



Mündliche Anhörung

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

hier: Isatuximab (D-1140)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Juni 2025
von 14:29 Uhr bis 15:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Bülbül

Frau Höller

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Krefft

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Einsele

Herr Prof. Dr. Knop

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Cavusoglu

Frau Dr. Flossmann

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

Herr Pütz

Herr Brose

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Deichmann

Frau Merklein

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

Frau Pedretti

Frau MacDonald

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

Herr Brand-Weiner

Frau Dr. Huschens

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich Willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Isatuximab zur Behandlung des multiplen Myeloms in der Erstlinie bei Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Mai dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der German-speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Johnson & Johnson, Menarini Stemline Deutschland GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die sehr umfängliche Anwesenheitsliste kontrollieren, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis müssten anwesend sein Frau Dr. Bülbül, Frau Höller, Herr Dr. Kienitz und Frau Dr. Krefft, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Dr. Scheid und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Einsele – Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Knop, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Goldschmidt und Frau Professor Dr. Weisel, für Amgen Frau Cavusoglu und Frau Dr. Flossmann, für AbbVie Herr Pütz und Herr Brose, für Menarini Stemline Frau Dr. Deichmann und Frau Merklein, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald, für Johnson & Johnson Herr Brand-Weiner und Frau Dr. Huschens sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Herr Dr. Rasch? – Fragezeichen. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Kienitz, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Danke sehr. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung von Isatuximab beim neu diagnostizierten multiplen Myelom mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können. Isatuximab ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Vor meinen weiteren Ausführungen möchte ich Ihnen zunächst das heute anwesende Team von Sanofi vorstellen: Frau Dr. Anya Krefft war die Hauptverantwortliche für die Erstellung des Nutzendossiers. Der Bereich Medizin wird durch Frau Dr. Yagmur Bülbül vertreten, und Frau Alexandra Höller ist zuständig für den Bereich Statistik. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz, und ich bin Teamleiter im Bereich Evidenzbasierte Medizin mit den Schwerpunkten onkologische und seltene Erkrankungen.

Das Multiple Myelom ist trotz großer therapeutischer Fortschritte weiterhin in der Regel nicht heilbar. Um das übergeordnete Therapieziel eines möglichst langen Gesamtüberlebens zu erreichen, wird in der Erstlinientherapie eine Stammzelltransplantation empfohlen. Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen jedoch aufgrund ihres Allgemeinzustandes, ihres Alters oder aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Stammzelltransplantation infrage. Dementsprechend haben diese Patienten im Allgemeinen eine schlechtere Prognose und eine verkürzte Lebenserwartung. Daher ist es bei diesen Patienten besonders relevant, bereits in der Erstlinientherapie eine möglichst anhaltende und tiefe Remission zu erreichen. Darüber hinaus kommt der Erhaltung des Gesundheitszustandes eine große Bedeutung zu, um die Lebensqualität der Patienten nach Möglichkeit nicht durch zusätzliche Rezidivtherapien weiter zu beeinträchtigen.

Isatuximab ist der erste Anti-CD38-Antikörper, der im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit der in der klinischen Praxis etablierten Dreifachtherapie, bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason, kurz VRd, zugelassen wurde. Grundlage für diese Zulassung ist die randomisierte Phase-III-Studie IMROZ, in der die Vierfachkombination Isa-VRd in einem direkten Vergleich mit der Dreifachkombination VRd untersucht wurde. Entsprechend des angestrebten Anwendungsgebietes wurden in die IMROZ-Studie nur Patienten eingeschlossen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren. Die diesbezügliche Festlegung der Einschlusskriterien folgte daher denjenigen Kriterien, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns allgemein anerkannt und üblich waren. Danach lag eine Nichteignung für eine autologe Stammzelltransplantation vor, wenn die Patienten mindestens 65 Jahre alt oder zwar jünger als 65 Jahre waren, aber zusätzlich bedeutende Komorbiditäten aufwiesen. Diese Einschlusskriterien der IMROZ-Studie wurden von der EMA im Zulassungsverfahren von Isatuximab unkommentiert akzeptiert und folgerichtig die Zulassungsempfehlung auf der Basis der Gesamtpopulation der IMROZ-Studie ausgesprochen.

Vor diesem Hintergrund möchte ich noch einmal auf die durchweg positiven Effekte für Isa-VRd für die Gesamtpopulation der IMROZ-Studie verweisen, wie sie im Rahmen dieser Nutzenbewertung umfassend vorgelegt worden sind. So ergibt sich für das Gesamtüberleben ein numerischer Vorteil zugunsten von Isa-VRd. In der Endpunktkategorie Morbidität ließ sich eine deutlich verbesserte Wirksamkeit mit statistisch signifikanten Vorteilen für etliche Endpunkte nachweisen. So zeigt sich unter Isa-VRd eine Überlegenheit hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsprogression und dem Therapieansprechen, repräsentiert durch ein beträchtlich verlängertes PFS, eine erheblich verlängerte Zeit bis zum ersten Progress sowie eine beträchtlich verlängerte Dauer und Tiefe des Ansprechens. Auch bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik zeigen sich in beiden dargestellten Operationalisierungen, das heißt, sowohl für die Zeit bis zur ersten als auch bis zur dauerhaften Verschlechterung, signifikante patientenrelevante Vorteile. Dies umfasst zahlreiche Domänen des EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D VAS.

Weiterhin konnte hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität ein signifikanter patientenrelevanter Vorteil für den EORTC QLQ-MY20 demonstriert werden. Schließlich lassen die Studienergebnisse ein ausgeglichenes und sehr gutes Verträglichkeitsprofil für Isa-VRd erkennen, das durch einzelne statistisch signifikante Vorteile untermauert wird.

Zusammenfassend belegt die IMROZ-Studie den großen Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit VRd in der Erstlinientherapie des multiplen Myeloms bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Dieser hohe Stellenwert von Isa-VRd im vorliegenden Anwendungsgebiet spiegelt sich auch in aktuellen Therapieempfehlungen wider. So wurde Isa-VRd bereits vor der Zulassung in die „Onkopedia“-Leitlinie vom Oktober 2024 aufgenommen, und auch in der neuen europäischen Leitlinie, die gerade erst auf dem EHA-Kongress präsentiert wurde, ist Isa-VRd mit einem Evidenzgrad 1a als Therapie der ersten

Wahl für neu diagnostizierte Patienten empfohlen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Damit komme ich zum Ende meiner Ausführung und möchte abschließend festhalten, dass Isa-VRd ein hoher Stellenwert in der Therapielandschaft des multiplen Myeloms zukommt und wir aufgrund der vorliegenden positiven Ergebnisse der IMROZ-Studie die Forderung nach einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für gerechtfertigt halten. Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kienitz, für diese Einführung. – Ich stelle fest, Herr Dr. Rasch vom vfa ist anwesend, er hat eben eine Mail geschrieben. Er hatte Verbindungsprobleme. – Die erste Frage geht an die Kliniker. Jenseits des Umstandes, des Umfangs des Zusatznutzens, ob er, wie es das IQWiG empfohlen hat, gering oder wie Sie jetzt sagen, beträchtlich ist oder sonst wie verortet werden kann, stellt sich mir die Frage, wie nach Ihrer Einschätzung die Aussagesicherheit der Studie angesichts des unklaren Anteils an Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine ASZT bekommen konnten, weil sie dafür geeignet gewesen wären, zu beurteilen ist. Das ist eine Frage, die ich gerne an den Anfang stellen möchte und die an die Kliniker geht. Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Es gibt eine Analyse, wo man Patientinnen und Patienten herausgezogen hat, die entsprechend der Kriterien der europäischen Arbeitsgruppe nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen. Wenn man dieses Subset mit der Gesamtpopulation vergleicht, dann sind die von ihren Charakteristika valide, und sie sind vor allem auch bezüglich der Endpunkte valide, sodass man sagen kann, und das zeigt sich auch im Alltag der ersten Monate Anwendung mit dem Regime, dass das ein extrem versatiles Protokoll ist. Dass Sie vier Wirkmechanismen haben, die Sie anpassen können, und dass Sie wirklich eine Kohorte haben, die primär nicht für eine Hochdosistherapie infrage gekommen ist. Das sieht man auch an der relativ geringen Altersspanne nach unten mit 55 Jahren. Diese Patientinnen und Patienten sehen Sie in der Praxis, die eine deutliche Komorbidität haben – es sind häufig pulmonale, kardiopulmonale Dinge – und immerhin auch noch bis zum Alter von 80 Jahren mit einer adäquaten ECOG-Struktur. Unseres Erachtens ist das eine Gruppe, die sich reflektiert, die Sie im Alter sehen und die von der Vierfachkombination profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Frau Professor Weisel, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich hoffe, ich habe nicht zu viele Verbindungsprobleme. Über dem UKE geht ein Gewitter herunter. – Die Vierfachkombination ist für uns sicherlich eine große Bereicherung im klinischen Alltag in der Patientenpopulation. Herr Knop hat das Wichtigste schon herausgestellt, das kann ich bestätigen. Das erlaubt uns jetzt im Grunde, jeden Myelom-Patienten unabhängig vom Alter vierfach zu behandeln. Das ist nicht nur von der Effektivität her das Beste, was wir können, sondern gibt uns auch eine gewisse Flexibilität in der Gestaltung der Therapie. Es gibt durchaus Patienten, die die eine oder andere Medikation nicht ganz optimal vertragen, und hier kann man Dosisreduktion dann wesentlich einfacher und auf den individuellen Patienten zugeschnitten vornehmen, ohne dass man gleich ein ganzes Regime deutlich ineffektiver macht. Das bietet einem so eine Vierfachkombination. Insgesamt haben wir damit für die Gesamtheit der Myelom-Patientinnen und -Patienten einen wesentlichen Fortschritt gemacht, weil wir jetzt altersunabhängig vierfach starten können und jedem einzelnen quasi die effektivste Möglichkeit, die wir gerade haben, zukommen lassen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. Der Einschränkung, dass das Gewitter nur rein meteorologisch über dem UKE niedergeht, hätte es nicht bedurft. Wir alle kennen die harmonisch, ja fast sommerfrischlich anmutende kollegiale Atmosphäre an dieser Klinik, wie sie im Übrigen an allen Kliniken ist. Vor dem Hintergrund ist das auch

geklärt. Danke schön. – Noch eine kurze Frage an den pU, bevor ich die Fragenrunde freigebe: Wann rechnen Sie mit weiteren Daten zum OS? Da gab es die entsprechenden Auflagen der EMA, die noch abzuarbeiten waren. Können Sie als pharmazeutischer Unternehmer dazu kurz etwas sagen? – Frau Krefft.

Frau Dr. Krefft (Sanofi-Aventis): Es gibt einmal eine weitere Interimsanalyse bei 85 Prozent der erwarteten PFS-Ergebnisse, hier ist der Datenschnitt schon erfolgt. Wir rechnen mit den Ergebnissen jetzt im späten Sommer. Es soll, wie Sie erwähnt haben, bei der EMA Ende des Jahres eingereicht werden, und der finale Datenschnitt ist für Anfang 2028 geplant. Da erwarten wir dann die Ergebnisse Mitte des Jahres 2028, und es soll dann Ende des Jahres 2028 eingereicht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich gebe an die Bänke, PatV und IQWiG frei. Wer möchte Fragen stellen? – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage schließt an die Eingangsfrage zur Aussagesicherheit an die Kliniker an. Sie bewerten die Kohorte eher nicht, die nicht mehr für die Hochdosistherapie infrage kommt. Ich wollte da genauer nach den Kriterien fragen, die hier für die Teilpopulation, die gebildet wurde, angelegt wurden. Der pU hat mit seinem Dossier eine Teilpopulation gebildet, in der er abweichende Kriterien herangezogen hat, und zwar war es für die ASZT-Nichteignung nicht mehr ausreichend, nur über 65 Jahre alt zu sein, sondern die Patienten mussten zusätzlich einen schlechten Allgemeinzustand haben, und nur Patienten über 70 wurden unabhängig von den Komorbiditäten oder Allgemeinzustand als nicht transplantationsfähig betrachtet. Da wollte ich fragen, ob Sie diese Abgrenzung 70 Jahre als angemessen bewerten.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): 70 Jahre ist angemessen. Die deutschen Studiengruppen haben das schon viele Jahre, fast zwei Dekaden, als Altersgrenze in allen Studien ganz konsequent so gehabt. Die Studien wurden bewusst aufeinander aufgebaut. An dieser Grenze wurde nicht gerüttelt. Das ist in Deutschland unsere Praxis in allen Zentren, das ist unser Alltags-Cut-off. Natürlich hat man mal einen jüngeren Patienten, der komorbide ist, den man nicht transplantieren kann. Man hat vielleicht im Einzelfall auch mal jemanden, der biologisch besonders jung ist. Aber hier handelt es sich wirklich um Einzelfälle und individuelle therapeutische Entscheidungen. Das sehe ich für uns in Deutschland als absolut so abgebildet.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich möchte mich dem anschließen, dass sich insbesondere die deutschen Studiengruppen an der Altersgrenze aktiv beteiligt und das auch publiziert haben. Wenn man nach Europa schaut, dann ist die Altersgrenze von den europäischen Kollegen ebenfalls auf 70 Jahre angehoben worden, und auch in Nordamerika ist eigentlich die Akzeptanz gegeben. Insofern will ich betonen, dass bis 70 Jahre unter Berücksichtigung der Komorbidität die Hochdosistherapie gefolgt von Blutstammzelltransplantation allgemein empfohlen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Vielleicht noch als einzige Zusatzbemerkung, indem ich mich der Vorrednerin und dem Vorredner anschließe. Wenn man in die Transplant-Studien schaut: die Kohorten, die meistens von den akademischen Studiengruppen durchgeführt werden, wo eine Hochdosistherapie Bestandteil der Konsolidierung ist, dann sieht man, dass in der letzten Fünfjahresgruppe zwischen 65 und 70 Jahren die Patientinnen und Patienten deutlich weniger werden, gemessen vor allem daran, wie es in realiter ihrem Anteil der Inzidenz entspricht und dass sie proportional deutlich gesünder sind. Das sind diejenigen, denen Sie eine Hochdosis noch zutrauen. Ansonsten ist 65 plus Komorbidität für konventionelle Therapien absolut

gesetzt, wobei „konventionell“ in diesem Kontext heißt, modernes ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schiller vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Schiller: Ich hätte zuerst zwei Fragen an den pU. Einerseits ist die Studie IMROZ noch eine laufende, offene RCT zum Vergleich von Isa-VRd gegenüber VRd. Warum haben Sie sich nicht für ein verblindetes Design entschieden? Die zweite Frage geht auch direkt an den pU: Die Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität zeigt ab Monat 54 auffällig viele Ereignisse im VRd-Arm, worauf auch die DGHO-Stellungnahme hingewiesen hat. Im Dossier sind keine Gründe oder Erklärungen zu finden. Könnten Sie noch erläutern, aus welchen Gründen es dazu kommt, und auch, auf welchen Gründen die gehäuften Zensierungen in diesem Bereich beruhen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Bülbül hat sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Bülbül (Sanofi-Aventis): Ich würde zunächst Ihre erste Frage beantworten, warum wir die Studie nicht verblindet durchgeführt haben. Wie in vielen anderen Myelom-Studien haben wir hier eine offene Studie, ein offenes Studiendesign. In der Regel wird das so durchgeführt, dass man den Antikörper unverblindet dazu gibt. Somit haben wir das Studiendesign ganz regulär befolgt, was auch die Ärzte beim Konzipieren so durchgeführt haben.

Ihre zweite Frage war bezüglich der Gesamtüberlebenskurve. Wenn ich das richtig verstanden habe, warum nach 54 Monaten vermehrt die Fälle zunehmen. Ist das korrekt gewesen? Ganz kurz noch mal als Nachfrage.

Frau Dr. Schiller: Ja, genau, warum sie sich besonders im Kontrollarm häuften.

Frau Dr. Bülbül (Sanofi-Aventis): Hierzu vielleicht ganz kurz: Wir haben mit VRd einen historisch sehr guten Kontrollarm mit einem medianen PFS von 54 Monaten. Diese Abfälle, die Sie da – – Also das ist jetzt rein spekulativ, die auch bei 54 Monaten zu beobachten sind. Man könnte vielleicht überlegen, ob diese Patienten nur eine Therapie bekommen und danach dann – – Also nicht mehr in die Zweitlinie kommen. Es ist beim Myelom nach wie vor so, dass die Haupttodesursache der Progress ist. Mehr Informationen liegen uns hierzu noch nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schiller, sind Sie damit zufrieden? Ich nicht.

Frau Dr. Schiller: Ich auch nicht. Aber so weit, so gut. Ich wollte gerne noch einmal nachhaken. Können Sie noch etwas zu den Zensierungsgründen sagen, weil sich auch die Zensierungen häufen?

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

Frau Höller (Sanofi-Aventis): Wir hatten hier die zweite Interimsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 54 Monaten vorliegen. Daher wurden viele Patienten zensiert, die sich noch in der Studie befinden. Das ist eine ganz gewöhnliche Beobachtung, dass hier durch den zweiten Datenschnitt viele Zensierungen erfolgt sind.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Um das aufzuklären, müsste man genau wissen, aus welcher Therapielinie heraus die Patientinnen und Patienten verstorben sind. Die Studie hat global rekrutiert, und es gab nicht wenige Länder, die anteilmäßig sehr viele Einschlüsse hatten und die Breite der Rezidivtherapien längst nicht gegeben ist. Wenn man aus einem sehr gut wirksamen Triplet – darauf wurde gerade hingewiesen, dass der VRd-Arm historisch gut war – Rezidive produziert und dann wenig gute Salvage-Möglichkeiten für die zweite Therapielinie

hat, kann man sich vorstellen, dass die Patientinnen und Patienten nicht weiter über Wasser gehalten werden können. Ich glaube, wirklich aufklären kann man das nur, wenn man in die individuelle Konstellation hineinsieht und schaut, ob die direkt aus der Erstlinie das Ereignis hatten oder schon aus der Rezidivbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knop. Ich glaube, so wird ein Schuh daraus. Frau Schiller, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Schiller: Diese ja, aber meine Nachfrage würde sich direkt anschließen. Sie geht an die Kliniker. Es geht darum, wie die Patienten im deutschen Versorgungskontext im Progress weiter behandelt werden. In der Studie war für den Vergleichsarm nach Ermessenserscheinung dann eine Weiterbehandlung mit Isatuximab, Dexamethason und Lenalidomid möglich. Wäre eine Retherapie mit Lenalidomid in dieser Situation im deutschen Versorgungskontext, würde man das sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Es ist immer eine Frage, was Sie für die individuellen Patientinnen und Patienten im Baukasten zur Verfügung haben. Man kann aus einer so gut wirksamen Dreiertherapie überlegen, dass man dann in eine hochwirksame Immuntherapie geht. Es ist immer die Frage, was seitlich an Möglichkeiten im Angebot war und wie die Patientinnen und Patienten von der Physis her sind, was man ihnen zumuten kann. An die BCMA-gerichteten Therapien kommen Sie ohne Weiteres nicht heran in der zweiten Linie. Was man spontan machen kann, ist Pomalidomid und da ist Carfilzomib. Lenalidomid-Re-Behandlung wird sich jetzt sicherlich nicht direkt aufdrängen, außer man hat eine zweite Immuntherapie, die man hinzufügt. Aber das ist wirklich eine Frage dessen, in welchem Zeitkontext das Rezidiv fällt, wo die Patientin oder der Patient behandelt wird, was eventuell aus der Erstlinientherapie an Dingen übrig geblieben bzw. ansonsten unabhängig an Komorbiditäten vorhanden ist und welche Möglichkeiten Sie dann in der Gesamtgemengelage haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Goldschmidt, Herrn Wörmann und Herrn Scheid. Herr Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Sicherlich ist eine sehr wirksame Erstlinientherapie mit drei oder vier Medikamenten mit einer hervorragenden PFS-Rate verbunden. Natürlich gibt es dann die Frührezidive, die eine sehr schlechte Prognose haben, die wir versuchen, in Studien aufzunehmen. Wie bereits ausgeführt, haben wir in Deutschland die Möglichkeit zu bridgen und möglichst in eine Immuntherapie zu gehen.

Was will ich noch einmal betonen? Wenn man sich die PFS-Daten und das mittlere Erkrankungsalter der Patienten anschaut, dann ist für mich eine Erkenntnis, dass einige Patienten in der Rezidivsituation vielleicht keine Therapie mehr brauchen, weil sie dann Mitte/Ende 70 oder sogar über 80 Jahre alt sind. Es ist, glaube ich, schon eine Änderung des Therapieprinzips, dass wir die Patienten durch eine sehr wirksame Therapie über neun, zehn Jahre voranbringen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Professor Wörmann und Herr Professor Scheid. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann nur einen Punkt ergänzen. Wir haben jetzt einen Algorithmus deutlich so aufgebaut, dass die Vortherapie entscheidend für die Nächstlinien-Therapie ist und der direkte Kontext mit dem, was gewesen ist. Da wir inzwischen relativ viele Patienten mit Lenalidomid in der Erhaltungstherapie haben, gehen wir davon aus, dass, wenn sie rezidivieren, diese refraktär sind. Das heißt, diese würden dieselbe Therapie, egal in welcher Kombination, dann nicht mehr bekommen. Es muss ein Wechsel des Therapieregimes stattfinden. Das heißt, die von Ihnen genannte Kombination würden wir so, glaube ich, nicht weitermachen, wenn, wie eigentlich empfohlen, Lenalidomid als Erhaltungstherapie vorher gegeben worden ist, bevor das Rezidiv auftrat.

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

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich will einen Punkt herausstreichen: Für diese älteren Patienten ist es extrem entscheidend, vor der Morbidität des Myeloms geschützt zu sein, weil in dieser Alterskategorie ein Knochenbruch oder ein Nierenversagen oft zu einer schweren Verschlechterung der Lebensqualität und auch der Fitness führt und dann der Zugang zur Rezidivtherapie sehr erschwert ist. Deshalb würde ich gerade sagen, in dieser Kohorte ist speziell der Schutz vor dem Rückfall des Myeloms klinisch extrem relevant.

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

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank, das hat die Frage so weit beantwortet.

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

Herr Dr. Kranz: Vieles wurde schon gesagt. Ich würde gerne noch einen Punkt zu diesem Aspekt, den wir eben diskutiert haben, ansprechen, und zwar das Gesamtüberleben zum Monat 54. In den Stellungnahmen wurde gesagt, dass wir uns zu diesem Abfall in dem Vergleichsarm nicht geäußert haben. Ich plädiere dafür, dass man diesem Abfall nicht zu viel Gewicht verleiht, weil dort eine hohe Anzahl an Zensierungen passiert. Das heißt, einzelne Ereignisse, die zu diesem Zeitpunkt auftreten, haben dadurch ein hohes Gewicht, sodass der Abfall der Kurve deutlich steiler aussieht. Man sieht eine ähnliche Tendenz auch im Interventionsarm, sodass man das nicht zu stark gewichten sollte, sondern man muss sich im nächsten Datenschnitt noch einmal anschauen, ob sich das tatsächlich so verhält oder ob das jetzt auf diese hohe Anzahl an Zensierungen zum Monat 54 zurückzuführen ist.

Ich würde noch einmal auf die Eingangsfrage von Herrn Hecken zurückkommen, nämlich die ASZT-Eignung bzw. -Nichteignung. Wir haben hier erneut die Schwierigkeit, dass die Einschlusskriterien der Studie die ASZT-Nichteignung nicht wirklich korrekt abbilden, wie es heutzutage gemacht wird. Sie haben das schon gesagt. Aus klinischer Sicht liegt die Altersgrenze eher bei 70 Jahren. Ich muss gestehen, dass es für uns verwunderlich war, dass die EMA damals bei Daratumumab sehr intensiv auf dieses Thema eingegangen ist und hier bei Isatuximab eigentlich diese Einschlusskriterien überhaupt nicht kritisiert wurden. Deshalb war es gut, dass der pharmazeutische Unternehmer auch diese Teilpopulation der damals akzeptierten EMA-Kriterien vorgelegt hat, damit wir uns das noch einmal ganz genau anschauen konnten.

Aus unserer Sicht stellt nämlich diese Teilpopulation eine bessere Annäherung an die Zielpopulation dar, auch wenn das weiterhin mit Unsicherheiten behaftet ist. Wir haben in dieser vorliegenden Datensituation gesehen, dass sich in den fazitrelevanten Endpunkten zwischen den Patienten doch deutliche Unterschiede zeigen, die laut der EMA-Kriterien eine ASZT-Eignung bzw. -Nichteignung aufweisen. Das betraf vor allem die fazitrelevanten Endpunkte, die patientenberichteten Endpunkte, zum Beispiel in den Skalen Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Appetitverlust usw. Aber auch in den Endpunktkategorien Nebenwirkungen wie bei den Gesamtraten der schweren UE und SUE sah man doch deutliche Unterschiede zwischen diesen beiden Subpopulationen, also diejenigen, die gemäß dieser EMA-Kriterien ASZT nicht geeignet bzw. geeignet gewesen sind.

Sie haben eben gesagt, dass Sie eigentlich die Altersgrenze von 70 Jahren sinnvoller finden. Deshalb wollte ich noch einmal nachhaken. Habe ich das richtig verstanden, dass auch aus Ihrer Sicht für den deutschen Versorgungskontext eigentlich diese Teilpopulation nach den EMA-Kriterien die Zielpopulation der Fragestellung besser abbildet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe zunächst eine Wortmeldung von Frau Dr. Krefft vom pU, die wahrscheinlich zu den allgemeinen einleitenden Bemerkungen etwas sagen wollte. Danach würde ich die Kliniker fragen. Frau Krefft, bitte.

Frau Dr. Krefft (Sanofi-Aventis): Wir hatten, wie Sie gesagt haben, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, diese Sensitivitätsanalyse anhand der Operationalisierung durchgeführt, wie auch in dem vorhergehenden CD38-Verfahren. Ich glaube, es ist wichtig, darauf hinzuweisen: Sie haben gesagt, es gab Effektmodifikationen und relevante Unterschiede, wenn man die ASZT-Nichteignungspopulationen nach EMA und die verbleibenden Patienten in der Gesamtpopulation, sprich: die geeigneten Patienten, vergleicht. Es war aber so, dass bei allen aktuellen CD38-Verfahren in dem vorliegenden Indikationsgebiet, also nicht nur bei Isatuximab, diese Effektmodifikationen und gegenläufigen Effekte in einzelnen, aus unserer Sicht nur wenigen Endpunkten vorhanden waren.

Es konnte keine endpunktübergreifende, das heißt über mehrere Endpunkte hinweg, Effektmodifikation festgestellt werden. Bereits in vergangenen G-BA-Verfahren hat der G-BA bestätigt, dass die Nutzenbewertung auf der Basis des Vergleiches Gesamtpopulation mit Teilpopulation durchgeführt werden sollte. Wenn der Vergleich zeigt, dass die Größe des Effektes und die Richtung gleich ist, dann kann die Teilpopulation verwendet werden, und das ist aus unserer Sicht hier der Fall. Das heißt, wir sehen die gleiche Effektgröße, die gleiche Effektrichtung, wenn man die Teilpopulation mit der Gesamtpopulation verwendet. Darum sollte aus unserer Sicht die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden, wie es in der Vergangenheit schon der Fall war.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich denke schon, Herr Kranz, dass wir in Deutschland näher an der eingeschränkteren Population sind, was diese Patientinnen und Patienten betrifft, sicher nicht 100 Prozent, aber näher dran, wobei wir jetzt auch dahin kommen, und deshalb ist diese Studie für uns wichtig, dass wir zukünftig, wenn wir ein wenig in die Zukunft blicken, auch in die nahe Zukunft, anfangen werden, in dieser Grauzone, wie wir immer so schön sagen, zwischen 65 und 70 Jahren aufzuweichen. Bislang war der Behandlungsunterschied extrem hoch. Da hat man die transplantierbaren Patienten sehr intensiv behandelt, und für die anderen hatte man im Grunde ein Triplet, in der Regel Daratumumab, Len-Dex. Das war eine sehr relevante Entscheidung, und man hatte immer die Tendenz, weil die erste Remission so wichtig ist, eher all-in zu gehen und dann zu reagieren.

Jetzt haben wir die Situation, dass wir alle Patientinnen und Patienten grundsätzlich gleich starten können. Gleichzeitig haben wir zunehmend Daten, dass das Erreichen von MRD-Negativität zukünftig vielleicht Patientinnen und Patienten unter gewissen Umständen und unter gewissen Messbarkeiten auch mal eine autologe Transplantation ersparen könnte. Wenn man auf die PERSEUS-Daten schaut, die zugegebenermaßen für die transplantierbaren Patienten und Patienten herausragend sind, dann sieht man auch dort wieder, dass es für die Gruppe 65 bis 70 Jahre in der Analyse Unklarheiten gibt. Die sind, glaube ich, auch noch nicht hundertprozentig aufgearbeitet. Das heißt, das ist für uns im klinischen Alltag, nicht nur in Forest-Plot-Analysen, eine Patientenpopulation, die eine gewisse Individualität verlangt und in der sich momentan relativ viel tut. Das heißt, über die nächsten zwei, drei Jahre betrachtet wird diese Patientengruppe in der Behandlungsentscheidung sicherlich noch einmal eine Dynamik haben.

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

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte den Gedanken noch etwas weiterführen. Man hat den Eindruck, dass man hier diskutiert, dass die antikörperhaltige Quadruplettherapie nur denjenigen Patienten etwas bringt, die nicht anderweitig eine Hochdosistherapie bekommen, als wenn dort die Antikörpertherapie wirkungslos wäre, weil die Hochdosistherapie übernimmt. Das Gegenteil ist der Fall. Wir sehen gerade in Hochdosistherapie-Studien eine extreme Wirkungssteigerung durch die Antikörper-Quadruplettherapie. Deshalb, glaube ich, ist die Diskussion für mich etwas in die falsche Richtung adressiert. Ich würde genau dem

zustimmen, die Hochdosistherapie muss sich immer häufiger der Frage aussetzen, ob sie überhaupt eine additive Wirksamkeit hat, weil bei jungen und alten Patienten diese Quadruplets hervorragend wirksam sind. Das sehen wir auch in der HD7-Studie, wo Isatuximab Teil des Quadruplets ist. Ich glaube, wir setzen hier an einem falschen Punkt an. Wir sehen eine hochwirksame Therapie in einer Vierfachkombination, die unabhängig von der Hochdosistherapie-Eignung dramatische Effekte auslöst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Herr Professor Wörmann und Herr Professor Knop. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nur den Punkt der starren Altersgrenze noch einmal betonen. Wir haben vor allem mit Professor Heil in diesem Kontext früher intensiv über die autologe Stammzelltransplantation diskutiert und uns immer dagegen verwahrt, dass es eine auf ein Alter begrenzte Trennung zwischen 69, 79 gibt, wer dann noch transplantabel ist. Wir haben immer versucht, dem klinischen Eindruck der erfahrenen Ärztinnen und Ärzte etwas näher zu kommen. Deshalb sind wir, glaube ich, hier zurückhaltend, uns starr auf eine Definition festzulegen. Ich glaube, da liegen wir nahe an der EMA. Aber präziser würde ich es auch nach vielen Jahren von Diskussionen hier nicht machen wollen.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich habe noch zwei Aspekte. Es ist eigentlich schon alles gesagt, aber noch nicht von allen. Deshalb habe ich mich noch einmal gemeldet. Ich will nur kurz noch zwei Aspekte beisteuern. Der eine ist, wir sehen, wie früh die Kurven trennen. Das heißt, der Wert der Vierfachtherapien ist einerseits darin zu sehen, dass sie die frühen Progressionen verhindern. Das ist in der vorigen Diskussion schon angeklungen. Bei den Patientinnen und Patienten, die einen frühen Krankheitsprogress in der Induktion haben, haben Sie ein wirkliches Problem, die irgendwie aufzufangen. Da geht einfach die Inzidenz an frühen, die durchbrennen sozusagen, deutlich herunter. Das sehen Sie in diesem frühen Trend der Kurven zwischen dieser VRd und VRd. Der zweite Punkt ist, das Protokoll kann im Studienkontext zeigen, dass es bis zum Alter von 80 Jahren geht. Ich glaube, das sind zwei Argumente, die das bisher Gesagte noch einmal anreichern und zeigen, dass wir damit wirklich eine ... (akustisch unverständlich) Therapie haben, mit der man Patienten sehr früh aus der Gefahrenzone bringt und keineswegs untertherapiert, egal, in welche Richtung man sich dann entscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Herr Professor Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich wollte mich Herrn Professor Wörmann sehr anschließen. Diese Diskussion 65 versus 70 Jahre ist führbar. Aber letztendlich sind wir als Myelom-Behandler viel mehr durch den Patienten getrieben und nicht von seinem Pass. Letztendlich haben wir früher auch bis 75 Jahre transplantiert. Heute ist die Datenlage nicht durch randomisierte Auswertungen möglich. Aber ich will noch einmal sagen, die Diskussion 65 versus 70 oder über 70 Jahre ist meiner Ansicht nach von Patienten getrieben und nicht von Festlegungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Kranz, Sie haben das Wort wieder.

Herr Dr. Kranz: Ich glaube auch, dass wir da tatsächlich Konsens haben, dass es auf einer patientenindividuellen Ebene nicht entscheidend ist, ob der Geburtstag heute oder morgen ist, aber auf einer Populationsebene muss man irgendwie entscheiden, wo man eine sinnvolle Grenze setzt, und das war mein Punkt. Ich glaube, der ist hier auch klargeworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich schaue nach weiteren Fragen und Anmerkungen. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar wie sich der Stellenwert dieser neuen Vierfachkombinationen im Vergleich zu den entsprechenden Vierfachkombinationen mit den anderen Anti-CD38-Antikörpern verhält.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich glaube, das kann Ihnen, Frau Holtkamp, ehrlicherweise niemand wirklich beantworten. Die beiden monoklonalen Antikörper haben das gleiche Zielantigen. Wir haben verschiedene Studien vorliegen, die alle ihre Indikationen haben. Wir sind im Grunde froh, dass wir durch die Vielfalt der klinischen Studien, die zwei Antikörperentwicklungen möglich gemacht haben, doch einige Fragen, auch Randgruppenfragen und alles beantworten konnten und auch können. Hier würde ich sagen, ist es eine Sache der Zulassung, der Diversität, der Wahlfreiheit. Man kann viele schillernde Begriffe zitieren, aber es gibt vielleicht die eine oder andere wissenschaftliche Theorie, dass in der einen oder anderen Situation der eine oder andere Antikörper möglicherweise einen Vorteil hat. Da fehlt uns die fundierte Evidenz; noch, würden wir sagen. Da müsste noch einiges gemacht werden. Im Moment ist es mehr das Thema Wahlfreiheit.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich möchte betonen, dass das CD38 für beide Antikörper gilt. Dass die Epitope etwas anders sind, ist uns bewusst und kann transformiert werden. Zu dem, was Frau Weisel ausgeführt hat, volle Zustimmung. Wenn wir uns die Daten, die publiziert und präsentiert worden sind, in großen Kohorten anschauen, können wir keine Rückschlüsse auf eine Präferenz ziehen.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): In solchen Fällen muss man ab und zu anekdotische Dinge erzählen. Ich habe gerade eine Patientin auf Station, erst 63 Jahre alt, die einige Zeit in der Peripherie beobachtet wurde, bevor sie zu uns kam, die wir dann behandeln mussten. Die brachte von Haus aus sozusagen eine schwere kardiopulmonale Morbidität mit. Bei so jemandem bin ich nicht unglücklich, Isatuximab zu haben, weil es in der Regel bei den ... (akustisch unverständlich) doch deutlich besser geht.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. Ich nehme mit, dass es im Moment noch keine harten Kriterien gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe mir aufgeschrieben, wir wissen es nicht.

Frau Dr. Holtkamp: Kann ich eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne, danach Frau Pitura.

Frau Dr. Holtkamp: Es ist aufgefallen, dass etwas mehr sekundäre Neoplasien auftraten. Wie erklären Sie sich das? Oder ist das ein reiner Zufallseffekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eine Wortmeldung von Frau Dr. Bülbül.

Frau Dr. Bülbül (Sanofi-Aventis): Ich kann hierzu vonseiten Sanofi nur sagen, dass das numerisch, aber keinesfalls signifikant ist. Je länger man unter Therapie ist, desto mehr kann dann auch passieren. Vielleicht können die Kliniker hierzu eine Abschätzung machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Kliniker? – Herr Professor Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Man muss sich das immer wieder auch klinisch vergegenwärtigen. Wenn wir einen Patienten vor uns haben, der Beschwerden hat, der irgendwo einen Knoten spürt und gleichzeitig sehen wir eine extrem gute Myelomkontrolle,

sind wir maximal alarmiert, nach einem Zweittumor zu suchen. Wir werden also deutlich energischer nachforschen, als wenn der Patient parallel eine Progression des Myeloms hat. Dort werden wir solche Knoten, solche Veränderungen viel leichter oder auch leichtfertiger vielleicht dem Myelom zuordnen. Deshalb glaube ich, je besser die Myelomkontrolle ist, siehe auch CAR-T-Zelltherapien zum Beispiel, umso wahrscheinlicher ist es, dass wir auf Entdeckungsreise gehen und einem Tumor nachspüren und wenn wir sehr empfindlich schauen, auch eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine Veränderung im Knochenmark oder in einem Gewebe zu finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir müssen uns grundsätzlich darauf einstellen, dass wir in den nächsten Jahren in diesen Studien deutlich mehr Zweitneoplasien sehen. Wir haben inzwischen Studien mit einem Anteil von deutlich über 10 Prozent Zweitneoplasien in beiden Studienarmen, weil wir diese ältere Patientengruppe haben, die entsprechend unter intensiver ärztlicher Betreuung ist, wie Herr Scheid das gerade dargestellt hat. Wir haben ganz aktuelle Studien mit 21 Prozent Zweitneoplasien nach langer Beobachtung gesehen. Das wird in Zukunft die Realität sein, und da würden wir im Moment auf einzelne Patienten nicht so sehr achten. Wir nehmen das sehr ... (akustisch unverständlich), dass es ein Phänomen eines einzelnen Präparates ist, sondern das Phänomen des Gesamterfolges in dieser Indikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine weitere Frage an die Kliniker, und zwar wollte ich fragen, wie sich der Stellenwert der ASZT in der Erstlinie vor dem Hintergrund der verfügbaren effektiven Therapien in der Erstlinie verändert hat.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Das ist sicherlich ein Prozess. Das ist noch nichts, wo man abschließend sagen kann, der Marktanteil geht von 65 auf 63,3 Prozent zurück. Aber die Patientinnen und Patienten sind natürlich informiert. Die wissen, was es gibt, und sie wissen auch, wie man nach der Hochdosistherapie aussieht. Deshalb müssen wir uns auf jeden Fall deutlich mehr Fragen stellen, ob es noch der Hochdosis bedarf bzw. ob man sie aufsparen kann. Das sind sicherlich eine Gemengelage und eine Art der Diskussion, die wir vor eineinhalb, zwei Jahren so noch nicht hatten. Ich denke, man muss seitdem noch deutlich besser untermauern und deutlich besser argumentieren. Wir wissen auch, dass es Gruppen von Patientinnen und Patienten gibt, bei denen man nicht zwingend eine Hochdosistherapie braucht. Man kann sicherlich in Grenzfällen mit so einer hocheffektiven Vierfachtherapie Menschen in dem therapeutischen Setting halten, die sonst vielleicht ausgestiegen wären, weil sie partout keine Hochdosismotherapie oder autologe Stammzelltransplantation wollten, weil es ihnen zu eingreifend war. Das ist ein Prozess, der sich entwickelt und bei dem wir merken, dass es Adjustierungen der Therapie gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Weisel, Herrn Goldschmidt und Herrn Scheid. Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Solange man nicht heilt, sollte man eigentlich nicht deeskalieren. Das ist ein Grundsatz. Die Daten mit der Hochdosistherapie und um die Hochdosistherapie sind im Moment die allerbesten, die wir haben, auch wenn das etwas unfair ist, weil man hier die jüngeren mit den älteren Menschen und auch den entsprechend komorbiden vergleicht. Aber natürlich muss man sich immer am Besten und am Optimalsten orientieren, und da ist die Datenlage momentan noch eindeutig. Aber sie wird zu Recht jetzt

im Grunde uneindeutiger werden. Wir haben die randomisierten Studien, die Hochdosis gegen CAR-T-Zelltherapie prüfen. Wir haben Studien, die die bispezifischen Antikörper in die erste Linie nehmen. Wir haben Studien, die MRD-gesteuert Hochdosistherapie erst einmal aufsparen, natürlich mit diesem sehr hohen Anspruch, das, was schon erreicht ist, noch einmal zu verbessern, noch einmal individueller zuzuschneiden. Wir müssen dahin kommen, dass wir einen substanziellen Anteil der Myelom-Patientinnen und Patienten mit all dem, was uns jetzt zur Verfügung steht, endlich heilen. Aber bis das in den entsprechenden klinischen Studien nicht klar ist und nicht klar herausgearbeitet ist, ist das Beste, was wir im Moment haben, Vierfachhochdosis, vierfach und dann zweifach, wie es jetzt für die jüngeren Patientinnen und Patienten zugelassen ist.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Für mich ist auch die Situation, Vierfachkombination plus Transplantation von Blutstammzellen nach Melphalan ist die Empfehlung, die allgemein akzeptiert und aufgeschrieben ist. Wir haben vorhin über das Alter 65 versus 70 Jahre geredet. Letztendlich als Myelom-Behandler schaut man natürlich, wie sich der Patient entwickelt, und ein muskulöser Athlet wird anders in die Hochdosis eingehen als vielleicht ein Adipöser mit Diabetes. Diese Begleiterkrankungen, die wir schon quantifizieren können, sind für mich ganz wichtig.

Zweiter Punkt: Wir haben die Patienten, die im Internet schauen, und wir haben von MRD-Raten gehört, die auch ohne Hochdosistherapie sehr hoch sein können. Diese Diskussion, was das für das PFS bedeutet, ist auf einem guten Wege, also MRD-Negativität, besseres PFS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Professor Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Die Möglichkeit, Patienten unabhängig vom Alter gleich zu behandeln, gibt uns neue Möglichkeiten. Es zeichnet sich gerade für die Zukunft ab, dass wir Patienten erst einmal mit einer sehr wirksamen Therapie induzieren und dann schauen, wie fit der Patient unter der Therapie geworden ist – das war der Punkt von Professor Goldschmidt gerade –, wie die Genetik bei Erkrankungsausbruch als Risikoprofil und wie gut das Ansprechen war. Ich glaube, mit diesen drei Parametern werden wir künftig die Hochdosistherapie neu platzieren können, nicht am Anfang, sondern im Verlauf der Erkrankung. Das gibt uns, glaube ich, ganz andere Möglichkeiten, mit dem Patienten gemeinsam Entscheidungen zu fällen, weil wir jetzt ab der Erstdiagnose uniform behandeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann, ich vermute, Sie machen das wieder, Herr Dr. Kienitz, gebe ich Ihnen das Wort, um aus Ihrer Sicht ein Fazit zu ziehen.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich würde kurz versuchen, zusammenzufassen. Ich glaube, wir hatten eine sehr spannende, interessante und erhellende Diskussion, tatsächlich auch für uns. Was wir, glaube ich, mitnehmen können, ist, dass diese VRd als Vierfachkombination eine sehr wichtige therapeutische Ergänzung im Therapiespektrum ist, die das Armamentarium der Kliniker für die Behandlung des multiplen Myeloms in der Erstlinie sinnvoll durch eine wichtige und wirksame Therapie erweitert. Das ist, glaube ich, der wichtigste Punkt aus unserer Sicht. Das unterstreicht, wie gesagt, die Bedeutung von Isa-VRd, und deshalb sehen wir den Zusatznutzen von Isa-VRd, wie eingangs geschildert, in diesem Setting durchaus als sehr beträchtlich an. Damit würde ich schließen

und mich von unserer Seite bei allen für die spannende Diskussion und die Beiträge bedanken, die, wie gesagt, für uns auch von großem Erkenntnisgewinn waren. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Ich hoffe, dass das Gewitter in Hamburg vorbei ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie nicht bei der nächsten Anhörung weiterhin hier in dieser lauschigen Runde verweilen. Ich beende diese Anhörung, und wir machen in sechs Minuten weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 15:25 Uhr