man Frühe-Phase-Studien, die sind in einem Cancer-Center unter ganz speziellen Bedingungen in den USA oder so. Hier hat man versucht, Patienten, die keine Option mehr hatten, in Europa und den USA möglichst rasch Zugang zu dieser Studie zu ermöglichen. Dann hat man gesehen, dass wirklich viele Patienten mit ungünstigen Konstellationen hineinkamen. Für die Vergleichbarkeit sehe ich da kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Noch mal zurück: Herr Eyding, war Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Eyding: Ja, die Fragen waren beantwortet. Ich bin davon noch nicht überzeugt, wir werden das zu gewichten haben, was die Adjustierung angeht. Aber sei's drum. Das war es erst einmal. Danke.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Rückfrage an die Kliniker hinsichtlich fokaler Läsionen, und zwar wie die in dem Gesamtkontext der Krankheitsschwere und Prognose der Patienten beurteilt werden.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Eine kleine Frage, schwierige Antwort. Das ist eines der Charakteristika, die Knochenerkrankung der Myelomerkrankung, und für die Patienten ist das Fortschreiten der Knochenerkrankung immer mit einer deutlichen Lebensqualitätseinschränkung verbunden, mit Schmerzen, aber auch mit Bewegungseinschränkungen und Brüchen. Es gibt dann auch ganz komplexe fehlende Lungenbelüftung, eine höhere Infektrate. Es weitet sich immer zu einem relativ komplexen klinischen Problem aus. Grundsätzlich ist es ein Charakteristikum der Erkrankung, für den einzelnen Patienten sicherlich vor allen Dingen für die Lebensqualität hochrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Scheid, Ergänzungen? – Okay. Herr Scheid nickt bzw. hat mit dem Kopf geschüttelt, falls jemand hierzu noch Mitschnitte macht, und durch dieses Kopfschütteln bekundet, dass er keine Ergänzungswünsche hätte. – Herr Jantschak, ist das okay?

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Dann habe ich keine weiteren Fragen mehr und würde Ihnen, Frau Glogger, das letzte Wort geben. Ich vermute, Sie machen das wieder. Bitte schön.

Frau Glogger (BMS): Danke für die Gelegenheit, Herr Professor Hecken, die Diskussion kurz zusammenzufassen. Ich denke, wir haben heute insbesondere zwei Themen adressiert, zum einen die Limitationen der vorgelegten indirekten Vergleiche und der berücksichtigten und nicht berücksichtigten Confounder, die aber doch im Zusammenspiel die deutlich gezeigten Effekte zum Gesamtüberleben nicht negieren. Das zweite Wesentliche ist das, was Ide-Cel für die Patienten im klinischen Alltag bedeutet und wie sich das Zusammenspiel von Wirksamkeit und Sicherheit hinsichtlich dieser erstmaligen therapiefreien Zeit übersetzen lässt und auch von den Klinikern dargestellt wurde.

Zusammengefasst: Aus unserer Sicht bietet Ide-Cel eine deutliche Verbesserung der Prognose für stark vorbehandelte Patienten im multiplen Myelom hinsichtlich des Gesamtüberlebens, einerseits mit einer Reduktion des Sterberisikos in den gezeigten indirekten Vergleichen von 55 bis 82 Prozent, hohen Ansprechraten und, wie wir heute auch gehört haben, einer guten Lebensqualität, die sich im Real Life zeigt. Zusätzlich – das haben wir auch diskutiert – stellt Ide-Cel eine Einmaltherapie dar, was erstmalig zu einer therapiefreien Zeit in der angesprochenen Zielpopulation führen kann, bei Patienten, die bereits mehrfach und schwer vorbehandelt sind.

In der Gesamtschau stellen die Effekte deutliche, bisher nicht erreichte Effekte dar, die aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Glogger, herzlichen Dank an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben, insbesondere an Frau Weisel und Herrn Scheid. Wir können damit diese Anhörung beenden und werden das zu werten und zu wägen haben, was hier besprochen worden ist. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen Resttag. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:08 Uhr