



Mündliche Anhörung

gemäß 5 § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Daratumumab (D-1014)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2024
von 11:30 Uhr bis 12:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Keuchel

Frau Baumgartner

Frau Heck

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Heidelberg**:

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Einsele

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

Frau Prof. Dr. Weisel

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

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Krefft

Frau Dr. Honsek

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Ertel

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

Frau Kähm

Frau MacDonald

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir sind jetzt bei Daratumumab, Neubewertung nach Fristablauf, Indikation multiples Myelom, Erstlinie bei Nichteignung für Stammzelltransplantation. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Februar diesen Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen, Bristol-Myers Squibb, Sanofi, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der GMMG, die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Professores Engelhardt und Goldschmidt sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Keuchel, Frau Baumgartner und Frau Heck, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Einsele, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Frau Professor Dr. Weisel, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig – Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Wiedemann, für Sanofi Frau Dr. Krefft und Frau Dr. Honsek, für Amgen Frau Dr. Ertel, für Bristol-Myers Squibb Frau Kähm und Frau MacDonald sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Einführung. Ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Dr. Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Sie haben es eben gesagt, es handelt sich um eine Neubewertung nach Fristablauf. Das Dossier für die Erstbewertung der Studie ALCYONE hatten wir bereits 2018 zur Nutzenbewertung vorgelegt. Bevor ich auf die Studie und die aktuelle Nutzenbewertung eingehe, stelle ich uns vor: Für das Nutzendossier und alle Fragen dazu sind Frau Alina Heck und Frau Darja Keuchel verantwortlich. Für alle medizinischen Fragen ist Frau Vanessa Baumgartner zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Janssen.

Die Daten der Studie ALCYONE beruhen jetzt auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von über sieben Jahren. Damit kann nun auch insbesondere das Gesamtüberleben aus unserer Sicht abschließend bewertet werden. Die Hazard Ratio ist über alle Datenschnitte stabil, und der finale Wert beträgt 0,65. Der Median ist in beiden Armen erreicht, und der mediane Überlebensvorteil unter der Kombination mit Daratumumab beträgt etwa 2,5 Jahre bzw. etwa 30 Monate. Damit bestätigt die finale Auswertung den Überlebensvorteil aus der Erstbewertung bei einer gleichzeitig höheren Aussagesicherheit. Die Langzeitdaten zeigen auch, dass unter der Kombination mit Daratumumab häufiger eine langfristige Freiheit von krankheitsassoziierten Symptomen erreicht werden kann. Die Daten der Studie ALCYONE weisen einen signifikanten Vorteil der Kombination mit Daratumumab in der Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen von fast vier Jahren und über 2,5 Jahre bei Fatigue nach.

Weiterhin haben wir den Endpunkt Langzeitremission ausgewertet. Dabei werden Patienten verglichen, die über mindestens fünf Jahre eine vollständige Remission erreichen. 18,9 Prozent der Daratumumab-Patienten erreichen diesen Zustand, aber nur 3,4 Prozent im

Kontrollarm. In diesem Zustand sind die Anzeichen der aktiven Erkrankung nicht sichtbar. Daher besteht insgesamt aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen. Die mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens von 53,6 Monaten im Kontrollarm zu 83 Monaten im Daratumumab-Arm ist eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, und das obere Konfidenzintervall von 0,8 erlaubt auch in der Systematik des IQWiG, von einem erheblichen Zusatznutzen zu sprechen.

Die zuvor genannte langfristige Freiheit von neuen schwerwiegenden Symptomen, die mit dem Endpunkt Langzeitremission gemessen wird, spricht ebenfalls für einen erheblichen Zusatznutzen. Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu einem anderen Ergebnis und sieht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die beiden aus unserer Sicht heute dazu wichtigsten Fragen sind erstens die Einschätzung der Folgetherapien in der Studie und zweitens die Frage der Relevanz der Studie OCTANS für die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Zur ersten Frage: Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt, dass die Folgetherapien, die in der Studie ALCYONE zum Einsatz bekommen sind, leitlinienkonform und dem deutschen Versorgungsstandard entsprechend waren, der zum damaligen Zeitpunkt bestand. Es ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht, den Bezug auf die aktuellen Leitlinien zu machen, wenn es um eine Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung von mehreren Jahren geht, die ihre Begründung in der Bestätigung der Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung hat.

Zur zweiten Frage: Die Studienzentren der Studie OCTANS liegen zu zwei Drittel in China. Wir haben im Dossier ausführlich dargestellt, warum man aus medizinischen Gründen davon ausgehen kann, dass die Studie nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Daher ist die Studie OCTANS sowohl allein als auch in einer metaanalytischen Zusammenfassung mit der Studie ALCYONE nicht für die Beantwortung der Fragestellung dieser Nutzenbewertung geeignet.

Die Studie ALCYONE liefert für die Versorgung relevante und eindeutige Ergebnisse. Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens auf über 80 Monate im Median und dem Vorteil in der Langzeitremission zeigen die Daten der Studie ALCYONE einen signifikanten Vorteil der Kombination mit Daratumumab in den patientenberichteten Endpunkten. Aufgrund der langen Beobachtungszeit und durch das Erreichen der Mediane im Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Armen wird die Ergebnissicherheit gegenüber der Erstbewertung erhöht. Daher sehen wir in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Die erste Frage geht an Sie. Sie haben gerade ausgeführt, Sie hätten im Vergleichsarm die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung übliche Therapie, also den Therapiestandard und auch den in den Leitlinien abgebildeten Therapiestandard, zugrunde gelegt. Sie begründen das in Ihrer Stellungnahme formal damit, dass Sie sagen, die Kombinationstherapien standen meist erst nach 2019 zur Verfügung. Zu dem Zeitpunkt seien die entsprechenden Studien schon implementiert worden. Die Kombinationstherapien aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason, also DRd, oder Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason, also DVd, sind beide bereits seit 2017 zugelassen. Deshalb stellt sich für uns noch einmal die Frage, ob Sie uns darlegen können, wieso der Anteil der Patienten im Vergleichsarm, die als erste Folgetherapie DRd oder DVd erhalten haben, in der Studie nur bei sieben bzw. bei fünf Prozent liegt. Wie gesagt, wenn Ihre Aussage 2019 richtig gewesen wäre, hätte man darüber diskutieren können. 2017 sieht ein wenig anders aus. Vielleicht können Sie dazu noch zwei, drei Takte vertiefend sagen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sie fragten nach beiden Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich habe jetzt nach der ALCYONE gefragt.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Die andere Studie mit DRd hatten wir vor zwei Jahren auch in der Rebewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich habe nach der ALCYONE gefragt.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Das ist eine Studie mit den gleichen Einschlusskriterien. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme den Abgleich dargestellt, dass wir geschaut haben, was die Patienten in der Studie ALCYONE bekommen haben, den Bezug zu den Leitlinien von 2019 gemacht und danach eine sehr hohe Übereinstimmung gefunden. Die Patienten in der Studie sind dem Versorgungskontext entsprechend behandelt worden. Wichtig ist, dass es in der ganzen Zeit zu keiner Untertherapie gekommen ist. Ich glaube, das haben die Daten der schriftlichen Stellungnahme gezeigt. Ich weiß nicht, ob wir jetzt noch einmal in die Details dieser schriftlichen Stellungnahme gehen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Wir haben die Stellungnahme gesehen, aber ich habe gedacht, Sie können vielleicht zusätzlich noch zwei, drei Argumente nennen. Mir reicht das jetzt. Ich wollte es nur noch einmal adressieren. Die Automatik 2019 mit Blick darauf, wir hatten es im Prinzip nicht in der Versorgung, ist jedenfalls für mich auf den ersten Blick nicht selbsterklärend, weil wir sehen, dass so wirksame und neue Therapiestandards in Gestalt von Kombinationstherapien üblicherweise relativ schnell geeignet sind, den allgemeinen Therapiestandard darzustellen. Aber ich lasse das jetzt einmal so stehen.

Die nächste Frage geht an die Kliniker, danach können das IQWiG oder die Bänke nach weiteren Dingen fragen, wenn der Bedarf besteht. Herr Sindern hat den asiatisch-pazifischen Raum angesprochen. Auch das haben wir hier schon mehrfach diskutiert. Welche Unterschiede zum deutschen Versorgungskontext ergeben sich aus Ihrer Sicht bei der Betrachtung der im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführten Studie OCTANS? Wie beurteilen Sie diesbezüglich den Wert der vom IQWiG durchgeführten Metaanalysen der Studien OCTANS und ALCYONE? Auch hier hat Herr Sindern durchaus kritisch Bezug auf das genommen, was das IQWiG gesagt hat. Mich würde interessieren, wie das von Ihnen aus klinischer Sicht gesehen wird. Ich schaue einmal in die Runde, ob sich jemand bewegt, sonst muss ich einen aussuchen. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Heck von Janssen, aber danach frage ich die Kliniker. Frau Heck, bitte.

Frau Heck (Janssen Cilag): Aus unserer Sicht ist, wie im Dossier und in der Stellungnahme dargestellt, in der Studie OCTANS der Versorgungskontext ein anderer. In der Studie OCTANS wurden primär Patienten aus chinesischen Zentren eingeschlossen, woraus sich konkrete medizinische Unterschiede ergeben. Wir gehen davon aus, dass hier Unterschiede bestehen, die über die Einschlusskriterien hinausgehen, was sich dann in dieser niedrigeren Anzahl an Patienten von 55 Prozent zeigt, auf die die EMA-Subgruppendefinition für ASCT-Nichteignung zutrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann und dann Herrn Einsele.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das formale Argument, das wir in der Diskussion hatten, ging in die Richtung, die gerade genannt wurde, dass möglicherweise in Deutschland auch etwas ältere Patienten autolog transplantiert werden, als das in anderen Ländern üblich ist, weil es dort diese Traditionen gibt. Wir wissen, dass speziell die Mortalität sehr niedrig ist. Insofern, glaube ich, gibt es einen Unterschied.

Wenn man sich allerdings die Daten anschaut, insbesondere was die Remissionsraten und das progressionsfreie Überleben angeht, dann sind die zwischen OCTANS und ALCYONE nur um 2 Prozent unterschiedlich. Das heißt, das liegt fast identisch auf dem Punkt. Auch das progressionsfreie Überleben ist zumindest ähnlich. Das heißt, es gibt Hinweise, dass die Wirksamkeit sehr ähnlich ist, obwohl die Studienkollektive formal nicht gleich konzipiert sind. Was ich gerade gesagt habe, ist der Vergleichsarm, das heißt also nicht die Wirksamkeit

von Daratumumab, sondern der Vergleichsarm. Es scheint sich doch um sehr ähnliche Kollektive zu handeln, was das Ansprechen auf Therapie angeht.

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

Herr Prof. Einsele (DSMM): Nur ein kurzer Beitrag von meiner Seite: Man muss sicher auch immer berücksichtigen, dass der Genetic Background doch etwas anders ist, wenn man in den asiatisch-pazifischen Raum geht. Das betrifft auch die Wirksamkeit, die Nebenwirkungen möglicher Therapien. Von daher ist die Vergleichbarkeit immer etwas eingeschränkt, und man muss vor allem sagen, dass die Zulassungssituation von bestimmten Medikamenten im asiatisch-pazifischen Raum anders ist als in Deutschland. Auch die beiden Dinge, glaube ich, müssen wir berücksichtigen, wenn wir diese Studie auf die deutsche Situation anwenden wollen.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Dem kann ich nur zustimmen. Wir sprechen hier auch über die Gesamtüberlebensanalyse. Da spielen, wie Herr Einsele gerade sagte, vor allen Dingen die nachfolgenden Therapien hinein. Wir wissen, dass die Patientinnen und Patienten im Rezidiv aufgrund völlig anderer Verfügbarkeiten anders behandelt werden. Das wird gerade die Langzeitnachbeobachtung beeinflussen. Die Toxizität der einzelnen Substanzen ist unterschiedlich, wobei, wie Herr Wörmann sagte, die Effektivitätsdaten eher auf der vergleichbaren Seite sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Dann schaue ich in die Runde. Bänke, PatV, Fragen? – Für das Protokoll: Herr Professor Ludwig, der eben noch nicht da war, ist seit knapp zehn Minuten telefonisch zugeschaltet. – Jetzt Fragen, Anmerkungen, Kritik. – Frau Schiller vom GKV-SV.

Frau Dr. Schiller: Ich habe im Video gesehen, dass sich Professor Wiedemann noch gemeldet hat. Deshalb würde ich mich jetzt nicht vordrängen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hat er gewunken? – Dann nehmen wir Herrn Wiedemann vor. Schreiben Sie mir bitte im Chat, weil ich nur eine Seite Bilder vor mir habe. Wer auf der zweiten Seite ist, hat gelost, weil ich nicht immer hin und her gehen kann. Dann Herr Professor Wiedemann als erstes.

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Vielen Dank für die Hilfe. – Man muss diese Daten schon kritisch untersuchen, weil bei einem Altersdurchschnitt von über 70 Jahren, 72 bei Männern und 74 bei Frauen. Bei den novo diagnostizierten multiplen Myelomen und der Heterogenität dieser älteren Patienten, die oft lange leben, ist die entscheidende klinische Frage, ob wir mit Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan und Prednison die derzeit wirksamste Erstlinientherapie für Patienten haben, die wir nicht transplantieren und die wir nicht unter Hochdosischemotherapie haben, oder ob wir – ich überspitze das jetzt einmal – eine Übertherapie haben, die teuer ist und die zu mehr Pneumonien führt.

Wir haben statistisch einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Das ist deutlich zu sehen. Die Mortalität reduziert sich, PFS verlängert sich. Aber warum ist das in der Versorgungsstruktur für mich als Kliniker und auch für andere Kollegen bei uns in der Arbeitsgruppe kein Beweis? Das Problem ist, dass gerade die Patienten, die über 65 Jahre alt sind, durch die Einschlusskriterien nicht hochdosischemotherapiert wurden. Das ist nicht leitliniengerecht. Das entspricht überhaupt nicht unserer Versorgungsstruktur. Die Analyse der Folgetherapien, die schon angesprochen wurde, belegt eindeutig, dass im Vergleichsarm unterschiedlich zu dem Daratumumab-Arm verfahren worden ist und dass zurecht behauptet werden darf, dass die S3-Leitlinien des monoklonalen Antikörpers, des Immunmodulators und des Proteasominhibitors nicht oder selten angewandt worden sind und Daratumumab im Vergleichsarm entweder spät oder gar nicht eingesetzt wurde. Das

sind wesentliche Mängel dieser Studie, aus welchen Gründen auch immer sie zustande gekommen sind. Deshalb ist, glaube ich, das IQWiG-Urteil gerechtfertigt, dass wir hier nur einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wiedemann. – Ich nehme an, Frau Heck, Sie haben sich unmittelbar auf die Bemerkung von Herrn Wiedemann gemeldet. Deshalb würde ich Sie jetzt zur Replik drannehmen und danach Frau Schiller und Herrn Kranz vom IQWiG.

Frau Heck (Janssen-Cilag): Herr Professor Wiedemann, Sie haben verschiedene Themen angesprochen, auf die ich nacheinander eingehen werde. Zunächst zur ASCT-Nichteignung der Patienten in der Studie: Dieses Thema wurde in der ersten Nutzenbewertung der Studie ALCYONE und in der Erst- und Rebewertung der Schwesterstudie MAIA schon einmal diskutiert. Die Gesamtpopulation der Studie wurde in allen Fällen als eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation akzeptiert. Die Patienten in der Studie ALCYONE waren im Median 71 Jahre alt. Wir sehen hier hinsichtlich des Gesamtüberlebens auch keine Interaktion. Der Vorteil liegt unabhängig von den Altersgruppen für DVMP gegenüber VMP vor.

An der Stelle würde ich gerne noch einmal auf die Folgetherapien eingehen. Wie wir schon in der Stellungnahme dargestellt haben, ist aus unserer Sicht bei der Wahl der Folgetherapien vor allen Dingen der Therapiestandard zum Zeitpunkt der Wahl der Folgetherapien relevant. Das waren für die Studie ALCYONE die Jahre 2015 bis 2019. Hier sehen wir eine sehr hohe Übereinstimmung, auch mit der damaligen *Onkopedia*-Leitlinie.

Um noch einmal auf die Anteile von Daratumumab einzugehen: Wenn man sich die Patienten anschaut, die eine Folgetherapie erhalten haben, haben wir hier in der ersten Folgetherapie 7,4 Prozent der Patienten, die DRd erhalten haben, und 4,5 Prozent der Patienten, die DVd erhalten haben. Zu beiden Kombinationen hatten wir 2022 eine Rebewertung mit den Langzeitdaten, in der die Vorteile bestätigt wurden. Zum Zeitpunkt der Auswahl der Folgetherapien lag die Wahl im Ermessen der jeweiligen Prüfarzte. In der Leitlinie ist nicht abzulesen, dass es zu diesem Zeitpunkt eine Präferenz speziell für ein Daratumumab-Regime gab. Hier wurden auch in der Studie ALCYONE diverse andere Kombinationen eingesetzt, die sich so in den damaligen Leitlinien finden. Somit wurden die Patienten durchaus nach dem damaligen Therapiestandard adäquat und ohne Mängel behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Heck. – Jetzt habe ich Frau Schiller und dann Herrn Kranz. Frau Schiller, GKV-SV.

Frau Dr. Schiller: Ich würde hier gleich bezüglich der Folgetherapien anknüpfen. Wir würden gerne von den Klinikern wissen, was der heutige Versorgungsstandard für die Folgetherapien bei Refraktärität bzw. Rezidiv ist. Die S3-Leitlinie gibt eine starke Empfehlung für Dreifachkombinationen mit zwei neuen Wirkstoffen plus Steroid, führt aber alle zugelassenen Optionen auf. Uns interessiert in dem Zusammenhang, welche Wirkstoffkombinationen insbesondere in der Zweitlinie eingesetzt werden oder einen hohen Stellenwert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weisel, Sie haben sich gemeldet.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich versuche, es strukturiert kurz zusammenzufassen, weil die Zweitlinienpopulation heterogen ist. Grundsätzlich gilt immer Dreier-Therapie vor Zweier-Therapie. Es gab vergangenes Jahr mehrere Phase-III-Studien, die einen Gesamtüberlebensvorteil bezüglich der Dreier-Therapie gezeigt und publiziert haben. Dazu gehören die CASTOR-Studie mit DVd, POLLUX mit DRd und ELOQUENT-3 mit Elo-Pd. Alle Patientinnen und Patienten, die noch Lenalidomid-sensitiv sind, was heutzutage in der Zweitlinie nur noch sehr wenige sind, bekommen ein Lenalidomid-basiertes Triplet. Alle Patientinnen und Patienten, die auf Lenalidomid refraktär sind, was die größte Population

heute ist, und noch keinen Anti-CD38-Antikörper hatten oder noch sensitiv sind, bekommen ein Anti-CD38-Antikörper-basiertes Triplet. Patientinnen und Patienten, die in der ersten Linie Lenalidomid-refraktär und schon refraktär gegen ein Anti-CD38-Antikörper sind, bekommen eine Triplet-basierte Therapie unter Vermeidung beider Substanzen bzw. hier erwarten wir die neuen Generationsimmuntherapeutika, gerade für diese Patientenpopulation in früheren Linien. Ich hoffe, in der ganzen Plethora unserer Möglichkeiten habe ich Ihnen das möglichst strukturiert, sonst fragen Sie gerne noch einmal nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Einsele, Herr Wörmann, Herr Wiedemann, Herr Ludwig, Ergänzungen, Anmerkungen oder Haken dran? – Haken dran. Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Dann würde ich zu Frau Schiller zurückgehen. Frau Schiller, ist Ihre Frage beantwortet, Nachfragen, weitere Fragen?

Frau Dr. Schiller: Es hatten sich noch andere Bänke gemeldet. Also wenn es dazu noch etwas gibt, würde ich denen den Vortritt lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kranz vom IQWiG, danach Frau Pitura und dann wären Sie wieder an der Reihe, Frau Schiller.

Herr Dr. Kranz: Ich habe auch einige Fragen an den pU zu den eingesetzten Folgetherapien. Bevor ich dazu komme, möchte ich kurz klarstellen, und das ist mittlerweile schon angeklungen, dass wir immer nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bewerten. Ob die eingesetzten Folgetherapien zum Zeitpunkt der damaligen Studiendurchführung adäquat waren oder nicht, ist zunächst einmal nicht die relevante Fragestellung, die wir hier zu beantworten haben. Ich möchte aber trotzdem darauf eingehen, weil wir gewisse Ungereimtheiten in der Argumentation und in den Daten des pU festgestellt haben. So wird vom pU unter anderem ausgeführt, dass die Daratumumab-Kombination erst im Verlauf der Studie ALCYONE zur Therapie des multiplen Myeloms ab der zweiten Therapielinie zugelassen wurde. Die Begründung, dass das nicht eingesetzt wurde, war, dass es nicht möglich war, die Patienten in der hier vorliegenden Studie nach Progress mit Daratumumab zu behandeln, da erst im Verlauf der Studie eine Zulassung ab der zweiten Therapielinie erteilt wurde.

Wenn man sich den Zulassungsstatus im Verlauf anschaut, ist es jedoch so, dass die Monotherapie in den USA bereits Ende 2015, also noch während der Rekrutierungsphase für die Studie ALCYONE zugelassen wurde. Bereits Mitte 2016 wurden die Ergebnisse der RCTs POLLUX und CASTOR, also der Studien ab der zweiten Therapielinie, publiziert. Die Zulassung erfolgte kurz darauf. Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse der Überlegenheit von Daratumumab in der Folgelinie standen schon sehr früh zur Verfügung. – Vielleicht so viel zum zeitlichen Verlauf.

Was sich uns so gar nicht erschlossen hat, ist, wieso in den bereits 2014 begonnenen Zulassungsstudien ab der zweiten Therapielinie, nämlich POLLUX und CASTOR, fast 60 Prozent der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie mit Daratumumab erhalten haben und in der später begonnenen Studie ALCYONE in der ersten Therapielinie nur 38 Prozent. Das passt nicht zu der Argumentation, dass der geringe Einsatz in der Studie ALCYONE mit dem Zulassungsstatus zusammenhing. Während der Studienlaufzeit von CASTOR und POLLUX war Daratumumab ebenfalls nicht zugelassen. Diese Studien wurden eher begonnen. Dazu hätte ich gerne eine Einschätzung vom pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Wer möchte?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Das waren, glaube ich, insgesamt zwei große Fragen, eine generell zur Folgetherapie und dann zur Konsistenz der Daten. Ich beginne einmal mit den Folgetherapien und würde dann, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, übergeben. Zunächst noch einmal die Ausgangssituation: Wir haben eingangs gesagt, es handelt sich hier um eine Rebewertung, zu der wir beauftragt worden sind. Der G-BA hat uns beauftragt, die

finalen Daten der Studie ALCYONE noch einmal vorzulegen, insbesondere weil das Gesamtüberleben in der Erstbewertung nicht abschließend bewertet werden konnte. So steht es in den Tragenden Gründen. Das ist bereits die vierte Rebewertung für eine Daratumumab-Kombination. Wir hatten erst kürzlich eine Neubewertung in der Infektiologie, wo sich der Therapiestandard nach mehreren Jahren geändert hat. Hier hatten wir einen Zeitraum von zehn Jahren überblickt. In keinem dieser Verfahren wurde die erneut eingereichte Studie mit alleinigem Bezug zu den aktuellen Leitlinien bewertet.

Auch das IQWiG hat in der Vergangenheit eine andere Sichtweise angenommen. 2022 hat das IQWiG in der Neubewertung der Studie MAIA – – Das ist die Schwesterstudie zur Studie ALCYONE, die zeitlich parallel in dem Anwendungsgebiet der ersttherapierten Patienten den Vorteil von Langzeitdaten für den Endpunkt Gesamtüberleben noch in einer Pressemitteilung hervorgehoben und in der Nutzbewertung dazu einen beträchtlichen und damit höheren Zusatznutzen als in der Erstbewertung gesehen hat. Da hätte man auch die Frage stellen können.

Wir hatten erwähnt, dass Daratumumab in der Monotherapie in den USA 2014 zugelassen worden ist, in Deutschland 2015. Ich glaube, das war in der vierten Linie. Ich weiß nicht, ob man das hinzuziehen kann. Ich weiß auch nicht, ob man sagen kann, zu dem Zeitpunkt 2014/2015 war das schon Therapiestandard. Die Anteile der Folgetherapien in einer Population, die in der Erstbewertung untersucht wird, mit einer Population zu vergleichen, die in der Rezidivtherapie untersucht wird, ist, glaube ich, auch nicht statthaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Herr Kranz, Nachfrage, weitere Bemerkungen?

Herr Dr. Kranz: Das hat meine Frage nicht beantwortet, was wir 2022 bewertet haben. Wir haben jetzt 2024 und schauen uns die Situation neu an. Meine Frage steht immer noch. Sie haben in Ihrer Stellungnahme begründet, dass die Daratumumab-Folgetherapien so gering waren, weil die Zulassung noch nicht erfolgt ist. Dasselbe Problem haben Sie in den Studien POLLUX und CASTOR genauso gehabt. Trotzdem haben Sie dort einen deutlich höheren Anteil an Daratumumab-Folgetherapien. Meine Frage ist: Wie passt das mit Ihrer Argumentation zusammen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann noch einmal Herr Sindern und anschließend Herr Rasch. Ich nehme an zur Grundsystematik, Herr Rasch. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich habe gesagt, Sie haben auf der einen Seite Studien, die in der Frontline stattfinden, und Sie vergleichen sie mit Studien, die in der Rezidivtherapie stattfinden. Ich weiß nicht, was die mediane Linie jetzt in CASTOR und POLLUX war, aber das war nicht die zweite Linie. Ich glaube, da haben wir Patienten drin, die in der dritten oder vierten oder fünften Linie waren. Da werden Sie einen höheren Anteil an Folgetherapien haben, als wir das hier in der Frontline haben. Ich glaube nicht, dass Sie die Zahlen so einfach nebeneinander legen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Jetzt Herr Rasch zur Einordnung durch den vfa.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich wollte auf den Befristungscharakter dieses Verfahrens hinweisen. Ich meine, es handelt sich nicht um eine erstmalige Bewertung aus der Sicht von 2024. Diese Befristung sollte nicht ad absurdum geführt werden. Ich habe den Appell, hier die prozedurale Fairness im Auge zu behalten. Ich meine, bei einer hinreichend langen Befristung kann für so ziemlich jedes Verfahren irgendwann einmal die Frage gestellt werden, ob die Aussagekraft heruntergestuft werden soll oder sogar die Studien gar nicht mehr verwertbar sind. Dieses Verfahren findet nicht losgelöst statt, sondern es hat eine gewisse Vorgeschichte. Jetzt zu sagen, man betrachtet alleine den aktuellen Stand der

medizinischen Erkenntnisse, das kann man zwar formal tun, aber das würde die Befristung ad absurdum führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Jetzt habe ich noch einmal Herrn Sindern und Frau Heck. Danach machen wir mit Frau Pitura und Frau Schiller weiter.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Mein Punkt hat sich erledigt, aber wenn Frau Heck vielleicht übernehmen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Heck.

Frau Heck (Janssen-Cilag): Ich wollte noch einmal auf die Frage von Herrn Kranz eingehen. Zunächst einmal, Sie haben gesagt, dass die Publikationen von CASTOR und POLLUX auch schon früher einen Vorteil gezeigt haben, jedoch ist der Einsatz als Folgetherapie vor allen Dingen an die Zulassung geknüpft, und das ist dann der relevante Zeitpunkt. Die ist in der EU 2017 erfolgt. Die Studie ist 2015 mit den ersten Rekrutierungen gestartet. Das heißt, zwischen 2015 und 2017 konnten schon die ersten Folgetherapien gegeben werden.

Dann zur Dara-Monotherapie: Diese ist, wie von Herrn Sindern erläutert, in einem deutlich späteren Therapiesetting zugelassen. Die Patienten mussten mindestens schon einen Proteasom-inhibitor und einen Immunmodulator erhalten haben. Das ist in der Studie ALCYONE nicht der Fall. Daher wäre es nicht plausibel, wenn die Patienten in der zweiten Linie beispielsweise in der ersten Folgetherapie eine Dara-Monotherapie erhalten würden.

Bei CASTOR und POLLUX haben wir die Situation, dass in der hinteren Linie mit Daratumumab zum ersten Mal eine CD38-Therapie zur Verfügung stand und den Patienten gegeben wurde, wo das als Monotherapie eine neue Option war. In der zweiten Linie lagen zum damaligen Zeitpunkt andere Dreifachkombinationen, beispielsweise aus Carfilzomib und Lenalidomid vor, die ebenfalls eine gute Wirksamkeit und hier gleichermaßen dem damaligen Therapiestandard entsprochen haben. Es ist davon auszugehen, dass die Prüfer die Patienten richtig und nach dem bestmöglichen Standard therapiert haben. Man muss sicherlich auch beachten, dass wir hier Patienten haben, die bereits in der ersten Therapielinie nicht für eine ICT geeignet und im Median 71 Jahre alt waren. Das heißt, hier ist sicherlich auch die Frage, wie fit und für welche Folgetherapie die Patienten zu dem Zeitpunkt geeignet waren, als sie ihre erste oder auch spätere Folgetherapien erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Heck. – Herr Kranz noch einmal unmittelbar dazu.

Herr Dr. Kranz: Ich wollte nur kurz klarstellen, dass in den Studien CASTOR und POLLUX definitiv eine spätere Therapielinie untersucht wurde, aber sie war nicht deutlich später. Die meisten der dort eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine bis zwei Vortherapien. Das heißt, es war nicht so viel deutlich später, wie Herr Sindern das eben dargestellt hat.

Ich habe eine letzte Frage zu den Folgetherapien: Sie haben im Dezember 2017 eine weitere Studie begonnen, nämlich die Studie OCTANS. Spätestens zu diesem Zeitpunkt, also Ende 2017, war die Überlegenheit von Daratumumab ab der zweiten Therapielinie bekannt. Die Studien waren publiziert, die Zulassungen in Europa und den USA erteilt. Diese Studie hätte uns spätestens die eigentlich interessierende Frage beantworten können, nämlich ob die Erstlinientherapie mit Daratumumab einer Therapie nach Progress überlegen ist. Trotzdem haben in der Studie OCTANS nur 20 Prozent der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie mit Daratumumab erhalten. Wieso waren es hier dann noch mal weniger? Hätten Sie nach dem damaligen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht eigentlich allen Patientinnen und Patienten nach einem Progress Daratumumab zur Verfügung stellen müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt hat sich Herr Wörmann gemeldet. Ich nehme an dazu, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht nicht direkt um die Frage von Herrn Kranz, nur um zwei allgemeine Bemerkungen vorher, dass wir grundsätzlich darauf achten, wenn wir jetzt über Daratumumab-Zulassungen reden. Das heißt nicht per se, dass die in den Ländern auch verfügbar waren. Es gibt durchaus Länder, in denen das zwei bis drei Jahre später war, speziell bei Daratumumab. Das haben wir in der Auswertung von 2017; nur, damit es nicht in die falsche Richtung geht. Als Grundtendenz glaube ich schon, dass wir vonseiten unserer Fachgesellschaft nicht unterschiedliche Maßstäbe anlegen sollten. Das heißt, wir müssen schon die jetzige Therapie mit den aktuellen Standards vergleichen. Aber das haben wir mit Ihnen nie anders diskutiert. Beim ersten BRAF-Inhibitor Dabrafenib haben wir gesagt, jetzt ist Vemurafenib schon Standard, dann kann man nicht mehr gegen Kontrolle vergleichen, sondern dann muss man das damit vergleichen. Sie haben damals bei Dabrafenib schon entschieden, kein Zusatznutzen, weil der andere BRAF-Inhibitor etwa gleich wirksam war. Das Thema würde ich, glaube ich, jetzt hier nicht auflösen, nicht ändern wollen. Das heißt, ich glaube schon, dass auch bei Wiederholung, also beim Aufrufen eines Themas der aktuelle Standard vergleichbar sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Müller dazu. Frau Müller, Sie kommen jetzt an der Warteschlange vorbei. Dann gehen wir aber wieder zurück in die Schlange. Bitte.

Frau Dr. Müller: Nur ganz kurz, Professor Wörmann: Sie haben recht, was die zweckmäßige Vergleichstherapie betrifft. Aber hier reden wir über Folgetherapien. Das ist ein Unterschied, wenn wir das sozusagen auf Folgetherapien ausweiten. Es geht um die Fragestellung, wir haben hier eine Bewertung von Daratumumab in dieser Kombination in der Erstlinie. Das ist das Ziel der Nutzenbewertung. Dann ist die Frage, die jetzt das IQWiG implizit formuliert, eigentlich auch explizit, und auch das, was die AkdÄ angesprochen hat, ob Daratumumab wirksamer ist, wenn man es in der ersten oder in der Zweitlinie gibt. Es ist eine Frage nach dem Therapiepfad. Es ist aber nicht eng genommen die Bewertung dieses Wirkstoffs in der Erstlinie, um das etwas auseinanderzuklamüsern. Zur Frage der Fairness, die vom vfa angesprochen wurde: Wir berücksichtigen so etwas auch. Meine Frage an die Kliniker ist jetzt: Wo ist für Sie der Stellenwert von Daratumumab in dieser Kombination, also von der Therapielinie her? Wie sehen Sie das? Weil das eine Frage ist, die hier aufgemacht wurde.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ja, ganz klar vorne. Wir wissen inzwischen, und da haben wir ausreichend medizinische Erkenntnisse, dass wir die Anti-CD38-Antikörper sowohl bei transplantierbaren als auch bei nicht transplantierbaren Patientinnen und Patienten in der ersten Therapielinie in Kombinationstherapien einsetzen sollten. Das liegt an mehreren medizinischen Dingen. Zwei möchte ich herausstellen. Bei der älteren Patientenpopulation – da gibt es sehr gute und publizierte Daten – wissen wir, dass etwa ein Drittel bis die Hälfte der Patientinnen und Patienten aus unterschiedlichen Gründen keine zweite Therapielinie mehr erhält. Das heißt, das, was man vorne nicht macht, kann man nicht zwingend aufheben und nachher einsetzen. Es gibt über die letzten Jahre sehr konsistente Daten, dass diese Attrition Rate, wie wir das nennen, doch beim multiplen Myelom immer noch sehr hoch ist.

Das andere ist, dass wir biologisch bei einer klonalen heterogenen Erkrankung wissen, je breiter wir diese Erkrankung am Anfang targetieren, je tiefer die Remission ist, umso weniger klonale Resistenzen erzeugen wir, und das wissen wir inzwischen immer besser, sodass dadurch erklärt wird, warum wir diese Kombinationstherapien in der ersten Linie einsetzen sollten und damit auch in der Folge – das als letzte Bemerkung – diesen Verlust von vielen Patienten für die zweite Linie ausgleichen können, weil wir mehr Patientinnen und Patienten dann noch einmal in den therapiefähigen Zustand in die zweite Linie bringen

können. Es ist insgesamt ein zwar sehr komplexes Thema, aber diese beiden Punkte würde ich gerne herausarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Gibt es Ergänzungen dazu? Herr Wörmann macht Daumen hoch. Herrn Einsele sehe ich nicht. AkdÄ Ergänzung? – Sehe ich auch nicht. Okay, Frau Müller, Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann ist jetzt Frau Pitura an der Reihe und danach Frau Schiller. Sie warten beide schon ewig. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage betrifft auch die Folgetherapien und richtet sich an die Kliniker. Sie konnten in Ihrer Stellungnahme der IQWiG-Kritik an den Folgetherapien nicht folgen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf verwiesen, dass in den letzten Jahren zehn neue Arzneimittel zugelassen wurden und sich die Therapielandschaft sehr geändert hat und dass der Studienstart der ALCYONE nun schon fast zehn Jahre zurückliegt, nämlich Anfang 2015. Daher würden die Folgetherapien weitgehend dem Stand der Versorgung im entsprechenden Zeitraum entsprechen und gravierende Mängel nicht vorliegen. Könnten Sie dazu bitte noch einmal ausführen? Welchen Stellenwert hat Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason? Das wurde auch als Folgetherapie eingesetzt.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Zum Stand der Folgetherapien: Wir sehen das sicherlich von unserer klinischen Seite mehr aus der Sichtweise des Austauschs mit den europäischen Kolleginnen und Kollegen. Die Studie wurde in sehr vielen spanischen Zentren durchgeführt, wo die Versorgungssituation nach Zulassung sicherlich eine ganz andere war, als wir das von der Anwenderseite im Austausch mit den Kollegen in den entsprechenden Netzwerken erfassen, sodass wir zu der klinischen Bewertung kamen, dass wir sagen, das, was dann eingesetzt wurde, entsprach dem, was man an den Zentren zu diesem Zeitpunkt in den Tumorboards empfohlen hat. Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason ist eine Kombination, die außerhalb Großbritanniens nur sehr, sehr selten eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet. Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Ergänzung dazu: Frau Pitura, ich kann Ihr Dilemma nicht völlig lösen. Wir können Patienten in einer Studie keine Folgetherapien verwehren, wenn sie nach fünf, sechs oder sieben Jahre Rezidive bekommen und dann für die neue Therapie qualifizieren, entweder bispezifische Antikörper oder sogar für CAR-T-Zellen infrage kommen. Insofern ist das, glaube ich, im Studiendesign nachträglich nicht mehr hereinzuholen. Deshalb sind wir immer daran interessiert, dass das möglichst langfristig und nachhaltig dokumentiert wird, um zu schauen, ob es irgendwelche relevanten Unterschiede gibt.

Der Punkt ist aber der – das noch einmal zur Wiederholung –, den Frau Weisel deutlich gemacht hat: Alle Therapien mit Daratumumab in der Erstlinientherapie zeigen diese deutlichen Unterschiede. Das ist im Wesentlichen die Gruppe der Patienten, die sonst schlecht verlaufen würde und die damit jetzt sozusagen überhaupt in die nächsten Therapien hineingeht, und die verlieren wir nicht frühzeitig. Das ist der Unterschied. Das ist auch bei den Transplant- und den Nichttransplantfähigen konsistent. Das ist der Grund, warum wir Daratumumab jetzt in der Empfehlung in die Erstlinientherapie hineintun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Pitura, Nachfrage oder weitere Frage?

Frau Pitura: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt noch einmal Frau Schiller vom GKV-SV.

Frau Dr. Schiller: Ich schließe mich thematisch gleich wieder an, weil die Transplantierbarkeit angesprochen wurde. Ich bitte die Kliniker, auszuführen, anhand welcher Kriterien in der heutigen Versorgung die Nichteignung oder Eignung für die Stammzelltransplantation festgemacht wird. Welche Gründe für oder gegen die Stammzelltransplantation gibt es, abgesehen von der reinen Eignung für die Therapie? Welchen Stellenwert hat das heute, insbesondere im Kontext dieser starken neuen Therapieoptionen, die wir immer mehr sehen?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Grundsätzlich sollte die Eignung zur Stammzelltransplantation eine biologische Eignung sein. Wir gehen davon aus, dass Patientinnen und Patienten, die eine normale oder nahezu normale Herz- und Lungenfunktionen und keine schweren Komorbiditäten haben, als transplantationsgeeignet definiert werden. Grundsätzlich gibt es im Versorgungsalltag durchaus auch eine Alltagsorientierung. Das sehen Sie an den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien der deutschen Studiengruppen GMMG und DSMM. In der Regel sind hier Patientinnen und Patienten bis einschließlich 70 Jahre für die Transplantationsstudien in den Einschlusskriterien vorgesehen, sofern die Organfunktionen vorliegen, wie es in den Ein- und Ausschlusskriterien ausgeführt ist. Das ist die Landmarke. Dass das im Einzelfall aufgrund des biologischen Alters modifiziert wird, obliegt dem behandelnden Arzt. Die Hochdosis-Melphalan-Therapie mit der nachfolgenden autologen Stammzelltransplantation bleibt für uns der Goldstandard in der Versorgung der transplantierbaren Patientinnen und Patienten, der unzweifelhaft ist. Es gibt aktuell im gesamteuropäischen Kontext die erste Kopf-an-Kopf-Studie, die das überprüft, dann im Vergleich mit der CAR-T-Zelltherapie, aber aktuell bleibt es Goldstandard in der Versorgung der Patienten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist genau die Bestätigung. Wir werden hier genauso vorgehen wie bei den anderen Erkrankungen. Das Beispiel war das DLBCL, das diffuse großzellige Lymphom, wo zwei von drei CAR-T-Zellprodukten gezeigt haben, dass sie der autologen Stammzelltransplantation im Rezidiv überlegen waren. Das dritte Produkt hat das nicht geschafft. Also werden die beiden empfohlen und die autologe Stammzelltransplantation ist nach hinten gerutscht. Sobald wir solche Daten für das multiple Myelom haben, würden wir ähnlich vorgehen. Das ist auch insofern vergleichbar, als dass wir wahrnehmen, dass CAR-T-Zellen auch bei etwas älteren Patienten einsetzbar sind. Trotzdem warten wir auf diese randomisierten Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Heck vom pU.

Frau Heck (Janssen-Cilag): Ich wollte dazu ergänzen, dass diese Definition für die ASCT-Nichteignung schon im ersten Verfahren der Studie ALCYONE und auch in der Erst- und Rebewertung der Schwesterstudie MAIA diskutiert wurde, und sowohl in der Nutzenbewertung als auch in den Zulassungsprozessen wurde die Gesamtpopulation aufgrund der Subgruppenanalyse als eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation bewertet. Hierzu hat sich der Sachstand nicht geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Heck. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine ergänzende Frage zu der Frage von Frau Müller, zum Stellenwert von Dara-VMP in der Versorgung. Für mich ist klargeworden, Daratumumab hat auf jeden Fall einen hohen Stellenwert, Firstline. Aber wie verhält es sich konkret mit dieser

Kombination Dara-VMP, gerade in Abgrenzung zu dem Dara-Rd, das in der MAIA-Studie untersucht wurde? Wann würde man konkret Dara-VMP einsetzen und nicht DARA-Rd?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Frau Holtkamp, aus klinischer Sicht würden wir sagen: Die Daten, die uns Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason in der Nachbeobachtung gegeben haben, haben das zu dem am meisten verwendeten Standardregime gemacht. Am Daratumumab-VMP stößt man sich inzwischen ein wenig – die Zeit ist vorangeschritten –, an dem niedrigdosierten Melphalan, das hier eingesetzt wurde und das von den US-amerikanischen Kollegen schon sehr lange nicht mehr in der Erstlinientherapie vorab eingesetzt wurde. Grundsätzlich gibt es aber immer noch Patientinnen und Patienten, zum Beispiel bei Niereninsuffizienz, wo man gerne noch den Proteasominhibitor mit Bortezomib kombinieren möchte oder im Einzelfall, wo vielleicht etwas gegen den Einsatz von Lenalidomid spricht, wo dieses Regime eingesetzt wird. Insgesamt ist Dara-RD sicherlich der am meisten eingesetzte Blockbuster. Im Moment muss man sagen, das ändert sich wahrscheinlich wieder in der Erstlinientherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Ergänzung von Herrn Wörmann, Herrn Einsele oder von der AkdÄ? – Das sehe ich nicht. Dann frage ich Frau Holtkamp: Ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz hat sich noch einmal gemeldet, und dann würde ich versuchen, zum Ende zu kommen, weil wir schon über der Zeit sind. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank, Herr Hecken. Es tut mir leid, ich muss noch einmal nachfragen, weil ich auf meine letzte Frage keine Antwort vom pU bekommen habe, wieso es in der Studie OCTANS nur so wenige Patientinnen und Patienten waren, die eine Folgetherapie mit Daratumumab bekommen haben. Hätten Sie diesen Patientinnen und Patienten nicht Ende 2017 im Rahmen der Studie Daratumumab als Folgetherapie zur Verfügung stellen müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer macht das, Frau Heck oder Herr Sindern?

Frau Keuchel (Janssen-Cilag): Das mache ich.

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

Frau Keuchel (Janssen-Cilag): Die Folgetherapien wurden adäquat gemäß dem damaligen Therapiestandard gegeben. Für Daratumumab gab es in der damaligen Versorgung noch keine bevorzugte Empfehlung. Hier haben wir in der Stellungnahme ausführlich erläutert, dass der damalige Versorgungsstandard in der *Onkopedia*-Leitlinie abgebildet wird, in dem kein bevorzugtes Aussprechen einer Daratumumab-basierten Therapie existiert. Daher sind alle Folgetherapien, die in der Studie ALCYONE gegeben, wurden in dieser *Onkopedia*-Leitlinie reflektiert. Deshalb finden wir, die Folgetherapien sind adäquat gegeben worden.

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

Frau Heck (Janssen-Cilag): Um darauf noch einmal ergänzend einzugehen: Herr Kranz, Sie haben auch speziell nach der Studie OCTANS gefragt. Letztendlich haben wir in der Stellungnahme und im Dossier dargestellt, dass aus unserer Sicht die Studie OCTANS den deutschen Versorgungskontext nicht adäquat abbildet und die Studie ALCYONE als maßgeblich herangezogen werden sollte. Es spiegelt sich letztendlich hier wider, dass die Folgetherapien in der Studie OCTANS, da sie primär in China und teilweise noch in anderen asiatischen Ländern durchgeführt wurde, nicht mit der Studie ALCYONE vergleichbar ist. Daher ist aus unserer Sicht das Ergebnis der Studie ALCYONE maßgeblich, in der die Folgetherapien nach dem damaligen Therapiestandard adäquat und ohne Mängel erfolgt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Heck. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr, damit gebe ich das Wort an Herrn Sindern. Kurze Zusammenfassung, Herr Sindern, dann würden wir die Anhörung beenden.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, vielen Dank. Ein wichtiger Punkt heute war die Frage der Wahl der Folgetherapie. Ich glaube, wir sind uns einig, dass man kann sagen, Fortschritt basiert auf guten RCTs, und dazu gehört, dass Langzeitdaten verfügbar sind. Es handelt sich hier nicht um eine verschobene Erstbewertung. Ich glaube, es ist ganz wichtig, das festzuhalten. Insofern ist es für die Frage heute wichtig, dass man sagen kann, dass die erfolgten Folgetherapien über die gesamte Laufzeit leitlinienkonform waren. Das haben wir in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt.

Der zweite wichtige Punkt heute war die Studie OCTANS. Hier ist wichtig, dass der überwiegende Anteil der Studienzentren in China lag. Drei Viertel der Patienten kommen aus China. Für die Diskussion heute ist wichtig, festzuhalten, dass der Anteil der Patienten, der dort mit einer Stammzelltransplantation behandelt wird, deutlich geringer ist. Wir haben in der Anhörung gehört, dass hier auch in der Rezidivtherapie ein anderer Therapiestandard gilt. Daher ist davon auszugehen, dass in China praktisch andere Kriterien zur Anwendung kommen, wenn es darum geht, welcher Patient zum Beispiel eine ASCT oder eine andere Therapie bekommt. Das sind konkrete Hinweise darauf, dass es medizinische Unterschiede zwischen dem deutschen und dem chinesischen Versorgungskontext gibt.

Generell ist die Frage der ASCT-Nichteignung. Das war ein Thema, das schon in der Erstbewertung zur Sprache gekommen ist. Der G-BA hat damals eine hinreichende Annäherung mit der Population in der Studie ALCYONE an die Zielpopulation bewertet. Der Sachstand hat sich seit der damaligen Diskussion nicht geändert. Was die Studie am Ende gezeigt hat – und ich habe es am Anfang gesagt –, ist der eindrucksvolle Vorteil, den diese Kombination in der Langzeitstudie ergeben hat. Wir haben eine Verlängerung des Überlebens von 30 Monaten. Konsistent dazu haben wir einen signifikanten Vorteil in der Verschlechterung der Zeit von Symptomen wie Schmerz oder Fatigue. Aufgrund der langfristigen Freiheit von neuen schwerwiegenden Symptomen, die wir mit dem Endpunkt Langzeitremission belegt haben, besteht aus unserer Sicht hier ein erheblicher Zusatznutzen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten, Frau Professor Weisel, Herrn Wörmann, Herrn Einsele, Herrn Wiedemann und Herrn Ludwig, der telefonisch zugeschaltet war. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie uns verlassen. Den Rest bitte ich, sich sofort wieder einzuwählen, wir sind schon 14 Minuten zu spät. Wir machen also unmittelbar mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:31 Uhr