

Mündliche Anhörung

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

hier: Daratumumab (D-1241)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2026
von 14:14 Uhr bis 14:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern
Frau Dr. Huschens
Frau Baumgartner
Herr Brand-Weiner

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. Weisel
Herr Prof. Dr. Scheid

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

Herr Prof. Dr. Einsele
Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldeter Teilnehmender der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**:

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

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

Frau Dr. Bülbül
Frau Phung

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Herr Auerbach
Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Herr Krammer
Frau Dr. Kiewitz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Ködel
Frau Dr. Floßmann

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

Frau Pedretti
Frau MacDonald

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

Frau Blaurock
Herr Dr. Kaulfuss

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 14:14 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist eine Minute vor der Zeit, aber ich glaube, ich kann schon mit den Präluminarien beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich wünsche Ihnen noch ein gutes neues Jahr. Das kann man zwei Wochen nach Jahresbeginn noch sagen. Wir beginnen jetzt als Teil einer Bündelung mit Daratumumab, die erste mit dem Dossier 1241, neues Anwendungsgebiet, jetzt hier Multiples Myelom, neu diagnostiziert für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, Einsatz in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2025. Hierzu haben wir Stellungnahmen erhalten von Johnson & Johnson, 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 Sanofi-Aventis Deutschland, Lilly Deutschland, GlaxoSmithKline, Amgen, Bristol-Myers Squibb und Pfizer als weiteren pharmazeutischen Unternehmer sowie 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 Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Huschens, Frau Baumgartner und Herr Brand-Weiner, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – er ist noch unterwegs –, Frau Professor Dr. Weisel und Herr Professor Dr. Scheid, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Einsele – er fehlt – und Herr Professor Dr. Knop, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Goldschmidt, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Dr. Bülbül und Frau Phung, für Lilly Deutschland Herr Auerbach und Herr Dr. Menzler, für GlaxoSmithKline Herr Krammer und Frau Dr. Kiewitz, für Amgen Frau Ködel und Frau Dr. Floßmann, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald, für Pfizer Pharma Frau Blaurock und Herr Dr. Kaulfuss sowie für den vfa Herr Bussiliat. 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. Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herrn! Wir bedanken uns für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Bevor ich auf die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte komme, stelle ich uns kurz vor: Zuständig für das Dossier sind Frau Dr. Susanne Huschens und Herr Patrick Brand-Weiner, aus der Abteilung Medizin ist Frau Vanessa Baumgartner da. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Johnson & Johnson.

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben vor kurzer Zeit die Diagnose Multiples Myelom erhalten, und es wurde festgestellt, dass keine Eignung für eine Stammzelltransplantation gegeben ist. Mit der Diagnose befinden sich die Patienten in einer palliativen Therapiesituation, aber man weiß heute, dass in vielen Fällen ein langanhaltendes und tiefes Ansprechen erreicht werden kann. Die Patienten sind dann abgesehen von irreversiblen Endorganschäden in einem Zustand ohne die sichtbaren Anzeichen und ohne die klinische Symptomatik der Erkrankung. Das weitere Voranschreiten von Endorganschäden kann angehalten werden. In der Literatur wird dieser Zustand als „funktionelle Heilung“ bezeichnet, was unter einer Dauertherapie das derzeit bestmögliche Therapieergebnis darstellt.

Das Therapieziel der Langzeitremission ist leitlinienkonform. Die S3-Leitlinie klassifiziert das Fortschreiten der Tumorentwicklung nach vorheriger kompletter Remission als Rezidiv und grenzt es so von der Progression als Fortschreiten der Erkrankung nach einem geringeren Ansprechen ab. Mit der Erstlinientherapie wird zumindest für Patientinnen und Patienten mit einem Standardrisiko dieses Therapieziel der Langzeitremission verfolgt.

In der Studie CEPHEUS wird diese Langzeitremission über den Endpunkt der über drei Jahre anhaltenden MRD-Negativität gemessen. Die Operationalisierung des Endpunkts umfasst neben der anhaltenden MRD-Negativität das gleichzeitige Vorliegen eines kompletten Ansprechens oder besser. Damit erfasst der Endpunkt genau den Zustand, in dem keine Anzeichen einer andauernden Tumoraktivität nachweisbar sind, der zuvor als „funktionelle Heilung“ beschrieben wurde. In dieser Operationalisierung als über drei Jahre anhaltende MRD-Negativität bei gleichzeitigem komplettem Ansprechen oder besser wird der Endpunkt erstmals in einer Nutzenbewertung in diesem Anwendungsgebiet vorgelegt.

Das Ende der Langzeitremission ist aus unserer Sicht unmittelbar patientenrelevant. Mit dem Verlust der MRD-Negativität oder einem geringeren als kompletten Ansprechen und der somit nachweisbar wiederkehrenden Tumoraktivität endet für die Patienten der Zustand der funktionellen Heilung. Unter der Kombination mit Daratumumab erreicht in der Studie CEPHEUS ein Drittel der Patienten die über drei Jahre anhaltende MRD-Negativität bei gleichzeitig komplettem Ansprechen oder besser. Es sind im Daratumumab-Arm fast doppelt so viele Patienten wie im Kontrollarm.

Konsistent zu den signifikanten Vorteilen in der Langzeitremission zeigt sich ein Vorteil in den PRO. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme aufgrund der Anmerkung in der Nutzenbewertung die Ergebnisse zur dauerhaften und bestätigten dauerhaften Verschlechterung für die Messung des Gesundheitszustandes mit der visuellen Analogskala des Instruments EQ-5D nachgereicht. Es zeigen sich in der dauerhaften und der bestätigten dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte sowohl für den zweiten Datenschnitt als auch den mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten finalen Datenschnitt statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Kombination mit Daratumumab. Man kann den Kaplan-Meier-Kurven entnehmen, dass sich die Kurven bereits früh im Verlauf der Behandlung trennen. Das Risiko, eine dauerhafte oder bestätigte dauerhafte Verschlechterung in der EQ-5D VAS zu erleiden, wird unter Daratumumab mehr als halbiert.

Da ich die beiden Datenschnitte genannt habe, will ich kurz auf den finalen Datenschnitt eingehen, den wir mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben und der nach Dossiererstellung verfügbar wurde. Die Studiendauer wurde im ursprünglichen Protokoll auf fünf Jahre nach letzter Randomisierung festgelegt. Mit dem Amendment 6 zum Studienprotokoll vom 14. März 2024 wurde die Dauer auf maximal sieben Jahre erhöht, um zusätzliche Daten aus der längeren Nachbeobachtung für etwaige Fragen der Zulassungsbehörden, unter anderem bezüglich der COVID-19-Fälle in der Studie, zu sammeln. Es wurde in dem Amendment auch festgelegt, dass der Studienzeitraum verkürzt werden kann. Mit der EC decision im April 2025 war der Zulassungsprozess abgeschlossen, und der finale Datenschnitt wurde auf den 8. Oktober 2025 datiert, was genau sechs Jahre nach Einschluss des letzten Patienten am 7. Oktober 2019 liegt.

Wie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt, werden die signifikanten Vorteile im zweiten Datenschnitt durch den finalen Datenschnitt bestätigt.

In der Studie CEPHEUS zeigt sich auch ein signifikanter Vorteil in der Verträglichkeit, genau im Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE. Der Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE dokumentiert derart gravierende Nebenwirkungen, dass Arzt und Patient die Entscheidung zum Abbruch der gesamten Therapie treffen. Der Grund für ein Ereignis in dem Endpunkt liegt definitionsgemäß in der Verträglichkeit, aber die Folgen können sich auch in der Wirksamkeit niederschlagen, wenn durch den vollständigen Abbruch der Therapie zum Beispiel die Zeit der Remission frühzeitig endet.

In diesem Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE zeigt sich ein signifikanter Vorteil der Kombination mit Daratumumab. Während etwa 10 Prozent der Patienten die gesamte Kombination mit Daratumumab abbrechen, ist es im Kontrollarm fast ein Viertel der Patienten.

Der Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE ist ebenso patientenrelevant wie der Endpunkt Therapieabbruch mindestens einer Komponente aufgrund von UE, aber er dokumentiert einen anderen Sachverhalt; denn während nach dem Abbruch von mindestens einer Komponente bei Mehrfachkombinationen immer noch eine wirksame Therapiekombination verbleiben kann, bedeutet das Absetzen aller Therapiekomponenten den Verlust einer wirksamen Therapie. Beide Endpunkte lassen sich für die Nutzenbewertung interpretieren. Der signifikante und patientenrelevante Vorteil durch die Kombination mit Daratumumab im Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von UE darf aus unserer Sicht nicht unberücksichtigt bleiben.

Zusammenfassend liegen damit signifikante und patientenrelevante Vorteile in der Verträglichkeit und der Wirksamkeit vor. Der Zusatznutzen durch Daratumumab zeigt sich in einem signifikant höheren Anteil an Patienten in Langzeitremission und einer signifikant späteren Verschlechterung des Gesundheitszustands. – Vielen Dank!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Die erste Frage, die ich an Sie gehabt hätte, ist damit erledigt. Dieser finale Datenschnitt zum 8. Oktober 2025 wurde, wenn ich das richtig verstanden habe, zuletzt von den Regulatoren in Abweichung von der maximal längstmöglichen Studiendauer auf sieben Jahre wegen der Covid-Ereignisse, dann wieder auf sechs Jahre festgesetzt. Habe ich das so richtig verstanden?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Die Entscheidung für den Clinical-Cut-Off-Date haben wir getroffen. Es ist exakt sechs Jahre nach --

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das war die ursprüngliche Festlegung. Danke. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie haben, Herr Sindern, mehrfach auf die Bedeutung des Endpunkts MRD-Rate verwiesen. Die Kliniker sehen in ihren Stellungnahmen die klinische Relevanz und Bedeutung dieses Parameters als Therapiesteuerungsinstrument, das möglicherweise ermöglicht oder Entscheidungen darüber ermöglicht, ob Erhaltungstherapie abgesetzt werden kann oder nicht. Das ist das, was wir in vielen Therapiebereichen schmerzlich vermissen, dass man keine klaren Kriterien hat. Wir haben des Öfteren über die Bedeutung der MRD-Negativität gesprochen. Aber mir liegt sehr daran, dass Sie, also die Kliniker, uns dazu noch einmal ausführen könnten, auch in Bezug auf die hier vorliegenden Studienergebnisse zur MRD-Rate. Das wäre wichtig, um die Frage diskutieren zu können, welche Bedeutung dieser primäre Endpunkt MRD-Negativität hier in dieser Studie hat. Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Letztlich machen wir bei der Myelom-Erkrankung einen Prozess durch, dass wir die unheilbare Erkrankung gerade kontinuierlich in eine funktionelle Heilung, respektive Heilung überführen. Das verlangt von uns allen ein gewisses Umdenken, um das Ganze auch – in Anführungsstrichen – „vernünftig zu begleiten“. Sie haben es angesprochen, dann kommt man zu dem Thema Absetzen oder Therapiesteuerung.

Wir wissen, dass die MRD-negative Remission für uns im Moment zumindest das wichtigste Instrument ist, Aussagen zu treffen, dass sich eine MRD-negative Remission, insbesondere wenn sie gehalten wird, in ein verbessertes progressionsfreies und Gesamtüberleben umsetzt. Das kann, wenn sie gehalten wird, perspektivisch oder jetzt schon in der Zulassung, in der Erstlinie bei transplantierbaren Patienten dazu führen, dass man auch einmal ein Medikament wegnimmt.

Für die Patientinnen und Patienten ist das in so einer laufenden Studie, die noch keine Steuerung erlaubt, hochrelevant; denn wenn man einen Patienten hat, der MRD-negativ ist und bestenfalls das auch noch erhalten hat, und der hat zum Beispiel eine Unverträglichkeit

oder es kommt eine Komplikation dazu, bei der man Behandlungen pausieren oder absetzen muss, gerade bei älteren Patientinnen und Patienten kann auch eine andere Komorbidität plötzlich in den Vordergrund treten, dann kann man wesentlich besser entscheiden, wenn man weiß, ob der Patient MRD-negativ oder MRD-positiv ist.

Das heißt, in dieser Studie würde ich sagen, zwei ganz wichtige Dinge: Das eine ist, wenn man die MRD-negative Remission signifikant erfüllt, dann weiß man, das ist die imminente Voraussetzung dafür, dass der Patient eine funktionelle Heilung erreichen kann. Anders geht es nicht. Wenn man nicht MRD-negativ wird, wird das nicht passieren. Das Zweite ist, es erlaubt einem eine Behandlungssteuerung, die dem Patienten und möglichen Nebenwirkungen in der Risikonutzenanalyse, es ist immer eine Risikonutzenanalyse, besser und gezielter gerecht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Gibt es weitere Anmerkungen der Kliniker, oder teilen Sie die Einschätzungen von Frau Professor Weisel? – Ich sehe keine Wortmeldungen anderer Experten, dann gehe ich von einem Konsens aus. Gibt es Fragen der Bänke, der Patientenvertretung, sonstiger Interessierter? – Frau Wernecke vom GKV-SV, bitte.

Frau Wernecke: Ich habe eine Frage an die Kliniker, weil es in der IQWiG-Nutzenbewertung um die Folgetherapien ging. Was sind nach ihrer Einschätzung adäquate Folgetherapien nach der Erstlinientherapie mit der Vierfachkombination Dara-VRd bzw. nach der Dreifachkombi VRd? Was ist der Versorgungsstandard in Deutschland?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wernecke. – Wer möchte dazu antworten? – Herr Scheid und Herr Knop. Herr Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich glaube, die CD38-Antikörper sind so wichtig in der Myelomtherapie, dass die Patienten, die in der Erstlinie noch keine bekommen haben, dann in der Zweitlinie dafür sehr gut geeignet sind. Es gibt eine sehr gute Möglichkeit, mit Kombination mit Carfilzomib zum Beispiel und einem CD38-Antikörper weiter zu behandeln. Bei den Patienten, die die Vierfachkombinationen hatten, ist das nicht ein guter Weg, weil wir die CD38-Antikörper schon benutzt haben. Das wäre aus heutiger Sicht ein sehr guter Kandidat für eine CAR-T-Zellbehandlung. Wir haben für beide Arme heute sehr wirksame Folgekonzepte, aber würden es bevorzugen, die Patienten möglichst lange in Remissionen zu behalten und deshalb die wirksamere Therapie mit der längeren Remissionsdauer bevorzugen und nicht mit Blick auf die Zweitlinienbehandlung, die Erstlinientherapie zu deeskalieren.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Zustimmung zu Christoph Scheid in weiten Bereichen. Ein Aspekt, den man vielleicht noch erwähnen kann, ist: Es werden nicht alle Patientinnen und Patienten in der Vierfachkombination den Anti-CD38-Antikörper bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression bekommen haben oder bekommen können. Von daher stellt sich durchaus auch die Frage der Reexposition. Wir wissen, dass circa nach dreieinhalb bis vier Monaten eine CD38-Expression, auch wenn sie vorher herunterreguliert war, wieder auftreten kann. Das heißt, auch da wird es eine Subgruppe von Patientinnen und Patienten geben, die vielleicht von den Begleiterkrankungen her für eine CAR-T-Zelltherapie als nicht fit genug erachtet werden, denen man durchaus in einer anderen Mischung den oder einen Anti-CD38-Antikörper noch einmal mit Therapieerfolg geben kann.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Noch als Ergänzung: Wir wissen gerade von älteren Patientinnen und Patienten, und da gibt es auch publizierte Daten, dass wir einen erheblichen Anteil haben, der die zweite Linie nicht mehr erreicht. Man geht von etwa einem guten Drittel der Patientinnen und Patienten aus. Das sagt und bestätigt uns immer, dass gerade bei der älteren Patientengruppe gilt, was man vorne nicht macht, kann man bei einem relevanten

Anteil der Patientinnen und Patienten nie wieder aufholen. Ich glaube, das ist noch ganz wichtig.

Das andere: Bei Vierfachtherapie stellt sich in der zweiten Linie generell die Frage, Herr Scheid hat es schon angesprochen, gegen BCMA-gerichtete Therapie. Das ist die CAR-T-Zelltherapie. Oder wir haben zugelassen, wenn auch noch nicht verfügbar, die Antikörper-Drug-Konjugat-Triplets. Das wäre zum Beispiel für gebrechlichere oder komorbidere Patientinnen und Patienten auch eine Behandlungsmöglichkeit. Oder wir erwarten noch andere gegen BCMA-gerichtete Strategien in der zweiten Linie.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich wollte unterstreichen, dass die Myelom-Patienten im Median 70, 72 Jahre alt sind. Wir reden hier über PFS-Raten von 7, 8, 9 Jahren. Das ist für mich eine wichtige Änderung der Sichtweise auf die Krankheit; denn die Lebenserwartung geht auf das 80. Jahr. Wenn jemand 72 ist und 8 Jahre Remission, dann ist das eine Neuerung für mich, wo ein Teil der Patienten nicht mehr eine Rezidivtherapie erleben wird, weil er vielleicht eine andere Krankheit hat. Für mich ist das eine wesentliche Verbesserung der Therapieoption in der Frontline-Therapie. Ansonsten schließe ich mich den Vorrednern hinsichtlich der Bedeutung für MRD und auch für die Zukunft an, dass wir besser lernen müssen, diese Therapien zu steuern. Dazu gehören MRD und die Bildgebung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goldschmidt. – Frau Wernecke, ist Ihre Frage beantwortet oder haben Sie eine weitere Frage?

Frau Wernecke: Danke, die Frage zu den Folgetherapien ist beantwortet. Ich habe noch eine weitere Frage, es sei denn Frau Pitura wollte auch zu den Folgetherapien nachfragen. Nein, sie schüttelt den Kopf. Gut, dann fange ich mit meiner nächsten Frage an. Wir haben in der Stellungnahme den finalen Datenschnitt bekommen und sehen im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt einen Vorteil im EQ-5D VAS, den wir vorher nicht gesehen haben. Ich möchte gerne die Kliniker um ihre Einschätzung bitten, ob sie eine Idee haben, warum dieser Vorteil erst so spät auftritt, warum der sich erst in diesem späten Datenschnitt zeigt, ob es eine Idee gibt, wie das zustande kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf antworten? – Frau Dr. Huschens vom pU hat sich gemeldet. Bitte schön.

Frau Dr. Huschens (Johnson & Johnson): Ich bin kein Kliniker, sondern vor allem pharmazeutisches Unternehmen, würde aber gerne richtigstellen, dass wir die Vorteile im EQ-5D in der dauerhaften und bestätigten dauerhaften Verschlechterung auch schon im zweiten Datenschnitt sehen. Das haben wir auch mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Das war nicht im Dossier, aber in der Stellungnahme. Das gilt praktisch für beide Datenschnitte.

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

Frau Wernecke: Entschuldigung, da muss ich mich entschuldigen. Dann habe ich das übersehen. Das schaue ich mir das noch einmal genau an. Ich habe noch eine letzte, kurze Frage an die Kliniker. Mir genügt eine kurze Einschätzung zum Anteil der Patienten über 70 Jahre in Deutschland, die noch eine Stammzelltransplantation bekommen. Gibt es da eine Zahl? Wie viele sind das ungefähr?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ganz wenige, aufgrund der guten Behandlungsmöglichkeiten und der Evidenz, die wir durch die Studien haben. Wir haben wenig Evidenz über die Stammzelltransplantation in der Ära der Quadruplets über 70. Ich würde sagen, aber die Bitte an alle Kolleginnen und Kollegen, mich zu korrigieren, unter 10 Prozent. Aber ich weiß es nicht. Also ich würde sagen, deutlich unter 10 Prozent.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Wir stellen seit fünf Jahren keine Indikation mehr für Patienten über dem 70. Lebensjahr, also null Patienten bei uns am Zentrum. Es gibt Daten, dass wir das früher bis zum 75. Lebensjahr gemacht haben. Aber da waren die Vortherapien oder Begleittherapien wesentlich schwächer. Botschaft von mir für Heidelberg: die letzten fünf Jahre null Patienten über 70.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte ergänzen, dass nicht nur wir Kliniker bei den älteren Patienten skeptisch sind, sondern auch die Patienten selbst sehr oft kritisch nachfragen, ob die Hochdosistherapie notwendig ist mit Blick auf die sehr guten Wirksamkeitsdaten, die wir aus Nicht-Hochdosistherapie-Konzepten sehen. Da ist, glaube ich, auch ein Umdenken auf Patientenseite im Gange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wernecke, reicht das?

Frau Wernecke: Vielen Dank.

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

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer und betrifft den EQ-5D VAS, der gerade angesprochen wurde bzw. die patientenberichteten Endpunkte im Allgemeinen. Sie haben mit der Stellungnahme weitere Operationalisierungen für den EQ-5D VAS vorgelegt. Nun liegen verschiedene Operationalisierungen vor. Für den EQ-5D VAS ist auch die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, dauerhaften Verschlechterung und bestätigten dauerhaften Verschlechterung eingereicht worden, für die Instrumente des EORTC die Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Ich wollte nach der Rationale für die unterschiedlichen Operationalisierungen fragen. Können Sie zusammenfassen, warum Sie welche Operationalisierung gewählt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Huschens, bitte.

Frau Dr. Huschens (Johnson & Johnson): Kurz zur Einordnung: Wir haben im Dossier für alle patientenberichteten Endpunkte die Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt. Das galt sowohl für die EQ-5D VAS- als auch für die EORTC-Instrumente. Wir haben das deshalb gemacht, weil die Beobachtungsdauern für den EORTC zwischen den beiden Armen unterschiedlich sind. Für den EQ-5D ist das nicht der Fall. Wir haben es aber im Dossier aus Einheitlichkeitsgründen entsprechend so dargestellt.

Mit der schriftlichen Stellungnahme haben wir für den EQ-5D VAS, wo, wie gesagt, die beiden Beobachtungsdauern in beiden Armen einheitlich waren, die dauerhafte und bestätigte dauerhafte Verschlechterung dargestellt. Für den EORTC blieben die Beobachtungsdauern nach wie vor unterschiedlich, sodass wir für die EORTC-Items und -Skalen keine dauerhafte und bestätigte dauerhafte Verschlechterung dargestellt haben. Nur für den Endpunkt, bei dem die Beobachtungsdauern in beiden Datenschnitten, zweiter Datenschnitt und finaler Datenschnitt, einheitlich gleich waren, haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme die dauerhafte und bestätigte dauerhafte Verschlechterung dargestellt und sehen entsprechend in beiden Datenschnitten die statistische Signifikanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Huschens. – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Das ist nachvollziehbar. Danke schön.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zum Nebenwirkungsprofil. Im Daratumumab-Arm waren die schweren unerwünschten Ereignisse etwas häufiger. Wie schätzen die Kliniker das ein?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich denke, das ist weitgehend vernachlässigbar. Wir wissen in allen Studien, dass es bei der Anti-CD38-Zugabe eine etwas höhere Rate an Infektionen gibt. Andererseits muss man sagen, die Patienten sind immer viel länger unter der Therapie und haben einen Winter zum Beispiel mehr Zeit, um eine Infektion anzusammeln. Für uns Kliniker spielt das im Alltag, würde ich sagen, eine wirklich vernachlässigbare Rolle.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Wir wissen, dass die Antikörper sehr wenig Toxizität zu den Regimen addieren, die wir einsetzen. Das erlaubt die Möglichkeit, die toxischeren Substanzen in diesen Vierfachkombinationen zu reduzieren. Das machen wir in der Regel auch. Das heißt, die Vierfachkombination erlaubt uns, den Antikörper in voller Dosis beizubehalten und andere Medikamente wie Dexamethason anzupassen und damit sicherlich auch im Verlauf die Verträglichkeit der Therapie deutlich zu verbessern.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Inhaltlich ist alles gesagt. Vielleicht nur kurz, um es noch einmal in Worte zu fassen: Die zusätzliche Toxizität, die vom Antikörper kommt, kennen wir. Zweitens sind es keine kumulativen Toxizitäten. Das heißt, das, was man von früheren Regimen bzw. Kombinationen kennt, dass Nebenwirkungen auftreten, die die Patientinnen und Patienten nie mehr losbekommen, ist dabei definitiv nicht der Fall. Es gibt gute Mitigierungsstrategien, sodass die zusätzliche Gabe des Anti-CD38-Antikörpers keine große Herausforderung mehr darstellt.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Die Therapie des Myeloms ist sehr erfolgreich geworden. Trotzdem bleibt die Infektionsgefahr für Patienten bestehen. Wir arbeiten mit der pharmazeutischen Industrie, mit der Academia, sehr intensiv, die Supportivtherapien zu standardisieren. Wir haben Erfolge erreicht, dass die Therapien besser vertragen werden und bessere Prophylaxen sind. Was will ich damit zum Ausdruck bringen? Die ärztliche Aufklärung des Patienten ist ganz wichtig und in der Zusammenarbeit mit verschiedenen Institutionen oder auch mit der Industrie bessere Prophylaxen zu standardisieren und der breiten Myelomsituation zugänglich zu machen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Ich habe eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Auch hier die Frage: Es gibt zwei Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRD. Was ist aus Ihrer Sicht vorzugswürdig? Wenn ja, was sind die Kriterien? Wonach wird entschieden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Frau Holtkamp stellt die Gretchen-Frage. Im Grunde gibt es keinen randomisierten Vergleich gegeneinander. Von der reinen Biologie, vom wissenschaftlichen Hintergrund, kann man keine relevanten Effektivitäts- oder Toxizitätsunterschiede feststellen. Letztlich darf zum Glück jeder entscheiden, welchen er wählt. Der einzige Unterschied, der manchmal relevant ist, ist, dass es für Daratumumab eine subkutane Verabreichungsmöglichkeit gibt und für Isatuximab – in Klammern – (noch) nicht. Wenn zum Beispiel Patientinnen und Patienten ein Volumen über die Vene schlecht vertragen, weil sie herzinsuffizient sind oder aus anderen Gründen, dann kann es wertvoll sein, eine

subkutane Formulierung zu nehmen. Es kann aber auch manchmal Gründe für etwas Intravenöses geben. Ich würde sagen, das kann man ganz frei entscheiden. Es sind zwei gleichwertige Antikörper, die wir hier vorliegen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. Sie haben jetzt das gesagt, was in der vorherigen Anhörung, in der Sie nicht dabei waren, auch gesagt worden ist. Das spricht dafür, dass es eine gewisse Richtigkeit hat. Herr Goldschmidt und Herr Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich stimme Frau Weisel vollkommen zu. Ich wollte noch bekanntgeben, dass wir gerade eine Studie beendet haben, der letzte Patient ist aus der Studie heraus, in der die subkutane Gabe für Isatuximab geprüft wird. Die DSMB-Daten sind positiv für den Vergleich subkutan versus i.v. Insofern an die beiden Studiengruppen DSMM und GMMG Dank, dass 514 Patienten dort prospektiv randomisiert behandelt worden sind.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Vielleicht eine kurze Ergänzung: Es gibt zwei Zulassungen, die eine mit dem jetzt diskutierten, die andere mit dem vorhin diskutierten Anti-CD38-Antikörper. Wenn man schaut, die Einschlusskriterien sind nicht gleich. Die Ergebnisse liegen relativ Kopf an Kopf, sodass man sagen muss, es gibt sicherlich gute Gründe, noch eher auch ältere Patientinnen und Patienten mit einer geringeren gesundheitlichen Fitness zu behandeln, was die andere Studie gezeigt hat. Wie gesagt, die Ergebnisse sind am Ende wirklich ein Kopf-an-Kopf-Rennen. Man kann gut begründen, dass man nicht zu defensiv sein sollte, auch in älteren und komorbidien Gruppen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Herr Sindern, ich gebe Ihnen die Möglichkeit für ein Resümee. Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. Ich fasse gerne zusammen: Wir haben gehört, dass eine Langzeitremission bzw. eine MRD-Negativität-gesteuerte Remission angestrebt werden kann, dass MRD-Negativität das Ziel ist. Mit der Studie CEPHEUS haben wir in dem Endpunkt, den wir ausgewertet haben, nicht nur die MRD-Negativität, sondern die über drei Jahre anhaltende MRD-Negativität bei gleichzeitig mindestens komplettem Ansprechen vorgelegt. Dieser Endpunkt misst gewissermaßen die Langzeitremission. Unter der Kombination mit Daratumumab erreicht in der Studie ein Drittel der Patienten diese über drei Jahre anhaltende MRD-Negativität. Das sind im Daratumumab-Arm fast doppelt so viele Patienten wie im Kontrollarm.

Es zeigen sich auch in der dauerhaften und der bestätigten dauerhaften Verschlechterung von mindestens 15 Punkten statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Kombination mit Daratumumab. Das gilt in beiden Datenschnitten, die hier vorliegen. Man kann auch der Kaplan-Meier-Kurve entnehmen, dass sich die Kurven bereits früh im Behandlungsverlauf trennen.

Das Risiko, eine dauerhafte oder bestätigte dauerhafte Verschlechterung in der EQ-5D VAS zu erleiden, wird unter Daratumumab mehr als halbiert. Wir haben über die Verträglichkeit gesprochen. Hervorheben möchte ich den Vorteil im Endpunkt Therapieabbruch aller Komponenten aufgrund von Nebenwirkungen. Während es unter Daratumumab 10 Prozent der Patienten sind, die die gesamte Therapie abbrechen, ist es im Kontrollarm fast ein Viertel. Dieser Endpunkt ist interpretierbar, er ist patientenrelevant und sollte daher aus unserer Sicht ebenfalls berücksichtigt werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten. Wir werden das diskutieren. An der Stelle

kann ich diese Anhörung beenden, verabschiede mich von denjenigen, die uns verlassen und wünsche ihnen einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:52 Uhr