



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Daratumumab (D-1180)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Juli 2025  
von 14:30 Uhr bis 15:07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Huschens

Frau Dr. Höhne

Herr Dr. Sindern

Herr Brand-Weiner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten:**

Herr PD Dr. Carpinteiro

Herr Dr. Hansen

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

Frau Prof. Dr. Hegenbart

Herr Prof. Dr. Schönland

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Daratumumab bei der neu diagnostizierten systemischen Leichtketten-Amyloidose.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Mai dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen bekommen haben: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Frau Dr. Huschens, Frau Dr. Höhne, Herr Dr. Sindern und Herr Brand-Weiner, für die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten Herr PD Dr. Carpinteiro – Fragezeichen – und Herr Dr. Hansen, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Hegenbart, Herr Professor Dr. Schönland und Herr Professor Dr. Wörmann sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

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

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Das mache ich gerne.

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

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns zunächst für die Möglichkeit zu einleitenden Worten in dieser Anhörung. Bevor ich zu dem aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkt komme, stelle ich Ihnen die Kolleginnen und den Kollegen vor: Aus der Abteilung Marktzugang und verantwortlich für das Dossier sind Frau Dr. Susanne Huschens und Herr Patrick Brand-Weiner. Frau Dr. Anne Höhne ist für alle medizinischen Fragen zu Daratumumab in der AL-Amyloidose zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Johnson & Johnson in Deutschland.

Die Studie ANDROMEDA, über die wir heute sprechen, hebt sich von allen anderen Daratumumab-Studien ab, weil sie die einzige Studie ist, die wir außerhalb des Multiplen Myeloms durchgeführt haben. Die AL-Amyloidose hat eine gemeinsame pathobiologische Wurzel mit dem multiplen Myelom, zeigt aber ein anderes Erkrankungsbild. Die Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose leiden vor allem an Schädigungen der inneren Organe. Bei den meisten Patienten ist das Herz betroffen, aber oft auch die Niere und die Leber.

In der ersten Bewertung vor vier Jahren hat sich der Zusatznutzen in der Zeit bis zu schweren Organschäden gezeigt. Aber die Frage, ob einer verbesserten Organfunktion auch ein Überlebensvorteil folgt, konnte noch nicht beantwortet werden. Die erneute Nutzenbewertung bestätigt den Zusatznutzen in der Verzögerung schwerer Organschäden und zeigt darüber hinaus im Gesamtüberleben einen signifikanten Vorteil bei einem Hazard Ratio von 0,62. Das 25-Prozent-Quantil der Überlebenskurve wurde im Kontrollarm nach 26 Monaten erreicht. Der Unterschied zum Daratumumab-Arm beträgt damit mindestens dreieinhalb Jahre; denn bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten ist das 25-Prozent-Quantil im Interventionsarm noch nicht erreicht. Der Zusatznutzen in der Reduktion der Mortalität ist beträchtlich, und darin stimmen wir mit dem IQWiG überein.

Das aus unserer Sicht heute wichtigste Thema betrifft die Bewertung der PRO-Endpunkte. Anders als in vielen onkologischen Erkrankungsbildern ist für Patienten mit AL-Amyloidose eine Verbesserung der Symptomatik möglich. Die Verbesserung der Symptomatik ist ein leitlinienkonformes Therapieziel. Weil der Verbesserung der Symptomatik im Anwendungsgebiet der AL-Amyloidose eine hohe Bedeutung zukommt, ist aus unserer Sicht auch die Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik für die Nutzenbewertung ein relevanter Endpunkt.

Die Amyloidablagerungen führen bei den meisten Patientinnen und Patienten zu einer oft rasch fortschreitenden Kardiomyopathie. Patienten jedoch, die ein komplettes kardiales Ansprechen erreichen, können eine Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung haben. In der Studie ANDROMEDA sehen wir, dass die Patienten mit komplettem kardialen Ansprechen die Patienten sind, die ein Plateau in der Überlebenskurve zeigen.

Die Kardiomyopathie ist nicht nur eine der Haupttodesursachen, sondern sie hat auch mit vielen belastenden und einschränkenden Symptomen zu tun. Hierunter fällt insbesondere die unter körperlicher Belastung, aber auch bereits bei körperlicher Ruhe auftretende Atemnot, die allgemein mit Müdigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit einhergeht. Die Atemnot ist körperlich und psychisch belastend, und sie ist die direkte symptomatische Folge der kardialen Schädigung.

Patienten mit AL-Amyloidose sind bereits stärker von einer Dyspnoe als die Normalbevölkerung betroffen. Das zwingt sie zur Einschränkung und Vermeidung von Aktivität. Daher ist es aus unserer Sicht fraglich, ob die übliche Schweregradzuteilung aufgrund des mit dem EORTC QLQ-C30 gemessenen Wertes zu Baseline in dem Fall anzuwenden ist. Die Dyspnoe ist eines der Hauptsymptome der AL-Amyloidose und für die Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose spürbar und besonders belastend. Daher sind die mit dem EORTC QLQ-C30 gemessenen signifikanten Unterschiede im Endpunkt Dyspnoe für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet relevant und sollten aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Der Verbesserung der Herzfunktion folgt für die Patienten spürbar eine Verbesserung der Dyspnoe. Die Studie ANDROMEDA zeigt in der Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe einen signifikanten Vorteil der Kombination mit Daratumumab, der aus unserer Sicht für den Zusatznutzen in der Morbidität heranzuziehen ist. Neben dem Vorteil in der Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe zeigt die Studie auch eine signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Dyspnoe. Die Zeit bis eine Verschlechterung eintritt, wird durch Daratumumab um zweieinhalb Jahre verlängert.

Zu dem Vorteil in den PRO kommen, wie eingangs bereits gesagt, der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben und der Vorteil in der Zeit bis zu schweren Organschäden. In der Gesamtschau ergibt sich daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen. Aus unserer Sicht ist die Aussagesicherheit mit einem Hinweis einzustufen, wie wir in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben und worauf wir gerne in der anschließenden Diskussion eingehen, wie auch auf alle anderen Fragen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich möchte zunächst auf den ersten Punkt eingehen, den Sie adressiert haben, die ANDROMEDA-Studie, und die Kliniker fragen, wie sie beurteilen, dass das IQWiG Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der Patientenpopulation sieht. Diese betreffen, das haben Sie gesehen, die Frage, ob Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason für alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuell geeignete Therapie darstellen. Dabei ist von entscheidender Bedeutung, welche Faktoren aus Ihrer Sicht für diese Therapieentscheidung ausschlaggebend sind bzw. inwieweit die Studie ANDROMEDA diesbezüglich hinreichend repräsentativ ist. Das ist eine wichtige Frage für die Aussagesicherheit. Herr Professor Wörmann, Sie waren der erste, der die Hand gehoben hat.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange kurz an, um das Krankheitsbild einzuordnen: Die AL-Amyloidose war der Hauptgrund, warum wir bei den Leitlinien nicht mehr zwischen benigner und maligner Hämatologie unterscheiden, weil wir gelernt haben, dass das nicht passt. Ganz formal müsste die AL-Amyloidose zu den klassischen oder nicht malignen Erkrankungen gehören, aber sie verhält sich nicht so. Sie hat eine Plasmazellvermehrung, und sie ist hochgradig belastend für die Patienten mit einer sehr belastenden Morbidität. Wir empfehlen explizit, dass solche Patienten in Zentren behandelt werden sollen. Eines der großen Zentren ist Heidelberg. Das sage ich deshalb, weil das Frau Hegenbart und Herr Schönland aufgebaut haben und wesentlich betreiben. Aber wir haben auch Zentren in Essen und in einer Praxis in Hamburg. Das sind die beiden anderen Vertreter, die angemeldet sind. Das Angebot wäre, dass die drei der Reihe nach, auch wenn sie sich nicht trauen, kurz das Krankheitsbild darstellen, weil es ihr Lebensinhalt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Wir können losen, wer beginnt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Hegenbart möchte anfangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Hegenbart möchte anfangen. Ladies first, bitte schön Frau Hegenbart. Dann kommt Herr Schönland und anschließend die anderen. Bitte.

**Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO):** Die Leichtketten-Amyloidose ist eine relativ seltene Erkrankung, die eine individuelle Vorgehensweise hat, weil bei der Behandlung insbesondere zu beachten ist, dass die Patienten diese schweren Organschäden haben. Aber die Behandlung fußt auf der Behandlung der Knochenmarkerkrankung. Deshalb wurden im Laufe der Jahre für die Leichtketten-Amyloidose separate dosisreduzierte Therapieschemata entwickelt, die einerseits die Knochenmarkerkrankung gut behandeln konnten, aber auf der anderen Seite auf die eingeschränkte Herz- und Nierenfunktion Rücksicht genommen wurde. Daraus kam das Schema mit diesem Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason zustande, weil das, bevor die ANDROMEDA-Studie begonnen wurde, das absolute Standardschema für die – in Anführungsstrichen – „fitten Patienten“ war.

Das heißt, das sind die Patienten, die entsprechend dem Einteilungsgrad, Mayo-Grad nennen wir das, Grad 1 bis 3a hatten. Das richtet sich dann nach dem NT-ProBNP-Wert unter 8.500. Das waren die Patienten, die fit genug für diese Therapie sind und bei denen die Herzbeteiligung noch nicht zu schwer fortgeschritten ist. Für diese Patienten wurde dies als Standard betrachtet und entschieden, in dem anderen Arm das Daratumumab dazu zu nehmen. Das war das in der Amyloidose-Community akzeptierte Vorgehen für die Etablierung eines neuen Therapieschemas.

Das hat diesen großen Erfolg gezeigt, der schon dargestellt wurde. Abgesehen von diesen PRO, die wir als Experten und Expertinnen betrachten, ist die Organverbesserung das Ziel der Behandlung. Wir können bei der Kombinationschemotherapie, die jetzt Standard geworden ist, sehen, dass sich sowohl die Niere als auch das Herz innerhalb von sechs Monaten von der Funktionsweise her im Vergleich signifikant verbessern, als wenn man nur die Chemotherapie genommen hat. – Ich gebe an Herrn Schönland weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schönland, bitte. – Ich habe gerade klar die Aussage gehört, für die fitten Patienten ist Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason möglicherweise dosisreduziert der Standard of Care. Das war auch das, was in der Community okay ist. Ich habe gefragt: Ist das für alle Patienten die patientenindividuell geeignete Therapie? Wo könnte man die Grenze ziehen? Welche Patienten kommen möglicherweise für das, was wir hier als Dreierkombination haben, doch nicht in Betracht? Das war die Frage, die das IQWiG auch gestellt hat. – Herr Schönland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO):** Ich gehe direkt darauf ein: Wie Frau Hegenbart gesagt hat, gibt es diese Stadieneinteilung Mayo 1 bis 3b. Die 3b-Patienten sind in dieser Studie ausgeschlossen worden. Das sind die Patienten mit dem erhöhten BNP-Wert und der starken

Mortalität. Die machen, sage ich einmal, im Schnitt 15 Prozent der Patienten aus. Wenn man das jetzt nimmt, dann sind 85 Prozent der Patienten, die wir sehen, mit Dara oder mit CyBORd gut und normal und nach Standard behandelt. Insofern können wir den Kritikpunkt vom IQWiG im Prinzip nicht nachvollziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Dr. Hansen, haben Sie Ergänzungen?

**Herr Dr. Hansen (DGAK):** Wenn Sie fragen, ob das für alle gilt, kann man klar sagen, für 100 Prozent nicht. Wie Herr Schönland dargestellt hat, ist das im Prinzip die Minderheit mit den hohen Werten. Es gibt auch Expertenerfahrungen, die versuchen, diese Kombinationstherapie mit starker Dosisreduktion einzusetzen, auch bei Patienten darüber hinaus. Aber man kann nicht von der Studie ableiten, dass so etwas geht. Es ist die große Mehrheit, bei der man das gegebenenfalls mit Dosismodifikation ansetzen kann. Dadurch kann man bei der großen Mehrheit diese vorher nicht dagewesenen Remissionsraten hämatologisch und bei den Organverbesserungen feststellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Was würde man bei den Patienten in diesem Dreier-Stadium machen, bei denen diese klassische Dreier-Kombi dosisreduziert nicht anwendbar ist? Wie behandelt man die Patienten? Das nur interessehalber. Kann mir dazu jemand etwas sagen? – Frau Professor Hegenbart.

**Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO):** Wir haben gerade die „Onkopedia“-Leitlinie überarbeitet, und es ist klar, dass für diese Patienten im Stadium 3b die Daratumumab-Therapie zusammen mit Dexamethason der neue Standard bei den meisten Patienten sein wird. Es gab von der European Myeloma Net eine prospektive Studie, die ziemlich gute Ergebnisse gezeigt hat. Es gibt keine randomisierte Studie, aber doch kleinere Studien. Da ist heutzutage Daratumumab in Kombination mit einem anderen Medikament der Standard.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht als Ergänzung: Wir fokussieren uns bei den Patienten nicht nur auf die Herzinsuffizienz. Es gibt zum Beispiel auch Patienten mit Neuropathie. Dann ist man nicht gut beraten, denen Bortezomib anzubieten. Dann gibt es Patienten mit Niereninsuffizienz, da würden wir kein Cyclophosphamid anbieten. Das heißt, bei dieser kleinen Gruppe von Patienten, die dafür nicht geeignet sind, schauen wir uns sehr differenziert an, wie das individuelle Krankheitsmuster ist. Deshalb sind wir wahrscheinlich etwas zögerlich, einen Standard aus der Tasche zu ziehen. Das dürfen wir eigentlich nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke, der Patientenvertretung und des IQWiG? – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung):** Zu dem Themenkomplex noch einmal: Es steht die Frage im Raum, ob nicht auch ein Teil der Patienten hochdosistherapiegeeignet gewesen wäre und ob eventuell die Patienten mit dieser Veränderung (11;14) Translokation eine andere Behandlung bekommen. Vielleicht können Sie dazu ausführen, weil das hier auch eine Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Hegenbart, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO):** Bei der Hochdosistherapie gibt es verschiedene Kriterien. Es wurde bei der Studie geprüft, ob die Patienten geeignet sind. Wir kommen seit der Einführung von Daratumumab immer weiter weg von der Hochdosistherapie, weil das für die Patienten ein sehr belastendes und nebenwirkungsreiches Verfahren ist, wenn sie eine Amyloidose haben, weil das viele Nebenwirkungen haben kann. Deshalb war es bei der Studie ein Ausschlusskriterium. Wenn der Patient für Hochdosistherapie geeignet war, konnte der damals nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Zum Venetoclax: Bei Translokation t(11;14) ist es so: Das ist heute in den Leitlinien eine empfohlene Rezidivtherapie. Das macht ungefähr 50 Prozent der Patienten aus. Allerdings ist das Off-Label, sodass wir das jedes Mal bei der Krankenkasse beantragen, weil es bisher offiziell für multiples Myelom nicht zugelassen wurde. Wir schreiben dann Anträge. Aber das wäre die Zweitlinientherapie, nicht die Erstlinientherapie. Das ist ein anderes Thema, aber ein sehr gutes Medikament. Aber das können wir nicht in der Erstlinientherapie anwenden. Dafür gibt es keine prospektiven Daten, sondern wir haben die prospektiven Daten im Moment ausschließlich für Daratumumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt unmittelbar dazu Herrn Brand-Weiner vom pharmazeutischen Unternehmer und danach Herrn Professor Schönland. Herr Brand-Weiner, bitte schön.

**Herr Brand-Weiner (Johnson & Johnson):** Sie haben nach der Hochdosistherapie gefragt. Wir wollen noch quantifizieren, wie viele Patienten in der ANDROMEDA-Studie tatsächlich eine Hochdosistherapie mit anschließender ASZT erhalten haben. Es gab insgesamt 44 Patienten, die eine ASZT protokollkonform erhalten haben, davon 20 Patienten eine ASZT als Erstlinientherapie und 24 Patienten als Folgetherapie in einer späteren Linie. Darüber hinaus gab es insgesamt 15 Patienten, die aufgrund einer ASZT einen Therapieabbruch hatten, beispielsweise weil sie diese ASZT innerhalb der ersten sechs Studienzuklen erhalten haben. Diese 15 Patienten könnten jedoch auch so interpretiert werden, als ob sie diese ASZT als Erstlinientherapie erhalten haben. Diese 15 Patienten werden allerdings nicht zu den protokollkonformen ASZT-Gaben gezählt, aber zu der ITT-Population von insgesamt 388 Patienten. Die Zahlen finden Sie im eingereichten Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Brand-Weiner. – Herr Professor Schönland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO):** Ich wollte ergänzen, dass es heutzutage so gesehen wird, dass die Hochdosistherapie ein effektives Verfahren ist. Aber dies wird Patienten nur angeboten, wenn sie nicht gut genug auf die Erstlinientherapie mit Dara/CyBorD angesprochen haben, wie es Frau Hegenbart gesagt hat, im Prinzip als Zweitlinientherapie.

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

**Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung):** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Broicher von der KBV. Bitte.

**Herr Broicher (KBV):** Ich habe eine kurze Nachfrage zu der Hochdosistherapie gefolgt von Stammzelltransplantation. Der pU hat ausgeführt, dass das in einigen Ländern nicht durchgeführt wird, zum Beispiel in Belgien, China, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Israel und Mexiko. Der Grund dafür ist auch, dass es eine zu intensive Therapie ist. Könnten die Kliniker kurz ausführen, was die Begründung dafür ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Broicher. – Herr Professor Schönland und Herr Dr. Hansen haben sich gemeldet. Herr Schönland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO):** Es gibt eine randomisierte Studie, die eine konventionelle Therapie gegen eine Hochdosistherapie vergleicht. Die ist schon sehr alt, über 20 Jahre. Sie hat keinen Vorteil für diese Hochdosistherapie gezeigt. Die Nebenwirkungen dieser Hochdosistherapie sind viel stärker. Deshalb hat es Länder gegeben, die den Patienten seit Langem zumindest in der Erstlinientherapie keine Hochdosistherapie angeboten haben. So kam das im Prinzip zustande. Es hat nie eine randomisierte Studie danach gegeben, die einen echten Vorteil für die Hochdosistherapie gezeigt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Her Professor Schönland. – Herr Dr. Hansen, bitte.

**Herr Dr. Hansen (DGAK):** Auf diese Studie wollte ich auch verweisen. Das ist eine der wenigen randomisierten Studien bisher. Sie wurde ein wenig kritisiert, weil damals die Patienten in dem Hochdosistherapiearm zu einem relevanten Teil nicht die Hochdosistherapie bekommen haben. Zudem haben die Zentren mit wenig Erfahrung in der Hochdosistherapie durchgeführt. Insgesamt gibt es einige Länder, wie schon erwähnt, die daraus den Schluss gezogen haben, keine Hochdosistherapie zu machen.

Warum das unterschiedlich gehandhabt wird, daraus könnte man damals den Schluss gezogen haben, dass es auf eine bessere Selektion, auf die Erfahrung in den Zentren ankommt und dass dadurch in vernünftig selektierten Fällen trotzdem die Hochdosistherapie in bestimmten Szenarien noch eine Rolle spielt. Dadurch sind die Unterschiede zustande gekommen, dass es nicht in allen Ländern gleich läuft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Hansen. – Frau Professor Hegenbart, bitte.

**Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO):** Ich wollte ergänzen, dass es vor zwei Jahren von der Internationalen Fachgesellschaft für die Amyloidose eine neue Empfehlung für die Hochdosistherapie gab. Eigentlich war die USA immer Vorreiter, gerade Mayo Clinic Boston. Das sind die großen Zentren in den USA, die seit Jahrzehnten die Hochdosistherapie propagiert haben. Aber nachdem die ANDROMEDA-Studie beendet war, hat man sich selbst von diesen großen Zentren zurückgenommen und gesagt, wenn Patienten nach sechs Zyklen Dara/CyBorD eine komplette Remission mit Organansprechen erreichen, brauchen die keine Hochdosistherapie mehr zu bekommen.

Da ist ein richtiger Sinneswandel eingetreten, sodass das heutzutage dadurch viel seltener eingesetzt wird. Wir untersuchen die Patienten nach den sechs Zyklen intensiv mit Knochenmarkpunktionen und entscheiden dann, ob es in der Erhaltungstherapie normal weitergeht, wie es in der Studie gemacht wurde, oder ob man zu diesem Zeitpunkt noch eine Hochdosistherapie machen kann. Wie schon die Vorredner gesagt haben, es ist noch nicht ganz weggefallen, aber die Häufigkeit ist doch nur noch ein Drittel oder ein Viertel von dem, was wir noch vor fünf bis zehn Jahren an Hochdosistherapie gemacht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Hegenbart. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet?

**Herr Broicher (KBV):** Die ist beantwortet. Ich habe noch eine weitere.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Broicher (KBV):** Ich wollte die Kliniker fragen, ob sie zu der Verbesserung der Organfunktionen ausführen könnten. Ich würde davon ausgehen, dass diese Ablagerungen im Laufe der Zeit abgebaut werden und wenn das zu einem ausreichenden Maß passiert, dass sich auch die Funktion der betroffenen Organe wieder verbessern könnte. Ist das richtig? Könnten Sie dazu ausführen, wie lange das dauert?

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

**Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO):** Vielen Dank für diese Frage, die auch in der Community immer stark diskutiert wird. Es gibt zwei Schädigungsmuster bei der Leichtketten-Amyloidose. Das ist die Ablagerung, das Amyloid selbst. Da gibt es einen gewissen Masseneffekt im Organ, aber es gibt auch eine direkt toxische Wirkung dieser Leichtketten, während sie noch nicht abgelagert sind. Dieser Effekt, dieser toxische Direkteffekt auf Muskel- und Nierenzellen, wird durch die Chemotherapie sehr schnell weggenommen, so schnell diese Leichtketten durch eine effektive Chemotherapie verschwinden können. Daher rührt es auch, dass in der ANDROMEDA-Studie bereits nach drei und sechs Monaten Nierenfunktionsverbesserungen

und Herzfunktionsverbesserungen messbar durch die kardialen und renalen Biomarker zustande kommen.

Hier gehen wir nicht davon aus, dass das Amyloid bereits weggegangen ist, sondern hier ist es die Erklärung dafür, dass der direkt toxische Effekt dieser Leichtketten im Blut auf die Nieren- und Herzzellen weggeht. Daher kommt die subjektiv schnelle Verbesserung, aber auch die Biomarker, die man im Blut messen kann, werden verbessert.

Inwieweit der Körper in den nächsten Jahren Amyloid abbauen kann und wie lange das dauert, ist nicht sonderlich gut untersucht. Wir wissen nicht, ob das wirklich notwendig ist, um eine weitere Funktionsverbesserung oder vielleicht eine Funktionsnormalisierung herzustellen. Was wir aber wissen, ist: Wenn sich diese Biomarker normalisieren, also wieder zu den gesunden zurückgehen, dann ist die Lebenserwartung für diese Patienten annähernd so gut wie eine gematchte altersadaptierte Vergleichskohorte. Insofern: Die Biomarker sind bei dieser Erkrankung sehr wichtig und haben einen hohen prognostischen Wert für diese Erkrankung, was man hier gesehen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schönland. – Herr Dr. Hansen hat sich auch gemeldet. Bitte schön.

**Herr Dr. Hansen (DGAK):** Ich kann noch ergänzen, dass ein Zusammenhang von der Tiefe der hämatologischen Remission in Bezug auf die Chance oder die Rate an Organfunktionsverbesserungen hergestellt wurde. Je weiter das Amyloid-Vorläufer-Protein, also die toxischen Leichtketten, entfernt wurden, quasi einer Komplettremission entsprechen – das wird auch außerhalb der Routine-MRD-Diagnostik teilweise aus Knochenmark gemacht, um noch tiefer zu sehen –, desto höher ist die Chance, das weiß man im Prinzip schon, dass sich die Organe erholen können.

Das ist der Grund in der ANDROMEDA-Studie gewesen, weil wir da eine hohe Rate an Komplettremissionen hatten. Das war meines Wissens eine bisher nicht gesehene Rate an Organverbesserungen. Es kann aber, wie Sie angesprochen haben, im Einzelfall individuell sehr unterschiedlich sein, wie lange es dauert, bis die Verbesserungen eintreten. Teilweise gibt es bestimmte Analysen, dass man nach sechs, zwölf, 24 Monaten schaut und teilweise die Organfunktionsverbesserungsraten immer noch weiter nach oben gehen, natürlich vorausgesetzt eine anhaltende tiefe hämatologische Remission.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Hansen. – Haben Sie Ergänzungen, Frau Hegenbart oder Herr Wörmann, oder ist alles gesagt? – Ich sehe, alles okay. Danke schön. – Frage an Sie, Herr Broicher, sind Ihre Fragen beantwortet oder haben Sie noch weitere?

**Herr Broicher (KBV):** Es ist alles beantwortet. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar, danke. – Dann kommt als nächste Frau Wilden vom GKV-SV. Frau Wilden, Sie haben das Wort.

**Frau Wilden (GKV-SV):** Wir haben zwei Fragen. Die erste richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben Patientenzahlen für das gesamte Anwendungsgebiet von Daratumumab eingereicht, aber nicht für die hier betrachtete Teilpopulation. Wir möchten gern wissen, ob Sie hierfür bitte Gründe benennen könnten. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Brand-Weiner, bitte.

**Herr Brand-Weiner (Johnson & Johnson):** Die Datenlage dazu ist begrenzt. Wir haben die Epidemiologie parallel zur Erstbewertung im Jahr 2021 und eine Literaturrecherche durchgeführt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Amyloidose-Patienten für VCd geeignet ist. Das ist auch im Laufe der Diskussion klar geworden. Es wurden 85 Prozent genannt, die für VCd geeignet sind bzw. für die D-VCd empfohlen wird. Es wird lediglich bei vorliegender Polyneuropathie oder bei Patienten mit Mayo-3b eine andere Therapie empfohlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Brand-Weiner. – Frau Wilden, Nachfrage?

**Frau Wilden (GKV-SV):** Ja, vielen Dank. Das geht schon in die Richtung meiner nächsten Frage, die sich an die Klinikerinnen und Kliniker richtet. So wie ich es verstanden habe, kommen circa 85 Prozent für diese neue Therapie infrage, und die Hochdosistherapie ist eher nachrangig zu betrachten. Was wären konkrete Faktoren, weshalb man sich gegen diese neue, bessere Therapie mit Dara/Cyclo/Bortezomib/Dexamethason entscheidet? Die genauen Faktoren würden uns interessieren. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte antworten? – Ich sehe Frau Professor Hegenbart als erste.

**Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO):** Einen Teil davon hat Herr Wörmann schon genannt. Von diesem Schema weichen wir ab, wenn der Patient eine schmerzhafte Polyneuropathie hat. Wir wissen von Bortezomib, dass es, auch wenn es nur einmal in der Woche gegeben wird, eine Polyneuropathie doch sehr schnell verschlechtern könnte und langanhaltend ist, was die Lebensqualität der Patienten sehr einschränkt. Deshalb geben wir das Bortezomib bei schmerzhafter Polyneuropathie nicht.

Bei Patienten, die bereits eine hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion haben, würden wir auch das Cyclophosphamid weglassen, weil das eine stärkere Toxizität hat. Aber aus der Alltagserfahrung kann man sagen, dass alle Patienten mit diesen zwei Einschränkungen, die im Stadium 3a sind, dieses Dara/CyBorD bekommen können. Dagegen gibt es sonst keinen Grund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Hegenbart. – Herr Schönland, Herr Hansen und Herr Wörmann, Haken dran, auch so?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Hegenbart ist sehr überzeugend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann nehmen wir das hin. Ich sehe, dass Herr Hansen auch keine Regung zeigt, also damit einverstanden ist. Frau Müller hat dazu konkret eine Nachfrage, danach hätten Sie wieder das Wort, Frau Wilden. Frau Müller, KBV.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich habe kurz eine Nachfrage an Sie, Frau Professor Hegenbart, zu dem, was Sie ausgeführt haben, die Patienten, für die diese aktuell zu bewertende Dara-Combi und, denke ich, der in der Studie angesetzter Komparator nicht infrage kommt, Polyneuropathie und sehr schlechte Nierenfunktion. Ich nehme an, Sie können das nicht genau sagen, aber können Sie orientierend für uns ungefähr sagen, wie viele Patienten das in dem zugelassenen Anwendungsgebiet betrifft? Oder jemand anderes von den Experten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hegenbart.

**Frau Prof. Dr. Hegenbart (DGHO):** Das kann ich schon beantworten. – Das wird überschlagen circa 10 bis 15 Prozent der Patienten ausmachen, die nicht die Viererkombination bekommen können, sondern eine Dreierkombination. Ganz selten kann auch einmal beides zutreffen. Dann ist es nicht in der Fülle anwendbar. Aber ich würde sagen, 15 Prozent der Patienten haben bei Diagnosezeitpunkt eine bereits schwer eingeschränkte Nierenfunktion oder eine schmerzhafte Polyneuropathie. Das hängt damit zusammen, dass die Diagnose oft sehr spät gestellt wird und zum Beispiel die Niere durch die Erkrankung schon sehr stark geschädigt ist. Daratumumab hat diese Nebenwirkung an den Organen nicht, sodass das im Prinzip die Basis ist. Das ist das wichtigste Medikament. Jeder Patient kann Daratumumab bekommen. Dann kann man schauen, ob man die Viererkombination geben kann oder wo man Abstriche machen muss, um die bestmögliche hämatologische Remission zu erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war das, was Herr Wörmann adressiert hat. Das ist im Einzelfall patientenindividuell. So habe ich Sie verstanden, Herr Wörmann. Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ja, herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wilden, ist Ihre Frage beantwortet? Haben Sie weitere Fragen?

**Frau Wilden (GKV-SV):** Es ist alles beantwortet. Ich habe keine weiteren Fragen, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Ich gebe Ihnen, Herr Dr. Sindern, wieder das Wort um Ihre Sicht der letzten 35 Minuten noch einmal darzustellen.

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Vielen Dank. Das mache ich sehr gerne. Ich glaube, wir hatten vor allen Dingen zwei Themen. Die eine Frage war, für welche Patienten im Anwendungsgebiet VCd der Standard war, für welche Patienten VCd infrage kommt. Wir haben gehört, dass das der Großteil der Patienten ist. 85 Prozent wurden genannt, und 10 bis 15 Prozent sind nicht geeignet.

Der zweite wichtige Punkt war, dass in diesem Indikationsgebiet eine Verbesserung möglich ist. Das war der Punkt, den ich eingangs genannt hatte, der aus unserer Sicht sehr wichtig ist. Es gibt in der Studie zahlreiche klinisch wichtige Endpunkte zum kardialen Ansprechen. Sie sehen sehr eindrucksvoll, die Patienten mit einem kompletten kardialen Ansprechen sind die, die in der Überlebenskurve ein Plateau haben. Symptomatisch zeigt sich die Verbesserung in der Zeit bis zur Verbesserung der PRO. Aus unserer Sicht ist die Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe hier im Anwendungsgebiet anzuerkennen.

Der große Vorteil zeigt sich aber in dieser Rebewertung vor allem im Gesamtüberleben, das unter dieser Kombination deutlich verlängert wird, weshalb D-VCd heute im Anwendungsgebiet der Therapiestandard ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann, Frau Hegenbart, Herrn Schönland und Herrn Hansen, die uns als klinische Experten zur Verfügung standen. Wir werden das zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist. An dieser Stelle kann ich diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:07 Uhr