

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Panobinostat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Februar 2016  
von 11.02 Uhr bis 12.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Claus  
Herr Dr. Holler  
Frau Dr. Reinhard  
Frau Dr. Weiß

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Grajer  
Frau Dr. Schöhl

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

Frau Bardenheuer  
Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Finkler  
Herr Völkl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Knierim  
Frau Nicht

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Würzburg:**

Herr Prof. Dr. Einsele

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

Frau Dr. Kaspar  
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

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

Angemeldeter Teilnehmer für die **Asklepios Klinik Altona, Hamburg:**

Herr Dr. Salwender

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Panobinostat. Zugrunde liegt eine Dossierbewertung des IQWiG vom 4. Januar 2016. Die Anhörung betrifft ein Orphan Drug. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen: vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH, von Amgen, Janssen-Cilag, Celgene, Takeda, medac, Bristol-Myers Squibb, der DGHO, vom vfa, von Herrn Professor Dr. Einsele, Universitätsklinikum Würzburg, von Herrn Professor Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg, von Herrn Dr. Günther, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, und von Herrn Dr. Salwender von der Asklepios Klinik Altona, Hamburg.

Ich begrüße zu der heutigen Anhörung Herrn Dr. Claus, Herrn Dr. Holler, Frau Dr. Reinhard und Frau Dr. Weiß von Novartis, Herrn Dr. Grajer und Frau Dr. Schöhl von Amgen, Frau Bardenheuer und Frau Löllgen-Waldheim von Janssen-Cilag, Frau Finkler und Herrn Völkl von Celgene, Herr Dr. Erdmann von medac, Frau Knierim und Frau Nicht von Takeda, Herrn Professor Dr. Einsele, dann Frau Dr. Kaspar und Frau Plesnila-Frank von Bistol-Myers Squibb, Frau Professor Dr. Weisel und Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Salwender von der Asklepios Klinik Altona sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein. Es sind alle da, die angemeldet sind.

Ich möchte, bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort gebe, um zu der Dossierbewertung kurz Stellung zu nehmen, zunächst einen geschäftsleitenden Hinweis geben, den Sie fast alle schon kennen. Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte Namen, entsendende Institution, Fachgesellschaft oder Unternehmen nennen und die Mikrofone benutzen.

Ich glaube, wir müssen uns heute in der Anhörung schwerpunktmäßig mit dem Stellenwert des in Rede stehenden Wirkstoffs im Verhältnis zu anderen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet beschäftigen. Ganz wichtig ist die Frage: Welche Patientengruppe profitiert aus Sicht der Klinik von dem hier in Rede stehenden Wirkstoff? Wir sollten uns kurz auch über Patientenrelevanz des PFS als Laborparameter insbesondere unter Berücksichtigung des Umstandes unterhalten, dass kein Unterschied im Gesamtüberleben nachgewiesen worden ist. Das soll natürlich nicht abschließend der Kreis der Dinge sein, die besprochen werden müssen. Aber über diese drei Sachen sollte auf alle Fälle gesprochen werden.

Ich würde dann zunächst dem pU das Wort geben. Herr Dr. Holler, bitte schön.

**Herr Dr. Holler (Novartis Pharma):** Sehr geehrter Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein kurzes Statement vorwegzuschicken. Wir sprechen heute über eine Therapieoption für Patienten mit multiplem Myelom. Die Erkrankung ist nicht heilbar und durch ein erhöhtes Sterberisiko gekennzeichnet. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts liegt die Einjahresüberlebensrate bei 77 Prozent. Nach erfolgreichem Ansprechen auf die erste Therapie kommt es in der Regel zu einem Rezidiv. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es meist zu wiederkehrenden Rezidiven mit immer kürzer werdenden Abschnitten therapiefreier Zeit aufgrund von Resistenzbildung.

In Deutschland sind geschätzte 2.450 Patienten mit multiplem Myelom betroffen. Wir haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sämtliche Analysen eingereicht, die laut G-BA-Bericht für die Entscheidungsfindung hilfreich sein könnten. Dies waren unter anderem die Analyse des progressions-

freien Überlebens inklusive Sensitivitätsanalysen zur Robustheit des Gruppeneffekts – wir haben noch Analysen zum Gesamtüberleben nachgereicht –, Analysen zum Therapieansprechen getrennt für komplettes oder nahezu komplettes Ansprechen, teilweises Ansprechen, stabile Erkrankung und Erkrankungsprogression. Weiterhin haben wir eine Analyse des Gesamtüberlebens nach Grad des Therapieansprechens sowie weitere Auswertungen zur behandlungsfreien Zeit, zu unerwünschten Ereignissen und der Lebensqualität eingereicht. Wir hoffen, damit einen hilfreichen Beitrag zur heutigen Diskussion und zur Meinungsbildung geleistet zu haben. Für die Zulassungspopulation liegen demnach sämtliche Daten für die Endpunkte PFS, OS, CR/nCR, behandlungsfreie Zeit, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Uns ist es noch einmal wichtig, kurz die Patientenrelevanz der wichtigsten Endpunkte zu thematisieren.

Die Bedeutung des Endpunkts OS steht außer Frage. Beim PFS sind uns selbstverständlich die zahlreichen Diskussionen zum Thema wohlbekannt. Hier scheint die Evidenzlage jedoch etwas anders zu sein. Laut einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalysen gibt es eine positive Korrelation zwischen PFS und OS. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht internationalen Standards und wurde von den Zulassungsbehörden in den USA und Europa akzeptiert.

Zum Endpunkt Complete Response. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts zeigt sich aus unserer Sicht in zweierlei Weise, zum einen im direkten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Die eingereichte Landmark-Analyse zeigt einen sehr deutlichen Vorteil für Patienten mit Complete Response oder Nearly Complete Response gegenüber Patienten mit Partial Response. Die Hazard Ratio liegt bei 0,22. Unter Therapie mit der Panobinostat-Kombination haben mit 22 Prozent der Patienten statistisch signifikant mehr die Complete Response erreicht als unter der Vergleichstherapie mit 8 Prozent. Dies ist ein Hinweis für ein intensives Therapiemonitoring durch den behandelnden Arzt, um Responder zu erkennen und entsprechend die Therapie modifizieren zu können. Zum anderen wird die Patientenrelevanz dieses Endpunkts aus unserer Sicht durch die Definition des Endpunkts selber gezeigt. Bei der Erhebung des Endpunkts ist die Berücksichtigung der klinischen Symptomatik ein wesentlicher Bestandteil, deren Relevanz sicherlich unstrittig ist.

Zur behandlungsfreien Zeit. Auf ihre Patientenrelevanz wurde bereits vom G-BA hingewiesen, und wir haben zur Operationalisierung in der Stellungnahme noch einmal ausführlich Stellung bezogen.

Die auftretenden Nebenwirkungen unterscheiden sich in ihrer Gesamtheit erst einmal nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Panobinostat treten jedoch statistisch signifikant häufiger Nebenwirkungen Grad 3 und 4 mit einem Schwerpunkt im gastrointestinalen Bereich auf. Dies ist aus unserer Sicht sehr ernst zu nehmen und erfordert eine enge Abstimmung zwischen Patient und behandelndem Arzt. Als eine weitere Maßnahme aus dem Risk Management Plan wird Novartis in enger Abstimmung mit den Zulassungsbehörden die Anwendungssicherheit von Panobinostat im Versorgungsalltag in einer Post Authorization Study weiter strukturiert erfassen und monitorieren.

Aus Sicht von Novartis ist die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens insbesondere bei Patienten mit hohem Ansprechen gerechtfertigt. Dies ist begründet im immer noch hohen ungedeckten medizinischen Bedarf im Anwendungsgebiet, der Situation der fortgeschrittenen Erkrankung, den wenigen Therapieoptionen in dieser Indikation und den gezeigten patientenrelevanten klinischen Vorteilen einer Therapie mit Panobinostat für die zulassungskonforme Patientenpopulation. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann schaue ich in die Runde: Fragen? – Wer möchte? – Dann fange ich an. Ich richte die erste Frage an die Kliniker, an die DGHO. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme ja sehr vorsichtig zum Ausdruck gebracht, dass der Stellenwert unter Berücksichtigung der weiteren Therapieoption noch nicht abschließend einschätzbar sei. Sie haben des Wei-

teren darauf hingewiesen, dass die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant verlängert werde und dass eben auch durch Switching der fehlende Effekt nicht erklärbar sei. Ich hatte das in meiner kurzen Einleitung schon angesprochen. Das führt mich zu der Fragestellung: Wie ist der Stellenwert im Verhältnis zu anderen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet jetzt aus Sicht der klinischen Praxis zu beurteilen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Frage, weil sie genau zum Zentrum der Diskussion führt. Das Problem beim multiplen Myelom ist ein extrem positives. Wir haben in den letzten Jahren sechs neue Arzneimittel bekommen – auch die nächste Sitzung ist zu diesem Thema –: Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid und zuletzt Carfilzomib, Pomalidomid und jetzt Panobinostat. Das erklärt unsere Formulierung, dass der Stellenwert und die Sequenz dieser Therapie noch nicht klar sind. Das beleuchtet und nimmt ein Thema auf, das wir hier schon oft diskutiert haben. Wir erwarten heute bei dieser unklaren Datenlage nicht mehr, dass das Overall Survival in diesen Studien verlängert werden kann. Wir müssen davon ausgehen, auch wenn Switching hier nicht erlaubt war, dass die Patienten in der Postprogressionsphase welche von den neuen, dann auch in Europa und woanders zugelassenen Präparaten bekommen haben. Wegen des von 4,7 auf über 12 Monate fast verdreifachten progressionsfreien Überlebens – bei einer Hazard Ratio von 0,47 – ist das für uns ein hochwirksames Präparat. Das sehen wir an den Remissionsraten. Der Unterschied in der kritischen Population hier aus der Zulassungsstudie ist ebenfalls ein Wert, der um absolut 20 Prozent höher liegt als in der Vergleichsgruppe. Das zeigt schon, dass das nicht ein Me-too-Präparat ist, das man auch einsetzen kann, sondern das hat eine eigene Wirksamkeit. Daher haben wir unsere Formulierung so gewählt. Wir denken, es ist ein wirksames Präparat. Wir glauben aber leider, dass hier das Overall Survival trotz aller kritischen Anmerkungen, die uns auch bewusst sind, nicht geeignet ist als alleiniger Endpunkt.

Wir gestehen natürlich zu – das ist der Punkt, den wir früher schon gemacht haben –, dass progressionsfreies Überleben, alleine wenn die Laborwerte etwas schlechter sind, nicht ausreicht. Das ist so wie bei den RECIST-Kriterien. Wenn der Tumor um 0,5 cm größer wird, die Patienten nicht krank sind, dann muss man PFS nicht in jedem Falle klinisch werten. Beim multiplen Myelom im dritten und vierten Rezidiv ist, wenn der Progress da ist, das heißt, die Laborwerte schlechter werden, in sehr kurzer Zeit wieder mit Krankheit zu rechnen. Das heißt, für uns ist progressionsfreies Überleben in diesem Fall dann auch mit einem Wechsel der Therapie assoziiert. Wir schauen nicht nur auf Laborwerte, dass das Paraprotein steigt, sondern die Leute werden krank, und dafür haben wir Kriterien. Das ist beim multiplen Myelom und in dieser Krankheitssituation sicherlich eine Besonderheit. Aber die Zeit zwischen Anstieg des Paraproteins und wirklich wieder Kranksein ist ganz kurz. Deswegen glauben wir, dass PFS ein vernünftiger Endpunkt ist, weil er mit klinischer Symptomatik und für uns mit Therapiewechsel assoziiert ist. Darauf stützen wir unsere Einschätzung, dass es ein wertvolles Präparat ist – trotz der Diskussion, die wir haben, dass wir nicht wissen, wo auf Dauer die Sequenz ist, und obwohl das Overall Survival nicht verlängert ist.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Vielleicht noch zur Ergänzung. Für mich ist es ein neues Präparat mit hohem klinischem Nutzen, weil es ein völlig neues Wirkprinzip umsetzt – Histon-Deacetylase, Inhibition, epigenetische Modulation –, ein Prinzip, das in Kombination mit einer Reihe von derzeit schon verfügbaren Medikamenten in der Behandlung des multiplen Myeloms sehr attraktiv ist. – Dies zum einen zum Wirkprinzip: sehr attraktiv und eine ideale Ergänzung zu einer Reihe von anderen neuen Substanzen.

Zweitens. Das Ansprechen war deutlich verbessert. Eine CR-Rate von 8 auf 22 Prozent erhöht, progressionsfreies Überleben signifikant um 7,8 Monate verlängert. Ich gebe zu, das Overall Survival hat mit den 6 Monaten die Signifikanz nicht erreicht. Aber ich denke, das liegt auch an dem Design und an der Durchführung der Studie. Diese Studie wurde weltweit durchgeführt. Weltweit stehen eine Reihe von Medikamenten in bestimmten Ländern einfach nicht zur Verfügung. Das heißt, die Salvage, die Therapie im Rückfall, war in den verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich. Von daher muss ich sagen, es wäre extrem unfair, in einer Studie eine Substanz auf Overall Survival zu testen, die in unterschiedlichen Ländern mit sehr unterschiedlicher Verfügbarkeit von Medikamenten durchgeführt wurde. In der Myelomszene geht man zunehmend vom Overall Survival ab, weil einfach die Fülle von neuen Medikamenten so groß ist, dass man die nächsten Therapiesequenzen von vornherein festlegen müsste, um Overall Survival wirklich vernünftig messen zu können. Wenn unterschiedliche Länder einbezogen sind, bei denen die Verfügbarkeit neuer Medikamente sehr unterschiedlich ist, wird es extrem schwierig.

Für mich ist es eine wichtige neue Substanz, mit dem deutlichen Vorteil: Ansprechen, Ansprechqualität und auch im progressionsfreien Überleben.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Ich möchte das Gesagte von wissenschaftlicher Seite unterstützen. Wichtig ist, zu betonen, dass wir sehr gut wissen, dass rezidierte Myelompatienten einen sehr hohen Bedarf an neuen therapeutischen Optionen haben. Wir sehen, dass die erwähnten sogenannten noch neuen Substanzen Bortezomib und Lenalidomid zunehmend bereits in der ersten Therapielinie gegeben werden. So brauchen wir für die Rückfallpatienten weiterhin gute und effektive therapeutische Optionen.

Zum Punkt PFS möchte ich noch ergänzen, dass es sehr gute Untersuchungen beim Myelom gibt, dass Patienten sofort eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität haben, wenn das Rezidiv eintritt. Auch werden Krankenhausressourcen, sobald es zum Rezidiv kommt, aufgrund der Symptomatik und auch der zunehmend dann wieder auftretenden Infektionen schlagartig deutlich mehr genutzt.

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

**Herr Müller:** Ich hätte dazu eine Frage vielleicht auch an die Firma. Haben Sie denn Daten nach dem Progress erhoben, und können Sie sagen, welche Folgetherapien eingesetzt wurden? Jetzt wird diskutiert, dass offenbar die Folgentherapien den OS-Vorteil quasi verdünnt haben. Können Sie uns dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Reinhard (Novartis Pharma):** Ja, wir haben solche Daten erhoben. Was wir gesehen haben, ist – vor allen Dingen beim Overall Survival –, dass von den Patienten im Panobinostat-Arm ungefähr nur die Hälfte im Gegensatz zu zwei Dritteln der Patienten im Placebo-Arm eine anschließende wirksame Therapie anscheinend bekommen haben, was nicht heißt, dass die Therapie vorher nicht wirksam war, was aber den Überschneidungspunkt im Overall Survival gegebenenfalls erklären könnte. Ungefähr 35 Patienten im Panobinostat-Arm haben eine Anschlusstherapie bekommen, im Gegensatz zu 66 Patienten im Placebo-Arm. Diese Therapien waren unter anderem die Imide, Stimulanzen, Steroide, aber zum Teil auch unterschiedlich zwischen den beiden Armen. Wenn Sie das genau aufgeschlüsselt haben wollen, könnten wir das noch nachreichen.

**Herr Müller:** Das ist mir noch nicht so ganz klar, denn die Sachverständigen haben eben gesagt, dass es möglicherweise auf die neuen Substanzen zurückzuführen ist. Jetzt sagen Sie: Alkylanzien.

Das ist jetzt nicht neu. Wie können Sie denn jetzt zeigen, dass das dadurch verdünnt wird, dass wir tatsächlich in Ländern neue Substanzen bekommen haben, die den Overall-Survival-Effekt verdünnt haben? Denn die Substanzen, die Sie jetzt genannt haben, sind keine neuen Substanzen.

**Frau Dr. Reinhard (Novartis Pharma):** Genau. In der Stellungnahme ist aber noch einmal dezidiert dargestellt, welche Substanzen genommen wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Holler, bitte.

**Herr Dr. Holler (Novartis Pharma):** Ganz kurz zur Ergänzung. Darunter waren nicht nur Altsubstanzen, wie Steroide oder Alkylanzien. Imide sind zum Einsatz gekommen, Bortezomib, zusätzlich monoklonale Antikörper, teilweise auch autologe Stammzelltransplantation. Es sind also eine Reihe unterschiedlicher Optionen, die zum Einsatz kamen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich hätte zum Endpunkt behandlungsfreie Zeit die Frage, wie sie vonseiten der Stellungnehmer eingeschätzt wird. Für mich persönlich ist es ein neuer Endpunkt, den die Fachberatung Medizin von der Patientenrelevanz her recht positiv beurteilt hat. Ich hätte gerne gewusst, wie es von Ihrer Seite betrachtet wird.

An den pU: Sie haben die Zahlen in der schriftlichen Stellungnahme jetzt zwar vorgelegt, aber keine Signifikanzberechnungen dazu durchgeführt. Warum nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das Thema therapiefreie Zeit ist für uns von hoher Relevanz, weil wir davon ausgehen, dass in den danach folgenden Therapien – das ist eben schon genannt worden – auch wieder Alkylanzien eingesetzt werden könnten, die aber ein hohes Risiko für Übelkeit haben, patientenbelastend sind. Wir sind ganz unglücklich – das betrifft aber nicht diese Studie alleine –, dass die Postprogressionstherapie leider in der Regel in den Studien nicht bezüglich der Lebensqualität erfasst wird. Das heißt, wir sitzen dann hier und sagen, wir wissen, dass die Leute wieder Erbrechen haben und dass es ihnen nicht gut geht. Frau Weisel hat ihr Licht ein wenig unter den Scheffel gestellt, weil die Untersuchung zur Lebensqualität im Progress und den Kosten auch von ihr publiziert worden ist. Wir wissen, dass die Patienten, die einen Progress haben, dann schlechte Lebensqualität haben, aber es ist in der Studie nicht erfasst. Insofern: Wenn Sie nach Daten fragen, so habe ich die nicht. Wir können nur die allgemeine klinische Aussage machen, dass wir das wissen. Aber hier ist es leider nicht über den Progress hinaus erfasst worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Der pU? – Bitte schön, Frau Weiß.

**Frau Dr. Weiß (Novartis Pharma):** Vielleicht kann ich kurz erläutern, wie der Endpunkt therapiefreies Intervall bestimmt worden ist. Die Basis ist, dass man die Überlebenszeiten unterteilt, in diesem Fall die Zeit bis zum Progress, also das PFS unterteilt in die Zeit unter Therapie, die mehr oder weniger fest vorgegeben war, bis auf die erlaubten Unterbrechungen, und die Zeit in der Folge, die dann nicht unter Therapie gewesen ist. Diese beiden Zeiten hat man differenziert und hat dann nach den Regeln, die man bei Survival-Analysen auch sonst angewendet – sprich: ein Event wurde erreicht, also Progress, oder eine Zensurierung wurde vorgenommen –, unterteilt und hat auf Basis dessen dann die Therapiezeit und die therapiefreie Zeit voneinander differenzieren können. Dann ist am Ende eine mittlere therapiefreie Zeit mit dem entsprechenden Konfidenzintervall für die beiden Gruppen berech-

net worden. Es ist eine methodische Frage, dass da kein Signifikanztest berechnet worden ist. Man kann aber durchaus die beiden Mittelwerte mit den Konfidenzintervallen einander gegenüberstellen, um eine Bewertung des Unterschieds zumindest qualitativ vorzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frage beantwortet, Frau Wenzel-Seifert? – Herr Kulig, bitte.

**Herr Dr. Kulig:** Ich möchte auf den Endpunkt progressionsfreies Überleben bzw. auf klinische Symptome und auf die Patientenrelevanz zurückkommen. Mir ist die Bedeutung noch nicht so ganz einsichtig. In der Studie war es so, dass zuerst klinische Zeichen festgestellt wurden und dann die Messung der progressionsfreien Zeit initiiert wurde. Was für klinische Zeichen sind denn das? Wir haben gerade von Frau Weisel gehört, dass, wenn ein Rezidiv – das ist wohl eine Progression – eintritt, das mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. Woran machen Sie das fest? Da müssten sich für mich wirklich auch Symptome ergeben; denn in der Studie hat sich bei Schmerzen nichts gezeigt. Sie haben jetzt andere Dinge, vielleicht Müdigkeit, gemessen. Was also tritt bei den Patienten auf? All dies, einen positiven Effekt, haben wir in der Studie nicht sehen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Professor Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Wenn Sie die Myelomtherapie in der Effektivität dokumentieren, dann wird die Progression nach IMWG-Kriterien festgelegt. Das ist bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten der serologische Nachweis eines bestimmten Anstiegs des monoklonalen Proteins im Serum oder im Urin, dann Zunahme an Knochenmarkinfiltration, kann aber auch die symptomatische Erkrankung sein. Zum Beispiel reicht eine neue Osteolyse in der Detektion als Knochenerkrankung aus, um eine Progression zu definieren. Ist es eine serologische Progression, muss das bestätigt werden. Liegt ein Symptom vor, radiologisch messbar, reicht die einmalige Dokumentation aus. In diesem Moment triggert die Progression den primären Endpunkt. Wir wissen, dass, wenn dieser primäre Endpunkt in einer Studie getriggert wird, Patienten durchaus noch nichts davon merken können. Wir wissen aber auch, dass Patienten mit rezidiertem Myelom dann sehr rasch wieder Symptome bekommen. Diese können dann schwerwiegend sein. Uns erlaubt eine frühe Detektion auch ein frühzeitiges Eingreifen. Es gibt zum Beispiel Patienten, die werden in jedem Rezidiv niereninsuffizient, eine Dialyse kann drohen. Wenn Sie dann frühzeitig die Progression dokumentieren, können Sie auch vor der richtigen Symptomatik wieder eingreifen. Das macht den Endpunkt auch so klinisch relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kulig.

**Herr Dr. Kulig:** Osteolyse haben Sie zum Beispiel genannt. Das wäre als erste Maßnahme eher etwas Bildgebendes. Ich frage nach, was Sie unter klinischen Zeichen verstehen. Ich hätte jetzt etwas für den Patienten Spürbares darunter verstanden. Mit Klinik meinen Sie jetzt Osteolyse, bildgebend oder andere Laborparameter, die Sie genannt haben, aber nichts, was jetzt wirklich patientenrelevant symptomatisch wäre.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Grundsätzlich gibt es den klinischen Progress. Da bekommen die Patienten Knochenschmerzen. Osteolysen, die man neu detektieren kann, gehen häufig mit Knochenschmerzen einher, die Patienten werden zunehmend müder, abgeschlagen, generieren Infektionen, haben Symptome durch die Blutarmut, die Anämie, können zunehmend Niereninsuffizienz mit den Begleitkomplikationen entwickeln. Das ist ein symptomatisches Myelomrezidiv. Dem geht das serologisch dokumentierte oft voraus, aber es ist ein relativ kurzes Zeitintervall, das dazwischenliegt. Aber der Patient merkt jede Progression körperlich.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Ich wollte es einfach noch einmal bestätigen. Gerade beim Patienten mit fortgeschrittenem multiplem Myelom, der in der fortgeschrittenen Linie seiner Therapie ist, ist das Zeitintervall zwischen serologischem Progress und Auftreten von Symptomen meist extrem kurz. Ich würde sogar behaupten, dass bei einem Teil der Patienten der Patient mit seiner Symptomatik kommt und wir dann den Progress serologisch bestätigen. Ich kann nur unterstreichen, was Frau Weisel gerade gesagt hat. Diese Patienten kommen häufig mit Anämie, mit Niereninsuffizienz, mit Fieber, die haben häufig auch B-Symptomatik in einer fortgeschrittenen Situation ihres Myeloms, wo sie extrem unter dem Progress leiden. Knochenschmerzen sind bei diesen Patienten sehr häufig. Meine Erfahrung ist schon die, dass bei den Patienten, bei denen wir serologisch den Progress dokumentieren, sehr rasch auch die klinische Symptomatik hinzukommt.

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

**Herr Dr. Mayer:** Da hätte ich eine Nachfrage. Frau Weisel hat gerade gesagt, dass eigentlich jeder Patient den Progress merkt. Ich verstehe aber nicht, warum in dem Zusammenhang, den Sie gerade genannt haben, der serologische Progress so wichtig ist. Wenn das PFS alleine, also die serologische Konversion oder letztlich die Progredienz, hochrelevant ist, dann dürfte in der praktischen Anwendung eigentlich kein Patient den Progress merken, weil Sie immer proaktiv etwas ändern. Aber es scheint, so wie ich Ihre Aussage eben verstanden habe, dann doch nicht möglich zu sein. Jeder Patient merkt doch eigentlich das Rezidiv, so wie Sie es gerade gesagt haben. Das heißt, da gibt es eine gewisse Diskrepanz. Ist es in der praktischen Situation, der Klinik, heutzutage so, dass man Patienten im Rezidiv symptomfrei hält oder halten kann? Das hatte ich eher nicht so aufgefasst.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Ja, durchaus. Bei einer kontrollierten Myelomerkrankung, auch im Rezidiv, kann der Patient durchaus symptomfrei werden. Es gibt Patienten, die ins Arbeitsleben zurückkehren, die einen sehr normalen Alltag führen können. Die Progression muss objektiviert werden. Das ist ganz wichtig. Beim Myelom ist es kompliziert, weil wir oft mit Surrogatparametern umgehen. Wir schauen der Erkrankung selten direkt ins Auge. Wir müssen deswegen M-Proteine, die monoklonalen Proteine, messen und müssen so ein Fortschreiten objektiv dokumentieren. Das ist ganz wichtig, vor allen Dingen wenn wir klinische Studien durchführen. Dafür gibt es diese festgelegten internationalen Kriterien.

Wenn die Erkrankung, selbst wenn sie nicht vollständig unterdrückt war, von der klinischen Kontrolle in einen Progress übergeht, dann spürt das der Patient sehr rasch. Sie sehen es dem Patienten oft schon an. Wenn Sie in die Sitzgruppe schauen und Ihre Patienten kennen, dann sehen Sie ihm den Progress quasi an. Das bringt einen Patienten klinisch einfach in eine deutlich andere Situation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Das heißt doch, dass man parallel Symptome erheben kann. Es widerspricht eigentlich der These, dass PFS alleine patientenrelevant ist, wenn Sie sagen, dass Sie einen Patienten, der einen Progress hat, identifizieren können, dass Sie sehen, dass er Symptome hat. Sie können ihn praktisch im Progress nicht symptomfrei halten. Das heißt, er bekommt seine Symptome. Im Rahmen einer Studie müsste man neben einer deutlichen Verbesserung des PFS doch auch begleitende Symptome erheben können, wenn das trotzdem auftritt.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Für mich macht das diesen Endpunkt so relevant, weil eine Kontrolle der Erkrankung für den Patienten einen Vorteil hat. In dem Moment, wo der primäre Endpunkt Progression erreicht ist, bedeutet das nicht nur auf dem Papier eine Progression, sondern auch für den Patienten eine Einschränkung seiner Gesundheit und seines Befindens. Es macht diesen Endpunkt so relevant, weil der Patient in der Zeit der kontrollierten Erkrankung ein ganz anderes Leben führen kann, als wenn Sie die Therapie wechseln müssen, was ja passiert, wenn der Endpunkt PFS erreicht ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Ergänzung, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht zur Übersetzung. Der einzige homogene Parameter, der von allen Patienten gleich erhoben werden kann, ist das Paraprotein, das sind die Laborwerte. Das ist das, was PFS triggert und was wir in allen Studien gleich machen, damit wir die Substanzen irgendwann vergleichen können. Worauf Sie hinauswollen, ist: Die ganz standardisierten Kriterien für multiples Myelom, die sogenannten CRAB-Kriterien, sind alleine vier. Bei 70 Patienten in jedem Arm können Sie nicht erwarten, dass einer von denen in einer solchen Studie signifikant wird. Es wird nichts herauskommen. Wenn Sie dann noch die Lebensqualität nehmen, wenn einer Fatigue und einer Knochenschmerzen hat, werden Sie bei keinem Parameter bei einer solch kleinen Subgruppe eine Signifikanz herausrechnen können. Ich glaube, es ist richtig, dass wir einen Parameter haben, auf den wir uns zumindest alle einigen können, und das ist der objektive, das sind die Laborparameter. Wenn wir eine Studie mit 1.000 Patienten hätten, würde sicher auch Fatigue herauskommen, weil Fatigue mit Anämie und Niereninsuffizienz mit Fatigue korreliert. Das können wir bei 70 Patienten in jedem Arm nicht erwarten.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Was ich fragen wollte, wurde teilweise schon diskutiert. Vielleicht an den pU eine ergänzende Frage. Ich habe es so verstanden, dass im Falle von Progress sehr früh eingegriffen wird, um Symptomatik zu vermindern, Lebensqualität zu erhalten, und dass das in der Regel auch gelingt. Es ist praktisch möglich, entsprechende Verschlechterungen der Symptomatik usw. zu verhindern, die sonst eintreten würden. Abgesehen von der geringen Patientenzahl, die auf die Zulassung, die für eine sehr späte Therapielinie erfolgt ist, zurückzuführen ist: An irgendeiner Stelle hätte man das sehen können. Ich habe das jetzt schon so verstanden, am ehesten wäre da doch die Lebensqualität, weil die sozusagen alles abbildet, wenn es da Unterschiede gibt. Symptome, auch soziale Funktionen, möglicherweise Arbeitsfähigkeit hatten Sie angesprochen.

Eine Frage an Novartis. Wir haben in der Gesamtstudie, die doch sehr viel größer war, ich will einmal sagen, sehr bescheidene Rücklaufquoten. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Die liegen deutlich unter 50 Prozent, weit unter dem, was wir sonst erwarten würden. Es wäre schön gewesen, man hätte das, was jetzt postuliert wird, in der Gesamtschau irgendwo sehen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Claus, bitte.

**Herr Dr. Claus (Novartis Pharma):** Da sprechen Sie einen relevanten Punkt an. Es ist so gewesen, dass die Studie darauf ausgelegt war, die Lebensqualität unter Behandlung zu erfassen. Durch die höheren Abbruchraten, sei es durch Progress oder auch durch Toxizitäten bedingt, ist in gewisser Weise die Lücke beim Follow-up entstanden. Wir sehen es auch als Manko dieser Studie an. Es sind derzeit Diskussionen im Gange, dort eine weitere Studie aufzusetzen, um genau das zu hinterfragen,

also Lebensqualität abzubilden, auch vor dem Hintergrund der Lebensqualität unter Behandlung versus der Lebensqualität unter der behandlungsfreien Zeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich muss kurz nachhaken. Sie überlegen jetzt, da noch Daten zu erfassen, oder beziehen Sie sich auf die einarmige Phase-IIIb-Studie für 2017, die schon angelaufen ist?

**Herr Dr. Claus (Novartis Pharma):** Nein. Das hat jetzt keinen Bezug zu dieser einarmigen Studie, sondern wir überlegen völlig separat, wie wir – wegen der hohen Wertigkeit, die unbenommen ist – zu dem Gesichtspunkt der Lebensqualität weitere Daten erfassen können.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Es ist noch nicht so konkret, dass Sie sagen können, dann und dann wäre möglicherweise damit zu rechnen?

**Herr Dr. Claus (Novartis Pharma):** Nein.

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

**Herr Wenzel:** Frau Müller hat mir die Frage, die ich stellen wollte, glücklicherweise schon vorweggenommen. Trotzdem an dieser Stelle eine Nachfrage. Was mir auch aufgefallen ist, ist, dass sich die Rücklaufquoten vom Beginn bis zum Ende der Studien sehr unterscheiden. Am Anfang gab es 98 Prozent Rückläufe, und nachher lagen die nur noch zwischen 30 und 40 Prozent. Gibt es dafür eine Erklärung?

**Herr Dr. Claus (Novartis Pharma):** Wie eben schon ausgeführt, Sie müssen sich das so vorstellen: Unter Studienmedikation war der Patient eng an sein Zentrum gebunden, wo die Medikation, die intravenöse Gabe von Bortezomib, erfolgte. Wenn er am Zentrum war, hat er sicher für einen positiveren Rücklauf dieser Instrumente gesorgt. Wie eben schon erwähnt, die höheren Abbruchraten führen natürlich auch zu einem Verlust an Besuchen des Patienten im Zentrum und damit einhergehend einem Verlust der Erhebung dieser Parameter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wir haben hier doch eine ganze Reihe von Nachteilen in der Dossierbewertung bei den unerwünschten Ereignissen gesehen. Wir haben Probleme bei gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen und anderen Bereichen. Wie schätzen Sie das aus klinischer Sicht ein? – Herr Professor Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Vielen Dank für die Frage. Ich denke, das ist ein sehr wichtiger Punkt. Aus meiner Sicht gibt es eine ganz klare Erklärung. In dieser Kombination wird Bortezomib, also Velcade, intravenös appliziert. Diese Form der Applikation – das hat sich in der Myelomszene inzwischen herumgesprochen – ist mit einer höheren Toxizität, sowohl Neurotoxizität als auch gastrointestinaler Toxizität, verbunden, sodass man inzwischen das Bortezomib nicht mehr intravenös, sondern subkutan appliziert. Es gibt bereits Nachfolgestudien mit Panobinostat in Kombination mit subkutan verabreichtem Bortezomib, wo die gastrointestinale Toxizität deutlich geringer ist. Ich denke, es ist hier teilweise auch dadurch bedingt, dass eine suboptimale Form der Applikation von Bortezomib gewählt wurde. Ein zweites Argument aus meiner Sicht ist, dass die Studie in einer Reihe von Ländern durchgeführt wurde, die überhaupt keine Erfahrung mit Bortezomib hatten, sodass dort einfach das Nebenwirkungsmanagement, gerade was die gastrointestinale Toxizität angeht, suboptimal war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu, Herr Lack.

**Herr Lack:** Aber es ist doch in beiden Armen Bortezomib gegeben worden. Gibt es da unterschiedliche Applikationsformen, die sich unterscheiden konnten, einmal i. v. und einmal subkutan, oder ist das gleichmäßig verteilt? Die Frage bezog sich ja auf die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dann kann das nicht zwingend die Erklärung sein. Oder habe ich Sie jetzt falsch verstanden?

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Das ist richtig, da haben Sie völlig recht. In beiden Armen ist es intravenös gegeben worden. Aber wir gehen davon aus – da gibt es Nachfolgestudien, die das gezeigt haben –, dass man in beiden Armen und vor allem im Kombinationsarm die Toxizität dann deutlich vermindern kann, wenn das Bortezomib subkutan appliziert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich wollte ich gar nicht selbst etwas sagen. Herr Salwender hat an der Zulassungsstudie teilgenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Salwender hat sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann würde ich ihm es überlassen, weil er an der Zulassungsstudie beteiligt war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Salwender, bitte.

**Herr Dr. Salwender (Asklepios Klinik Altona):** Der eine Punkt wurde von Professor Einsele angesprochen. Man ist jetzt, ich will einmal sagen, vorgewarnt. Man weiß, dass man mit diesen Nebenwirkungen umgehen muss, kann natürlich schon viel aktiver Prophylaxe betreiben. Das ist der eine Punkt. Das Zweite ist: Unsere Studiengruppe, die GMMG, unter Leitung von Professor Goldschmidt in Heidelberg, hat eine Studie über Bortezomib subkutan und intravenös als Erstlinienbehandlung durchgeführt, und da sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen, also gerade die Hauptnebenwirkung, die hier angesprochen wird, auf ein Drittel reduziert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Beziehen sich die Nachteile durch die Applikation i. v. auch auf die anderen Nebenwirkungen, wo es Nachteile gegeben hat, auf die Neutropenien, die febrilen Neutropenien? Da kann ich mir den Zusammenhang jetzt nicht so richtig vorstellen. i. v. ist klar, es flutet schneller an, hat eine hohe Spitzenkonzentration und wirkt dann negativ auf das gastrointestinale System. Aber bei Neutropenien leuchtet mir diese Erklärung nicht ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Da kann ich Ihnen nur zustimmen. Eine Neutropenie wird durch die Applikationsweise nicht beeinflusst. Was ich vielleicht noch zur Ergänzung der beiden Kollegen sagen darf, ist, dass Panobinostat einen gewissen Verstärkereffekt auf Bortezomib hat. Das heißt, wenn Sie die Grundtoxizität des Partners durch eine andere Applikationsart mindern, dann ändert sich die Gesamtkonstellation für die zweite Substanz mit, die dazu verabreicht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das heißt, die Neutropenie ist letztendlich ein Bortezomib-Effekt durch die Verstärkung? So haben Sie das jetzt erläutert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt wird das Eis dünn. Frau Weisel, bitte schön. Versuchen Sie, mit Grandezza darüberzukommen.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Nicht ganz, aber teils. Die gastrointestinale Nebenwirkung ist ein Teil eigenständig durch die Substanz Panobinostat, aber auch ein Teil ganz eigenständige Nebenwirkung von Bortezomib. Zusammen kommt es zu einem gewissen Verstärkereffekt. Bei Neutropenie ist das unbeeinflusst durch sämtliche Begleitmaßnahmen, die Sie treffen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das ist das, was Herr Einsele am Anfang andeutete. Panobinostat kennen wir zwar nicht seit Jahrzehnten, aber schon seit vielen Jahren, und es hat bisher in Studien nicht den Sprung in die klinische Reife geschafft. Das Besondere scheint hier die Synergie mit Bortezomib zu sein. Das ist der Grund, warum es wohl auch nur hier in der Phase-III-Studie erfolgreich ist. Panobinostat alleine würden wir nicht einsetzen. Das würde kaum die Schwelle erreichen, mehr Remissionen, mehr progressionsfreies Gesamtüberleben zu bekommen. Es gibt einen Synergieeffekt. Insofern ist alles, was Sie jetzt gehört haben, sinnvoll. Je wirksamer Bortezomib ist und je weniger Nebenwirkungen es gibt, desto besser schneidet dann auch der Synergieeffekt von Panobinostat ab. Das andere ist trotzdem richtig. Es macht trotzdem mehr Neutropenien und trotzdem mehr Thrombozytopenien, aber das ist das, was diese Patienten regelhaft seit Beginn ihrer Erkrankung bei allen Blutkontrollen zeigen. Es ist natürlich die hämatologische betriebsblinde Brille. Das Blutbild bekommen wir jedes Mal kontrolliert. Wenn Sie die Daten sehen, stellen Sie fest, dass – was für uns kritisch wäre – die Rate der febrilen Neutropenien nicht kritisch erhöht ist und es auch nicht mehr Therapieabbrüche gibt, sodass wir das als Laborphänomene natürlich wahrnehmen, aber es scheint die Leute nicht kritisch krank zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig.

**Herr Dr. Kulig:** Ich habe noch eine kurze Verständnisfrage zu den initialen Ausführungen von Herrn Holler. Sie hatten gesagt, dass in der Gruppe mit Complete oder Nearly Complete Response das Overall Survival besser war, aber das ist doch ein einarmiger Vergleich. Sie haben sich lediglich die Panobinostat-Gruppe angeschaut und haben dort die beiden Gruppen verglichen. Wir haben jetzt keinen Vergleichsanker, dass wir sagen könnten, dass das nicht auch in der anderen Gruppe der Fall wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Weiß, bitte.

**Frau Dr. Weiß (Novartis Pharma):** Zur Methodik. Das ist eine sogenannte Landmark-Analyse. Da ist es typisch, dass man nicht die beiden Therapiearme miteinander vergleicht, sondern nur den einen Therapiearm, also die Panobinostat-Gruppe, herausnimmt und dann die Response als Kriterium nimmt, in diesem Fall Complete Response oder Nearly Complete Response, im Vergleich zur Partial Response. Dann werden diese beiden Gruppen miteinander verglichen. Das heißt, es findet tatsächlich gar kein Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen statt, sondern es wird lediglich vergli-

chen, ob die Complete Response oder Nearly Complete Response besser herauskommt als die Patienten mit der Partial Response. Das hat sich mit der Hazard Ratio von 0,22 bestätigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Kulig? – Dann Herr Müller, bitte.

**Herr Müller:** Ich möchte zum Abschluss noch einmal bohren, und zwar beim Overall Survival. Wir haben einen finalen dritten Datenschnitt von der Firma in der Stellungnahme bekommen, und die Ergebnisse sind für Panobinostat tendenziell eher schlechter. Wir sehen jetzt eine Hazard Ratio von 1,01 und in der Zeit vom zweiten Datenschnitt deutlich mehr Ereignisse in der Panobinostat-Gruppe. Wenn eine Substanz am dritten Datenschnitt überhaupt keinen Überlebensvorteil zeigt und bei einer Hazard Ratio von 1,01 auch keine Tendenz zu erkennen ist: Könnten Sie doch noch einmal einen Versuch machen, das zu erklären? Es ist doch schon ein starkes Argument, wenn die Patienten beim Überleben überhaupt nicht profitieren, und das bei schweren Nebenwirkungen, wie wir gerade gehört haben. Wo ist dann tatsächlich der Vorteil für die Patienten?

**Frau Dr. Reinhard (Novartis Pharma):** Ich möchte auf das hinweisen, was vorhin schon andiskutiert oder sogar schon mehr als andiskutiert worden ist, dass natürlich dieselbe Therapie, die sich anschließt, Grund dafür ist, dass die Patienten einer weiteren aktiven Therapie unterzogen werden, weil sie Progress erleiden, und dass sich das in einem Schnitt im Overall Survival widerspiegelt. Was Frau Weiß eben schon methodisch erklärt hat, hebt aber noch einmal hervor, dass wir durchaus eine signifikant erhöhte Rate, nämlich 2,7-mal mehr komplette oder fast komplette Response im Panobinostat-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm haben. Bei dieser Gruppe sieht man dezidiert, dass die durchaus einen hohen Vorteil beim Overall Survival haben. Da wurde der Betrachtungszeitraum, der mediane Overall Survival für die CR- bzw. nCR-Patienten im Vergleich zu dem PR-Patienten nicht erreicht, bei denen man sieht, dass das Overall Survival bei ungefähr 25 Monaten liegt.

Es gibt publizierte Daten von Niesvizky und Kollegen, die zeigen, dass die Ansprechrate sehr wohl mit dem Overall Survival korreliert. Das konnten wir mit den Landmark-Analysen genauso zeigen.

**Herr Müller:** Sie machen doch auch bei den Panobinostat-Patienten eine Salvage-Therapie? Ich muss wirklich noch einmal etwas sagen. Natürlich behandeln Sie alle Patienten, wenn sie einen Rückfall oder einen Progress haben, mit einer weiteren Therapie. Warum ist das dann im dritten Datenschnitt noch einmal schlechter geworden? Eine Hazard Ratio von 1,01 ist jetzt nicht gerade ein starkes Argument, dass Sie eine Substanz einsetzen, die dem Patienten stärkere Nebenwirkungen verursacht. Die Korrelation, die Sie jetzt aus einer anderen Quelle zitieren, müsste sich auch hier irgendwie zeigen. Hier geht es um den Zusatznutzen einer neuen Substanz. Natürlich würden Sie Salvage-Therapien in beiden Armen machen. Irgendwo muss sich der Vorteil der Substanz, die Sie einsetzen, am Ende auch für den Patienten zeigen. Ist das eine Frage der Power? Woran liegt das?

**Frau Dr. Reinhard (Novartis Pharma):** Zu den operationellen Sachen würde ich auf meine Kollegin verweisen. Natürlich haben Sie recht, dass alle Patienten, die progredient sind, eine Salvage-Therapie bekommen. Aber was gezeigt worden ist, ist im Prinzip der klinisch signifikante Unterschied im PFS, also die Patienten, die Panobinostat im Panobinostat-Arm initial erhalten, haben ein längeres PFS und werden sozusagen später progredient. Das, was ich anfänglich gesagt hatte, ist, dass eben 66 Prozent der Patienten, die im Placebo-Arm waren, eine weiterführende antineoplastische Therapie in diesem Zeitraum erhalten haben, wohingegen im Panobinostat-Arm das ungefähr 35 Prozent erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer ergänzt? – Frau Weiß.

**Frau Dr. Weiß (Novartis Pharma):** Ich kann nur unterstützen, was die Kollegen gesagt hat. Darüber hinaus darf man natürlich nicht aus den Augen verlieren, auch wenn numerisch die Hazard Ratio vielleicht noch ein bisschen schlechter geworden ist, dass sich die Fallzahl in unserer Subgruppe grundsätzlich deutlich unter den Zahlen bewegt hat, mit denen man überhaupt hätte etwas zeigen können; denn nach der Planung im Prüfplan hätte man erheblich mehr Events gebraucht, um überhaupt einen Vorteil zeigen zu können. Davon sind wir natürlich bekanntermaßen weit weg. Dass die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt eine Therapie bekommen haben und die Patienten im Panobinostat-Arm diese Therapie vielleicht später genauso bekommen haben, fällt aus dem relevanten Zeitraum, der hier betrachtet worden ist, möglicherweise heraus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Salwender, zur Ergänzung.

**Herr Dr. Salwender (Asklepios Klinik Altona):** Ich wollte das aus klinischer Sicht wiederholen dürfen. Wir sprechen über eine chronische Erkrankung, die dadurch geprägt ist, dass der Patient eine Therapie nach der anderen bekommt und irgendwann auf diese Therapien jeweils progredient wird. Vor etwa 20 Jahren war das mediane Überleben dieser Patienten zweieinhalb Jahre. Ein heute neu erkrankter Patient wird im Durchschnitt etwa 8 bis 10 Jahre leben. Wir werden also eine sehr lange Zeit brauchen, bis wir wirklich statistisch signifikant nachweisen können, ob ein einzelner Baustein von vielen – wir sprechen über möglicherweise acht, neun, zehn verschiedene Therapielinien – das Gesamtüberleben am Ende des Tages verändern kann. Daraus eine Unwirksamkeit abzuleiten, finde ich nicht richtig.

Wir haben vorhin viel über PFS gesprochen. Es ist bei dieser Erkrankung nicht so, dass, wenn ein Progress eintritt, unmittelbar die Folge das Ableben des Patienten ist, wie möglicherweise beim Bronchialkarzinom, sondern wir sprechen darüber: Wir haben eine Erkrankung des Knochenmarks und damit vor allem des Knochens. Bei einem Progress messen wir nicht den Tumor selbst, sondern sein Produkt, das Eiweiß, das monoklonale Protein. Wir wissen aber: Wenn die Aktivität des Tumors zunimmt, werden auch die Knochendefekte zunehmen. Die Osteolysen, die vorhin immer wieder angesprochen worden sind, sind Löcher im Knochen. Der Patient hat ein zunehmend größeres Loch zum Beispiel im Wirbelkörper zum Zeitpunkt des Progresses. Angesichts des Risiko, dass, wenn er sich beim heftigen Hinabsteigen der Treppe diesen Wirbelkörper bricht, er heftige Schmerzen hat, behandelt werden muss, der Chirurg sagt, die Wirbelkörper oberhalb und unterhalb sind aber auch bereits mit Knochendefekten versehen, ich kann da gar nicht herangehen, ich kann da gar nicht operieren, der Patient möglicherweise bettlägerig wird, wir ihn mit den Therapien möglicherweise trotzdem noch lange am Leben halten, wird die meines Erachtens größte Problematik dieser Patienten verkannt, nämlich Leiden und Schmerzen, welche wir dadurch verhindern müssen, dass wir die Erkrankung komplett in den Griff bekommen, mit einer kompletten Remission, und das progressionsfreie Überleben verlängern, und das möglicherweise als eine Sequenz von vielen Sequenzen auch mit einer krankheitsfreien Zeit. – Danke.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Was Sie eben vorgetragen haben, geht in Richtung der EMA, die auch argumentiert hat – bei der Zulassung in der späten Therapielinie –, dass ein Unmet Need besteht und man einfach noch eine Option braucht. Dies wollte ich nur ergänzen.

Ich wollte kurz noch etwas zu dem anmerken, was angesprochen wurde. Es geht um die Landmark-Analyse zum Overall Survival, mit der bei der Complete Response im Monat 12 die Relevanz für das Overall Survival dargelegt werden sollte. Das ist ohnehin eine kleine Patientengruppe, das wurde in

Bezug auf die Zulassung schon thematisiert. Es sind eigentlich nur ganz wenige Patienten und wenige Ereignisse. Bei den Patienten mit Complete Response waren es 6 Todesfälle bei 15 Patienten, und in der Partial-Response-Gruppe waren es auch nur 22 Patienten. Wenn Sie vielleicht noch etwas dazu sagen könnten, was man aus der noch einmal kleineren Subgruppe, die Sie herangezogen haben, ableiten kann.

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

**Frau Dr. Reinhard (Novartis Pharma):** Sie haben natürlich recht, diese Patientengruppe war wiederum sehr klein. Ich habe die Zahlen gerade noch einmal nachgeschlagen, weil auch Sie sich eben nicht mehr sicher waren. Ich wollte es nur noch einmal unterstreichen. Im Panobinostat-Arm waren es 16 Patienten, die eine Complete Response bzw. eine Nearly Complete Response hatten, im Vergleich zu 27 Patienten mit einer Partial Response. Das sind die Zahlen, die verglichen worden sind. Natürlich haben Sie recht, dass das kleine Zahlen sind. Ich denke, was man dazu sagen sollte, ist, dass wir die Landmark-Analysen nicht nur zum Zeitpunkt 12 Monate gemacht haben, sondern wir haben 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate gemacht. Alle diese Landmark-Analysen im Panobinostat-Arm zeigen, dass Patienten mit einer CR bzw. nCR einen wirklich deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zu den Patienten haben, die nicht so gut angesprochen haben. Auch wenn man in die Leitlinien für das multiple Myelom und in jede andere Publikation schaut, liest man immer wieder – das unterstützen diese Daten –, dass ein tiefes Ansprechen das Ziel einer jeden Behandlung sein sollte, weil man sieht, dass es mit einem verbesserten Overall Survival korreliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich möchte auf das Overall Survival zurückkommen und den Verdünnungseffekt, der durch die Salvage-Therapie erfolgte, die in den beiden Behandlungsarmen quantitativ unterschiedlich – so habe ich es Ihren Ausführungen entnommen – lief, im Interventionsarm die Hälfte, im Kontrollarm überschlagsmäßig 80 Prozent. Wie kam denn dieser Unterschied zustande?

**Frau Dr. Reinhard (Novartis Pharma):** Ich möchte etwas zu den Zahlen sagen. Es waren 67 Prozent im Placebo-Arm und 36 Prozent im Panobinostat-Arm. Dies erst einmal zu den Zahlen.

Wie kam dieser Unterschied zustande? Wie vorhin schon gesagt wurde, das ist eine internationale Studie. Wie die Patienten dann in der Salvage-Therapie behandelt wurden, lag im Ermessen des Therapeuten. Was wir gesehen haben, ist das längere progressionsfreie Überleben und dass in dieser Zeit, die hier betrachtet wird, natürlich Patienten, die ein PFS, also noch eine Therapiekontrolle hatten und nicht den Bedarf nach einer neuen Therapie hatten, erst später die neue antineoplastische Therapie bekommen haben. So wie eben angedeutet, es ist eine unheilbare Erkrankung. Natürlich wurden auch die Patienten im Panobinostat-Arm behandelt und nicht nur im Placebo-Arm, aber eben zu einem späteren Zeitpunkt.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Kann ich daraus schließen, dass es zwischen den beiden Armen, was die regionale Verteilung angeht, in der Patientenpopulation große Unterschiede gegeben hat?

**Frau Dr. Reinhard (Novartis Pharma):** Ich habe mich vielleicht falsch ausgedrückt. Was ich sagen wollte, ist: Welche Therapie danach gewählt worden ist, das oblag dem entsprechenden behandelnden Arzt, was nicht heißt, dass es da keine Gleichverteilung gab. Diesen Punkt wollte ich nicht machen. Dann habe ich mich vielleicht falsch ausgedrückt.

**Herr Lack:** Noch eine Nachfrage. Ich habe es vorhin so verstanden, dass alle nach Progress weiter behandelt werden. Das heißt, wenn ich PFS festgestellt habe, würde ich davon ausgehen, dass doch in beiden Armen gleichverteilt entschieden wird, eine Weitertherapie zu geben oder nicht, aus welchen Gründen auch immer. Aber diese Imbalance ist doch schon auffällig, oder? Es ist nicht erklärbar durch eine Verlängerung des PFS, denn Sie haben die Verlängerung des PFS bereits festgestellt. Das heißt, der Progress ist da. Das heißt, ich müsste doch dann die Salvage-Therapie in beiden Armen geben, und dann gleichmäßig verteilt. Es ist ein deutlicher Unterschied, was wir jetzt gerade gehört haben. Die Verlängerung des PFS als alleiniger Grund für den Unterschied leuchtet mir nicht ein.

**Frau Dr. Reinhard (Novartis Pharma):** Man betrachtet die Gesamtpopulation in einem gewissen Zeitfenster, und in diesem Zeitfenster hat ein verlängertes PFS natürlich Auswirkungen auch auf die Therapien, die anstehen. Wenn ich also noch eine Therapiekontrolle habe, dann bedarf es keiner neuen Therapie. Erst wenn ich sehe, dass ich aus dem PFS herauskomme, einen Progress erleide, dann bedarf ich einer neuen Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:** Wir sind wieder bei der Frage, welchen Vorteil ein progressionsfreies Überleben für den Patienten hat. Natürlich ist es dann wichtig, sobald er die Progression spürt, aber das ist dann kein Laborparameter, oder ob die Progression, auch wenn er sie noch nicht spürt, dahin führt, dass ich jetzt eine Entscheidung treffe, dass er eine neue Therapie bekommt. Solange ich die Progression nur labormäßig erfasse und es für den Patienten keine Relevanz hat, komme ich auch dahin, dass es für den Patienten nur ein psychologisches Problem ist, wenn ich ihm das mitteile: Deine Laborwerte sind schlechter geworden, aber wir tun eh noch nichts. – Man kommt am Ende zur Lebensqualität, die das abbilden müsste. Wie geht man damit um, wenn man eine Progression labormäßig feststellt, aber noch nicht interveniert und der Patient auch noch keine Beschwerden hat? Ist es in solchen Verfahren dann üblich, das dem Patienten trotzdem mitzuteilen, oder nicht?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Selbstverständlich. Dass sich die Patienten die Laborwerte eher anschauen als der Doktor, das stimmt natürlich nicht. Aber Patienten kennen ihre Werte komplett auswendig, und wenn es der Patient nicht weiß, dann ist es die Ehefrau, die sie genau kennt. Da sind wir völlig ehrlich. Es gibt es nicht mehr, dass sie es nicht wissen. Ich glaube, die kritische Frage ist hier an Novartis: Ist die Dokumentation der Postprogressionstherapie vollständig? Das Argument, das Sie gerade machten, ist, dass möglicherweise eine Gruppe nicht vollständig dokumentiert ist. Das liegt vielleicht daran, dass die erst 8 oder 12 Monate später rezidiert sind, und das müsste entsprechend dokumentiert sein. Wir müssen schauen, ob die Postprogressionszeit in beiden Armen gleich dokumentiert ist. Ich glaube, das ist auch die Frage von Herrn Müller gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Herr Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Das progressionsfreie Überleben – das war gerade die Frage – ist ganz klar dokumentiert, denn das progressionsfreie Überleben ist der Endpunkt der Studie. Von daher muss ganz klar festgelegt werden: Wenn der Patient progredient ist, wird er informiert und wird aus der Studie herausgenommen. Das impliziert aber nicht sofort, dass der Patient am nächsten Tag mit einer neuen Therapie startet. Es gibt dann auch Patienten, die ganz klar sagen: Ich fühle mich noch wohl, meine Krankheit ist noch relativ gut kontrolliert, jetzt warte ich noch

einmal eine gewisse Zeit zu und entscheide mich dann erst für die Therapie. – Aber das progressionsfreie Überleben ist sehr klar definiert und ist auch der klare Endpunkt der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Dr. Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:** Ich darf doch noch eine Nachfrage stellen. Es wird eine Progression labormäßig festgestellt, und der Patient hat keine Beschwerden, würde man trotzdem dem Patienten sagen: Wollen wir jetzt eine neue Therapie machen? Oder gibt es ein Intervall, wo man sagt, man kann das auch noch beobachten, wir müssen nicht gleich therapieren? Das ist die Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Das ist sicher ganz klar. Da gibt es im Studienprotokoll kein festgelegtes Vorgehen. Das heißt, das Vorgehen wird im persönlichen Gespräch zwischen dem betreuenden Arzt und dem Patienten entschieden. Es kann sein, dass der Arzt der Meinung ist, der Patient braucht die Therapie, er wird danach drängen, aber der Patient sagt, ich fühle mich wohl – das habe ich häufiger erlebt –, und wartet noch vier oder sechs Wochen. Von daher ist es so, wie Sie sagen: Der Progress wird zwar dokumentiert, bedeutet aber nicht sofort, dass der Patient in eine weitere Anschlusstherapie geht.

**Herr Dr. Heckemann:** Ich muss noch einmal fragen. Nur weil er die Therapie nicht will oder weil man medizinisch sagt, ich sehe zwar den Progress, aber es wäre noch nicht indiziert, auch wenn der Patient mitmachen würde? Das war doch die Frage. Sie begründen es jetzt damit, dass der Patient es vielleicht nicht will und deshalb nicht therapiert wird. Meine Frage ist: Wird, sobald man einen Progress feststellt, ohne Symptomatik des Patienten, auch in jedem Fall zu einer Therapie geraten?

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Das ist nicht immer so. Wenn der Patient bisher eine sehr stabile Erkrankung gehabt hat, langsam steigende Parameter hat, dann sozusagen den Endpunkt seiner Studie erreicht hat, wird man nicht unbedingt den Patienten drängen, sich einer erneuten Therapie zu unterziehen, wenn er eine immer noch gute Krankheitskontrolle hat.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Ich darf dazu noch ergänzen. Das ist genau der Unterschied, den Sie bei Studienauswertungen zwischen dem progressionsfreien Überleben, PFS, und der Time to next Treatment sehen. Das wird oft separat in großen Zulassungsstudien ausgewertet. In diesem Unterschied bildet sich dann in einer Kaplan-Meier-Kurve genau Ihre Frage ab, nämlich: Wie war die Zeit bis zur dokumentierten Progression, und wie war die Zeit, bis man wirklich wieder gestartet hat? Da ist es manchmal interessant, dass die Kurven nicht gleich sind, sondern tatsächlich divergieren.

Kurz noch zu Ihrer konkreten Frage. Ja, man teilt es eigentlich immer dem Patienten mit. Wir gehen mit den Patienten in ihrer Myelomkrankung gemeinsam einen langen Weg, der von sehr viel Offenheit und Vertrauen geprägt ist. Für einen Patienten ist es auch ganz wichtig, manchmal verkürzt man dann die Kontrollintervalle, um eine Komplikation abfangen zu können, oder der Patient hat noch einen Urlaub vor oder irgendetwas, dass man sich einfach gut abspricht. Ein Patient muss wissen, was in nächster Zeit auf ihn zukommt und wie er sich darauf einstellen kann, auch mit dem sozialen Umfeld. Das spielt dann alles in ein solches Gespräch hinein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe jetzt eine ganz banale Frage, die ist vielleicht doof, aber ich will sie trotzdem stellen. Herr Salwender hatte eben gesagt, es wäre unfair, jetzt von einer Unwirk-

samkeit auszugehen. Darum geht es nicht, Unwirksamkeit unterstellt niemand, es gibt eine Bindungswirkung der Zulassung. Das heißt, dass der hier zur Beurteilung anstehende Wirkstoff wirksam ist. Darüber brauchen wir uns ja gar nicht zu unterhalten. Es geht um die Frage: Ist er der anderen Therapieoption überlegen? Jetzt habe ich als Jurist im bisherigen Verlauf der Diskussion gelernt, dass wir – ich unterstelle einmal, es ist richtig – den Progress verzögern. Gleichzeitig habe ich gelernt, dass es möglicherweise einen Unterschied gibt, Time to next Treatment usw. usf., alles ganz toll. Wenn ich mir aber die beiden Arme anschau, dann stelle ich fest: Hazard Ratio 1,01, beide Gruppen sterben zur gleichen Zeit, unabhängig von der Frage: Haben wir die Zeit des progressionsfreien Überlebens verlängert, ja oder nein? Trotz Nachbehandlung. Ich unterstelle, dass die in beiden Armen zum Zeitpunkt der Feststellung des Progresses adäquat erfolgt ist. Bei dem einen konnte der Progress etwas verzögert werden, bei dem anderen nicht. Der Tod ist aber nach den Daten, die wir vorliegen haben, zum gleichen Zeitpunkt eingetreten.

Das Ganze ist garniert geworden – ich verwende diesen unjuristischen Ausdruck – mit stärkeren unerwünschten Ereignissen, die wir im gastrointestinalen Bereich durch andere Darreichungsformen möglicherweise in den Griff bekommen, die wir aber in anderen Bereichen möglicherweise nicht kompensieren können. Da stellt sich für mich auf die Spitze getrieben die Frage: Wo ist der Vorteil, wenn er sich nicht in der Verlängerung der Überlebenszeit abbildet? Für die Lebensqualität haben wir keine Daten. Sie sagen, wenn ich den Patienten stabil halte und der Progress später kommt und ich dann mit irgendeiner Therapie, die dann wieder mit allerlei Nebenwirkungen verbunden ist, möglicherweise einen, zwei oder drei Monate später beginnen muss, dann hat das für den Patienten einen Vorteil. Das verstehe ich alles. Aber die Lebensqualität ist im Augenblick hier nicht abgebildet und dargestellt.

Da stellt sich für mich die Frage: Was haben wir dann ganz konkret von diesem Vorteil, den wir beim PFS sehen, der sich beim OS in keiner Weise widerspiegelt, der aber – das scheint unstrittig zu sein – mit stärkeren Nebenwirkungen einhergeht? Das ist für mich eigentlich der kriegsentscheidende Punkt, über den wir sprechen, außer der Frage, dass wir eine zusätzliche Therapieoption haben und dass man sicherlich irgendwann auf dem Weg in die Zukunft noch Evidenz generiert. Ob das reicht – wir sprechen hier über ein Orphan, wo es ohnehin eine gesetzliche Fiktion gibt; insofern brauchen wir die Diskussion hier nicht in extenso zu führen –, um einen Mehrwert abzubilden, wenn er dann auf der Basis von Evidenzparametern dargestellt werden müsste, ist mir jedenfalls bis zu dieser Sekunde noch nicht in letzter Konsequenz klargeworden. Aber Sie können mich noch eines Besseren belehren. Wir haben noch ein bisschen Zeit. Da die Rosenmontagszüge abgesagt sind, sind wir hier völlig entspannt. – Ich habe Wortmeldungen von Herrn Salwender und Herrn Wörmann. Sie erklären es mir jetzt, dem Juristen. Wenn Juristen versuchen, Medizinern etwas zu erklären, wird es immer schwierig.

**Herr Dr. Salwender (Asklepios Klinik Altona):** Punkt eins. Sie sagen, selbstverständlich ist die Substanz wirksam. Da stimme ich Ihnen zu. Meine Aussage betraf den Punkt, ob sie wirksam ist auf die Verlängerung des Overall Survival. Da ist natürlich die Frage an die Statistikerin zu stellen, ob eine Studie, die auf PFS gepowert, angelegt und untersucht wird, dieses Zielkriterium, das nicht das primäre Zielkriterium war, überhaupt darstellen kann, vor allem zu diesem Zeitpunkt. Wie ich vorhin ausgeführt habe, sprechen wir über eine chronische Erkrankung, wo eine Substanz nach der anderen unwirksam wird. Wir haben hier eine ganz neue Substanz, zu einem Zeitpunkt, wo wir keine Alternative hatten oder wo ein Bedarf bestand. Wir sprechen nicht über eine Substanz, die es auch beim Myelom gibt, die eine andere Substanz möglicherweise ablöst, möglicherweise wegen geringeren Nebenwirkungen, und diese Ursprungssubstanz dann nicht mehr eingesetzt wird. Wir haben hier etwas komplett Neues, was ich dem Patienten zu einem Zeitpunkt anbieten kann, wo er mit seiner chronischen Erkrankung, mit der er noch lange leben will, einen Bedarf hat. Das ist für mich der aller-

größte Vorteil. Wir sollten nicht auf dem Overall Survival – ich sage einmal – herumzuhacken, sondern das muss der Statistiker sagen. Vor einigen Tagen hat das britische NICE bestätigt, dass der Nutzen auch ohne Overall Survival sichtbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, für Sie ist die zusätzliche Behandlungsalternative ein wesentlicher Punkt?

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Ein ganz wesentlicher, der in der Summe sicherlich dazu beiträgt. Natürlich möchte ich, dass meine Patienten länger leben. Das werden sie auch, davon bin ich fest überzeugt. Die Frage ist an dieser Stelle nur: Konnte diese Studie diesen Unterschied zeigen? Aber das sind zwei verschiedene Sachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, eben. Es gibt auch Leute, die sind von Nux vomica überzeugt. Ob das dann wirkt, ist eine ganz andere Frage. – Herr Wörmann, Sie belehren mich jetzt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste und schwache Punkt: Der Karneval ist für uns nicht so schlimm, viel schlimmer ist, dass viele von uns eine Zeit in den USA waren und der Super Bowl in der letzten Nacht uns etwas mitgenommen hat. Dabei war der langweilig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bei dem Ergebnis muss er langweilig sein.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Auch vorher schon, viele Fehler. – Zum Wissenschaftlichen. Ich glaube, wir wissen nicht, ob die Überlebenszeit durch das Präparat verlängert wird. In Leitlinien würde ich in dieser Situation zurzeit ein „oder“ einführen. Ich kann Panobinostat in der Kombination oder ich kann Pomalidomid oder ich kann Lenalidomid oder ich kann Carfilzomib einsetzen. Der Hauptpunkt, warum ich so zurückhaltend bin, ist: Die kleine Gruppe mit insgesamt 140 Patienten und ganz vielen Variablen nach dem Progress schließt im Moment aus, dass wir eine sichere Aussage zu dem Overall Survival machen können. Dazu müssten wir die große Studie haben. San Miguel et al. haben das gemacht, aber mit 800. Da hat man, glaube ich, vernünftigerweise nicht die gesamte Studie für die Zulassung genommen, weil wirklich in der Tat viele mit Bortezomib und Dexamethason gut zurechtgekommen sind. Ich sehe also eine Unsicherheit, was die Overall-Survival-Daten angeht. Trotzdem – Herr Salwender hat es gut gesagt –, es ist eine hochwirksame Substanz. Ja, es ist gut, sie im Portfolio zu haben, aber zum Overall Survival würde ich mich jetzt nicht aus dem Fenster hängen.

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

**Frau Dr. Weiß (Novartis Pharma):** Ich wollte bestätigen, was Herr Salwender gesagt hat. Natürlich – ich hatte es vorhin schon einmal angesprochen – war die Studie nicht darauf ausgelegt. Es war allerdings ein Key Secondary Endpoint, aber das natürlich bezogen auf die Gesamtpopulation und nicht auf die zulassungsrelevante Subpopulation, die wir hier betrachten. Das heißt, da ist gar nicht zu erwarten, dass ein signifikantes Ergebnis herauskommt. Entsprechend muss man das bewerten. Man sollte auch im Hinterkopf haben, dass das Nichtzeigen eines Vorteils nicht heißt, dass wir eine Gleichheit gezeigt haben – dies nur am Rande. Ich denke, ansonsten haben die Kollegen das hinreichend ausgeführt. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Es gab noch einen offenen Punkt bei den Kosten – das schauen wir uns noch einmal an –: sonstige notwendige GKV-Leistungen. Nur dass Sie nicht den Eindruck haben, das wäre jetzt weg. Da hat das IQWiG in den Kostendarstellungen bestimmte Dinge eingepreist, die nach

Auffassung verschiedener Stellungnehmer der Überprüfung bedürfen. Das werden wir tun. Darüber brauchen wir, glaube ich, hier nicht zu diskutieren. Das würde zu weit führen.

Dann würde ich dem pU die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht kurz zusammenzufassen, was sich hier an neuen oder an vertieften Dingen ergeben hat. Herr Dr. Holler, bitte schön.

**Herr Dr. Holler (Novartis Pharma):** Herr Hecken, vielen herzlichen Dank. – Vielen Dank für die angeregte Diskussion. Wie sich das auch gezeigt hat: Ja, wir haben hier eine höhere Unsicherheit in den Daten einfach aufgrund der kleinen Subpopulation, die zulassungsbedingt im Fokus steht. Kurz unsere Sicht zu der Frage, wo der Zusatznutzen ist. Ich finde das Gesagte sehr einleuchtend. Wir haben gesehen, eine Complete Response oder eine Nearly Complete Response führt offensichtlich zu einem deutlichen Überlebensvorteil. Das, glaube ich, zu erreichen – da haben wir Daten aus der Studie –, ist wahrscheinlich ein sehr wichtiges Ziel bei der Therapie. Das bringt dann auch den erforderlichen OS-Benefit. Das ist wahrscheinlich nur ein Anhaltspunkt, aber das ist, glaube ich, eine Rationale oder Botschaft, die man aus dieser Studie mitnehmen kann. Da, denke ich, liegt der Hauptvorteil für Panobinostat. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Holler. – Herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen haben. Wir werden das jetzt selbstverständlich alles zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Danke, dass Sie da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:17 Uhr