

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (D-919)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 26. Juni 2023

von 10:00 Uhr bis 11:07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH (Janssen):**

Frau Jacobs
Frau Schulat
Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Blees

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

Frau Dr. Flauaus
Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH (Galapagos):**

Herr Poker
Frau Helf

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Adad
Frau Zader

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

Frau Dr. Ertel
Frau Dr. Floßmann

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

Frau Hliscs
Frau Dr. Kähm

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi):**

Frau Dr. Helliger
Frau Kretschmer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH (Gilead):**

Frau Reimeir
Herr Dr. Finzsch

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

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

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

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

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

Herr Prof. Dr. Einsele

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

Frau Prof. Dr. Weisel

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

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

Herr Bussiliat



Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen: Montag, Anhörungstag im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir beginnen mit der Anhörung zur Markteinführung von Cilta-cel, hier multiples Myelom nach mindestens drei Therapielinien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasom-Inhibitor sowie ein Anti-CD38-Antikörper.

Als Basis der heutigen Anhörung haben wir die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Mai dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH Stellung genommen hat und zum anderen die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, außerdem die German Speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme, zudem Herr Prof. Dr. Scheid von der Uniklinik Köln, ferner als pharmazeutische Unternehmen Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Galapagos Biopharma Germany GmbH, Amgen GmbH und Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag sind Frau Jakobs, Frau Schulat, Herr Dr. Sindern und Herr Dr. Blees zugeschaltet. – Für die DGHO sind Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Scheid zugeschaltet, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom ist Herr Professor Dr. Einsele zugeschaltet. Für die GMMG sind Frau Professor Dr. Weisel und Herr Professor Dr. Goldschmidt zugeschaltet. – Für AbbVie sind Frau Dr. Flauaus und Herr Strangl zugeschaltet, für Galapagos sind es Herr Poker und Frau Helf sowie für Glaxo Frau Adad und Frau Zader. Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann sind für Amgen zugeschaltet, für Bristol sind es Frau Hliscs und Frau Dr. Kähm. Für Sanofi sind Frau Dr. Helliger und Frau Kretschmer zugeschaltet, für Gilead Frau Reimeir und Herr Dr. Finzsch, und schließlich ist Herr Bussiliat für den vfa zugeschaltet. – Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Jetzt gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Ich vermute, Herr Sindern, Sie machen das wieder. – Dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Ich stelle Ihnen zunächst die Kolleginnen und den Kollegen vor, die heute hier mit mir Ihre Fragen beantworten: Aus der Abteilung Marktzugang und für die Fragen zum Dossier zuständig sind Frau Christina Schulat und Frau Janine Jakobs. Verantwortlich für Cilta-cel in der Medizinabteilung ist Herr Dr. Andreas Blees. Mein Name ist Jörn Sindern; ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Die Therapie des multiplen Myeloms hat in den letzten Jahren einen Fortschritt gemacht, wie dies in kaum einem anderen Anwendungsgebiet zu verzeichnen ist. Ausweislich der Leitlinien für die Rezidivtherapie wurden die empfohlenen Kombinationen weitgehend erst in den letzten Jahren zugelassen. Das hat in allen Nutzenkategorien zu einer Verbesserung der Therapie geführt; die Lebenszeit konnte verlängert und die Lebensqualität erhöht werden.

Mit der Entwicklung der CAR-T-Therapie ist nun die Erwartung verbunden, dass die Therapie noch einmal einen Fortschritt macht. Die Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, um die es heute geht, hatten bereits mindestens drei vorherige Therapien und haben darunter oftmals Mehrfachresistenzen entwickelt. Ein tiefes Ansprechen kann in dieser Therapiesituation nur schwer erreicht werden. Entsprechend schnell tritt ein Progress ein, und das mediane Überleben liegt unter einem Jahr. Mit jeder weiteren Resistenz wird die Prognose schlechter. Das mediane Überleben bei penta-refraktären Patienten beträgt somit weniger als ein halbes Jahr.

Wie groß der Fortschritt durch Cilta-cel ist, lässt sich am Ansprechen in der Studie CARTITUDE-1 verdeutlichen. Etwa zwei Drittel der Patienten bei im Median sechs Vortherapien haben ein stringentes, vollständiges Ansprechen erreicht. In der ersten Studie zu Daratumumab, das vor sieben Jahren in der Nutzenbewertung war, hatten bei im Median fünf vorherigen Therapielinien nur drei Patienten überhaupt ein stringentes, vollständiges Ansprechen erreicht. Damals war es ein beachtlicher Fortschritt, dass ein solch tiefes Ansprechen in dieser Therapielinie überhaupt noch erreicht werden konnte.

Bisher haben wir Evidenz in allen Nutzenkategorien vorgelegt, wobei wir vor allem die Frage untersucht haben, ob die Therapie mit Cilta-cel das Überleben verlängert. Der dargestellte Vergleich spricht aus unserer Sicht dafür, dass Cilta-cel die Überlebenszeit mindestens verdreifachen kann. In der Nutzenbewertung wird dieser Vergleich als ungeeignet abgelehnt, weil die Vergleichbarkeit der Populationen infrage gestellt wird. Die Kritik des G-BA richtet sich dabei nicht nur auf den Vergleich an sich. Der G-BA stellt auch die Qualität und Eignung der von uns durchgeführten Studie LocoMMotion als Kontrolle für eine vergleichende Analyse infrage.

Die LocoMMotion ist eine prospektive klinische Studie, die speziell für den Vergleich mit Cilta-cel bereits vor fünf Jahren konzipiert und prospektiv durchgeführt wurde. Die Anforderungen, die an eine quantifizierende Nutzenbewertung zu stellen sind, wurden in der Planung der LocoMMotion von Anfang an berücksichtigt. Das gilt sowohl für die Endpunkte als auch die umfassende Datenerhebung von potenziellen Confoundern, und das gilt ganz besonders für die Erfassung der unerwünschten Ereignisse, die in einer klinischen Studie standardisiert erhoben werden können. Daher ist die Datenqualität der Studie LocoMMotion höher einzustufen als bei einer registerbasierten Erhebung von versorgungsnahen Daten.

Warum wird der Vergleich trotz der hohen Qualität der Studie LocoMMotion infrage gestellt? Der G-BA geht insbesondere von einem hohen Selektionsbias aus. In der Folge seien Positivität und Strukturgleichheit nicht gegeben. Auch wenn protokollgemäß die Einschlusskriterien in LocoMMotion und in die Zulassungsstudie CARTITUDE-1 weitestgehend identisch waren, nimmt der G-BA an, dass Unterschiede in der Rekrutierung zu derart unterschiedlichen Patientenpopulationen führten, dass diese nicht vergleichbar seien. Aus unserer Sicht ist trotz der getrennten Erhebung in LocoMMotion und in der Zulassungsstudie CARTITUDE-1 aus zwei Gründen nicht von einem übermäßigen Selektionsbias auszugehen:

Erstens. Die Studienzentren der LocoMMotion sind größtenteils forschungsorientierte Versorgungseinrichtungen in Deutschland und anderen europäischen Ländern, die auch geeignet sind, eine CAR-T-Zell-Therapie durchzuführen. In diesen Zentren sind die Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen. Aber ein direkter Selektionsbias ist in diesem Fall gerade nicht zu sehen, denn es gibt keine Überschneidung der teilnehmenden Zentren mit den Studienzentren der CARTITUDE-1, und die einzige andere derzeit zugelassene CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung des multiplen Myeloms war zum Zeitpunkt der Durchführung der LocoMMotion nicht flächendeckend verfügbar.

Zweitens. Auch die Empfehlung in der Leitlinie zur Teilnahme an klinischen Studien kann aus unserer Sicht nicht als Begründung für einen übermäßig starken Selektionsbias herangezogen werden. Es ist davon auszugehen, dass die Verfügbarkeit von Studienplätzen in interventionellen klinischen Studien zeitlich und örtlich begrenzt ist. Daher werden Patienten, die aus medizinischen Gesichtspunkten für eine interventionelle Untersuchung infrage kommen, ebenso in nicht-interventionelle klinische Studien wie die Studie LocoMMotion eingeschlossen.

In der schriftlichen Stellungnahme haben wir die Frage des G-BA nach zusätzlichen Zuschnittskriterien aufgegriffen, indem wir die Daten zu Laborparametern ausgewertet haben. Die Positivität der Population ist, wie wir in der Stellungnahme gezeigt haben, gegeben. Jeder LocoMMotion-Patient in der Analyse hätte somit auch mit Cilta-cel behandelt werden können.

Das ist wichtig, denn damit ist die Voraussetzung gegeben, dass man eine Adjustierung durchführen kann, um die Strukturgleichheit herzustellen.

Ein wesentlicher Unterschied der neuen Analysen im Vergleich zum Dossier besteht darin, dass nun die ersten Ergebnisse der CARTITUDE-4 vorliegen. Eine Subpopulation aus dieser RCT fällt in das derzeitige Anwendungsgebiet. Diese Patientinnen und Patienten aus dem direkten Vergleich haben wir sowohl im Cilta-cel-Arm als auch im Kontrollarm in den indirekten Vergleich integriert, um die Strukturgleichheit zu erhöhen. Wie Sie den Analysen und grafischen Darstellungen der schriftlichen Stellungnahme entnehmen können, liegt damit eine erhöhte Strukturgleichheit der beiden Populationen im Vergleich vor. Diese Datengrundlage erlaubt einen validen Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Der schriftlichen Stellungnahme lag das CONSORT-Statement für die CARTITUDE-4 bei, jedoch nicht Studienbericht, Protokoll und SAP. Diese Studiendokumente können wir gerne zur Verfügung stellen.

Der Vorteil im Gesamtüberleben zeigt sich konsistent in allen Analysen, in allen Analyseschritten, bei allen Adjustierungsmethoden und über alle Sensitivitätsanalysen zur Confounder-Kontrolle. Die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Analysen sind auch konsistent mit dem Dossier. Das Hazard Ratio im Gesamtüberleben liegt in den zahlreichen Analysen konsistent in einer Größenordnung zwischen 0,3 und 0,4 mit einem sehr engen Konfidenzintervall. Konsistent dazu ist auch das Hazard Ratio von 0,42 aus dem RCT-Vergleich in der Teilpopulation der CARTITUDE-4. In der Konsistenz über alle Analysen hinweg liegt die Bestätigung des Überlebensvorteils. Die Qualität der Studiendaten und der Confounder-Kontrolle ist hoch. Die Effektstärke liegt in einer Größenordnung, die nicht allein durch potenzielle Verzerrung erklärt werden kann.

Ein Thema, das in Nutzenbewertungen von Zelltherapien immer wieder angesprochen wurde, ist die Frage, wie relevant die Analysen auf der Grundlage der ersten klinischen Studien für den Versorgungskontext seien, da man Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen Zulassungsstudien und versorgungsnahen Daten sehe.

Die vorliegenden Analysen für Cilta-cel erlauben aus folgendem Grund eine Aussage zum Zusatznutzen für den Versorgungskontext: Der Gesamtheit der Population aus den CARTITUDE-Studien und der LocoMMotion bilden das gesamte Spektrum der Patienten im Anwendungsgebiet ab. Das liefert die Grundlage für eine auf den Versorgungskontext übertragbare Analyse.

Mit den in der Stellungnahme genutzten Zuschnittskriterien und dem Propensity-Score-Matching-Verfahren wird eine Population in den Fokus genommen, die bezogen auf sämtliche Patientencharakteristika im Mittel der Gesamtpopulation liegt. In dieser Population besteht praktisch vollkommene Strukturgleichheit. Mit den Propensity-Score-gewichteten Methoden wie ATT oder ATE wird eine größere Breite an Informationen aus der Gesamtpopulation im Vergleich zum Propensity Score Matching benutzt. Positivität besteht dabei für alle Patienten, nicht nur für die gematchten.

Wie gesagt, die Ergebnisse aller adjustierten Analysen sind untereinander konsistent. Zudem sind sie auch konsistent mit den Ergebnissen der naiven Analyse. Auch wenn unterschiedliche Zuschnitte und unterschiedlich große Patientenpopulationen aus der Gesamtpopulation betrachtet werden, führen alle Analysen zu konsistenten Ergebnissen. Man sieht immer ein Hazard Ratio im Gesamtüberleben von 0,3 bis 0,4. Konsistenz über alle Analysen belegt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auch im Versorgungskontext.

Die Therapieergebnisse sind beeindruckend. Zu dem genannten Hazard Ratio kommt mindestens eine Verdreifachung der medianen Überlebenszeit. 70 Prozent der Patienten sind nach circa 2,5 Jahren Nachbeobachtungszeit noch am Leben. Der damit verbundene Zusatznutzen von Cilta-cel ist mit Evidenz belegt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich kann da sofort anschließen. Sie haben die LocoMMotion-Studie angesprochen. Deshalb die erste Frage an die Kliniker, weil das auch in der Dossierbewertung sehr kritisch beleuchtet worden ist: Wie beurteilen Sie die Vergleichskohorte der LocoMMotion-Studie hinsichtlich ihrer Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie? Das war der erste Teil der Frage.

Der zweite Teil der Frage, den ich an diesem Punkt immer zu stellen pflege, lautet: Nach welchen Kriterien wird in der Versorgungspraxis entschieden, ob ein Patient bzw. eine Patientin für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommt? – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich gemeldet, ebenso Frau Weisel und Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Hecken, ich glaube, Sie merken schon an der hohen Anzahl von Experten, die wir hier haben, wie relevant dieses Thema ist. Es ist fast so wie bei den ersten CAR-T-Zell-Produkten.

Übergeordnet haben wir für uns gerade beim Myelom im Moment drei große Diskussionen. Das eine ist dieses Produkt; da geht es darum, wie wirksam und wie sicher es ist. Dazu kommen wir vielleicht später noch.

Erstens zur Wirksamkeit: Für uns ist LocoMMotion von großer Bedeutung, einmal ganz praktisch, aber auch übergeordnet, auch aufgrund dessen, was der G-BA im letzten Jahr noch in Auftrag gegeben hat. Es ist für uns wichtig, dass Registerstudien berücksichtigt werden. Das heißt nicht, dass wir alle berücksichtigen dürfen. Aber wir waren ja noch vor einigen Jahren so „weit“, dass wir überhaupt keine Register hatten.

Wir haben jetzt durchaus das Problem, dass hochkarätig aufgelegte Register nicht so wertgeschätzt werden, wie wir das im Vergleich sehen. Das heißt auch nicht, dass jedes Register gut ist. Hier ist allerdings schon ein Register vorhanden, das mit vielen deutschen Zentren erarbeitet wurde und von diesen auch vorher entsprechend den eingesetzten Kriterien berücksichtigt wurde, auch mit einem Patientenkollektiv, das wir für vergleichbar halten.

Ich habe durchaus gesehen, dass im Bericht des G-BA moniert wurde, dass die Verteilung der Patienten – transatlantisch und Europa – unterschiedlich war. Bei den CARTITUDE-Studien waren 91 Prozent der Patienten aus den USA, und in LocoMMotion waren mehr aus Europa. Das halten wir trotzdem für weitestgehend übertragbar, und Details kommen noch, glaube ich, weil auch einige der Teilnehmer hier dabei sind. Für uns macht es schon einen Riesenunterschied, ob es einfach nur eine Phase I/II-Studie mit nichts als Vergleich ist oder ob doch eine relativ aufwendige Registerstudie zum Vergleich herangezogen wurde, die nach unseren Kriterien doch schon einen Vergleich ermöglicht.

Zweitens. Die beiden anderen Fragen, die vielleicht in der wissenschaftlichen Diskussion zu stellen sind, sind ganz grundsätzlich: Wo kommen die CAR-T-Zellen hin? Zeitgleich in den letzten zwei Wochen sind die Daten der CARTITUDE-4-Studie publiziert worden. Das sind Patienten, die nicht mehr als drei, sondern ein bis drei Vortherapien hatten. Das ist eine randomisierte Studie mit über 400 Patienten. Da kommt ein Vorteil des progressionsfreien Überlebens mit dem Hazard Ratio von 0,26 heraus. Das ist schon ziemlich beeindruckend. Interessanterweise ist das exakt derselbe Wert, den Sie im indirekten Vergleich gegenüber LocoMMotion mit 0,25 sehen. Das spricht dafür, dass möglicherweise der Vergleich hier doch sehr valide ist.

Der dritte Punkt ist eine Schwachstelle – auch hier mit Ihnen haben wir mehrfach über andere CAR-T-Zell-Produkte und bispezifische Antikörper diskutiert –; das wissen wir nicht. Ich glaube, wir können nicht sagen, dass Cilta-cel besser ist oder in welchem Maße es besser ist als die gleichermaßen hochwirksamen Therapien. Das wird erst in den nächsten Jahren zu diskutieren sein. Trotzdem sind, glaube ich, die ersten beiden Punkte für uns sehr valide, und deswegen meine etwas ausführlichere Einführung hier.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Das, was Herr Wörmann ausgeführt hat, möchte ich uneingeschränkt so unterstützen. Ich möchte es auch nicht wiederholen.

Ich darf nur ergänzen: Wir waren eines der LocoMMotion-Zentren und sind eines der Zentren, die regelhaft CAR-T-Zellen einsetzen, und wir haben auch an den frühen CARTITUDE-Studien teilgenommen, wie jetzt CARTITUDE-4, die mit dieser wirklich imposanten Hazard Ratio, auf dem ASCO-Kongress und zeitgleich im New England Journal publiziert, wirklich für die Patienten eine im Moment fast nicht auszudrückende positive Bedeutung hat.

Wir haben in die LocoMMotion-Studie Patienten eingeschlossen, die bei uns am Zentrum waren und sich für die Einschlusskriterien geeignet haben. Die Studie war sehr aufwendig. Als nicht-interventionelle Studie hat sie in der Dokumentation ähnlich viele Ressourcen gebunden wie eine interventionelle Studie. Der einzige Unterschied war, dass die Patienten keine Studienmedikation bekommen haben. Insbesondere die Erhebung der Lebensqualität war in der LocoMMotion sehr akribisch, was ich persönlich auch als sehr positiven Aspekt dieser Studie empfand. Ich glaube, dass man es kaum besser machen konnte.

Rückblickend ist man vielleicht manchmal noch einen Tick schlauer, aber als LocoMMotion aufgelegt wurde und wir in diese Innovationsentwicklung geblickt haben, haben wir wirklich alle zusammen das Beste gegeben, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit prospektiv herzustellen. Daher würde ich mir auch sehr wünschen, dass wir es Ihnen hier auch noch einmal so darlegen können. Da haben wir viel gegeben.

Zu Ihrer Frage, wie CAR-T-Zellen jetzt in praxi eingesetzt werden oder wer sich dafür eignet: Dies ist für uns im Moment eine Entscheidung, die wir extrem ernst nehmen. Ich glaube, das können die Kolleginnen und Kollegen dann noch einmal bestätigen. Natürlich ist Verfügbarkeit nach wie vor ein ganz wichtiges Thema. Wir versuchen, einen Kulturwandel zu erzielen, sodass wir Patienten, die alle drei Hauptsubstanzen bekommen haben, frühzeitig an den Zentren sehen und wir frühzeitig entscheiden können: Eignet sich der Patient für eine CAR-T-Zell-Therapie? In der Regel sind die Kriterien zum einen die Verfügbarkeit und zum anderen die Aggressivität der Erkrankung. Dann wird bestmöglich entschieden. Ich glaube, im Moment ist der internationale Konsens, auch in der Myelomgemeinschaft: Wenn die Möglichkeit einer CAR-T-Zell-Therapie besteht, dann zieht man diese derzeit allen anderen neuen Immuntherapien vor, es sei denn, es gibt ganz offensichtliche und relevante Gründe, das nicht zu machen.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ja, ich kann das auch nur ergänzen und bestätigen. Auch wir haben an den CARTITUDE-Studien und auch an LocoMMotion teilgenommen. Es sind genau die LocoMMotion-Patienten, die wir in der weiteren Folge regelhaft mit dem Ide-cel behandelt haben, als es dann zugelassen und verfügbar war. Für mich bildet es genau diese Kohorte ab, und da sehe ich überhaupt keine Verzerrung.

Ich möchte auch auf Folgendes hinweisen: Das ist keine Registerstudie – das ist ein falsches Wording –, auch keine Real-World-Studie. Es ist eine prospektive, mühsam dokumentierte Studie unter den gleichen Bedingungen wie jede andere Phase-III-Studie, und deswegen sind die Daten für uns auch so besonders wertvoll, weil sie uns wirklich den Spiegel vorhalten.

Zum Stellenwert der CAR-T-Zell-Therapie kann ich auch nur bestätigen: Ich halte es für einen dramatischen Durchbruch in der Myelomtherapie. Meine Haltung ist: Ein Patient, der auf ein IMiD und auf einen Proteasom-Hemmer refraktär ist und schon einen CD38-Antikörper bekommen hat, ist für mich ganz klar ein Kandidat für eine CAR-T-Zell-Therapie, und ich würde sagen, spätestens nach drei Vorbehandlungen, so wie es das Label gerade abdeckt. Aber eigentlich sehe ich eine Reihe von Patienten, die schon nach ein bis zwei Linien dieses Stadium erreicht haben. Deswegen wäre meine Haltung momentan: spätestens nach drei Vortherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Jetzt Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Ich kann nur bestätigen: Wir haben auch relativ viele, ich glaube, sogar die meisten Patienten in die LocoMMotion-Studie eingebracht. Es war damals eine etwas traurige Situation, weil wir zu dem Zeitpunkt keine CAR-T-Zell-Optionen hatten. Daher haben wir, während die Patienten in den USA und in Japan mit CAR-T-Zellen behandelt worden sind, die Patienten sozusagen in die LocoMMotion-Studie eingebracht.

Ich kann im Prinzip das, was Herr Professor Scheid gerade ausgeführt hat, ebenfalls bestätigen: Eine Reihe derjenigen Patienten, die wir in der LocoMMotion-Studie erfasst haben – der Dokumentationsaufwand war in dieser Studie nicht unerheblich –, haben später noch ein CAR-T-Zell-Produkt erhalten, was für mich klar dafür spricht, dass wir hier in der LocoMMotion-Studie Patienten erfasst haben, die tatsächlich CAR-T-Zell-Therapie-geeignet sind.

Vielleicht auch noch einmal zu der prinzipiellen Frage: Wer kommt heute für CAR-T-Zellen infrage? Wir halten uns natürlich sehr stark oder absolut an die Zulassungskriterien. Aber es ist derzeit durchaus eine Tendenz festzustellen. Es wurde die CARTITUDE-4-Studie erwähnt, und es gibt auch die KarMMa-3-Studie, wo man wirklich gesehen hat, dass Patienten auch in früheren Therapielinien in randomisierten Studien im Vergleich zur besten konventionellen Therapie eindeutig von der CAR-T-Zell-Therapie profitieren.

Auf dem letzten ASCO-Meeting und dem Europäischen Kongress der Hämatologen gab es jetzt Daten, die gezeigt haben, dass zum Beispiel in der CARTITUDE-1-Studie, die eine wesentliche Grundlage der Entscheidung heute ist, das mediane progressionsfreie Überleben 34,9 Monate beträgt. Das muss man sich auf der Zunge zergehen lassen. In LocoMMotion war das mediane progressionsfreie Überleben 4,6 Monate. Wir sprechen also hier nicht über 4 vs. 6 oder 4 vs. 7 Monate, sondern hier ist der Vergleich 4,6 Monate vs. 34,9 Monate. Das ist ein dramatischer Unterschied, und so wird es eigentlich auch von den Patienten wahrgenommen.

Wir haben permanente Anfragen nach CAR-T-Zellen, und ich bin absolut bei Frau Professor Weisel: Ein Hauptproblem ist, dass wir keine ausreichende Verfügbarkeit haben, um die Patienten, die wirklich qualifiziert sind und die gerne eine CAR-T-Zell-Therapie haben wollen, auch mit CAR-T-Zellen versorgen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Goldschmidt.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich kann mich den Ausführungen der Kollegen vollständig anschließen. Mir ist es wichtig, nochmals auf die LocoMMotion-Studie hinzuweisen; Herr Professor Scheid hat es schon sehr deutlich gesagt. Aus meiner Erfahrung ist es die prospektiv geführte Studie mit der höchsten Datenqualität, die jemals beim Myelom prospektiv aufgelegt und durchgeführt worden ist. Auch wir haben uns an dieser Studie beteiligt, und ich weiß aus eigener Erfahrung, wie konsistent und stringent diese Daten erfasst und hinterfragt worden sind, sodass ich die Datenqualität noch einmal unterstreichen und Herrn Einsele absolut beipflichten möchte, dass natürlich zum Zeitpunkt dieser Untersuchung die CAR-T-Zell-Therapien überwiegend in den USA oder in Japan durchgeführt worden sind und wir jetzt in Deutschland hoffentlich in der guten Situation sind, hier nachzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Goldschmidt. – Jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, mit einer Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Frau Einsele, ich wollte noch mal ganz kurz bei dem einhaken, was Sie ausgeführt hatten. Sie hatten sehr deutlich gesagt, wenn CAR-T-Zellen verfügbar sind – die Aggressivität der Erkrankung hatten Sie als weiteres Kriterium benannt –, dann werden sie eingesetzt.

Ich glaube, die Frage, um die es ging und auf die Professor Hecken meiner Meinung nach auch abgehoben hatte, betraf den Zeitpunkt, als die LocoMMotion-Studie gestartet wurde. Also ist

meine Frage: Ist das das, was jetzt gilt, und hat das damals schon gegolten, als die LocoMMotion-Studie gestartet wurde? Die relevante Frage ist folgende: Ist die Kohorte, die in der LocoMMotion-Studie ist, bezüglich der Eignung für die CAR-T-Zell-Therapie ausreichend vergleichbar mit den Studienpatienten aus der CARTITUDE-1-Studie? Das war ja damals eine andere Versorgungssituation.

Ich habe gerade auch noch mal gehört, dass damals hauptsächlich in den USA und in Japan CAR-T-Zellen für diese späte Linie verfügbar waren. Ich habe also einfach die Bitte, dass Sie vielleicht noch mal auf die Situation damals abheben. Dass wir ein Problem hätten, wenn wir jetzt eine nicht-interventionelle Studie starten würden - bei den Ergebnissen und dem, was wir von den Fachgesellschaften gehört haben - ist klar. Aber wir haben ja Daten, die sozusagen parallel erhoben wurden, Gott sei Dank, und meine Frage ist, wie sich die Situation damals zum Zeitpunkt der Studie dargestellt hat.

Ich habe gehört, dass Sie fast alle oder sogar alle an dieser LocoMMotion-Studie beteiligt waren. Nach welchen Kriterien haben Sie entschieden, ob die Patienten in die LocoMMotion-Studie, also in die nicht-interventionelle Studie, aufgenommen und sehr differenziert beobachtet wurden oder CAR-T-Zellen erhalten haben? Wie war die Situation zu diesem Zeitpunkt?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): So schnell habe ich noch nie geheiratet. – Vielen Dank für Ihre Frage, Frau Müller, sodass ich das noch einmal klarstellen darf.

Damals, als es LocoMMotion gab, hatten wir keine CAR-T-Zell-Verfügbarkeit, und wie Herr Einsele ausgeführt hat, sind für uns diejenigen Patienten quasi schmerzhaft in LocoMMotion gegangen, die in den USA schon CAR-T-Zellen hätten bekommen können. Wir haben aber diese Studie dann ganz bewusst unterstützt; denn wenn man nichts hat, ist das Beste, strukturiert gemeinsam zu schauen: Was machen wir mit den Patienten? In LocoMMotion wurden 92 verschiedene Therapieregime für die Patienten in dieser distinkten Situation eingesetzt. Daran sehen Sie, dass es für die Patienten nicht unbedingt einen Standard gab.

Das waren die Patienten, bei denen wir innerlich darunter gelitten haben, dass wir nicht mit CAR-T-Zell-Therapie behandeln konnten. Aber dann haben wir das Beste getan, was wir aus der Situation machen konnten, und haben zumindest gesagt: Wir müssen dokumentieren, was wir aktuell tun und wie das Outcome der Patienten und deren Lebensqualität sind. Das, was ich vorhin ausgeführt habe, bezieht sich wirklich auf Zeit jetzt.

Folgendes ist mir auch noch wichtig: LocoMMotion hatte tatsächlich auch ein IRC, also ein Independent Review Committee. Das heißt, die Ansprechdaten der Patienten sind wie in einer Zulassungsstudie zentral noch einmal unabhängig bewertet worden. Ich glaube, das unterstreicht nochmals die Datenqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das war jetzt Frau Weisel, die immer noch Weisel heißt. – Jetzt kommt Herr Einsele, der auch immer noch Einsele heißt. – Herr Professor Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): In der Tat. – Ja, ich wollte es nur noch mal bestätigen. Das war wirklich schmerzhaft. Wir hatten eben in Deutschland keine CAR-T-Zell-Option für unsere Patienten und haben genau die Patienten – wir kannten ja die Einschlusskriterien, die in den USA und in Japan für die entsprechenden Patienten angelegt worden waren –, die sozusagen in Japan und den USA in die entsprechenden CAR-T-Zell-Studien aufgenommen worden wären, hier in der LocoMMotion-Studie erfasst.

Professor Scheid hat es schon angesprochen, und ich kann es auch noch einmal bestätigen, dass eben Patienten, die in der LocoMMotion-Studie waren und dann sozusagen wieder progressiert wurden, nachdem sie dort für die laufende Studie erfasst wurden, dann später noch

in Studien zur CAR-T-Zell-Therapie oder in eine CAR-T-Zell-Behandlung aufgenommen wurden, was ja auch noch mal belegt, dass wir hier Patienten ausgewählt hatten, die tatsächlich für eine CAR-T-Zell-Studie geeignet gewesen wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Anmerkungen sehe ich keine. Fragen, bitte! – Frau Krumbiegel, GKV-SV.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir hätten als Erstes eine Frage an die Kliniker, und zwar würden wir gerne wissen, wie Sie das Auftreten von spezifischen neurotoxischen Syndromen bewerten, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Cilta-cel bei einigen Patienten aufgetreten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Es gibt verschiedene Formen der Neurotoxizität nach diesen neuen Immuntherapien. Es gibt zum einen die sogenannten ICANS; das sind Neurotoxizitäten, die sozusagen in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Applikation der CAR-T-Zellen auftreten. Diese werden, wie man auch in allen CAR-T-Zell-Studien bei Myelomen gezeigt hat, sehr effizient durch eine Steroidbehandlung relativ rasch unter Kontrolle gebracht. Es gibt auch relativ wenige Patienten, die hier wirklich schwere Neurotoxizitäten im Sinne eines sogenannten ICANS entwickeln.

Darüber hinaus gibt es aber noch andere neurologische Nebenwirkungen, die zum Teil etwas verzögert auftreten können. Darunter sind periphere Neuropathien. Da gibt es vor allem Fazialisparesen, die bei den Patienten aufgetreten sind. In ganz seltenen Fällen gibt es parkinsonähnliche Syndrome, die zum Teil noch Monate nach Gabe der CAR-T-Zellen auftreten können. Man hat gelernt, dass diese etwas später auftretenden Neurotoxizitäten wahrscheinlich auch immunologisch vermittelt sind. Zumindest die peripheren Neuropathien und auch die Fazialisparesen hat man über Steroidbehandlungen sehr rasch und bei praktisch allen Patienten komplett zurückbilden können.

Etwas anders ist es bei den parkinsonähnlichen Symptomen. Da sieht man jetzt vor allem, dass dies wesentlich reduziert werden kann. Bei der initialen Studie waren es über 5 Prozent der Patienten, die dies entwickelt haben. Man hat aber inzwischen gelernt, dass, wenn man eine bessere Bridging-Therapie macht, das heißt also, den Patienten sozusagen in einer besseren Remission in die CAR-T-Zell-Therapie bringt, man dann diese späte Neurotoxizität weitgehend verhindern kann. Bei denjenigen Patienten, die bisher dieses parkinsonähnliche Syndrom entwickelt haben, gab es nur bei einem Teil der Patienten eine Rückbildung. Aber durch die effizientere Bridging-Therapie und auch eine bessere Kontrolle der frühen Neurotox hat man zum Beispiel in der jetzt zitierten Studie, der CARTITUDE-4-Studie, in deren Rahmen insgesamt 172 Patienten mit dem Cilta-cel-Produkt behandelt worden sind, nur bei einem einzigen Patienten eine relativ milde Form des Parkinson-Syndroms festgestellt. Das heißt, diese besseren Mitigation-Strategien – die besseren Strategien, um das zu verhindern –, waren jetzt offensichtlich sehr erfolgreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ergänzend Herr Goldschmidt.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Herr Einsele hat sehr klar dargestellt, dass wir gelernt haben. Mir ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass auch unsere Fachgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Weiterbildungen anbietet und wir das Gelernte bei unserem Jahreskongress den Ärzten weitergeben, wofür durch die Vertreter, die heute hier anwesend sind, eine große Expertise vorliegt. Auch die internationalen Organisationen führen Fortbildungen durch, die nicht nur auf die Wirkung, sondern zum Beispiel auch auf die Neurotoxizität gerichtet sind. Wie Herr Einsele ausgeführt hat, ist das ein Lernprozess, und wir versuchen, dies möglichst schnell einem großen Kreis von Hämatologen und Onkologen, die in die CAR-T-Zell-Therapie eingebunden sind, weiterzuvermitteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Jetzt hat Frau Professor Weisel das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ja, ergänzend noch, Frau Krumbiegel, was auch aus Patientensicht wichtig ist, wie Herr Einsele ausgeführt hat: Wir sehen insgesamt deutlich weniger Neurotoxizität als zum Beispiel bei CD19-gerichteten CAR-T-Zell-Produkten, und sehen zudem, dass sie in der überwiegenden Mehrzahl reversibel ist. Das unterscheidet die Neurotoxizität von der klassischen Myelom-Therapie, wo wir sehr, sehr viel irreversible Neuropathien sehen, zum Beispiel beim Bortezomib, beim Thalidomid, wo wir auch heute noch eine der schwerwiegendsten Nebenwirkungen haben, die wir unseren Patienten oft in der ersten Therapielinie noch zumuten müssen.

Ebenfalls noch einmal unterstreichen möchte ich, dass wir inzwischen Patienten sozusagen sehr schön in die CAR-T-Zell-Therapie bringen können, Patienten mit adaptierten, niedrigen Myelomlasten, die diese Nebenwirkungen nochmals sehr stark vermeiden. Da arbeiten wir auch sehr intensiv im Austausch miteinander. Insofern wird dies zum Glück für unsere Patienten sicherlich auf ganz wenige Einzelfälle zu reduzieren sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch kurz zusammenfassend genau das, was die Kollegen zu Frau Krumbiegel gesagt haben, auch wegen der Erfahrungen der letzten Jahre: Ich glaube, es ist fast fünf Jahre her, dass wir zuerst darüber diskutiert hatten. Damals war die Neurotoxizität initial eines der großen Themen.

Es gibt zwei große Fortschritte. Das Erste ist: Diese Art von CAR-T-Zellen bewirken nicht diese Art von Neurotoxizität, nicht wie die auf CD19 gerichteten Produkte, die wir bei ALL und DLBCL besprochen hatten, nicht die erste Generation. Und das Zweite ist das, was Herr Goldschmidt – äußerst wichtig – noch mal betont hat, nämlich die Lernkurve aller, die damit etwas zu tun haben, und dazu gehören auch die entsprechenden Hinweise in allen Leitlinien, damit umzugehen. Das ist glücklicherweise ein anderes Bild, als wir noch vor vier Jahren hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krumbiegel, Frage beantwortet? – Weitere Nachfragen, andere Fragen?

Frau Dr. Krumbiegel: Nein, vielen Dank. Wir haben noch eine andere Frage, die ich aber gerne später stellen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage, die sich aus der Diskussion eben ergeben hat. Wir haben von allen Experten gehört, die beteiligt waren, dass genau diejenigen Patienten, die sie heute einer CAR-T-Zell-Therapie zuführen, aufgrund der Einschluss- oder der Ausschlusskriterien eben damals in die LocoMMotion-Studie überführt wurden. Aus klinischer Sicht sehen Sie also eine sehr hohe Übereinstimmung.

Meine Frage geht jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Sindern hat relativ ausführlich auch zu Kritikpunkten der FB Med ausgeführt; ich bin jetzt immer noch bei der Eignung für die CAR-T-Zell-Therapie. Sie haben gesagt, dass sozusagen diese mangelnde Positivität, also sozusagen der Aspekt, ob diese Patienten wirklich auch für die Therapie in dieser Linie mit CAR-T-Zellen geeignet wären, aus Ihrer Sicht sehr wohl gegeben wäre.

Jetzt ist meine Frage: Wenn es die gleichen Patienten sind, die heute CAR-T-Zellen bekommen haben – das war auch etwas, was die FB Med kritisiert hat –, warum sind dann so viele Patienten bei den PS-Matching-Verfahren entweder ausgeschlossen worden – das betrifft jetzt direkt das PS-Matching; da sind ungefähr nur die Hälfte der Patienten eingegangen, und das war ja ein Kritikpunkt – oder aber bei der Gewichtung, beim Adverse Treatment Probability Weighting, teilweise sehr, sehr gering gewichtet worden? Dabei sind natürlich die Patientenzahlen annähernd gleich oder gleich wie bei nicht-adjustierten Vergleichen; da werden die Patienten nicht ausgeschlossen, aber sie gehen de facto kaum in die Auswertung ein.

Darin liegt für mich eine gewisse Diskrepanz, und es ist für uns wichtig, dass man das aufgeklärt bekommt. Woran liegt das? Liegt das an den Confoundern, die hier eingegangen sind? Sind da vielleicht Confounder eingegangen, die wir gar nicht gebraucht hätten? Also, ich hätte nach dem, was die Fachgesellschaften ausführten, erwartet, dass ein geringerer Anteil hier bei der Adjustierung ausgeschlossen würde, und ich hätte das einfach gerne mal erläutert.

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

Frau Schulat (Janssen): Die Gesamtheit der CARTITUDE-Studien und der LocoMMotion – das hat Herr Sindern eingangs schon gesagt – bildet das gesamte Spektrum der Patienten im Anwendungsgebiet ab. Mit dem Propensity Score Matching nehmen wir jetzt eine Population in den Fokus, die, bezogen auf sämtliche Patientencharakteristika und insbesondere die eingeschlossenen Confounder, im Mittel der Gesamtpopulation liegt. In dieser Population besteht praktisch vollkommene Strukturgleichheit.

Wir sehen dann, dass die Ergebnisse zu den anderen Analysen und insbesondere der naiven Analyse konsistent sind, wodurch es jetzt hier keine große Rolle für die Interpretation der Ergebnisse spielt, dass ein Teil der Patienten aus der Analysepopulation dann für das Propensity Score Matching ausgeschlossen wurde. Also, die Konsistenz der Analysen bestätigt hier die Validität der Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, so ganz habe ich es noch nicht verstanden. Nach dem, was ich jetzt verstanden habe, ist doch die Population in der LocoMMotion-Studie sozusagen größer gewesen – Sie haben jetzt gesagt, das lag in der Mitte – als die Population, die in die CARTITUDE-1 eingeschlossen wurde, also breiter, wollen wir mal sagen. Das entspricht jetzt nicht ganz dem, was ich von den Klinikern gehört habe, und ich finde auch nicht, dass die jetzt völlig übereinstimmen, nicht adjustiert. Also, die Hazard Ratios sind ja bei den adjustierten Vergleichen noch besser als bei nicht-adjustierten, mit Ausnahme vom PS-Matching, aber bei den gewichteten. Dagegen sind die oberen Konfidenzintervallgrenzen liegen – also, sind breiter; sie liegen dichter. – Ja, genau: Sie sind weniger breit als bei dem nicht-adjustierten Vergleich. Also, bei dem zugeschnittenen Vergleich sind sozusagen die Ergebnisse noch etwas besser. Ich hätte es eigentlich anders herum erwartet, ehrlich gesagt. Aber ja, gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat noch mal, bitte.

Frau Schulat (Janssen): Ich kann gerne nochmals kurz ausführen, wie diese Confounder-Adjustierung zustande kommt. Die Confounder wurden systematisch identifiziert – das sind die prognostischen Faktoren im Anwendungsgebiet –, und basierend darauf haben wir die Propensity Scores berechnet, über die dann das Matching und auch die Gewichtung vorgenommen wurden. Ziel dieser Adjustierung ist, diejenige Population zu generieren, in der die Strukturgleichheit maximiert ist.

Sie sprachen jetzt an, dass die Ergebnisse teilweise abweichen. Insbesondere im Effektschätzer sehen wir über alle Adjustierungsmethoden sehr, sehr konsistente Ergebnisse. Beim Propensity Score Matching haben wir eine Population generiert, in der praktisch vollkommene Strukturgleichheit besteht, und auch hier ist der Überlebenseffekt immer noch deutlich ausgeprägt und auch noch hochsignifikant. Deswegen gehen wir, wie gesagt, über die Konsistenz der Analysen davon aus, dass sich der Effekt in dieser Größenordnung bewegen muss und nicht durch eine Verzerrung erklärt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Frage jetzt beantwortet?

Frau Dr. Müller: Nein, eigentlich nicht. Sie haben jetzt die Methodik erläutert, warum man das macht. Aber meine Frage ist damit eigentlich noch nicht beantwortet.

Meine Frage ist: Warum musste man, um es ganz salopp zu sagen, so viele rausschmeißen? Jetzt haben Sie die prognostischen Faktoren angesprochen; das ist ja der zweite Punkt. Es gibt

Confounder dafür, ob man überhaupt eine CAR-T-Zell-Eignung hat, Allgemeinzustand usw. – das hat auch Professor Scheid in seiner Stellungnahme gesagt –, und es gibt prognostische Faktoren, die natürlich zu einer Verzerrung führen können.

Sie haben jetzt ausgeführt, dass Sie adjustiert haben, dies aber gar nicht viel bewirke. Da frage ich mich aber: Warum sind dann zum Beispiel beim PS-Matching nur die Hälfte der Patienten drin – also, ich habe es nach wie vor nicht wirklich verstanden –, wenn die Patienten, die heute CAR-T-Zellen erhalten würden, damals eben in diese nicht-interventionelle Studie mit eben den Einschlusskriterien eingeschlossen wurden? Also, das ist für mich sozusagen immer noch ein gewisser logischer Bruch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat, dritter Versuch.

Frau Schulat (Janssen): Die Tatsache, dass im Propensity Score Matching, wie Sie sagen, so viele Patienten ausgeschlossen wurden, liegt teilweise in der Natur dieser Methode. Es werden Patienten einander zugeordnet, deren Propensity Score Matching übereinstimmt, und insbesondere vor dem Hintergrund der Vielzahl der Confounder, die wir berücksichtigt haben, kommt es dann dazu, dass sich die Sample Size reduziert und wir in der Analyse eine geringere Population betrachten.

Das heißt aber in der Schlussfolgerung nicht, dass für die übrigen Patienten, die dann in der Propensity-Score-Matching-Analyse nicht berücksichtigt sind, keine Positivität in dem Sinne besteht, dass alle Patienten in beiden Behandlungsarmen für beide interessierende Therapien theoretisch geeignet wären. Ich denke, die Meinungsbildner haben sehr eindrucksvoll ausgeführt, dass das der Fall ist.

Wir gehen einfach deshalb über das Propensity Score Matching, weil das eine Methode ist, um sicherzugehen, dass wir eine Population betrachten, in der die Strukturgleichheit besteht. Wenn wir die Gesamtpopulation betrachten, in der die Gesamtheit aller Patienten eingeflossen ist, und wir ein übertragbares Ergebnis sehen, dann ist das für uns die Bestätigung, dass wir hier keine Problematik in der Methode haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben, würde ich beinahe sagen, dass man möglicherweise, da die Positivität bei den Ausgeschlossenen auch gegeben gewesen wäre, zu viele Confounder ins Modell gegeben hat, wenn das dazu geführt hat, dass 50 Prozent ausgeschlossen werden, obwohl sie eigentlich vergleichbar wären. Ein bisschen läuft es jetzt darauf hinaus. Also, das ist einfach für mich immer noch ein Fragezeichen.

Professor Scheid hat gesagt, der wirklich relevante Faktor wäre der ECOG, und alle anderen wären deutlich nachgeordnet, wie Vorerkrankungen usw. In der Stellungnahme hat er dazu explizit Stellung genommen. Er hat eigentlich gesagt, der ECOG-Status ist der einzige, der relevant ist, zumindest bei der Eignung für die CAR-T-Zellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Goldschmidt hat sich dazu noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich bin kein Statistiker und kann das nicht aus dieser Sicht kommentieren. Aber ein Punkt ist: Wenn man sich die Vergleichskohorten anguckt, so hat keine Therapie mehr als 20 Prozent oder 25 Prozent erreicht. Also, das ist ein ganz buntes Bild der Rezidivtherapie, die von Arzt zu Arzt unterschiedlich ist. Ich glaube, schon dadurch, dass einfach so viele Therapien angegeben werden, ist eine gewisse Verzerrung möglich. Deshalb könnte man vielleicht auch erklären, wie viele Patienten ausgeschlossen worden sind. Also mein Punkt ist, noch mal: Solch eine Kohorte ist sehr heterogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zaulig von der DKG hat jetzt eine Nachfrage dazu.

Frau Zaulig: Wir haben uns auch gefragt, warum so viele Patienten – über 50 Prozent – aus der Analyse herausfallen. Hier stelle ich die Frage an den pU, ob er denn zu den Patientencharakteristika derjenigen Patienten, die herausgefallen sind, noch Daten hat, die er nachreichen kann, oder Daten zu Patienten, die eben nicht gepasst haben, die nicht mit eingehen.

Frau Schulat (Janssen): Das können wir gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben wir das. – Jetzt Herr Bilek.

Herr Bilek: Meine Frage richtet sich eigentlich an den pU. Sie haben eine Vielzahl von Analysen eingereicht, wie Sie auch eben schon erwähnt haben. Dabei haben Sie auch viele fortgeschrittene Analysemethoden verwendet. Für uns wäre es, um das alles nachvollziehen zu können, sehr relevant, dass Sie zum Beispiel Plots zu den Regressionsmodellen, zu den Annahmen und Ähnlichem einreichen, damit wir zum Beispiel für die späteren Analysemodelle eine Misspezifikation oder anderes ausschließen können. Meine Frage ist eigentlich, warum Sie das alles so aufbereitet haben, zum Beispiel mit den Dokumenten der Zusatzanalysen, und uns nicht zum Beispiel SAS-Outputs zur Verfügung gestellt haben.

Anschließend hätte ich noch eine auf den Fragen der Gremienmitglieder aufbauende Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat.

Frau Schulat (Janssen): Ob wir die Plots nachreichen können, müssen wir prüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Schulat (Janssen): Der SAS-Output lag dem Dossier im Modul 5 bei.

(Herr Bilek: Aber nur der Code und nicht die normalen Outputs!)

– Mit dem Dossier haben wir den vollständigen Output der statistischen Analysesoftware eingereicht. Also, zusätzlich zu den Tabellen, die im Modul 4 des Dossiers dargestellt sind, liegt der vollständige Output auch vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek.

Herr Bilek: Dürfte ich dazu eine Nachfrage stellen?

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

Herr Bilek: Sie haben zum Beispiel auch mit extremer Gewichtung oder Ähnlichem gearbeitet. Könnten Sie uns da beispielsweise nachreichen, welche Gewichte verwendet worden sind und Ähnliches? Zum Beispiel wäre uns auch sehr wichtig, zu wissen, wie die Konfidenzintervalle berechnet worden sind, und Ähnliches; denn wir arbeiten mit hohen Gewichten, sodass die Effektschätzer ihre Eigenschaften verlieren, ebenso die Konfidenzintervalle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat.

Frau Schulat (Janssen): Können Sie vielleicht noch genauer ausführen, welche Informationen zu den Konfidenzintervallen Sie benötigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek.

Herr Bilek: Also, wenn wir so konkret werden wollen: zum Beispiel, welche Methoden zur Varianzberechnung oder zu Ähnlichem verwendet worden sind.

Frau Schulat (Janssen): Okay, ja; das prüfen wir ebenfalls.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek, haben Sie weitere Fragen?

Herr Bilek: Ja, zum Beispiel hätte ich noch eine Frage zur CARTITUDE-4, und zwar wüsste ich gerne den Hintergrund, wie Sie dabei praktisch vorgegangen sind, wie Sie die Patienten dann in den indirekten Vergleich eingeschlossen haben.

Frau Jakobs (Janssen): Bei der CARTITUDE-4 handelt es sich um eine RCT. Das heißt, hier ist die Strukturgleichheit der betrachteten Patientenpopulationen bereits per Design gegeben. Durch das Zusammenführen dieser Daten mit den Daten der Studien CARTITUDE-1 und LocoMMotion konnten wir eben die Vergleichbarkeit der betrachteten Patientenpopulationen noch einmal erhöhen und auch die Ergebnissicherheit der Gesamtaussage steigern.

Zusätzlich haben wir aber auch noch die Einzelauswertung in dieser Subpopulation sowie Einzelauswertungen zum Vergleich der CARTITUDE-1 und der LocoMMotion vorgelegt. Dabei zeigen sich auch über alle Gewichtungsmethoden hinweg deutliche und konsistente Überlebens-effekte mit einem präzisen Hazard Ratio von 0,4. Darüber hinaus sieht man auch, dass die für einen aussagekräftigen nicht-randomisierten Vergleich wichtige Konsistenzbedingung zwischen direkter und indirekter Evidenz erfüllt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek.

Herr Bilek: Ich habe dazu noch eine Nachfrage, weil mich extrem verwundert, dass dann so viele Leute aus der Ausgangspopulation beim Propensity Score Matching ausgeschlossen werden, vor allem, wenn man 21 Confounder berücksichtigt. Können Sie sich das irgendwie erklären oder hätten Sie Outputs, wie man die Population beschreiben kann, die in den Modellen drin bleibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulat.

Frau Schulat (Janssen): Wie eben schon gesagt, können wir gerne die Patientencharakteristika der im Propensity Score Matching berücksichtigten und nicht berücksichtigten Patienten nachreichen.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja. – Es wäre sehr wertvoll, wenn Sie solch einen Vergleich machen könnten, sodass wir abschätzen können, inwieweit es ähnliche oder doch sehr unterschiedliche Patienten sind, verschiedene Teilpopulationen, was man vielleicht aus diesen Charakteristika vergleichend herauslesen könnte. Augenblicklich haben wir diese Informationen leider nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Bilek, weitere Fragen?

Herr Bilek: Nein, das war es; danke schön. – Danke auch für die Antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Pitura. – Bitte schön.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage zur CARTITUDE-4; Herr Bilek kam gerade schon darauf zu sprechen. Sie haben die Ergebnisse der CARTITUDE 4, der RCT, beim indirekten Vergleich berücksichtigt und dazu mit Ihrer Stellungnahme neue Analysen eingereicht. Jetzt ist bei der Prüfung aufgefallen, dass einige Angaben fehlen. Deswegen frage ich, ob Sie den Studienbericht und das Studienprotokoll nachreichen könnten. Sie sind in dem Eingangsstatement schon darauf eingegangen. Wäre es möglich, das im Nachgang der Anhörung noch vorzulegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jakobs.

Frau Jakobs (Janssen): Ja, die Dokumente können wir Ihnen auf jeden Fall noch zur Verfügung stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, danke. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank. – Ich hätte dann noch eine Frage zur CARTITUDE-4: Wann wird der zweite Datenschnitt, also wann werden aktuellere Daten der CARTITUDE-4 erwartet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Frau Jakobs.

Frau Jakobs (Janssen): Mit der Zulassung der Indikationserweiterung aufgrund der CARTITUDE-4, die Ende Mai bei der EMA eingereicht wurde, rechnen wir im ersten Quartal des nächsten Jahres, also 2024. Der Datenschnitt ist natürlich Event-getrieben. Deswegen kann ich Ihnen noch nicht sagen, zu welchem konkreten Datum wir hier neue Daten erwarten.

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

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zu dem Plateau, das sich bisher nicht abzeichnet. Das ist ein kleiner Wermutstropfen angesichts dieser eigentlich sehr interessanten Therapieoption und der interessanten Daten. Aber es lässt sich nicht erkennen, dass sich da ein Plateau abzeichnet, weder beim PFS noch beim Overall Survival, anders als bei den Lymphomen. Da würde mich die Einschätzung der Kliniker interessieren: Wie werten Sie das, wie ordnen Sie das ein? Tut sich da noch etwas, oder könnte es sein, dass es doch mehr einen Stellenwert in den früheren Therapielinien hat? Das wurde ja gerade auch schon angedeutet. Sind wir also vielleicht einfach ein bisschen zu spät dran?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich möchte zuerst noch einmal darauf zurückkommen, was Professor Einsele vorhin gesagt hat. Wir haben jetzt erst – im Patientensinne – das sehr gute mediane progressionsfreie Überleben der CARTITUDE-1-Studie, das mit weit über 30 Monaten mehrfach über all das hinausgeht, was wir erwarten, nämlich in einer Situation, in der wir mit einem PFS von 4 Monaten rechnen und es auf 35 Monate gestiegen ist. Das ist mehr als ein Meilenstein.

Das Myelom an sich ist eine biologisch extrem heterogene Erkrankung. Wir haben das ganze Spektrum von eher indolenten bis hin zu höchst aggressiven Verläufen. Eine solche biologische Diversität hat man beim Lymphom nicht. Das ist eine biologisch ganz andere Erkrankung. Deswegen wird es auch viel schwieriger sein, solch eine PFS-Gerade, ein PFS-Plateau beim Myelom zu erreichen, gerade dann, wenn man „All-Comer“-Studien macht, und das müssen wir im Moment machen, weil wir auch noch die Generierung von Wissen brauchen.

Noch einmal: Wenn dann solch eine Kurve wie bei CARTITUDE-4 herauskommt, Hazard Ratio 0,26, dann zuckt man wirklich. Also, das ist ein sensationeller Moment. Wenn man so etwas zum ersten Mal sieht, wenn man einen Myelom-Patienten behandelt, dann weiß man: Das ist der richtige Weg.

Wir machen die First-Line-Studien; auch wir nehmen hieran teil. Wir haben gestartet bei den älteren Patienten mit der CARTITUDE-5-Studie. Da wird sich herausstellen können, wie die einzelnen Risikogruppen von der Therapie profitieren. Es wird andere Studien wie CARTITUDE-6 geben, die eine Erhaltungstherapie nach CAR-T-Zell-Therapie haben. Da werden wir diese Fragen beantworten. Natürlich muss es das Ziel sein, das so zu optimieren, dass wir das Plateau erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Herr Goldschmidt gemeldet.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Frau Holtkamp, dass es kein Plateau ist, überrascht mich nicht. Wir haben in dieser Kohorte weitgehend Patienten, die eine Resistenz auf die gut etablierten Medikamente haben. Wie Frau Weisel ausgeführt hat, beeinträchtigen solche Resistenzen natürlich das Outcome.

Wenn ich könnte, wie ich wollte, würde ich diese Therapie in der Primärtherapie einsetzen. Dazu laufen ja Studien, die noch nicht ausgelesen sind. Aber vielleicht das Gute: Wenn wir heute einen Standardrisiko-Myelom-Patienten haben und mit Daratumumab, mit einem Proteasom-Inhibitor, einer immunmodulierenden Substanz und gegenwärtig auch noch mit

Transplantation behandeln, dann ist das Overall-Survival 80 Prozent nach zehn Jahren. Ich denke, das ist ein Wort, wohin es geht.

Wir müssen natürlich auf die Studie warten. Das ist jetzt eine Art Spekulation von mir. Aber ich bin überzeugt, dass diese Therapien in die Frontline-Therapie kommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Meines Erachtens ist die Frage von Frau Holtkamp sehr wichtig. Auf der einen Seite muss man irgendwo auch mit der Erwartungshaltung der Patienten umgehen. Auf der anderen Seite muss man klar sagen: Beim Myelom hatten die Patienten in der CARTITUDE-1-Studie im Durchschnitt sechs Linien Vortherapie. Es gibt keine hämatologische Erkrankung, bei der man in der sechsten Linie noch eine Heilung durch irgendein Therapieverfahren erwarten darf. Ich glaube, das jetzt berichtete PFS von 34,9 Monaten für die Patienten, die die CAR-T-Zellen in der durchschnittlich siebten Therapielinie bekommen haben, ist wirklich ein sehr beeindruckendes Ergebnis.

Ich sehe es aber absolut so wie von den Vorrednern und auch von Frau Holtkamp angesprochen: Wir werden die CAR-T-Zellen früher einsetzen müssen. Die T-Zellen sind zum früheren Zeitpunkt fitter, sie sind weniger stark mit den Therapien vorbehandelt. Man wird in früheren Therapielinien weniger resistente Tumorzellklone finden.

Wenn man sich die Daten aus der CARTITUDE-4-Studie anschaut, dann ist es schon so, dass wir bei denen, die tatsächlich CAR-T-Zellen bekommen haben, nach einem Jahr 90 Prozent der Patienten noch progressionsfrei haben. Wenn man zudem noch zwischen zweiter und dritter Linie und nach erster Linie unterscheidet, dann scheint sich noch mal ein Vorteil zur früheren Applikation herauszustellen. Es gibt durchaus einige Spezialisten, die eigentlich erwarten, dass man tatsächlich in der CARTITUDE-4-Studie für bestimmte Subgruppen der Patienten das Plateau finden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krumbiegel, GKV-SV.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir haben noch eine Frage. Uns interessiert, ob der Bedarf an Cilta-cel sichergestellt ist, vor allem im Hinblick auf die Probleme der Sicherstellung eines Produktes, das diesen hohen Qualitätsanforderungen entspricht. – Die Frage geht sowohl an den pU als auch gern an die Kliniker, an jeden, der sich dazu äußern kann und möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Zurückhaltung. – Herr Blees.

Herr Dr. Blees (Janssen): Wir sind dabei oder die Firma ist dabei, hohe Investitionen zu tätigen, um den Supply, der, wie von den Experten auch gerade schon erwähnt, aktuell noch begrenzt ist, zukünftig deutlich zu steigern, um noch viel mehr Patienten den Zugang zu dieser Therapie zu ermöglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krumbiegel, Frage beantwortet?

Frau Krumbiegel: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, keine weiteren Fragen mehr. – Dann Herr Sindern. Ich nehme an, Sie machen das; also, ich wollte Sie jetzt nicht zwingen. Wir haben ja hier schon Übung miteinander.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Genau. – Ich fasse gerne ganz schnell zusammen: Wir hatten heute insbesondere zwei große Themen. Das erste Thema in der ersten halben Stunde war die LocoMMotion-Studie als Vergleich. Ich glaube, man kann sagen: Es ist eine klinische Studie, die eine hohe Datenqualität hat und für den Vergleich geeignet ist. Das ist meines Erachtens deutlich geworden. Der Vergleich, der sich aus dieser parallel mit der CARTITUDE-Studie durchgeführten Analyse ergibt, ist auch heute noch relevant für die Nutzenbewertung.

Ich möchte zwischendurch noch einmal für das Protokoll festhalten, dass wir Nachreichungen übermitteln werden. Das betrifft die Studiendokumente der CARTITUDE-4, das betrifft die Patientencharakteristika für die gematchten und die nicht gematchten Populationen sowie Methoden zur Varianzberechnung.

Wir hatten im zweiten Teil einige methodische Fragen, die wohl hier sehr relevant sind. Mit dem Propensity Score Matching werden methodenbedingt Paare gebildet, und dabei fallen auch Patienten weg. Wichtig ist hier: Die Strukturgleichheit in diesem Vergleich ist so hoch, dass sich aus dem Propensity Score Matching eine sehr valide Analyse ergibt.

Sie können sich auch parallel die anderen Vergleiche anschauen, und egal, welchen davon man nimmt, kommt man immer zu sehr vergleichbaren Ergebnissen. Ich denke, auch wenn man die Patientencharakteristika, die wir Ihnen schicken werden, danebenlegt, wird man sehen, dass die Populationen sehr gut vergleichbar sind.

Dass Cilta-cel beeindruckende Therapieergebnisse zeigt, ist auch an verschiedenen Endpunkten deutlich geworden. So wurde das PFS erwähnt, das bislang nie dagewesene Werte zeigt. Wir haben beim Überleben – das können wir festhalten – nach zweieinhalb Jahren Nachbeobachtungszeit etwa 70 Prozent der Patienten, die immer noch am Leben sind. Das Hazard-Ratio von 0,3 bis etwa 0,4 bestätigt den Vorteil. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank insbesondere an die Kliniker dafür, dass sie unsere Fragen beantwortet haben, herzlichen Dank auch an alle, die Fragen gestellt haben.

Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was heute hier diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben. Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich noch einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 11:07 Uhr