



Mündliche Anhörung

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

hier: Daratumumab (D-1242)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2026
von 15:00 Uhr bis 16:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Huschens

Frau Dr. Demmer

Frau Baumgartner

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Weisel

Herr Prof. Dr. Scheid

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

Herr Prof. Dr. Einsele

Herr Prof. Dr. Knop

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

Herr PD Dr. Mai

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

Herr Auerbach

Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Buchholz

Frau Dr. Floßmann

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: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Frohes neues Jahr noch für alle, das kann man jetzt noch sagen. Wir sind erneut bei Daratumumab, zweite Bewertung als Teil einer Bündelung, jetzt Indikation des schwelenden Multiplen Myeloms.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. November des vergangenen Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten von Johnson & Johnson als pharmazeutischem Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom, der German-speaking Myeloma Multicenter Group als gemeinsame Stellungnahme, eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller und von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich Amgen, Lilly Deutschland und Pfizer Pharma.

Ich muss zunächst, wie das der guten Ordnung entspricht, 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 Dr. Demmer und Frau Baumgartner, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – er fehlt immer noch –, Frau Professor Dr. Weisel und Herr Professor Dr. Scheid, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Einsele – er fehlt auch – und Herr Professor Dr. Knop – ihn sehe ich auch nicht –, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr PD Dr. Mai, für Lilly Deutschland Herr Auerbach und Herr Dr. Menzler, für Amgen Frau Dr. Buchholz und Frau Dr. Floßmann, für Pfizer Pharma Frau Blaurock und Herr Dr. Kaulfuss 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 pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Dr. Sindern. Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank für die Möglichkeit, erneut einzuführen. Wie sie sehen, haben wir gewechselt. Weiterhin dabei sind Frau Dr. Huschens und Frau Baumgartner. Neu dazugekommen ist Frau Dr. Irina Demmer, ebenfalls zuständig für das Dossier.

Das Smouldering Myelom, über das wir jetzt sprechen, ist eine Vorstufe des Multiplen Myeloms. Die Patientinnen und Patienten mit Smouldering Myelom haben einen Tumor entwickelt, der maligne transformierte Plasmazellen produziert. Endorganschäden liegen noch nicht vor, aber Symptome wie Fatigue oder Schmerz können bereits auftreten. Die Patientinnen und Patienten befinden sich in einem Übergangsstadium zum aktiven Multiplen Myelom. Wie groß das Risiko für die Transformation zum Multiplen Myelom ist, hängt von Art und Anzahl der Risikofaktoren ab.

Das neue Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering Myelom, das heißt, diese Patienten haben ein besonders hohes Risiko, ein Multiples Myelom zu entwickeln. In der Studie AQUILA betrug die mediane Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms für die unbehandelten Patienten etwas mehr als drei Jahre. Patienten, die zudem die etwas schärferen Kriterien der Mayo-Klinik aus dem Jahr 2018 erfüllen, haben sogar ein 50-Prozent-Risiko, innerhalb von zwei Jahren ein Multiples Myelom zu entwickeln. Mit der Progression zum aktiven Multiplen Myelom sind manifeste Endorganschäden sowie intensive und belastende Therapieregime verbunden sowie der Eintritt in die palliative Phase. Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering Myelom leben mit der Unsicherheit und Sorge vor dem Übergang in diese Phase.

Mit der Indikationserweiterung von Daratumumab steht für die Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering Myelom, die aufgrund bestehender Symptome oder Sorgen vor dem Multiplen Myelom und der damit indizierten deutlich intensiveren Therapie eine Behandlung ihres Smouldering Myeloms wünschen, erstmals eine zugelassene Therapie zur Verfügung. Das Ziel der Therapie ist es, die Patienten möglichst lange in dem noch nicht palliativen Zustand bei guter Lebensqualität zu halten und vor einer Verschlechterung der Symptome zu bewahren.

Die primäre Frage der Studie AQUILA war, ob bei Patienten mit Hochrisiko-Smouldering-Myelom durch die zeitlich auf drei Jahre begrenzte Behandlung mit Daratumumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten sowohl die Zeit bis zum aktiven Multiplen Myelom als auch die Zeit bis zum Tod verzögert werden kann. Diese beiden Aspekte führen direkt zu den beiden aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkten:

Das ist erstens die Frage der Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms und zweitens die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf den aktuellen Versorgungskontext. Hier geht es um die in der Studie verabreichten Folgetherapien.

Zum ersten Punkt: Das IQWiG ist in seinem Bericht nicht auf den Endpunkt Zeit bis zur Diagnose Multiples Myelom eingegangen. Wie zuvor dargestellt, ist mit der Diagnose die Progression in die palliative Therapiesituation mit gegebenenfalls Endorganschäden und intensiven Therapien verbunden. Dieser Übergang markiert aus unserer Sicht ein patientenrelevantes Ereignis, weshalb der Endpunkt Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms für die Patientinnen und Patienten ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

In der Studie AQUILA wurde die mediane Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms nach 65 Monaten Nachbeobachtungszeit, also nach über fünf Jahren, im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht, wohingegen der Median im Kontrollarm 39 Monate beträgt. Das Risiko, die Diagnose eines Multiplen Myeloms zu erhalten, wird durch die zeitlich begrenzte Therapie mit Daratumumab bei einer Hazard Ratio von 0,45 mehr als halbiert. Auch für die Subgruppe an Studienteilnehmern, die gemäß Mayo 2018-Risikokriterien ein besonders hohes Risiko haben, ist bei einer Hazard Ratio von 0,31 der Unterschied zugunsten der Daratumumab Monotherapie signifikant.

Konsistent zur Verzögerung der Diagnose zeigen sich in der Studie AQUILA in elf Endpunkten der patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität signifikante Vorteile unter Daratumumab. So kann etwa die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe, Schmerz und Krankheitssymptomen sowie des allgemeinen Gesundheitszustands durch die Monotherapie mit Daratumumab deutlich hinausgezögert werden. Im Einklang mit einer Verzögerung der Symptomatik zeigen sich auch signifikante Vorteile in der Lebensqualität, das heißt in der Zukunftsperspektive sowie der kognitiven und emotionalen Funktion im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Die Vorteile sind beachtlich: Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Dyspnoe wird um rund zweieinhalb Jahre verlängert, für die erstmalige Verschlechterung von Schmerz liegt der Unterschied zwischen den Studienarmen bei rund 10 Monaten, und für die erstmalige Verschlechterung der Krankheitssymptome beträgt der Unterschied circa 18 Monate. Daher ist die spürbare Symptomatik nicht als geringfügig einzustufen.

Zum zweiten Punkt: In der Studie AQUILA erfolgte die Wahl der Folgetherapie ohne Einschränkung und nach Ermessen durch die behandelnden Ärzte. So konnten die Patienten bei Diagnosestellung des aktiven Multiplen Myeloms gemäß dem zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Versorgungsstandard für die Erstbehandlung des Multiplen Myeloms therapiert werden. Um die beiden primären Fragestellungen der Studie zu untersuchen, ist eine lange Studienlaufzeit erforderlich. Wir waren bereits vor fast 10 Jahren in der zVT-Beratung beim G-BA. In der Zeit hat sich der Versorgungsstandard gewandelt. Aktuelle Leitlinien ergänzen bzw.

ersetzen den bei Beginn der Studie AQUILA bestehenden Therapiestandard für die initiale Behandlung aus Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen um Anti-CD38-Antikörper-basierte Vierfachkombinationen. In der aktuellen zVT-Festlegung durch den G-BA werden die kürzlich erfolgten Leitlinienaktualisierungen bereits aufgegriffen.

Wenn man sich die im Kontrollarm der Studie AQUILA eingesetzten Therapien anschaut, findet man einen hohen Anteil an Therapien aus diesen zVT-Optionen. Wie wir in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben, gilt das für über 60 Prozent der Studienteilnehmer, die keine ASZT erhalten haben, und für etwa 80 Prozent der Studienteilnehmer, die eine ASZT erhalten haben, wenn man auch hochwirksame Kombinationen wie etwa VRd als Induktion vor ASZT dazurechnet.

Zudem entspricht der Anteil an Stammzelltransplantationen in der Erstlinienbehandlung des Multiplen Myeloms in der Studie AQUILA dem im deutschen Versorgungsalltag. Es gibt auch keinen Unterschied hinsichtlich der Folgetherapien zwischen den Studienarmen, aus dem eine Verzerrung entstehen könnte. Die Ergebnisse aus der Studie AQUILA können somit auch für das Gesamtüberleben und die patientenberichteten Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen werden, und der signifikante Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 0,52 ist daher aus unserer Sicht nicht gänzlich infrage zu stellen.

In der Kategorie Sicherheit führt die Gabe von Daratumumab gegenüber beobachtendem Abwarten zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden in den Gesamtraten von schweren oder schwerwiegenden UE. Auf der Ebene von SOC und PT zeigt sich nur für Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein signifikanter Unterschied bei den schweren und schwerwiegenden UE, was im klinischen Alltag eine bekannte Nebenwirkung von Daratumumab ist.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit einem Hochrisiko-Smouldering Myelom neben einem Überlebensvorteil ein deutlicher Vorteil von Daratumumab in der Verzögerung der patientenberichteten Symptomatik und der Verzögerung der Verschlechterung der Lebensqualität, die mit einer deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur Diagnose des Multiplen Myeloms einhergehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich will Ihre beiden Punkte sofort aufgreifen. Sie haben zur Symptomatik und zur Zeit bis zur Diagnose ausgeführt. Mich interessiert bezogen auf die Kliniker, wie sich bei den Patientinnen und Patienten mit schwelendem Multiplem Myelom erkrankungsspezifische Beschwerden manifestieren. Können Sie in etwa quantifizieren, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, bei denen wir hier erkrankungsspezifische Beschwerden sehen und mit welchen Symptomen die üblicherweise als relevante Symptome assoziiert sind? Das ist der erste Teil.

Der zweite Teil ist die Problematik des Gesamtüberlebens. Wir wissen, dass das IQWiG die Daten als nicht interpretierbar angesehen hat, weil nur 33 Prozent der Patientinnen und Patienten, die am Multiplen Myelom erkrankten, im Vergleichsarm eine Erstlinientherapie mit einem CD38-Antikörper erhalten haben. Ich möchte Sie vor diesem Hintergrund fragen, wie Sie die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben einschätzen. Herr Sindern hat es sehr schön formuliert. Er sagt, sie sind nicht gänzlich infrage zu stellen, weil es doch einen gewissen Wandel im Verlauf gegeben hat. Das wären die beiden Fragenkomplexe, die wir zunächst diskutieren müssten. Frau Professor Weisel, Sie haben sich als erste gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Die Abschätzung, wie viele Smouldering-Patientinnen und -Patienten Symptome haben, ist schwierig, weil das die mit dem höheren Leidensdruck sind und die wirklich kommen oder ein Zentrum aufsuchen. Ich würde sagen, dass wir dann oft zum ersten Mal die Symptome so ein wenig im gezielten Anamnesege spräch herauskitzeln. Bei denen, die wir sehen, würde ich sagen, auf jeden Fall ein gutes Drittel hat Symptome, vielleicht sogar etwas mehr. Das ist meistens Fatigue. Bei manchen geht das auch bis hin zur

längeren Arbeitsunfähigkeit oder immer wieder Krankheitstagen bei der Arbeit. Dann gibt es die Polyneuropathie, die auch einige Patientinnen und Patienten einschränkend begleitet. Es gibt eine diffuse Schmerzsymptomatik, die mehr einer rheumatologischen Systemerkrankung gleicht, zum Beispiel Polymyalgie-forme Schmerzen der Gelenke, der Muskulatur. Das ist das Häufigste, was man sieht.

Oft haben die Patientinnen und Patienten eine unglaubliche Odyssee hinter sich, weil die Symptome nicht richtig zugeordnet werden können, und trauen sich manchmal nicht mehr, die noch vorzubringen. Die muss man aktiv fragen. Manche merken es auch an der sportlichen Leistung. Das ist sehr unterschiedlich. Aber es ist nicht so, dass die Patientinnen und Patienten immer asymptomatisch sind.

Ich habe selbst Patienten in der Studie begleitet, noch in Tübingen damals. Das kann man durch eine Intervention und eine Unterdrückung des Myelomklons schon nachhaltig positiv beeinflussen. Diese Beschwerden sind auch direkt von dem zugrunde liegenden Klon abhängig.

Die andere Frage ist wesentlich härter. Sagen wir einmal grundsätzlich: Es ist für mich ein ganz wichtiger Punkt in der AQUILA-Studie, dass die Daratumumab-Therapie auf maximal drei Jahre begrenzt war. Wir wissen, dass sich die CD-38-Expression binnen vier bis acht Wochen in der Regel erholt. Wir wissen auch, dass es keine Mutation gibt, die wir kennen, dass die Antikörper nicht mehr wirksam sind. Wir kennen auch CD-38-Verluste nur in Einzelfällen, in ganz stark vorthapierten Letztlinien-Patienten, sodass man nach menschlichem Ermessen davon ausgehen muss, dass ein Patient, der nicht unmittelbar in eine aggressive Myelom-Erkrankung rutscht, sondern seine Smouldering-Behandlung bekommen hat, dann noch ein wenig Zeit hat und dann irgendwann sein Myelom entwickelt, dass der nach menschlichem Ermessen auf eine Anti-CD-38-Therapie ansprechen müsste und dann kein Nachteil dadurch oder hinsichtlich des Gesamtüberlebens entsteht.

Das Ganze ist ein Anspruch an jeden, der Erstlinienstudien macht. Wenn man diese Patientinnen und Patienten konsequent von Erstlinienstudien ausschließt, werden wir diese Frage nie beantworten. Wir müssen einen Kulturwandel in die Ein- und Ausschlusskriterien bringen. Das ist eine Aufgabe für uns alle, die wir lösen müssen. Aber ich würde sagen, ich glaube nicht, dass es einen größeren Impact macht. Das würde ich jetzt aufgrund der wissenschaftlichen Basis nicht sehen.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte die Frage der Symptomatik in zwei Teile teilen. Wie dargelegt, ist ein Patient mit hochgradigen Laborveränderungen – – Von denen reden wir hier. Es sind keine Smouldering-Myeloma-Patienten insgesamt, sondern diejenigen mit ausgeprägten Laborveränderungen, deshalb Hochrisiko-Smouldering-Myeloma. Unter denen haben wir Patienten, die symptomatisch sind.

Das Zweite ist, dass das Risiko bei Beobachtung deutlich zunimmt, dass der Patient im Verlauf der Beobachtung, auch bei engmaschigen Intervallen, deutliche Symptome entwickelt bis hin zu einem Knochenbruch oder einer Nierenschädigung. Wir verhindern durch die Therapie die Akutsymptomatik, aber verschieben zumindest deutlich über viele Jahre hinweg das Risiko, durch die Krankheitsprogression noch weitere oder schlimmere Symptome zu bekommen. Das ist ein zweischichtiges Thema, bei dem ich denke, dass die frühe Therapie hier sinnvoll erscheint.

Zum Thema Überleben: Natürlich glaube ich, dass unsere modernen Therapien, die wir verfügbar haben, das Überleben günstig beeinflussen. Ich sehe aber, wie dargestellt, keinen Grund, anzunehmen, dass der Unterschied zwischen beiden Armen der Studie unterschiedlich ausfällt. Ich denke, dass sich die Überlebenskurven verbessern, die Unterschiede auf längere

Sicht mit wirksameren Therapien im Verlauf zu beobachten sind, aber dass der grundsätzliche Effekt bestehen bleibt. Dem würde ich mich anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Bevor ich zu den Folgetherapien frage, möchte ich gerne noch einmal zu dem Thema nachfragen. Sie haben zu den möglichen Symptomen ausgeführt. Wie bewerten Sie den klinischen Stellenwert dieser frühen Behandlung vor Manifestation des Multiplen Myeloms? Welche möglichen Vorteile und Risiken sehen Sie aus klinischer Sicht? Frau Weisel hat schon begonnen, dazu auszuführen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, Sie sind direkt angesprochen. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich sehe es als ganz wichtig an, dass man für Patientinnen und Patienten eine Therapiemöglichkeit hat. Wir sprechen nicht über eine Notfallbehandlung. Das ist im besten Sinne, Frau Holtkamp wird sich dem hoffentlich anschließen, shared decision making, gemeinsam mit dem individuellen Patienten, mit der Patientin zu entscheiden. Wir empfehlen oder kommen zum Konsens, ob wir eine Behandlung wollen, ja oder nein.

Die Patientinnen und Patienten sind in ganz unterschiedlichen Situationen. Ich sehe sehr viele in der Zweitmeinungssprechstunde. Das zeigt aber auch den Bedarf der Patientinnen und Patienten, beraten zu werden. Es gibt junge Patientinnen und Patienten, die sagen, ich will nicht darauf warten, bis mir die Knochen brechen. Ich will auch nicht wissen, dass ich eine bösartige Erkrankung habe. Ich will etwas tun. Ich muss etwas tun. Es gibt Patienten, die wirklich darum ringen, eine Behandlung zu haben. Es gibt andere, die sagen, gut, wenn ich es nicht gewusst hätte oder wenn es mir niemand gesagt hätte, wüsste ich es auch nicht, also möchte ich nicht. Das muss man genauso sehen. Und dann gibt es die Patientinnen und Patienten, die Beschwerden haben.

Manchmal gibt es aber eine Situation, dass es zum Beispiel eine andere Komorbidität gibt, die durch die Myeloma-Erkrankung gestört wird. Zum Beispiel haben Patienten durch das Smouldering Myelom eine leichte Gerinnungsstörung, müssen operiert werden. Auch da kann man das positiv beeinflussen. Es gibt sehr viele unterschiedliche Szenarien.

Ich kann Ihnen sagen, dass diese Gespräche immer sehr intensiv sind. Das ist eines der längsten Gespräche, die man mit den Betroffenen führt, in denen man sehr intensiv abwägt. Die Therapie ist sehr gut verträglich. Wenn man Patientinnen und Patienten gut über mögliche Infektionen aufklärt oder die Notwendigkeit der Impfung wahrnimmt – Grippe, Pneumokokken, Covid –, dann ist das mit ganz wenig Belastung verbunden.

Ich möchte ein Beispiel nennen, ohne zu lang auszuführen: Ich hatte in der Studie einen Patienten, der war Amateur-Leistungssportler und hat Langdistanz-Triathlon gemacht. Jetzt wird es vielleicht in Gedanken für jeden wärmer, wenn er sich das vorstellt. Dessen Lebensziel war immer, an dieser Amateur-Weltmeisterschaft Iron Man teilzunehmen. Der hat gesagt, ich will jetzt nicht in eine Behandlung rutschen, in eine Myelom-Behandlung und Hochdosistherapie und so. Der hat sich damals randomisieren lassen, hat die Daratumumab-Therapie bekommen. Das ist jetzt viele Jahre her, er ist zum Glück noch nicht behandlungsbedürftig geworden und hat im vergangenen Jahr 2025 im September tatsächlich seinen Lebenstraum erfüllt und an dieser Amateur-Weltmeisterschaft in Nizza teilgenommen und ist auch ins Ziel gekommen – was viele von uns wahrscheinlich genauso wie ich als unvorstellbare Leistung empfinden.

Hier gibt es auch Lebensperspektiven, die man berücksichtigen muss. Früher haben wir dann Kostenübernahmeanträge gestellt und um einzelne Therapien gerungen. Das halte ich für ganz wichtig. Aber wir sind in einer ganz anderen Situation, als wir vorhin besprochen haben, über eine akut behandlungsbedürftige bösartige Erkrankung.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte auch unterstreichen, dass es um die Möglichkeit zur Behandlung geht. Ich glaube, das ist der entscheidende Punkt. Ich würde aus den Daten keinen Zwang zur Behandlung ableiten. Ich würde auch nicht jeden Patienten zwingen wollen, drei Jahre Therapie durchzuhalten. Die Möglichkeit ist, auch einmal zu testen: Wie vertrage ich diese Therapie? Habe ich irgendwelche Einbußen? Habe ich negative Effekte? Wir glauben das nicht, aber der Patient kann das selber spüren. Er kann auch dagegen spüren, wie gut seine Symptomkontrolle ist. Was macht das mit meiner Fatigue oder mit meinen diffusen Knochenschmerzen, die da sein können? Dann kann man im Therapieversuch entscheiden, wie die Risiko-Benefit-Verteilung ist. Das ist für mich ein wichtiger Punkt, den ich betonen möchte. In der Studie haben wir ein Protokoll, dem wir folgen, wo wir modellhafte Daten generieren. Aber ich glaube, die Möglichkeit, einem Einzelfall-Patienten das anzubieten, ist für mich eine ganz große Bereicherung der Therapiemöglichkeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheid. – Frau Pitura, ist Ihre Frage damit beantwortet oder haben Sie noch eine weitere?

Frau Pitura: Diese ist beantwortet, aber ich habe eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte. Frau Pitura mit einer zweiten Frage und danach Herr Kranz vom IQWiG. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine weitere Frage betrifft die Folgetherapien, die bereits angesprochen wurden. Diese Mängel aufgrund möglicherweise unzureichender Folgetherapien wurden vom IQWiG als gravierend eingestuft, was dazu geführt hat, dass das Gesamtüberleben nicht herangezogen wurde. Der pU hat in seiner Stellungnahme weitere Angaben nachgereicht, welche Folgetherapien gegeben wurden. Daraus geht hervor, dass ein großer Teil die Therapie Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason bekommen hat. Natürlich hat sich der Therapiestandard verändert. Das ist ohne Zweifel so. Man kann nicht fordern, dass die Folgetherapien dem Therapiestandard von heute entsprechen. Deshalb möchte ich zunächst gerne den pU fragen: Können Sie sagen, in welchem Jahr der Großteil der Patienten die erste Folgetherapie erhalten hat? Die Rekrutierung der AQUILA-Studie liegt schon eine ganze Weile zurück. Die begann im Jahr 2017. Wann haben die meisten Patienten eine Folgetherapie bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Frau Demmer, bitte.

Frau Demmer (Johnson & Johnson): Grundsätzlich wurden über den gesamten Studienverlauf Folgetherapien begonnen. Es ist so, dass die zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits über zwei Jahre zurückliegen, die die Daratumumab-Therapie bereits abgeschlossen haben. Das heißt, bei allen Folgetherapien, die zum Datenschnitt erst begonnen wurden, liegt die Daratumumab-Therapie schon über zwei Jahre zurück. Man kann aber nicht sagen, dass es einen bestimmten Zeitraum gibt, in dem vor allem Folgetherapien begonnen wurden, sondern das erstreckt sich über den gesamten Studienzeitraum.

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

Frau Pitura: Dazu möchte ich gerne bei den Klinikern nachfragen. Ausgehend vom Jahr 2017, da begann die Rekrutierung für die AQUILA-Studie, würden Sie sagen, dass zu dieser Zeit die Kombinationsbehandlung, also eine Bortezomib-basierte Dreifachkombinationsbehandlung, als adäquat zu werten ist? Wir haben in verschiedenen Anhörungen, auch heute schon ausführlich über das Thema gesprochen. Aber letztes Jahr bei der Daratumumab-Anhörung im April haben wir auch über die Relevanz dieser Induktionsbehandlung gesprochen. Da haben Sie mitgeteilt, dass das damals weltweit am häufigsten eingesetzt wurde, auch wenn es heute nicht mehr so ist. Wie würden Sie es in diesem Zeitrahmen bewerten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Frau Weisel und Herrn Scheid. Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ja, das war damals angemessen.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Angemessen auf jeden Fall in der Zeitperspektive. Der andere Punkt ist, es gab keine Verzerrung zwischen den Armen. Wenn in dem Arm, in dem die Rezidive später auftraten, wirksamere Folgetherapien verfügbar gewesen wären, hätte das die Arme verzerren können. Das sehen wir bei den Effekten nicht. In beiden Armen sind die Therapien, die gewählt worden sind, zeitgemäß und vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr PD Dr. Mai, bitte.

Herr PD Dr. Mai (GMMG): Ich würde das auch sagen. Ich würde sogar sagen, damals gab es unter Umständen in Deutschland außerhalb von Studien zum Teil noch einen niedrigeren Standard, VRd nicht, sondern nur VCd oder VTd. Von daher ist das aus meiner Sicht, wie die beiden Kollegen vorher gesagt haben, damals absoluter Standard gewesen. Die Entscheidung ist so, dass man sagen muss, es ist zwischen den beiden Armen, was Christoph Scheid gerade sagte, gleich verteilt. Damit ist die Vergleichbarkeit aus meiner Sicht gegeben.

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

Herr Dr. Sintern (Johnson & Johnson): Man kann im Zeitverlauf sehen, dass zu den Zeiten, als die Daratumumab-Regime zugelassen worden sind, die dann in den Folgetherapien auftauchen. Am Anfang sind es die Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen. In den Regimen aus der CASSIOPEIA- und ALCYONE-Studie tauchen die dann auch auf, aber dann vor allen Dingen die MAIA-Studie mit D-Rd. Das ist das, was am häufigsten reinkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sintern. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ich hatte gerade Internetprobleme. Deshalb habe ich das Ende der Ausführung von Herrn Mai und Herrn Sintern danach nicht ganz mitbekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mai hat das bestätigt, was die beiden Vorredner gesagt haben. Herr Sintern hat gesagt, man kann im Verlauf der Studie sehen, dass die jeweils aus seiner Sicht adäquaten Therapieregime peu a peu implementiert wurden. So kann man es, glaube ich, kurz zusammenfassen, Herr Sintern. Das war das, was bei Ihnen nicht angekommen ist. Ich habe das jetzt einfach ins „Fußgängerdeutsch“ übersetzt. Aber ich glaube, das ist richtig.

Frau Pitura: Vielen Dank.

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

Herr Dr. Kranz: Ich möchte zunächst gerne etwas zu dem Endpunkt Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms sagen, den wir nicht herangezogen haben. Dieser Endpunkt basiert ausschließlich auf Laborparametern und bildgebenden Verfahren. Ob das Erreichen dieses Endpunkts tatsächlich mit einer Symptomatik einhergeht, ist in dieser Operationalisierung völlig unklar. Zudem wurden die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie direkt erhoben. Diese Endpunkte können wir uns direkt anschauen. Insofern benötigen wir den Endpunkt Zeit bis zur Diagnose eines Multiplen Myeloms dafür nicht.

Das andere ist, dass wir uns hier nicht in einer kurativen Situation befinden. Das ist sicherlich ein wichtiger Unterschied zu anderen Indikationen, in denen wir unter Umständen das Endpunktkonstrukt Scheitern des kurativen Therapieansatzes betrachten.

Zu dem Punkt Folgetherapien: Daratumumab und Isatuximab sind mittlerweile ein zentraler Bestandteil der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms. Wir haben das auch in den

vorherigen Anhörungen mehrfach gehört. Ausschlaggebend dafür waren zahlreiche Studien zu Kombinationstherapien mit Daratumumab, sowohl bei Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, als auch bei denen, die für eine ASZT nicht geeignet sind. In vielen Fällen wurde basierend auf diesen Studien vom G-BA hier ein Zusatznutzen festgestellt. Wir haben das hier alles gemeinsam diskutiert.

Ein relevantes Problem dieses großen Studienprogramms ist, dass Erkenntnisse aus diesem Studienprogramm nicht in der weiteren Studienplanung berücksichtigt wurden. Das sehen wir hier erneut bei der Studie AQUILA. Obwohl zu bzw. kurz nach Studienbeginn schon Evidenz vorlag, dass Daratumumab in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms einen Vorteil bietet, hat ein relevanter Anteil der Patienten im Vergleichsarm nach Krankheitsprogression keine Therapie mit einem CD38-Antikörper und somit keine adäquate Folgetherapie erhalten.

Damit bleibt die zentrale Frage, nämlich ob eine Therapie mit Daratumumab bereits beim asymptomatischen schwelenden Multiplen Myelom einer Therapie mit Daratumumab erst nach dem Übergang in ein manifestes Multiples Myeloms hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen ist, unbeantwortet.

Vielleicht kann der pU ausführen, warum er in der Studie AQUILA für den Vergleichsarm nach Krankheitsprogression kein Daratumumab zur Verfügung gestellt hat, obwohl in der Erstlinie bereits ein Vorteil für Daratumumab nachgewiesen wurde. Das ist hier genau der Fall, in dem man ein solches Treatment-Switching hätte durchführen müssen und dadurch den Anteil der Patienten mit einer adäquaten Folgetherapie wahrscheinlich deutlich erhöht hätte. – Danach hätte ich potenziell noch eine Frage an die Kliniker. Vielen Dank.

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

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Wir haben in der Studie die Folgetherapien nicht festgelegt, sodass es immer möglich war, dass die Patienten das bekommen konnten, was gerade der aktuelle Standard war. Das gilt für beide Arme gleich.

Sie sprechen die Regime an, die ich kurz vorher genannt hatte. Aber wir hatten im Jahr 2017 die Zulassung mit der CASSIOPEIA-Studie für Dara mit Thalidomid bekommen und ein Jahr später die Zulassung für Daratumumab mit Melphalan. Wir hatten in beiden Studien den Überlebensvorteil sehr früh. Die Studie MAIA mit D-Rd hat erst in einem späteren Datenschnitt den Überlebensvorteil gezeigt.

Man kann in den Folgetherapien sehen, dass die beiden Kombinationen mit Thalidomid und Melphalan nicht so häufig eingesetzt werden, wie die mit D-Rd. Ich denke, hier kommt zum Tragen, dass in einer globalen Studie die Akzeptanz von Thalidomid und Melphalan nicht so groß ist. Ich glaube, es wäre problematisch gewesen, wenn man diese beiden Regime verpflichtend als einzige Folgetherapie so frühzeitig festgelegt hätte. Das ist auch eine Zulassungsstudie. Ich glaube, dass die Folgetherapien hier frei sind, ist übliches Vorgehen; denn es ging nicht darum, eine Sequenz zuzulassen. Deshalb glaube ich, dass die Studie keine Mängel hat. Gerade weil die Folgetherapien frei gegeben werden konnten und das in beiden Armen, ist sie auch interpretierbar.

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

Herr Dr. Kranz: Wir haben nicht davon gesprochen, dass es verpflichtend sein muss. Ich glaube, ein großes Problem ist die Verfügbarkeit von neuen Arzneimitteln in einer solchen multizentrischen Studie. Das heißt, selbst wenn die Ärztinnen und Ärzte in einem lokalen Studienzentrum gerne Daratumumab in der Folgetherapie gegeben hätten, stand es ihnen potenziell nicht zur Verfügung. Was unsere Kritik an den Folgetherapien untermauert, ist: Wenn man sich die Subgruppenanalysen anschaut, nämlich getrennt nach USA und Westeuropa versus den Rest der Welt, zeigt sich sogar ein numerischer Nachteil im Endpunkt Gesamtüberleben für die Patienten, die Daratumumab beim schwelenden Multiplen Myelom erhalten haben.

Das heißt, der gesamte Effekt im Gesamtüberleben, den wir hier sehen, stammt potenziell aus Ländern, in denen von einer geringen Verfügbarkeit von Daratumumab auszugehen ist. Ich glaube, das ist das Problem. Es geht nicht darum, verpflichtend festzulegen, welche Folgetherapien eingesetzt werden. Aber sofern es doch Evidenz gibt, dass ein gerade untersuchter Wirkstoff, der auch noch zu Ihrem Portfolio gehört, in der Folgelinie einen Vorteil bietet, sollte er den Patientinnen und Patienten in Ihrer Studie doch auch zur Verfügung stehen. Das ist das Problem, das wir hier potenziell wieder sehen und das auch den Effekt im OS mutmaßlich erklären kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Demmer dazu.

Frau Demmer (Johnson & Johnson): Ich wollte auf das Thema der Subgruppe eingehen, wonach Sie darstellen, dass es einen Nachteil im Gesamtüberleben gibt. Jetzt muss man an der Stelle klar sagen, in der Nutzenbewertung wurden noch andere Effektmodifikationen angesprochen. Wir haben uns die wirklich en détail angeschaut, und es sind vereinzelte Interaktionen aufgetreten, was aber bei der Auswertung einer derart großen Anzahl an Endpunkten nicht verwunderlich ist, dass es eine Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen gibt. Es gibt aber keinerlei Hinweise darauf, dass in irgendeiner Form Effektmodifikationen vorliegen und dass man hier nicht auf die Gesamtgruppe schauen kann.

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

Herr Dr. Kranz: Um das noch einmal einzuordnen: Wenn man hier beim Gesamtüberleben auf die Subgruppe Region schaut, dann ist der Interaktionstest bei 0,043. In Westeuropa sind sechs Patienten verstorben. In der Interventionsgruppe und in der Vergleichsgruppe sind vier Patientinnen und Patienten verstorben. Die Effektschätzung liegt bei 1,56, das heißt, oberhalb von der 1. Das war der Punkt, den ich eben angesprochen habe. – Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, wenn ich darf, Herr Hecken.

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

Herr Dr. Kranz: Ich glaube, die Diskussion in der Fachwelt, was die Behandlung des Multiplen Myeloms angeht, ist durchaus umstritten, und die Diskussion ist auch nicht ganz neu, weil es eine ähnliche Diskussion schon zu dem Wirkstoff Lenalidomid vor mehr als zehn Jahren, glaube ich, gegeben hat. Daher meine Frage: Ist Daratumumab der erste Wirkstoff, den Sie in Erwägung ziehen würden, um Patienten mit einem schwelenden Multiplen Myelom zu behandeln? Oder haben Sie das potenziell auch schon mit dem Lenalidomid in Einzelfällen getan? – Vielen Dank.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ich persönlich kann sagen, ich habe einige Smouldering-Patienten, das sind numerisch nicht viele, aber einige mit Lenalidomid behandelt, vor allem nach der US-amerikanischen Studie, der SWAT-Studie. Das ging dann mit Kostenübernahmeanträgen. Da musste man das Glück haben, dass man die bewilligt bekommen hat, manchmal mit Widerspruch. Das waren Patientinnen und Patienten, die schlichtweg Symptome der Smouldering-Erkrankung hatten. Wir haben aus meiner Sicht den therapeutischen Need zur Behandlung des Smouldering-Myeloms immer gehabt, als wir es besser verstanden hatten.

Das Problem bei den Smouldering-Patienten ist, die beobachtet man relativ engmaschig, auch diese Hochrisikopatientinnen und -patienten. Wenn die eine Osteolyse bekommen, dann greift man natürlich ein. Wenn die ein, zwei Osteolysen bekommen, dann wartet man als Arzt nicht, bis es weh tut. Das will man dann auch nicht. Also dann hat man den vor sich sitzen und man sieht radiographisch, jetzt hat er ein aktives Myelom. Das, sagen wir, ist auch das Einzige, was Sie als Arzt den Patienten dann mitgeben können und sagen, jetzt hat die engmaschige Beobachtung ihnen zumindest erspart, dass irgendetwas kracht. In dem Moment schreiten Sie ein. Das bekommen Sie, glaube ich, auch aus keinem Myelom-Therapeuten heraus, dass man

gerade bei den Smouldering-Patienten sehr zeitig eingreift. Das ist dieses Gesamtkrankheitsbild, das einen leitet. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

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

Herr PD Dr. Mai (GMMG): Von unserer Seite aus ist es so, dass wir das Lenalidomid oder auch frühere Substanzen hier im Zentrum fast nicht zur Behandlung des Smouldering Multiplen Myeloms eingesetzt haben. Der Hauptgrund war für uns immer die Abwägung aus Risiko und Nutzen. Auch wenn diese Studien für Lenalidomid, die Phase-III-Studien aus den USA und auch die Studien aus Spanien bezüglich des Hochrisikomyeloms, des ereignisfreien Überlebens und zum Teil des Gesamtüberlebens positiv waren, ist es so, dass das Lenalidomid immer noch eine Substanz ist, die mit erheblichen Nebenwirkungen sowohl bei den Patienten als auch medizinisch zu Buche schlägt. Das ist zum einen das erhöhte Thromboserisiko, das Risiko für Zweitmalignome, auch für Infekte, Zytopenien und für die Patienten vor allen Dingen die GI-Nebenwirkungen und die Fatigue, die unter dem Lenalidomid sehr ausgeprägt sein kann, als auch die Muskelkrämpfe zum Beispiel.

Das hat sich mit dem Daratumumab aus meiner Sicht geändert, weil es eine Substanz ist – Sie haben ein leicht vermehrtes Infektrisiko, aber auch das, denke ich, Herr Kranz, wenn Sie in das Dossier oder in die Studiendaten schauen, hat mich eher überrascht, dass man insgesamt nicht so stark erhöhte SAE-Raten zum Beispiel im Vergleich zum Beobachtungsarm sieht.

Man sieht natürlich vermehrt Neutropenien, das ist die Signatur des Medikaments, und man sieht auch numerisch mehr Infektionen, das ist korrekt, aber wenn Sie zum Beispiel in die alten Patienten schauen in dem Dossier, also ≥ 75 Jahre, dann liegen die SAE-Raten oder die Infektionsraten zwischen Beobachtung und Daratumumab-Mono nicht so weit auseinander.

Das hat mich überrascht, und das ist für mich ein Argument, dass es eine Substanz ist, die man, was Herr Scheid gesagt hat, vorher einsetzen kann. Es ist, glaube ich, interessant, diese Option zu haben und im Dialog zwischen Arzt und Patient auf diese unterschiedlichen Bedürfnisse der Patienten und die unterschiedlichen Lebenssituationen und Möglichkeiten oder auch medizinischen Situationen besser eingehen zu können.

Ein wesentliches Element, das außerhalb Ihrer Frage liegt, was ich aber noch kurz sagen möchte, ist: Das Entscheidende ist zudem, dass wir eine sehr gute Diagnostik haben. Da sehe ich in Deutschland immer noch den Zugang zum Ganzkörper-MRT, was ein wesentlicher Bestandteil der Diagnosekriterien beim Multiplen Myelom ist. Der ist noch nicht breitflächig vorhanden. Wenn wir da noch besser werden, können wir aus meiner Sicht noch besser die Spreu vom Weizen trennen und vor allen Dingen noch besser Patienten beobachten, die keine Therapie brauchen oder möchten, weil wir mit dem Ganzkörper-MRT Osteolysen bzw. vokale Läsionen im CT erkennen können, bevor sie Osteolysen machen, also bevor sie den Endorganschaden machen.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Noch zwei Kommentare von meiner Seite: Ich glaube auf die Kritik, dass viele Patienten wegen Laborwerten ein Progressionsereignis hatten, kann man antworten, die Studie so zu gestalten, dass man auf die CRAB-Kriterien wartet, hätte massive Kritik hervorgerufen, weil die Studie dann gegen den medizinischen Standard gelaufen wäre. Es ist nicht mehr machbar zu warten, bis der Patient Knochenbrüche oder Nierenversagen hat. Das verbietet sich. Also müssen wir mit dem arbeiten, was wir haben und das ... (akustisch unverständlich) einer systemischen Therapie bei aller guten Verträglichkeit trotzdem eingreifen. Das hat Frau Weisel eben dargelegt. Es ist für viele Patienten ein Einschnitt in ihre Lebensplanung, wenn sie plötzlich eine Hochdosistherapie in ihre Lebensplanung aufnehmen müssen. Es kann aus Patientensicht sehr angenehm sein, dieses Thema noch einige Jahre zu verschieben. Das ist die Möglichkeit, die sich jetzt eröffnet.

Das Zweite ist: Wir haben über die Jahre mit einer Dara-Monotherapie viele Erfahrungen gesammelt. Ich denke an Patienten, die einmal mit Dara-Rd gestartet sind und nach vier, fünf

Jahren irgendwann das Dexamethason und das Revlimid abgesetzt haben und dann mit Dara-Mono weiterbehandelt werden konnten. Das ist eine Therapie, die man wirklich sehr gut anbieten kann, die auf lange Zeit mit geringsten Nebenwirkungen machbar ist. Das ist für mich der erste ernsthafte Einstieg in die Möglichkeit einer Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Smouldering Myelom, wobei ich betonen möchte, das werden ausgewählte Patienten sein. Das ist keine Routinetherapie, die man einfach so bespricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mai, war das eine neue Wortmeldung?

Herr PD Dr. Mai (GMMG): Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Herr Kranz, haben Sie eine weitere Nachfrage oder Anmerkung?

Herr Dr. Kranz: Nein, vielen Dank, nur kurz zu Herrn Scheids Punkt: Mein Plädoyer ging nicht in die Richtung, dass man in der Studie warten sollte, bis alle Patienten solche Knochenschmerzen haben, dass es nicht mehr geht, sondern mein Punkt war, dass wir die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sehr ausführlich beobachtet haben und darüber genau diese Symptome der Myelom-Erkrankung gut abbilden können und deshalb der Endpunkt Zeit bis zur Diagnose für uns hier nicht die Relevanz hat, weil für uns das Spürbare für die Patienten das ist, was wir uns anschauen. Das können wir sehr gut über die hier gemessenen patientenberichteten Endpunkte abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, PatV, Frau Witt, GKV-SV, und Frau Pitura. Jetzt müssen wir aber wirklich Gas geben, weil wir schon lange, sage ich einmal, über eher weniger im Fokus stehende Dinge diskutiert haben. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage dazu. In der Diskussion ist sehr deutlich geworden, dass der Stellenwert, sagen wir einmal, diskutiert wird. Es war auch sehr deutlich geworden, es gibt anscheinend einige Patienten, die davon profitieren. Wie groß ist nach Schätzung der Kliniker der Anteil der Patienten, bei denen man das wirklich braucht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Mai, bitte.

Herr PD Dr. Mai (GMMG): Ich gehe einmal voran: Es gibt aus der iStopMM-Studie Schätzungen, wie hoch die Prävalenz von Smouldering Myelom in der isländischen Bevölkerung ist. Das ist mit fast 0,5 Prozent eine erschreckend hohe Zahl gewesen. Trotzdem muss man sagen, vermutlich ist der sehr große Teil dieser Patienten komplett asymptomatisch, und wir müssen ihn auch nicht behandeln. Ich glaube aber, das ist eine ganz schwierig abzuschätzende Frage, bei der mir nicht bekannt wäre, wo wirklich handfeste Daten vorliegen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mai. – Ich sehe Kopfschütteln bei Frau Weisel. Das deutet ich als Bestätigung dessen, was Herr Mai gesagt hat.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ganz schwierig. Das sind letztlich wenige.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, weitere Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Nein, Danke.

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

Frau Dr. Witt: Ich habe auch in diese Richtung eine Frage. Es gibt unterschiedliche Risikokriterien in der AQUILA-Studie, die Kriterien und die Kriterien, die nach Mayo angewendet werden. Einmal, was ist im deutschen Versorgungskontext für Sie relevanter? Und auch die Frage: Welche Patienten profitieren am meisten oder tatsächlich, soweit man das sagen kann? Sind es die, die nach Mayo-Kriterien ein Hochrisiko haben, die den höchsten Leidensdruck haben? Oder sollte man die eher in der Firstline des Multiplen Myeloms gleich

mit der Vierer-Kombi behandeln? Das ist sicherlich keine einfache Frage, aber das wäre für uns wichtig. Danach habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Um es kurz zu machen: Für uns ist die neue IMWG-2/20/20-Regel am wichtigsten, die sich an der Tumorlast und am Knochenmarkinfiltrationsgrad orientiert. Das ist das, was wir im klinischen Alltag einsetzen. Es gab auf dem ASH-Kongress vor einem Monat eine Post-hoc-Analyse aus der Studie. Da waren etwa 80 Patientinnen und Patienten in jedem Arm, in der dann ungünstigsten Gruppe nach der 2/20/20-Regel. Die haben auch in dieser Analyse von Daratumumab am meisten profitiert. Ich denke, im klinischen Alltag wird sich das sehr auf die Patientinnen und Patienten mit diesen Kriterien zwei oder drei nach der 2/20/20-Regel konzentrieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Herrn Scheid nicken sehen. Das ist doch richtig gewertet? Herr Mai nickt auch. Also haben wir da drei. Herr Sindern, Sie haben sich dazu noch gemeldet?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ja. Auch die AQUILA-Kriterien basieren auf den ursprünglichen Kriterien der Mayo-Klinik und verbinden dieselben Parameter, Knochenmark im Protein und bei Leichtkettenquotient. Wir haben das in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt, Frau Witt, wenn Sie da hineinschauen, dass die – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern ist jetzt eingefroren. Ich würde Frau Witt bitten, die zweite Frage an den pU zu stellen, in der Hoffnung, dass nicht alle vom pU eingefroren sind.

Frau Dr. Witt: Die Frage ist: Zum Zeitpunkt der Zulassung waren die OS-Daten noch nicht reif. Das CHMP hat empfohlen, die reifen OS-Daten zu übermitteln. Dazu die Frage: Wann rechnen Sie mit den finalen OS-Daten, und haben Sie für das OS auch Subgruppenanalysen nach den Mayo-Risikokriterien vorliegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Ich begrüße Herrn Sindern wieder. Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Es tut mir leid, wenn hier eine kurze Unterbrechung war. Ich möchte gerne die Antwort, die ich vorhin gegeben habe, zu Ende bringen. Die Mayo-2018-Kriterien sind in der AQUILA-Zulassung weitgehend umfasst. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass man gut quantifizieren kann, dass nur ein sehr kleiner Teil, der nach Mayo 2018 außerhalb der AQUILA-Kriterien vorliegt, vorhanden ist. Die sind da weitgehend drin.

Zu der Frage, wenn ich es richtig mitbekommen habe, nach dem finalen Datenschnitt: Dazu möchte ich, Ihr Verständnis vorausgesetzt, an Frau Demmer übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Demmer.

Frau Demmer (Johnson & Johnson): Der finale Datenschnitt ist für den 30.06.26 geplant. So ist es auch auf ClinicalTrials.gov nachzulesen.

Bezüglich der Frage der Subgruppenauswertung: So ist bereits zum ersten Datenschnitt auch die Auswertung der Subgruppe nach den Mayo-2018-Kriterien bzw. IMWG 2/20/20 erfolgt. Genauso wird es auch für den finalen Datenschnitt stattfinden.

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

Frau Dr. Witt: Ja, Danke schön.

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

Frau Pitura: Ich habe eine Frage zu den Angaben, die mit der Stellungnahme zum EORTC QLQ – MY20 auf Seite 17 nachgereicht wurden. Es war so, dass die Funktionsskalen aus vier Skalen bestanden, und es wurden nur die Skalen Krankheitssymptome und Zukunftsperspektive in der AQUILA-Studie erhoben. Sie haben sich in der Stellungnahme zu dieser selektiven Erhebung der Symptomskala Krankheitssymptome und zu der Funktionsskala Zukunftsperspektive geäußert. Da berufen Sie sich auf EORTC-Vorgaben und verweisen auf den zurückliegenden Beschluss zu Daratumumab. Können Sie das noch einmal erläutern?

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

Frau Dr. Huschens (Johnson & Johnson): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, sind das zwei vermischte Fragen. Das geht einmal in die Richtung, wie haben wir die Auswahl Krankheitssymptome und Zukunftsperspektive vorgenommen, und einmal in die Richtung, weil Sie die vergangenen Daratumumab-Verfahren angesprochen haben, im Hinblick auf die EORTC-Richtlinie.

Ich beginne dem Letzten: Die EORTC hat im letzten Jahr praktisch, wie soll man sagen, entschieden, dass nicht mehr Fragebögen als Ganzes eingesetzt werden müssen, sondern dass in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 auch Einzelitems dargestellt werden können. Es sind alle 70 EORTC-Instrumente in einer Item-Datenbank hinterlegt. Da sind, ich weiß nicht mehr genau, knapp irgendwie über 1.000 Fragen entsprechend hinterlegt. Man kann seit dem letzten Jahr 2025 in Kombination mit dem C30 entsprechend Einzelitems ohne ein zusätzliches vollständiges krankheitsspezifisches EORTC-Instrument heranziehen. Das ist das, worauf Ihre letzte Frage abzielte.

Die erste Frage in Bezug auf den MY20: Den haben wir entsprechend nicht als Ganzes dargestellt, sondern nur die beiden Skalen zu Krankheitssymptomen und Zukunftsperspektive. Das begründete sich infolge einer Studie, die wir mit Smouldering-Patienten durchgeführt haben, wo wir abgefragt haben, was die häufigsten Symptome sind und auch was die am häufigsten genannten Auswirkungen des Smouldering Myeloms auf diese Patientengruppe sind.

Die entsprechenden Antworten haben wir uns angeschaut und auf den EORTC QLQ-C30 und die Fragen aus den Krankheitssymptomen und die Fragen aus der Zukunftsperspektive übereinandergelegt und haben da die größte Übereinstimmung gefunden und dann entsprechend den Patienten bzw. den interviewten Patienten die 30 Fragen des QLQ-C30 und die neun Fragen aus dem MY20 vorgelegt und geschaut und gefragt, ob das ihre Symptome und entsprechende Auswirkungen am besten beschreibt.

Das wurde bestätigt, sodass wir dann praktisch diese beiden Verfahren aus dem MY20 genommen haben, und durch die Genehmigung der EORTC nicht mehr ein komplettes Instrument vorlegen zu müssen, sondern entsprechend auch Einzel-Items, einzelne Fragen in Kombination mit dem C30 vorlegen zu können, haben wir das dann so in der Studie AQUILA gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Huschens. – Frau Pitura, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine weiteren Fragen mehr und gebe Ihnen, Herr Sindern, die Gelegenheit zum Schlusswort. Wir sind eine gute halbe Stunde im Verzug – das sage ich nur an die Mitglieder des Unterausschusses. Bitte schön, Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. Wir haben über Patienten gesprochen, die ein besonders hohes Risiko haben, ein aktives Multiples Myelom zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit besteht innerhalb von zwei bis drei Jahren mit 50 Prozent, ein solches

Multiples Myelom zu entwickeln. Die Therapieentscheidung ist mit den Patienten abzusprechen und hängt von individuellen Risikofaktoren und den Lebensumständen ab. Das haben wir gehört.

Aufgrund der Studie AQUILA können wir sagen, dass die Patienten, die sich für eine Therapie entscheiden, einen Zusatznutzen haben. Der zeigt sich in der Reduktion des Risikos der Diagnose. Das Risiko wird um 55 Prozent gesenkt. In der Population der Patienten, die nach Mayo-Risikokriterien das hohe Risiko haben, beträgt die Risikoreduktion sogar 69 Prozent.

Im Einklang damit und parallel mit der Verschiebung der Diagnose kann durch die Monotherapie mit Daratumumab die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe, Schmerz, Krankheitssymptomen sowie des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich hinausgezögert werden. Im Einklang mit einer Verzögerung der Symptomatik steht ein signifikanter Vorteil in der Lebensqualität. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Dyspnoe wird um rund zweieinhalb Jahre, die von Schmerz um zehn Monate und die der Krankheitssymptome um circa 18 Monate verzögert.

Ein weiteres wichtiges Thema waren die Folgetherapien. Das heißt, das sind die Erstlinientherapien nach der Transformation zum aktiven Multiplen Myelom. Die Therapiewahl erfolgte ohne Einschränkung durch die behandelnden Ärzte. Die Patienten wurden in der Studie gemäß dem zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Versorgungsstandard therapiert.

Wir sehen in der Studie einen hohen Anteil an Therapien, die auch heute Leitlinien- und zVT-konform sind. Es gibt keinen Unterschied in den Folgetherapien zwischen den Studienarmen, der zu einer Verzerrung führt. Die Ergebnisse aus der Studie AQUILA können somit für das Gesamtbild und die patientenberichteten Endpunkte für die Nutzbewertung herangezogen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Expertinnen und Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren. Damit schieße ich diese sechste Anhörung für heute und wünsche denen, die uns verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16:02 Uhr